

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.09.008

文章编号: 1005-8982(2016)09-0039-05

论著

冠状动脉粥样硬化性心脏病患者 Betatrophin 水平及其与三酰甘油和糖化血红蛋白的相关性研究*

田清平¹, 唐朝枢², 刘梅林¹, 薛林³, 庞永正²

(北京大学第一医院 1.老年病内科, 2.心血管疾病研究所, 3.心血管内科, 北京 100034)

摘要:目的 Betatrophin 是一种新发现的影响糖脂代谢的因子。糖尿病和高脂血症是冠状动脉粥样硬化性心脏病(以下简称冠心病)的重要危险因素。比较冠心病患者与对照组的 Betatrophin 水平,并探讨其与三酰甘油(TG)和糖化血红蛋白(HbA1c)等因素的相关性。**方法** 测定冠心病组(107例)及与其年龄、性别、体重指数匹配的对照组(35例)的 Betatrophin 水平。根据 HbA1c 水平将冠心病组分为冠心病 HbA1c 正常组和冠心病 HbA1c 升高组。获取其他临床指标,并测定 TG、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)、肌酐(Scr)、尿酸(UA)、超敏 C 反应蛋白(hsCRP)、脑钠肽(BNP)和同型半胱氨酸(Hcy)水平等,分析 Betatrophin 与其的相关性。**结果** 冠心病组 Betatrophin 水平比对照组降低 26.6%($P=0.040$)。冠心病 HbA1c 正常组比对照组降低 33.0%($P=0.001$), 冠心病 HbA1c 升高组比冠心病 HbA1c 正常组 Betatrophin 水平升高 22.6%($P=0.020$)。冠心病组患者 Betatrophin 与 HbA1c 呈正相关($r=0.223, P=0.021$)。冠心病组男性患者比女性 Betatrophin 水平更低[(0.149 ± 0.068) vs (0.181 ± 0.078)ng/ml, $P=0.028$]。**结论** Betatrophin 可能是与冠心病患者糖脂代谢调节相关的一个新因子。

关键词: Betatrophin; 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 糖尿病; 血脂异常

中图分类号: R541.4

文献标识码: A

Betatrophin level and its relationship with triglyceride and HbA1c in patients with coronary disease*

Qing-ping Tian¹, Chao-shu Tang², Mei-lin Liu¹, Lin Xue³, Yong-zheng Pang²

(1. Department of Geriatrics, 2. Institute of Cardiovascular Diseases, 3. Department of Cardiovascular Diseases, the First Hospital, Peking University, Beijing 100034, China)

Abstract: Objective To compare the betatrophin levels in patients with coronary disease and controls so as to figure out its relationships with factors related to glucose and lipid metabolisms **Methods** Subjects were divided into 2 groups, i.e. coronary group ($n=107$) and control group ($n=35$). Based on the levels of glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c), the coronary group was divided into normal-HbA1c and increased-HbA1c subgroups. Other clinical indexes were examined by automatic analysis, which included triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), creatinine (Scr), uric acid (UA), high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), brain natriuretic peptide (BNP) and homocysteine (Hcy). **Results** Compared to the coronary group, plasma betatrophin level was lowered by 26.6% in the control group ($P=0.040$). Betatrophin level of the normal-HbA1c subgroup decreased by 33.0% ($P=0.001$) compared with the control group, whereas betatrophin level in the increased-HbA1c subgroup increased by 22.6% compared to the normal-HbA1c subgroup ($P=0.020$). Plasma betatrophin level was positively correlated with HbA1c level in the coronary group ($r=0.223, P=0.021$). In the coronary group, the male patients had significantly lower betatrophin levels than the female patients [(0.149 ± 0.068) vs (0.181 ± 0.078) ng/ml, $P=0.028$]. **Conclusions**

收稿日期: 2015-11-20

* 基金项目: 国家科技支撑计划 (No. 2012BAI37B05)

Betatrophin may be a new factor correlating to glucose and TG metabolisms in patients with coronary disease.

Keywords: betatrophin; coronary disease; diabetes; hyperlipidemia

近两年,不同的研究团队先后报道一个新的影响糖脂代谢的因子,并根据该因子的特点给予不同命名,包括 *Betatrophin*^[1]、*Lipasin*^[2]、肝及脂肪细胞再喂诱导因子(refeeding induced in fat and liver,RIFL)^[3]和血管生成素样蛋白 8 (angiopoietin-like protein8, ANGPTL8)^[4]。人类 *Betatrophin* 基因定位于染色体 19p13.2,鼠类该基因定位于 9 号染色体。该基因高度保守,编码的蛋白质有 198 个氨基酸,人类与鼠类有 73% 同源性,82% 相似性^[5],主要表达在肝脏和脂肪组织^[6-7]。迄今为止研究发现,*Betatrophin* 与糖脂代谢关系密切。其在鼠类胰岛素抵抗模型的肝脏中表达增加,是胰岛素抵抗时 β 细胞代偿性增殖的肝脏信号^[1]。*Betatrophin* 基因缺陷的鼠禁食后再投喂,血清 TG 水平降低,而腺病毒介导的 *Betatrophin* 过表达则升高循环 TG 水平^[2]。

冠状动脉粥样硬化性心脏病(以下简称冠心病)不仅是血管疾病,而且是一种代谢性疾病,糖脂代谢异常是冠心病的重要危险因素。目前,尚未见相关报道,*Betatrophin* 水平在冠心病患者中是否有变化。旨在探讨冠心病患者血浆 *Betatrophin* 水平及其与 TG 和 HbA1c 水平等因素的相关性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2013 年 5 月 -2013 年 9 月在本院经冠状动脉造影发现狭窄 $\geq 50\%$ 的 107 例患者为冠心病组;选取与其性别、年龄和体重指数(body mass index,BMI)相匹配的 35 例非冠心病患者为对照组。根据《Standards of Medical Care in Diabetes-2014》中对 HbA1c 异常的诊断标准,将冠心病组分为冠心病 HbA1c 正常组(HbA1c $<6.5\%$)和冠心病 HbA1c 升高组(HbA1c $\geq 6.5\%$)。排除标准:急性感染、恶性肿瘤、严重肝肾疾病、自身免疫性疾病等。本研究经北京大学第一医院伦理委员会审查批准。

1.2 方法

1.2.1 临床资料 通过询问病史和查体获取身高、体重、既往病史、吸烟史、及家族史等临床资料。

1.2.2 *Betatrophin* 测定 空腹抽取静脉血,乙二胺四乙酸(ethylene diamine tetraacetic acid,EDTA)抗

凝,离心后取血浆,置入 -80°C 冰箱冷冻保存。采用美国 Phoenix 公司 *Betatrophin*(human)酶联免疫分析(enzyme immunometric assay,EIA)试剂盒,严格按照说明书进行操作。

1.2.3 实验室指标测定 空腹抽取静脉血,送本院检验科,测定总胆固醇(total cholesterol,TC)、三酰甘油(Triglycerides,TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol,HDL)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol,LDL)、肌酐(serum creatinine,Scr)、尿酸(uric acid,UA)、超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein,hsCRP)、B 型脑钠肽(B-type natriuretic peptide,BNP)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin,HbA1c)和同型半胱氨酸(Homocysteine,Hcy)等指标。

1.2.4 冠状动脉造影 采用标准 Judkins 法,双侧腕部及腹股沟区消毒,在局部麻醉下于腕部穿刺右侧桡动脉,或于腹股沟韧带下 1~2 cm 穿刺右侧股动脉,Seldinger 法置入动脉鞘,由经验丰富的介入医师进行选择冠状动脉造影检查,采用多体位投照以清楚显示冠状动脉病变。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 14.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较用独立样本 t 检验,多组间比较用方差分析,并用 LSD 进行两组间比较,计数资料以率表示,用 χ^2 检验,*Betatrophin* 与其他因素的相关性采用 Pearson 相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况比较

与对照组比较,冠心病组的 TG、TC、LDL 和 HbA1c 更高($P < 0.05$),HDL 更低($P < 0.05$)。两组年龄、性别、体重指数(body mass index,BMI)、吸烟史、UA、Scr、hsCRP、BNP、Hcy 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 血浆 *Betatrophin* 水平

冠心病组患者 *Betatrophin* 水平为 $(0.160 \pm 0.073)\text{ng/ml}$,对照组为 $(0.218 \pm 0.127)\text{ng/ml}$,与对照组比较,冠心病组 *Betatrophin* 水平降低 26.6%($t =$

2.049, $P=0.040$)。对照组、冠心病 HbA1c 正常组和冠心病 HbA1c 升高组 3 组 Betatrophin 水平比较, 差异有统计学意义(见表 2)。与对照组比较, 冠心病 HbA1c 正常组 Betatrophin 水平降低约 33.0% ($P=0.001$), 冠心病 HbA1c 升高组比冠心病 HbA1c 正常组升高约 22.6% ($P=0.020$)(见图 1)。

2.3 TG 水平

对照组、冠心病 HbA1c 正常组和冠心病 HbA1c 升高组 3 组三酰甘油水平比较, 差异有统计学意义(见表 2)。与对照组比较, 冠心病 HbA1c 正常组 TG 水平升高约 62.2% ($P=0.027$), 冠心病 HbA1c 升高组 TG 升高约 102.3% ($P=0.001$), 冠心病 HbA1c 升

表 1 两组患者一般情况比较

组别	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	男 / 女 / 例	BMI / (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	吸烟 / 例	TG / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TC / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HDL / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
对照组 ($n=35$)	64.95 ± 11.52	21/14	24.18 ± 3.86	15	1.08 ± 0.29	3.60 ± 0.50	1.11 ± 0.21
冠心病组 ($n=107$)	63.62 ± 11.01	70/37	25.90 ± 4.21	54	1.93 ± 1.33	4.12 ± 1.11	1.00 ± 0.23
t/χ^2 值	0.515	1.857	1.764	1.454	5.983	3.466	2.098
P 值	0.608	0.226	0.080	0.251	0.000	0.001	0.038

组别	LDL / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	UA / (μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	Scr / (μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	hsCRP / (mg/L, $\bar{x} \pm s$)	BNP / (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	Hcy / (μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HbA1c / (% , $\bar{x} \pm s$)
对照组 ($n=35$)	2.00 ± 0.48	339.95.15 ± 71.13	89.24 ± 16.07	1.80 ± 3.41	208.10 ± 298.48	16.29 ± 7.07	5.78 ± 0.29
冠心病组 ($n=107$)	2.38 ± 0.90	342.87 ± 90.25	89.31 ± 21.69	3.80 ± 8.61	129.42 ± 305.66	15.31 ± 8.67	6.60 ± 1.19
t/χ^2 值	2.766	0.139	0.016	0.992	1.054	0.498	6.248
P 值	0.007	0.889	0.987	0.323	0.294	0.619	0.000

表 2 3 组患者 Betatrophin、TG 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Betatrophin / (ng/ml)	三酰甘油 / (mmol/L)
对照组 ($n=35$)	0.218 ± 0.127	1.078 ± 0.287
冠心病 HbA1c 正常组 ($n=60$)	0.146 ± 0.071	1.746 ± 1.206
冠心病 HbA1c 升高组 ($n=47$)	0.179 ± 0.072	2.181 ± 1.469
F 值	6.666	6.174
P 值	0.002	0.003

高组比冠心病 HbA1c 正常组 TG 水平升高约 24.7% ($P=0.070$)(见图 2)。

2.4 相关分析

对照组 Betatrophin 与年龄、BMI、TG、TC、HDL、LDL、UA、Scr、hsCRP、BNP、Hcy 及 HbA1c 无关($r=0.256$ 、 -0.043 、 0.196 、 0.167 、 0.090 、 0.099 、 0.190 、 -0.161 、 0.175 、 -0.106 、 -0.272 和 0.074 , $P=0.251$ 、 0.851 、 0.383 、

0.456 、 0.690 、 0.662 、 0.410 、 0.475 、 0.474 、 0.658 、 0.220 和 0.745); 冠心病组 Betatrophin 与年龄、BMI、TG、TC、HDL、LDL、UA、Scr、hsCRP、BNP 及 Hcy 无关($r=$

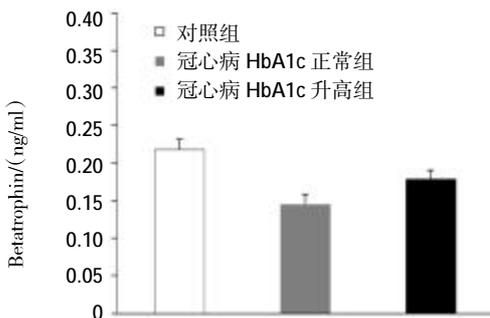


图 1 3 组患者 Betatrophin 水平比较

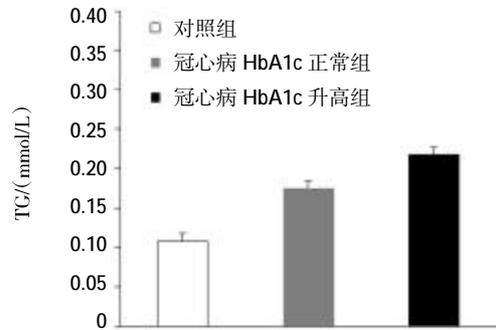


图 2 3 组患者 TG 水平比较

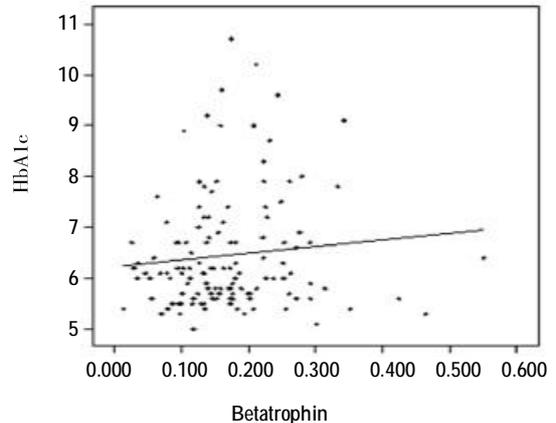


图 3 Betatrophin 与 HbA1c 的相关性分析

0.078、0.018、-0.062、-0.053、0.075、-0.068、-0.206、-0.012、-0.054、-0.029 和 -0.154, $P = 0.427、0.852、0.526、0.587、0.446、0.499、0.057、0.899、0.619、0.775$ 和 0.112), 与 HbA1c 呈正相关($r = 0.223, P = 0.021$) (见图 3)。冠心病组中男性比女性 Betatrophin 水平更低[(0.149 ± 0.068) vs (0.181 ± 0.078)ng/ml, $P = 0.028$], 对照组未发现性别对 Betatrophin 水平有影响。

3 讨论

Betatrophin 是一个新发现的高表达于肝脏和脂肪的激素,对糖代谢具有重要调节作用^[1-7]。FU 等^[8]的研究结果显示,2 型糖尿病患者的 Betatrophin 水平比对照组升高 >2 倍,并且进食可以诱导其升高。在胰岛素抵抗模型中,也发现投喂食物可以诱导鼠 Betatrophin 基因 mRNA 表达增加,Betatrophin 可以促进 β 细胞增殖^[9]。本研究结果与其类似,发现冠心病患者 Betatrophin 水平与 HbA1c 呈正相关,冠心病 HbA1c 升高组比冠心病 HbA1c 正常组 Betatrophin 水平升高 22.6%,差异有统计学意义,提示血糖或糖化血红蛋白水平对 Betatrophin 表达有调控作用。Betatrophin 在体内外有促进 β 细胞增殖的作用,当血糖或糖化血红蛋白升高时,机体代偿性地高表达 Betatrophin,从而促进 β 细胞增殖,分泌更多胰岛素以拮抗血糖或糖化血红蛋白的升高。

以往有研究表明,血糖通过碳水化合物反应元件结合蛋白(carbohydrate response element-binding protein, ChREBP)调节能量平衡相关基因的表达^[9]。而 Betatrophin 的启动子结构中有能与 ChREBP 结合的位点,在 Hep G2 细胞中也确实发现 Betatrophin 启动子可以与 ChREBP 结合^[10],因此推测血糖或糖化血红蛋白升高,可能通过 ChREBP 上调 Betatrophin 的表达。未来需要通过构建 Betatrophin 启动子缺失或突变丧失 ChREBP 结合能力的结构来验证这一推测。

冠心病被认为是一种代谢相关的疾病,很多患者合并脂代谢异常。有研究发现, Betatrophin 参与三酰甘油的代谢调节。Betatrophin 敲除小鼠血浆 TG 水平明显降低,过表达 Betatrophin 则显著升高 TG 水平^[2]。本研究发现,冠心病 HbA1c 升高组比冠心病 HbA1c 正常组 TG 有升高的趋势,但差异无统计学意义($P = 0.070$)。冠心病 HbA1c 升高组 Betatrophin 水平升高可能参与 TG 水平的调节。体外和动物实验都发现, Betatrophin 具有抑制脂肪酶活性的作用,而

脂肪酶是脂肪代谢过程中的限速酶, Betatrophin 抑制脂肪酶,减少 TG 的清除,可能是 Betatrophin 升高 TG 的机制之一。

本研究结果显示,冠心病患者中 HbA1c 升高者 Betatrophin 水平更高。通常冠心病患者中合并糖代谢异常者比例更高,从而推论,冠心病组整体与对照组比较 Betatrophin 水平应该有所升高。但是本研究结果与这其相反,与对照组比较,冠心病组 Betatrophin 水平反而下降 26.6%。分析可能有以下原因:① Betatrophin 的分子生物学特性尚不十分清楚;② 与糖脂代谢间的因果关系尚未完全阐明;③ 是否受其他因素的调控还有待进一步研究。因此,国内外对 Betatrophin 与糖代谢关系及相关影响因素方面的研究结果存在较大差异^[11]。GOMEZ-AMBROSI 等^[12]研究发现,肥胖、糖耐量异常和 2 型糖尿病患者的 Betatrophin 水平比对照组下降。ESPEs 等^[13]研究发现,1 型糖尿病患者 Betatrophin 水平升高。而 FENZL 等^[14]未发现肥胖或 2 型糖尿病患者的 Betatrophin 水平与对照组有差异。ESPEs 等^[13,15]的研究中,糖尿病患者 Betatrophin 水平与 BMI 呈负相关,与糖脂代谢指标无关。最近日本学者 TOKUMOTO 等^[16]的研究认为,糖尿病患者 Betatrophin 水平与病程、年龄、患者胰岛素分泌能力和肌酐清除率相关。WU 等^[17]对儿童和青少年的研究显示, Betatrophin 随着发育程度发生变化,可能与性别有关。本研究也发现冠心病组中男性比女性 Betatrophin 水平更低($P = 0.028$)。在 GOMEZ-AMBROSI 等^[12]的研究中发现同样存在性别差异。Risin 也是一个新发现的因子,研究显示其可以促进 Betatrophin 的表达,两者的相互作用可能也参与疾病的生理进程, ROS-p38MAPK-PGC1 α -irisin-betatrophin 通路可能是机制之一^[18]。究竟是胰岛素水平、胰岛素抵抗程度、血糖水平,还是其他因素一起参与调控 Betatrophin 的表达还有待更深入的研究。同时,冠心病危险因素众多,发病机制复杂,除糖脂代谢异常外,与血压、神经内分泌因子、种族、基因和环境等多种危险因素有关。冠心病患者是否存在其他能够抵消或拮抗糖代谢异常导致 Betatrophin 升高的因素,还有待于进一步研究。今后笔者将扩大样本量,增加更多的亚组分析,深入研究 Betatrophin 与冠心病及其他危险因素的相关性。

参 考 文 献:

[1] YI P, PARK J S, MELTOM A D. Betatrophin: a hormone that

- controls pancreatic β cell proliferation[J]. *Cell*, 2013, 153: 747-758.
- [2] ZHANG R. Lipasin, a novel nutritionally-regulated liver-enriched factor that regulates serum triglyceride levels[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 424: 786-792.
- [3] REN G, KIM J Y, SMAS C M. Identification of RIFL, a novel adipocyte-enriched insulin target gene with a role in lipid metabolism[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012, 303: 334-351.
- [4] QUAGLIARINI F, WANG Y, KOZLITINA J, et al. Atypical angiopoietin-like protein that regulates ANGPTL3[J]. *PANS*, 2012, 109: 19751-19756.
- [5] ZHANG R, ABOU-SAMRA A B. Emerging roles of lipasin as a critical lipid regulator[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 432: 401-405.
- [6] STEPHENS J M. RIFL aims to be a new player in lipid metabolism[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012, 303: 332-333.
- [7] WANG Y, QUAGLIARINI F, GUSAROVA V, et al. Mice lacking ANGPTL8 (betatrophin) manifest disrupted triglyceride metabolism without impaired glucose homeostasis[J]. *PANS*, 2013, 110: 16109-16114.
- [8] FU Z, BERHANE F, FITE A, et al. Elevated circulating lipasin/betatrophin in human type 2 diabetes and obesity[J]. *Sci Rep*, 2014, 23: DOI: 10.1038/srep05013.
- [9] FILHOULAUD G, GUILMEAU S, DENTIN R, et al. Novel insights into ChREBP regulation and function[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2013, 24: 257-268.
- [10] JEONG Y S, KIM D, LEE Y S, 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: DOI: 10.1371/journal.pone.0022544.
- [11] ZHANG R, ABOU-SAMRA A B. A dual role of lipasin (betatrophin) in lipid metabolism and glucose homeostasis: consensus and controversy[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13: 133.
- [12] GOMEZ-AMBROSI J, PASCUAL E, CATALAN V, et al. Circulating betatrophin concentration are decreased in human obesity and type 2 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(10): 2004-2009.
- [13] ESPES D, LAU J, CARLSSON P O. Increased circulating levels of betatrophin in individuals with long-standing type 1 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2014, 57: 50-53.
- [14] FENZL A, ITARIU B K, KOSI L, et al. Circulating betatrophin correlates with atherogenic lipid profiles but no with glucose and insulin levels in insulin-resistant individuals[J]. *Diabetologia*, 2014, 57: 1204-1208.
- [15] ESPES D, MARTINELL M, CARLSSON P O. Increased circulating betatrophin concentration in patients with type 2 diabetes [J]. *Int J Endocrinol*, 2014, DOI: 10.1155/2014/323407.
- [16] TOKUMOTO S, HAMAMOTO Y, FUJIMOTO K, et al. Correlation of circulating betatrophin concentrations with insulin secretion capacity, evaluated by glucagon stimulation tests[J]. *Diabetic Med*, 2015, 32(5): 653-656.
- [17] WU S M, GAO H J, MA Y M, et al. Characterisation of betatrophin concentration in childhood and adolescent obesity an insulin resistance[J]. *Pediatric Diabetes*, 2014, DOI: 10.1111/vedi.12233.
- [18] FABIAN S G, CARME P Q. The p38-PGC-1 α -irisin-betatrophin axis; exploring new pathways in insulin resistance [J]. *Adipocyte*, 2014, 3(1): 67-68.

(童颖丹 编辑)