

[24] 傅英,尹立雪.生理状态下左心室扭转运动的解剖结构及力学机制关联研究进展[J].中华医学超声杂志:电子版,2011,8(2):376-381.

[25] Aird WC. Discovery of the cardiovascular system; from

Galen to William Harvey[J]. J Thromb Haemost, 2011, 9 Suppl 1: 118-129.

(收稿日期:2013-10-08 修回日期:2013-12-10)

## β-细胞素基因多态性与糖尿病的研究进展\*

袁文丽,李宜铮 综述,邓德耀<sup>△</sup> 审校

(云南省第二人民医院检验科,云南昆明 650021)

关键词:糖尿病;β细胞素;多态性;胰岛β细胞

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.11.042

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)11-1391-03

血糖的稳定依赖胰岛β细胞分泌的胰岛素和α细胞分泌的胰高血糖素的平衡。如果β细胞的数量和(或)功能发生改变,将对血糖的水平产生明显的影响。各种类型的糖尿病都在不同程度上有β细胞的功能损伤及数量的削减,因此,β细胞的生成、发育、分化和凋亡的调节机制成为近年来糖尿病研究的热点<sup>[1-4]</sup>。若能从源头上解决β细胞的损伤问题,将对糖尿病的临床治疗开辟新的途径,为预防和治疗糖尿病带来新的希望。目前的研究发现β细胞素(beta-cellulin, BTC)基因在β细胞的新生和诱导分化上起着重要作用,同时BTC基因的多态性与糖尿病的发生及疾病进展有关。本文对BTC基因与糖尿病近几年的研究进展综述如下。

### 1 BTC的结构和功能

BTC是表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)家族的一个新成员,1993年由Shing从小鼠胰腺β肿瘤细胞中培养提纯出来。人类BTC基因可能定位于4q13-q21染色体上,编码为178个氨基酸组成的蛋白质,即为BTC前体。它包含的结构域为:1个分泌途径定位的信号肽,1个短的前多肽,1个短的膜区域,1个疏水的跨膜区域和尾部高度亲水的富含精氨酸/赖氨酸的胞质结构域。

BTC对细胞有促有丝分裂和促分化作用,在胰腺发育和代偿过程中发挥了重要的作用<sup>[5-9]</sup>。动物实验也证实BTC不但可以促进其他类型细胞向胰岛β细胞分化改善糖耐量,而且可以与EGF受体结合发挥抗凋亡的作用<sup>[10-15]</sup>。BTC基因的异常表达将会影响胰岛发育和(或)分化过程中胰岛β细胞的数量和功能,从而导致糖尿病的发生。BTC被认为在β细胞的分化过程中发挥重要的信号调节作用,它的基因多态性与糖尿病的发生和疾病进展有一定的关系。

### 2 BTC的信号转导

作为EGF家族的一个成员,BTC可与4种EGF受体(ErbB1/EGFR、ErbB2、ErbB3和ErbB4)结合后引起受体的二聚化作用即形成同型或异型二聚体。二聚化的受体则发生交联磷酸化,即一个受体使另外一个受体上特定酪氨酸残基磷酸化。这些磷酸化位点位于ErbB受体的C-末端,其中Tyr1068和Tyr1173是BTC与ErbB1结合后发生磷酸化的主要位点,而BTC与ErbB2结合后则主要引起Tyr877、Tyr1112和Tyr1248的酪氨酸残基磷酸化。ErbB受体C-末端上特定的酪

氨酸残基磷酸化为具有SH2结构域或者PTB结构域的蛋白质信号分子如衔接蛋白(如Shc、Crk、Grb2、Grb7等)、激酶(如Src、Chk和PI3K)和蛋白酪氨酸磷酸酶(如SHP1和SHP2)提供停泊位点。经过细胞质中各种衔接蛋白酶等的级联反应,胞外信号通过不同的信号通路到达核内并最终通过对蛋白质的修饰和基因表达的调控来实现BTC刺激的生理或病理反应。

BTC通过激活(ERK)发挥促进胰岛细胞有丝分裂和抗胰岛细胞凋亡的作用成为近年来研究的热点。与EGF作用不同的是,BTC的胰岛细胞保护作用是以ErbB1/EGFR/Grb2/MEKK1/MEK1信号通路为主导,以Grb2(Shc)/Ras/Raf//MEK通路为辅,而并未改变胰岛细胞周期。Hamamoto等<sup>[11]</sup>还观察到BTC和活化素可以诱导p38有丝分裂原激酶,上调葡萄糖转运蛋白2,磺脲类受体1和葡萄糖激酶的表达,促进ARJ42细胞向胰岛素分泌细胞分化。Oh等<sup>[16]</sup>也发现BTC可以结合胰岛β细胞株(MIN-6细胞)上的ErbB1和ErbB2受体,增加胰岛素受体底物-2的表达,促进胰岛β细胞的增殖和分化。而在血管内皮细胞,BTC则激活ErbB2/ErbB3、ErbB2/ErbB4和ErbB4/ErbB4同型或异型二聚体,通过MAPK和PI3K/Akt信号通路引起内皮细胞的增殖、迁移和新生血管形成。在动物实验中,Dahlhoff等<sup>[17]</sup>观察到BTC过表达明显降低胰腺炎鼠血清淀粉酶和脂肪酶的水平,并减少组织坏死。这种保护作用是通过结合ErbB4受体,进而激活活化蛋白激酶来实现的。由于信号通路固有的多样性和复杂性,而且不同信号通路之间还存在交叉,所以BTC与不同的ErbB受体二聚体的下游效应在不同类型的细胞中,甚至在同一类细胞的不同条件下都是不同的,这种组合使BTC的信号调控研究更加复杂。

### 3 BTC基因的多态性与糖尿病

**3.1 BTC基因多态性与1型糖尿病(T1DM)** T1DM是由于β细胞的破坏增多或破坏与再生之间的动态平衡被破坏而导致的胰岛素绝对缺乏,β细胞的发育和再生障碍是其主要发病原因。BTC基因突变可能导致β细胞的减少,在β细胞储备减少的情况下,β细胞不能够补充在自体免疫攻击中的损失,就增加了对T1DM的易感性。目前的研究观察到BTC基因有7种多态性与T1DM相关:5'非翻译区(-233G>C,-226A>G),外显子1(Cys7Gly),外显子2(Leu44Phe),外显子4

\* 基金项目:云南省教育厅重点科研课题基金资助项目(09c0306)。 作者简介:袁文丽(1980-),检验医师,硕士研究生,主要从事基因多态性的研究。 <sup>△</sup> 通讯作者,Tel:(0871)65156650-2848;E-mail:dengdeyao2007@sina.com。

(Leu124Met),内含子 2(-31T>C),内含子 4(-4C>T)。马里兰大学在 100 例 T1DM 高加索人群和 282 例正常对照中进行了上述基因突变的关联性研究<sup>[18]</sup>,发现 T1DM 患者中内含子 4 T-4 等位基因的频率明显高出正常对照人群(0.29 vs. 0.21,  $P=0.04$ ),而其他多态性位点的等位基因频率在两组人群中均未观察到明显的差异。

**3.2 BTC 基因多态性与 2 型糖尿病(T2DM)** BTC 对胰岛  $\beta$  细胞有促有丝分裂和促分化作用,在胰腺发育和代偿过程中发挥了重要的作用。在功能上 BTC 不但可以促进其他类型细胞向胰岛  $\beta$  细胞分化改善糖耐量,而且可以与 EGF 受体结合发挥抗凋亡的作用。在 T2DM 中通常会会出现  $\beta$  细胞功能障碍,因此,BTC 基因的突变很可能引起  $\beta$  细胞数量的减少和(或)细胞功能的异常,对 T2DM 的发生、发展发挥重要的作用。Nakano 等<sup>[19]</sup>在日本人的研究中发现 BTC 基因-226A>G 位点,G 等位基因的频率在 T2DM 患者中比正常对照组高(0.356 vs. 0.278,  $P=0.007$ ),T2DM 组中-226G 等位基因携带者胰岛素分泌能力低于-226A 等位基因患者,同时体外功能测试分析表明-226G 等位基因引起了启动子附近 50% 活性的降低,该研究的结论是 BTC 基因-226A>G 多态性与日本人 T2DM 密切相关。也有学者持相反观点,在以美籍非洲人和阿米什人为受试对象的研究中均未观察到 BTC 基因-226A>G 多态性与 T2DM 密切相关<sup>[20-21]</sup>。

在对 BTC 基因外显子 1 Cys7Gly 多态性的研究中,Silver 等<sup>[21]</sup>观察到 Cys7Gly 多态性与 334 例美籍非洲人 T2DM 的发生密切相关,他们推测外显子 1 Cys7Gly 的多态性可能通过影响 BTC 正确插入细胞膜的能力来影响糖尿病的发生与发展。但 Nakagawa 等<sup>[22]</sup>在 228 例日本 T2DM 患者和 170 例正常对照的研究中却未观察到这种相关性。Elbein 等<sup>[23]</sup>对 352 例 T2DM 患者和 182 例正常人群进行 BTC 基因外显子 1 Cys7Gly,外显子 2 Leu44Phe 和外显子 4 Leu124Met 测序分析后发现这些多态性与 T2DM 并无相关性,但是观察到外显子 4 Leu124Met 的多态性改变了胰岛素对葡萄糖的急性分泌反应。在国内,李金金<sup>[24]</sup>采用 PCR-RFLP 方法对中国天津地区 211 例 T2DM 患者和 102 例正常对照 BTC 基因外显子 1 Cys7Gly 多态性进行了分析,发现 T2DM 患者 G 等位基因频率比 NGT 组明显降低(0.47% vs. 5.9%,  $P<0.01$ ),此项研究认为 BTC 基因外显子 1 Cys7Gly 多态性与中国天津地区汉族人群 T2DM 的发病和胰岛素分泌有关,TG 基因型在 T2DM 发病中可能具有一定的保护作用。这些不同国家和地区的研究差异很可能源于遗传异质性、群体差异或者是基因和环境的相互作用。在 T1DM 和 T2DM 中均存在胰岛  $\beta$  细胞功能的逐渐衰退,所以,越来越多的学者推测,在胰岛发育和(或)分化过程中的 BTC 基因异常表达将会增加胰岛细胞的凋亡易感性,同时引起细胞增殖数量的减少,进而产生胰岛  $\beta$  细胞功能衰退,并最终导致糖尿病的发生。

#### 4 展 望

目前的研究均认为,BTC 对胰岛  $\beta$  细胞的生长和分化有重要作用,并对胰岛素的产生和分泌产生重要影响。如果存在刺激血糖升高的外部因素, $\beta$  细胞需要额外分泌胰岛素来维持血糖的正常,加上自身免疫反应的攻击,久而久之就造成了  $\beta$  细胞的损伤。若存在胰岛素抵抗情况,就进一步影响  $\beta$  细胞的正常增殖,造成血糖调节的紊乱,以至发展为糖尿病。然而以不同国家和(或)不同人群糖尿病患者为研究对象的不同文献

报道了许多并不相同的 BTC 基因多态性位点。另一方面,在不同国家、甚至同一国家的不同区域,同一多态性位点等位基因的分布频率也不尽相同,这种多态性分布的差异性对糖尿病的表型也存在着不同的影响。这种差异很可能源于遗传异质性、群体差异或者是基因和环境的相互作用。因此,BTC 基因在糖尿病中的复杂作用尚待更多的研究,尤其是通过在不同的种族、不同地区中的研究来进一步验证。

#### 参考文献:

- [1] Karadimos MJ, Kapoor A, El Khattabi I, et al.  $\beta$ -cell preservation and regeneration for diabetes treatment: where are we now? [J]. *Diabetes Manag (Lond)*, 2012, 2(3): 213-222.
- [2] Elbein SC, Gamazon ER, Das SK, et al. Genetic risk factors for type 2 diabetes: a trans-regulatory genetic architecture? [J]. *Am J Hum Genet*, 2012, 91(3): 466-477.
- [3] Greenawalt DM, Sieberts SK, Cornelis MC, et al. Integrating genetic association, genetics of gene expression, and single nucleotide polymorphism set analysis to identify susceptibility Loci for type 2 diabetes mellitus [J]. *Am J Epidemiol*, 2012, 176(5): 423-430.
- [4] Maghsoudi Z, Azadbakht L. How dietary patterns could have a role in prevention, progression, or management of diabetes mellitus? Review on the current evidence [J]. *J Res Med Sci*, 2012, 17(7): 694-709.
- [5] Yilmaz M, Maass D, Tiwari N, et al. Transcription factor Dlx2 protects from TGF $\beta$ -induced cell-cycle arrest and apoptosis [J]. *EMBO J*, 2011, 30(21): 4489-4499.
- [6] Yechoor V, Liu V, Paul A, et al. Gene therapy with neurogenin 3 and betacellulin reverses major metabolic problems in insulin-deficient diabetic mice [J]. *Endocrinology*, 2009, 150(11): 4863-4873.
- [7] Dahlhoff M, Algül H, Siveke JT, et al. Betacellulin protects from pancreatitis by activating stress-activated protein kinase [J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(4): 1585-94.
- [8] Li R, Oka K, Yechoor V. Neo-islet formation in liver of diabetic mice by helper-dependent adenoviral vector-mediated gene transfer [J]. *J Vis Exp*, 2012(68): 4321.
- [9] Yoshikumi Y, Ohno H, Suzuki J, et al. Up-regulation of JAM-1 in AR42J cells treated with activin A and betacellulin and the diabetic regenerating islets [J]. *Endocr J*, 2008, 55(4): 757-765.
- [10] Lima MJ, Docherty HM, Chen Y, et al. Efficient differentiation of AR42J cells towards insulin-producing cells using pancreatic transcription factors in combination with growth factors [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 358(1): 69-80.
- [11] Hamamoto K, Yamada S, Hara A, et al. Extracellular matrix modulates insulin production during differentiation of AR42J cells: functional role of Pax6 transcription factor [J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112(1): 318-329.
- [12] Sung CM, Yeh CT, Shiau SS, et al. Hydrodynamics-based transfection of the combination of betacellulin and neuro-

genic differentiation 1 DNA ameliorates hyperglycemia in mice with streptozotocin-induced diabetes [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2011, 13(5): 519-525.

- [13] Paz AH, Salton GD, Ayala-Lugo A, et al. Betacellulin overexpression in mesenchymal stem cells induces insulin secretion in vitro and ameliorates streptozotocin-induced hyperglycemia in rats [J]. *Stem Cells Dev*, 2011, 20(2): 223-232.
- [14] Kodera T, Yamada S, Yamamoto Y, et al. Administration of conophylline and betacellulin-delta4 increases the beta-cell mass in neonatal streptozotocin-treated rat [J]. *Endocr J*, 2009, 56(6): 799-806.
- [15] Shin S, Li N, Kobayashi N, et al. Remission of diabetes by beta-cell regeneration in diabetic mice treated with a recombinant adenovirus expressing betacellulin [J]. *Mol Ther*, 2008, 16(5): 854-861.
- [16] Oh YS, Shin S, Lee YJ, et al. Betacellulin-induced beta cell proliferation and regeneration is mediated by activation of ErbB-1 and ErbB-2 receptors [J]. *PLoS One*, 2011, 6(8): e23894.
- [17] Dahlhoff M, Algül H, Siveke JT, et al. Betacellulin protects from pancreatitis by activating stress-activated protein kinase [J]. *Gastroenterology*, 2010, 138(4): 1585-1594.
- [18] Silver K, Magnuson V, Tolea M, et al. Association of a

polymorphism in the betacellulin gene with type 1 diabetes mellitus in two populations [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2006, 84(7): 616-623.

- [19] Nakano Y, Furuta H, Doi A, et al. A functional variant in the human betacellulin gene promoter is associated with type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2005, 54(12): 3560-3566.
- [20] Silver K, Tolea M, Wang J, et al. The exon 1 Cys7Gly polymorphism within the betacellulin gene is associated with type 2 diabetes in African Americans [J]. *Diabetes*, 2005, 54(4): 1179-84.
- [21] Silver K, Shi X, Mitchell B. Betacellulin variants and type 2 diabetes in the Old Order Amish [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2007, 115(4): 229-231.
- [22] Nakagawa T, Furuta H, Sanke T, et al. Molecular scanning of the betacellulin gene for mutations in type 2 diabetic patients [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2005, 68(3): 188-192.
- [23] Elbein SC, Wang X, Karim MA, et al. Analysis of coding variants in the betacellulin gene in type 2 diabetes and insulin secretion in African American subjects [J]. *BMC Med Genet*, 2006, 25(7): 62-68.
- [24] 李金金.  $\beta$  细胞素基因多态性与 2 型糖尿病及其胰岛功能关系的研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2006.

(收稿日期: 2013-09-08 修回日期: 2013-12-07)

(上接第 1360 页)

医务人员中吸烟的后备军, 应该作为医学院校学生控烟干预的重点群体。目前吸烟的学生中仅 26.67% 的比例相信未来 3~5 年肯定不吸烟。因此, 应该在医学院校开展控烟干预工作, 以有效降低毕业生及毕业后吸烟率。

男生中坚持未来肯定不吸烟的比例不高, 女生中也有 10.52% 的学生处于犹豫中, 1.65% 的坚持未来会吸烟。男性医学生吸烟行为发展趋势与中国目前男性医务人员吸烟率较高可能有密切关系<sup>[11]</sup>。因此, 对医学院校男生也应加强未来抗烟态度、意识的干预。

医学知识最丰富的临床医学系同学未来肯定不吸烟率却最低, 这点有待进一步研究。伍艳明等<sup>[13]</sup>调查中也报道吸烟的医务人员中医生占的比例最高, 为 62.34%, 其他依次为: 药剂 16.23%, 其他 16.23%, 护士 5.19%, 尤其是外科医生最高<sup>[14]</sup>。所有年级未来肯定不吸烟率都低于 90%, 且二年级较一年级未来肯定不吸烟率有所下降, 二年级与三年级之间没有明显变化, 所以医学院校的控烟干预工作越早, 开展效果越好。

#### 参考文献:

- [1] 杨功焕. 2010 全球成人烟草调查-中国报告 [M]. 北京: 中国三峡出版社, 2011: 7-9.
- [2] 姜垣, 魏小帅, 陶金, 等. 中国六城市医生吸烟状况 [J]. *中国健康教育*, 2005, 21(6): 403-407.
- [3] 郑保义. 世界卫生组织关于吸烟行为调查的基本原则 [J]. *中国健康教育*, 1992, 8(5): 1-3.
- [4] 潘维平, 张伟, 赵贺春. 儿童青少年吸烟现状与影响因素

调查分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2004, 19(12): 81-85.

- [5] 苏颖. 安徽省医学生吸烟行为及其影响因素分析 [J]. *中国学校卫生*, 2009, 30(6): 485-486.
- [6] 刘汉波. 山东省某医学院校大一新生吸烟动因调查 [J]. *中国健康教育*, 2009, 25(11): 869-870.
- [7] 黄杏. 武汉大学医学院学生吸烟行为及其相关因素分析 [J]. *中国学校卫生*, 2007, 28(8): 687-688.
- [8] 高晓凤, 李健, 巫幸福, 等. 重庆市 15 岁以上居民吸烟行为及相关因素研究 [J]. *现代预防医学*, 2008, 35(13): 2415-2417.
- [9] 陈静. 宁波市江东区街道社区卫生服务中心医务人员吸烟及控烟情况调查 [J]. *现代预防医学*, 2011, 38(21): 2423-2425.
- [10] 刘伟佳, 陈维清, 徐浩锋, 等. 广州地区医生的吸烟状况及其影响因素研究 [J]. *华南预防医学*, 2006, 32(2): 25-27.
- [11] 陆慧, 尤华, 吉华萍. 医科大学生控烟态度对吸烟意向的影响 [J]. *中国学校卫生*, 2009, 30(12): 1072-1074.
- [12] 张荣民, 瞿世和. 新疆不同民族大学生与吸烟相关的调查 [J]. *疾病控制杂志*, 2008, 12(3): 250-254.
- [13] 伍艳明, 林凯玲. 786 名医务人员吸烟状况调查分析 [J]. *现代预防医学*, 2007, 34(6): 1067-1070.
- [14] 李红, 程巧云, 郭琳娜, 等. 三门峡市医务人员吸烟及控烟现状分析 [J]. *现代预防医学*, 2009, 36(20): 3903-3905.

(收稿日期: 2013-11-08 修回日期: 2013-12-30)