【临床经验】

黑素皮质素受体 3 基因突变的非综合征型早发性肥胖患儿 3 例并文献复习

丁 圆，曹冰燕，孟 曦，巩纯秀*
（国家儿童医学中心，首都医科大学附属北京儿童医院内分泌遗传代谢科，北京 100045）

摘要：回顾性分析首都医科大学附属北京儿童医院，内分泌遗传代谢科 3 例黑素皮质素受体 3（melanocortin receptor 3，MC3R）基因变异的，非综合征型早发性肥胖患儿的临床诊疗经过。3 例患儿均于 6 岁前起病，主要表现为肥胖、高尿酸血症及胰岛素抵抗，体格检查均存在向心性肥胖、黑棘皮等，均存在高胰岛素血症，1 例存在糖耐量减低。3 例患儿检出了 3 种 MC3R 基因变异，即 c.774C ＞ A（p.F258L）、c.626A ＞ G（p.H209P）及 c.472G ＞ T（p.V158L），均为新发变异且为我国首次报道，提示 *MC3R* 基因变异可能与儿童期或早期肥胖发生有关，为临床诊治相关疾病提供了一定参考。

关键词：黑素皮质素受体 3；非综合征型肥胖；儿童青少年；高胰岛素血症；基因突变
中图分类号：R589.2 **文献标志码**：A **文章编号**：1672-9188（2022）11-1486-06
DOI：10.13683/j.wph.2022.11.016

Study on 3 cases of non-syndromic early-onset obesity in children with melanocortin receptor 3 gene mutation and literature review

DING Yuan, CAO Bingyan, MENG Xi, GONG Chunxiu*
（*Department of Endocrine Genetics and Metabolism, National Center for Children's Health, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, Beijing 100045, China*）

Key words: melanocortin receptor 3; non-syndromic obesity; children and adolescents; hyperinsulinemia; gene mutation

过去几十年中，全球肥胖人口数增长迅速。我国青少年肥胖率自 90 年代后快速上升，至 2014 年同年龄段的学生中肥胖率已达 7.3%，且大城市儿童肥胖流行程度已接近发达国家[1]。肥胖是最普遍的儿童慢性疾病，亦是日后发生肥胖和代谢相关疾病的风险因素。研究表明，美国 7 ～ 13 岁儿童肥胖遗传度为 75% ～ 80%，约 40% ～ 60% 的成人体质量及其他肥胖表型的变异归因于遗传因素，在严重早发性病例中比例更高[2]。

单基因肥胖分为非综合征型和综合征型[3]。前者指一类可不依赖环境，由单基因变异导致的个体肥胖，其特点是早发性肥胖（early onset obesity，EOO），表型个体出生后 2 ～ 3 周开始表现嗜食和体质量明显增加，成年后体质量指数（body mass index，BMI）一般都＞ 40 kg/m^2；后者则表型复杂，肥胖仅作为综合征的部分表型出现，其特点是肥胖表型为迟发性，BMI 一般在 30 ～ 40 kg/m^2，常伴智力缺陷、器官异常等[2]。现对 2022 年 2 月至 2022 年 4 月首都医科大学附属北京儿童医院内分泌遗传代谢科，新诊断的 3 例非综合征型 EOO 患儿的临床诊疗经过、生化表现和基因变异等进行研究，识别严重肥胖的潜在遗传原因，这不仅对个性化随访及遗传咨询有重要意义，且对开发新型疗法亦有帮助，现报道如下。

收稿日期：2022-09-28
作者简介：丁圆，住院医师，研究方向：内分泌遗传代谢病。
通信作者：巩纯秀，主任医师，教授，博士生导师，研究方向：儿童内分泌疾病。

1 病例 1

1.1 病历资料

患者男，6 岁 11 个月，因“体质量增长迅速 4 年余”就诊于我院肥胖门诊，其母怀孕 1 次、生育 1 次，足月顺产，出生体质量 3.4 kg，出生后食欲好，体质量逐渐增加至超重、肥胖。智力、体力发育正常。查体示血压 90/61 mmHg，BMI 24.40 kg/m^2，向心性肥胖，皮肤可见白纹、黑棘皮，无特殊面容，无库欣貌，无多指（趾）并指（趾）畸形。心、肺、腹、神经科查体未见明显异常。父母否认近亲婚配，父亲自幼肥胖。

1.2 诊疗、检查及预后

血液、尿液、便常规化验未见异常，血生化提示存在高尿酸血症，尿酸 483.4 μmol/L。糖耐量实验提示存在糖耐量减低、高胰岛素血症，血糖（120 min）8.24 mmol/L，胰岛素（120 min）60.3 μIU/ml。骨龄 7 岁。腹部超声未见明显异常。黑素皮质素受体 3（melanocortin receptor 3，MC3R）基因 c.774C ＞ A（p.F258L）杂合变异，父源，为未见报道的新发变异。在 200 例正常对照及人类基因变异数据库（Human Gene Mutation Database，HGMD）和千人基因组计划资料库（www.1000genomes.org）中未检出，经 SIFT 和 Polyphen-2 软件致病性预测及多物种同源性分析，c.774C ＞ A 变异位置在哺乳动物中高度保守，提示十分可能致病。因患儿年龄较小，暂仅予饮食控制（低脂、低嘌呤、限热卡）和加强运动的减肥方式干预。3 个月后电话随访，患儿 7 岁 2 个月，运动坚持欠佳，饮食控制尚可，体质量减轻 4 kg。

2 病例 2

2.1 病历资料

患者女，6 岁，因“体质量增长迅速 3 年余”就诊我院肥胖门诊，其母怀孕 1 次、生育 1 次，足月剖宫产，出生体质量 3.9 kg，出生后食欲好，体质量逐渐增加，至超重、肥胖。智力、体力发育正常。查体示血压 92/58 mmHg，BMI 23.16 kg/m^2，向心性肥胖，皮肤可见白纹、黑棘皮，无特殊面容，无库欣貌，无多指（趾）并指（趾）畸形。心、肺、腹、神经科查体未见明显异常。父母否认近亲婚配，父亲自幼肥胖，初中后减重成功。

2.2 诊疗、检查及预后

血液、尿液、便常规化验未见异常，血生化提示存在高尿酸血症，尿酸 549.0 μmol/L。血脂、血糖正常，骨龄 6 岁。腹部超声未见明显异常。MC3R 基因 c.626A ＞ G（p.H209P）杂合变异，父源，为未见报道的新发变异。在 200 例正常对照及 HGMD 和千人基因组计划资料库中未检出，经 SIFT 和 Polyphen-2 软件致病性预测及多物种同源性分析，c.626A ＞ G 变异位置在哺乳动物中高度保守，提示十分可能致病。因患儿年龄较小，暂仅予饮食控制（低脂、低嘌呤、限热卡）和加强运动的减肥方式干预。3 个月后电话随访，患儿 6 岁 3 个月，运动及饮食控制坚持欠佳，体质量减轻 1.5 kg。

3 病例 3

3.1 病历资料

患者女，13 岁 11 个月，因“体质量增长迅速 6 年余”就诊我院肥胖门诊，其母怀孕 1 次、生育 1 次，足月顺产，出生体质量 3.6 kg，幼儿园开始体质量逐渐增加，至超重、肥胖。智力体力发育正常。查体示血压 116/70 mmHg，BMI 32.04 kg/m^2，向心性肥胖，皮肤可见白纹、黑棘皮，无特殊面容，面部痤疮明显，双下肢汗毛重，腹部查体肝肋下 2 cm，无库欣貌，无多指（趾）并指（趾）畸形。心、肺、神经科查体未见明显异常。父母否认近亲婚配，父亲自幼肥胖，患糖尿病（diabetes mellitus，DM）、高血压多年，一直接受药物治疗。

3.2 诊疗、检查及预后

血液、尿液、便常规化验未见异常，血生化提示存在高尿酸血症，尿酸 567.2 μmol/L，高脂血症，三酰甘油 2.69 mmol/L，高胰岛素血症，血糖（2 h）278 μIU/ml，糖化血红蛋白正常，骨龄 15 岁。腹部超声提示轻度脂肪肝，余腹部实质脏器未见明显异常。子宫卵巢超声提示子宫已发育，双侧卵巢多囊样

改变，卵巢内较大卵泡 0.6 cm×0.6 cm。MC3R 基因 c.472G ＞ T(p.V158L) 杂合变异，父源，为未见报道的新发变异。在 200 例正常对照及 HGMD 和千人基因组计划资料库中未检出，经 SIFT 和 Polyphen-2 软件致病性预测及多物种同源性分析，c.472G ＞ T 变异位置在哺乳动物中高度保守，提示十分可能致病。因患儿年龄超过 10 岁，存在严重高胰岛素血症，予二甲双胍（一日 3 次，每次 500 mg）、随餐口服降低胰岛素抵抗、联合饮食控制及加强运动等对症支持治疗。3 个月后电话随访，患儿 14 岁 2 个月，虽减肥饮食，但仍饮甜食，运动但不能坚持，体质量无明显增减。

4 患儿及其父母 MC3R 基因测序

在知情同意前提下抽取患儿及其父母静脉血行全外显子测序，进行肥胖相关基因分析。患儿父母及正常患者对照，均采用一代测序方法进行验证。对检测出的变异在千人基因组网站进行单核苷酸多态性检测，致病性预测及保守性测定在 Mutation Taster 网站分析。在 GenBank 上查找 MC3R cDNA 和基因组序列，通过 EXPASy 翻译成相应蛋白质。本研究的 3 例非综合征型 EOO 患儿及其父母 MC3R 基因测序见图 1。

5 讨论

肥胖作为一种慢性复杂性疾病，其发生发展由多个基因、多种生活行为等因素共同作用[4]。探讨肥胖易感因素可帮助进一步认识肥胖分子基础及生理机制，有助精准预防。早期肥胖易感因素研究主要从单基因角度探索影响肥胖的致病基因，但仅部分基因在早发性和严重肥胖中得以证实。

迄今为止，已鉴定出如瘦素（leptin，LEP）、瘦素受体（leptin receptor，LEPR）、MC4R、阿黑皮素原基因等 20 多种人类单基因肥胖致病基因[5-6]。大

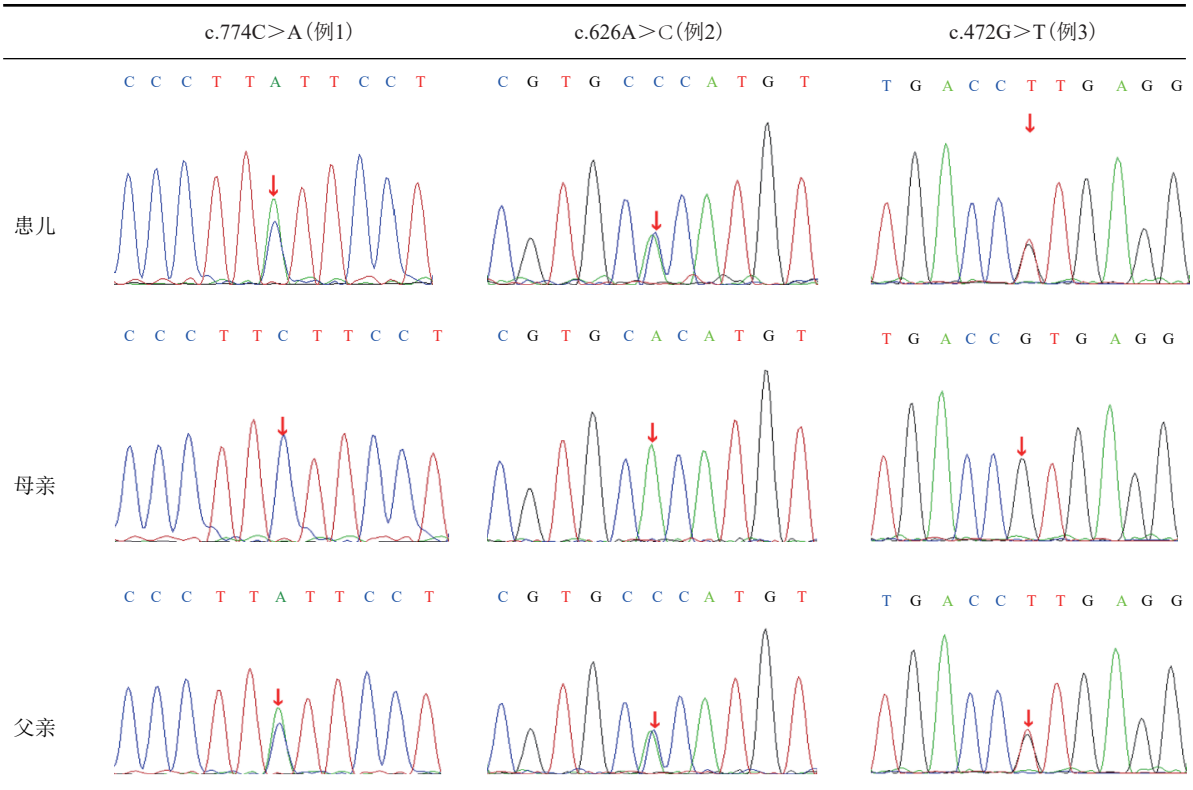


图 1 非综合征型 EOO 患儿及其父母 *MC3R* 基因测序图

Figure 1 *MC3R* gene sequencing of children and their parents with non-syndromic EOO and their parents

部分单基因肥胖致病基因编码的蛋白质都是“瘦素 - 黑皮质激素”能量平衡调节路径的组成部分，并通过改变食欲影响食物摄取和能量分配，导致肥胖 [3]。“瘦素 - 黑皮质激素”能量平衡调节路径由脂肪组织分泌的 LEP 介导，主要由白色脂肪细胞产生并分泌，通过血脑屏障作用，在下丘脑与其受体 ——LEPR 结合，将外周能量存贮相关信号反馈至下丘脑，对食物摄取和能量分配进行调节。LEP 对食欲的调控主要在下丘脑弓状核，其参与建立的调控代谢和体质量的神经通路主要分为正反馈和负反馈调节环路 [7]。作为典型的视紫红质样 G 蛋白偶联受体，所有 5 个 MCR 介导了黑皮质激素的多种作用，主要通过刺激型调节蛋白 - 环磷酸腺苷 - 蛋白激酶 A 信号通路介导 [8]。MC3R、MC4R 的激活还刺激细胞外信号调节的激酶 1 和激酶 2 磷酸化 [9]。MC3R、MC4R 也被称为神经黑皮素性受体，因其在包括皮质、丘脑、下丘脑和海马的各个大脑区域中的高表达，且在调节能量代谢中发挥着重要作用。

到目前为止，*MC4R* 变异是单基因肥胖的最普遍形式，在肥胖个体中至少发现了 166 个自然发生的变异 [10]。然而，*MC3R* 变异在肥胖中的致病作用仍存在争议。尽管较早的研究未能鉴定出任何 *MC3R* 变异 [11]，但随后的一系列队列研究已确定了 33 个 *MC3R* 变异和基因多态性，大部分被证实存在致病性，导致肥胖及代谢参数异常 [12-14]。*MC3R* 改变新陈代谢导致肥胖的确切机制目前尚未完全确定。一些证据表明，*MC3R* 在营养分配中起作用，即向脂肪组织转移。Feng 等 [15] 报道了与野生型 *MC3R* 相比，具有 T6L 和 V81I 的 *MC3R* 导致受体活性、亲和力和蛋白质表达降低。双纯合子的儿童明显体质量较重，有更多脂肪，更高的血浆 LEP 水平、胰岛素浓度及胰岛素抵抗，大于野生型、杂合型的儿童。且非裔美国儿童较白人儿童这两种序列变异更常见。在共显性遗传模式下，单等位基因变异和双等位基因变异均可导致该疾病，双等位基因变异者较其杂合子亲属受影响更大 [16]。

Lee 等 [13] 报道了 3 个 *MC3R* 新型的杂合变异 (ILE183ASN、ALA70THR、MET134IL)，对所得变异受体的体外功能研究揭示了信号传导活性受损，但配体结合和细胞表面表达正常。与正常对照者相比，杂合子表现出更高的 LEP 水平和肥胖率，与 *MC3R* 敲除小鼠表型一致。同时，对这 3 个家庭展开相关研究，显示这些变异可能与儿童期或早期发作肥胖有关。2011 年，有学者在 2 例白人肥胖患者中发现了 I335S 杂合变异，体外功能分析表明 I335S 变异导致受体完全失活 [17]。Wang 等 [18] 在队列中发现了 T6K 和 V81I 多态性在肥胖组和对照组的等位基因频率无显著差异，且与某些代谢参数间呈负相关，如空腹血糖、尿酸、胆固醇等。研究表明，给予小鼠高脂饲料喂养，*MC3R* 敲除小鼠与对照野生型小鼠摄食量无明显差异，提示 *MC3R* 对机体摄食的调控受食物成分的影响，尤其是食物脂肪含量 [19]。人类对 *MC3R* 变异和能量平衡紊乱的基因研究应特别关注体脂，而不是单纯的体质量，即深层表型 [20]。

图 1 中，3 个新型的 *MC3R* 错义变异 F258L、H209P 和 V158L 在 3 个肥胖个体的杂合状态中被鉴定，但在正常体质量对照人群中不存在。笔者还对所有个体中 *MC4R* 的编码区进行了测序，并排除了可能同时存在 *MC4R* 变异的可能。

MC3R 基因位于 20 号染色体的长臂 (20q13.2) 上，长度约为 1.6 kb，包含 2 个外显子，第 1 个外显子是非编码的。大量研究表明，*MC3R* 基因可能在调节人体体质量和进食行为方面也存在重要功能。目前，学者已鉴定出 *MC3R* 的多个序列变异，其中大部分为错义变异，其他遗传异常，包括无义、剪接和缺失变异，但发生率较低。它们包括已知的多态性 T6K 和 V81I，似乎与肥胖无关 [15]。在“致胖环境”中，即使在杂合状态下，*MC3R* 基因的部分失活也可能对表型产生显著影响，人类 20q13.2 染色体上编码 *MC3R* 的基因座与 BMI、皮下脂肪量和空腹胰岛素调控的关联也印证了该观点 [21]。

A70T、*M134I*、*I183N*、*A293T*、*I335S*、*X361S*、

I87T、*A260V*、*M275T*、*T280S*、*L297V*、*L211I*、*L299V*、*N182S* 和 *c.397_726delins228* 基因变异已在肥胖受试者中发现，功能研究已将其中一些序列变异与患者肥胖表型联系起来[22-23]。本研究 3 例患儿基因测序发现的 *MC3R* 杂合变异，目前尚无文献报道，且均为父源，此 3 个变异在正常人群携带率为 0，均在 MC3R 受体蛋白的 7tm_1 结构域，分别位于跨膜结构域 5、跨膜结构域 6 和 2 型固有免疫细胞内循环区，这 3 个位点变异可能导致细胞内信号通路中断，从而影响受体功能，导致肥胖。且这 3 个变异在不同物种的氨基酸序列高度保守，同时受试者临床特征支持其致病作用，与国外文献报道一致[13,24]。

在临床肥胖患儿的治疗中，通常结合饮食控制与加强体育锻炼，这种疗法短期效果较佳，长期效果往往不理想，很多患儿难以坚持。二甲双胍是临床上治疗高胰岛素血症的常用药，通过作用于肝脏细胞，减少肝糖原输出与抑制糖异生，以此提高患儿外周组织对胰岛素的敏感性，从而降低机体对于葡萄糖的吸收。此外，二甲双胍还能有效降低脂肪酸氧化，通过葡萄糖脂肪酸循环降低血浆中的葡萄糖水平。肥胖可加速高胰岛素血症发展为 DM 的进程。文献[25]报道，相较单纯使用饮食控制与加强锻炼，联合二甲双胍可提高疗效。本研究的患儿 1 及患儿 2，因年龄较小，仅能采用饮食控制及体育锻炼的方式治疗。患儿 3 年龄大于 10 岁，存在高胰岛素血症、脂肪肝，因此采取联合二甲双胍治疗的方式，但由于患儿无法做到饮食控制及加强锻炼，因此体质量并无明显增减。

5 结论

本研究在 *MC3R* 基因的编码区域中鉴定了 3 个罕见的变异，且这些变异此前并未被报道。受试患儿和家族史的临床表型提示肥胖中该 *MC3R* 变异的潜在病理作用。本报告已阐明了人类 *MC3R* 变异表型，今后将开展进一步体外功能研究，继续揭示表型与基因型关系，探索 *MC3R* 在人体体质量调节、肥胖和发病机理中的作用。

参考文献：

[1] 王烁, 董彦会, 王政和, 等. 1985—2014年中国7～18岁学生超重与肥胖流行趋势[J]. 中华预防医学杂志, 2017, 51(4): 300-305.

[2] Xia Q, Grant SF. The genetics of human obesity[J]. Ann N.Y. Acad Sci, 2013, 1281(1): 178-190.

[3] Pigeyre M, Yazdi FT, Kaur Y, *et al*. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity[J]. Clin Sci(Lond), 2016, 130(12): 943-986.

[4] Simmonds M, Burch J, Llewellyn A, *et al*. The use of measures of obesity in childhood for predicting obesity and the development of obesity-related diseases in adulthood: a systematic review and meta-analysis[J]. Health Technol Assess, 2015, 19(43): 1-336.

[5] 张关仙, 米杰. 人类肥胖遗传易感性的研究进展[J]. 中华预防医学杂志, 2014, 48(7): 640-642.

[6] 喻宝文, 周红文. 遗传型肥胖的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(9): 611-615.

[7] van Swieten MM, Pandit R, Adan RA, *et al*. The neuroanatomical function of leptin in the hypothalamus[J]. J Chem Neuroanat, 2014, 61: 207-220.

[8] Tao YX. The melanocortin-4 receptor: physiology, pharmacology, and pathophysiology[J]. Endocr Rev, 2010, 31(4): 506-543.

[9] Daniels D, Patten CS, Roth JD, *et al*. Melanocortin receptor signaling through mitogen-activated protein kinase *in vitro* and in rat hypothalamus[J]. Brain Res, 2003, 986(1): 1-11.

[10] Hinney A, Volckmar AL, Knoll N. Melanocortin-4 receptor in energy homeostasis and obesity pathogenesis[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2013, 114: 147-191.

[11] Li WD, Joo EJ, Furlong EB, *et al*. Melanocortin 3 receptor(MC3R) gene variants in extremely obese women[J]. Int J Obes Relat Metab Disord, 2000, 24(2): 206-210.

[12] Tao YX, Segaloff DL. Functional characterization of melanocortin-3 receptor variants identify a loss-of-function mutation involving an amino acid critical for G protein-coupled receptor activation[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(8): 3936-3942.

[13] Lee YS, Poh LK, Kek BL, *et al*. The role of melanocortin 3 receptor gene in childhood obesity[J]. Diabetes, 2007, 56(10): 2622-2630.

[14] Tao YX. Mutations in the melanocortin-3 receptor(MC3R) gene: impact on human obesity or adiposity[J]. Curr Opin

Investig Drugs, 2010, 11(10): 1092-1096.

[15] Feng N, Young SF, Aguilera G, *et al*. Co-occurrence of two partially inactivating polymorphisms of MC3R is associated with pediatric-onset obesity[J]. Diabetes, 2005, 54(9): 2663-2667.

[16] Farooqi IS, Wangensteen T, Collins S, *et al*. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor[J]. N Engl J Med, 2007, 356(3): 237-247.

[17] Park J, Sharma, N, Cutting, GR. Melanocortin 3 receptor has a 5-prime exon that directs translation of apically localized protein from the second in-frame ATG[J]. Mol Endocrinol, 2014, 28(9): 1547-1557.

[18] Wang W, Lin YJ, Chen ZX, *et al*. Identification and characterization of two novel melanocortin-3 receptor mutations in Chinese obese individuals[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2021, 1867(6): 166107.

[19] Chen AS, Marsh DJ, Trumbauer ME, *et al*. Inactivation of the mouse melanocortin-3 receptor results in increased fat mass and reduced lean body mass[J]. Nat Genet, 2000, 26(1): 97-102.

[20] Müller MJ, Bosy-Westphal A, Krawczak M. Genetic studies of common types of obesity: acritique of the current use of phenotypes[J]. Obes Rev, 2010, 11(8): 612-618.

[21] Lembertas AV, Pérusse L, Chagnon YC, *et al*. Identification of an obesity quantitative trait locus on mouse chromosome 2 and evidence of linkage to body fat and insulin on the human homologous region 20q[J]. J Clin Invest, 1997, 100(5): 1240-1247.

[22] Calton MA, Ersoy BA, Zhang S, *et al*. Association of functionally significant melanocortin-4 but not melanocortin-3 receptor mutations with severe adult obesity in a large north American case-control study[J]. Hum Mol Genet, 2009, 18(6): 1140-1147.

[23] Zegers D, Beckers S, de Freitas F, *et al*. Identification of three novel genetic variants in the melanocortin-3 receptor of obese children[J]. Obesity (Silver Spring), 2011, 19(1): 152-159.

[24] Serra-Juhé C, Martos-Moreno GÁ, Bou de Pieri F, *et al*. Heterozygous rare genetic variants in non-syndromic early-onset obesity[J]. Int J Obes (Lond), 2020, 44(4): 830-841.

[25] 陈艳华, 王燕, 洪荣, 等. 探讨二甲双胍对肥胖伴高胰岛素血症非糖尿病儿童的临床研究[J]. 中国处方药, 2019, 17(12): 52-53.

(编辑：虞 瑛)