doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.07.044

神经肽 FF 的生物活性研究进展 *

孙瑜隆 马小莉 李迪杰 赵 帆 骞爱荣△

（西北工业大学 生命学院 特殊环境生物物理学研究所

空间生物实验模拟技术国防重点学科实验室 陕西 西安 710072）

摘要：神经肽 FF（neuropeptide FF，NPFF）最初于 1985 年从牛脑中分离得到，是一种哺乳动物体内普遍存在的八肽。NPFF 最早因具有调节阿片镇痛活性而引起关注，而后陆续发现 NPFF 具有多种生理功能，包括调节体温、心血管、神经内分泌、胃肠运动、摄食、抗炎、免疫调节、以及神经保护等。现在认为 NPFF 是一种具有激素样活性的神经递质，因此对其生理功能的深入研究有助于理解 NPFF 在多种生理系统中的作用机制及其潜在多肽药物的研发。本文综述了近年来 NPFF 生物活性的最新研究进展，结合本实验室已有研究基础，重点介绍了 NPFF 在神经内分泌、免疫调节、抗炎、神经保护、及信号通路方面的进展，并展望了 NPFF 类多肽药物今后的发展方向。

关键词：神经肽；NPFF；NPFF 受体；RF9；免疫调节

中图分类号：R392；R335；Q593 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2015)07-1365-04

Advances in the Biological Activity of Neuropeptide FF*

SUN Yu-long, MA Xiao-li, LI Di-jie, ZHAO Fan, QIAN Ai-rong△

(Key Laboratory for Space Bioscience and Biotechnology, Institute of Special Environmental Biophysics, School of Life Sciences, Northwestern Polytechnical University, Xi'an, Shaanxi, 710072, China)

ABSTRACT: Neuropeptide FF (NPFF) was originally isolated from bovine brain in 1985. As an octapeptide, NPFF distributes ubiquitously among mammals. NPFF was initially recognized as an opioid-modulating peptide for its action in regulating opioid analgesic activity, however, later studies show that NPFF has important roles in regulating multiple biological processes, such as body temperature, cardiovascular, neuroendocrine, gastrointestinal motility, feeding, anti-inflammation, immunomodulation, and neuroprotection. Currently, NPFF is considered as a hormone-like neurotransmitter. Hence, a comprehensive understanding on NPFF bioactivity will be helpful for not only the mechanism of NPFF in multiple physical roles but also the potential peptide drug development. In this paper, the latest advances in NPFF bioactivity are reviewed, especially its functions in neuroendocrine, immune regulation, anti-inflammatory, and neuroprotective. Moreover, the research trends for the future are prospected.

Key words: Neuropeptide; NPFF; NPFF receptor; RF9; Immunomodulation

Chinese Library Classification(CLC): R392; R335; Q593 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2015)07-1365-04

前言

二十一世纪是多肽的世纪，研究表明多肽广泛参与调节机体多种生理功能，例如神经内分泌、发育、免疫调节、抗炎等过程。目前全球已有超过 60 多种多肽药物批准上市，多肽药物市场以其 20%的年增长率远远超过总体医药市场 9%的增长率，这说明未来多肽药物市场蕴含巨大的上升空间[1-4]。因此在多肽类制药相关工艺迅速进步的今天，挖掘具有多种生理活性的多肽分子具有积极的上游指导意义。

神经肽 FF（neuropeptide FF, NPFF）是 1985 年从牛丘脑分离而来的八肽（FLFQPQRF-NH2），在哺乳动物中高度保守[5]。NPFF 在中枢及外周神经系统均有分布，在下丘脑的丰度最高[6,7]。NPFF1 受体主要分布在下丘脑和前脑，而 NPFF2 受体主要分布在脊髓、脑干的内脏自主神经核团[6,8-10]。人源 NPFF 由其前体 NPFF precursor 降解而来，NPFF precursor 位于 12 号染色体，由 592 bp（base pair）的 mRNA 翻译成 113 aa（amino acid）的蛋白质，该蛋白质逐步酶解为成熟的 NPFF 八肽形式。截至目前，关于 NPFF 的体内代谢研究较少，Sundblom 等发现健康人体血浆中 NPFF 的生理基础浓度为 2.2± 0.5 pg/mL，且随着时间变化呈现脉冲式波动（14.6± 10.6 pg/mL）[11]。

尽管其曾因具有调节阿片镇痛活性而一度被认为是阿片调节肽，但近年研究发现 NPFF 具有丰富的生理活性，可调节

* 基金项目：国家自然科学基金项目（81401553）；中国博士后科学基金项目（2014M552492）；
中央高校基本科研业务费科研资助项目（3102014JKY15010）；国家重点基础发展规划项目（973 项目）（2011CB710903）；
陕西省博士后科研资助项目

作者简介：孙瑜隆（1982-），男，博士后，主要研究方向：免疫调节肽、骨免疫学，电话：029-88491840，E-mail：yulongsun@nwpu.edu.cn

△通讯作者：骞爱荣，电话：029-88491840，E-mail: qianair@nwpu.edu.cn

（收稿日期：2014-09-04 接受日期：2014-09-30）

包括痛觉、心血管运动、摄食、胃肠运动、抗炎、神经内分泌、免疫细胞、神经保护等广泛生理活性。由于八肽构成的 NPFF 具有生物功能丰富、合成简单、易改造等优势，因此 NPFF 在生理学药理学研究及肽类药物开发中具有重要的研究价值。本文综述 NPFF 近年来生理活性方面的最新研究进展，为深入研究了解 NPFF 活性、作用机制、以及潜在临床应用奠定基础。

1 NPFF 家族

NPFF 属于 RF-amide 肽家族，该家族因其成员 C 末端均带有 Arg-Phe-NH2 结构而得名，其中包括 NPFF、RFRP (RF-amide related peptide, RFRP)、QRFP (pyroglutamylated RF-amide peptide, QRFP)、PrRP (prolactin-releasing peptide, PrRP)、以及 Kisspeptin [12]。NPFF 家族又分为 NPAF 和 NPFF 两种配体，其分别对应的受体 NPFF1 受体和 NPFF2 受体均属于 G 蛋白偶联受体（G protein-coupled receptors, GPCR）[13]。2006 年，Simonin 等报道 RF9 为 NPFF 受体的药理学拮抗剂[14]。

2 NPFF 生物活性

由于 NPFF 的阿片调节活性、镇痛活性、以及心血管调节等已经得到较深入研究且近期已被集中综述整理[12,15-18]，因此本文重点介绍 NPFF 的新近发现的生物活性，例如免疫调节、抗炎、神经内分泌、信号通路、及其神经保护活性。

2.1 NPFF 免疫调节及抗炎活性

1992 年，Minault 等人发现 T 细胞表面具有 NPFF 结合位点[19]，随后 Lecron 等发现 NPFF 可以调节 T 细胞活性[20]。在角叉菜胶引起的大鼠炎症模型上，脊髓部位 NPFF2 受体的表达显著升高[21]；在肠炎大鼠模型上，脑桥部位 NPFF2 受体的表达明显上调[22]。近期，笔者采用小鼠原代腹腔巨噬细胞和小鼠巨噬细胞系 RAW264.7 细胞研究发现，这两种细胞上均存在功能性 NPFF2 受体的天然表达 [23]；NPFF 降低脂多糖（lipopolysaccharide, LPS）刺激引起胞内炎症因子一氧化氮（nitric oxide, NO）的浓度及 NF-κ B 信号通路的激活；以及减轻角叉菜胶引起的小鼠足肿，进一步证明 NPFF 具有抗炎活性[24]。最近，Sahana 等在利用乳牛进行基因组水平单核苷酸多态性分析后发现，患有乳腺炎的乳牛中 NPFF2 受体的表达明显升高，表明 NPFF 系统可能参与此类炎症[25]，这从侧面提示 NPFF 系统参与体内抗炎过程。

2.2 NPFF 神经内分泌活性

NPFF 对神经内分泌系统的调节与下丘脑室旁核（paraventricular nucleus, PVN）神经元关系密切。PVN 神经元是调节中枢神经内分泌活动的关键神经核团。Jhamandas 等采用大鼠下丘脑切片细胞电生理实验发现，NPFF 可增强 PVN 通过γ- 氨基丁酸（γ-aminobutyric acid, GABA）神经通路向外界发出的抑制性突触传递[26]，并抵消经由 GABA 神经通路向 PVN 传递的抑制性突触传递，从而调节体内神经激素的分泌[16]。最近，Leó n 等人发现敲除 NPFF1 受体的小鼠体内促黄体生成素（luteinizing hormone, LH）水平显著升高，并且对体内激素反馈调节也发生明显变化，进一步显示 NPFF 系统在体内神经内分泌调节具有重要的作用[27]。然而，由于目前尚缺乏公认的对 NPFF1 受体和 NPFF2 受体的高选择性抑制剂，因此 NPFF 受体亚型各自的功能仍有待于进一步研究。

2.3 NPFF 神经保护活性

近期，青岛大学谢立信院士研究组针对 NPFF 的神经保护作用开展了研究工作[28]。代云海等首先在 2 型糖尿病小鼠模型（BKS.Cg-m+/+Leprdb/J 小鼠）上开展三叉神经节神经营养因子及其受体的差异基因筛选，发现 NPFF 在三叉神经节来源的神经节细胞上有表达且在致病鼠模型中表达明显下调，进一步体外体内实验表明 NPFF 可促进角膜末梢神经损伤恢复、功能修复、及延长三叉神经节细胞体外存活时间。在信号通路方面，NPFF 处理 5 min 可激活小鼠角膜上皮细胞 TKE2 的 ERK 信号通路，这与笔者之前在另一种神经细胞 - 分化的神经母细胞瘤细胞 dSH-SY5Y 上的发现一致[29]。研究显示 NPFF 可能是一种潜在的神经保护因子[28]，本研究进一步从侧面显示 NPFF 可能在神经内分泌系统具有重要的调节作用。

2.4 NPFF 的药理学拮抗剂 RF9 的生理活性

RF9 最初是因为其可以在体外细胞水平有效拮抗 NPFF 受体引起的[35S]GTPγS 信号传导并在动物水平拮抗 NPFF 介导的调节阿片活性，因此被认为是 NPFF 受体药理学拮抗剂[14]。然而，近期研究表明 RF9 对 NPFF 的拮抗具有两面性：即一方面 RF9 可有效拮抗 NPF 介导的一部分生物活性，例如神经内分泌[30]，痛觉传导[14,31]、体温[32]、抗炎[24]、信号转导[23,29]、行为学改变等[33]；另一方面，NPFF 并不能拮抗 NPFF 介导的部分生物学功能，例如摄食[34]。以上研究显示 RF9 对 NPFF 的拮抗作用呈现出复杂的调节作用，可能因不同的生理系统而异[34]。

有趣的是，新近研究表明 RF9 自身具有多种生物活性，例如神经内分泌系统促性腺激素释放[35,36]、下丘脑 - 垂体 - 性腺轴调节[37]、抑制食欲[34]、抗炎[24]、以及信号传导等[23,38]。由此可见，RF9 的这些生物活性的意义甚至不亚于 NPFF 本身，值得深入研究。

3 NPFF 的信号通路

尽管 NPFF 的生理活性的研究受到较多关注，但其信号题通路方面的研究较少。2006 年，Anko 等在人源神经母细胞系 SK-N-MC 上发现天然表达的 NPFF2 受体，并且该受体与 Gi/o 通路偶联且经 NPFF 类似物 (1DMe)NPYF 激活后可引起 MAPK 信号家族 ERK 通路的激活[39]。同年，Chen 等利用重组大鼠 NPFF1 受体质粒的大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤细胞系 PC-12 细胞研究了 NPFF1 受体的信号通路，发现激活 NPFF1 受体后并不能激活 MAPK 家族的 ERK 和 p38 信号通路，以及 PI3K/Akt 通路 [40]。随后笔者在分化的神经母细胞瘤细胞 dSH-SY5Y 上也发现 NPFF2 受体的天然表达，并观察到 NPFF 处理可激活 ERK 和 NF-κ B 信号通路[29]。有趣的是，在随后采用两种巨噬细胞（原代小鼠腹腔巨噬细胞和小鼠腹腔巨噬细胞系 RAW264.7）为模型研究 NPFF 的抗炎活性时，我们发现 NPFF 可抑制致炎因子 LPS 引起 NF-κ B 的转运入核，表明 NPFF 抑制炎症状态下巨噬细胞 NF-κ B 信号通路的激活[24]。这显示 NPFF 可在不同的细胞系和生理状态下对 NF-κ B 信号通路具有不同的调节作用。而在其它研究中，这种同一信号通路（例如 NF-κ B）在不同环境下的差异应答也有报道[41,42]。

4 展望

尽管多肽类小分子具有口服困难、稳定性较低等不足[43]，但其丰富的生物学功能依然使其之具备明显优势。多肽自身具有合成成本低、易于针对其特异性及稳定性展开改造等优点，加之最近将非天然氨基酸引入多肽改造中又取得了良好的效果[44,45]。因此，我们相信随着针对多肽稳定性、口服制剂等技术的进步[46]，多肽类药物的发展必将成为医药领域新的增长点。目前，多肽已被用于肿瘤、糖尿病、HIV 及心血管等疾病的治疗[47-50]，包括免疫调节在内的多种临床应用已成为多肽药物发展的一个新趋势并被寄予厚望[49,51]。

在 NPFF 领域，自从其发现以来，研究者一直致力于通过改造 NPFF 类似配体及受体激动剂来提高其稳定性[52]，并且已经得到取得了长足的发展 [38,53-55]。但是据我们所查，目前针对 NPFF 的多数报道停留在对其生物活性的研究层面，目前尚未见到 NPFF 作为药物治疗方面的临床研究，这也预示着该肽可能具有较大的提升空间。综上所述，随着 NPFF 更多生理功能尤其在免疫调节及神经内分泌方面的发现，以及相应多肽药物相关技术的进步，NPFF 类似的多肽类药物将发挥其重要的潜在临床应用价值。

参 考 文 献(References)

[1] Chanut-Delalande H, Hashimoto Y, Pelissier-Monier A, et al. Pri peptides are mediators of ecdysone for the temporal control of development[J]. Nat Cell Biol, 2014, 16(11): 1035-1044

[2] Millar RP, Newton CL. Current and future applications of GnRH, kisspeptin and neurokinin B analogues[J]. Nat Rev Endocrinol, 2013, 9(8): 451-466

[3] 厉保秋. 多肽药物研究与开发[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011
Li Bao-qiu. Reptide Drugs Research and Development [M]. Beijing: People's Health Press, 2011

[4] 王德心. 活性多肽与药物开发[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2008
Wang De-xin. Peptides and Drug Development [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2008

[5] Yang HY, Fratta W, Majane EA, et al. Isolation, sequencing, synthesis, and pharmacological characterization of two brain neuropeptides that modulate the action of morphine[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1985, 82(22): 7757-7761

[6] Bonini JA, Jones KA, Adham N, et al. Identification and characterization of two G protein-coupled receptors for neuropeptide FF[J]. J Biol Chem, 2000, 275(50): 39324-39331

[7] Liu Q, Guan XM, Martin WJ, et al. Identification and characterization of novel mammalian neuropeptide FF-like peptides that attenuate morphine-induced antinociception [J]. J Biol Chem, 2001, 276(40): 36961-36969

[8] Gouarderes C, Quelven I, Mollereau C, et al. Quantitative autoradiographic distribution of NPFF1 neuropeptide FF receptor in the rat brain and comparison with NPFF2 receptor by using [125I]YVP and [(125I]EYF as selective radioligands [J]. Neuroscience, 2002, 115(2): 349-361

[9] Zeng Z, McDonald TP, Wang R, et al. Neuropeptide FF receptor 2 (NPFF2) is localized to pain-processing regions in the primate spinal cord and the lower level of the medulla oblongata [J]. J Chem Neuroanat, 2003, 25(4): 269-278

[10] Goncharuk V, Zeng Z, Wang R, et al. Distribution of the neuropeptide FF1 receptor (hFF1) in the human hypothalamus and surrounding basal forebrain structures: immunohistochemical study [J]. J Comp Neurol, 2004, 474(4): 487-503

[11] Sundblom DM, Heikman P, Naukkarinen H, et al. Blood concentrations of vasopressin, neuropeptide FF and prolactin are increased by high-dose right unilateral ECT[J]. Peptides, 1999, 20(3): 319-326

[12] Ayachi S, Simonin F. Involvement of Mammalian RF-Amide Peptides and Their Receptors in the Modulation of Nociception in Rodents[J]. Frontiers in endocrinology, 2014, 5: 158

[13] Bray L, Froment C, Pardo P, et al. Identification and Functional Characterization of the Phosphorylation Sites of the Neuropeptide FF NPFF2 Receptor[J]. J Biol Chem, 2014 [Epub ahead of print]

[14] Simonin F, Schmitt M, Laulin JP, et al. RF9, a potent and selective neuropeptide FF receptor antagonist, prevents opioid-induced tolerance associated with hyperalgesia[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(2): 466-471

[15] Mouledous L, Mollereau C, Zajac JM. Opioid-modulating properties of the neuropeptide FF system[J]. Biofactors, 2010, 36(6): 423-429

[16] Jhamandas JH, Goncharuk V. Role of neuropeptide FF in central cardiovascular and neuroendocrine regulation[J]. Frontiers in endocrinology, 2013, 4: 8

[17] Goncharuk VD, Buijs RM, Jhamandas JH, et al. The hypothalamic neuropeptide FF network is impaired in hypertensive patients [J]. Brain and behavior, 2014, 4(4): 453-467

[18] Wang ZL, Fang Q, Han ZL, et al. Opposite effects of neuropeptide FF on central antinociception induced by endomorphin-1 and endomorphin-2 in mice[J]. PLoS ONE, 2014, 9(8): e103773

[19] Minault M, Lecron JC, Labrouche S, et al. Characterization of binding sites for neuropeptide FF on T lymphocytes of the Jurkat cell line[J]. Peptides, 1995, 16(1): 105-111

[20] Lecron JC, Minault M, Allard M, et al. Modulation of human lymphocyte proliferation by FLFQPQRFamide, a FMRFamide-like peptide with anti-opiate properties[J]. J Neuroendocrinol, 1992, 38(1-2): 1-8

[21] Yang HY, Iadarola MJ. Activation of spinal neuropeptide FF and the neuropeptide FF receptor 2 during inflammatory hyperalgesia in rats [J]. Neuroscience, 2003, 118(1): 179-187

[22] Nystedt JM, Lemberg K, Lintunen M, et al. Pain- and morphine-associated transcriptional regulation of neuropeptide FF and the G-protein-coupled NPFF2 receptor gene [J]. Neurobiol Dis, 2004, 16(1): 254-262

[23] Sun YL, Sun T, Zhang XY, et al. NPFF2 Receptor is Involved in the Modulatory Effects of Neuropeptide FF for Macrophage Cell Line[J]. Protein Pept Lett, 2014, 21(5): 490-502

[24] Sun YL, Zhang XY, Sun T, et al. The anti-inflammatory potential of neuropeptide FF in vitro and in vivo [J]. Peptides, 2013, 47(1): 124-132

[25] Sahana G, Guldbrandtsen B, Thomsen B, et al. Genome-wide association study using high-density single nucleotide polymorphism arrays and whole-genome sequences for clinical mastitis traits in dairy cattle [J]. J Dairy Sci, 2014 [Epub ahead of print]

[26] Jhamandas JH, MacTavish D, Harris KH. Neuropeptide FF (NPFF)

control of magnocellular neurosecretory cells of the rat hypothalamic paraventricular nucleus (PVN)[J]. Peptides, 2006, 27(5): 973-979

[27] Leó n S, Garcí a-Galiano D, Ruiz-Pino F, et al. Physiological Roles of Gonadotropin-Inhibitory Hormone Signaling in the Control of Mammalian Reproductive Axis: Studies in the NPFF1 Receptor Null Mouse[J]. Endocrinology, 2014, 155(8): 2953-2965

[28] 代云海. 神经肽 FF 在糖尿病角膜病变中的作用及分子机制研究[D]. 青岛大学, 2014
Dai Yun-hai. Study on the effect of NPFF on diabetic corneal lesions and its molecular mechanism[D]. Qingdao University, 2014

[29] Sun YL, Zhang XY, He N, et al. Neuropeptide FF activates ERK and NF kappa B signal pathways in differentiated SH-SY5Y cells[J]. Peptides, 2012, 38(1): 110-117

[30] Saito TH, Nakane R, Akazome Y, et al. Electrophysiological analysis of the inhibitory effects of FMRFamide-like peptides on the pacemaker activity of gonadotropin-releasing hormone neurons[J]. J Neurophysiol, 2010, 104(6): 3518-3529

[31] Fang Q, Wang YQ, He F, et al. Inhibition of neuropeptide FF (NPFF) -induced hypothermia and anti-morphine analgesia by RF9, a new selective NPFF receptors antagonist [J]. Regul Pept, 2008, 147(1-3): 45-51

[32] Mouledous L, Barthas F, Zajac JM. Opposite control of body temperature by NPFF1 and NPFF2 receptors in mice [J]. Neuropeptides, 2010, 44(5): 453-456

[33] Kotlinska JH, Gibula-Bruzda E, Koltunowska D, et al. Modulation of neuropeptide FF (NPFF) receptors influences the expression of amphetamine-induced conditioned place preference and amphetamine withdrawal anxiety-like behavior in rats [J]. Peptides, 2012, 33(1): 156-163

[34] Maletinska L, Ticha A, Nagelova V, et al. Neuropeptide FF analog RF9 is not an antagonist of NPFF receptor and decreases food intake in mice after its central and peripheral administration [J]. Brain Res, 2013, 1498(1): 33-40

[35] Pineda R, Garcia-Galiano D, Sanchez-Garrido MA, et al. Characterization of the potent gonadotropin-releasing activity of RF9, a selective antagonist of RF-amide-related peptides and neuropeptide FF receptors: physiological and pharmacological implications[J]. Endocrinology, 2010, 151(4): 1902-1913

[36] Caraty A, Blomenrohr M, Vogel GM, et al. RF9 powerfully stimulates gonadotrophin secretion in the ewe: evidence for a seasonal threshold of sensitivity[J]. J Neuroendocrinol, 2012, 24(5): 725-736

[37] Batool A, Naz R, Wazir M, et al. Acute Fasting-Induced Repression of the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis is Reversed by RF-9 Administration in the Adult Male Macaque [J]. Horm Metab Res, 2014 [Epub ahead of print]

[38] Findeisen M, Wurker C, Rathmann D, et al. Selective Mode of Action of Guanidine-Containing Non-Peptides at Human NPFF Receptors[J]. J Med Chem, 2012, 55(13): 6124-6136

[39] Anko ML, Panula P. Regulation of endogenous human NPFF2 receptor by neuropeptide FF in SK-N-MC neuroblastoma cell line [J]. J Neurochem, 2006, 96(2): 573-584

[40] Chen JC, Lee WH, Chen PC, et al. Rat NPFF (1) receptor-mediated signaling: functional comparison of neuropeptide FF (NPFF), FMRFamide and PFR(Tic)amide[J]. Peptides, 2006, 27(5): 1005-1014

[41] Burgess DJ. NF-kappaB shows its beneficial side[J]. Nat Rev Cancer, 2011, 11(12): 832-833

[42] Klein U, Ghosh S. The Two Faces of NF-kappaB Signaling in Cancer Development and Therapy[J]. Cancer Cell, 2011, 20(5): 556-558

[43] Sato AK, Viswanathan M, Kent RB, et al. Therapeutic peptides: technological advances driving peptides into development [J]. Curr Opin Biotechnol, 2006, 17(6): 638-642

[44] Wang Y, Xing Y, Liu X, et al. A new class of highly potent and selective endomorphin-1 analogues containing alpha-methylene-beta-aminopropanoic acids (map) [J]. J Med Chem, 2012, 55 (13): 6224-6236

[45] Liu X, Wang Y, Xing Y, et al. Design, synthesis, and pharmacological characterization of novel endomorphin-1 analogues as extremely potent mu-opioid agonists[J]. J Med Chem, 2013, 56(7): 3102-3114

[46] Akhtar J, Mallaredy V, Dandapat J, et al. PEGylation of an osteoclast inhibitory peptide: suitable candidate for the treatment of osteoporosis [J]. Int J Pharm, 2012, 434(1-2): 429-436

[47] Craik DJ, Fairlie DP, Liras S, et al. The future of peptide-based drugs [J]. Chem Biol Drug Des, 2013, 81(1): 136-147

[48] Fox JL. Antimicrobial peptides stage a comeback[J]. Nat Biotechnol, 2013, 31(5): 379-382

[49] Munch J, Standker L, Forssmann WG, et al. Discovery of modulators of HIV-1 infection from the human peptidome[J]. Nat Rev Microbiol, 2014, 12(10): 715-722

[50] Ostaff MJ, Stange EF, Wehkamp J. Antimicrobial peptides and gut microbiota in homeostasis and pathology [J]. EMBO Mol Med, 2013, 5(10): 1465-1483

[51] 张伟, 宋竟婧, 张邦治, 等. 多肽新药研发策略研究进展[J]. 中国科学:化学, 2013, 43(8): 941-952
Zhang Wei, Song Jing-jing, Zhang Bang-zhi, et al. Advances in the strategies for the development of novel peptide drugs[J]. Science China Chemistry, 2013, 43(8): 941-952

[52] 方泉, 张邦治, 王锐. 神经肽 FF 的构效关系研究 [J]. 化学进展, 2007, 19(12): 1977-1985
Fang Quan, Zhang Bang-zhi, Wang Rui. Structure-Activity Relationship of Neuropeptide FF [J]. Progress in Chemistry, 2007, 19(12): 1977-1985

[53] Gaubert G, Bertozzi F, Kelly NM, et al. Discovery of selective non-peptidergic neuropeptide FF2 receptor agonists [J]. J Med Chem, 2009, 52(21): 6511-6514

[54] Journigan VB, Mesangeau C, Vyas N, et al. Nonpeptide Small Molecule Agonist and Antagonist Original Leads for Neuropeptide FF1 and FF2 Receptors[J]. J Med Chem, 2014, 57(21): 8903-8927

[55] Bray L, Mouledous L, Tafani JA, et al. A high-affinity, radioiodinatable neuropeptide FF analogue incorporating a photolabile p-(4-hydroxybenzoyl)phenylalanine[J]. Anal Biochem, 2014, 453(1): 50-54