

胆囊收缩素及受体调节食欲研究进展

王鑫¹ 综述 陈京² 白波² 审校

(¹ 曲阜师范大学, 山东 曲阜 273165; ² 济宁医学院神经生物学研究所, 山东 济宁 272067)

摘要 胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)是一种典型的脑-肠肽,不仅在胃肠功能调节方面扮演着重要的角色,在中枢神经系统中尤其是在食欲调节方面也起着重要作用。CCK通过促使饱感信号的产生,抑制机体食物的摄入量,从而起到抑制食欲的作用。本文主要阐述了CCK的生物学特征及生理作用,结合分子生物学研究,对CCK在调节食欲方面的研究进展作一综述。

关键词 肥胖;食欲调节;CCK;CCK1R

中图分类号: Q579.2 Q189 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-9760(2015)08-278-04

流行病学调查结果显示,发达国家成年人肥胖率已高达30%以上,并呈现逐年攀升的低龄化趋势。肥胖的根本原因是机体能量的失衡,摄入过度,而消耗相对较少。过剩的能量以脂肪的形式储存于体内,从而导致了肥胖的发生^[1]。肥胖这种代谢疾病的发生常常与食欲调节紊乱有着密不可分的关系。摄食中枢下丘脑和消化道是机体控制摄食调节,能量代谢中神经-体液调节的关键部位。其中分布着许多与摄食调节有关的信号肽。我们称之为脑肠肽。胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)作为经典脑肠肽中的一员,可调节机体产生饱感信号,减少机体的摄食量,从而达到抑制食欲的作用。本文就CCK及其受体的相互作用作一综述。

1 CCK的分子生物学

1.1 CCK的分子结构及分布特征

CCK是第1个被发现的胃肠激素。最初在猪的十二指肠内发现,其结构由33个氨基酸组成(CCK-33)。研究表明,CCK由CCK前体经过剪接、修饰产生的CCK-5和CCK-53。CCK有多种活性形式,包括CCK-58、CCK-39、CCK-33、CCK-22、硫酸化的CCK-8[Asp-Tyr(SO₃H)-Met-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH₂]和CCK-7、非硫酸化的CCK-8和CCK-7、CCK-5、CCK-4[Trp-Met-Asp-Phe-NH₂](图1)^[2]。CCK是一种典型的脑-肠肽,其活性形式以CCK-8为主,在消化道中主要由十二指肠的“I”细胞分泌,在中枢系统中主要分布于大脑皮层、纹状体、杏仁核、下丘脑和中脑等处^[3]。

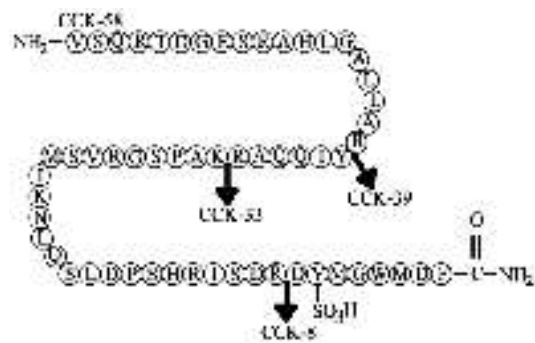


图1 胆囊收缩素的基本结构图

1.2 CCK受体(CCKR)的分布

CCKRs属于G蛋白偶联受体(G-protein-coupled receptor, GPCR)的家族成员,具有7个跨膜螺旋。GPCR是迄今发现的最大的受体超家族,能够被不同的配体所激活,如激素、多肽、生物胺、脂质、核苷酸等^[4-5]。CCKRs与配体结合后通过迷走神经传入中枢神经系统产生饱感信号,抑制机体食欲。

CCK受体有两种类型:CCK-A受体和CCK-B受体。根据国际药理学联盟委员会的受体命名法和药物分类法^[6],CCK-A型受体已经被重新命名为CCK1受体(CCK1R),CCK-B型受体已经被重新命名为CCK2受体(CCK2R)^[7-8]。最近研究发现,CCK1R与硫酸化的配体的亲和力要比非硫酸化的配体的亲和力高500~1000倍。然而,CCK2R与硫酸化的和非硫酸化的配体的亲和力没有显著的差异^[9]。CCK1R不仅分布在消化系统中的胆囊、胰腺、胃及外周的迷走神经中,在中枢系统中的极后区(AP)、背内侧区(DMH)、孤束核、下丘脑等位置也有所分布^[10]。体内注射CCK1R和

CCK2R 的拮抗剂,结果显示只有 CCK1R 具有调节食物摄入量,抑制食欲的作用,而 CCK2R 无调节食物摄入量的作用。如果减少食物摄入量,机体中的 CCK 的分泌量大大减少,同时抑制 CCK1R 拮抗剂的作用。如果向机体中注射 CCK1R 的拮抗剂,机体的食物摄入量大大增加。因此,CCK 在机体内是作为一种生理饱感信号起作用的。在细胞实验中发现,CCK1R 的结合位点在 30%~40% 的迷走神经感觉神经元中有 CCK1R 的 mRNA 表达^[11]。在体外实验中,分离迷走神经感觉神经元,给予 Ca^{2+} 刺激后 Ca^{2+} 内流导致胞内 CCK 的减少,引起下游信号的改变。使用电生理分析方法,也可以证实当刺激机体肠道时,迷走神经感觉细胞中 CCK1R 的量会改变^[12]。

1.3 CCK1R 信号通路

1.3.1 CCK1R 与 G 蛋白依赖的信号通路

CCK1R 与 G_q 蛋白具有较高亲和力。当 CCK 与 CCK1R 相互结合后,主要通过 G 蛋白偶联信号通路以及非 G 蛋白介导的激活的可能性信号转导通路来发挥作用。目前,最受关注的是 G_q 蛋白通路在 CCK/CCK1/2R 中发挥作用,包括 G_q 、 G_{11} 和 G_{14} 以及近期发现的 $\text{G}_{12/13}$ ^[13]。当 CCK1R 结合配体后,构象发生变化,CCK1R 的第 3 个胞内环暴

露出来以便结合 G_q 蛋白。随后, G_α 、 G_β 和 G_γ 这 3 个亚基的三聚体解离,并发生 GDP 与 GTP 交换,激活磷脂酶 C(PLC)^[14]。在 GPCR 介导的磷脂酰肌醇双信使信号通路,双信使肌醇-1,4,5-三磷酸(IP_3)和二酰甘油(DAG)的合成来自细胞膜结合的磷脂酰肌醇(PI)。细胞膜结合的 PI 激酶将肌醇环上特定的羟基磷酸化,形成磷脂酰肌醇-4-磷酸(PIP)和磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(PIP_2),胞外的信号分子与 G_q 蛋白偶联的受体结合,通过上述的 G 蛋白开关机制引起质膜上的 PLC 的 β 异构体的活化,致使质膜上磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(PIP_3)被水解成 IP_3 和 DAG 两个第二信使。

IP_3 在胞质中扩散,尤其在网中居多,DAG 是亲脂性分子,联系在膜上。 IP_3 刺激细胞内质网释放 Ca^{2+} 进入细胞质,使胞内 Ca^{2+} 浓度迅速升高,DAG 激活蛋白激酶 C(PKC),活化的 PKC 进一步使底物磷酸化,并活化 Na^+/H^+ 交换引起细胞内 pH 值升高。因此,当外源性的 CCK 与胞内的 CCK1R 结合后,同时产生两个胞内信使,分别激活两个不同的信号通路,即 $\text{IP}_3/\text{Ca}^{2+}$ 和 DAG/PKC 途径,从而引起下游信号的变化。见图 2。

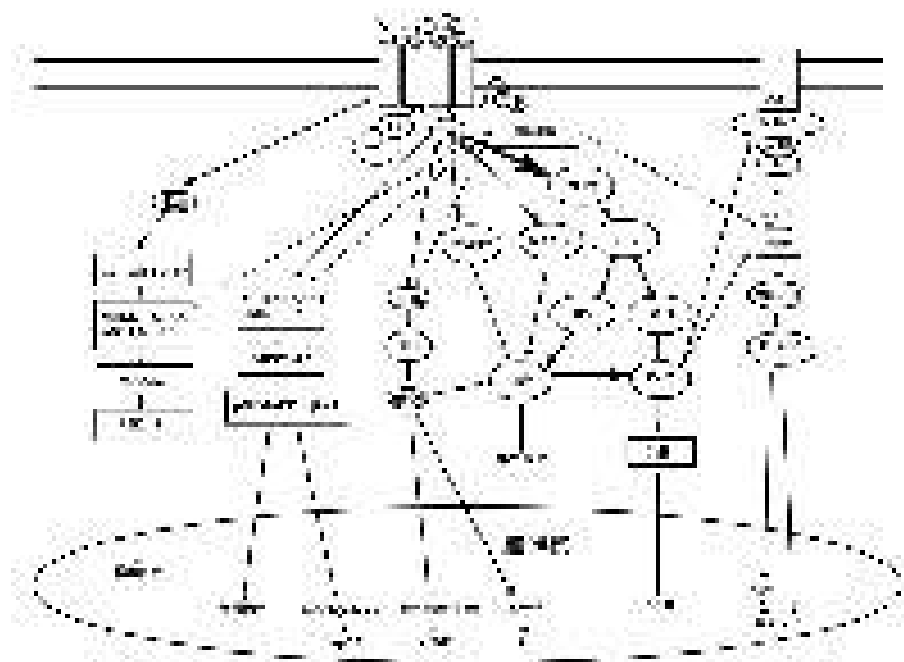


图 2 CCK1R 的细胞信号转导通路图

1.3.2 CCK1R 与非 G 蛋白依赖的信号通路

CCK1R 除了典型的 G 蛋白依赖的信号通路外, G 蛋白非依赖性的途径在 GPCR 活化的信号转导中也有重要的作用。对于 arrestin 家族蛋白的研究, 首次是在视紫红质和 β -肾上腺素的 GPCRs 的脱敏研究中。激动剂活化 GPCR 后, G 蛋白偶联受体激酶(GRKs) 通过磷酸化 GPCRs 的尾部和第 3 胞内环, 增强配体-受体和 β -arrestin 的亲合力, 随后 arrestin 易位到受体复合物中, 阻断受体与 G 蛋白的相互作用, 随后受体-arrestin 复合物内吞到网格蛋白-内陷小窝中, 从而完成 GPCR 的脱敏、内化, 继而发生再循环或降解^[15]。

2 CCK 在食欲调节方面的作用

CCK 主要参与胃肠功能的调节, 并起到抑制食欲的作用。CCK 的生理学特征主要表现在: 刺激胰液分泌和胆囊收缩; 增强小肠和大肠运动; 抑制胃排空; 促进幽门括约肌收缩; 壶腹括约肌舒张; 促进胰腺外分泌腺组织的生长; 引起蛋白质消化产物、脂肪酸的释放, 其在摄食行为中的主要特征主要表现在^[6]; CCK 在小肠的十二指肠的肠内分泌细胞 I 型细胞中释放出来; 在人体内有 3 种以上的激素可以促进 CCK 的释放, 但在啮齿类动物中, 只有脂肪和蛋白质才能引起 CCK 分泌; CCK 引起饱感信号发生的主要途径是通过旁分泌的方式与 CCK1R 相互作用; CCK 能引起多种消化器官(胃、肠、结肠、胆囊和胰腺)的生理活动。

2.1 抑制胃液的分泌

根据结合受体的不同, CCK 对胃酸分泌产生完全不同的效应。CCK2R 对促胃液素和 CCK 具有同等的亲合力, 而 CCK1R 对 CCK 的亲合力约 3 倍于对促胃液素的亲合力。这种差异有助于解释促胃液素和 CCK 的作用有时相同, 有时相反, 且二者之间存在竞争现象, 如在整体水平下, CCK 既可刺激禁食动物的胃酸分泌, 又有竞争性抑制促胃液素刺激胃酸分泌的作用, CCK 还可通过与细胞的 CCK1R 结合, 引起细胞释放生长抑素而抑制胃酸分泌。所以, CCK 对胃酸的分泌主要表现为抑制效应。

2.2 通过迷走神经感觉纤维束控制食物的摄入量

内源性和外源性 CCK 通过影响来自胃、腹腔和肠道分支的迷走神经感觉传入纤维调控食物的摄入量。研究表明, 迷走神经传入纤维中有 CCK 受体的表达; CCK 分泌细胞在固有层中的分布也

非常靠近迷走神经传入末梢。CCK 作用于迷走神经传入纤维后, 迷走神经放电频率加快。局部释放的 CCK 通过旁分泌的机制扩散到作用位点。另外, 一些体外实验证明通过物理或化学方法去除感觉纤维会降低 CCK 的表达, 也可以减弱小肠内营养物质对食欲的抑制效应。同时, 支配胃和肠粘膜的迷走神经感觉纤维对 CCK 的作用非常敏感。

中枢神经系统的 CCK 由前脑的神经元释放。它的两种受体 CCK1R 和 CCK2R 与食物摄取、能量平衡调节相关的区域都是高表达的。脑内注射 CCK 受体拮抗剂或者 CCK 抗血清都会引起食物摄入量的增加。表明 CCK 除了通过迷走神经对食欲具有调控作用外, 还通过一些非迷走神经依赖的信号通路降低食欲。另外, 使用物理和化学方法刺激胃肠道内的神经束均会诱发大脑相关区域 CCK 的释放, 但进食或注射碳水化合物, 则不会造成上述 CCK 大量释放, 减少摄食量也不会引起脑内注射 CCK 受体拮抗剂摄食调节效应的逆转。尽管迷走神经感觉传入纤维调节了食欲, 但这对于增强食欲并不是必需的^[17]。

2.3 通过肠内营养物质调节食物的摄入量

肠内的营养物质刺激十二指肠“I”细胞, 由细胞基底膜外侧释放 CCK。其中一部分 CCK 通过组织液的扩散作用进入机体微循环; 另一部分则与迷走神经传入末梢的 CCK1R 结合后, 影响了后脑中神经元产生饱感信号。见图 3。

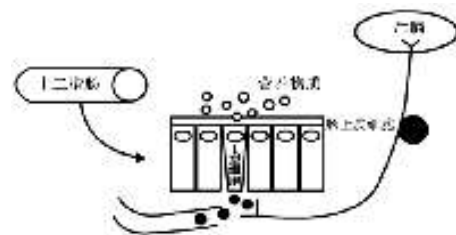


图3 CCK1R 调节肠内营养物质摄入量

3 小结和展望

综上所述, CCK 通过调节机体功能, 减少机体摄食量, 发挥抑制食欲的作用。因此, 可以把 CCK 作为靶点, 来调节食欲, 进而达到减轻体重的效果。目前, CCK 在肥胖治疗方面的应用尚处于初步阶段。另外, 大量实验还证实了 CCK 是一种重要的消化道肿瘤生长因子, 对胰腺癌和结肠癌细胞的生长有确切的促进作用。这一结论, 结合荷成瘤动物实验既可进一步研究 CCK 对肿 (下转第 285 页)

- expression in human lung carcinoma cells[J]. *Cell Signal*, 2015, 27(3):568-577.
- [19] Morales-Cano D, Calviño E, Rubio V, et al. Apoptosis induced by paclitaxel via Bcl-2, Bax and caspases 3 and 9 activation in NB4 human leukaemia cells is not modulated by ERK inhibition[J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2013, 65(7-8):1101-1108.
- [20] Bachelder R E, Wendt M A, Fujita N, et al. The cleavage of Akt/protein kinase B by death receptor signaling is an important event in detachment-induced apoptosis[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(37):34702-34707.
- [21] Hussain A R, Ahmed S O, Ahmed M, et al. Cross-talk between NFκB and the PI3-kinase/AKT pathway can be targeted in primary effusion lymphoma (PEL) cell lines for efficient apoptosis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(6):e39945.
- [22] Du X, Shi H, Li J, et al. Mst1/Mst2 regulate development and function of regulatory T cells through modulation of Foxo1/Foxo3 stability in autoimmune disease[J]. *J Immunol*, 2014, 192(4):1525-1535.
- [23] Koch S, Capaldo C T, Hilgarth R S, et al. Protein kinase CK2 is a critical regulator of epithelial homeostasis in chronic intestinal inflammation[J]. *Mucosal Immunol*, 2013, 6(1):136-145.
- [24] Lu W, Lee H K, Xiang C, et al. The phosphorylation of tyrosine 332 is necessary for the Caspase 3-dependent cleavage of PKCδ and the regulation of cell apoptosis[J]. *Cell Signal*, 2007, 19(10):2165-2173.
- [25] Wiens O, Xia D, von Schubert C, et al. Cell cycle-dependent phosphorylation of *Theileria annulata* schizont surface proteins[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7):e103821.
- [26] Guo C, Yu S, Davis A T, et al. A potential role of nuclear matrix-associated protein kinase CK2 in protection against drug-induced apoptosis in cancer cells[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(8):5992-5999.

(收稿日期 2015-02-22)

(上接第 280 页)瘤细胞生长过程的影响。上述问题的进一步阐明均可以为肥胖、糖尿病以及癌症的治疗开辟新的途径。

参考文献:

- [1] Boughton C K, Murphy K G. Can neuropeptides treat obesity? A review of neuropeptides and their potential role in the treatment of obesity[J]. *Br J Pharmacol*, 2013, 170(7):1333-1348.
- [2] Tinoco A B, Valenciano A I, Gómez-Boronat M, et al. Two cholecystokinin receptor subtypes are identified in goldfish, being the CCKAR involved in the regulation of intestinal motility[J]. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 2015, 187:193-201.
- [3] Cuntz U, Enck P, Frühauf E, et al. Cholecystokinin revisited: CCK and the hunger trap in anorexia nervosa[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1):e54457.
- [4] Rosenbaum D M, Rasmussen S G, Kobilka B K. The structure and function of G-protein-coupled receptors[J]. *Nature*, 2009, 459(7245):356-363.
- [5] Moreno J L, Holloway T, González-Maeso J. G protein-coupled receptor heterocomplexes in neuropsychiatric disorders[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2013, 117:187-205.
- [6] Vanhoutte P M, Humphrey P P, Spedding M. International union of pharmacology recommendations for nomenclature of new receptor subtypes[J]. *Pharmacol Rev*, 1996, 48(1):1-2.
- [7] Koszycki D, Prichard Z, Fiocco A J, et al. CCK-B receptor gene and response to cholecystokinin-tetrapeptide in healthy volunteers[J]. *Peptides*, 2012, 35(1):9-13.
- [8] Nishimura S, Bilgüvar K, Ishigame K, et al. Functional synergy between cholecystokinin receptors CCKAR and CCKBR in mammalian brain development[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4):e0124295.
- [9] Hannibal J, Hundahl C, Fahrenkrug J, et al. Cholecystokinin (CCK)-expressing neurons in the suprachiasmatic nucleus: innervation, light responsiveness and entrainment in CCK-deficient mice[J]. *Eur J Neurosci*, 2010, 32(6):1006-1017.
- [10] Konno K, Takahashi-Iwanaga H, Uchigashima M, et al. Cellular and subcellular localization of cholecystokinin(CCK)-1 receptors in the pancreas, gallbladder, and stomach of mice[J]. *Histochem Cell Biol*, 2015, 143(3):301-312.
- [11] Mohammad S, Ozaki T, Takeuchi K. Functional compensation between cholecystokinin-1 and-2 receptors in murine paraventricular nucleus neurons[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(47):39391-39401.
- [12] Chang F Y, Lu C L, Chen T S, et al. The role of cholecystokinin 1 receptor in prolactin inhibited gastric emptying of male rat[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2012, 18(4):385-390.
- [13] Nguyen M V, Jordal A E, Espe M, et al. Feed intake and brain neuropeptide Y(NPY) and cholecystokinin(CCK) gene expression in juvenile cobia fed plant-based protein diets with different lysine to arginine ratios[J]. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 2013, 165(3):328-337.
- [14] 刘路路, 蔡欣, 张宁, 等. GPCR 偏向性配体介导的选择性功能[J]. *中国药理学通报*, 2012, 28(12):1643-1647.
- [15] Chen X, Bai B, Tian Y, et al. Identification of serine 348 on the apelin receptor as a novel regulatory phosphorylation site in apelin-13-induced G protein-independent biased signaling[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(45):31173-31187.
- [16] Lo C C, Langhans W, Georgievsky M, et al. Apolipoprotein AIV requires cholecystokinin and vagal nerves to suppress food intake[J]. *Endocrinology*, 2012, 153(12):5857-5865.
- [17] Duca F A, Zhong L, Covasa M. Reduced CCK signaling in obese-prone rats fed a high fat diet[J]. *Horm Behav*, 2013, 64(5):812-817.

(收稿日期 2015-06-09)