

• 论著 •

阿黑皮素原和 α -黑色素细胞刺激素联合检测对危重症患者进展为 PIICS 的预测价值

陈嘉雯 陈显成 李浩然 刘加莉 程曼桦 段剑锋 朱章华 虞文魁

南京中医药大学鼓楼临床医学院南京鼓楼医院重症医学科,南京 210008

通信作者:虞文魁, Email: yudrnj2@163.com

【摘要】目的 探讨阿黑皮素原(POMC)和 α -黑色素细胞刺激素(α -MSH)联合检测对危重症患者进展为持续性炎症-免疫抑制-分解代谢综合征(PIICS)的预测价值。**方法** 采用回顾性队列研究方法,选择 2020 年 3 月至 2021 年 7 月南京鼓楼医院重症监护病房(ICU)收治的危重症患者作为研究对象。收集患者性别、年龄、感染源、吸烟史、饮酒史及基础疾病等基线资料,以及入 ICU 首日序贯器官衰竭评分(SOFA)、急性生理学与慢性健康状况评分 II (APACHE II)、血清 POMC 和 α -MSH 水平,记录患者 ICU 期间 PIICS 发生情况。使用 Spearman 相关性分析法评估 POMC 和 α -MSH 水平与病情严重程度的相关性;绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评价 POMC 和 α -MSH 对危重症患者进展为 PIICS 的预测价值。**结果** 共有 63 例危重症患者纳入分析,其中 47 例(75%)进展为 PIICS,16 例(25%)未进展为 PIICS。与非 PIICS 组比较,PIICS 组患者 APACHE II 评分和 SOFA 评分明显更高,其余基线资料比较差异均无统计学意义。PIICS 组入 ICU 首日的 POMC 水平明显高于非 PIICS 组,而 α -MSH 水平则明显低于非 PIICS 组 [POMC(ng/L): 2 149.02(1 939.54, 2 761.06) 比 1 884.73(1 651.83, 2 234.99), α -MSH(ng/L): 1 526.95(982.84, 2 092.94) 比 2 182.76(1 500.57, 3 401.51), 均 $P < 0.05$]。Spearman 相关性分析表明,入 ICU 时血清 POMC 水平与 SOFA 评分及 PIICS 的发生呈正相关(r 值分别为 0.275、0.279, 均 $P < 0.05$), α -MSH 水平与 APACHE II 评分、SOFA 评分及 PIICS 的发生呈负相关(r 值分别为 -0.291、-0.339、-0.287, 均 $P < 0.05$)。ROC 曲线分析表明,POMC 和 α -MSH 对危重症患者进展为 PIICS 均有一定预测价值,两者联合检测的预测价值最大,曲线下面积(AUC)为 0.743,预测 PIICS 的敏感度为 87.2%,特异度为 50.0%。**结论** 入 ICU 首日 POMC 与 α -MSH 联合检测对危重症患者进展为 PIICS 具有一定的预测价值。

【关键词】 慢性危重症; 持续性炎症-免疫抑制-分解代谢综合征; 阿黑皮素原; α -黑色素细胞刺激素

基金项目: 江苏省自然科学基金(BK20210026);江苏省卓越博士后计划项目(2022ZB689);南京市卫生科技发展专项资金项目(YKK21093);江苏省研究生科研与实践创新计划项目(SJCX24_0889)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240911-00446

Predictive value of combined detection of pro-opiomelanocortin and α -melanocyte stimulating hormone for progression to persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome in critical patients

Chen Jiawen, Chen Xiancheng, Li Haoran, Liu Jiali, Cheng Minhua, Duan Jianfeng, Zhu Zhanghua, Yu Wenkui

Department of Intensive Care Unit, Nanjing Drum Tower Hospital, Drum Tower Clinical Medical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210008, China

Corresponding author: Yu Wenkui, Email: yudrnj2@163.com

【Abstract】Objective To investigate the predictive value of combined detection of pro-opiomelanocortin (POMC) and α -melanocyte stimulating hormone (α -MSH) for progression to persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome (PIICS) in critical patients. **Methods** A retrospective cohort study was conducted, including critical patients admitted to the intensive care unit (ICU) of Nanjing Drum Tower Hospital between March 2020 and July 2021. Baseline data were collected, encompassing gender, age, infection source, smoking history, alcohol consumption history, and underlying diseases. On the first day of ICU admission, sequential organ failure assessment (SOFA), acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II), serum POMC and α -MSH levels were recorded, along with the incidence of PIICS during ICU stay. Spearman correlation analysis was used to evaluate the correlation between POMC and α -MSH levels and disease severity. Receiver operator characteristic curve (ROC curve) was constructed to evaluate the predictive accuracy of POMC and α -MSH for PIICS progression. **Results** A total of 63 critical patients were included, among whom 47 (75%) developed PIICS and 16 (25%) did not. Compared with the non-PIICS group, the PIICS group showed significantly higher APACHE II and SOFA scores, while no statistical differences were observed in other baseline characteristics. The POMC level on the first day of ICU admission was significantly higher in the PIICS group than in the non-PIICS group, while the α -MSH level showed the opposite trend [POMC (ng/L): 2 149.02 (1 939.54, 2 761.06) vs. 1 884.73 (1 651.83, 2 234.99), α -MSH (ng/L): 1 526.95 (982.84, 2 092.94) vs. 2 182.76 (1 500.57, 3 401.51), both $P < 0.05$]. Spearman correlation analysis demonstrated that the serum POMC level at admission to the ICU was positively correlated with the SOFA score and the occurrence of PIICS (with r values of 0.275 and 0.279, respectively, both $P < 0.05$). In contrast, the α -MSH level was negatively correlated with the APACHE II score, SOFA score, and the occurrence of PIICS (with r values of -0.291, -0.339, and -0.287, respectively,

all $P < 0.05$). ROC curve analysis demonstrated that both POMC and α -MSH had certain predictive value for the progression of critical patients to PIICS. The predictive value was the greatest when POMC and α -MSH were detected in combination, area under the curve (AUC) was 0.743, with the sensitivity and specificity for predicting PIICS being 87.2% and 50.0%, respectively. **Conclusion** The combined detection of POMC and α -MSH on the first day of ICU admission showed certain predictive value for the progression of critical patients to PIICS.

【Key words】 Chronic critical illness; Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome; Pro-opiomelanocortin; α -melanocyte stimulating hormone

Fund program: Natural Science Foundation of Jiangsu Province (BK20210026); Jiangsu Funding Program for Excellent Postdoctoral Talent (2022ZB689); Nanjing Medical Science and technique Development Foundation (YKK21093); Postgraduate Research & Practice Innovation Program of Jiangsu Province (SJCX24_0889)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20240911-00446

持续性炎症-免疫抑制-分解代谢综合征 (persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome, PIICS) 是重症医学面临的新挑战, 患者表现为反复的炎症感染、多器官功能持续受损、严重免疫抑制及分解代谢增加^[1-2]。PIICS 会显著延长重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 危重症患者住院时间, 极大地消耗社会医疗资源, 给家庭和社会带来沉重的经济负担, 约占脓毒症相关死亡的 40%^[3]。PIICS 尚无有效的早期识别方法, 新型生物标志物可能有助于 PIICS 的预测和诊断。

危重症患者在接受数周或更长时间治疗后, 部分会发生中枢性肾上腺皮质功能减退症, 导致外周阿黑皮素原 (pro-opiomelanocortin, POMC) 水平增加及 POMC 的剪切酶被抑制^[4-5]。 α -黑色素细胞刺激素 (α -melanocyte stimulating hormone, α -MSH) 是一种由 POMC 前体蛋白剪切加工而成的神经内分泌肽, 相关研究证明 α -MSH 水平降低与全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) 病情严重程度相关^[6]。POMC 和 α -MSH 可能参与 PIICS 的发生发展过程, 是潜在的预测和治疗的靶点。本研究旨在评估 ICU 中 PIICS 与非 PIICS 患者入院首日血清 POMC 和 α -MSH 水平的差异, 并探讨其与 PIICS 的关系, 旨在为 PIICS 的早期诊断和病情严重程度评估提供参考依据。

1 资料和方法

1.1 研究对象: 采用回顾性队列研究方法, 选择 2020 年 3 月至 2021 年 7 月南京鼓楼医院 ICU 收治的危重症患者作为研究对象。

1.1.1 纳入标准: ① 年龄 ≥ 18 岁; ② ICU 住院时间 > 14 d; ③ 入院前未长期使用广谱抗菌药物; ④ 病史资料和实验室检查结果完整。

1.1.2 排除标准: ① 妊娠期及哺乳期妇女; ② 正在接受免疫抑制治疗; ③ 存在恶性肿瘤、严重的自身免疫性疾病等; ④ 病例资料不完整。

1.1.3 PIICS 诊断标准^[7]: ① ICU 住院时间 > 14 d;

② C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) > 20 mg/L; ③ 白蛋白 (albumin, Alb) < 30 g/L; ④ 淋巴细胞计数 (lymphocyte count, LYM) < 800 个/ μ L; ⑤ CRP、Alb、LYM 指标使用最接近住院 11~17 d 中第 14 天的血液检测值, 且②~④至少满足 2 项。

1.1.4 伦理学: 本研究遵循医学伦理学规范, 已获医院医学伦理委员会审核批准 (审批号: 2024-657-01), 各项检测均取得过患者或其家属的知情同意。

1.2 临床数据收集: ① 患者性别、年龄、感染源、吸烟史、饮酒史及基础疾病等基线资料; ② 入 ICU 首日的序贯器官衰竭评分 (sequential organ failure assessment, SOFA) 和急性生理学与慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II); ③ 入 ICU 首日的血清 POMC、 α -MSH 水平; ④ ICU 住院期间 PIICS 发生情况。

1.3 统计学方法: 数据统计通过 SPSS 27.0 软件分析完成。计量资料首先进行正态性检验, 对于呈正态分布的连续变量, 以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间差异比较采用独立样本 t 检验; 对于非正态分布的连续变量, 以中位数 (四分位数) [$M(Q_1, Q_3)$] 表示, 组间差异比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以百分比 (%) 表示, 采用 χ^2 检验。采用 Spearman 相关性分析法分析 POMC 和 α -MSH 水平与 PIICS 患者病情严重程度之间的相关性。构建受试者工作特征曲线 (receiver operator characteristic curve, ROC 曲线), 以评估 POMC 和 α -MSH 作为预测 PIICS 的生物标志物的准确性。检验水准 α 值取双侧 0.05。

2 结 果

2.1 患者基线资料 (表 1): 最终纳入 63 例危重症患者进行分析, 其中 47 例 (75%) 进展为 PIICS, 16 例 (25%) 未进展为 PIICS。与非 PIICS 组比较, PIICS 组患者 APACHE II 评分和 SOFA 评分明显更高 (均 $P < 0.05$); 其余基线资料比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

指标	非 PIICS 组 (n=16)	PIICS 组 (n=47)	χ^2/t	P 值
男性[例(%)]	11(69)	31(66)	0.042	0.838
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	64.1 \pm 16.3	55.6 \pm 17.9	1.671	0.100
感染源[例(%)]			6.192	0.100
肺部	5(29)	8(17)		
腹部	5(29)	13(28)		
中枢神经系统	0(0)	12(26)		
其他	7(41)	14(30)		
吸烟史[例(%)]	8(50)	21(45)	0.136	0.712
饮酒史[例(%)]	5(31)	14(30)	0.000	1.000
基础疾病[例(%)]				
高血压	4(25)	21(45)	1.932	0.165
糖尿病	5(31)	12(26)	0.096	0.905
APACHE II 评分 [分, $M(Q_1, Q_3)$]	17.0 (12.5, 19.5)	19.0 (16.0, 23.0)	-2.170	0.030
SOFA 评分[分, $M(Q_1, Q_3)$]	5.0(4.0, 8.8)	7.0(6.0, 9.0)	-2.095	0.036

注: PIICS 为持续性炎症-免疫抑制-分解代谢综合征, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, SOFA 为序贯器官衰竭评分

2.2 两组患者入 ICU 首日 POMC 和 α -MSH 水平比较(表 2): PIICS 患者入 ICU 首日血清 POMC 水平明显高于非 PIICS 组, 而入 ICU 首日 α -MSH 水平明显低于非 PIICS 组(均 $P < 0.05$)。

表 2 是否进展为 PIICS 两组危重症患者入院首日血清 POMC 和 α -MSH 水平比较 [$M(Q_1, Q_3)$]

组别	例数(例)	POMC(ng/L)	α -MSH(ng/L)
非 PIICS 组	16	1 884.73 (1 651.83, 2 234.99)	2 182.76 (1 500.57, 3 401.51)
PIICS 组	47	2 149.02 (1 939.54, 2 761.06)	1 526.95 (982.84, 2 092.94)
Z 值		-2.195	-2.258
P 值		0.028	0.024

注: PIICS 为持续性炎症-免疫抑制-分解代谢综合征, POMC 为阿黑皮素原, α -MSH 为 α -黑色素细胞刺激素

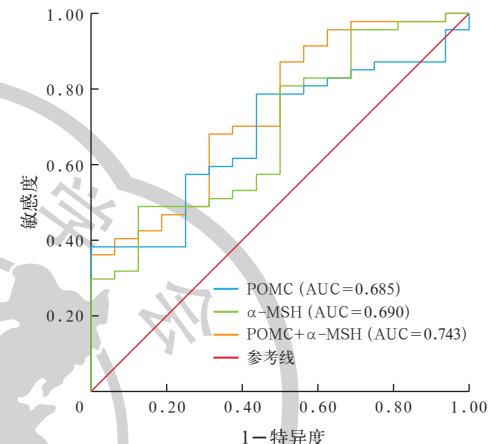
2.3 相关性分析(表 3): Spearman 相关性分析显示, 危重症患者入 ICU 首日血清 POMC 水平与 SOFA 评分和 PIICS 进展风险呈正相关, 而 α -MSH 水平与 APACHE II 评分、SOFA 评分和 PIICS 进展风险呈负相关(均 $P < 0.05$)。

2.4 ROC 曲线分析(图 1; 表 4): ROC 曲线分析显示, 入 ICU 首日 POMC 和 α -MSH 水平对危重症患者进展为 PIICS 均有一定的预测价值(均 $P < 0.05$)。POMC 和 α -MSH 单独预测危重症患者进展为 PIICS 的特异度较高, 两者联合预测 PIICS 的价值最高, 曲线下面积(area under the curve, AUC) 为 0.743, 敏感度为 87.2%, 特异度为 50.0%。

表 3 危重症患者血清 POMC 和 α -MSH 水平与病情严重程度的相关性分析

指标	POMC		α -MSH	
	r 值	P 值	r 值	P 值
APACHE II 评分	0.245	0.053	-0.291	0.021
SOFA 评分	0.275	0.029	-0.339	0.007
是否进展为 PIICS	0.279	0.027	-0.287	0.023

注: PIICS 为持续性炎症-免疫抑制-分解代谢综合征, POMC 为阿黑皮素原, α -MSH 为 α -黑色素细胞刺激素, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, SOFA 为序贯器官衰竭评分



注: POMC 为阿黑皮素原, α -MSH 为 α -黑色素细胞刺激素, PIICS 为持续性炎症-免疫抑制-分解代谢综合征, ROC 曲线为受试者工作特征曲线, AUC 为曲线下面积

图 1 血清 POMC 和 α -MSH 单独或联合预测危重症患者进展为 PIICS 的 ROC 曲线

表 4 血清 POMC 和 α -MSH 水平单独或联合检测对危重症患者进展为 PIICS 的预测价值

指标	AUC	95%CI	P 值	最佳截断值	约登指数	敏感度(%)	特异度(%)
POMC	0.685	0.548 ~ 0.822	0.028	2 378.11	0.383	38.3	100.0
α -MSH	0.690	0.546 ~ 0.835	0.024	1 455.54	0.364	48.9	87.5
两者联合	0.743	0.607 ~ 0.880	0.004		0.372	87.2	50.0

注: POMC 为阿黑皮素原, α -MSH 为 α -黑色素细胞刺激素, PIICS 为持续性炎症-免疫抑制-分解代谢综合征, AUC 为曲线下面积, 95%CI 为 95% 置信区间; 空白代表无此项

3 讨 论

随着 ICU 治疗技术的进步, 脓毒症、严重创伤、重症肺炎等危重症患者的早期病死率逐年降低^[8]。然而部分存活患者未能完全康复, 仍滞留在 ICU, 甚至发展为慢性危重疾病, 需要长时间进行高强度护理^[9]。PIICS 是慢性危重疾病的一种新的临床亚型, 目前对 PIICS 患者采取营养支持、免疫调节等支持治疗^[10]。本研究结果表明, 在 ICU 危重症患者中, 入科首日联合检测血清 POMC 和 α -MSH 有助于 PIICS 的早期诊断。

POMC 是下丘脑弓状核中黑皮质素系统的关键

组成部分,在维持能量平衡、抑制炎症等方面发挥重要作用^[11-12]。当 POMC 神经元被抑制后,可以减轻高脂模型小鼠的代谢紊乱和能量消耗^[13]。Téblick 等^[14]发现,脓毒症患者入 ICU 时血清 POMC 水平高于健康对照组,并在病程中持续升高。本课题组也证实,脓毒症大鼠模型 POMC 表达水平的增加与高分解代谢状态相关,注射外源性褪黑素或补充肠内营养能抑制脓毒症大鼠模型下丘脑 POMC 的表达,从而减轻炎症反应并缓解骨骼肌萎缩^[15-16]。

α -MSH 通过 5 种不同但密切相关的 G 蛋白偶联黑皮质素受体(MC1R ~ MC5R)参与生理功能的调节,具有显著的抗炎作用和调节免疫及代谢的能力^[17-19]。Reynolds 等^[20]发现,阻断 α -MSH 后小鼠炎症反应加重,白细胞介素(interleukins, IL-1 β 、IL-6)和瘦素等促炎及炎症相关细胞因子水平升高,其原因可能是阻断 α -MSH 增强了机体对低剂量脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)的免疫反应。小鼠实验中,直接补充 α -MSH 或通过增强下丘脑自噬促进 α -MSH 的产生后,可以减弱脂质积累并防止肥胖^[21-22]。这些研究均提示将 POMC 水平降低或 α -MSH 水平升高作为治疗目标可能是一种有效的 PIICS 治疗方向。然而,当前关于 POMC 和 α -MSH 作用机制的研究多集中在脓毒症急性期,在 PIICS 状态下进一步研究 POMC 和 α -MSH 与炎症及高分解代谢相关的具体作用机制,能为改善 PIICS 患者的预后提供新的治疗思路。

综上所述,本研究显示,PIICS 患者与非 PIICS 患者血清 POMC 和 α -MSH 水平存在显著差异,并且与病情严重程度密切相关,危重症患者入 ICU 首日血清 POMC 和 α -MSH 水平对 PIICS 的发生有一定预测价值,两项指标联合检测有助于提升预测危重症患者进展为 PIICS 的敏感度。但鉴于本研究为单中心研究,样本量较小,检测指标范围较窄,后期仍需进一步扩大研究规模,加大样本量,对结果进一步研究验证。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 陈嘉雯:实施研究、文章撰写;陈显成:设计实验;李浩然、刘加莉:数据整理、统计学分析;程昊桦、段剑锋、朱章华:技术指导、文章审阅及修改;虞文魁:研究指导、经费支持

参考文献

- [1] Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, et al. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2012, 72 (6): 1491-1501. DOI: 10.1097/TA.0b013e318256e000.
- [2] Chen XC, Chen M, Yang Y, et al. Lipopolysaccharide-preconditioned mesenchymal stem cell transplantation attenuates critical persistent inflammation immune suppression and catabolism syndrome in mice [J]. Shock, 2022, 58 (5): 417-425. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001993.
- [3] Rosenthal MD, Bala T, Wang Z, et al. Chronic critical illness patients fail to respond to current evidence-based intensive care nutrition secondarily to persistent inflammation, immunosuppression, and catabolic syndrome [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2020, 44 (7): 1237-1249. DOI: 10.1002/jpen.1794.
- [4] Langouche L, Téblick A, Gunst J, et al. The hypothalamus-pituitary-adrenocortical response to critical illness: a concept in need of revision [J]. Endocr Rev, 2023, 44 (6): 1096-1106. DOI: 10.1210/endrev/bnad021.
- [5] Van den Berghe G, Téblick A, Langouche L, et al. The hypothalamus-pituitary-adrenal axis in sepsis- and hyperinflammation-induced critical illness: gaps in current knowledge and future translational research directions [J]. EBioMedicine, 2022, 84: 104284. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104284.
- [6] 马小强, 刘伯林, 林琳, 等. 血清 α -MSH 水平与颅脑损伤患者病情严重程度及预后的关系 [J]. 解放军医药杂志, 2021, 33 (10): 80-83. DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2021.10.020.
- [7] Suganuma S, Idei M, Nakano H, et al. Impact of persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome during intensive care admission on each post-intensive care syndrome component in a PICS clinic [J]. J Clin Med, 2023, 12 (16): 5427. DOI: 10.3390/jcm12165427.
- [8] 郭翠平, 李秋华, 张翠翠, 等. 重症监护病房脓毒症存活者生活质量现状及其影响因素分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2024, 36 (1): 23-27. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230814-00632.
- [9] 黄世杰, 陈显成, 陈鸣, 等. 脂蛋白对重症监护病房患者进展为慢性危重症的预测价值 [J]. 中华危重病急救医学, 2024, 36 (1): 78-81. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230610-00432.
- [10] 李娅, 李辉凤, 王铭, 等. 严重创伤并发持续炎症-免疫抑制-分解代谢综合征的研究进展 [J]. 中国急救医学, 2021, 41 (4): 365-368, 封 3. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2021.04.017.
- [11] Yeo GSH, Chao DHM, Siegert AM, et al. The melanocortin pathway and energy homeostasis: from discovery to obesity therapy [J]. Mol Metab, 2021, 48: 101206. DOI: 10.1016/j.molmet.2021.101206.
- [12] Gravina AG, Pellegrino R, Durante T, et al. The melanocortin system in inflammatory bowel diseases: insights into its mechanisms and therapeutic potentials [J]. Cells, 2023, 12 (14): 1889. DOI: 10.3390/cells12141889.
- [13] Hu HL, Lu XX, He YQ, et al. Sestrin2 in POMC neurons modulates energy balance and obesity related metabolic disorders via mTOR signaling [J]. J Nutr Biochem, 2024, 133: 109703. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2024.109703.
- [14] Téblick A, Vander Perre S, Pauwels L, et al. The role of pro-opiomelanocortin in the ACTH-cortisol dissociation of sepsis [J]. Crit Care, 2021, 25 (1): 65. DOI: 10.1186/s13054-021-03475-y.
- [15] Duan JF, Cheng MH, Xu YL, et al. Comparison of the effects of different calorie amounts of enteral nutrition in hypercatabolism associated with ghrelin-POMC in endotoxemic rats [J]. Nutr Metab (Lond), 2022, 19 (1): 28. DOI: 10.1186/s12986-022-00663-7.
- [16] Duan JF, Cheng MH, Xu YL, et al. Exogenous melatonin alleviates skeletal muscle wasting by regulating hypothalamic neuropeptides expression in endotoxemia rats [J]. Neurochem Res, 2022, 47 (4): 885-896. DOI: 10.1007/s11064-021-03489-6.
- [17] Dinparastisaleh R, Mirsaeidi M. Antifibrotic and anti-inflammatory actions of α -melanocytic hormone: new roles for an old player [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2021, 14 (1): 45. DOI: 10.3390/ph14010045.
- [18] Xu YL, Yan JX, Tao Y, et al. Pituitary hormone α -MSH promotes tumor-induced myelopoiesis and immunosuppression [J]. Science, 2022, 377 (6610): 1085-1091. DOI: 10.1126/science.abj2674.
- [19] Shahrazi AH, Tian RX, Zhang CX, et al. Anti-inflammatory properties of the alpha-melanocyte-stimulating hormone in models of granulomatous inflammation [J]. Lung, 2022, 200 (4): 463-472. DOI: 10.1007/s00408-022-00546-x.
- [20] Reynolds RP, Fan RR, Tinajero A, et al. Alpha-melanocyte-stimulating hormone contributes to an anti-inflammatory response to lipopolysaccharide [J]. Mol Metab, 2024, 87: 101986. DOI: 10.1016/j.molmet.2024.101986.
- [21] Rodrigues AR, Salazar MJ, Rocha-Rodrigues S, et al. Peripherally administered melanocortins induce mice fat browning and prevent obesity [J]. Int J Obes (Lond), 2019, 43 (5): 1058-1069. DOI: 10.1038/s41366-018-0155-5.
- [22] Wang XX, Wang XC, Cong PX, et al. Sea cucumber ether-phospholipids improve hepatic steatosis and enhance hypothalamic autophagy in high-fat diet-fed mice [J]. J Nutr Biochem, 2022, 106: 109032. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2022.109032.

(收稿日期: 2024-09-11)

(本文编辑: 张耘菲)