

神经肽 S 的生理功能及其相关机制研究进展

任锐¹ 高亚虎² 刘倬君³ 杨海雯³ 司晓丽⁴ 王琳欣⁴ 程振东⁵ 解俊樊^{★3} 陈海林^{▲¹}

1.西北民族大学医学部，甘肃兰州，730030；2.兰州大学生命科学院，甘肃兰州，730000；3.兰州大学基础医学院，甘肃兰州，730000；4.甘肃中医药大学基础医学院，甘肃兰州，730101；5.甘肃省中医院康复科，甘肃兰州，730050.

[基金项目]

- (1) 甘肃省教育厅高校教师创新基金项目（2026B-127）
- (2) 甘肃自然科学基金委员会自然科学基金（25JRRA264）
- (3) 甘肃自然科学基金委员会青年科技基金（23JRRA1732）

摘要

神经肽 S（Neuropeptide S, NPS）为内源性神经肽,通过作用其 G 蛋白偶联受体（Neuropeptide S receptor, NPSR），参与情绪调节、睡眠觉醒、镇痛、学习认知、麻醉苏醒及摄食等多项生理调控。本文系统总结 NPS 的生物学功能、作用机制与临床转化前景。深入解析 NPS-NPSR 系统的分子调控机制，并推动精准干预手段的开发，有望为神经精神疾病的诊疗提供新的策略。

【中图分类号：R338】

关键词

神经肽 S（NPS）；NPS-NPSR 系统；情绪调节；睡眠觉醒；临床转化

神经肽 S（Neuropeptide S, NPS）由 20 个氨基酸组成[1]，主要表达于中枢神经系统与内分泌组织。NPS 结合特异性 G 蛋白偶联受体（Neuropeptide S receptor, NPSR），作用于 G 蛋白 α 亚基（Guanine nucleotide-binding protein α -subunit s, G α s）和 Gq 型 G 蛋白 α 亚基（Guanine nucleotide-binding protein α -subunit q, G α q）通路，促进细胞内 Ca^{2+} 释放与环磷酸腺苷（cyclic adenosine monophosphate, cAMP）积累，进而激活丝裂原活化蛋白激酶信号通路[2]，调控细胞应激、凋亡、突触可塑性等过程。研究表明，NPSR 在体内广泛分布，为 NPS 介导多样生理功能提供了生物学基础，而 NPS 分布则相对局限。NPS-NPSR 信号系统参与调控情绪、睡眠觉醒、奖赏、镇痛、认知与胃肠活动，并与多种神经精神疾病密切相关[1-3]。

1★ 共同通讯：解俊樊，E-mail: xiejf@lzu.edu.cn。▲ 通讯作者：陈海林，E-mail: 562873051@qq.com。

1. 神经肽 S 系统的分布

NPSR 广泛分布于杏仁核、前额叶皮层、下丘脑、丘脑等情绪与觉醒调控核心脑区，提示 NPS-NPSR 系统参与情绪调节、睡眠觉醒、焦虑、摄食、镇痛、学习及成瘾等多元生理行为调控^[3-4]。除中枢外，NPSR 在外周支气管与免疫细胞中也有分布，因此其单核苷酸多态性（Single Nucleotide Polymorphism, SNP）与哮喘、类风湿关节炎相关^[3-5]。NPSR 基因的多态性影响多种生理功能，如多种精神疾病患者，其 rs324957 位点发生改变，与 rs324981 突变位点同时存在时，可能与人类原发性失眠^[6]、创伤后应激障碍（Post-Traumatic Stress Disorder, PTSD）等疾病的易感性相关^[7]。

与 NPSR 不同 NPS 神经元集中分布于脑干，主要在蓝斑周区（pericoerulear region）、臂旁核（parabrachial nucleus）以及克利克-富斯核（Kölliker-Fuse nucleus, KF）核等区域^[3-4]。这种受体广泛表达，配体集中分布的模式，提示 NPS 可通过定向分泌或者投射，对特定核团或脑区进行精准调节，参与调控多种生理功能。

2. 神经肽 S 在情绪调节中的作用及机制

NPS 与 NPSR 结合后，激活 $G_{\alpha s}$ 和 $G_{\alpha q}$ 通路，引起细胞内 Ca^{2+} 释放和 cAMP 积累，使神经元去极化^[8]，激活下游多条信号通路，发挥抗焦虑、抗抑郁效应。值得注意的是，与大多数药物促觉醒同时伴随焦虑增加不同，NPS 在促进觉醒的同时还能产生抗焦虑作用^[8]，提示 NPS 很可能通过提高认知警觉性（而非情绪警觉性）达到“清醒但不焦虑”的状态。

2.1 抗焦虑作用

现有的研究显示，NPS 具有较强的抗焦虑效应。明暗箱和旷场实验证实 NPS 具有抗焦虑作用，并且在高架十字迷宫等模型中得到了进一步验证^[9]。24 小时异相睡眠剥夺（Paradoxical Sleep Deprivation, PSD）可使大鼠出现旷场中心停留时间减少、明暗箱明箱探索减少等焦虑表现。随后，对大鼠侧脑室给予 NPS 则可逆转 PSD 所致的异常改变。进一步研究显示，PSD 会导致大鼠杏仁核 NPSR 表达上调，提示 NPS 与上调的 NPSR 结合，能调节睡眠-觉醒

通路，提高觉醒水平、抑制快速眼动（Rapid Eye Movement, REM）睡眠反弹与 θ 波活动，从而同步改善 PSD 引发的焦虑与睡眠障碍^[10]。中枢 NPS 给药以后，基底外侧杏仁核（basolateral amygdala, BLA）、中央杏仁核以及内侧杏仁核的即刻早期基因 Fos 免疫阳性神经元显著增多。这些神经元多数表达 NPSR，提示 NPS 可通过激活杏仁核的 NPSR 发挥抗焦虑效应^[10]。

值得注意的是，PSD 大鼠注射 NPS 后 24 小时睡眠总量减少，无后续睡眠反弹，说明其抗焦虑效应不依赖补偿性睡眠，实际机制可能独立于传统睡眠恢复通路。

在育亨宾（yohimbine, YO）构建的焦虑模型中，发现 BLA 注射 NPS 同样可产生抗焦虑样行为。该效应依赖于外侧臂旁核中 NPS 神经元向 BLA 的投射，与 BLA 高表达的 NPSR 结合后激活谷氨酸能神经元，进而抑制杏仁核焦虑相关神经回路的过度激活^[11]。此外，NPS 可将焦虑小鼠腹侧海马体的焦虑电生理内表型转变为正常表型，抗焦虑机制在于 NPS 与腹侧海马 CA3-CA1 突触处 NPSR 的差异化结合，实现对突触传递和可塑性的多环节调控。在突触前水平，NPS 激活 NPSR 可降低配对脉冲易化，调控谷氨酸释放概率，同时增强基础兴奋性传递；在突触后水平，NPS 激活 NPSR 则抑制长时程增强，通过调节突触可塑性来重置焦虑相关神经回路的兴奋性平衡。由于 NPSR 属于 G 蛋白偶联受体，其激活后还可启动下游信号级联反应，介导持续数小时的长期电生理效应，这与经鼻给药后 4~5 小时仍能检测到的抗焦虑行为时程高度吻合。^[12]

综上，NPS 通过 NPSR 激活多条信号通路，发挥快速的抗焦虑效应，且不同给药途径均能实现有效作用，提示 NPS-NPSR 系统有望成为焦虑障碍治疗的新型靶点。

2.2 抗抑郁作用

NPS 本身没有成瘾性，但是可以影响吗啡以及酒精的成瘾效果^[3-13]。与正常小鼠相比，NPS 可以显著降低酒精成瘾小鼠戒断以后的焦虑和抑郁样行为。在具有先天高焦虑/抑郁样表型的 Marchigian Sardinian 酒精偏好（msP）大鼠中，NPS 的抗抑郁效果呈现显著的性别二态性。在强迫游泳实验中，训练后立即侧脑室给予 NPS（1 nmol）可显著减少雌性 msP 大鼠的冻结时间（即促进恐惧记忆的消退），但对雄性 msP 大鼠无此效应^[10]。此前，NPS 对睡眠-觉醒的调控已在 PSD 模型中得以验证：侧脑室注射 NPS 可有效抑制 PS 反弹与 θ 波活动、减少总睡眠量，同时逆转 PSD 所致的焦虑样行为，且无后续睡眠反弹^[10]。上述证据表明 NPS 可能通过独立于传统睡眠恢复通路的机制实现情绪与睡眠的双重调控，有望成为治疗抑郁症合并睡眠障碍的新型靶点。

2.3 调控创伤后应激障碍（Post-Traumatic Stress Disorder, PTSD）

各种研究显示，NPS-NPSR 系统是调控 PTSD 核心症状的关键通路。大鼠 BLA 微量注射 NPS 可缓解捕食者气味应激诱导的 PTSD 样行为[14]；急性束缚应激小鼠出现显著 PTSD 样行为，其焦虑与恐惧反应增强[15]，外侧杏仁核注射 NPS 可缓解上述症状，注射 NPSR 拮抗剂会加重相关症状[16]。实验表明，NPS 可作用于杏仁核、腹侧被盖区等边缘系统，调控去甲肾上腺素、多巴胺等神经递质释放，稳定下丘脑-垂体-肾上腺轴功能，提升海马脑源性神经营养因子水平。

在此基础上，NPS 还可借助催产素能、腺苷能等通路，减少焦虑与恐惧样行为、加速恐惧记忆消退，进而改善 PTSD 核心症状及焦虑、疼痛等共病表现^[6]。临床研究还发现，NPSR rs324981 位点 T 等位基因纯合子携带者 PTSD 发病风险显著升高^[17]，且该位点还与 PTSD 合并的焦虑障碍发生率、酒精滥用^[17]密切相关，这一发现，提示 NPS 可为 PTSD 的临床风险筛查、病情评估提供潜在分子标志物，也为研发 PTSD 精准靶向治疗药物、制定个体化诊疗策略提供新方向。

3. NPS 在睡眠-觉醒调控中的多元作用

NPS 是睡眠-觉醒调控的重要神经调质，可通过作用多个睡眠-觉醒调控核团，如结节乳头体核、外侧下丘脑、杏仁核等发挥促觉醒作用。[18]

3.1 生理性促觉醒机制

利用光纤钙信号记录与化学遗传学操控技术，发现外侧臂旁区（Lateral Parabrachial Area, LPBA）区域的 NPS 神经元集群在觉醒转换前钙活动显著升高，其活动水平与警惕状态密切相关^[18]。特异性激活 LPBA 区域的 NPS 神经元可显著增加小鼠觉醒时间并减少 REM 睡眠，而激活 peri-LC 区域的 NPS 神经元则无此效应，这说明 LPBA 是 NPS 介导促觉醒效应的核心脑区。这一现象的产生，很可能源于 NPS 神经元投射至下丘脑结节乳头体核（Tuberomammillary Nucleus of the Hypothalamus, TMN），经 NPSR 介导激活组胺能神经元发挥促觉醒效应^[18]。NPS 的生理性促觉醒作用依赖多核团与神经环路的协同调控，除经典的激活 TMN 组胺能神经元的通路外，KF 核-丘脑室旁核（Paraventricular Nucleus of the Thalamus, PVT）

环路是另一重要途径。KF核的NPS神经元投射至丘脑PVT，与PVT神经元上的NPSR结合后激活Gαs/Gαq蛋白，升高胞内Ca²⁺和cAMP水平，兴奋PVT神经元实现促觉醒^[19]。此外，下丘脑分泌的NPS可刺激腺垂体，进一步强化促觉醒效应，其mRNA表达水平的变化与睡眠剥夺密切相关^[20]。

综上，NPS可经由TMN组胺能通路、KF-PVT神经环路以及下丘脑-腺垂体调控等多条通路共同介导促觉醒效应。因此，NPS及其受体系统有望成为觉醒障碍类疾病的重要干预靶点，在日间嗜睡等临床问题中具备良好的转化应用前景，也为研发新型促觉醒与睡眠调节类药物提供了重要的理论基础。

3.2 改善继发性睡眠障碍

NPS可有效改善多种疾病导致的继发性睡眠-觉醒紊乱，尤其在阿尔茨海默（Alzheimer's Disease, AD）患者的睡眠-觉醒紊乱中效果显著。APP/PS1转基因AD小鼠存在觉醒时间过长、慢波睡眠（Slow-Wave Sleep, SWS）减少、睡眠碎片化等表现。外源性NPS可通过双重作用减少脑内β淀粉样蛋白（Amyloid-beta protein, Aβ）沉积，一方面抑制Aβ上游淀粉样前体蛋白（Amyloid Precursor Protein, APP）的表达及磷酸化，减少Aβ生成；另一方面与小胶质细胞表面NPSR结合，激活小胶质细胞促进Aβ吞噬清除，缓解Aβ对睡眠-觉醒调控通路的干扰，最终减少觉醒、增加SWS^[21]。而在原发性失眠患者的NPSR rs324957 SNP位点基因表达存在异常，且以AG基因型为主，提示NPS-NPSR系统的功能异常可能是原发性失眠的发病机制之一^[7]。

4. NPS的镇痛作用及机制

阿片类药物是临床复合麻醉中多见的镇痛药，但其可产生耐受、依赖、成瘾等不良反应^[22]。前期研究发现，NPS-NPSR系统具有一定的镇痛作用^[23]，且不依赖于阿片系统，具有非成瘾性的优势^[13]，为后续临床麻醉药物的研发提供了新方向。NPS可以剂量依赖性缓解瑞芬太尼诱导的痛觉过敏^[24]，在切口痛-瑞芬太尼痛觉过敏小鼠模型中，侧脑室注射NPS可显著提高小鼠机械痛缩足阈值和热辐射缩足潜伏期，其中1μL(10 nmol/L)剂量给药后30分钟镇痛活性最强，且NPS通过下调μ阿片受体蛋白表达水平、上调神经元限制性沉默因子蛋白表达水平，同时减少痛觉导致的Fos阳性细胞数量，进而缓解瑞芬太尼引起的痛觉过敏^[25]。丁晨等人研究也证实，侧脑室注射NPS对瑞芬太尼引起的痛觉过敏有明显的镇痛效果。其作用机制虽尚未完全明确，但推测其核心机制是NPS与特异性受体NPSR结

合后，通过 NPSR 激活中脑导水管周围灰质中的神经元或者下丘脑弓状核神经元参与痛觉调节^[26]。此外，NPS 还可改善疼痛相关的焦虑情绪，实现镇痛与抗焦虑的协同效应^[27]。

5. NPS 在认知功能维持中的作用

NPS 可调控学习记忆与嗅觉空间记忆，改善多种因素及神经退行性疾病引发的认知损伤，兼具神经保护作用，是这类疾病的潜在治疗候选物质。

NPS 对学习记忆、嗅觉空间记忆均具有调控作用，可逆转多种因素诱导的认知损伤，且经鼻给药与中枢注射均能发挥效应^[28]。在东莨菪碱或 MK-801 诱导的小鼠嗅觉空间记忆损伤模型中，侧脑室注射 NPS 可显著改善动物的气味位置识别障碍，这主要是因为 NPS 与海马结构下托复合体神经元表面的 NPSR 特异性结合，激活该区域神经元，增强谷氨酸能突触传递^[22]。对于 AD 和帕金森病（Parkinson's disease, PD）等神经退行性疾病导致的认知障碍，NPS 也具有显著的改善作用，在 APP/PS1 转基因 AD 小鼠中，NPS 可通过上调突触前蛋白和突触后蛋白表达，增加海马 CA1 区神经元树突分支和树突棘密度，恢复海马晚期 LTP 活性，同时下调 γ -分泌酶活性并减少 APP 磷酸化以降低 A β 的生成和斑块沉积，从而实现认知功能的修复^[29-30]。同时在 MPTP（1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶）诱导的 PD 小鼠模型中，NPS 可减少放射臂迷宫中的参考记忆和工作记忆错误，缩短爬杆实验中的转身时间和下降时间。以上作用的机理很可能是 NPS 可以恢复海马体谷氨酸、谷氨酰胺水平，改善突触可塑性，同时还能抑制 MPTP 诱导的黑质组织中酪氨酸羟化酶（Tyrosine Hydroxylase, TH）表达降低，减少多巴胺能神经元损伤，进而缓解运动和认知相关缺陷^[31]。

NPS 不仅能改善神经退行性疾病的症状，还具有显著的神经保护效应，是 AD、PD 等疾病的潜在治疗候选药物^[32]。在 PD 模型中，连续 7 天中枢注射 NPS 能保护 TH 阳性多巴胺能神经元，减少其进行性丢失，同时降低 α -突触核蛋白磷酸化水平及脂质、蛋白质氧化损伤，对抗活性氧诱导的神经元氧化应激，还可保护迷走神经核胆碱能神经元，改善 PD 相关的胃排空延迟等非运动症状^[31-32]。

6. NPS 在其他生理功能中的调控作用

除上述调控作用外，NPS 还参与多种生理功能调节。研究表明，

NPS 可有效促进麻醉后苏醒，参与胃肠功能与摄食行为调控，抑制胃肠蠕动并缓解胃肠功能紊乱。上述实验结果为后续开展相关临床研究奠定了重要理论基础。

6.1 麻醉苏醒调控

NPS 可显著缩短麻醉时长、加速麻醉苏醒，且不影响麻醉诱导时间。该促苏醒效应对丙泊酚、氯胺酮等不同机制麻醉药均普遍存在，且可被 NPSR 拮抗剂逆转^[33]。研究表明，NPS 主要通过激活 NPSR1 受体，一方面抑制睡眠诱导的腹外侧视前区神经元，另一方面激活下丘脑组胺能、食欲素能神经元及蓝斑核等觉醒相关通路，降低麻醉药诱导的脑电慢波功率，恢复正常脑电节律。由于 NPS 具有抗焦虑、促觉醒和镇痛作用，在未来临床工作中，NPS 及其衍生物可能会成为全身麻醉后平稳、温和苏醒的药物。

6.2 胃肠与摄食功能调节

NPS 的核心胃肠摄食调控效应为厌食作用，中枢注射 NPS 可减少啮齿类、鸟类的食物摄入量，下丘脑室旁核、外侧下丘脑是其发挥作用的关键脑区。同时，NPS 可抑制胃肠蠕动，有效缓解应激性胃肠紊乱^[27]。NPS 通过与 NPSR 结合激活 Gαs/Gαq 蛋白信号，与促肾上腺皮质激素释放因子、食欲素-A 等神经递质交互作用，通过中枢通路间接调控胃肠功能。此外，NPS 的该功能存在物种差异，人类 NPSR 基因多态性还与肥胖、炎症性肠病的发生发展密切相关^[27]。

7. 研究展望与临床转化潜力

目前，动物实验与初步临床研究已证实 NPS-NPSR 系统在情绪、睡眠、镇痛、认知等方面的关键调控作用，其在焦虑症、抑郁症、PTSD、原发性失眠、AD、PD 等疾病中的治疗潜力明确。然而，NPS 的临床转化仍面临药代动力学特性、给药方式、高特异性 NPSR 配体缺乏等问题。值得关注的是，经鼻给药已在动物模型中显示出良好的脑区靶向性，有望成为未来临床转化的可行途径。因此，提高经鼻给药的生物利用度、优化制剂以提高患者依从性，是未来研究的重点。

此外，开发靶向 NPSR 的偏向性激动剂，实现对下游信号通路的定向调控，减少非特异性效应，提高安全性与疗效，亦是重要方向。

NPSR 基因多态性与多种疾病易感性的密切关联，为早期筛查和个体化风险评估提供了潜在分子标记。未来，将 **NPSR** 基因分型与血浆 **NPS** 水平检测联合应用，有望实现对神经精神及神经退行性疾病的辅助诊断，并指导个体化治疗。随着 **NPS** 调控机制的深入解析及药物分子结构的不断优化，**NPS-NPSR** 系统有望成为精准医学研究与应用的重要突破口，推动从基础研究向个体化诊疗的实质性转化。

参考文献

- [1] Kandulski E, Huhn K, Bader S, et al. Pharmacology, physiology and genetics of the neuropeptide S system[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(5): 401.
- [2] Kocanc F G, Bulbul M, Akcal I, et al. Neuropeptide S protects dopaminergic neurons in a paraquat-induced Parkinson's model using SH-SY5Y cells[J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 63: 416.
- [3] Caragea M V, Jüngling K, Couz M M. Neuropeptide S modulation of learning and memory: a systematic review[J]. *Behav Brain Funct*, 2026, 22(1): 17.
- [4] Rappeneau V, Tobinski M A, Guevara C M L, et al. Role of the neuropeptide S receptor 1 rs324981 polymorphism in modulating emotionality and cognitive flexibility: insights from a gene-edited mouse model[J]. *Behav Brain Res*, 2025, 485: 115530.
- [5] Zhang Z R, Tao Y X. Physiology, pharmacology, and pathophysiology of neuropeptide S receptor[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2019, 161: 125-148.
- [6] 范杰, 惠培林, 马薇, 等. 神经肽 S 受体基因多态性与原发性失眠的相关性研究[J]. *中国现代医生*, 2024, 62(21): 1-5, 46.
- [7] Zhu Z C, Han X J, He Z, et al. Neuropeptide S pathway in PTSD and neuropsychiatric disorders: a review[J]. *Biomol Biomed*, 2025, 26(2): 227-239.
- [8] Park S, Flüthmann P, Wolany C, et al. Neuropeptide S receptor stimulation excites principal neurons in murine basolateral amygdala through a calcium-dependent decrease in membrane potassium conductance[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(6): 519.
- [9] Li M, De Carlo S, Soverchia L, et al. Sex-dependent role of neuropeptide-S on anxiety, fear conditioning, and alcohol seeking in alcohol preferring rats[J]. *Neuropharmacology*, 2025, 278: 110598.
- [10] Xie J F, Shao Y F, Wang H L, et al. Neuropeptide S counteracts paradoxical sleep deprivation-induced anxiety-like behavior and sleep disturbances[J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 64.
- [11] 赵雪琪. 外侧臂旁核神经肽 S 神经元经基底外侧杏仁核抗焦虑样行为与睡眠障碍[D]. 兰州:兰州大学, 2024.
- [12] Dine J, Ionescu I A, Avrabos C, et al. Intranasally applied neuropeptide S shifts a high-anxiety electrophysiological endophenotype in the ventral hippocampus towards a "normal"-anxiety one[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0120272.
- [13] Marendes J Jr, Young C L, Tunstall B J. The analgesic effect of neuropeptide S (NPS) in alcohol-dependent male and female rats[J]. *Alcohol*, 2026, 131: 29-37.
- [14] Cohen H, Vainer E, Zeev K, et al. Neuropeptide S in the basolateral amygdala mediates an adaptive behavioral stress response in a rat model of posttraumatic stress disorder by increasing the expression of BDNF and the neuropeptide YY1 receptor[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2018, 28(1): 159-170.
- [15] Verbitsky A, Dopfel D, Zhang N. Rodent models of post-traumatic stress disorder: behavioral assessment[J]. *Transl Psychiatry*, 2020, 10(1): 132.
- [16] Bengoetxea X, Goedecke L, Remmes J, et al. Human-specific neuropeptide S receptor variants regulate fear extinction in the basal amygdala of male and female mice depending on threat salience[J]. *Biol Psychiatry*, 2021, 90(3): 145-155.
- [17] Haxhibeqiri S, Haxhibeqiri V, Agani F, et al. Association of neuropeptide S receptor 1 and glutamate decarboxylase 1 gene polymorphisms with posttraumatic stress disorder[J]. *Psychiatr Danub*, 2019, 31(2): 249-255.
- [18] Angelakos C C, Girven K S, Liu Y, et al. A cluster of neuropeptide S neurons regulates

breathing and arousal[J]. *Curr Biol*, 2023, 33(24): 5439-5455.e7.

[19] 蔡晨晨. 神经肽 S 经丘脑室旁核促觉醒的作用及其神经环路[D]. 兰州:兰州大学, 2021.

[20] 叶建新, 林航, 穆军山, 等. 大鼠中枢神经系统中神经肽 S 的表达及对睡眠功能的影响[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(21): 1-2.

[21] 周艳君. 神经肽 S 通过减少 A β 沉积改善 APP/PS1 小鼠睡眠障碍的研究[D]. 无锡:江南大学, 2022.

[22] Wang C, Xin L, Cai C C, et al. Neuropeptide S displays as a key neuromodulator in olfactory spatial memory[J]. *Chem Senses*, 2020, 45(3): 195-202.

[23] Patil P U, Kawade M H, Pandhare M D, et al. Neuropeptide S alleviates neuropathic pain through lateral hypothalamic orexinergic circuit in rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2026, 1026: 178927.

[24] 丁晨, 陶红蕾, 傅之梅, 等. 不同神经肽 S 侧脑室注射剂量对瑞芬太尼痛觉敏感小鼠的镇痛效果观察[J]. *中国现代医生*, 2020, 58(28): 51-54, 58.

[25] 马婷婷, 王冬冬, 周程. 侧脑室内注射神经肽 S 对瑞芬太尼痛觉过敏小鼠镇痛效果的研究[J]. *中国卫生检验杂志*, 2018, 28(10): 1157-1161.

[26] 丁晨, 马婷婷, 胡兵伟, 等. 侧脑室内注射神经肽 S 对瑞芬太尼所致痛觉过敏小鼠镇痛效果的研究[J]. *中国现代医生*, 2020, 58(12): 37-41.

[27] Botticelli L, Micioni Di Bonaventura E, Ubaldi M, et al. The neural network of neuropeptide S (NPS): implications in food intake and gastrointestinal functions[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(4): 293.

[28] Shirsath K R, Patil V K, Awathale S N, et al. Pathophysiological and therapeutic implications of neuropeptide S system in neurological disorders[J]. *Peptides*, 2024, 175: 171167.

[29] Zhao P, Qian X, Nie Y, et al. Neuropeptide S ameliorates cognitive impairment of APP/PS1 transgenic mice by promoting synaptic plasticity and reducing A β deposition[J]. *Front Behav Neurosci*, 2019, 13: 138.

[30] Cong L, Xu Jun W, Wei L. Neuropeptide S promotes maintenance of newly formed dendritic spines and performance improvement after motor learning in mice[J]. *Peptides*, 2022, 156: 170860.

[31] Özkan A, Bülbül M, Derin N, et al. Neuropeptide-S affects cognitive impairment and depression-like behavior on MPTP induced experimental mouse model of Parkinson's disease[J]. *Turk J Med Sci*, 2021, 51(6): 3126-3135.

[32] Holanda V A D, Didonet J J, Costa M B B, et al. Neuropeptide S receptor as an innovative therapeutic target for Parkinson disease[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(8): 775.

[33] Kushikata T, Hirota K, Saito J, et al. Roles of neuropeptide S in anesthesia, analgesia, and sleep[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(5): 483.