

Apelin-13 生理与病理功能的研究进展

严淋 罗和生

[关键词] Apelin-13; 生理与病理功能; 消化系统; 心血管系统; 神经系统

O'Dowd 等^[1]于 1993 年首次在人类基因中发现了一种血管紧张素受体相关的 G 蛋白耦联受体 (APJ), 其与血管紧张素 II 1 型受体 (AT1R) 有 40% ~ 50% 的同源性。1998 年 Tatemoto 等^[2]首次发现 apelin 是 APJ 唯一内源性配体。Apelin 具有多种亚型, 如 apelin-12、apelin-13、apelin-16、apelin-17、apelin-36 等, 不同亚型与 APJ 的结合能力不尽相同, 其中 apelin-13 生物活性较好, 与受体结合能力最强。Apelin/APJ 系统广泛分布于中枢和外周系统, 并对多种生理病理活动产生影响, 本文对 apelin-13 在消化系统、心血管系统、神经系统等组织中作用的研究进展作一综述。

一、Apelin-13 的生物学特性

Apelin 的前体由 77 个氨基酸组成, 经氨基肽酶、丝氨酸蛋白酶和羧肽酶剪切为 apelin-12、apelin-13、apelin-16、apelin-17 和 apelin-36 等一系列有活性的多肽, 在原蛋白转化酶 3 (PCSK3) 或弗林蛋白酶的作用下, apelin 可直接水解为 apelin-13^[3]。在血管紧张素转化酶 2 (ACE2) 的作用下, apelin-13 和 apelin-36 会降解成无活性的形式, 这是目前已知的 apelin 唯一的降解方式^[4]。Apelin-13 经翻译后修饰可形成更稳定的活性形式, 研究证明 apelin-13 及焦谷氨酸化 apelin-13 [(Pyr¹)-apelin-13] 在人体血液中是 apelin 亚型中分布最广泛的形式^[5]。Apelin-13 分布广泛, 在消化系统、心血管系统、中枢神经系统及肾脏、视网膜、脂肪组织等中均有表达。

二、Apelin-13 的生物学功能

1. Apelin-13 在消化系统中的作用

APJ 受体广泛分布于胃肠道黏膜层和肌层, 提示 apelin-13 可能参与胃肠道功能的调节。Apelin-13 对胃肠道动力有调节作用, 但其作用机制尚有争议。Lv 等^[6]的研究表明脑室内注射 apelin-13 可抑制胃排空、远端结肠运转和整个胃肠道运输, 但腹腔注射 apelin-13 对胃排空和胃肠道运输并无作用, 因此推测 apelin-13 是通过中枢 APJ 受体产生作用。与其相似的研究在中枢注射 apelin-13 同样有抑制胃动力的作用, 其作用机制可能与中枢迷走胆碱能神经相关。但有相反的研究表明腹腔注射 apelin-13 可抑制胃排空和结肠运转, 该作用可能通过外周迷走传入神经的胆囊收缩素 1 (CCK1) 受体调节^[7]。Apelin-13 参与调节应激导致的胃肠损伤及动力紊乱。静脉注射 APJ 受体阻

断剂 F13A 可减轻应激引起的胃黏膜损伤, 该作用可能是通过减轻胃黏膜脂质过氧化, 中枢注射 F13A 减轻急性或慢性应激导致的胃排空障碍及结肠传输过快等问题^[8]。Apelin-13 对胰腺炎有治疗作用, 在重症急性胰腺炎模型中, 治疗组大鼠在造模同时通过尾静脉注射 apelin-13, 与胰腺炎组对比发现, 其血清淀粉酶、白细胞介素 (IL)-6、肿瘤坏死因子 (TNF)- α 、一氧化氮 (NO) 等含量明显降低, 病理检测结果提示胰腺组织损伤较轻, 因此推测外源性 apelin-13 对大鼠重症急性胰腺炎有治疗作用, 其机制可能与降低 NO 含量有关^[9]。在急性坏死性胰腺炎中, 通过尾静脉注射外源性 apelin-13 可抑制大鼠胰腺组织细胞自噬相关蛋白表达, 从而减轻胰腺损伤。Apelin-13 对肝纤维化有调节作用。研究表明, 在肝硬化患者及大鼠模型中, apelin 水平较对照组明显升高。在四氯化碳 (CCl₄) 诱导的肝纤维化模型中, 通过 APJ 受体阻断剂 F13A 作用后, 肝纤维化的发展明显受到抑制^[10]; 同样在肝部分切除模型中, 能明显促进肝脏的再生, 为治疗肝纤维化提供了新的方向。

2. Apelin-13 在心血管系统中的作用

(1) Apelin-13 的降压作用: 已有研究证明 apelin 对血压的调节具有潜在的影响。欧洲的临床试验研究结果表明, 不仅是高血压患者, 在高血压患者后代的健康者中, 血液循环中的 apelin 均明显减少^[11], 在中国汉族人口的研究发现, apelin 基因多态性与原发性高血压及高血压发病年龄有关^[12]。然而尚无研究表明 apelin 减少是高血压病的病因还是结果, 因此需要进一步研究证实。

Apelin-13 和 (Pyr¹)-apelin-13 对血压的调节作用在人和动物实验中均有研究。在 Wistar 大鼠的实验中, 静脉注射 apelin-13 后其血压能迅速下降 13 mmHg 左右, 时间持续 3 ~ 4 min^[13]。同样在健康志愿者和慢性心率衰竭的患者中, [(Pyr¹)-apelin-13 能降低平均动脉压和外周血管阻力^[14]。虽然在动物和人体的研究中, 外周使用 apelin-13 能降低血压, 但中枢神经系统使用 apelin-13 却有相反的效果。在 SD 大鼠孤束核和延髓腹外侧注射 apelin-13, 其平均动脉压升高 10 ~ 20 mmHg, 在应激诱导高血压的大鼠中, 延髓腹外侧注射 apelin-13 也可使血压升高^[15]。在正常饮食的 SD 大鼠脑室内注射 apelin-13, 其血压和心率都出现明显升高^[16]。这些研究表明 apelin-13 在中枢和外周对血压的调节存在相反的作用, 但这种相反作用的机制目前尚未清楚, 需要进一步研究。

(2) Apelin-13 与心血管疾病: 高血压是心肌梗死和心力衰竭的常见危险因素, Apelin/APJ 系统在心脏表达丰富, 对血压有调节作用, 因此, Apelin/APJ 系统对心脏的结构和功能也存

在调节作用。在心力衰竭的动物模型及患者中发现,血液循环及心脏的 apelin 含量明显降低^[17]。同样,高血压患者血浆中 apelin 明显减少,并伴随左心室收缩和舒张功能不同程度的障碍^[11]。也有不同的研究表明,心力衰竭患者血浆中 apelin 浓度一直维持在正常水平,直到心脏功能急剧恶化才出现下调^[18]。因此 apelin 信号通路机制的调节可能是缓解心力衰竭的有效治疗方法。最新的心力衰竭动物实验和临床试验同样也表明,Apelin/APJ 系统对心力衰竭有潜在的治疗作用^[14]。

Apelin 在心肌梗死患者血液中的表达尚存在争议。与对照组相比,ST 抬高型心肌梗死患者血浆中 apelin 水平明显升高^[19],然而也有研究表明,与正常对照组相比,急性心肌梗死患者血浆中 apelin 水平降低^[20]。这种相反的结果可能的原因是由于检测时间不同,apelin 在缺血期上调,在灌注期下调。然而越来越多的研究表明 apelin-13 对心肌梗死和缺血再灌注有治疗作用。Azizi 等^[21]研究发现,在 Wistar 大鼠左冠状动脉前降支梗死模型中,每天腹腔给予 [Pyr¹]-apelin-13 10 nmol/kg 注射连续 5 天后,与对照组相比,[Pyr¹]-apelin-13 能明显改善大鼠左心室功能和左心室重塑,降低心肌纤维。Yang 等^[22]研究发现在 SD 大鼠心肌梗死再灌注模型中,apelin-13 通过 RISK 信号通路抑制 GSK-3 β 表达及线粒体通透性转换孔的开放,对缺血再灌注损伤有保护作用。同样也有研究表明 apelin-13 能拮抗缺血再灌注诱导的心肌细胞内质网损伤,该作用通过 PI3K/AKT、ERK 及 AMPK 等信号通路调节^[23]。

3. Apelin-13 在神经系统中的作用

Apelin-13 在神经系统广泛分布,因此作用广泛。Apelin-13 对缺血再灌注引起的脑损伤具有保护作用。侧脑室内注射 apelin-13 能改善脑缺血再灌注引起的水肿,抑制细胞凋亡、氧化应激反应及神经炎症,其作用机制可能与 AMPK/GSK-3 β /Nrf2 信号通路及激活 PI3K/Akt、ERK1/2 等信号相关^[24]。同样在脑缺血模型中,研究发现 apelin-13 能明显减少脑梗死面积和神经元凋亡。Apelin-13 亦有神经保护作用。由戊四唑诱导的 Wistar 大鼠癫痫模型中,与对照组相比,APJ 受体上调,而在诱导前给予其 apelin-13 治疗能明显减少 APJ 受体上调,并明显减少癫痫发作阈,减少皮层神经元的炎症损伤和凋亡^[25]。在无血清培养诱导皮层神经元的凋亡实验中,apelin-13 能够减少细胞凋亡,其机制可能与 apelin-13 减少细胞内氧化应激、线粒体损伤等有关。Apelin-13 对疼痛具有调节作用。外周使用 apelin-13 发现,apelin-13 以剂量和时间依赖的方式可以减少疼痛刺激的潜伏期,增强痛觉敏感性。但有相反的研究发现,apelin-13 能减少神经痛。Hajimashhadi 等^[26]在脊髓损伤的大鼠模型鞘内注射 [Pyr¹]-apelin-13 发现其自主活动量增加,疼痛症状减轻,因此 apelin-13 可作为神经疼痛研究的新方向。Apelin-13 对疼痛有不同的调节作用可能是由于给药方式不同及疼痛症状不同引起的。

Apelin-13 可影响记忆和学习。在淀粉样前体蛋白/早老素 1 (APP/PS1) 转基因小鼠的侧脑室内连续 30 天注射 apelin-13,发现实验组 Y 迷宫实验正确率、新物体认知能力比对照组明显增加,Morris 水迷宫检测平均逃避潜伏期和平均游泳距离比对照组明显降低,证实 apelin-13 可明显改善小鼠的空间记忆和认

知能力^[27]。同样在慢性应激诱导记忆缺陷的模型中,侧脑室内注射 apelin-13 1 周发现 apelin-13 可明显改善实验组小鼠新物体认知能力及 Y 迷宫的记忆缺陷,该作用可能与脑源性神经营养因子 (BDNF) 上调有关^[28]。

研究发现 apelin-13 亦有抗抑郁作用。正常 Wistar 大鼠及 WKY 转基因大鼠对比发现,内源性抑郁大鼠 WKY 和 apelin/APJ 水平明显降低,而侧脑室内给予外源性 apelin-13 可改善 WKY 大鼠强迫游泳测试中抑郁样行为,而该作用可能是通过 mTOR 信号通路介导的^[29]。在慢性应激和脂多糖 (LPS) 共同诱导的大鼠抑郁模型中,侧脑室内注射 apelin-13 可改善大鼠抑郁样行为,并减少氧化应激因子活性氧 (ROS)、氧化应激调控因子核因子 E2 相关因子 (Nrf2) 等表达,推测 apelin-13 在慢性应激诱导抑郁模型中可通过改善氧化应激反应而改善抑郁样行为,为 apelin-13 的抗抑郁机制提供了新线索和思路^[30]。

4. Apelin-13 在内分泌系统中的作用

Apelin 主要表达于胰岛的 β 细胞及 α 细胞,然而到目前为止,apelin 浓度与胰岛素的关系仍存在争议。临床研究表明,在病态肥胖患者及 2 型糖尿病患者的血浆中,apelin 水平明显升高,但也有相反的数据表明 2 型糖尿病患者及大鼠模型的 apelin 水平降低。虽然存在争议,但更多的研究认为 apelin 能降低血糖,增强胰岛素的敏感性。O'Harte 等^[33]在胰腺的 BRIN-BD11 细胞及离体的小鼠胰岛中发现,apelin-13 及其 9 种类似物都具有促进胰岛素释放的作用,其机制可能与其可促进细胞内 Ca²⁺ 和环磷酸腺苷 (cAMP) 的释放有关;在脂肪细胞中,apelin-13 及其类似物都能促进葡萄糖的吸收,而不依赖于胰岛素;体内的葡萄糖耐受实验中,apelin-13 对正常和肥胖的小鼠均具有促进胰岛素分泌和加速葡萄糖代谢的作用,因此证明 apelin-13 对糖尿病和肥胖均有潜在治疗价值。Wang 等^[32]在肥胖的小鼠皮下给予长效的 apelin-13 类似物 Fc-apelin-13 连续 4 周,与对照组相比,实验组小鼠葡萄糖耐受明显增加,肝脂肪变性和纤维化及心脏纤维化程度减少。

5. Apelin-13 在呼吸系统中的作用

Apelin-13 对急性肺损伤有保护作用。Zhang 等^[33]在 LPS 诱导的急性肺损伤小鼠模型中发现,apelin-13 能减少肺组织结构性的损伤,减少炎症因子的产生,其机制与 apelin-13 减少氧化应激、抑制核因子 (NF)- κ B 信号通路等有关。Apelin-13 对支气管哮喘炎症有改善作用。在小鼠慢性支气管哮喘模型中,腹腔注射和雾化吸入 apelin-13 后,肺泡中炎症明显改善,但对支气管炎症及重塑却无明显作用^[34]。Apelin-13 亦与肺癌有关。在肺腺癌细胞中,APJ 表达明显增加,apelin-13 通过增加细胞外调节蛋白激酶 (ERK) 1/2 磷酸化,上调细胞周期蛋白 D1、beclin 1 等表达,促进腺癌细胞的增殖和自噬^[35]。

6. Apelin-13 在骨骼组织中的作用

Apelin-13 参与调节骨骼组织的生长。Han 等^[36]检测健康志愿者和骨质疏松患者血清中 apelin-13 发现,骨质疏松患者 apelin-13 明显减少。在 apelin-13 基因敲除的 5 个月大的小鼠中,骨髓面积、骨膜及骨内皮质明显减少,apelin-13 缺陷明显下调了胶原成熟相关基因 (lox3 和 lox4) 及 Wnt/ β -catenin 信号分子,推测 apelin-13 可通过 Wnt/ β -catenin 信号通路调节骨密度。

临床研究也证明在 2 型糖尿病并发骨质疏松的患者血清中 apelin-13 明显低于仅有 2 型糖尿病的患者,且 apelin-13 水平与骨密度呈正相关。对 SD 大鼠闭合性股骨骨折髓内针固定模型肌肉注射不同浓度 apelin-13 连续 4 周,结果表明 apelin-13 使骨痂形成和改造塑形提前,骨折愈合的时间缩短,其作用与 apelin-13 浓度相关;apelin-13 明显增加了骨折断端的骨密度和生物力学性能,其机制可能与 apelin-13 诱导骨痂组织中骨形态发生蛋白-2、血管内皮生长因子-165、转化生长因子- β 1 和 I 型胶原的表达有关^[37]。

综上所述,Apelin/APJ 系统广泛分布于中枢和外周系统,apelin-13 作为 apelin 生物活性最强及与受体结合最强的亚型,广泛参与各组织系统的病理生理功能调节。目前发现 apelin-13 与多种疾病相关,如胃肠动力紊乱、高血压、心力衰竭等,但相关研究均处于基础研究阶段,且对其调节机制并未明确,因此深入研究有助于我们对这些疾病进一步的认识,同时为寻找预防和治疗的分子生物学靶点提供方向。

参 考 文 献

- [1] O'Dowd BF, Heiber M, Chan A, et al. A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome[J]. *Gene*, 1993, 136(1-2): 355-360.
- [2] Tatemoto K, Kleiyo M, Habata Y, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 251(2): 471-476.
- [3] Shin K, Pandey A, Liu XQ, et al. Preferential apelin-13 production by the proprotein convertase PCSK3 is implicated in obesity[J]. *FEBS Open Bio*, 2013, 3: 328-333.
- [4] Vickers C, Hales P, Kaushik V, et al. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(17): 14838-14843.
- [5] Maguire JJ, Kleinz MJ, Pitkin SL, et al. [Pyl1] apelin-13 identified as the predominant apelin isoform in the human heart: vasoactive mechanisms and inotropic action in disease[J]. *Hypertension*, 2009, 54(3): 598-604.
- [6] Lv SY, Yang YJ, Chen Q, et al. Effect of centrally administered apelin-13 on gastric emptying and gastrointestinal transit in mice[J]. *Peptides*, 2011, 32(5): 978-982.
- [7] Bülbül M, Sinen O, Birsan i, et al. Peripheral apelin-13 administration inhibits gastrointestinal motor functions in rats: The role of cholecystokinin through CCK1 receptor-mediated pathway [J]. *Neuropeptides*, 2017, 63: 91-97.
- [8] Bülbül M, izgüt-Uysal VN, Sinen O, et al. Central apelin mediates stress-induced gastrointestinal motor dysfunction in rats [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2016, 310(4): G249-G261.
- [9] 徐博, 苏军涛, 钟烨, 等. 外源性 Apelin-13 对重症急性胰腺炎大鼠治疗作用及其机制研究[J]. *陕西医学杂志*, 2019, 48(2): 148-152.
- [10] Reichenbach V, Ros J, Fernández-Varo G, et al. Prevention of fibrosis progression in CCl4-treated rats: role of the hepatic endocannabinoid and apelin systems[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2012, 340(3): 629-637.
- [11] Przewlocka-Kosmala M, Kotwica T, Mysiak A, et al. Reduced circulating apelin in essential hypertension and its association with cardiac dysfunction[J]. *J Hypertens*, 2011, 29(5): 971-979.
- [12] Li WW, Niu WQ, Zhang Y, et al. Family-based analysis of apelin and AGTRL1 gene polymorphisms with hypertension in Han Chinese[J]. *J Hypertens*, 2009, 27: 1194-1201.
- [13] Lee DK, Cheng R, Nguyen T, et al. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor[J]. *J Neurochem*, 2000, 74: 34-41.
- [14] Barnes GD, Alam S, Carter G, et al. Sustained cardiovascular actions of APJ agonism during renin angiotensin system activation and in patients with heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2013, 6(3): 482-491.
- [15] Zhang CR, Xia CM, Jiang MY, et al. Repeated electroacupuncture attenuating of apelin expression and function in the rostral ventrolateral medulla in stress-induced hypertensive rats[J]. *Brain Res Bull*, 2013, 97: 53-62.
- [16] Cudnoch-Jedrzejewska A, Gomolka R, Szczepanska-Sadowska E, et al. High fat diet and chronic stress reduce central pressor and tachycardic effects of apelin in Sprague-Dawley rats [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2015, 42(1): 52-62.
- [17] Iwanaga Y, Kihara Y, Takenaka H, et al. Down-regulation of cardiac apelin system in hypertrophied and failing hearts: possible role of angiotensin II angiotensin type 1 receptor system[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2006, 41: 798-806.
- [18] Japp AG, Newby DE. The apelin-APJ system in heart failure: pathophysiologic relevance and therapeutic potential [J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 75(10): 1882-1892.
- [19] Sans-Roselló J, Casals G, Rossello X, et al. Prognostic value of plasma apelin concentrations at admission in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction[J]. *Clin Biochem*, 2017, 50(6): 279-284.
- [20] Weir RA, Chong KS, Dalzell JR, et al. Plasma apelin concentration is depressed following acute myocardial infarction in man[J]. *Eur J Heart Fail*, 2009, 11(6): 551-558.
- [21] Azizi Y, Imani A, Fanaei H, et al. Post-infarct treatment with [Pyl1] apelin-13 exerts anti-remodelling and anti-apoptotic effects in rats' hearts[J]. *Kardiologia Pol*, 2017, 75(6): 605-613.
- [22] Yang S, Li H, Tang L, et al. Apelin-13 protects the heart against ischemia-reperfusion injury through the RISK-GSK-3 β -mPTP pathway [J]. *Arch Med Sci*, 2015, 11(5): 1065-1073.
- [23] Tao J, Zhu W, Li Y, et al. Apelin-13 protects the heart against ischemia-reperfusion injury through inhibition of ER-dependent apoptotic pathways in a time-dependent fashion [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301(4): H1471-H1486.
- [24] Duan J, Cui J, Yang Z, et al. Neuroprotective effect of Apelin 13 on ischemic stroke by activating AMPK/GSK-3 β /Nrf2 signaling [J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 24.
- [25] Kalantaripour TP, Esmaili-Mahani S, Sheibani V, et al. Anticonvulsant and neuroprotective effects of apelin-13 on pentylenetetrazole-induced seizures in male rats[J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 84: 258-263.
- [26] Hajimashhadi Z, Aboutaleb N, Nasirinezhad F. Chronic administration of [Pyl1] apelin-13 attenuates neuropathic pain after compression spinal cord injury in rats[J]. *Neuropeptides*, 2017, 61: 15-22.
- [27] 欧阳新平. Apelin-13 通过 ABCA1 改善 APP/PS1 小鼠的认知与记忆功能[D]. 衡阳: 南华大学, 2014.
- [28] Shen P, Yue Q, Fu W, et al. Apelin-13 ameliorates chronic water-immersion restraint stress-induced memory performance deficit through upregulation of BDNF in rats[J]. *Neurosci Lett*, 2019, 696: 151-155.
- [29] 于旭东. Apelin-13 通过 mTOR 上调谷氨酸转运体 1 改善 WKY 大鼠抑郁样行为[D]. 衡阳: 南华大学, 2018.
- [30] 张紫莹. Apelin-13 改善应激联合 LPS 诱导的大鼠抑郁样行为及氧化应激反应[D]. 衡阳: 南华大学, 2018.
- [31] O'Harte FPM, Parthasarathy V, Hogg C, Flatt, et al. Apelin-13 analogues show potent in vitro and in vivo insulinotropic and glucose lowering actions[J]. *Peptides*, 2018, 100: 219-228.
- [32] Wang W, Zhang D, Yang R, et al. Hepatic and cardiac beneficial effects of a long-acting Fc-apelin fusion protein in diet-induced obese mice [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2018, 34(5): e2997.
- [33] Zhang H, Chen S, Zeng M, et al. Apelin-13 Administration Protects Against LPS-Induced Acute Lung Injury by Inhibiting NF- κ B Pathway and NLRP3 Inflammasome Activation[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(5): 1918-1932.
- [34] 刘海玲, 赵航, 冯景辉. Apelin-13 在支气管哮喘鼠气道炎症及气道重塑中的作用[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2018, 5(78): 2-9.
- [35] Yang L, Su T, Lv D, et al. ERK1/2 mediates lung adenocarcinoma cell proliferation and autophagy induced by Apelin-13 [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2014, 46(2): 100-111.
- [36] Han XF, Zhang XX, Liu KM, et al. Apelin-13 deficiency alters cortical bone geometry, organic bone matrix, and inhibits Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Gen Comp Endocrinol*, 2018, 1: 267-29-35.
- [37] 张先慧. Apelin 对骨折愈合影响的实验研究[D]. 衡阳: 南华大学, 2014.

(收稿日期: 2019-06-29)

(本文编辑: 余晓曼)