

# 黑皮质素受体 4 激动剂的研究进展

赵宏丽<sup>1,2</sup>, 冯贵龙<sup>2\*</sup> (1.山西医科大学, 太原 030001; 2.山西医科大学第一医院急诊科, 太原 030001)

**摘要:** 黑皮质素受体 4(melanocortin-4 receptor, MC4R)是一种参与中枢调节的 G 蛋白偶联受体, 主要存在于皮质、丘脑、下丘脑、脑干。激活 MC4R 可产生多种生理功能, 因此本文就近年来新发现的外源性 MC4R 激动剂 RM-493、RO27-3225 和 PT-141 的生理功能及其研究进展做一综述, 旨在为今后临床用药提供参考。

**关键词:** 黑皮质素受体 4; RM-493; RO27-3225; PT-141

中图分类号: R961 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2021)13-1634-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.13.016

引用本文: 赵宏丽, 冯贵龙. 黑皮质素受体 4 激动剂的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(13): 1634-1638.

## Research Progress of Melanocortin-4 Receptor Agonist

ZHAO Hongli<sup>1,2</sup>, FENG Guilong<sup>2\*</sup> (1.Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 2.Department of Emergency, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

**ABSTRACT:** Melanocortin-4 receptor(MC4R) is a G-protein-coupled receptor involved in central regulation, which mainly exists in cortex, thalamus, hypothalamus and brain stem. Activation of MC4R can produce a variety of physiological functions, so the recent discovery of exogenous MC4R agonists RM-493, RO27-3225 and PT-141 as well as their physiological functions and research progress are reviewed in this paper to reference evidence for future clinical use.

**KEYWORDS:** melanocortin-4 receptor; RM-493; RO27-3225; PT-141

黑皮质素受体属于 G 蛋白偶联受体家族, 通过 3,5-腺苷酸单磷酸(cyclic 3',5'-adenosine monophosphate, cAMP)依赖的信号通路发挥作用, 其与腺苷酸环化酶(adenylyl cyclase, AC)偶联, 刺激产生的 cAMP 刺激蛋白激酶 A(protein kinase A, PKA), 进而使环磷酸腺苷效应元件结合蛋白(cAMP response element-binding, CREB)磷酸化。黑皮质素(melanocortin, MC)的作用是由 5 种不同受体(MC1R、MC2R、MC3R、MC4R、MC5R)介导的。MCRs 在多种组织中均有表达, 参与调节多种生理功能, 如皮肤色素沉着、能量稳态、红细胞分化、食欲、肾上腺素分泌和性功能等。而 MC4R 表达于哺乳动物几乎所有中枢神经系统区域中, 包括皮质、丘脑、下丘脑、脑干和脊髓, 除了脂肪组织外, MC4R 基本不存在于周围组织中。故 MC4R 主要参与中枢调节, 其突变可引起肥胖、炎症和性功能障碍等疾病。而当非选择性内源性受体激动剂 MC 作用于 MC4R 时, 会引起多种效应同时发生, 如调节肥胖患者的能量平衡可能同时会导致男性患者勃起, 所以内源性 MC 缺乏受体选择

性。其次, 由于自身 MC 不耐酶解, 故一般不直接将其作为药物使用。因此合成选择性强的受体激动剂是非常必要的。

目前, 许多研究机构和药物公司通过扫描替换和序列截断找到 MC 中有活性的氨基酸序列, 然后用其他氨基酸或基团将其取代, 经过肽的化学修饰及糖基化等方法设计出大量的理化性质及药动学不同的外源性激动剂, 如 RM-493、RO27-3225 和布美诺肽(bremelanotide, PT-141), 其作用及氨基酸序列见表 1<sup>[1-7]</sup>。这些新型的激动剂选择性高, 可与 MC4R 不同的部位结合产生不同的生理作用<sup>[8]</sup>, 且由于其与受体亲和力高、不良反应小、耐酶解而受到了广泛重视, 甚至 PT-141 已被美国批准正式用于治疗绝经前女性功能障碍。本文就新发现的 3 种 MC4R 激动剂的功能及其研究进展做一综述, 以期为相关新药的研发提供参考。

### 1 RM-493 的减肥作用

肥胖是一个公共健康问题, >15 亿的成年人和儿童被肥胖困扰, 在过去几十年里, 超重和肥胖

基金项目: 国家临床重点专科建设项目(国卫办医函[2013]544 号)

作者简介: 赵宏丽, 女, 硕士生 Tel: (0531)4639663 E-mail: 2199711567@qq.com \*通信作者: 冯贵龙, 男, 硕士, 主任医师 Tel: (0531)4639663 E-mail: fgl2008friend@163.com

表 1 新型外源性激动剂的氨基酸序列及其作用

Tab. 1 Amino acid sequence and action of novel exogenous agonists

外源性激动剂	氨基酸序列	作用	参考文献
RM-493	Ac-Arg-c(Cys-D-Ala-His-D-Phe-Arg-Trp-Cys)-NH <sub>2</sub>	控制饮食, 增加能量消耗	[1-3]
RO27-3225	Butir-His-D-Phe-Arg-Trp-Sar-NH <sub>2</sub>	抑制炎症, 改善神经元功能	[4]
PT-141	Ac-Nle-c[Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-OH	改善女性功能障碍	[5-7]

的流行率显著上升<sup>[9]</sup>。MC4R 基因突变是单基因型肥胖最常见的原因, MC4R 基因中>200 个序列变异与肥胖有关<sup>[10]</sup>。例如, Yu等<sup>[11]</sup>的一项 meta 分析显示 *rs17782313*(MC4R 基因的一个单核苷酸突变体)突变与肥胖风险增高有关。在瘦素-黑色素皮质素通路中, MC4R 由阿黑皮素原(proopiomelanocortin, POMC)裂解的神经肽激活, 并在下丘脑摄食中枢中发挥重要作用。由于 MC 与 MC4R 结合有抑制进食和增加能量消耗的能力, 因此 MC4R 成为肥胖症药物治疗的合理靶点。先前尝试开发的 MC4R 激动剂因为效果欠佳或有急性不良反应而宣告失败, 如 LY2112688 会引起啮齿动物和人类心动过速和血压增高而不能被应用于临床。近年来, 新一代的 MC4R 激动剂赛特美拉肽(也被称为 RM-493 或 BIM-22493)被开发出来, 可以与基因突变的 MC4R 结合, 其效力是内源性激动剂的 20 倍, 通过诱导 MC4R 减少饥饿感, 使 POMC 或瘦素受体缺陷患者的体质量大幅下降。这一新的潜在的药物治疗方案可能有益于更多的瘦素-黑色素皮质素信号通路有缺陷的肥胖患者<sup>[12]</sup>, 具体信号传导机制见图 1。

通路。肥胖症患者由于 POMC 或瘦素受体基因缺陷不能产生足够的 MC, 或者 MC4R 基因突变导致产生的 MC 不能与突变的 MC4R 结合, 从而使下丘脑摄食中枢紊乱。此时, 给予外源性受体激动剂-RM-493 可激动正常或突变的 MC4R, Gs 信号的激活导致 AC 激活和 cAMP 水平增加, 而 Gi(inhibitory G protein)信号激活抑制 AC 导致 cAMP 水平下降。cAMP 可激活 PKA。PKA 可直接促进脂肪组织脂解; PKA 还可使磷酸化, 从而激活厌食因子, 控制饮食;此外 PKA 还可激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein Kinase, p38MAPK), P38MAPK 可直接促进过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 辅激活因子 1 $\alpha$ (PGC1 $\alpha$ ) 转录, 也可通过激活活化转录因子-2, 促进 PGC1 $\alpha$  转录。PGC1 $\alpha$ 在能量代谢中发挥重要作用。

Kievit 等<sup>[13]</sup>给予高脂饮食的恒河猴 RM-493, 发现其食物摄入量减少了 35%, 体质量下降了 13.5%。在整个研究过程中, 血压和心率稳定, 葡萄糖稳态改善, 能用于慢性肥胖治疗。基于这些发现, 研究人员在肥胖人群中进行了测试。在 I 期临床试验研究中, 受试者被随机、双盲分为 RM-493 组或安慰剂组, 72 h 后, 相较于安慰剂组, RM-493 组静息状态下能量消耗增加了 6.4%, 且没有出现严重的不良反应<sup>[1]</sup>。在 II 期临床实验研究中, 2 例 POMC 基因功能完全丧失的患者接受了 RM-493 治疗<sup>[2]</sup>。可以观察到 2 例患者强烈的摄食欲望被抑制, 饥饿感下降。2 例患者在使用 RM-493 治疗期间体质量持续下降, 且没有观察到与研究药物相关的血压升高或其他严重不良事件。第 1 例患者在 133 周后体质量下降 65.3 kg, 第 2 例患者在 100 周后体质量下降 34.5 kg。近来, Haws 等<sup>[3]</sup>再次进行 II 期临床试验, 共纳入 10 例患者。治疗持续 3 个月, 如果体质量减轻  $\geq 5$  kg(或者如果基础体质量 < 100 kg, 减重  $\geq 5\%$ ), 则继续进入 52 周的延长治疗阶段。最终 8 例完成了 3 个月的治疗, 7 例完成了 52 周的延长治疗。3 个月时下降的平均体质量为基础体质量的 5.5%, 6 个月时为

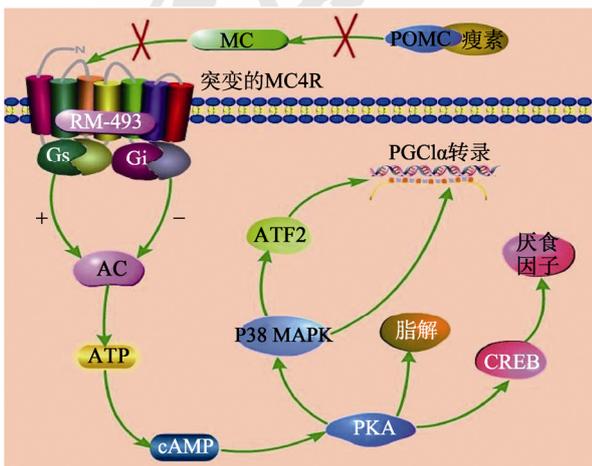


图 1 RM-493 激动 MC4R 治疗肥胖的信号传导通路图  
Fig. 1 Signaling pathways diagram of RM-493 stimulates MC4R in the treatment of obesity

RM-493 与 MC4R 结合可激活多种通路, 其中 Gs(stimulatory G protein)/AC 被认为是主要的信号

11.3%，12个月时为16.3%。大多数患者在不同时间点的平均饥饿分数有所下降。治疗期间，所有治疗者均出现≥1次急性不良反应，最常见的不良反应是注射部位的反应，但没有治疗者因为不良反应退出或死亡。

由于目前缺乏针对中枢体质量调节的药物，而RM-493介导的神经肽替代可以在MC4R途径中发挥作用，导致MC4R途径缺陷的肥胖个体的体质量和食欲得到控制。所以未来RM-493有望成为一种新型的靶向减肥药物。

## 2 RO27-3225 的脑保护作用

外伤性脑损伤(traumatic brain injury, TBI)是造成人口死亡和残疾的主要原因。TBI会造成原发性机械损伤和长期的继发性损伤。原发性脑损伤由脑组织的初始损伤引起，这种损伤是不可逆的。目前关于TBI的研究主要是针对继发性脑损伤，神经炎症在继发性脑损伤的发病机制中起关键作用，可导致脑水肿形成、血脑屏障破坏和神经元细胞死亡<sup>[14]</sup>。1项研究表明格拉斯哥评分越低的患者脑脊液中TNF- $\alpha$ 越高<sup>[15]</sup>。因此如何消除神经炎症是脑保护的关键，但其分子机制目前还不是很清楚。

近年来发现星形胶质细胞在包括脑外伤在内的多种脑损伤后的神经病理生理过程中发挥重要作用<sup>[16]</sup>。在正常生理条件下，脑组织中有少量星形胶质细胞，调节神经元结构，传递营养物质，维持血脑屏障，促进脑发育。然而，在脑缺血缺氧时，星形胶质细胞的异常增殖可促进水肿形成和释放神经毒素，从而对脑组织造成进一步损害。Kamermans等<sup>[17]</sup>的研究首次证明MC4R mRNA是由星形胶质细胞通过原位杂交链式反应产生的。体外试验证明，星形胶质细胞中MC4R的激活具有很强的抗炎和神经保护作用，提示这可能是改善持续炎症的潜在靶点。

一类可能通过星形胶质细胞发挥有益作用的化合物是MC4R激动剂。然而MC不光可以激活MC4R，也可以激活其余4种受体，这就导致直接给予MC可能会产生不必要的外周不良反应，因此需要发现新型的高选择性的受体激动剂。RO27-3225是迄今为止发现的一种最有效的选择性MC4R激动剂，由于其分子量小、稳定性好以及对MC4R的选择性而受到大多学者的重视，但目前RO27-3225仅用于动物实验及体外细胞试

验。先前的一项研究报道显示RO27-3225能减轻沙土鼠脑缺血后的炎症和凋亡反应，改善神经元功能<sup>[18]</sup>。Liu等<sup>[4]</sup>给予脑损伤大鼠腹腔注射RO27-3225，结果表明RO27-3225能降低脑水肿、IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 等炎症细胞因子的表达、血-脑屏障的通透性和水通道蛋白4及基质金属蛋白酶9的水平，而选择性黑皮质素4受体拮抗剂HS024可消除RO27-3225的保护作用。颅脑损伤后RO27-3225脑保护的主要机制见图2。

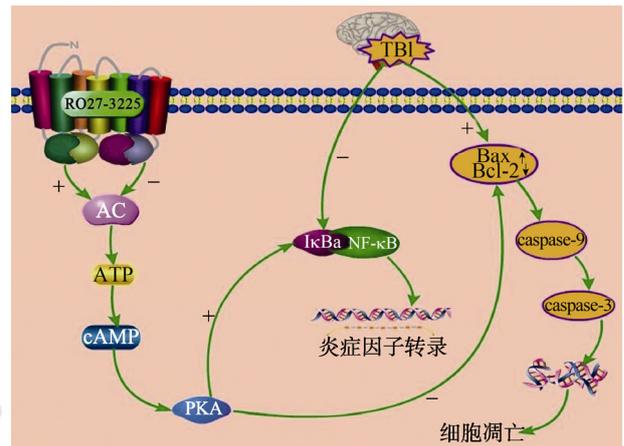


图2 RO27-3225 激动MC4R对脑损伤患者治疗作用的信号通路图

Fig. 2 Signaling pathway diagram of RO27-3225 excites MC4R in patients with brain injury

颅脑外伤后，患者的神经细胞受到刺激，使核因子 $\kappa$ B抑制因子 $\alpha$ (inhibitory subunit of nuclear factor  $\kappa$ B, I $\kappa$ Ba)降解，从而使核因子 $\kappa$ B(nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)释放，促进炎症因子的转录<sup>[19]</sup>。而外源性给予RO27-3225后产生的PKA，使I $\kappa$ Ba不能降解，从而抑制炎症因子转录。此外，颅脑外伤后可使Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X, Bax)水平升高，B淋巴细胞瘤-2蛋白(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)水平下降，从而激活caspase-9，进而激活caspase-3，促使细胞凋亡<sup>[20]</sup>。而PKA可通过降低Bax蛋白，升高Bcl-2蛋白水平，阻止细胞凋亡。

尽管大量的实验已经证明RO27-3225对多种脑损伤后的神经炎症有良好的消除作用，但对于其作用的具体机制知之甚少，未来仍需大量的实验来探讨RO27-3225的脑保护作用。

## 3 PT-141对性功能障碍的治疗作用

随着女性社会压力的增加，性功能障碍在女性群体中的发病率逐年增高，而性功能障碍又会

增加患者的心理负担，形成一种恶性循环。受传统观念的影响，中国对性功能障碍的研究，尤其是对于女性性功能障碍的研究起步较晚，加之病因复杂多样，这就使得此类疾病治疗起来特别困难。目前主要的治疗方法是心理治疗和药物治疗，而药物治疗是目前的研究重点。

女性最常见的性功能障碍是性欲减退，性欲减退可能是由于人类性反应涉及的额叶前部皮层和边缘系统兴奋性和抑制性神经通路的不平衡造成的，从而导致抑制增加、兴奋减少和对性暗示的反应减弱。近年来研究表明黑素皮质激素与性兴奋及性行为途径有关，这是由于黑皮质能神经元能刺激内侧视前区释放多巴胺，而这一部位涉及人类的两性性行为<sup>[6]</sup>。大量动物实验表明黑皮质激素增加了低水平的性感受中的雌性大鼠对雄性的脊髓前凸反应，而对大鼠的其他行为没有影响<sup>[5]</sup>。PT-141 对性功能障碍的调节机制可见图 3。

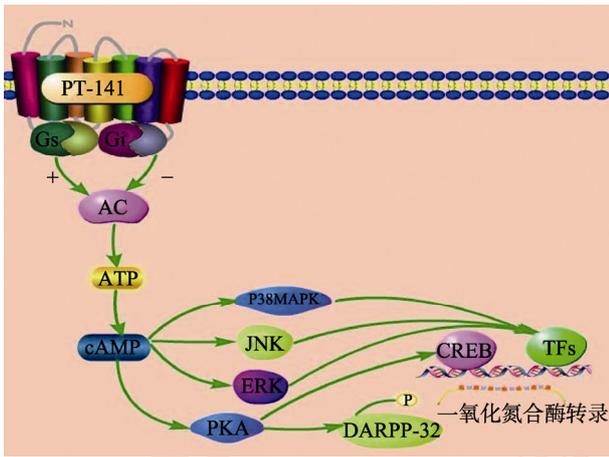


图 3 PT-141 激动 MC4R 对性功能障碍患者治疗作用信号通路图

Fig. 3 Signaling pathway diagram of PT-141 excites MC4R in patients with sexual dysfunction

对于性功能障碍患者，给予 PT-141 后，可促进 PKA 磷酸化多巴胺和 cAMP 调节的磷蛋白 (dopamine-and camp-regulated phosphoprotein, DARPP-32)，DARPP-32 可调控多巴胺的水平，也可促进多巴胺与受体结合，从而提高性功能障碍者的性欲。此外，cAMP 可激活 P38MAPK、JNK、ERK，从而导致转录因子激活，使一氧化氮合酶转录；另外 PKA 还能使 CREB 磷酸化，CREB 也可促进一氧化氮合酶转录。一氧化氮合酶可促进一氧化氮的生成，使性器官充血，促进性欲。

由于促黑素是一种内源性活性肽，直接给予

促黑素极易被体内的肽酶分解，故寻找其类似物非常必要。PT-141 是一种新型的环七肽黑素受体激动剂，是黑色素 II 的活性代谢产物，与 MC4R 具有较高的亲和力，使其可以调节涉及性反应的大脑通路。1 项随机、安慰剂对照的剂量发现试验<sup>[6]</sup>将女性患者随机接受安慰剂或剂量为 0.75, 1.25, 1.75 mg 的 PT-141 皮下给药，持续 12 周。最终结果表明剂量为 1.25, 1.75 mg 的 PT-141 较安慰剂组疗效明显。最常见的不良反应为恶心、潮红和头痛，但大多为轻至中度。在与 FDA 讨论后，Kingsberg 等<sup>[7]</sup>根据他们的建议进行了 2 项独立的、设计相同的第 3 阶段临床试验。这 2 项 3 期临床实验按照随机、双盲、安慰剂对照及多中心临床试验等方法评估了皮下注射 1.75 mg PT-141 的安全性和有效性，2 项实验共 1 267 例女性患者按照 1:1 随机分为 PT-141 组及安慰剂，接收 24 周治疗后，评估其中 1 247 例患者为安全人群，1 202 例患者为有效人群。在这 2 项研究中，患者的血压、心率控制均良好，最常见的急性不良事件仍是恶心、潮红和头痛，尽管 40% 服用 PT-141 的患者出现恶心，只有 8.1% 的患者因恶心而停用研究药物，3.5% 的患者同时报告呕吐。而且额外的敏感性分析显示，即使过早停药也被认为有治疗作用。

目前 PT-141 在美国已完成 III 期临床实验，被正式批准用于治疗绝经前妇女获得性或广泛性性欲减退障碍<sup>[21]</sup>。对于男性患者，虽然给药后总体效果明显，但由于会使患者的血压明显升高而限制其继续使用，且之前的临床实验表明鼻制剂也面临会使患者血压增高等风险，所以现在上市的 PT-141 仅针对绝经前妇女，且以皮下注射方式给药。

#### 4 讨论

新型激动剂作为 MC4R 的外源性激动剂，其性质稳定，对 MC4R 的选择性高，被广泛应用于中枢调节。RM-493 和 PT-141 在各期临床实验和动物实验中均未发现急性不良反应，虽然 RO27-3225 目前仍未应用于临床实验，但在脑损伤及脑缺血的动物模型中，其效果良好，随着不断深入的研究，将会为疾病的治疗带来帮助。所以目前新型 MC4R 激动剂的研发前景广阔，如何研究出不良反应小的激动剂是目前面临的问题。虽然运用多种方法包括解剖定位、药理给药、基因靶向、

新型肽、小分子激动剂和拮抗剂研究 MC4R, 但仍有许多问题亟待解决。例如, 目前在体内已发现多种 MC4R 的突变, 但未见相应的动物模型, 如果这些模型建立成功将会对研究新型 MC4R 激动剂作用机制及药理学意义提供参考。此外, 关于 MC4R 的多种生理作用的机制仍未完全了解, 而这些机制又是产生不良反应的一个重要原因, 所以未来仍需在 MC4R 与其激动剂相互作用的机制方面继续探索。

## REFERENCES

- [1] CHEN K Y, MUNIYAPPA R, ABEL B S, et al. RM-493, a melanocortin-4 receptor (MC4R) agonist, increases resting energy expenditure in obese individuals[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(4): 1639-1645.
- [2] KÜHNEN P, CLÉMENT K, WIEGAND S, et al. Proopiomelanocortin deficiency treated with a melanocortin-4 receptor agonist[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(3): 240-246.
- [3] HAWS R, BRADY S, DAVIS E, et al. Effect of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, on obesity in Bardet-Biedl syndrome[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(11): 2133-2140.
- [4] LIU D, ZHANG H G, ZHAO Z A, et al. Melanocortin MC4 receptor agonists alleviate brain damage in abdominal compartment syndrome in the rat[J]. *Neuropeptides*, 2015(49): 55-61.
- [5] YIN C Y, ZHU Y S. Development of bremelanotide, a melanocortin receptor agonist[J]. *Chin J New Drugs(中国新药杂志)*, 2018, 27(6): 650-654.
- [6] CLAYTON A H, ALTHOF S E, KINGSBERG S, et al. Bremelanotide for female sexual dysfunctions in premenopausal women: A randomized, placebo-controlled dose-finding trial[J]. *Womens Health: Lond*, 2016, 12(3): 325-337.
- [7] KINGSBERG S A, CLAYTON A H, PORTMAN D, et al. Bremelanotide for the treatment of hypoactive sexual desire disorder: Two randomized phase 3 trials[J]. *Obstet Gynecol*, 2019, 134(5): 899-908.
- [8] FALLS B A, ZHANG Y. Insights into the allosteric mechanism of setmelanotide (RM-493) as a potent and first-in-class melanocortin-4 receptor (MC4R) agonist to treat rare genetic disorders of obesity through an in silico approach[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2019, 10(3): 1055-1065.
- [9] GAVINI C K, COOK T M, RADEMACHER D J, et al. Hypothalamic C2-domain protein involved in MC4R trafficking and control of energy balance[J]. *Metabolism*, 2020(102): 153990. Doi: 10.1101/793000.
- [10] EDWARDS M A, TATTOLI T, SUREJA G, et al. Melanocortin 4 receptor gene sequence analyses in diverse populations[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2019, 23(12): 877-881.
- [11] YU K P, LI L, ZHANG L, et al. Association between MC4R rs17782313 genotype and obesity: A meta-analysis[J]. *Gene*, 2020(733): 144372. Doi: 10.1016/j.gene.2020.144372.
- [12] KÜHNEN P, KRUDE H, BIEBERMANN H. Melanocortin-4 receptor signalling: Importance for weight regulation and obesity treatment[J]. *Trends Mol Med*, 2019, 25(2): 136-148.
- [13] KIEVIT P, HALEM H, MARKS D L, et al. Chronic treatment with a melanocortin-4 receptor agonist causes weight loss, reduces insulin resistance, and improves cardiovascular function in diet-induced obese rhesus macaques[J]. *Diabetes*, 2013, 62(2): 490-497.
- [14] CHEN S P, ZUO Y C, HUANG L, et al. The MC4 receptor agonist RO27-3225 inhibits NLRP1-dependent neuronal pyroptosis via the ASK1/JNK/p38 MAPK pathway in a mouse model of intracerebral haemorrhage[J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(9): 1341-1356.
- [15] FENG G L, FENG J, ZHANG S J, et al. Altered levels of  $\alpha$ -melanocyte stimulating hormone in cerebrospinal fluid and plasma of patients with traumatic brain injury[J]. *Brain Res*, 2018(1696): 22-30.
- [16] FAN Y Y, NAN F, GUO B L, et al. Effects of long-term rapamycin treatment on glial scar formation after cryogenic traumatic brain injury in mice[J]. *Neurosci Lett*, 2018(678): 68-75.
- [17] KAMERMANS A, VERHOEVEN T, VAN HET HOF B, et al. Setmelanotide, a novel, selective melanocortin receptor-4 agonist exerts anti-inflammatory actions in astrocytes and promotes an anti-inflammatory macrophage phenotype[J]. *Front Immunol*, 2019(10): 2312. Doi: 10.3389/fimmu.2019.02312.
- [18] SPACCAPELO L, BITTO A, GALANTUCCI M, et al. Melanocortin MC<sub>4</sub> 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.
- [19] WANG N N, TONG Y L, LIU X, et al. Establishment of a high-throughput drug screening cell inflammatory model based on NF- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2019, 36(4): 397-402.
- [20] ZHONG D C, CHEN C, LI T, et al. Study on the caspase 3/bax/bcl-2 signal pathway mechanism of induction apoptosis effect of piperine in human pancreatic cancer PANC-1 cell[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2020, 37(14): 1687-1691.
- [21] DHILLON S, KEAM S J. Bremelanotide: first approval[J]. *Drugs*, 2019, 79(14): 1599-1606.

收稿日期: 2020-08-05  
(本文责编: 陈怡心)