

# Apelin/APJ 系统在心血管疾病中的生理与病理作用

李莉芳<sup>1,2</sup>, 肖建华<sup>1</sup>

(1. 南华大学衡阳医学院病原生物学研究所, 湖南 衡阳 421001;

2. 深圳大学第一附属医院, 广东 深圳 518000)

**摘要:** Apelin/APJ 系统在人体组织中分布广泛, 通过自分泌和旁分泌等信号途径发挥重要的生物学效应。它具有调节血管舒缩功能、正性肌力作用、调节血管内皮功能、刺激 VSMC 表型转换和增殖功能、促进血管发生、调节体液平衡等重要生物学功能, 参与动脉粥样硬化、高血压、心力衰竭、心肌梗塞、心房纤颤等多种心血管系统疾病的发生发展。本文对 Apelin/APJ 系统在心血管疾病中的生理、病理作用进行了综述。

**关键词:** Apelin; APJ; 细胞增殖; 血管生成; 动脉粥样硬化

中图分类号: R36 文献标识码: A

## The physiological and pathological roles of Apelin/APJ system in cardiovascular diseases

LI Lifang<sup>1,2</sup>, XIAO Jianhua<sup>1</sup>

(1. Institute of Pathogenic Biology, Hengyang Medical College, University of South China,

Hengyang 421001, Hunan, China; 2. the First Affiliated Hospital of Shenzhen University,

Shenzhen 518000, Guangdong, China)

**Abstract:** Apelin/APJ system is widely distributed in human tissues and exerts important biological effects through autocrine and paracrine signal pathways. It has important biological functions such as regulating vasomotor, positive muscle function, regulating vascular endothelial function, stimulating VSMC phenotype transformation and proliferation function, promoting angiogenesis, regulating fluid balance. Apelin/APJ system plays a key role in the development of atherosclerosis, hypertension, heart failure, myocardial infarction, atrial fibrillation and other cardiovascular diseases. In this paper, the physiological and pathological effects of Apelin/APJ system in cardiovascular diseases were reviewed.

**Key words:** Apelin; APJ; cell proliferation; angiogenesis; atherosclerosis

Apelin 是 Tatemoto 等<sup>[1]</sup> 在 1998 年利用反向药理学的方法从牛胃组织的分泌物中提取获得的。它是血管紧张素 II 1 型受体相关蛋白 (Apelin receptor angiotensin receptor-like 1, APJ) 的内源性配体。Apelin/APJ 在人体组织中分布广泛, 通过自分泌和旁分泌等信号途径发挥重要的生物学效应, 参与多种心血管疾病的发生发展过程。本文就 Apelin/APJ 系统在心血管疾病中发挥的生理与病理作用综述如下。

### 1 Apelin/APJ 系统的生物学特征与组织分布

人类的 Apelin 基因位于 Xq25 ~ 26, 包含 3 个外显子和 2 个内含子, 编码含 77 个氨基酸的 Apelin 前体肽, 其被翻译加工后, 可以被酶切为多种活性片段: Apelin-12、Apelin-13、Pyr-Apelin-13、Apelin-17 及 Apelin-36 等<sup>[2]</sup>, 其中 Apelin-13 和 Apelin-36 片段表达最多, 也是被研究的最深入。且 Apelin-13 比 Apelin-36 具有更高的生物活性。因此, Apelin-13 被更多地用于体外和体内实验, 以研究 Apelin 的功能。Apelin 不同的肽段可表现不同的生物学功能, 如 Apelin-36 抑制 HIV 入侵的能力最强; Apelin-12 降压作用最强; Apelin-13 诱导细胞迁移的能力远

高于 Apelin-36 等。

Apelin 在机体内分布广泛。在中枢神经系统、脑垂体、肺、心脏、血管内皮细胞、血管平滑肌细胞、胃肠道和乳腺中都发现有高水平的 Apelin 表达,而肾脏、骨骼肌中 Apelin 浓度较低。妊娠和哺乳期,乳腺 Apelin 的表达可增加 7~20 倍。由于脂肪组织可分泌 Apelin,患有高胰岛素血症的肥胖个体会产生过量的 Apelin。

APJ 受体基因位于人 11 号染色体 11q12.1 段。APJ 是一种由 380 个氨基酸组成的 G 蛋白偶联受体,有 7 个跨膜结构,其氨基酸序列与血管紧张素 II 1 型受体有 30%~40% 的同源序列,但并不与血管紧张素 II 结合,故其被称为血管紧张素受体样蛋白 J 受体,简称 APJ 受体。APJ 是目前唯一已知的 Apelin 受体。APJ 通过 N 末端氨基酸残基与 Apelin 相互作用,参与机体多种生理、病理过程的调节。APJ 受体在体内的表达分布与 Apelin 类似,在机体各个系统均有表达。在心血管系统,APJ 存在于心肌细胞、血管内皮细胞、平滑肌细胞中。在中枢神经系统,下丘脑、丘脑、中脑、网状结构、大脑皮层、基底神经节等处均有 APJ 表达。在消化系统中,胃、十二指肠、胰腺腺泡、胰管、胰岛细胞中均有 APJ 高表达<sup>[3]</sup>。

## 2 Apelin/APJ 在心血管系统中的生物学作用

### 2.1 Apelin/APJ 系统调节血管舒缩功能

Apelin 被认为是动脉和静脉的扩张器,当血管内皮功能正常时,Apelin 有较强的舒张血管效应,它能阻断血管紧张素 II (Angiotensin II, Ang-II) 的血管收缩作用,促进 NO 的扩血管作用。Apelin 能促使血管内皮细胞释放 NO,舒张血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cells, VSMC) 达到降低血压的效应,其机制与 Akt/eNOS 磷酸化有关。采用一氧化氮合酶抑制剂后,Apelin 诱导的降血压效应明显受到抑制;APJ 基因敲除后,Apelin 诱导的 eNOS 磷酸化作用消失,血管舒张作用也明显减弱<sup>[4]</sup>。上述研究提示 Apelin 通过与 APJ 受体结合,进而刺激一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS),促进 NO 合成,发挥降低血压的作用。Apelin 的血管舒张作用依赖内皮细胞,当内皮功能受损时,Apelin 反而会引起血管收缩,导致血压升高。去除隐静脉的内皮细胞后,用 Apelin 去刺激内皮受损的血管时发现,Apelin 直接与血管平滑肌上的 APJ 受体结合,刺激

肌球蛋白轻链收缩,引起血管收缩。在体实验中,采用不对称二甲基精氨酸造成大鼠血管内皮受损后,Apelin-13 可使内皮受损后血管 VSMC 肌球蛋白轻链磷酸化增加,进而促进血管收缩,加重高血压的发生<sup>[5]</sup>。

### 2.2 Apelin/APJ 系统调节血管内皮功能

Apelin/APJ 系统在血管内皮中高表达。Apelin/APJ 对血管内皮的生理功能包括促进血管内皮细胞增殖、迁移和血管生成几个重要的方面。Apelin 被认为是内皮细胞的促裂剂,在缺氧、血流动力改变、全-反式维甲酸、VEGF 等因素刺激下,Apelin 表达上调,能促进内皮细胞增殖<sup>[6]</sup>。Zhang 等<sup>[7]</sup>研究发现,缺氧会上调组织中 Apelin/APJ 信号系统,进而通过 PI3K/Akt 和 MAPK 信号通路促进内皮祖细胞的增殖。许多证据表明,Apelin/APJ 能促进内皮细胞迁移。Berta 等<sup>[8]</sup>发现 Apelin 可增加淋巴内皮细胞的迁移。Kwon 等<sup>[9]</sup>发现,在血流剪切应力的影响下,Apelin 可通过诱导血管内皮细胞极化来促进内皮细胞的迁移。流体剪切应力会影响血管内皮细胞中 Apelin/APJ 基因和蛋白的表达,并通过 PI3K/Akt 信号通路促进人血管内皮细胞中 NO 产生。siRNA 沉默 Apelin 可以抑制流体剪切应力引起的 Apelin/APJ 基因和蛋白的表达,抑制 PI3K 磷酸化和 eNOS 的产生<sup>[10]</sup>,影响流体剪切力暴露下 HUVEC 的肌动蛋白应力纤维的形成<sup>[11]</sup>。Apelin 可能也具有内皮保护功能,如王波等<sup>[12]</sup>研究发现 Apelin-13 能通过 AMPK 通路抑制同型半胱氨酸诱导的内皮细胞损伤。

### 2.3 Apelin/APJ 系统的正性肌力作用

Apelin/APJ 系统对心肌细胞具有正性肌力作用。Szokodi 等<sup>[13]</sup>研究发现,Apelin 能增强离体小鼠心肌的收缩力,使左室等容收缩期末压力增加,随着 Apelin 浓度增加,心肌细胞的正性肌力作用增强。Apelin 对小鼠心肌细胞静息肌节长度没有影响,但能增加心肌细胞的肌节缩短分数,增强心肌收缩力,而对于 APJ-KO 小鼠,Apelin 的这种特异性效应消失<sup>[14]</sup>。Perjés Á 等<sup>[15]</sup>发现 Apelin 通过 PKC/细胞外信号调节激酶 1/2 信号通路转导,激活下游肌球蛋白轻链激酶,使心肌肌丝对钙离子的敏感性增加,进而增强心肌细胞收缩力。

### 2.4 Apelin/APJ 系统刺激 VSMC 表型转化和细胞增殖

Apelin/APJ 系统有促进 VSMC 表型转化和增殖的作用。成熟血管中膜的 VSMC 为分化表型,能表达一系列对平滑肌舒张和收缩都非常重要的基因

和蛋白质,进而起到调节血管张力的作用。当血管在某种因素刺激下发生损伤时,VSMC的表型转化为去分化表型,表现出很强的增殖和迁移能力<sup>[16]</sup>。PI3K/Akt信号通路、ERK信号通路、有丝分裂原激活蛋白激酶通路和血小板衍生生长因子信号通路均可以促进VSMC的表型转化。而Apelin/APJ系统能激活上述信号通路,这提示Apelin/APJ系统亦可能具有促进VSMC表型转化的作用<sup>[17]</sup>。

CyclinD1在VSMC增殖的过程中发挥重要作用,Apelin能上调VSMC中CyclinD1的表达,促进细胞周期由G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期向S期推进,通过加快细胞周期而促进VSMC增殖。研究发现PI3K/Akt/ERK/CyclinD1信号通路和Jagged-1/Notch3/CyclinD1信号通路均参与Apelin促VSMC增殖的过程<sup>[18]</sup>。Egr-1是核转录因子,能调控骨桥蛋白的表达,被认为是VSMC增殖和迁移过程的关键启动因子。Apelin-13在促VSMC增殖和迁移过程中,能上调Egr-1的表达,使骨桥蛋白的mRNA和蛋白的表达增加。He等<sup>[19]</sup>研究发现,Apelin-13促进VSMC增殖和加重AS的形成,PINK1/Parkin介导的线粒体自噬参与其中。缺氧能触发VSMCs和内皮细胞中Apelin的表达。但在缺氧条件下,Apelin起到抑制肺动脉VSMCs增殖的作用。自噬参与了缺氧条件下肺动脉VSMCs的增殖,而Apelin通过激活PI3K/Akt/mTOR通道可逆转VSMCs的自噬和增殖。虽然大量证据表明Apelin有促进VSMCs增殖的作用,但在缺氧条件下Apelin表现出相反的作用。因此,Apelin/APJ系统在促进VSMCs增殖中的作用仍需进一步的研究。

### 2.5 Apelin/APJ系统促血管生成

Apelin参与生理和病理情况下的血管生成,能促进血管内皮细胞和平滑肌细胞的分裂。Apelin促血管生成方面的研究主要集中在胚胎血管的形成和新生视网膜血管发育方面。Kasai等<sup>[20]</sup>首次报道了Apelin是视网膜内皮细胞的血管生成因子。通过玻璃体注射Apelin可以诱导视网膜血管网络内皮细胞的萌芽和增殖。而敲除Apelin或应用Apelin和APJ阻滞剂,可以抑制血管生成<sup>[21]</sup>。Apelin基因缺失小鼠在胚胎发育期就会出现肌节间血管狭窄,其视网膜血管的发育明显延迟。在氧诱导视网膜病变的小鼠模型中,APJ拮抗剂ML221可抑制病理性视网膜血管生成<sup>[22]</sup>。对于Apelin/APJ系统促进血管生成的机制,也有一些学者进行了深入的研究。[Pyr<sup>1</sup>]apelin-13能增加血管生成分子VEGF、

Ang-II和eNOS的表达。Yang等<sup>[23]</sup>发现Apelin-13能促进心肌微血管内皮细胞的增殖、迁移和血管生成,其促进血管生成的机制与Apelin-13调节心肌微血管内皮细胞中的AMP活化蛋白激酶(AMPK)和蛋白激酶Akt信号通路有关。

### 2.6 Apelin/APJ系统调节体液平衡的作用

在下丘脑的视上核和室旁核中,Apelin和APJ均有表达,其表达与血管加压素具有共定位,提示Apelin和血管加压素之间存在相互作用。给禁水24h的小鼠脑室内注射Apelin后,可观察到血管加压素的释放明显下降,从而产生利尿效应。脱水状态下,大鼠血浆Apelin浓度降低,导致下丘脑神经元中Apelin含量大幅度增加,神经元中血管加压素含量明显减少,说明Apelin/APJ系统能拮抗加压素的作用。除了中枢利尿作用之外,Apelin的利尿效应还能直接作用于肾脏。在大鼠和人类的肾脏中都检测到Apelin及其受体的表达。野生型小鼠在缺水情况下会出现尿量减少,尿渗透压升高,而Apelin受体(APJ<sup>-/-</sup>)缺失的小鼠却无法将尿液浓缩到同样的程度。静脉注射Apelin-17可以使泌乳期大鼠精氨酸加压素合成和释放增加,尿量增加,尿渗透压显著性降低,而钠和钾的排泄无变化。这些实验均说明Apelin/APJ系统在调节体液平衡方面发挥了重要作用。

## 3 Apelin/APJ系统参与心血管疾病的发生发展

### 3.1 Apelin/APJ系统与动脉粥样硬化

Apelin是AS形成的关键介质,与AS形成、发展密切相关。Apelin/APJ系统可能通过促进VSMC迁移和增殖来促进AS的发生,并且加速AS发生的进程。Apelin呈时间和剂量依赖性的促进VSMC的增生和迁移,能促进VSMC从中膜向内膜迁移,导致AS斑块的形成<sup>[24]</sup>。敲除APJ可以显著降低AS小鼠的平滑肌细胞病变和AS的发生。内皮受损是AS发生发展的另一关键环节。Apelin/APJ在血管内皮中具有高表达。Li等<sup>[25]</sup>发现Apelin通过促进内皮细胞中粘附分子及趋化分子的表达,开启了内皮炎症相关性AS的发生。外源性Apelin-13可激活NF- $\kappa$ B信号通路,刺激人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)分泌表达细胞间粘附分子(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)和血管内皮粘附分子-1(vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1),导致血管内皮炎症

反应启动和加重,促使 AS 的进展。单核细胞向内皮细胞黏附亦参与了 AS 病变过程。Lu 等<sup>[26]</sup>研究发现 Apelin-13 能促进 HUVEC 中 NOX4 源性的 ROS 生成增加,并诱导 HUVEC 自噬增加,促进 MC-HUVEC 的粘附。应用 NAC、过氧化氢酶、DPI 可抑制 HUVEC 中的 ROS 和自噬水平,并抑制 MC-HUVEC 的粘附,说明 Apelin-13 通过 ROS 自噬途径诱导 MC-HUVEC 粘附。由于 MC-HUVEC 粘附在 AS 的发生发展中起到重要作用,因而认为 Apelin 可能通过促 MC-HUVEC 粘附作用来促进 AS 的发生。

### 3.2 Apelin/APJ 系统与高血压

高血压的发生、发展与肾素-血管紧张素系统有着紧密的联系。Apelin 能拮抗 AngII 收缩血管的功能,参与调节血压的过程。研究发现,高血压和隐匿性高血压患者血浆 Apelin 水平显著低于正常血压者。血液透析合并肺动脉高压患者的血浆 Apelin 水平也比单纯血液透析无肺动脉高压者降低<sup>[27]</sup>。在双肾一夹高血压模型、醋酸脱氧皮质酮盐诱发高血压模型大鼠中均发现血浆中 Apelin 减少和心肌、主动脉中 APJ 表达的减少。因此,血中 Apelin 浓度降低与高血压的发生有密切关系。

apelin/APJ 系统调节高血压的机制是多方面的。Apelin/APJ 系统可依赖 eNOS/NO 途径来诱导血管扩张。Apelin 能使大鼠平均动脉压降低,引起血浆亚硝酸盐/硝酸盐比例升高,给予 eNOS 抑制剂可以阻断 Apelin 的降压作用。APJ 敲除后,血管内皮型 eNOS 磷酸化消失,血管舒张作用也被剥夺。这些研究提示 Apelin 降低血压的机制可能是 NO 依赖性的。Apelin 调节血管舒张,降压的作用在一定程度上也是血管内皮依赖性的。当血管内皮完整时,Apelin 与 APJ 相结合后促进血管内皮细胞产生释放 NO,引起降压效应;当血管内皮受损时,Apelin 则反而使血压升高。遗传也被认为是导致高血压发生的重要因素之一。Apelin 基因遗传缺陷可使高血压的患病风险增加。Apelin 及 APJ 基因多态性位点的变异与高血压的发生有关。WU 等<sup>[28]</sup>研究发现 APJ 基因多态性 rs10501367 的突变会降低高血压的发病风险。而 Apelin rs11544374 基因多态性是高血压的易感因素。此外,Apelin 还可以通过调节 miRNA、CD39 等其他途径参与高血压的调控。Bertero 揭示了一个非常复杂的 miRNA 调控网络,miR-130/301 在 ECs 中能调节 apelin-miR424/503-FGF2 信号促进肺动脉高压的形成。CD39 位于内膜细胞表面,能将 ATP 和 ADP 水解成 AMP,起到抑制高血压的作用,而 Apelin 能增强 CD39 的活性。

### 3.3 Apelin/APJ 系统与心力衰竭

心力衰竭是指各种原因所致心脏收缩和舒张功能障碍,引起心室充盈或射血能力受损的一系列临床症候群。Apelin/APJ 系统与心力衰竭的关系已经引起研究者的广泛关注。Szokodi 等<sup>[13]</sup>首次报道了两种高血压心力衰竭大鼠模型中,心肌细胞 Apelin 的变化。在左心室肥厚和代偿性心力衰竭的大鼠心肌中 Apelin 和 APJ 的表达增加,而在严重代偿性心力衰竭的大鼠心肌中 Apelin 和 APJ 的表达下调。通过 Apelin 水平可以预测慢性心衰患者的预后。研究发现,轻度心力衰竭患者血浆 Apelin 浓度升高,而中重度心力衰竭患者血浆中 Apelin 浓度降低<sup>[29]</sup>。EI 等<sup>[30]</sup>发现,血清 Apelin 水平与左室收缩功能呈显著正相关。在儿童先天性心脏病的心衰患者中,Apelin 水平与患者的预后有关,预后不良的患者血清 Apelin 水平明显低于预后良好的患者。

由于 Apelin/APJ 系统对心衰有改善作用,使 Apelin 成了心衰治疗的新靶点。应用 Pyr-Apelin-13 治疗盐敏感性高血压大鼠的终末期心衰,可以显著改善高血压大鼠心脏的收缩功能和舒张功能,并抑制大鼠的心功能不全和心血管重构,同时可以降低炎症因子如 TNF- $\alpha$ 、单核细胞趋化蛋白-1 的表达。在慢性心衰患者,应用 Apelin 可以促进外周血管和冠状动脉扩张,增强心肌收缩力和增加心脏输出量,提高左室射血分数。

### 3.4 Apelin/APJ 系统与心肌梗死

心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 已经成为心血管疾病死亡的主要原因之一。Apelin/APJ 系统的表达在 MI 时发生明显的变化。Ronkainen 等首次证实缺氧可调节心肌细胞中 Apelin 基因和蛋白的表达。在大鼠 MI 后 35 min 和第 6 周,其心肌中 APJ 和 Apelin 表达均升高,机制与缺血缺氧激活缺氧诱导因子-1 使 Apelin 的表达上调有关<sup>[31]</sup>。临床研究也发现,在 ST 抬高心肌梗死 (ST-elevation myocardial infarction, STEMI) 的急性期,患者血浆 Apelin-12 水平与肌钙蛋白水平呈负相关的。入院时 Apelin-12 水平越低的患者,其 SYNTAX 评分越高,血管病变程度越严重,主要不良心脏事件发生率越高。因此,Apelin-12 被认为可作为 STEMI 患者主要不良心脏事件预后的标志物<sup>[32]</sup>。在 STEMI 患者中,血清 Apelin 水平还与梗死后冠状动脉自发性再灌注相关。梗死后发生自发性再灌注的患者血清 Apelin 水平高于未发生自发性再灌注的患者。血清 Apelin 水平的升高是 STEMI 患者自发性再灌

注的一个独立和新的预测指标<sup>[33]</sup>。

Apelin/APJ 系统表达上调对 MI 后的心肌细胞有保护作用,其能抑制心肌细胞凋亡、增加血管新生、改善心脏功能、减轻缺血再灌注损伤等。动力相关蛋白 1(dynamain-related protein 1, Drp-1)介导的线粒体分裂在 MI 缺血性损伤中发挥重要作用。Apelin 能抑制 MI 时 Drp-1 的磷酸化,保护线粒体形态,降低缺氧诱导的心肌细胞凋亡,进而能挽救缺血的心肌细胞,缩小梗死面积,使受损的心脏功能恢复正常。Apelin 抑制 Drp-1 活化是保护 MI 时心肌细胞的机制之一<sup>[34]</sup>。给 MI 大鼠注射 Apelin-13 能促进大鼠心肌血管新生,降低心梗面积和纤维化,从而改善心肌功能障碍。腹腔注射 Apelin-13,可以使急性 MI 小鼠的心肌梗死区面积减小,毛细血管的密度增加,心肌细胞凋亡减少,心脏功能得到改善,并且使祖细胞群增加,其能向心肌血管内皮方向分化。Apelin-13 可以改善左室功能,减弱 MI 后的心肌纤维化,其机制与抑制核转录因子 NF- $\kappa$ B 信号的激活有关。Apelin/APJ 系统还是心肌缺血再灌注损伤的潜在治疗靶点。Apelin/APJ 系统能够显著减轻内质网应激诱导的细胞凋亡,保护心脏免受心肌缺血再灌注的损伤。

### 3.5 Apelin/APJ 系统与心房纤颤

心房纤颤是较为常见一种心律失常,其发病率在逐年增加。目前临床上还没有很好的能够预测心房纤颤发生与发展的指标。随着 Apelin 在心血管疾病研究的不断深入,人们发现 Apelin 与心房纤颤有一定相关性。Ellinor 等研究发现,孤立心房纤颤组患者的血浆 Apelin 水平较无房颤的正常组明显下降。当心房纤颤患者血浆 Apelin 水平低于限定值时,其心房纤颤复律后复发的危险率比 Apelin 水平正常者高 3.1 倍<sup>[35]</sup>。常规应用抗心律失常药物治疗的心房纤颤患者,其血浆 Apelin 浓度降低可作为预测心房纤颤复发的一个独立因子。Salska 等<sup>[36]</sup>还发现血浆 Apelin 水平可以作为心房纤颤电复律效果和复发的判断指标。在心房纤颤的患者中,血浆 Apelin 浓度较高的患者直流电复律的效果较差,而且复律成功后一个月内心律失常复发率更高。因此,通过血浆 Apelin 浓度高低,可以预测心房纤颤的治疗效果。Apelin 可能是通过调节心肌细胞上离子通道来参与心房纤颤的发生发展。研究发现,Apelin 能激活细胞膜上的 Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>交换,碱化细胞内液,使肌原纤维对 Ca<sup>2+</sup>的敏感性增加。Apelin 还能增加狗离体心肌细胞钠电流的峰值,同时能阻碍钠电流在失活状态的恢复,机制可能与激

活 PKC 有关。Apelin 通过调节心肌细胞离子通道,缩短心房动作电位时程,调节心脏传导和兴奋,参与心律失常的发生。

## 4 小结与展望

由于诸多体内外实验和临床研究表明 Apelin/APJ 系统在调节心血管功能方面发挥着重要的生理和病理作用。Apelin/APJ 系统参与动脉粥样硬化、高血压、心力衰竭、心肌梗死等心血管疾病发生、发展过程,已经成为防治心血管疾病的重要研究靶点。但 Apelin/APJ 系统在动脉粥样硬化、高血压发病过程中的作用尚存争议,在不同病理条件下,研究结果存在互相矛盾之处,因此,对于 Apelin/APJ 系统在心血管疾病中的生理、病理作用仍需进一步的研究与探讨。

### 参考文献:

- [1] TATEMOTO K, HOSOYA 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):471-6.
- [2] KUROWSKA P, BARBE A, RÓZYCKA M, et al. Apelin in reproductive physiology and pathology of different species: a critical review [J]. *Int J Endocrinol*, 2018(6): 9170480.
- [3] SHIN K, KENWARD C, RAINEY JK, et al. Apelinergic system structure and function [J]. *Compr Physiol*, 2017, 8(1):407-50.
- [4] LUO X, LIU J, ZHOU H, et al. Apelin/APJ system; a critical regulator of vascular smooth muscle cell [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(7):5180-8.
- [5] MUGHAL A, SUN C, O'ROURKE ST, et al. Apelin reduces nitric oxide-induced relaxation of cerebral arteries by inhibiting activation of large-conductance, calcium-activated K channels [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2018, 71(4):223-32.
- [6] SHI H, YUAN L, YANG H, et al. The mechanism of all-trans retinoic acid in the regulation of apelin expression in vascular endothelial cells [J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(6):pii:BSR20170684.
- [7] ZHANG J, LIU Q, FANG Z, et al. Hypoxia induces the proliferation of endothelial progenitor cells via upregulation of Apelin/APLNR/MAPK signaling [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(2):1801-6.
- [8] BERTA J, HODA MA, LASZLO V, et al. Apelin promotes lymphangiogenesis and lymphnode metastasis [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(12):4426-37.
- [9] KWON HB, WANG S, HELKER CS, et al. In vivo modulation of endothelial polarization by Apelin receptor signaling [J]. *Nat Commun*, 2016, 1(7):11805.
- [10] BUSCH R, STROHBACH A, PENNEWITZ M, et al. Regulation of the endothelial apelin/APJ system by hemodynamic fluid flow [J]. *Cell Signal*, 2015, 27(7):1286-96.
- [11] STROHBACH A, PENNEWITZ M, GLAUBITZ M, et al. The

- apelin receptor influences biomechanical and morphological properties of endothelial cells[J]. *J Cellar Physiology*, 2018, 233(8): 6250-61.
- [12] 王波,周洁,张涛,等. Apelin-13 通过 AMPK 通路抑制同型半胱氨酸诱导的内皮细胞损伤[J]. *中南医学科学杂志*, 2016, 44(1):29-33.
- [13] SZOKODI I, TAVI P, FÖLDES G, et al. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility[J]. *Circ Res*, 2002, 91(5): 434-40.
- [14] WANG C, DU JF, WU F, et al. Apelin decreases the SR Ca<sup>2+</sup> content but enhances the amplitude of [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> transient and contractions during twitches in isolated rat cardiac myocytes[J]. *Am J Physiol-Heart C*, 2008, 294(6): H2540-46.
- [15] PERJÉS Á, SKOUMAL R, TENHUNEN, et al. Apelin increases cardiac contractility via protein kinase C and extracellular signal-regulated kinase-dependent mechanisms[J]. *Plos One*, 2014, 9(4): e93473.
- [16] FRISMANTIENE A, PHILIPPOVA M, ERNE P, et al. Smooth muscle cell-driven vascular diseases and molecular mechanisms of VSMC plasticity[J]. *Cell Signal*, 2018, 30(52): 48-64.
- [17] LIU K, FANG C, SHEN Y, et al. Hypoxia-inducible factor1 $\alpha$  induces phenotype switch of human aortic vascular smooth muscle cell through PI3K/AKT/AEG-1 signaling[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(20):33343-52.
- [18] LI L, LI L, XIE F, et al. Jagged-1/Notch3 signaling transduction pathway is involved in apelin-13-induced vascular smooth muscle cells proliferation[J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2013, 45(10): 875-81.
- [19] HE L, ZHOU Q, HUANG Z, et al. PINK1/Parkin-mediated mitophagy promotes apelin-13-induced vascular smooth muscle cell proliferation by AMPK $\alpha$  and exacerbates atherosclerotic lesions[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6):8668-82.
- [20] KASAI A, SHINTANI, NODA M, et al. Apelin is a novel angiogenic factor in retinal endothelial cells[J]. *Biochem and Bioph Res Co*, 2004, 325(2): 395-400.
- [21] CHENG J, LUO X, HUANG Z, et al. Apelin/APJ system: a potential therapeutic target for endothelial dysfunction-related diseases[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8):12149-60.
- [22] ISHIMARU Y, SHIBAGAKI F, YAMAMURO A, et al. An apelin receptor antagonist prevents pathological retinal angiogenesis with ischemic retinopathy in mice [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):15062.
- [23] YANG X, ZHU W, ZHANG P, et al. Apelin-13 stimulates angiogenesis by promoting cross talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in myocardial microvascular endothelial cells[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9(5): 1590-6.
- [24] KOSTOPOULOS CG, SPIROGLOU SG, VARAKIS JN, et al. Adiponectin/ T-cadherin and Apelin/APJ expression in human arteries and periadventitial fat: implication of local adipokine signaling in atherosclerosis? [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2014, 23: 131-8.
- [25] LI X, ZHANG X, LI F, et al. 14-3-3 mediates Apelin-13-induced enhancement of adhesion of monocytes to human umbilical vein endothelial cells [J]. *Acta Bioch Bioph Sin*, 2010, 42: 403-9.
- [26] LIU M, LI H, ZHOU Q, et al. ROS-Autophagy pathway mediates monocytes-human umbilical vein endothelial cells adhesion induced by apelin-13 [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(10): 6839-50.
- [27] SAMAREH FEKRI M, ETMINAN A, RASHIDNEDJAD A, et al. Serum apelin peptide level in hemodialysis patients with pulmonary arterial hypertension [J]. *Iran J Kidney Dis*, 2018, 12(4): 209-14.
- [28] WU XD, ZHANG N, LIANG M, et al. Gender-specific association between Apelin/APJ gene polymorphisms and hypertension risk in Southeast China[J]. *Gene*, 2018, 30(669): 63-8.
- [29] KWOK SHIONG, ROY S GARDNER, JAMES J, et al. Plasma concentrations of the novel peptide Apelin are decreased in patients with chronic heart failure[J]. *Eur J of Heart Fail*, 2006, 8(4):355-60.
- [30] EI AMROUSY D, EI-MAHDY H, PROGNOSTIC, et al. Value of serum apelin level in children with heart failure secondary to congenital heart disease [J]. *Pediatr Cardiol*, 2018, 39(6): 1188-93.
- [31] RONKAINEN VP, RONKAINEN JJ, HÄNNINEN SL, et al. Hypoxia inducible factor regulates the cardiac expression and secretion of apelin[J]. *FASEB J*, 2007, 21(8): 1821-30.
- [32] TOPUZ M, OZ F, AKKUS O, et al. Plasma apelin-12 levels may predict in-hospital major adverse cardiac events in ST-elevation myocardial infarction and the relationship between apelin-12 and the neutrophil/lymphocyte ratio in patients undergoing primary coronary intervention [J]. *Perfusion*, 2017, 32(3): 206-13.
- [33] YING Z, JIANGSONG Y, YONG W, et al. Serum apelin predicts spontaneous reperfusion of infarct-related artery in patients with ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Coron Artery Dis*, 2019, 30(2): 103-8.
- [34] XU W, YU H, MA R, et al. Apelin protects against myocardial ischemic injury by inhibiting dynamin-related protein 1 [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(59): 100034-44.
- [35] ELLINOR PT, LOW AF, MACRAE CA. Reduced Apelin levels in lone atrial fibrillation[J]. *Eur Heart*, 2006, 27(2): 222-6.
- [36] SALSKA A, DZIUBA M, SALSKI W, et al. Apelin and atrial fibrillation: the role in the arrhythmia recurrence prognosis [J]. *Dis Markers*, 2018, 12(6): 5285392.