

· 综述 ·

Betatrophin 与胰岛 β 细胞增殖及糖脂代谢的关系

严克敏 龚凤英

【摘要】 Betatrophin 是 2013 年 Yi 等研究发现的、主要由肝脏和脂肪组织产生的分泌性蛋白质。其通过调节细胞周期相关因子的表达,显著且特异性地促进小鼠胰岛 β 细胞的增殖。此外, betatrophin 还能改善小鼠的糖耐量,参与糖、脂代谢的调节。Betatrophin 促进胰岛 β 细胞增殖、改善糖耐量的作用,使其有望成为糖尿病治疗的新靶点。

【关键词】 Betatrophin; β 细胞增殖; 糖代谢; 脂代谢

Relationships between betatrophin, islet β cell proliferation and glucose-lipid metabolism Yan Ke-min, Gong Fengying. Department of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrinology of Ministry of Health, The Translational Medicine Center of PUMCH, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: Gong Fengying, Email: fygong@aliyun.com

【Abstract】 Betatrophin, which was found by Yi et al in 2013, is a secreted protein mainly produced by liver and adipose tissue. Betatrophin can promote pancreatic β cell proliferation significantly and specifically in mice by regulating the expression of cell cycle related factors. Moreover, betatrophin can also improve glucose tolerance in mice and participate in the regulation of glucose and lipid metabolism. The function of betatrophin that promoting β cell proliferation and improving glucose tolerance makes it prospectively to be a new target in the treatment of diabetes.

【Key words】 Betatrophin; β cell proliferation; Glucose metabolism; Lipid metabolism

糖尿病是一种严重危害人类健康的疾病。据统计,2013 年,全球有 3.82 亿人患糖尿病,预计到 2035 年将增长到 5.92 亿人^[1]。糖尿病导致的疾病负担与日俱增,但其治疗现状却不容乐观。2013 年, Yi 等^[2] 研究发现了一种能显著促进小鼠胰岛 β 细胞复制、增加胰岛 β 细胞质量并改善糖耐量的因子,将其命名为 betatrophin。这一发现给糖尿病的治疗带来了新的希望。本文就 betatrophin 的一般情况、betatrophin 与胰岛 β 细胞增殖的关系及 betatrophin 与糖、脂代谢的关系进行综述。

1 Betatrophin 概述

1.1 Betatrophin 的发现和基因结构特点 2013 年, Yi 等^[2] 利用 S961 (一种胰岛素受体阻断剂) 制作胰岛素抵抗的小鼠模型,在研究调节胰岛 β 细胞增殖的循环因子时,发现了一种能显著且特异性促进小鼠胰岛 β 细胞复制、增加胰岛 β 细胞质量的基因,

并将其命名为 betatrophin。该基因在人类的官方命名为 C19orf80 (chromosome 19 open reading frame 80), 在小鼠为 Gm6484。其也被称为 ANGPTL8 (angiopoietin-like protein 8)、lipasin、RIFL (refeeding-induced fat and liver protein) 和 TD26 (hepatocellular carcinoma-associated gene TD26)。人 betatrophin 基因定位在 19 号染色体 p13.2, 位于基因 Dock6 (dedicator of cytokinesis 6) 的内含子,在肝脏和脂肪组织中表达。小鼠 betatrophin 基因定位于 9 号染色体,除在肝脏和脂肪组织中表达外,也可在肾上腺、十二指肠和小肠中表达。Betatrophin 基因有 4 个外显子,编码由 198 个氨基酸组成的分泌性蛋白质,其相对分子质量约为 22 000。哺乳类动物的 betatrophin 高度保守。人和小鼠的 betatrophin 蛋白有 73% 的序列一致性和 82% 的结构相似度^[3]。

1.2 Betatrophin 的血循环浓度 在健康人群的血循环中可检测到 betatrophin 蛋白^[2]。关于其循环浓度,因采用的测定方法不同而有较大差异,大致在 59.5 pg/ml ~ 45.1 ng/ml^[4-5]。人类循环中 betatrophin 浓度随着年龄的增长而增加^[6]。Betatrophin 的血清水

平还存在性别差异,女性显著高于男性^[5]。

1.3 Betatrophin 的表达调节

1.3.1 进食、胰岛素和irisin能促进 betatrophin 的表达 进食能促进 betatrophin 的表达^[3, 7]。人血清 betatrophin 水平在餐后 2 h 较空腹增加 35%^[8]。对禁食的小鼠再投喂后,其白色脂肪组织和肝脏中 betatrophin 的转录水平分别增加了 80 倍和 12 倍^[3]。相关机制研究发现,葡萄糖通过代谢为葡萄糖 6-磷酸,激活肝细胞中的碳水化合物反应元件结合蛋白 (ChREBP)^[9]。激活的 ChREBP 能与 betatrophin 启动子部位的 ChREBP 结合位点相结合,从而促进 betatrophin 的表达^[8, 10]。另外,用胰岛素处理 3T3-L1 脂肪细胞后,其 betatrophin 转录水平增加了近 35 倍^[3]。用 irisin 处理小鼠后,其脂肪组织中 betatrophin 的表达较对照组小鼠增加了 1 倍多^[11]。进一步研究发现,irisin 通过激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶,促进解耦联蛋白 1 的表达,进而促进 betatrophin 的表达^[12]。

1.3.2 肿瘤坏死因子 α 能抑制 betatrophin 的表达 有研究报道,用肿瘤坏死因子 α 处理 3T3-L1 脂肪细胞和人脂肪细胞后,其 betatrophin 表达水平明显下调,均降至对照组的 10% 以下^[3]。

2 Betatrophin 与胰岛 β 细胞增殖

2.1 Betatrophin 能特异性地促进小鼠胰岛 β 细胞增殖 Betatrophin 能特异性地促进胰岛 β 细胞增殖,且增殖的 β 细胞仍具有分泌胰岛素的功能^[2]。Yi 等^[2]在小鼠肝脏中过表达 betatrophin,结果发现,小鼠 β 细胞增殖率平均可达 4.6%,较对照组增加了 17 倍,其中个别小鼠的 β 细胞增殖率高达 8.8%,较对照组增加 33 倍。胰岛 β 细胞增殖率的显著增加使 β 细胞的数量和总质量也明显增加,较对照组增加了 3 倍。此外,还发现 betatrophin 促进胰岛 β 细胞增殖的作用具有细胞特异性,它不能促进其他类型的胰腺细胞(如胰腺导管细胞等)和其他器官细胞(如肝细胞等)的增殖。为进一步探究增殖后的胰岛 β 细胞功能的变化情况,他们分离出注射了 betatrophin 表达质粒的小鼠和对照组小鼠的胰岛,进行葡萄糖刺激的胰岛素分泌实验,结果表明,两组小鼠胰岛 β 细胞分泌的胰岛素无明显差异,提示 betatrophin 作用后增殖的胰岛 β 细胞仍然具有和正常胰岛细胞一样的分泌胰岛素的功能。

2.2 Betatrophin 通过调节细胞周期相关因子从而促进 β 细胞增殖 Yi 等^[2]研究还发现,与对照组小

鼠相比,注射 betatrophin 表达质粒的小鼠胰岛中细胞周期素 CyclinA1、A2、B1、B2、E1 和 F,细胞周期素依赖性激酶(CDKs)及转录因子 E2Fs 的表达水平显著增加,同时细胞周期抑制因子 Cdkn1a 和 Cdkn2a 的表达显著减少。提示 betatrophin 是通过促进细胞周期素的表达、抑制细胞周期抑制因子的表达,从而促进胰岛 β 细胞的增殖。另外,还有研究报道,将人和小鼠的胰岛分别移植到免疫缺陷小鼠的两侧肾包膜上,并给予胰岛素受体拮抗剂 S961 处理小鼠,使其循环中 betatrophin 增加,结果发现移植后小鼠的 β 细胞增殖急剧增加,但人 β 细胞却无明显的增殖迹象^[13]。据此推测 betatrophin 存在种属差异,人胰岛的 betatrophin 受体对小鼠的 betatrophin 可能无反应。因此,亟需进一步探究人 betatrophin 对于人胰岛 β 细胞增殖的作用。

与上述研究结果不同,也有研究指出, betatrophin 不能促进胰岛 β 细胞的增殖^[14]。在胰岛素抵抗的条件下,敲除 betatrophin 基因的小鼠和野生型小鼠的胰岛 β 细胞增殖情况无明显差异;与对照组小鼠相比,过表达 betatrophin 的小鼠其胰岛 β 细胞的质量也未见明显增加。导致这一结果差异的原因可能与所使用的实验动物和所采用的实验方法不同有关。

3 Betatrophin 与糖代谢

Betatrophin 能改善小鼠的糖耐量^[2]。注射 betatrophin 表达质粒的小鼠与对照组小鼠相比,其空腹血浆胰岛素水平升高、血糖水平降低。但在人体的研究发现,血清 betatrophin 水平与血糖水平呈正相关^[8]。无论是 1 型糖尿病还是 2 型糖尿病患者,其循环中 betatrophin 水平均有升高。病程较长的 1 型糖尿病患者,循环中 betatrophin 水平较与其年龄相匹配的健康受试者增加了 1 倍^[6]。与仅存在空腹血糖受损的对照组受试者相比,2 型糖尿病患者的循环 betatrophin 水平升高了 40%^[15]。进一步研究还发现,2 型糖尿病患者循环中 betatrophin 水平与稳态模型评估-胰岛素抵抗指数和 HbA1c 均呈正相关,与胰岛素敏感度相关指标呈负相关^[15-17]。由此推测,糖尿病患者循环中 betatrophin 水平的增加,可能是机体在胰岛素抵抗和高血糖环境下的一种代偿性反应^[17]。机体为纠正胰岛素抵抗所导致的血糖升高,代偿性地增加 betatrophin 的分泌,从而促进胰岛 β 细胞增殖,通过增加胰岛素的分泌来达到降低血糖的目的。

但关于betatrophin与糖代谢的关系,也有结论不一致的研究结果。有研究报道,与非糖尿病患者相比,糖尿病患者的循环betatrophin水平显著降低或没有改变^[5, 18]。敲除betatrophin基因小鼠与野生型小鼠相比,其血糖和血浆胰岛素水平无明显差异^[7]。这些不一致的研究结果,可能与所选择的糖尿病患者的病程、年龄、种族以及所采用的实验动物和研究方法等不同有关。

4 Betatrophin 与脂代谢

Betatrophin 通过抑制脂蛋白脂肪酶(LPL)或促进血管生成素样蛋白(ANGPTL)3 的裂解,参与血脂的调节。ANGPTL3裂解出的 N 末端是调节血脂的重要因子。ANGPTL4的 N 末端有LPL结合位点^[19]。Betatrophin有着与ANGPTL3和ANGPTL4相似的 N 末端结构域,而且过表达betatrophin的小鼠血清甘油三酯水平增加^[19]。研究还发现,重组betatrophin能剂量依赖性地抑制LPL的活性,推测betatrophin通过抑制LPL的活性,从而减少甘油三酯的清除,使甘油三酯水平增加^[19]。此外, betatrophin 还可通过促进ANGPTL3裂解出 N 末端而调节脂代谢^[20]。然而,也有研究发现betatrophin并不影响ANGPTL3 的裂解^[7]。因为敲除了betatrophin的小鼠,其血浆中的 N 末端结构域片段并未减少,反而增加。这一矛盾的研究结果可能与所选取的实验动物及实验条件不同相关。另外,还有研究发现, betatrophin 能够通过协助T₃激活自噬过程而影响脂代谢^[21]。用T₃处理人肝癌细胞株HepG2后, betatrophin 基因被激活、表达增加,并集中分布在脂滴上,激活吞噬过程,进而促进脂滴的分解;而敲除betatrophin基因后,脂滴的分解被阻断。

目前关于肥胖患者循环中betatrophin水平的研究结果差异较大。有研究报道,肥胖患者循环betatrophin水平较瘦的健康受试者低^[5]。也有研究发现,超重者的循环betatrophin水平较健康对照者显著升高,而肥胖患者的betatrophin水平较健康对照者无明显差异^[22]。鉴于betatrophin的影响因素众多,关于肥胖患者循环betatrophin水平变化尚有待进一步研究。

综上所述, betatrophin 是肝脏和脂肪组织产生的一种分泌性蛋白质,被认为是促进胰岛 β 细胞增殖的一种新型调节因子。Betatrophin能促进小鼠胰岛 β 细胞增殖,改善糖耐量,参与糖、脂代谢的调节。但关于betatrophin仍存在许多有待进一步研究的问

题: betatrophin受体及其分布情况如何? 它对于人胰岛 β 细胞增殖是否有促进作用? 它如何参与糖、脂代谢的调节及其与糖尿病和肥胖的关系如何? 这一系列问题的解决,将有助于了解betatrophin的生理作用机制,为其成为糖尿病治疗的新靶点提供更充分的实验依据。

参 考 文 献

- [1] Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 103 (2): 137-149. DOI: 10.1016/j.diabres.2013.11.002.
- [2] Yi P, Park JS, Melton DA. Betatrophin: a hormone that controls pancreatic β cell proliferation [J]. *Cell*, 2013, 153 (4): 747-758. DOI: 10.1016/j.cell.2013.04.008.
- [3] 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. DOI: 10.1152/ajpendo.00084.2012.
- [4] Abu-Farha M, Abubaker J, Al-Khairi I, et al. Higher plasma betatrophin/ANGPTL8 level in type 2 Diabetes subjects does not correlate with blood glucose or insulin resistance [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 10949. DOI: 10.1038/srep10949.
- [5] Gómez-Ambrosi J, Pascual E, Catalán V, et al. Circulating betatrophin concentrations are decreased in human obesity and type 2 diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99 (10): E2004-E2009. DOI: 10.1210/jc.2014-1568.
- [6] 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.
- [7] 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. DOI: 10.1073/pnas.1315292110.
- [8] 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. DOI: 10.1038/srep05013.
- [9] McFerrin LG, Atchley WR. A novel N-terminal domain may dictate the glucose response of Mondo proteins [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (4): e34803. DOI: 10.1371/journal.pone.0034803.
- [10] Jeong YS, Kim D, Lee YS, et al. Integrated expression profiling and genome-wide analysis of ChREBP targets reveals the dual role for ChREBP in glucose-regulated gene expression [J]. *PLoS One*, 2011, 6 (7): e22544. DOI: 10.1371/journal.pone.0022544.
- [11] Zhang Y, Li R, Meng Y, et al. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling [J]. *Diabetes*, 2014, 63 (2): 514-525. DOI: 10.2337/db13-1106.

(下转第 265 页)

- nents of the metabolic syndrome in adults without type 2 diabetes or cardiovascular disease [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2014, 6 (1):4. DOI: 10.1186/1758-5996-6-4.
- [26] Urbanová M, Dostálová I, Trachta P, et al. Serum concentrations and subcutaneous adipose tissue mRNA expression of omentin in morbid obesity and type 2 diabetes mellitus; the effect of very-low-calorie diet, physical activity and laparoscopic sleeve gastrectomy [J]. *Physiol Res*, 2014, 63 (2):207-218.
- [27] Panagiotou G, Mu L, Na B, et al. Circulating irisin, omentin-1, and lipoprotein subparticles in adults at higher cardiovascular risk [J]. *Metabolism*, 2014, 63 (10):1265-1271. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.06.001.
- [28] Kazama K, Usui T, Okada M, et al. Omentin plays an anti-inflammatory role through inhibition of TNF- α -induced superoxide production in vascular smooth muscle cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 686 (1-3):116-123. DOI: 10.1016/j.ejphar.2012.04.033.
- [29] Yamawaki H, Kuramoto J, Kameshima S, et al. Omentin, a novel adipocytokine inhibits TNF-induced vascular inflammation in human endothelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 408 (2):339-343. DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.04.039.
- [30] Duan XY, Xie PL, Ma YL, et al. Omentin inhibits osteoblastic differentiation of calcifying vascular smooth muscle cells through the PI3K/Akt pathway [J]. *Amino Acids*, 2011, 41 (5):1223-1231. DOI: 10.1007/s00726-010-0800-3.
- [31] Xie H, Xie PL, Wu XP, et al. Omentin-1 attenuates arterial calcification and bone loss in osteoprotegerin-deficient mice by inhibition of RANKL expression [J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 92 (2):296-306. DOI: 10.1093/cvr/cvr200.
- [32] Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Castro A, et al. Circulating omentin as a novel biomarker of endothelial dysfunction [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2011, 19 (8):1552-1559. DOI: 10.1038/oby.2010.351.
- [33] Maruyama S, Shibata R, Kikuchi R, et al. Fat-derived factor omentin stimulates endothelial cell function and ischemia-induced revascularization via endothelial nitric oxide synthase-dependent mechanism [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287 (1):408-417. DOI: 10.1074/jbc.M111.261818.
- [34] Kazama K, Okada M, Yamawaki H. Adipocytokine, omentin inhibits doxorubicin-induced H9c2 cardiomyoblasts apoptosis through the inhibition of mitochondrial reactive oxygen species [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 457 (4):602-607. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.01.032.

(收稿日期:2015-07-03)

(上接第 255 页)

- [12] Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C. The p38-PGC-1 α -irisin-betatrophin axis: exploring new pathways in insulin resistance [J]. *Adipocyte*, 2014, 3 (1):67-68. DOI: 10.4161/adip.27370.
- [13] Jiao Y, Le Lay J, Yu M, et al. Elevated mouse hepatic betatrophin expression does not increase human β -cell replication in the transplant setting [J]. *Diabetes*, 2014, 63 (4):1283-1288. DOI: 10.2337/db13-1435.
- [14] Gusarova V, Alexa CA, Na E, et al. ANGPTL8/betatrophin does not control pancreatic beta cell expansion [J]. *Cell*, 2014, 157 (3):691-696. DOI: 10.1016/j.cell.2014.09.027.
- [15] Espes D, Martinell M, Carlsson PO. Increased circulating betatrophin concentrations in patients with type 2 diabetes [J]. *Int J Endocrinol*, 2014, 2014:323407. DOI: 10.1155/2014/323407.
- [16] 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. DOI: 10.1210/jc.2014-2300.
- [17] 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. DOI: 10.2337/dc14-0602.
- [18] Fenzl A, Itariu BK, Kosi L, et al. Circulating betatrophin correlates with atherogenic lipid profiles but not with glucose and insulin levels in insulin-resistant individuals [J]. *Diabetologia*, 2014, 57 (6):1204-1208. DOI: 10.1007/s00125-014-3208-x.
- [19] 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. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.07.038.
- [20] Quagliarini F, Wang Y, Kozlitina J, et al. A typical angiopoietin-like protein that regulates ANGPTL3 [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109 (48):19751-19756. DOI: 10.1073/pnas.1217552109.
- [21] Tseng YH, Ke PY, Liao CJ, et al. Chromosome 19 open reading frame 80 is upregulated by thyroid hormone and modulates autophagy and lipid metabolism [J]. *Autophagy*, 2014, 10 (1):20-31. DOI: 10.4161/auto.26126.
- [22] Guo K, Lu J, Yu H, et al. Serum betatrophin concentrations are significantly increased in overweight but not in obese or type 2 diabetic individuals [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2015, 23 (4):793-797. DOI: 10.1002/oby.21038.

(收稿日期:2015-07-06)