

α -黑素细胞刺激素的药理作用研究进展

魏斌, 刘兰茹, 吴红英, 龙伟* (中国医学科学院 北京协和医学院 放射医学研究所, 天津 300192)

摘要: α -黑素细胞刺激素(α -MSH)是来源于阿黑皮素原的一种神经内分泌免疫调节肽, 在中枢神经和外周器官都有分布, 具有广泛的生理活性, 近年来对其开展了大量的研究, 取得了良好的进展。本文综述了其抗炎、抗黑色素瘤、退热、保护皮肤、抑制肥胖、抗艾滋病等方面的药理作用研究进展, 旨在为相关新药的研发提供参考。

关键词: α -黑素细胞刺激素; 黑色素瘤; 抗炎; 神经系统

中图分类号: R961 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2017)09-1351-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2017.09.031

引用本文: 魏斌, 刘兰茹, 吴红英, 等. α -黑素细胞刺激素的药理作用研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(9): 1351-1355.

Advances in Pharmacological Effects of Alpha-melanocyte-stimulating Hormone

WEI Bin, LIU Lanru, WU Hongying, LONG Wei* (Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China)

ABSTRACT: Alpha-melanocyte-stimulating hormone (α -MSH) is a neuroendocrine immunoregulatory peptide derived from pro-opiomelanocortin, which is distributed in the central nervous system and peripheral organs and has a wide range of physiological activities and has been developed in recent years. A lot of research has made good progress. This paper reviews the progress of its pharmacological effects in anti-inflammatory, anti-melanoma, fever, skin protection, obesity and anti-AIDS, and aims to provide reference for the development of new drugs.

KEY WORDS: alpha-melanocyte-stimulating hormone; melanoma; anti-inflammatory; nervous system

α -黑素细胞刺激素(α -melanocyte-stimulating hormone, α -MSH)来源于阿黑皮素原, 是一种由 13 个氨基酸残基构成的神经内分泌激素, 是黑素细胞刺激素中的一种, 氨基酸序列为 Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Trp-Gly-Lys-Pro-Val。阿黑皮素原是一种肽激素前体, 存在于垂体、脑以及外周, 经翻译后加工可产生一系列有生物学活性而又功能各异的激素, 称为黑皮质激素。黑皮质激素家族包括 α 、 β 、 γ 3 种黑素细胞刺激素(α -、 β -、 γ -MSH)以及 β -趋脂素和 β -内啡肽。目前黑皮质激素受体共发现 5 种亚型(MC1R~MC5R), 属于 I 型 G 蛋白偶联受体家族, 它们对黑皮质激素家族成员具有不同的亲和力, 其中 MC1R 与 α -MSH 亲和力最强。近来研究发现, α -MSH 除能刺激黑素细胞增殖、分化及促进黑素形成, 使皮肤和毛发颜色变深外, 在退热、抗炎、神经营养、调节内分泌和心血管功能、影响动物行为及维持免疫功能

相对平衡等许多方面都起到了重要作用。

近几年来对于 α -MSH 的研究主要集中在以下 4 方面: ①从畜牧兽医的角度利用 α -MSH 对皮肤色素的调控作用, 优化品种或治疗疾病, 研究对象主要是乌鸡和绵羊。②利用 α -MSH 对黑色素瘤的高亲和力, 将其作为靶向分子, 研究靶向杀灭黑色素瘤的药物。③利用 α -MSH 可以显著抑制 NF- κ B 介导的炎症反应, 开发一些应对自身免疫疾病引起的炎症与机体损伤引起的全身炎症反应综合征或局部的炎症二次损伤的药物。④利用 α -MSH 对黑色素素的调控, 开发抵抗辐射和缓解各种光线性皮肤病的药物。本文将对 α -MSH 在人体内可以产生的几个重要方面的药理作用研究进展进行简要综述。

1 α -MSH 的生理作用

α -MSH 具有多种生理功能, 其中最为明显的是与黑色素细胞上的 MC1R 受体结合而引起的一

基金项目: 国家自然科学基金(81673106)

作者简介: 魏斌, 男 Tel: (022)85683042
(022)85683042 E-mail: longway@irm-cams.ac.cn

E-mail: 15122109306@163.com

*通信作者: 龙伟, 男, 博士, 副研究员 Tel:

系列生理作用, 主要是刺激黑色素分泌、促使黑色素细胞树突的形成和保护黑色素细胞这 3 方面的效果。

黑色素细胞的主要功能是合成黑色素, 合成黑色素主要是通过黑色素细胞内以酪氨酸为原料, 经酪氨酸酶催化形成黑色素^[1]。 α -MSH 可以与黑色素细胞上的 MC1R 受体结合, 激活腺苷酸环化酶(AC), 导致细胞内 cAMP 升高, 升高的 cAMP 通过 PKA 激活酪氨酸酶, 从而促进黑色素生成^[2]。 α -MSH 还可以促使黑色素细胞树突的形成, 它能升高细胞内 cAMP 水平, cAMP 再作用于 GTP 结合蛋白 Rac 及 Rho, 提高肌动蛋白的无序性, 从而促进了黑素细胞的树突形成^[3]。

目前也有报道称相关肽能刺激体外培养的人黑素细胞增生, 但也有报道称没有观察到此现象, α -MSH 对黑素细胞的增生影响可能像对黑素合成的影响一样, 依赖于培养的状况^[4]。同时, α -MSH 可以保护表皮黑素细胞免受超氧化物的损害^[5]。 α -MSH 还能保护黑素细胞免受细胞介导的细胞毒性, 还可以抑制肿瘤坏死因子在黑素细胞上诱导细胞间黏附分子-1 的表达^[6]。从这些研究可以看出, α -MSH 可能是通过对黑色素细胞的免疫保护作用起到促进黑色素细胞增生的作用。

2 α -MSH 的抗炎作用

α -MSH 作为一种内源性抗原, 具有强有力的抑制炎症作用, 它在体内产生的药理作用大多是通过抗炎机制来发挥的, 它的作用主要表现为下调炎症因子水平和上调抗炎因子水平。其主要是通过提高细胞内 CAMP 的浓度来阻止 IKB 蛋白的降解, 从而抑制核因子 NF- κ B 基因的表达, 从基因调控水平调节炎症反应^[7]。

Caruso 等^[8]以大鼠星形胶质细胞, 采用 LPS 与 IFN- γ 联用的方式建立体内模型考察 α -MSH 抗炎作用, 显示 α -MSH 可显著降低炎症因子的表达水平。同时 Caruso 等^[9]发现, MC4R 拮抗剂 HS024 可拮抗 α -MSH 对上述炎症因子的下调作用。以上研究结果表明, α -MSH 可通过作用于 MC4R 抑制炎症因子产生, 从而发挥抗炎及神经保护作用。在支气管炎发生时, 肺组织中 α -MSH 自分泌增加, α -MSH 通过激活巨噬细胞膜表面 MC1R, 促进 IL-10 基因转录, 使 IL-10 生成增加, 从而抑制炎症进程^[10]。

α -MSH 除了抑制天然免疫介导的炎症反应,

也对适应性免疫所介导的炎症反应有抑制作用。 α -MSH 可以抑制活化的 T 淋巴细胞分泌 IFN- γ , 抑制由抗原刺激的 T 淋巴细胞活化增殖^[11], 意味着 α -MSH 可能选择性地调节 T 细胞活动的特殊效应阶段^[12]。有研究发现 α -MSH 介导并诱导 TGF- β 产生的 T 细胞可以抑制其他炎症性 T 细胞的活化^[13]。这些研究说明 α -MSH 可以抑制 T 细胞所介导的炎症反应和选择性的抑制 T 细胞分泌细胞因子。

α -MSH 还可以作用于中枢神经系统发挥抗炎作用。局部炎症和损伤信号通过感觉上行传导通路到达中枢神经系统, 中枢神经系统接受传入信号后产生的 α -MSH 以及由循环系统进入中枢的 α -MSH, 或者中枢注射的 α -MSH, 作用于神经元上受体, 神经元兴奋, 神经元细胞的轴突经脊髓背外侧束下行, 激活交感神经系统发挥作用。有实验发现, 中枢系统注射 α -MSH 可以抑制炎症因子引起的而局部水肿和后组的炎症^[14]。不过它的中枢抗炎作用相较于其他的并不显著。

3 α -MSH 对黑色素瘤的作用

3.1 α -MSH 对恶性黑色素细胞调控作用

由于 α -MSH 具有抗炎与免疫调节等作用, 可以保护黑色素细胞, 因此很多学者认为其可使黑色素瘤细胞逃避免疫识别, 促进肿瘤细胞的转移、扩散^[15]。而最新研究表明, α -MSH 直接作用于恶性黑色素瘤细胞后, 可以调节细胞内 NF- κ B, AP-1 分子的活性, 促进 Fas/FasL, Bax 的表达, 而下调 ML-IAP, Bcl-2 的表达, 通过线粒体和死亡受体 2 种途径共同诱导恶性黑色素瘤细胞的凋亡^[16-17]。同时, α -MSH 还能降低细胞因子 TNF- α 上调黑瘤细胞整合素的表达, 而降低黑瘤细胞通过黏附纤维结合素产生侵袭、转移的能力^[18]。

3.2 α -MSH 对黑色素瘤细胞的靶向作用

目前已知, α -MSH 受体 MC1R 在所有黑素性和非黑素性黑色素瘤细胞上都有表达, 且 MC1R 在黑瘤细胞上的表达数目远远超过正常黑色素细胞^[19]。徐洪君等^[20]以 α -MSH 为靶向分子, 以铜绿假单胞菌外毒素 PE 的衍生物为毒素分子, 构建了 MSH-PE40 重组毒素。后来又有学者在 MSH-PE40 的基础上优化 MSH-PE40, 构建了 MSH-PE38KDEL 重组毒素; 结果显示其对黑色素瘤细胞 A875 及鼠黑色素瘤细胞 B16 的杀伤作用在 85%以上, 而对人正常细胞 2BS 无杀伤作用; 对荷瘤小鼠进行

治疗,结果显示其抑瘤率>90%,同时检测出了抑制癌细胞转移和减轻机体细胞的损伤的作用;并且未检测出明显的不良反应^[21]。证明 α -MSH 有良好的靶向前景。

4 α -MSH 对神经系统的作用

4.1 退热作用

α -MSH 具有强烈的退热作用,它可抑制由热原质及细胞因子介导的内源性发热反应,但不参与正常的体温调节,其退热作用是目前常用退热药扑热息痛的 25 000 倍^[22]。有实验证明 α -MSH 发挥作用的主要部位是隔区,同时下丘脑视前区也是解热作用部位^[23]。因为在大鼠参与体温调节的腹侧前脑结构中有大量编码 MC3R 和 MC4R 的 mRNA^[24],所以研究者们倾向认为 MC3R 和 MC4R 是其调节体温的主要受体。实验发现脑室内注射 MC4R 拮抗剂能明显增强发热,这表明内源性中枢 α -MSH 是通过中枢 MCRs 受体介导退热效应的^[25]。

4.2 抑制肥胖

瘦素是下丘脑感知营养状态、调节食物摄取及能量平衡的基本信使,作用于 MC4R 的 α -MSH 信号通路是瘦素介导的抑食通路中的重要一环, α -MSH 具有强烈的中枢性抑制摄食和促进能量消耗作用^[26]。MC4R 在摄食中作用显著,敲除 MC4R 基因的小鼠会贪食且肥胖,在人类方面也已经证实,部分严重肥胖的患者与缺乏 MC4R 有关,而 α -MSH 作用于 MC4R 后可显现出明显的抑制摄食作用,瘦素则可以上调 α -MSH 在下丘脑的表达^[27]。有研究显示,MC4R 的激活可以抑制 c-JNK 激酶的活性并促进胰岛素的活性,从而起到抑制摄食的作用^[28]。除了抑制摄食, α -MSH 还可刺激甲状腺素分泌,增加能量消耗,调节胰岛素水平,这与其抑制摄食的功能共同作用,从而起到抑制肥胖的效果^[29]。

4.3 对颅脑损伤的保护作用

α -MSH 具有强而有力的抑制炎症的作用,可以对脑卒中或脑出血造成的颅脑损伤起到良好的保护作用。有研究表明, α -MSH 可以通过抑制脑卒中后 TNF 以及白细胞介素基因的转录,减少趋化因子、氧自由基的产生和炎症细胞的迁移从而发挥了阻止缺血损伤加重及逆转缺血损伤的作用^[30]。 α -MSH 还可以促进血红素氧化酶-1(HO-1)的产生,后者可以通过抗氧化和调节血管张力的能力保护

脑组织^[31]。 α -MSH 可以调控 ZIF268 基因抑制脑缺血性损伤中迟发性的细胞凋亡的发生^[32]。 α -MSH 不仅在脑卒中的早期对脑组织发挥保护作用,减轻损伤程度,在卒中发生很长一段时间内都可以促进受损神经的恢复,并且可以提供更好的生长环境让新的细胞生长^[33]。

α -MSH 还可以促进神经轴突的生长,这可以在治疗神经组织创伤的过程中起到重要的作用。有研究用不同浓度的 α -MSH 治疗脊髓损伤的小鼠,发现给予的 α -MSH 浓度越高,小鼠的运动功能评分值越高,提示 α -MSH 可以促进损伤后神经功能的恢复^[34]。

5 对皮肤的作用

5.1 抗紫外辐射

在人体受到紫外线照射时,角质形成细胞和黑素细胞主要调控这一过程,角质形成细胞对紫外线耐受能力很低,但其可以分泌 α -MSH 来刺激黑素细胞分泌黑色素,而黑素细胞可承受低剂量的紫外线照射,并可以将黑色素传递到角质形成细胞,从而起到抵抗紫外辐射的作用^[35]。而人为注射 α -MSH 或其类似物来提高皮肤黑色素水平,从而保护皮肤,抵抗辐射和缓解各种光线性皮肤病症状,这一类型的药物已经进入临床试验阶段^[36]。

5.2 对瘢痕疙瘩的影响

瘢痕疙瘩是皮肤组织对创伤反应所致的良性纤维的异常增生,目前瘢痕疙瘩的病因尚不十分清楚^[37]。有研究显示 α -MSH 与 MC1R 的结合可以促进创伤愈合^[38]。而 α -MSH 对瘢痕的形成作用非常复杂,并呈现多效性的特点,一方面可能间接促进人成纤维细胞的增殖,另一方面在活体上还具有抗纤维化的作用,并通过多种途径减少胶原的含量^[39]。目前有实验通过抑制成纤维细胞的增殖,来控制瘢痕的病理性纤维化过程^[40]。

有实验显示,一定剂量的 α -MSH 可明显促进体外培养人瘢痕疙瘩成纤维细胞的生长和增殖,因此认为通过拮抗 α -MSH 对瘢痕疙瘩成纤维细胞的作用,可以成为临床治疗瘢痕疙瘩提供一种新的途径^[41]。但亦有研究认为 α -MSH 能减轻 TGF- β 1 介导的纤维化,从而治疗瘢痕疙瘩^[42]。因此对于 α -MSH 与瘢痕疙瘩的关系还有待进一步研究。

6 其他作用

6.1 抗艾滋病活性

有研究指出,宿主体内的炎症因子,特别是

TNF- α , IL-1 及 IL-6, 能显著促进 HIV 复制, 从而加重艾滋病患者的病情, 而 α -MSH 显著的抗炎能力, 可以抑制炎症因子对 HIV 的促进作用; p24 抗原增加是 HIV 感染的重要标志, 有实验显示 α -MSH 能显著降低 HIV 感染的前单细胞(U1 细胞)中 p24 抗原的水平; 此外, α -MSH 还可通过抑制炎症因子的释放发挥预防艾滋病患者并发肿瘤的作用^[43]。

6.2 α -MSH 对糖尿病视网膜血管内皮细胞保护作用

α -MSH 天然存在于眼部, 是维持眼内生理状态的重要成分。在糖尿病引起的免疫紊乱对视网膜的伤害中, α -MSH 可以在早期的糖尿病视网膜产生抗氧化应激和抗凋亡的作用。在分子水平上, α -MSH 可以纠正糖尿病视网膜中促氧化应激因子和促炎因子的异常, 在基因水平上, α -MSH 可显著抑制 FOXO4 的上调。并且, 无论是在链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠视网膜晚期凋亡的 TUNEL 染色指标, 还是在高糖刺激 8 h 的视网膜血管内皮细胞的早期凋亡的 Annexin V 荧光标记细胞计数, α -MSH 均能明显减少凋亡细胞而发挥其保护作用^[44]。

6.3 对动脉粥样硬化性血管疾病的作用

单核细胞对内皮细胞表面的黏附作用在动脉粥样硬化性血管炎症反应过程中起关键作用, 这个过程是受 VCAM-1 和 E-selectin 等内皮细胞黏附分子诱导调控完成^[45]。有研究表明 α -MSH 可以显著降低 TNF- α 诱导的单核细胞对血管内皮细胞黏附作用, TNF- α 诱导产生的 VCAM-1 和 E-selectin 可以被 α -MSH 干预所抑制, 因此推论其机制可能跟 α -MSH 可以抑制减少 NF- κ B 的转录活性有关。当 MC1R 表达被抑制后, α -MSH 对于 VCAM-1 和 E-selectin 的抑制作用也随之消失, 证明了 MC1R 是这一作用的主要靶点^[46]。

7 α -MSH 的应用前景与问题

α -MSH 在临床治疗上的应用前景主要依赖其作用机制研究进展, 目前最接近临床的是抗紫外辐射药物, 已经进入临床试验阶段。其次的如靶向治疗黑色素细胞、抗炎的药物研发已经进入实验室开发阶段。这些前景比较好的方向所涉及的机制问题都研究得比较清楚, 这使得它们具备走向临床应用的条件, 而像是退热、抑制食欲等药理作用来说, 虽然效果非常显著, 但是机制至今还处于探索阶段, 阻碍了这些药理作用的临床应

用。因此继续探索 α -MSH 的作用机制并明确, 是将 α -MSH 推向临床的关键。

α -MSH 用于临床的另一个问题是其受体太多, 在体内分布太广, 生理活性太广泛, 很难做到与某一部位特定受体特异性结合, 从而无法在人体产生单一的药理作用, 这为其临床应用提供了阻碍。尤其是与低亲和度的受体, 如 MC4R 和 MC5R 结合需要较大剂量的 α -MSH, 这势必会产生显著的其他不良反应, 在治疗中产生隐患。因此对 α -MSH 进行结构改造, 获得具有较高特异性的衍生物是接下来的研究重点。

8 结语

α -MSH 作为一种内源性活性物质, 性质稳定, 水溶性高, 且其受体广泛分布于机体内, 因此不论在中枢神经或外周器官使用 α -MSH, 均能通过其受体发挥药理效应。此外, α -MSH 安全性较高, I 期临床研究表明其不会引发任何严重不良反应, 故而极具开发前景。目前 α -MSH 在抑制 NF- κ B 介导的炎症反应, 黑色素瘤和抗紫外辐射等方面均有了长足的进展, 有些已经进入了临床实验阶段。随着研究的拓展和深入, α -MSH 的药理作用或机制将能被不断发现, 为新药的研发提供新的方向。

REFERENCES

- [1] 赵光. 黑色素细胞的研究近况[J]. 西南军医, 2013, 15(2): 177-181.
- [2] 闵彦, 田野苹. α -黑素细胞刺激素作用的信号转导机制[J]. 生命的化学, 2011, 31(5): 671-674.
- [3] MARINA T, ANCANS J, THODY A J. Melanocyte function and its control by melano-cortin peptides [J]. J Histochem Cytochem, 2002, 50(2): 125-133.
- [4] XUE C Y, LI L, XING X. The regulation of α -melanocyte-stimulating hormone to melanogenesis of skin [J]. J Med Post(医学研究生学报), 2004, 17(9): 823-824.
- [5] VALVERDE P, MANNING P, TODD C, et al. Tyrosinase may protect human melanocytes from cytotoxic effects of the superoxide anion [J]. Exp Dermatol, 1996, 5(5): 247-253.
- [6] LASSALLE M W, IGARASHI S, SASAKI M, et al. Effects of melanogenesis -inducing nitric oxide and histamine on the production of eumelanin and pheomelanin in cultured human melanocytes [J]. Pigment Cell Res, 2003, 16(1): 81-84.
- [7] 张强. 颅脑外伤后血清中 α -促黑细胞刺激素(α -MSH)的含量变化[D]. 太原: 山西医科大学, 2015.
- [8] CARUSO C, DURAND D, SCHIOTH H B, et al. Activation of melanocortin 4 receptors reduces the inflammatory response and prevents apoptosis induced by lipopolysaccharide and interferon- γ in astrocytes [J]. Endocrinology, 2007, 148(10): 4918-4926.
- [9] CARUSO C, MOHN C, KARARA A L, et al. Alpha -melanocyte-stimulating hormone through melanocortin-4 receptor inhibits nitric oxide synthase and cyclooxygenase expression in the hypothalamus of male rats [J]. Neuroendocrinology, 2004, 79(5): 278-286.

- [10] RAAP U, BRZOSKA T, SOHL S, et al. Alpha-melanocyte-stimulating hormone inhibits allergic airway inflammation [J]. *J Immunol*, 2003, 171(1): 353-359.
- [11] COOPER A, ROBINSON S J, PICKARD C, et al. Alpha-melanocyte-stimulating hormone suppresses antigen induced lymphocyte proliferation in humans independently of melanocortin 1 receptor gene status [J]. *Immunol*, 2005, 175(7): 4806-4813.
- [12] TAYLOR A W, STREILEIN J W, COUSINS S W. Alpha-melanocyte-stimulating hormone suppresses antigen-stimulated T cell production of gamma-interferon [J]. *Neuroimmunomodulation*, 1994, 1(3): 188-194.
- [13] NISHIDA T, TAYLOR A W. Specific aqueous humor factors induce activation of regulatory T cells [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1999, 40(10): 2268-2274.
- [14] LIPTON J M, CATANIA A. Anti-inflammatory actions of the neuroimmunomodulator α -MSH [J]. *Immunol Today*, 1997, 18(3): 140-145.
- [15] SLOMINSKI A, WORTSMAN J, CARLSON A J, et al. Malignant melanoma [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2001, 125(10): 1295-1306.
- [16] ZHU N, LALLA R, EVES P, et al. Melanoma cell migration is upregulated by tumour necrosis factor- α and suppressed by alpha-melanocyte-stimulating hormone [J]. *Br J Cancer*, 2004, 90(7): 1457-1463.
- [17] EVES P, HAYCOCK J, LAYTON C, et al. Anti-inflammatory and anti-invasive effects of alpha-melanocyte-stimulating hormone in human melanoma cells [J]. *Br J Cancer*, 2003, 89(10): 2004-2015.
- [18] CANTON I, EVES P C, SZABO M, et al. Tumour necrosis factor α increases and alpha-melanocyte-stimulating hormone reduces uveal melanoma invasion through fibronectin [J]. *J Invest Dermatol*, 2003, 121(3): 557-563.
- [19] CUMMINS D L, CUMMINS J M, HARDIN P, et al. Cutaneous malignant melanoma [J]. *Mayo Clin Proc*, 2006, 81(4): 500-507.
- [20] XU H J, WEI H T, ZHU D D, et al. Experimental Study on Construction of Recombinant toxin MSH-PE40 and its anti-tumor activity [J]. *Chin J Lab Diagn* (中国实验诊断学), 2005, 9(5): 680-682.
- [21] 惠琪. 靶向黑色素瘤重组毒素 MSH-PE38KDEL 的表达、纯化及其靶向抗肿瘤生物学效应[D]. 长春: 吉林大学, 2014.
- [22] LIU L D, ZHAO S F. Research Progress about effects and mechanisms of α -MSH on thermoregulation [J]. *Prog Anat Sci* (解剖科学进展), 2004, 10(3): 257-260.
- [23] 方淡思. 不同时相干预清天河水手法对内毒素性发热幼兔降温效果的影响及机制探讨[D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2013.
- [24] ROSELLI-RDHFIXSS L, MOUNTJOY K G, ROBBINS L S, et al. Identification of a receptor for gamma melanotropin and other proopiomelanocortin peptides in the medial basal hypothalamus and limbic system [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90(19): 8856-8860.
- [25] HUANG Q H, ENTWISTLE M L, ALVARO J D, et al. Antipyretic role of endogenous melanocortins mediated by central melanocortin receptors during endotoxin-induced fever [J]. *J Neurosci*, 1997, 17(9): 3343-3351.
- [26] KUANG X N, WANG S X, FANG C Y, et al. Mechanism of Xiaoyaosan Decoction on ob-R and α -MSH in arcuate nucleus of hypothalamus of chronic restraint stress modeling rats with liver depression and spleen deficiency [J]. *World Chin Med* (世界中医药), 2017, 12(3): 488-493.
- [27] CHEN J. Molecular mechanism of the regulation of food intake [J]. *Chin J Evid Based Pediatr* (中国循证儿科杂志), 2007, 2(1): 55-57.
- [28] CHAI B, LI J Y, ZHANG W, et al. Melanocortin-4 receptor activation inhibits c-Jun N-terminal kinase activity and promotes insulin signaling [J]. *Peptides*, 2009, 30(6): 1098-1104.
- [29] 梁亮. 新型黑皮素受体激动剂的筛选及其减肥作用研究[D]. 北京: 军事医学科学院毒物药物研究所, 2006.
- [30] HUANG Q, TATRO J B. α -Melanocyte stimulating hormone suppresses intracerebral tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β gene expression following transient cerebral ischemia in mice [J]. *J Neuro-sciences Letters*, 2002, 334(3): 186-190.
- [31] AN Y T, XIA Y Y, MIN S. The pathogenesis of cerebral ischemia and its treatment [J]. *World Clin Drug* (世界临床药物), 2010, 31(1): 35-39.
- [32] SPACCAPALO L, BITTO A, GALANTUCCI M, et al. Melanocortin MC4 receptor agonists counteract late inflammatory and apoptotic responses and improve neuronal functionality after cerebral ischemia [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 670(2-3): 479-486.
- [33] GIULIANI D, MIONI C, ALTAVILLA D, et al. Both early and delayed treatment with melanocortin 4 receptor-stimulating melanocortins produces neuroprotection in cerebral ischemia [J]. *J Endocrinol*, 2006, 147(3): 1126-1135.
- [34] BHARNE A P, UPADHYA M A, KOKARE D M, et al. Effect of alpha-melanocyte stimulating hormone on locomotor recovery following spinal cord injury in mice: Role of serotonergic system [J]. *Neuropeptides*, 2011, 45(1): 25-31.
- [35] 朱建伟. 中波紫外线辐射对 IFN- γ 诱导的角质形成细胞和黑素细胞表面免疫分子表达的影响[D]. 南京: 南京医科大学, 2007.
- [36] 光损伤保护剂 Afamelanotide[J]. *药学进展*, 2011, 35(2): 89.
- [37] Bock O, Mrowietz U. Keloids. A fibroproliferative disorder of unknown etiology [J]. *Hautarzt*, 2002, 53(8): 515-523.
- [38] GAO C, CHEN H, LI H L, et al. Expression of the melanocortin 1 receptor during wound healing [J]. *J Traum Surg* (创伤外科杂志), 2015, 17(1): 57-61.
- [39] 程勇. α -MSH 对皮肤和增生性瘢痕成纤维细胞作用的蛋白质组研究[D]. 长沙: 中南大学, 2006.
- [40] PHAN T T, SEE P, TRAN E, et al. Suppression of insulin-like growth factor signalling pathway and collagen expression in keloid-derived fibroblasts by quercetin: its therapeutic potential use in the treatment and/or prevention of keloids [J]. *Br J Dermatol*, 2003, 148(3): 544-552.
- [41] ZHENG J S, XING X, ZHENG Q Y, et al. Expression of α -melanocyte-stimulating hormone in keloid-derived fibroblasts and its effects on keloid-derived fibroblasts [J]. *Chin J Pract Aesthet Plast Surg* (中国实用美容整形外科杂志), 2005, 16(2): 68-70.
- [42] BOHM M, SCHULTE U, KALDEN H, et al. Alpha-melanocyte-stimulating hormone modulates activation of NF- κ B and AP-1 and secretion of interleukin-8 in human dermal fibroblasts [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1999(885): 277-286.
- [43] 张强, 冯贵龙, 杨晓明, 等. α -黑素细胞刺激素在神经系统中的保护作用研究进展[J]. *中国现代医药杂志*, 2016, 18(2): 96-98.
- [44] 张丽娟. α -MSH 对糖尿病视网膜血管内皮细胞保护作用的机制研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2014.
- [45] LIBBY P. Inflammation in atherosclerosis [J]. *Nature*, 2002(420): 868-874.
- [46] 杨洋. α -促黑素细胞刺激素抑制单核细胞与血管内皮细胞的黏附[D]. 长春: 吉林大学, 2015.

收稿日期: 2017-03-21

(本文责编: 李艳芳)