

· 综述 ·

蛙皮素样受体亚型-3 与代谢综合征

谢幸 陈树春 朱海娇 刘阳 王幸

【摘要】 蛙皮素样受体家族的蛙皮素样受体亚型-3 (BRS-3) 是一种 G 蛋白耦联受体, 主要存在于中枢神经系统和外周组织。研究发现, BRS-3 基因敲除小鼠有糖代谢受损、基础代谢率降低、摄食与吸收增加、体重增加、胰岛素分泌增加、胰岛素抵抗、轻度高血压等一系列代谢性因素的变化。2 型糖尿病合并肥胖人群的脂肪细胞、骨骼肌细胞中 BRS-3 mRNA 与蛋白质表达水平是减少的。研究发现, BRS-3 激动剂有刺激胰岛素分泌、增加基础代谢率等作用, 从而可能为治疗肥胖、2 型糖尿病等代谢性疾病提供一个新思路。

【关键词】 蛙皮素样受体亚型-3; 2 型糖尿病; 肥胖; 代谢综合征

Bombesin receptor subtype-3 and metabolic syndrome Xie Xing*, Chen Shuchun, Zhu Haijiao, Liu Yang, Wang Xing. * Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

Corresponding author: Chen Shuchun, Email: guang6701@sina.com

【Abstract】 The bombesin-like receptor subtype -3 (BRS-3), a member of the bombesin-like receptor family, is a G-protein coupled receptor mainly found in the central nervous system and peripheral tissues. The study found that BRS-3 gene knockout mice had impaired glucose metabolism, decreased basal metabolic rate, increased food intake and absorption, weight gain, increased insulin secretion, insulin resistance, mild hypertension and a series of metabolic changes. In patients with type 2 diabetes mellitus and obesity, the expression of BRS-3 mRNA and protein in adipocytes, skeletal muscle cells have decreased. Studies found that BRS-3 agonists could stimulate insulin secretion, increase basal metabolic rate, which may provide a new insight for the treatment of metabolic disease such as obesity, type 2 diabetes.

【Key words】 Bombesin receptor subtype-3; Type 2 diabetes mellitus; Obesity; Metabolic syndrome

蛙皮素是从欧洲青蛙铃蟾皮肤中分离出来的一个十四肽, 在哺乳动物组织中蛙皮素样肽包括胃泌素释放肽、神经肽 B 和神经肽 C。蛙皮素样受体共有 3 种, 包括神经肽 B 受体、胃泌素释放肽受体和蛙皮素样受体亚型-3 (BRS-3)。BRS-3 是一种 G 蛋白耦联受体, 主要存在于中枢神经系统和外周组织, 包括肌肉、胰腺组织, 同时也存在于不同类型的肿瘤组织中如肺癌组织, 但由于其配体目前尚不明确, 对其生理作用的了解甚少^[1-2]。既往有研究将小鼠的 BRS-3 基因靶向敲除后, 发现其摄食与吸收增加、基础代谢率降低、体重增加、糖代谢受损、体温降低、胰岛素分泌减少、血压轻度升高, 从而引起对 BRS-3 的大量关注。最近有研究发现, BRS-3 与肥

胖和 2 型糖尿病等代谢性疾病发病率增加有明显的相关性, 因此 BRS-3 有可能成为治疗肥胖、糖尿病等代谢性疾病的新靶点。

1 BRS-3 与肥胖

BRS-3 在肥胖的形成中起重要作用。有研究发现, BRS-3 基因敲除小鼠瘦素和胰岛素水平升高、摄食增多、口味偏好发生改变并发生轻度肥胖^[3-5]。BRS-3 基因敲除的小鼠能量效率 (每卡路里摄入体重的增加量) 是野生型小鼠的 2.7 倍^[6]。BRS-3 基因敲除小鼠中参与摄食行为的黑色素凝集激素 (MCH) 水平以及下丘脑 MCH 前体和 MCH 受体 mRNA 水平升高。这些结果表明, BRS-3 基因敲除致下丘脑中 MCH 受体和 MCH 表达上调, 因而导致摄食增加^[7]。另一个与 BRS-3 基因敲除相关的影响摄食行为和能量平衡的行为特征是味觉的变化, BRS-3 基因敲除小鼠不仅表现出对甜味 (糖精溶解) 的强烈喜爱, 而且也表现出对苦味 (奎宁) 的强烈憎

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2018.03.008

作者单位: 050017 石家庄, 河北医科大学研究生学院 (谢幸、王幸、朱海娇); 050051 石家庄, 河北省人民医院内分泌科 (陈树春); 075000 张家口, 河北北方学院研究生部 (刘阳)

通信作者: 陈树春, Email: guang6701@sina.com

恶。相反地,使用BRS-3激动剂的小鼠摄食量减少、体温升高、基础代谢率增加,从而体重减轻。在野生型小鼠的研究中,使用BRS-3 高效选择性激动剂MK-5046,定量给药14 d后小鼠的体重较前下降,其过夜摄食量降低且代谢率增加,而体重减轻主要是由于代谢率的增加而不是摄食量的减少。同时出现体温、心率和血压的增加,但这些不良反应短暂轻微,而且在持续作用下会产生耐受,在BRS-3基因敲除小鼠中则未出现上述不良反应^[8]。在人类的研究中,使用MK-5046治疗后心率、血糖、饥饿和饱腹感均没有变化^[9]。Bag-1和Bag-2也是BRS-3激动剂,在野生型小鼠中口服BRS-3选择性激动剂Bag-1,发现小鼠代谢率增加,治疗4 d后出现体重减轻,特别是脂肪组织明显减少,同时代谢率和禁食后能量消耗均增加,而在BRS-3基因敲除小鼠中则没有上述变化,进一步说明BRS-3具有调节能量平衡的重要作用。给小鼠使用高选择性BRS-3受体拮抗剂Bantag-1后,与对照组相比,Bantag-1组2周摄食量增加了12%,体重呈进行性增加,12 d增加了38%。Bantag-1引起体重增加主要是由于脂肪组织增加,其与BRS-3基因敲除小鼠体重增加的作用机制一致^[10]。BRS-3受体除了在外周组织参与能量和糖代谢平衡调节外,同样与中枢神经系统也存在相关性,BRS-3广泛存在于中枢神经系统,可激活交感神经系统,从而刺激心脏组织和棕色脂肪细胞,棕色脂肪组织能够增加基础代谢率,从而减轻体重,因此BRS-3成为治疗肥胖新的研究突破点^[8]。大多数BRS-3选择性激动剂如MK-5046和MK-7725是脑渗透性,这些BRS-3激动剂是通过作用于中枢神经系统发挥作用,能持续足量的作用于中枢神经系统受体,不存在耐药反应,但由于脑渗透性,活化交感神经级联反应,可出现心率、血压的升高,从而产生心血管不良反应,虽然这些不良反应是短暂的,但仍限制了其用于抗肥胖药物治疗^[8]。研究发现,BRS-3选择性激动剂如compound17c、9D、9G,只作用于外周,对中枢神经低渗透性,在动物研究中证实仅减少食欲,降低体重,没有心血管不良反应,将是治疗肥胖的新靶点^[8]。

2 BRS-3 与 2 型糖尿病

在BRS-3基因敲除小鼠胰岛与脂肪组织功能的研究中发现,其胰岛素浓度以及胰岛细胞的大小和数量减少,但葡萄糖刺激胰岛素释放以及胰岛素

原的合成与对照组无明显区别。而两组脂肪组织对胰岛素刺激的反应不同。在BRS-3基因敲除小鼠中,胰岛素不能刺激脂肪细胞对脱氧葡萄糖的摄取,并且将其脂肪细胞进行膜分馏发现,葡萄糖转运蛋白-4(GLUT-4)不会由于胰岛素刺激转位到细胞质膜中。用RT-PCR技术定量发现,BRS-3基因敲除小鼠和对照组脂肪细胞中GLUT-4、胰岛素受体底物-1(IRS-1)的mRNA水平是相似的,因此推断,BRS-3基因敲除小鼠糖代谢受损主要是由于脂肪细胞膜中GLUT-4的转位受损^[11]。在一项关于2型糖尿病合并肥胖人群骨骼肌的研究中发现,BRS-3基因敲除组mRNA和蛋白质水平低于正常人,而同时合并两种代谢状态改变的比只存在肥胖或2型糖尿病的人群骨骼肌细胞中BRS-3 mRNA和蛋白质水平更低,表明这两种代谢状态的改变在BRS-3受体表达上存在负性协同作用^[12-13]。BRS-3是一个孤立的G蛋白耦联受体,在胰岛细胞和胰岛素瘤细胞系中表达,使用合成的BRS-3激动剂(如Bag-1、MK-5046),胰岛素瘤细胞系中BRS-3分别与它们结合后刺激葡萄糖诱导的胰岛素分泌^[10, 14-15]。BRS-3激动剂在人类肌细胞糖代谢中也存在类胰岛素作用,而且2型糖尿病合并肥胖人群比正常人群对合成的BRS-3激动剂更敏感,这个结果提示,BRS-3的活化可能参与人类肌细胞的糖代谢^[16]。在过表达BRS-3基因的BALB/3T3细胞中加用BRS-3激动剂MK-5046和合成的BRS-3配体(D-Tyr6、 β -Ala11、Phe13、Nle14),两者同时与BRS-3结合,刺激了参与胰岛素释放信号的蛋白激酶的活化,如蛋白激酶B(PKB)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)磷酸化^[17]。对2型糖尿病合并肥胖及正常人群的肌细胞进行培养,发现前者参与糖代谢的蛋白激酶(如PKB、可溶性丝裂原活化蛋白激酶、p70S6K)基础磷酸化的水平明显低于对照组。加用人工合成的蛙皮素配体,发现蛋白激酶磷酸化水平均升高,糖代谢水平增加,再次证实BRS-3有类胰岛素的作用,且肥胖和2型糖尿病患者的肌细胞对配体的反应性比正常人群更敏感,而2型糖尿病人群比肥胖人群更敏感^[18]。在另一项2型糖尿病合并肥胖人群的研究中证实,BRS-3合成的配体(D-Tyr6、 β -Ala11、Phe13、Nle14)和胰岛素均提高BRS-3和GLUT-4 mRNA和蛋白质水平,提高葡萄糖转运体转运到质膜中,促进葡萄糖的转运^[12, 16]。

BRS-3 基因敲除小鼠比对照组血清胰岛素浓度增加 2.3 倍,表明葡萄糖诱导的胰岛素分泌的受损是由于 BRS-3 基因敲除小鼠外周与内脏组织对胰岛素的敏感性下降,发生胰岛素抵抗,从而说明 BRS-3 通路在调节胰岛素浓度中发挥作用^[19]。使用 BRS-3 激动剂直接作用于人胰岛 β 细胞,发现它是通过刺激磷脂酶 C 而提高葡萄糖刺激的胰岛素分泌。同时,在未敲除 BRS-3 基因的野生型小鼠中使用 BRS-3 激动剂后,葡萄糖耐量试验发现其有降低血糖的作用,然而这个作用在 BRS-3 基因敲除小鼠中是消失的^[14]。BRS-3 基因敲除小鼠的糖代谢受损与胰岛素浓度的变化和胰岛素抵抗有关。另外,蛙皮素样肽在垂体前叶扮演的生理作用是影响生长激素、催乳素、促肾上腺皮质激素、促甲状腺激素的释放,而这些激素也参与了胰岛素抵抗的病理生理^[6]。

3 BRS-3 与高血压

在一项关于 BRS-3 基因敲除小鼠与正常对照组小鼠的心率与血压变化的研究中,通过在小鼠身上安装实时遥测系统,发现在静息时 BRS-3 基因敲除小鼠静息心率大约降低 10%,而平均动脉压没有变化。但是在生理活动的情况下,心率与血压都是升高的,心率最高能达到与对照组相同水平,而血压比对照组增加的更多。当用交感神经阻滞剂心得安时,实验组的心率没有变化,而对照组小鼠心率降低到实验组水平。当交感神经与副交感神经同时被阻断后,对照组与实验组的固有心率是相似的。当使用 BRS-3 激动剂 MK-5046,对照组的心率和平均动脉压升高,使用中枢 α_2 肾上腺素能受体激动剂可乐定以上作用消失,实验组没有上述变化,说明了 BRS-3 有助于增强静息状态下交感神经强度,而不是活动诱导的心率和血压的增加。这进一步证实了 BRS-3 是通过中枢交感神经系统增加心率和血压的^[10]。BRS-3 激动剂虽然可用于治疗肥胖,但因出现短暂的血压、心率升高,从而使学者产生其对心血管危险的担忧,需进一步的临床试验与随访来证实^[20]。

4 结论

BRS-3 在能量代谢、糖代谢平衡调节过程中发挥了重要作用,已经证实其在提高糖代谢、改善胰岛素抵抗、增加基础代谢率和摄食行为等方面的积极作用,虽然 BRS-3 没有天然的配体,但其人工合成的特异性与非特异性激动剂在动物与人类试验中得到了关注,目前作用于外周的激动剂的临床试验已有

报道,故急需寻找一类特异性作用于外周 BRS-3 的激动剂,减少其对中枢的影响,使其成为治疗肥胖、2 型糖尿病等代谢性疾病的新靶点。

参 考 文 献

- [1] Lateef DM, Xiao C, Reitman ML. Search for an endogenous bombesin-like receptor 3 (BRS-3) ligand using parabiotic mice [J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0142637. DOI: 10.1371/journal.pone.0142637.
- [2] Majumdar ID, Weber HC. Biology and pharmacology of bombesin receptor subtype-3 [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2012, 19(1): 3-7. DOI: 10.1097/MED.0b013e32834ec77d.
- [3] Yamada K, Wada E, Imaki J, et al. Hyperresponsiveness to palatable and aversive taste stimuli in genetically obese (bombesin receptor subtype-3-deficient) mice [J]. *Physiol Behav*, 1999, 66(5): 863-867.
- [4] Matsumoto K, Iijima H. Sibutramine sensitivity assay revealed a unique phenotype of bombesin BB3 receptor-deficient mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2003, 473(1): 41-46.
- [5] Sayegh AI. The role of bombesin and bombesin-related peptides in the short-term control of food intake [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2013, 114: 343-370. DOI: 10.1016/B978-0-12-386933-3.00010-8.
- [6] Matsumoto K, Yamada K, Wada E, et al. Bombesin receptor subtype-3 modulates plasma insulin concentration [J]. *Peptides*, 2003, 24(1): 83-90.
- [7] González N, Moreno P, Jensen RT. Bombesin receptor subtype 3 as a potential target for obesity and diabetes [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2015, 19(9): 1153-1170. DOI: 10.1517/14728222.2015.1056154.
- [8] Guan XM, Metzger JM, Yang L, et al. Antiobesity effect of MK-5046, a novel bombesin receptor subtype-3 agonist [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 336(2): 356-364. DOI: 10.1124/jpet.110.174763.
- [9] Reitman ML, Dishy V, Moreau A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of MK-5046, a bombesin receptor subtype-3 (BRS-3) agonist, in healthy patients [J]. *J Clin Pharmacol*, 2012, 52(9): 1306-1316. DOI: 10.1177/0091270011419854.
- [10] Guan XM, Chen H, Dobbelaar PH, et al. Regulation of energy homeostasis by bombesin receptor subtype-3: selective receptor agonists for the treatment of obesity [J]. *Cell Metab*, 2010, 11(2): 101-112. DOI: 10.1016/j.cmet.2009.12.008.
- [11] Nakamichi Y, Wada E, Aoki K, et al. Functions of pancreatic beta cells and adipocytes in bombesin receptor subtype-3-deficient mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 318(3): 698-703. DOI: 10.1016/j.bbrc.2004.04.081.
- [12] Ramos-Álvarez I, Martín-Duce A, Moreno-Villegas Z, et al. Bombesin receptor subtype-3 (BRS-3), a novel candidate as therapeutic molecular target in obesity and diabetes [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 367(1-2): 109-115. DOI: 10.1016/j.mce.2012.12.025.

- 性肝病小鼠肝脂肪沉积的机制探讨[J]. 中华肝脏病杂志, 2014, 22 (11): 849-853. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1007-3418. 2014. 11. 010.
- [8] He Q, Sha S, Sun L, et al. GLP-1 analogue improves hepatic lipid accumulation by inducing autophagy via AMPK/mTOR pathway [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 476 (4): 196-203. DOI: 10. 1016/j. bbrc. 2016. 05. 086.
- [9] Chalkiadaki A, Guarente L. Sirtuins mediate mammalian metabolic responses to nutrient availability [J]. Nat Rev Endocrinol, 2012, 8 (5): 287-296. DOI: 10. 1038/nrendo. 2011. 225.
- [10] Li Y, Xu S, Giles A, et al. Hepatic overexpression of SIRT1 in mice attenuates endoplasmic reticulum stress and insulin resistance in the liver [J]. FASEB J, 2011, 25 (5): 1664-1679. DOI: 10. 1096/fj. 10-173492.
- [11] Li Y, Wong K, Giles A, et al. Hepatic SIRT1 attenuates hepatic steatosis and controls energy balance in mice by inducing fibroblast growth factor 21 [J]. Gastroenterology, 2014, 146 (2): 539-549. e7. DOI: 10. 1053/j. gastro. 2013. 10. 059.
- [12] Xu F, Li Z, Zheng X, et al. SIRT1 mediates the effect of GLP-1 receptor agonist exenatide on ameliorating hepatic steatosis [J]. Diabetes, 2014, 63 (11): 3637-3646. DOI: 10. 2337/db14-0263.
- [13] Tong W, Ju L, Qiu M, et al. Liraglutide ameliorates non-alcoholic fatty liver disease by enhancing mitochondrial architecture and promoting autophagy through the SIRT1/SIRT3-FOXO3 a pathway [J]. Hepatol Res, 2016, 46 (9): 933-943. DOI: 10. 1111/hepr. 12634.
- [14] Liu Y, Wei R, Hong TP. Potential roles of glucagon-like peptide-1-based therapies in treating non-alcoholic fatty liver disease [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20 (27): 9090-9097. DOI: 10. 3748/wjg. v20. i27. 9090.
- [15] Gupta NA, Mells J, Dunham RM, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor is present on human hepatocytes and has a direct role in decreasing hepatic steatosis *in vitro* by modulating elements of the insulin signaling pathway [J]. Hepatology, 2010, 51 (5): 1584-1592. DOI: 10. 1002/hep. 23569.
- [16] 侯洪涛, 裴艳梅, 张建, 等. GLP-1 下调非酒精性脂肪肝大鼠 SOCS-3 和 SREBP-1c 的表达 [J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32 (7): 1312-1316. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-4718. 2016. 07. 026.
- [17] 徐嘉好, 敖娜, 都健, 等. 胰升糖素样肽 1 类似物对非酒精性脂肪肝大鼠 IRE1 α -JNK 通路的干预效应 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31 (3): 272-276. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1000-6699. 2015. 03. 018.
- [18] Zhang L, Yang M, Ren H, et al. GLP-1 analogue prevents NAFLD in ApoE KO mice with diet and Acip30 knockdown by inhibiting c-JNK [J]. Liver Int, 2013, 33 (5): 794-804. DOI: 10. 1111/liv. 12120.
- [19] 李春君, 于德民. GLP-1 受体激动剂治疗非酒精性脂肪肝的新进展 [J]. 天津医药, 2015, (11): 1230-1234. DOI: 10. 1172/JC144271.
- [20] Decara J, Arrabal S, Beiroa D, et al. Antiobesity efficacy of GLP-1 receptor agonist liraglutide is associated with peripheral tissue-specific modulation of lipid metabolic regulators [J]. Biofactors, 2016, 42 (6): 600-611. DOI: 10. 1002/biof. 1295.
- [21] Zhou M, Mok MT, Sun H, et al. The anti-diabetic drug exenatide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, counteracts hepatocarcinogenesis through cAMP-PKA-EGFR-STAT3 axis [J]. Oncogene, 2017, 36 (29): 4135-4149. DOI: 10. 1038/onc. 2017. 38.
- [22] 高慧亭, 徐丽姝, 李东风, 等. GLP-1 对非酒精性脂肪肝大鼠肝氧化应激及 TNF- α 、TGF- β 1 的影响 [J]. 南方医科大学学报, 2013, 33 (11): 1661-1664.
- [23] 周小俐. GLP-1 对非酒精性脂肪肝大鼠的作用及对 PKC ϵ 、TLR4/NF- κ B 信号通路的影响 [D]. 广州: 南方医科大学, 2015.
- [24] Oh YS, Lee YJ, Kang Y, et al. Exendin-4 inhibits glucolipotoxic ER stress in pancreatic β cells via regulation of SREBP1c and C/EBP β transcription factors [J]. J Endocrinol, 2013, 216 (3): 343-352. DOI: 10. 1530/JOE-12-0311.

(收稿日期: 2017-09-24)

(上接第 178 页)

- [13] González N, Martín-Duce A, Martínez-Arrieta F, et al. Effect of bombesin receptor subtype-3 and its synthetic agonist on signaling, glucose transport and metabolism in myocytes from patients with obesity and type 2 diabetes [J]. Int J Mol Med, 2015, 35 (4): 925-931. DOI: 10. 3892/ijmm. 2015. 2090.
- [14] Feng Y, Guan XM, Li J, et al. Bombesin receptor subtype-3 (BRS-3) regulates glucose-stimulated insulin secretion in pancreatic islets across multiple species [J]. Endocrinology, 2011, 152 (11): 4106-4115. DOI: 10. 1210/en. 2011-1440.
- [15] Reitman ML, Dishy V, Moreau A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of MK-5046, a bombesin receptor subtype-3 (BRS-3) agonist, in healthy patients [J]. J Clin Pharmacol, 2012, 52 (9): 1306-1316. DOI: 10. 1177/0091270011419854.
- [16] Ramos-Álvarez I, Moreno-Villegas Z, Martín-Duce A, et al. Human BRS-3 receptor: functions/role in cell signaling pathways and glucose metabolism in obese or diabetic myocytes [J]. Peptides, 2014, 51: 91-99. DOI: 10. 1016/j. peptides. 2013. 11. 002.
- [17] Moreno P, Mantey SA, Nuche-Berenguer B, et al. Comparative pharmacology of bombesin receptor subtype-3, nonpeptide agonist MK-5046, a universal peptide agonist, and peptide antagonist Bantag-1 for human bombesin receptors [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2013, 347 (1): 100-116. DOI: 10. 1124/jpet. 113. 206896.
- [18] González N, Martín-Duce A, Martínez-Arrieta F, et al. Effect of bombesin receptor subtype-3 and its synthetic agonist on signaling, glucose transport and metabolism in myocytes from patients with obesity and type 2 diabetes [J]. Int J Mol Med, 2015, 35 (4): 925-931. DOI: 10. 3892/ijmm. 2015. 2090.
- [19] Matsumoto K, Yamada K, Wada E, et al. Bombesin receptor subtype-3 modulates plasma insulin concentration [J]. Peptides, 2003, 24 (1): 83-90.
- [20] Lateef DM, Xiao C, Brychta RJ, et al. Bombesin-like receptor 3 regulates blood pressure and heart rate via a central sympathetic mechanism [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2016, 310 (7): H891-H898. DOI: 10. 1152/ajpheart. 00963. 2015.

(收稿日期: 2017-08-13)