

细胞代谢因子 Betatrophin 脂质调控研究进展

秦练¹, 马翔¹, 王忠², 杜怡颖¹, 张丹¹

(1. 新疆医科大学第一附属医院心脏中心, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830054; 2. 石河子大学医学院
第一附属医院心内二科, 新疆维吾尔自治区石河子市 832008)

[关键词] 细胞代谢因子; 脂质代谢; 调控机制

[摘要] 细胞代谢因子 Betatrophin, 也被命名为胰岛生成激素或血管生成素样蛋白 8, 主要在人体肝脏及脂肪组织中表达。越来越多的证据表明细胞代谢因子 Betatrophin 的表达与血脂水平之间存在关联, 特别是在肥胖或糖尿病患者中, 在胰岛素、甲状腺激素及能量摄入等因素刺激下均能够导致 Betatrophin 水平增加。在动物模型中亦验证了细胞代谢因子 Betatrophin 可导致血清甘油三酯水平升高, 以及促进胰腺 β 细胞增殖。本文综述了 Betatrophin 在脂质调控中的最新研究进展。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research progress of Betatrophin lipid regulation

QIN Lian¹, MA Xiang¹, WANG Zhong², DU Yiyang¹, ZHANG Dan¹

(1. Heart Center of the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang Uygur Autonomous Region 830054, China; 2. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Shihezi University School of Medicine, Shihezi, Xinjiang Uygur Autonomous Region 832008, China)

[KEY WORDS] Betatrophin; lipid metabolism; regulatory mechanism

[ABSTRACT] Betatrophin, also known as lipasin or angiopoietin-like protein 8 (ANGP TL8), is mainly expressed in human liver and adipose tissue. There is increasing evidence to show the correlation between betatrophin expression and blood lipid levels, and especially in patients of obesity or diabetes, stimulated by factors such as insulin, thyroid hormone, and energy intake, it can lead to an increase in betatrophin levels. It has also been verified in animal models that betatrophin can increase serum triglyceride levels and promote the proliferation of pancreatic β -cells. This article reviews the latest research progress of betatrophin in lipid regulation.

细胞代谢因子 Betatrophin 最初于 2004 年在肿瘤患者的血清中作为肿瘤相关抗原被检测到^[1], 属于分泌型蛋白, 共包含 198 个氨基酸, 其在肝脏和脂肪组织中可特异性表达^[2]。Betatrophin 的基因编码为 C19orf80, 位于 19 号染色体, 并嵌入与胞质分裂宿主基因 6 (dedicator of cytokinesis 6, DOCK6) 指示物相反的链上。前期的研究已证实了小鼠的 Betatrophin 基因定位于 9 号染色体 (Gm6484)^[3]。Betatrophin 基因在人与小鼠中的定位均与低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR) 基因邻近 (150 kb 范围内), 与高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 之间存在关联, 提示 Betatrophin 可

能在脂质调节中发挥了作用。

作为血管生成样蛋白家族 (angiogenesis-like protein, ANGPTL) 的非典型成员, Betatrophin 与脂蛋白脂肪酶 (lipoprotein lipase, LPL)、血管生成样蛋白 3 (angiogenesis-like protein 3, ANGPTL3) 以及血管生成样蛋白 4 (angiogenesis-like protein 4, ANGPTL4) 之间联系密切, 但在结构上与其他成员具有不同点。与其他家族成员相比, Betatrophin 仅具备 N 端的信号肽序列以及介导同源寡聚体形成的螺旋样结构域 (coiled-coil domain, CCD), 而 C 端缺少调节配体活性的纤维蛋白原样结构域 (图 1)。Betatrophin 可能通过促 ANGPTL3 或 ANGPTL4 剪切的作用使

[收稿日期] 2020-08-12

[修回日期] 2021-07-26

[基金项目] 国家自然科学基金 (地区科学基金项目) (8660085)

[作者简介] 秦练, 副教授, 副主任医师, 博士研究生, 研究方向为冠心病的发病基础及临床, E-mail 为 951115422@qq.com。
通信作者马翔, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为血管疾病发病机制及心血管重症医学, E-mail 为 maxiangxj@yeah.net。

二者释放具备活性的 N 端 CCD 结构域,导致该区域对 LPL 活性的抑制作用减弱,从而使 LPL 活性增高而发挥脂质调节作用。2012 年 Quagliarini 等^[3]首次经动物实验验证了 Betatrophin 能够与 ANGPTL3 结合进一步调控脂肪酶的活性,并证实了 Betatrophin 与血清甘油三酯水平具有相关性。Yi 等^[4]的研究结果显示通过 β 细胞激动剂可刺激小鼠肝细胞 Betatrophin 表达,并促进胰腺 β 细胞增殖。近年来更多的研究结果也证实了 Betatrophin 在脂质调控中发挥了重要的作用^[5-8]。

1 Betatrophin 在动物模型中脂质调控的相关研究

Tang 等^[9]构建 Betatrophin 基因敲除小鼠后发现甘油三酯 (triglyceride, TG) 水平明显降低, Wang 等^[10]发现 Betatrophin 基因敲除小鼠在进食状态下表现出较低的 TG 水平,但在禁食状态下 TG 水平无明显变化,表明进食刺激可诱导血清 Betatrophin 表达。在 Betatrophin 基因敲除小鼠模型中,血清极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL) 分泌减少,而 LPL 的活性增加。Quagliarini 等^[4]利用腺病毒作为载体构建了小鼠 Betatrophin 的过表达模型,发现血清 TG 水平升高。并且在体外细胞实验中,将 Betatrophin 与肝细胞及 ANGPTL3 进行共培养,发现 Betatrophin 能够促进 ANGPTL3 裂解。上述的研究结果提示,在进食等因素刺激时肝脏合成的 Betatrophin 增高,并释放进入血液循环,高水平的 Betatrophin 能够促进 ANGPTL3 裂解使其释放具备活性的 N 端 CCD 结构域,二者共同利用该区域与 LDLR 结合,从而参与到脂质的调节。当循环中甘油三酯衍生脂肪酸水平增高并进入脂肪细胞时,其中一部分形成脂滴储存,而另一部分则刺激脂肪细胞 LPL 的生成,在硫酸乙酰肝素蛋白聚糖介导下进入循环并与 Betatrophin/ANGPTL3 复合体结合共同发挥脂质调节作用(图 2)。

2 其他因素在 Betatrophin 脂质调节中的协同作用

Yang 等^[11]在临床和亚临床甲状腺功能减退患者的临床研究中发现,甲状腺功能减退患者血清中 Betatrophin 的水平升高。Tseng 等^[12]的研究也同样验证了 Betatrophin 基因受甲状腺激素的调控,在甲状腺激素水平升高时 Betatrophin 低表达。Fugier

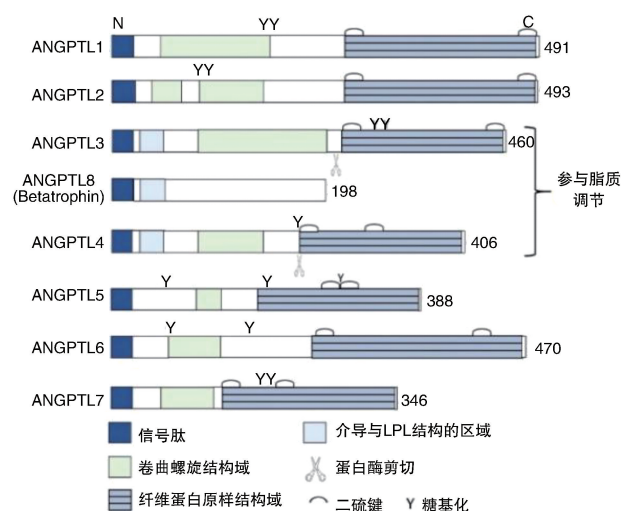


图 1. 血管生成素样蛋白家族成员的结构特征

Figure 1. Structural characteristics of members of ANGPTLS

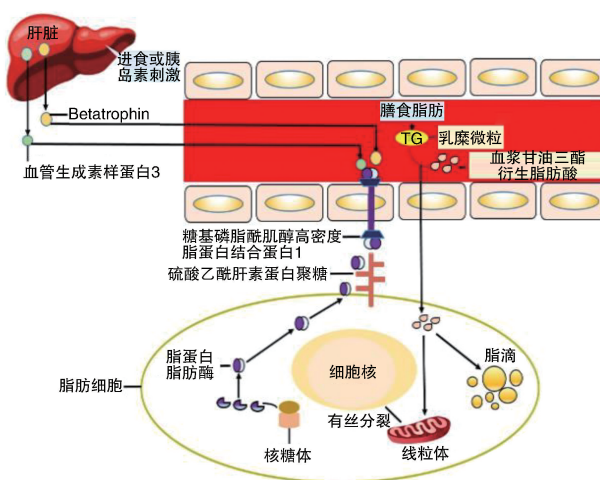


图 2. Betatrophin 在小鼠模型中脂质调控机制示意图

Figure 2. Schematic diagram of lipid regulation mechanism of betatrophin in mouse model

等^[13]研究的结果则发现甲状腺激素能够负向调节 ANGPTL3。由于甲状腺激素对 Betatrophin 及 ANGPTL3 的调节作用会影响二者的血清水平,从而对脂质调节产生间接作用。

Betatrophin 基因敲除小鼠能够诱导血浆 LPL 的活性增高,但在野生型小鼠中通过禁食诱导所表现出的 VLDL 的吸收水平与 Betatrophin 基因敲除小鼠相似,不同的是 Betatrophin 基因敲除小鼠脂肪细胞内 TG 的含量降低,肝细胞内的 TG 水平升高^[14]。野生型小鼠与 Betatrophin 基因敲除之间的差异表明,禁食是刺激 Betatrophin 分泌的因素之一,同时 Betatrophin 的血清水平对其来源组织具有一定反馈作用。在脂蛋白过表达小鼠模型中,由于 LPL 的活性被抑制可进一步导致 TG 的清除率下降, TG 水平

增高,并伴有游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)水平升高。当 TG 水平升高反馈至肝脏及脂肪时,会诱导更多的 Betatrophin 分泌,以增加 ANGPTL3 的裂解^[15],在 Betatrophin/ANGPTL3 复合体形成后与 LPLR 结合,进一步释放 LPL 活性。另一项研究发现,在 Betatrophin 基因敲除小鼠模型中,TG 代谢产物 FFA 水平低于野生型小鼠,LPL 活性在进食诱导后被显著抑制。虽然 LPL 主要来源于脂肪和肌肉组织,但以上结果的差异提示了 LPL 可能通过其他来源(脂肪细胞、巨噬细胞等)或旁分泌的方式对脂质进行调节,在刺激条件下棕色脂肪可诱导 Betatrophin 表达,但同时会增加棕色脂肪中 LPL 活性,Betatrophin 与 LPL 之间是否存在直接的调控方式,目前尚未完全阐明。

ANGPTL4 在进食、禁食、肥胖及冷刺激等条件下表现出与 Betatrophin 相反的变化,并且 Betatrophin 与 ANGPTL4 均具备与 LPL 结合的结构域。Zhang 等^[16]构建了胰岛素抵抗小鼠模型,证实了 Betatrophin、ANGPTL3 及 ANGPTL4 在脂质调控中具有协同作用。在 Betatrophin 基因敲除小鼠中,ANGPTL3 的表达及裂解增加,提示 Betatrophin 可能会抑制内源性 ANGPTL3 的表达,且 ANGPTL3 的裂解存在独立性。但在小鼠肝脏过表达 Betatrophin 后,则出现 ANGPTL3 水平降低,但 ANGPTL3 的 mRNA 水平未受影响。在体外细胞实验中,HepG2 细胞中过表达的 Betatrophin,促进了培养基中可溶性 ANGPTL3 的裂解。这表明来源于肝脏的 Betatrophin 对 ANGPTL3 具有特异性的抑制作用。

研究发现胰岛素能够通过 ATG5 途径刺激原代小鼠肝细胞中的 LDL-ApoB100 经自噬途径降解^[17]。Zhang 等^[18]研究发现 Betatrophin 在肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 激活核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 的过程中具有负反馈调节的作用。TNF- α 刺激 NF- κ B 激酶抑制剂(inhibitor of nuclear NF- κ B kinase, IKK)形成 IKK α /β/γ 复合物,该复合物对 Betatrophin/IKKγ/p62 蛋白复合体的自噬降解具有促进作用(图 3)。

3 Betatrophin 参与脂质调控的临床研究证据

Abufarha 等^[19]研究表明高血压患者血浆和脂肪组织中的 ANGPTL4 及 Betatrophin 水平均升高,二者在高血压诊断中作为生物标志,具有临床应用价值。Jiao 等^[20]对中国非糖尿病冠心病患者进行的研究发现,循环中 Betatrophin 水平显著增加,Be-

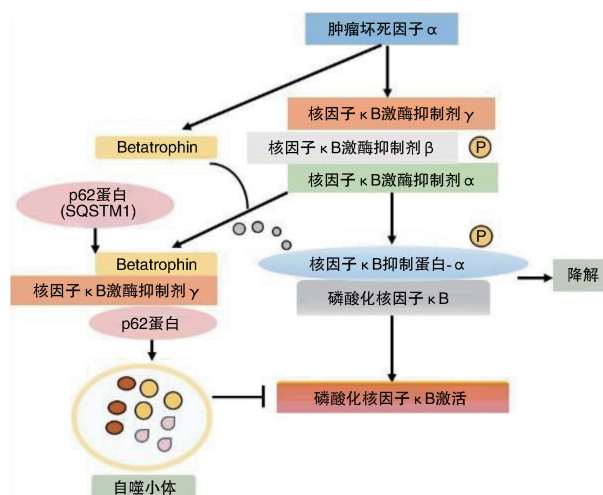


图 3. Betatrophin 参与 TNF- α 介导的自噬过程

Figure 3. Betatrophin is involved in TNF- α -mediated autophagy process

trophin 循环水平是冠心病的独立危险因素,且与冠状动脉病变的严重程度呈正相关。Fadaei 等^[21]在冠心病人群中的研究发现,血清 Betatrophin 水平较高与患者的体质指数、TG 和内皮功能障碍具有相关性,病例组血清 TNF- α 、白细胞介素 6、高敏 C 反应蛋白、细胞间黏附分子水平以及血管细胞黏附分子高于对照组,并且与内皮功能障碍相关,提示 Betatrophin 亦可能参与了冠状动脉粥样硬化所导致的内皮功能损伤。Leihner 等^[22]对 201 名冠心病患者进行了长达 8 年随访,其中有 64 名患者死于心血管疾病,经研究发现 Betatrophin 水平与心血管事件呈负相关,将 Betatrophin 添加到心血管事件风险的基本预测模型中可显著改善模型性能,该研究首次表明 Betatrophin 可独立预测心血管事件。Gomezambrosi 等^[23]研究发现血脂水平增高会改变 Betatrophin 的血清浓度,并与 HDLC 之间有很强关联性。Yang 等^[24]在胸主动脉夹层患者组织中发现 Betatrophin 水平显著增加,在体外实验中,夹层患者血管组织经血管紧张素 II 处理后,在巨噬细胞血管平滑肌细胞共培养条件下,Betatrophin 也出现高表达,并验证了 Betatrophin 介导巨噬细胞的促炎症作用,进一步推测 Betatrophin 可能与胸主动脉夹层的发生和发展有关。

综上所述,近年来关于脂质代谢以及 ANGPTL3 的相关研究逐渐增加^[25-27]。作为与脂质代谢关系密切的因子之一,虽然经过动物模型验证表明 Betatrophin 参与了脂质代谢调控,但在基础研究与临床研究中的部分结果尚存在差异,并且越来越多的基础研究表明 Betatrophin 与 ANGPTL3 之间存在关

联,但在不同条件下二者之间的相互作用机制可能存在差异。对于 Betatrophin 在脂质调节中所介导的炎症机制以及复合体的转运途径等方面的研究仍需进一步深入探索。

[参考文献]

- [1] DONG X Y, PANG X W, YU S T, et al. Identification of genes differentially expressed in human hepatocellular carcinoma by a modified suppression subtractive hybridization method[J]. *Int J Cancer*, 2004, 112(2): 239-248.
- [2] TANYA M, KIRAN M, ALBERT V, et al. Biological, clinical, and population relevance of 95 loci for blood lipids[J]. *Nature*, 2010, 466(17): 707-713.
- [3] 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.
- [4] YI P, PARK J S, MELTON D A. Betatrophin: a hormone that controls pancreatic β cell proliferation[J]. *Cell*, 2013, 153(4): 747-758.
- [5] REN G, JI Y K, CYNTHIA M S, et al. 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): 334-351.
- [6] 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.
- [7] CHEN Y Q, POTTANAT T G, SIEGEL R W, et al. Angiopoietin-like protein 8 differentially regulates ANGPTL3 and ANGPTL4 during postprandial partitioning of fatty acids[J]. *J Lipid Res*, 2020, 61: 1203-1220.
- [8] KOVROV O, KRISTENSEN K K, LARSSON E, et al. On the mechanism of angiopoietin-like protein 8 for control of lipoprotein lipase activity[J]. *J Lipid Res*, 2019, 60(4): 783-793.
- [9] TANG T, LI L, TANG J, et al. A mouse knockout library for secreted and trans-membrane proteins[J]. *Nat Biotechnol*, 2010, 28(7): 749-755.
- [10] 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.
- [11] YANG L, YIN R, WANG Z, et al. Circulating ANGPTL3 and ANGPTL8 are increased in patients with hypothyroidism[J]. *Biomed Res Int*, 2019(22): 3814687.
- [12] TSENG Y H, KE P Y, LIAO C J, 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.
- [13] FUGIER C, TOUSAINT J, PRIEUR X, et al. The lipoprotein lipase inhibitor ANGPTL3 is negatively regulated by thyroid hormone[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(17): 11553-11559.
- [14] SIDDIQA A, CIRILLO E, TAREEN S H, et al. Visualizing the regulatory role of Angiopoietin-like protein 8 (ANGPTL8) in glucose and lipid metabolic pathways[J]. *Genomics*, 2017, 109(5/6): 408-418.
- [15] ONO M, SHIMIZUGAWA T, SHIMAMURA M, et al. Protein region important for regulation of lipid metabolism in angiopoietin-like 3 (ANGPTL3): ANGPTL3 is cleaved and activated in vivo[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(43): 41804-41809.
- [16] ZHANG R. The ANGPTL3-4-8 model, a molecular mechanism for triglyceride trafficking[J]. *Open Biol*, 2016, 6(4): 150272-150280.
- [17] ANDREO U, GUO L, CHIRIEAC D V, et al. Insulin-stimulated degradation of apolipoprotein B100: roles of class II phosphatidylinositol-3-kinase and autophagy[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e57590.
- [18] ZHANG Y, GUO X, YAN W, et al. ANGPTL8 negatively regulates NF- κ B activation by facilitating selective autophagic degradation of IKK γ [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 2164.
- [19] ABUFARHA M, CHERIAN P, QADDOUMI M G, et al. Increased plasma and adipose tissue levels of ANGPTL8/betatrophin and ANGPTL4 in people with hypertension[J]. *Lipids Health Dis*, 2018, 17(1): 35-44.
- [20] JIAO X, HE J, YANG Y, et al. Associations between circulating full-length angiopoietin-like protein 8 levels and severity of coronary artery disease in Chinese non-diabetic patients: a case-control study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1): 92.
- [21] FADAEI R, SHATERI H, DISTEFANO J K, et al. Higher circulating levels of ANGPTL8 are associated with body mass index, triglycerides, and endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease[J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 469(1/2): 29-39.
- [22] LEIHERER A, EBNER J, MUENDLEIN A, et al. High betatrophin in coronary patients protects from cardiovascular events[J]. *Atherosclerosis*, 2020, 293: 62-68.
- [23] GOMEZAMBROSI J, PASCUALCORRALES E, CATALAN V, et al. Altered concentrations in dyslipidemia evidence a role for ANGPTL8/betatrophin in lipid metabolism in humans[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(10): 3803-3811.
- [24] YANG Y, JIAO X, LI L, et al. Increased circulating angiopoietin-like protein 8 levels are associated with thoracic aortic dissection and higher inflammatory conditions[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2020, 34(1): 65-77.
- [25] 杨金芝, 孙晓东, 丁芳芳, 等. 脂肪细胞胆固醇稳态与动脉粥样硬化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(9): 953-960.
- [26] 郭明秋, 殷晓捷, 刁殿琰, 等. 脂质代谢水平与冠状动脉粥样硬化病变的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(2): 149-155.
- [27] 孟幼保, 秦练, 李桂花, 等. 血清细胞代谢因子在新疆哈萨克族及汉族冠状动脉病变中的价值评估[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 26(7): 512-516.

(此文编辑 秦旭平)