

## · 综述 ·

## MC4R 在肥胖及糖代谢中的作用

刘玉洁 杨曦 马慧娟

【摘要】 黑皮质素受体 4(MC4R)可通过作用于中枢阿片-促黑素细胞皮质素原(POMC)神经元、交感节前神经元、以及与其激动剂的相互作用,调控食物摄入和能量消耗,进而改善肥胖。此外,MC4R 还可参与胰岛素敏感性及葡萄糖稳态的调控,为肥胖及糖尿病的治疗提供新靶点。

【关键词】 黑皮质素受体 4; 肥胖症; 糖代谢

**Role of MC4R in obesity and glucose metabolism** Liu Yujie\*, Yang Xi, Ma Huijuan. \* Graduate Institute of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

Corresponding author: Ma Huijuan, Email: huijuanma76@163.com

【Abstract】 Melanocortin 4 receptor (MC4R) plays a major role in food intake and energy expenditure regulation by interacting with pro-opiomelanocortin (POMC) neurons, sympathetic preganglionic neurons and its agonists, thus improves obesity. In addition, MC4R also mediates the regulation of insulin sensitivity and glucose homeostasis, providing new target for the treatment of obesity and diabetes.

【Key words】 Melanocortin 4 receptor; Obesity; Glucose metabolism

近年来肥胖及糖尿病的发生率在世界范围内普遍增加<sup>[1]</sup>。研究表明,中枢神经系统在肥胖的发生中发挥关键作用,但其潜在的机制尚未完全明确<sup>[2]</sup>。黑皮质素信号通路系统是中枢控制食物摄入和能量消耗的一个通路,且在能量稳态及葡萄糖稳态的调控中具有重要作用,而黑皮质素信号通路主要通过作用于黑皮质素受体 4(MC4R)发挥上述作用,现就 MC4R 在肥胖及糖代谢中的作用作一综述。

## 1 MC4R 概述

人 MC4R 基因位于染色体 18q22 上,只有 1 个外显子,编码的蛋白质由 332 个氨基酸组成。MC4R 属于含 7 个跨膜区的 G 蛋白耦联受体,是中枢黑皮质素旁路的重要组成部分<sup>[3]</sup>。MC4R 广泛表达于中枢神经系统,包括控制能量平衡、葡萄糖稳态及交感输出的特定下丘脑核、室旁核、背内侧核及下丘脑后部等<sup>[4]</sup>。MC4R 还可在肌肉、肾脏、肺等外周组织中表达。它可通过与其内源性激动剂黑色素细胞刺激素(MSH)及拮抗剂 agouti 相关蛋白(AGRP)的相互作用调节食物摄入、体重和能量代谢<sup>[5]</sup>。

## 2 MC4R 在肥胖及糖代谢中的作用

人类及啮齿类动物研究表明,MC4R 功能缺失可导致肥胖、胰岛素抵抗、糖尿病<sup>[6]</sup>。自然出现的调控食欲及能量代谢的重要因子突变可导致 MC4R 功能失调,这种 MC4R 的缺陷可导致饱腹感的缺乏、极端持续的食欲亢进,能量利用的减少并最终导致严重的早发性肥胖<sup>[7]</sup>。MC4R 杂合子突变占儿童早发的病态肥胖的 2.5%~6%,至今已发现 90 种与肥胖相关的 MC4R 突变。人 MC4R 一个或两个等位基因突变还与空腹胰岛素水平及血糖水平升高相关<sup>[8]</sup>。Lazopoulou 等<sup>[9]</sup>指出,MC4R 基因下游 183 kb 处单核苷酸多态性 rs17782313 的 TC 突变与儿童时期体重指数增加相关,同时可影响能量摄入及消耗,并且,在成年时期与胰岛素抵抗和糖尿病风险相关。此外,Arble 等<sup>[10]</sup>的研究指出,MC4R 基因缺陷小鼠表现出基线葡萄糖水平及糖耐量昼夜节律的明显波动,表明 MC4R 在肥胖和糖代谢中发挥重要作用。

### 2.1 MC4R 在肥胖中的作用

2.1.1 MC4R 通过作用于下丘脑阿片-促黑素细胞皮质素原(POMC)神经元发挥改善肥胖的作用 下丘脑弓状核中存在两类黑皮质素神经元,它们可对能量平衡的多种内分泌及神经转运信号作出反应。第一类是表达 POMC 基因的神经元,它可释放  $\alpha$ -MSH、 $\beta$ -MSH、 $\gamma$ -MSH, MSH 为黑皮质素受体激动剂,且中枢给予  $\alpha$ -MSH、 $\beta$ -MSH (MC4R 受体激动

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2016.06.08

作者单位:050017 石家庄,河北医科大学研究生学院(刘玉洁,杨曦),内科学教研室(马慧娟);050051 石家庄,河北省人民医院内分泌科(马慧娟)

通信作者:马慧娟,Email: huijuanma76@163.com

剂)可减少食物摄入并增加能耗。第二类弓状核神经元可编码 AGRP 基因。AGRP 是 MC3/4R 拮抗剂。中枢给予 AGRP 可通过增加食物摄入和减少能耗而使体重增加<sup>[11]</sup>。do Carmo 等<sup>[12]</sup>通过应用 Cre-loxP 技术选择性的恢复全身 MC4R 基因缺陷小鼠 (loxTB-MC4R 小鼠) POMC 神经元中的 MC4R 表达,探讨 POMC 神经元中的 MC4R 在调控代谢方面的功能。研究发现,经侧脑室给予 MC4R 拮抗剂 (SHU-9119) 7 d 后,与 loxTB-MC4R 小鼠相比,恢复 POMC 神经元中 MC4R 表达的小鼠 (MC4R-Pomc-Cre 小鼠) 肥胖程度较轻 $[(47 \pm 2) \text{ g} \text{ 比 } (52 \pm 2) \text{ g}]$ , 能量消耗增加 $[(2\,174 \pm 98) \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1} \text{ 比 } (1\,990 \pm 68) \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}]$ , 但食物摄入 $[(4.4 \pm 0.2) \text{ g/d} \text{ 比 } (4.3 \pm 0.3) \text{ g/d}]$ 在两组间相似。长期输注 SHU-9119 增加了 MC4R-Pomc-Cre 小鼠的食物摄入 $[(4.2 \pm 0.2) \text{ g/d} \text{ 比 } (6.1 \pm 0.5) \text{ g/d}]$ 及体重 $[(47 \pm 2) \text{ g} \text{ 比 } (52 \pm 2) \text{ g}]$ ,然而在 loxTB-MC4R 小鼠中未观察到上述变化,表明 POMC 神经元中的 MC4R 在调控能量平衡进而影响肥胖中具有重要作用。

**2.1.2 MC4R 通过作用于交感节前神经元发挥改善肥胖的作用** Xu 等<sup>[13]</sup>将 loxTB-MC4R 小鼠分别与 ChAT-IRES-Cre 小鼠(保留了 MC4R 在所有类胆碱神经元的表达,包括中间外侧柱交感节前神经元、迷走神经背侧运动核的副交感节前神经元)及 Phox2b-Cre 小鼠 (MC4R 选择性的在迷走神经背侧运动核的副交感节前神经元表达的小鼠) 杂交,探讨 MC4R 在中间外侧柱交感节前神经元和迷走神经背侧运动核副交感神经元表达的不同作用。研究发现,胆碱能神经元(交感和副交感神经元)的 MC4R 可增加 loxTB-MC4R 小鼠的能量消耗,减轻肥胖,MC4R 在 Phox2b 神经元(副交感神经元)的重新表达不影响能耗及体重。表明 MC4R 在中间外侧柱交感节前神经元的表达对于控制能量消耗、减轻体重非常重要。

**2.1.3 MC4R 通过与其激动剂的相互作用改善肥胖** MC4R 可通过与其内源性激动剂相互作用,调控食物摄入及能量代谢。Hansen 等<sup>[14]</sup>研究了 MC4R 激动剂美拉诺坦 II (MT II, 最常用的黑皮质素受体激动剂)的作用。将 6 周龄的 Sprague-Dawley 大鼠随机分为高脂饮食组(30% 脂肪)及正常饮食组(5% 脂肪),喂养 12 周后经脑室内置管日间给予 MC4R 拮抗剂 HS014,夜间给予 MC4R 激动剂 MT II。研究发现,脑室内给予 MT II 后两组中均发现食物摄入长期受抑制。长期过量饮食大鼠在注射 MT II 15 h 及 24 h 时饮食受抑制作用较强且相对于对照

组体重下降更多 $[(15 \pm 3) \text{ g}]$ 。白天给予 HS014 后,两组大鼠食物摄入均有相同程度的增加。总的来说,MT II 可使过量喂养大鼠的食物摄入减少,体重降低,进一步说明 MC4R 改善肥胖的重要作用。此外,Kievit 等<sup>[15]</sup>的研究指出,饮食诱导的肥胖灵长类动物恒河猴长期皮下输注 MC4R 激动剂 RM-493 (BIM-22493)可减少其食物摄入、改善肥胖并使其体重下降 13.5%,此过程伴随着葡萄糖稳态、胰岛素敏感性、瘦素水平的提高。

另外,MC4R 激动剂可通过刺激棕色脂肪组织 (BAT)产热而增加能耗。在脑室及脑实质中注射 MC4R 激动剂后可观察到 BAT 温度、交感神经系统活性、解耦联蛋白 1 表达及其产热基因表达的增加<sup>[16]</sup>。MC4R 基因敲除或应用 MC4R 拮抗剂 SHU9119 处理的小鼠表现出 BAT 产热能力/活性的丧失,表明 BAT 参与 MC4R 介导的产热效应<sup>[17]</sup>。

**2.1.4 MC4R 通过控制食欲改善肥胖** MC4R 还可通过控制食欲改善肥胖。Balthasar 等<sup>[18]</sup>研制了 loxTB-MC4R 基因敲除小鼠模型 (MC4R 的表达可被插入 MC4R 基因 P 端的转录屏蔽盒 loxTB 阻断),此小鼠模型表现为低能耗、肥胖、高胰岛素血症及高血糖血症,这些表型与 MC4R 基因敲除小鼠的表型相同。特殊的是 loxTB 可被 Cre-重组酶去除,从而使 MC4R 的表达重新激活。通过 loxTB-MC4R 基因敲除小鼠与 SIM1-Cre 转基因鼠杂交仅保留 MC4R 在下丘脑室旁核和杏仁核的 SIM1 神经元表达,此种调控明显改善 loxTB-MC4R 基因敲除小鼠的肥胖,且可抑制过盛的食欲,而能量消耗、高血糖症及高胰岛素血症未受影响。表明 MC4R 在下丘脑室旁核和杏仁核的表达可控制食欲,改善肥胖,但对能耗及葡萄糖/胰岛素平衡无作用。

**2.2 MC4R 在糖代谢中的作用** MC4R 不仅可调控食物摄入及体重,还可调控胰岛素敏感性及葡萄糖稳态。通过外周应用 MC4R 激动剂治疗饮食诱导的肥胖 C57BL/6J 小鼠,可改善其肥胖、高胰岛素血症以及脂肪肝<sup>[19]</sup>。下丘脑后部可表达 MC4R 并可接受弓状核 POMC 神经元的传入。Morgan 等<sup>[20]</sup>研究指出,下丘脑后部的 MC4R 信号可调控糖耐量和交感神经活性。下丘脑后部 MC4R 的表达可在不影响体重及循环胰岛素水平的情况下改善肥胖的 MC4R 基因敲除小鼠的糖耐量。应用氟脱氧葡萄糖示踪整体葡萄糖摄取,表明下丘脑后部表达 MC4R 的小鼠肩胛间 BAT 葡萄糖摄取增加。直接复合光纤交感神经记录进一步表明,下丘脑后部表达 MC4R 小鼠肩胛间 BAT 的交感神经输出明显增加,伴随着肩胛间 BAT 中葡萄糖转运蛋白 4 的表达增加。这

些结果表明,下丘脑后部 MC4R 信号在控制交感神经活性及糖耐量中的新作用,而此作用独立于能量平衡。

另外,研究发现,MC4R 在胆碱能神经元的重新表达可减轻高血糖及高胰岛素血症,正葡萄糖高胰岛素钳夹研究表明,MC4R 在胆碱能神经元的重新表达可改善肝脏胰岛素的作用以及胰岛素抑制肝糖输出的作用。相反,应用 Cre-重组酶保留 MC4R 在 Phox2 神经元的表达仅减弱了高胰岛素血症,但对葡萄糖水平的影响较小<sup>[21]</sup>。基于以上发现,MC4R 通过在不同神经元的表达参与肝脏胰岛素敏感性及肝糖输出的调控,还可能控制胰岛素的分泌。Panaro 等<sup>[22]</sup>研究表明,MC4R 在小肠上皮 L 细胞中高度表达,从而可迅速增加活体小鼠胰高血糖素样肽-1 和肽 YY 的分泌,而胰高血糖素样肽-1 可促进胰岛素的分泌,发挥降糖作用,进一步说明 MC4R 对于葡萄糖稳态的调节作用。

综上所述,MC4R 可通过与其内源性激动剂及拮抗剂的相互作用参与肥胖及糖代谢的调控,MC4R 可能作为肥胖及糖尿病治疗的新靶点。然而,目前多数研究源于动物模型,基于人类的研究较少。深入探讨 MC4R 在人体中的作用,将为肥胖及糖尿病治疗带来新希望。

### 参 考 文 献

- [1] Hossain P, Kavar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world—a growing challenge[J]. N Engl J Med, 2007, 356(3):213-215. DOI:10.1056/NEJMp068177.
- [2] Myers MG Jr, Olson DP. Central nervous system control of metabolism[J]. Nature, 2012, 491(7424):357-363. DOI: 10.1038/nature11705.
- [3] 初建芳, 韩林, 金心. 黑皮质素受体 4 与肥胖研究进展[J]. 中国儿童保健杂志, 2009, 17(6):682-684.
- [4] Clemmensen C, Finan B, Fischer K, et al. Dual melanocortin-4 receptor and GLP-1 receptor agonism amplifies metabolic benefits in diet-induced obese mice[J]. EMBO Mol Med, 2015, 7(3):288-298. DOI: 10.15252/emmm.201404508.
- [5] Qu H, Li J, Chen W, et al. Differential expression of the melanocortin-4 receptor in male and female C57BL/6J mice[J]. Mol Biol Rep, 2014, 41(5):3245-3256. DOI: 10.1007/s11033-014-3187-5.
- [6] Morgan DA, McDaniel LN, Yin T, et al. Regulation of glucose tolerance and sympathetic activity by MC4R signaling in the lateral hypothalamus[J]. Diabetes, 2015, 64(6):1976-1987. DOI: 10.2337/db14-1257.
- [7] Fani L, Bak S, Delhanty P, et al. The melanocortin-4 receptor as target for obesity treatment: a systematic review of emerging pharmacological therapeutic options[J]. Int J Obes (Lond), 2014, 38(2):163-169. DOI: 10.1038/ijo.2013.80.
- [8] Siljee JE, Unmehopa UA, Kalsbeek A, et al. Melanocortin 4 receptor distribution in the human hypothalamus[J]. Eur J Endocrinol, 2013, 168(3):361-369. DOI: 10.1530/EJE-12-0750.
- [9] Lazopoulou N, Gkioka E, Ntalla I, et al. The combined effect of MC4R and FTO risk alleles on childhood obesity in Greece[J]. Hormones (Athens), 2015, 14(1):126-133. DOI: 10.14310/horm.2002.1524.
- [10] Arble DM, Holland J, Ottaway N, et al. The melanocortin-4 receptor integrates circadian light cues and metabolism[J]. Endocrinology, 2015, 156(5):1685-1691. DOI: 10.1210/en.2014-1937.
- [11] Kumar KG, Sutton GM, Dong JZ, et al. Analysis of the therapeutic functions of novel melanocortin receptor agonists in MC3R- and MC4R-deficient C57BL/6J mice[J]. Peptides, 2009, 30(10):1892-1900. DOI: 10.1016/j.peptides.2009.07.012.
- [12] do Carmo JM, da Silva AA, Rushing JS, et al. Differential control of metabolic and cardiovascular functions by melanocortin-4 receptors in proopiomelanocortin neurons[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2013, 305(4):R359-R368. DOI: 10.1152/ajpregu.00518.2012.
- [13] Xu Y, Elmquist JK, Fukuda M. Central nervous control of energy and glucose balance: focus on the central melanocortin system[J]. Ann N Y Acad Sci, 2011, 1243:1-14. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2011.06248.x.
- [14] Hansen MJ, Schiöth HB, Morris MJ. Feeding responses to a melanocortin agonist and antagonist in obesity induced by a palatable high-fat diet[J]. Brain Res, 2005, 1039(1-2):137-145. DOI: 10.1016/j.brainres.2005.01.063.
- [15] Kievit P, Halem H, Marks DL, 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. DOI: 10.2337/db12-0598.
- [16] Monge-Roffarello B, Labbe SM, Lenglos C, et al. The medial preoptic nucleus as a site of the thermogenic and metabolic actions of melanotan II in male rats[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2014, 307(2):R158-R166. DOI:10.1152/ajpregu.00059.2014.
- [17] Kooijman S, Boon MR, Parlevliet ET, et al. Inhibition of the central melanocortin system decreases brown adipose tissue activity[J]. J Lipid Res, 2014, 55(10):2022-2032. DOI: 10.1194/jlr.M045989.
- [18] Balthasar N, Dalgaard LT, Lee CE, et al. Divergence of melanocortin pathways in the control of food intake and energy expenditure[J]. Cell, 2005, 123(3):493-505.
- [19] Kumar KG, Sutton GM, Dong JZ, et al. Analysis of the therapeutic functions of novel melanocortin receptor agonists in MC3R- and MC4R-deficient C57BL/6J mice[J]. Peptides, 2009, 30(10):1892-1900. DOI: 10.1016/j.peptides.2009.07.012.
- [20] Morgan DA, McDaniel LN, Yin T, et al. Regulation of glucose tolerance and sympathetic activity by MC4R signaling in the lateral hypothalamus[J]. Diabetes, 2015, 64(6):1976-1987. DOI: 10.2337/db14-1257.
- [21] Rossi J, Balthasar N, Olson D, et al. Melanocortin-4 receptors expressed by cholinergic neurons regulate energy balance and glucose homeostasis[J]. Cell Metab, 2011, 13(2):195-204. DOI: 10.1016/j.cmet.2011.01.010.
- [22] Panaro BL, Tough IR, Engelstoft MS, et al. The melanocortin-4 receptor is expressed in enteroendocrine L cells and regulates the release of peptide YY and glucagon-like peptide 1 *in vivo*[J]. Cell Metab, 2014, 20(6):1018-1029. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.10.004.

(收稿日期:2015-11-29)