

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2018.03.013

Apelin-36 研究进展*

王文森[▲] 综述 王海英[△] 审校
(济宁医学院; 济宁医学院基础医学院, 济宁 272067)

摘要 Apelin 是 APJ 受体的内源性配体, 拥有多个亚型, 具有不同的生物活性。目前对 Apelin-36 的研究日趋增多, 已成为一个研究热点。Apelin-36 具有较为广泛的生物活性, 其功能涉及血压、血糖的调节, 心肌缺血的改善, 神经系统的保护等方面。此外, Apelin-36 对于高血压、心肌梗死、呼吸窘迫综合征 (ARDS)、糖尿病、多囊卵巢综合征等疾病的预防和治疗均有重要的意义。本文将对近年来 Apelin-36 的研究进展作一综述。

关键词 Apelin-36; 心血管系统; 神经系统; APJ

中图分类号: R363 **文献标识码**: A **文章编号**: 1000-9760(2018)06-204-04

Research progress of Apelin-36

WANG Wenmiao[▲], WANG Haiying[△]
(College of Basic Medicine, Jining Medical University, Jining 272067, China)

Abstract: Apelin is an endogenous ligand of APJ receptors, with multiple subtypes, and various subtypes have different biological activities. At present, the research on Apelin-36 has become a hot topic. The study found that Apelin-36 has a relatively wide range of biological activities, and its function involves the control of blood pressure and blood glucose, the improvement of myocardial ischemia, the protection of the nervous system, etc. In addition, Apelin-36 has an important guiding significance for the prevention and treatment of hypertension, myocardial ischemia, acute respiratory distress syndrome (ARDS), diabetes mellitus, polycystic ovary syndrome (PCOS) and other diseases. This article summarizes the research progress of Apelin-36 in latest years.

Keywords: Apelin-36; Cardiovascular system; Nervous system; APJ

Apelin 是一类由同一基因编码具有不同分子结构的内源性活性肽, 该类肽作用于 7 次跨膜的 G 蛋白偶联受体 APJ。Apelin 前体是由 X 染色体编码的 77 个氨基酸组成的多肽, 在不同组织中被蛋白酶水解为不同长度的活性多肽。根据其氨基酸残基数目不同, 将其分为 36、17、13 等多个亚型。肽链越长, 该亚型与受体的结合力越强, 相应的作用时间也越长^[1]。其中一种由 36 个氨基酸残基成熟的天然 Apelin 肽, 称为 Apelin-36。Apelin-36 属

于 Apelin 蛋白的长肽片段, 广泛分布于中枢神经系统和外周组织^[2]。研究表明 Apelin-36 与多种疾病密切相关, 提示 Apelin-36 有重要的研究价值。

1 Apelin/APJ 系统

APJ 结构类似于血管紧张素 II-1 型受体, Apelin/APJ 系统广泛存在于多种器官、细胞中, 参与维持正常机体的稳态, 也与多种疾病的病理生理过程有关。

APJ 受体及其内源性配体 Apelin 蛋白在不同组织血管的内皮细胞、心肌细胞和血管平滑肌细胞中均可检测到。

APJ 配体与 G 蛋白偶联受体 (GPCRs) 结合后能促进细胞内第二信使的生成, 完成胞外信号向胞内的传递。用长片段 K17F 和 PE13F 来刺激融合

* [基金项目] 济宁市科技发展计划项目 (2015-57-78);
济宁市科技发展计划项目 (2016-56-53);
济宁医学院青年教师科研扶持基金 (JY2016 KJ026Y); 济宁医学院大学生创新训练计划项目 (CX2017027)

△ [通信作者] 王海英, E-mail: 70669694@qq.com

▲ 王文森, 济宁医学院 2015 级卓越医师班本科生

了绿色荧光蛋白的 Apelin 受体,出现了剂量依赖性的 cAMP。而用无活性的短片段 R10F 和 G5F 刺激,可抑制剂量依赖性 cAMP 的产生。Apelin-36 对 CHO-A10 细胞具有趋化作用,但效果不如 Apelin-13^[2]。

2 Apelin-36 与疾病

2.1 高血压

Apelin-APJ 系统主要分布于心血管系统,了解其在心血管系统的生理及病理生理过程中的作用,对心血管疾病的预防与治疗有重大意义。Apelin-36 作为一种血管活性物质,具有扩张血管、降低血压和正性肌力的作用。Apelin-36 可由血管内皮产生、释放并发挥作用。它可以与邻近的 APJ 受体结合发挥作用,也可以通过活化内皮型一氧化氮合酶(eNOS),刺激一氧化氮的产生和释放来维持血管张力,调节血压稳定。此外 Apelin-36 性状稳定,与 APJ 受体结合后难分离,故降压作用更为持久。Apelin-36 有调节血压的作用目前已成为共识,但其作用机理仍需进一步研究^[3]。研究发现 Apelin-36 可显著降低平均动脉压,但目前研究多为动物实验,临床研究较少。Tatemoto 等^[4]给 Wistar 大鼠静脉注射 Apelin-36,出现了暂时性血压下降,但目前存有争议。Apelin-36 参与心血管疾病的病理生理调节。血浆 Apelin-36 水平与高血压病的相关性研究结果有统计学意义,可以认为 Apelin-36 水平的下降可能是高血压病发病机制之一。血管紧张素转换酶 2 是目前已知的 Apelin-36 和 Apelin-13 的唯一降解酶。有研究认为 Apelin-36 的降压作用可能与肾素-血管紧张素系统(RAS 系统)有关,RAS 是人体内最重要的调节机制之一,在细胞生长、水电解质平衡、血压调控、组织纤维化等方面都发挥着十分重要的作用。序列研究发现,Apelin 前体肽与血管紧张素 II(Ang II)有 31% 的同源性。最近的研究表明 Ang II 可发挥强烈的血管收缩作用,这种血管收缩作用可被 Apelin 蛋白所拮抗。ACE2 可同时作为 Ang II 与 Apelin-36 的水解酶。静脉血中 Apelin-36 与 ACE2 含量呈正相关,这可能是因为各种危险因素引起 Apelin-36 水平升高从而反馈性引起了 ACE2 的升高。根据 Apelin-36 与 Ang II、ACE2 的相关性,可以推测血清 Apelin-36 水平的高低或可反映 RAS 系统激活的程度。因此,Apelin-36 或可成为 RAS 系统的又一新成员,并

作为一个新的检测指标^[5]。

2.2 心肌缺血

Apelin-36 在心血管系统中的作用已成为研究热点^[6]。Apelin-36 可以改善心肌缺血,且效果明显,其作用机制可能与减小缺氧状态下发生的心肌细胞线粒体损伤以及保障心肌细胞的能量供应有关。Yamamoto 等^[7]的研究也证实了 Apelin-36 可以减少线粒体渗透性孔隙的开放时间,对保护心脏具有重要意义。Apelin-APJ 系统通过对多种物质的磷酸化,如:PI3K、Akt、SHP2、Grb2、p44/42 等,阻止线粒体通透性转换孔开放和线粒体解偶联,能够有效减少线粒体中活性氧(ROS)的产生并抑制心肌细胞凋亡,对缺血心脏代谢和心脏泵血功能都有改善作用,或可成为研发治疗缺血性心肌病的药物的新靶点^[8]。在临床体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)手术中,主动脉瓣开放后,Apelin-36 水平升高,研究表明建立体外循环后 Apelin-36 的增加可能是心血管发挥自我保护的重要调节机制。此外,动物实验亦提示 Apelin-36 在心肌缺血-再灌注损伤这一病理生理过程中可能发挥着重要作用。大鼠在缺血-再灌注时可能出现心律失常,实验发现大鼠的心律失常得分与心肌组织中 Apelin-36 含量呈显著负相关,同时发现在在体心肌缺血-再灌注损伤模型中,心肌与血浆中的 Apelin 蛋白整体水平明显降低。Jia 等^[9]研究也发现了异丙肾上腺素诱导的心肌缺血,以及慢性心衰患者的血浆中 Apelin 蛋白总体水平降低。综合以上研究可推测出 Apelin-36 含量减少的原因可能是心肌细胞受到缺血-再灌注损伤时处于心肌顿抑状态,造成了 Apelin 前体肽的合成、分泌减少。因此,可认为 Apelin-36 是一种内源性的心脏保护因子^[10]。

2.3 神经损伤

Apelin-36 对神经系统有保护作用,可以为治疗神经损伤提供科学的理论依据。

脑卒中是一种严重危害人类健康的脑血管疾病^[11]。Gu 等^[12]发现 Apelin-36 可显著降低 Caspase-3、Bax 等凋亡标志物的表达水平,也可抑制 PI3K 信号通路的激活,减少细胞的凋亡,减轻缺氧缺血新生鼠脑皮质损伤。同时其研究发现 Apelin-36 干预后,大鼠运动功能以及学习记忆能力得到提高,脑梗死面积减少,神经细胞得到了保护。Qiu 等^[13]发现低剂量的 Apelin-36 可以减轻缺血性脑卒中大鼠应激相关的凋亡。O'Donnell 等^[14]发

现,在培养的海马原代神经元中,经 Apelin(-13、-17、-36)干预后,Akt 磷酸化(p-Akt)水平显著升高。通过 Apelin-13 及 Apelin-36 干预后,海马原代神经元中磷酸化 Raf(p-Raf)、磷酸化 ERK-1(p-ERK-1)及磷酸化 ERK-2(p-ERK-2)表达增加,其中 p-ERK-1 和 p-ERK-2 的增加甚至可高达 20~25 倍。通过诱导海马神经元中 Akt 和 Raf/ERK-1/2 的磷酸化,N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDA)兴奋性神经毒性受到抑制,同时也对海马神经元具有保护作用。Sakamoto 等^[15]研究发现,Apelin-36 能够抑制 NMDA 诱导的视网膜神经节细胞的死亡。Apelin-36 可通过增加心肌收缩力、升高血压、保障血供,减轻海马区神经细胞的水肿及死亡,促进受损神经细胞的修复,起到保护学习记忆能力的作用,但目前具体机制尚未完全阐明,有待进一步探索。最新研究发现缺血性脑卒中可导致大鼠脑组织细胞内质网应激的发生,同时推测该现象与脑卒中引起的钙离子超载有关^[16]。钙离子超载引起细胞凋亡,是缺血-再灌注损伤的主要机制之一^[1]。人为加入 Apelin-36 干预后,钙离子载体对 CHOP 和 GRP78 表达的激活被明显抑制。结果显示 Apelin-36 可明显抑制钙离子超载导致的内质网应激作用,从而可能有助于改善缺血性脑卒中导致的神经损伤,起到神经保护的作用^[16]。

2.4 代谢综合征

Apelin-36 广泛分布于下丘脑室上核、室旁核等中枢神经系统和脂肪组织、胃肠道等外周组织^[2],可与胰岛素相互影响,共同调节血糖,近些年来在摄食、肥胖、糖脂代谢等代谢综合征方面的作用备受关注。胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是指胰岛素靶器官对内源性或外源性的胰岛素的敏感性下降。Apelin 蛋白参与糖尿病的发病机制,可能与胰岛素抵抗有关^[17]。Apelin-36 可以降低大鼠葡萄糖刺激的 INS 分泌,降低肥胖糖尿病大鼠的胰岛功能。有研究认为,Apelin 蛋白通过细胞膜上的两种 G 蛋白(Gi、Gq)、单磷酸腺苷活化蛋白激酶介导的信号通路及磷脂酰肌醇 3 激酶/丝氨酸苏氨酸蛋白激酶途径来增加周围组织的葡萄糖摄取并增加胰岛素敏感性。研究发现 Apelin-36 与妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)有关。GDM 指妊娠后发生的糖耐量异常。Apelin-36 水平与胰岛素抵抗及胰岛细胞功能受损有关,而 IR 和胰岛细胞功能受损对 GDM 的发生有重要意义。

GDM 患者 Apelin-36 水平的增加可能是因为 IR 和高胰岛素血症状态下的脂肪细胞分泌了大量的 Apelin 前体。Apelin-36 水平升高或许与 GDM 患者胎盘分泌 Apelin 前体肽过多有关。大部分 GDM 患者都具有胎盘组织比正常孕妇体积大这一特点。在动物试验中,高脂饲养的胰岛素抵抗大鼠检测指标相关性分析发现血清 Apelin-36 与基础胰岛素、游离脂肪酸、附睾脂肪质量指数呈正相关。对多囊卵巢综合征患者血浆评估结果发现患者维生素 D 水平越低,胰岛素抵抗越明显,血清中的 Apelin-36 水平越高^[18]。辛伐他汀可使 3T3-L1 脂肪细胞中 Apelin mRNA 表达减少,并表现出药物浓度依赖性,这可能与辛伐他汀的抗炎作用有关。

2.5 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征是一种最常见的睡眠呼吸病,且其发病率有增高的趋势。蒋贵平等^[19]的研究显示可根据患者血清 Apelin-36 水平初步估计阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者的严重程度。

2.6 呼吸窘迫综合征

在呼吸窘迫综合征模型大鼠实验中发现血浆、肺、支气管肺泡灌洗液的 Apelin-36 均高于正常水平^[20]。目前具体机制尚不明。

2.7 人类免疫缺陷病毒感染

研究表明,Apelin-36 在抑制人类免疫缺陷病毒侵袭中具有较重要的作用,但其机制不明^[21]。

3 结语与展望

Apelin-36 的功能较多,可影响血压、血糖,保护神经、心血管系统,维持机体的稳态,而其中的机制并未完全阐明。Apelin-36 水平与高血压、心肌缺血、呼吸窘迫综合征、糖尿病、多囊卵巢综合征等多种疾病有密切关系,这对于疾病的临床治疗及康复有重要的意义。此外,Apelin-36 在再灌注和体外循环的表现提示其在临床应用有着重要的作用和广泛的发展前景。目前 Apelin-36 对于中枢系统的再灌注损伤仍属于较少研究的领域,深入探索其生理作用及机制,可为临床应用于脑卒中等疾患的急救与康复提供了新思路。

参考文献:

- [1] Chung JW, Ryu WS, Kim BJ, et al. Elevated calcium after acute ischemic stroke: association with a poor short-

- term outcome and long-term mortality [J]. J Stroke, 2015, 17(1): 54-59. DOI:10. 5853/jos. 2015. 17. 1. 54.
- [2] Hosoya M, Kawamata Y, Fukusumi S. Molecular and functional characteristics of APJ. Tissue distribution of mRNA and interaction with the endogenous Lignd apelin[J]. J Biol Chem, 2000, 275: 21061-21067. DOI: 10. 1074/jbc. M908417199.
- [3] Galon-Tilleman H, Yang H, Bednarek MA, et al. Apelin-36 Modulates Blood Glucose and Body Weight Independently of Canonical APJ Receptor Signaling[J]. J Biol Chem, 2017, 292(5): 1925-1933. DOI: 10. 1074/jbc. M116. 748103.
- [4] Tatemoto K, Takayama K, Zou M X, et al. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism [J]. Peptides, 2001, 99(2-3): 87-92. DOI:10. 1016/S0167-0115(01)00236-1.
- [5] 黄澄渊, 余明众, 林丽明等. 代谢综合征患者血清 Apelin-36 水平及其与血管紧张素转换酶 2 的相关性[J]. 中华高血压杂志, 2017, 25(05): 441-445.
- [6] Folino A, Montarolo PG, Samaja M, et al. Effects of apelin on the cardiovascular system[J]. Heart Fail Rev, 2015, 20(4): 505-518. DOI: 10. 1007/s10741-015-9475-x.
- [7] Yamamoto T, Habata Y, Matsumoto Y, et al. Apelin trans-genie mice exhibit a stance against diet-induced obesity by increasing vascular mass and mitochondrial biogenesis in skeletal muscle[J]. Biochim Biophys Acta, 2011, 1810(9): 853-862. DOI:10. 1016/j. bbagen. 2011. 05. 004.
- [8] Pisarenko O, Shulzhenko V, Studneva I, et al. Structural apelin analogues: mitochondrial ROS inhibition and cardiometabolic protection in myocardial ischaemia reperfusion injury[J]. Br J Pharmacol, 2015, 172(12): 2933-2945. DOI:10. 1111/bph. 13038.
- [9] Jia YX, Pan CS, Zhang J, et al. Apelin protects myocardial injury induced by isoproterenol in rats[J]. Regul Pept, 2006, 133(1-3): 147-154. DOI: 10. 1016/j. reg-pep. 2005. 09. 033.
- [10] Novakova V, Sandhu GS, Dragomir-Daescu D, et al. Apelinergic system in endothelial cells and its role in angiogenesis in myocardial ischemia[J]. Vascu Pharmacol, 2016, 76: 1-10. DOI:10. 1016/j. vph. 2015. 08. 005.
- [11] Wu Y, Wang X, Zhou X, et al. Temporal Expression of Apelin/Apelin Receptor in Ischemic Stroke and its Therapeutic Potential[J]. Front Mol Neurosci, 2017, 10: 1. DOI:10. 3389/fnmol. 2017. 00001.
- [12] Gu Q, Zhai L, Feng X, et al. Apelin-36, a potent peptide, protects against ischemic brain injury by activating the PI3K/Akt pathway [J]. Neurochem Int, 2013, 63(6): 535-540. DOI:10. 1016/j. neuroint. 2013. 09. 017.
- [13] Qiu J, Wang X, Wu F, et al. Low Dose of Apelin-36 Attenuates ER Stress-Associated Apoptosis in Rats with Ischemic Stroke[J]. Front Neurol, 2017, 8: 556. DOI:10. 3389/fneur. 2017. 00556.
- [14] O'Donnell L A, Agrawal A, Sabnekar P, et al. Apelin, an endogenous neuronal peptide, protects hippocampal neurons against excitotoxic injury[J]. J Neurochem, 2007, 102(6): 1905-1917. DOI:10. 1111/j. 1471-4159. 2007. 04645. x.
- [15] Sakamoto K, Murakami Y, Sawada S, et al. Apelin-36 is protective against N-methyl-D-aspartic-acid-induced retinal ganglion cell death in the mice[J]. Eur J Pharmacol, 2016, 791: 213-220. DOI:10. 1016/j. ejphar. 2016. 08. 036.
- [16] 王鑫, 仇键, 王帅等. Apelin-36 对神经细胞钙超载导致内质网应激的抑制作用[J]. 济宁医学院学报, 2017, 40(5): 313-317.
- [17] Galedari M, Azarbayjani MA, Peeri M. Effects of type of exercise along with caloric restriction on plasma apelin 36 and HOMA-IR in overweight men[J]. Sci Sports, 2017, 32(4): e137-e145. DOI:10. 1016/j. scispo. 2016. 12. 002.
- [18] Emel KC, Yaprak EU, Nagihan S, et al. Is there association between vitamin D levels, apelin 36, and visfatin in PCOS[J]. Gynecol Endocrinol, 2016, 32(5): 386-389. DOI:10. 3109/09513590. 2015. 1124260.
- [19] 蒋贵平, 李丽. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与脂肪因子 Apelin-36 的相关研究[J]. 医学综述, 2015, 21(04): 763-764.
- [20] Fan XF, Xue F, Zhang YQ, et al. The Apelin-APJ Axis Is an Endogenous Counterinjury Mechanism in Experimental Acute Lung Injury[J]. Chest, 2015, 147(4): 969-978. DOI:10. 1378/chest. 14-1426.
- [21] 王才进, 虞君, 翟魁敏, 等. 盐敏感性高血压患者血浆 apelin 水平变化及其意义[J]. 中华高血压杂志, 2016, 24(2): 181-184.

(收稿日期 2018-01-03)
(本文编辑:石俊强)