

· 综述 ·

Betatrophin: 糖尿病再生治疗的新希望

吕丹 李晓思 陈树春 王泽普

【摘要】肝源性因子 betatrophin 可特异性的引起胰岛 β 细胞增殖。动物研究已证实 betatrophin 诱导增殖的 β 细胞具有正常功能。人体研究也发现糖尿病患者体内 betatrophin 水平升高,并且与胰岛素抵抗相关,这可能是一种代偿性反应,但其具体机制并不清楚。因此进一步研究 betatrophin 与糖尿病的关系可为糖尿病的再生治疗带来希望。

【关键词】Betatrophin; β 细胞增殖; 糖尿病

Betatrophin: new hope for regeneration therapy of diabetes Lyu Dan*, Li Xiaosi, Chen Shuchun, Wang Zepu. * Graduate School of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China
Corresponding author: Chen Shuchun, Email: guang6701@sina.com

【Abstract】Hepatogenic factor betatrophin can cause islet β cells proliferation specifically. Animal studies have confirmed that proliferative β cells induced by betatrophin have normal function. Studies in human also found that betatrophin level is elevated in patients with diabetes and is associated with insulin resistance. It may be a compensatory response, but the specific mechanism is unclear. Therefore, further research of the relationship between betatrophin and diabetes may provide hope for the regeneration therapy of diabetes.

【Key words】Betatrophin; Beta cells proliferation; Diabetes mellitus

(Int J Endocrinol Metab, 2015, 35: 351-353)

目前糖尿病的治疗主要是通过胰岛素替代、提高 β 细胞功能、提高组织对胰岛素的敏感性和调节肝糖输出使血糖恢复正常。但这些治疗方法都不能与内源性功能健全的 β 细胞控制血糖的能力完全等同。因此,其根治性的治疗方法就是使损伤或功能障碍的 β 细胞得以恢复,进而使血糖得到长期控制。在胚胎发育期间和新生儿时期胰腺重量和 β 细胞数量急剧增加,但在成人中, β 细胞的复制率明显降低^[1-2]。然而,在生理应激或病理状态下胰岛 β 细胞仍保留着强大的复制能力^[3]。因此,进一步研究可调控 β 细胞增殖的相关因素会使 β 细胞再生治疗成为可能。

1 Betatrophin 概述

Betatrophin 是在 2013 年由 Yi 等^[4]首次发现。其先前已被 3 个独立的实验室描述为其他 3 个名称: lipasin、再喂养诱导的脂肪和肝脏蛋白(RIFL)和入血管生成素样蛋白(ANGPTL)8,它们是同一基因的表达产物,具有相同的遗传本质^[5-6]。Betatrophin

是一个含有 198 个氨基酸的分泌蛋白,在所有哺乳类动物中高度保守^[7]。其在小鼠的肝脏、白色脂肪组织和棕色脂肪组织中的表达最丰富,在人类肝脏中的表达,比心脏、脑、胰腺和骨骼肌中高 250 倍以上。

先前研究指出 betatrophin 是脂蛋白脂肪酶的抑制剂,参与调节脂肪酸代谢^[8]。ANGPTL3 和 ANGPTL4 是血脂的重要调节剂,而 betatrophin 与 ANGPTL3 的氨基末端结构域(脂质调节中所需要)和 ANGPTL4 的氨基末端片段(介导脂蛋白脂肪酶的结合)具有同源性^[9]。动物研究发现, betatrophin 基因敲除小鼠的血清甘油三酯水平较低;相反,通过腺病毒介导的过表达 betatrophin 小鼠的血清甘油三酯水平增加^[10-11]。并且体外重组的 betatrophin 也可抑制脂蛋白脂肪酶的活性。此外还有研究证明, betatrophin 与 ANGPTL3 在小鼠体内可以直接相互作用, betatrophin 可促进 ANGPTL3 在体内裂解并暴露其 N 末端结构域,从而抑制脂蛋白脂肪酶的活性^[12]。因此, betatrophin 是通过抑制脂蛋白脂肪酶的活性,减少了甘油三酯的清除,从而使血清中甘油三酯水平升高。

2 Betatrophin 与糖尿病

2.1 基础研究 动物研究已经发现, db/db 小鼠和

DOI: 10.3760/ema.j.issn.1673-4157.2015.05.016

作者单位: 050017 石家庄, 河北医科大学研究生院(吕丹, 李晓思, 王泽普); 050051 石家庄, 河北医科大学研究生院内科学教研室, 河北省人民医院内分泌一科(陈树春)

通信作者: 陈树春, Email: guang6701@sina.com

ob/ob 小鼠肝脏 betatrophin mRNA 的表达较野生型小鼠高 3~4 倍^[13]。Yi 等^[4]也发现, betatrophin 诱导的胰腺细胞增殖具有高度特异性, 它仅引起胰岛 β 细胞的迅速增殖, 而对其他类型的胰腺细胞(如外分泌细胞、导管细胞和非 β 内分泌细胞)和其他组织(肝、白色脂肪和棕色脂肪)几乎没有任何影响。此外, 对转染 betatrophin 质粒的小鼠和对照组小鼠的离体胰岛进行葡萄糖刺激的胰岛素分泌(GSIS)分析, 发现转染 betatrophin 质粒小鼠的胰岛具有正常的 GSIS。并且, 注射 betatrophin 质粒小鼠的糖耐量有所改善, 说明 betatrophin 诱导增殖的 β 细胞具有正常的功能^[14]。

2.2 临床研究

2.2.1 Betatrophin 与 1 型糖尿病 Yamada 等^[15]在日本人群中进行了一项研究, 比较健康对照者和 1 型糖尿病患者的血浆 betatrophin 水平。结果显示, 1 型糖尿病患者的 betatrophin 水平比健康对照者增加了 4.1~5.4 倍; 并且 1 型糖尿病患者的 betatrophin 水平与 C 肽免疫反应性呈线性正相关。同样, Espes 等^[16]也发现 1 型糖尿病患者体内的 betatrophin 水平增加, 但并未发现与 C 肽水平的相关性。但是, 1 型糖尿病患者体内 betatrophin 水平增加的机制并不清楚, 可能是对胰岛素缺乏和血糖浓度增加的反馈。

2.2.2 Betatrophin 与 2 型糖尿病 有关 2 型糖尿病患者体内 betatrophin 的表达情况, 目前的临床研究结果并不一致。可能是由于 betatrophin 在体内可被裂解为不同的片段, 不同试剂盒反映的是不同种类的 betatrophin 片段的表达水平^[17]。

在印度年轻的 2 型糖尿病人群中进行的一项研究显示, betatrophin 与腰围、胰岛素抵抗、空腹和餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白呈负相关, 与空腹 C 肽水平呈正相关; 与健康对照组相比, 2 型糖尿病组的 betatrophin 水平明显降低, 并且在校正了年龄、性别和腰围后仍然具有统计学意义, 但在校正了胰岛素抵抗后不具有统计学意义^[18]。因此, 胰岛素抵抗是 betatrophin 水平变化的一个重要机制。

但是, 更多的研究结果与上述相反。在日本人群中的一项研究发现, betatrophin 水平与 2 型糖尿病的持续时间呈正相关, 与空腹 C 肽水平呈负相关, 校正年龄和 2 型糖尿病的持续时间后, betatrophin 与空腹 C 肽水平的关系仍具有统计学意义^[19]。提示胰岛素分泌不足是调节 betatrophin 水平的一个因素。研究发现, betatrophin 水平在新诊

断未经治疗的 2 型糖尿病患者体内升高, 并且与胰岛素抵抗相关, 但在已经存在胰岛素抵抗的糖尿病前期个体中不升高, 可能只有当胰岛素抵抗达到一定程度时才可引起 betatrophin 的代偿性增加^[20]。Espes 等^[21]研究也显示, 2 型糖尿病患者的 betatrophin 水平比对照组高约 40%, 并且与糖化血红蛋白呈正相关。另外两项研究也得出相同的结论, 即 2 型糖尿病患者的血浆 betatrophin 水平升高, 并且与肝脏的胰岛素敏感性呈负相关, 与口服葡萄糖耐量试验餐后 2 h 血糖水平和餐后血浆胰岛素水平呈正相关^[22-23]。

2.2.3 Betatrophin 与妊娠糖尿病 研究显示, betatrophin 浓度与年龄、体重指数、空腹血糖和稳态模型评估-胰岛素抵抗指数呈正相关, 其中与空腹血糖水平呈独立相关。并且, 妊娠糖尿病患者与对照组人群相比血浆 betatrophin 水平较高。另外, Ebert 等^[24]也发现妊娠糖尿病患者与健康妊娠者相比血浆 betatrophin 水平升高。妊娠糖尿病患者 betatrophin 水平的增加可能是对胰岛素抵抗和 β 细胞功能减退的代偿性反应。

3 小结与展望

虽然 betatrophin 可以升高血清甘油三酯水平, 但其诱导的 β 细胞增殖又可能发挥积极的作用。在动物体内以及不同类型的糖尿病患者体内的研究都证实, betatrophin 水平升高是对胰岛素抵抗或胰岛素分泌不足的一种代偿性反应。目前 betatrophin 促进 β 细胞增殖的具体机制并不清楚, 需要进一步的研究来阐明。此外, 还应考虑到其引起脂代谢变化可能引起的不良反应。无论如何, betatrophin 作为特异性诱导 β 细胞增殖的一种循环因子, 为糖尿病的再生治疗带来了希望。

参 考 文 献

- [1] Meier JJ, Butler AE, Saisho Y, et al. Beta-cell replication is the primary mechanism subserving the postnatal expansion of beta-cell mass in humans[J]. *Diabetes*, 2008, 57(6): 1584-1594.
- [2] Gunasekaran U, Hudgens CW, Wright BT, et al. Differential regulation of embryonic and adult beta cell replication[J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(13): 2431-2442.
- [3] Kulkarni RN. Identifying biomarkers of subclinical diabetes[J]. *Diabetes*, 2012, 61(8): 1925-1926.
- [4] Yi P, Park JS, Melton DA. Betatrophin: a hormone that controls pancreatic beta cell proliferation[J]. *Cell*, 2013, 153(4): 747-758.
- [5] Zhang R, Abou-Samra AB. A dual role of lipasin (betatrophin) in lipid metabolism and glucose homeostasis: consensus and controversy[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13: 133.

- [6] Wang Y, Quagliarini F, Gusarova V, et al. Mice lacking ANGPTL8 (Betatrophin) manifest disrupted triglyceride metabolism without impaired glucose homeostasis[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(40): 16109-16114.
- [7] Lickert H. Betatrophin fuels beta cell proliferation: first step toward regenerative therapy? [J]. Cell Metab, 2013, 18(1): 5-6.
- [8] Fu Z, Yao F, Abou-Samra AB, et al. Lipasin, thermoregulated in brown fat, is a novel but atypical member of the angiopoietin-like protein family[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 430(3): 1126-1131.
- [9] Zhang R, Abou-Samra AB. Emerging roles of Lipasin as a critical lipid regulator[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 432(3): 401-405.
- [10] Ren G, Kim JY, Smas CM. Identification of RIFL, a novel adipocyte-enriched insulin target gene with a role in lipid metabolism [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2012, 303(3): E334-E351.
- [11] Zhang R. Lipasin, a novel nutritionally-regulated liver-enriched factor that regulates serum triglyceride levels [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 424(4): 786-792.
- [12] Quagliarini F, Wang Y, Kozlitina J, et al. Atypical angiopoietin-like protein that regulates ANGPTL3[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(48): 19751-19756.
- [13] Raghow R. Betatrophin: a liver-derived hormone for the pancreatic beta-cell proliferation[J]. World J Diabetes, 2013, 4(6): 234-237.
- [14] Ahnfelt-Rønne J, Madsen OD. Betatrophin[J]. Islets, 2014, 6(2): e28686.
- [15] Yamada H, Saito T, Aoki A, et al. Circulating betatrophin is elevated in patients with type 1 and type 2 diabetes[J]. Endocr J, 2015, 62(5): 417-421.
- [16] Espes D, Lau J, Carlsson PO. Increased circulating levels of betatrophin in individuals with long-standing type 1 diabetes[J]. Diabetologia, 2014, 57(1): 50-53.
- [17] Fu Z, Abou-Samra AB, Zhang R. An explanation for recent discrepancies in levels of human circulating betatrophin [J]. Diabetologia, 2014, 57(10): 2232-2234.
- [18] Gokulakrishnan K, Manokaran K, Pandey GK, et al. Relationship of betatrophin with youth onset type 2 diabetes among Asian Indians[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2015, 109(1): 71-76.
- [19] Tokumoto S, Hamamoto Y, Fujimoto K, et al. Correlation of circulating betatrophin concentrations with insulin secretion capacity, evaluated by glucagon stimulation tests [J]. Diabet Med, 2015, 32(5): 653-656.
- [20] Chen X, Lu P, He W, et al. Circulating betatrophin levels are increased in patients with type 2 diabetes and associated with insulin resistance[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(1): E96-E100.
- [21] Espes D, Martinell M, Carlsson PO. Increased circulating betatrophin concentrations in patients with type 2 diabetes [J]. Int J Endocrinol, 2014, 2014: 323407.
- [22] Fu Z, Berhane F, Fite A, et al. Elevated circulating lipasin/betatrophin in human type 2 diabetes and obesity [J]. Sci Rep, 2014, 4: 5013.
- [23] Hu H, Sun W, Yu S, et al. Increased circulating levels of betatrophin in newly diagnosed type 2 diabetic patients[J]. Diabetes Care, 2014, 37(10): 2718-2722.
- [24] Ebert T, Kralisch S, Wurst U, et al. Betatrophin levels are increased in women with gestational diabetes mellitus compared to healthy pregnant controls[J]. Eur J Endocrinol, 2015, 173(1): 1-7.

(收稿日期:2015-04-07)