

Apelin-APJ系统与心血管疾病

谢秀峰¹, 崔晓迎¹, 陈凤英², 唐朝枢²

(1 内蒙古医学院附属医院急救中心, 内蒙古呼和浩特市 010050)

2 北京大学基础医学院生理学与病理生理学系, 北京市 100083)

[关键词] 内科学; Apelin APJ受体; 心血管疾病

[摘要] APJ是一种孤儿 G 蛋白偶联受体, 自从其内源性配基 Apelin 被发现后, Apelin-APJ 系统参与了广泛的生理过程, 在心血管系统方面的效应如调节血压、增强心肌收缩力、调节水盐代谢平衡, 从而参与心功能衰竭、心肌肥大、冠心病及糖尿病等疾病的发生和发展, Apelin-APJ 系统有望成为临床上新的治疗靶点。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Apelin 是新近发现的一种调节肽, 具有调节血压、增强心肌收缩力、调节水盐代谢平衡、介导免疫反应及参与肥胖、糖尿病和动脉粥样硬化等多种生物学效应, 其生物学功能的相应机制正在研究之中。Apelin-APJ 系统在心血管方面的作用越来越受到人们的关注, 现就 Apelin-APJ 系统生物学功能及相应作用机制的最新研究进展作一综述。

1 Apelin 和 APJ 的发现

APJ(血管紧张素受体相关的受体蛋白)是一种 G 蛋白偶联受体。O'Dowd 于 1993 年在人类基因中首次识别, 由于当时未发现其内源性配基, 所以称之为孤儿 G 蛋白偶联受体。直至 1998 年, Tatemoto 等用反向药理学的方法从牛胃的分泌物中提取并纯化其内源性配基 Apelin。人类 Apelin 定位于染色体 xq25-26.1, 其 mRNA 长度为 2 673 bp。Apelin 的前体蛋白含 77 个氨基酸, 在不同物种间 Apelin 的前体蛋白有高度的保守性。

Apelin 和 APJ mRNA 广泛分布在中枢神经系统不同区域及周围组织器官如心血管系统、肺、肝、肾及肠道等处。Apelin 在心脏组织及脉管系统中广泛分布, 推测 Apelin 和 APJ 受体可能参与心血管系统多种疾病的发生和发展。另外, Apelin 作为新的心血管活性肽, 与血管紧张素^①(angiotensin^①, Ang^①)具有高度同源性, 成为肾素-血管紧张素系统新的组分, Apelin 和 Ang^①均为新近发现的血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE)2 型(ACE2)的作用底物。研究显示 ACE2 可作用于 Apelin-13 和 Apelin-36 产生更小的片段 Apelin 和 Ang^①。两者作用不同模型中, 如 Apelin 具有扩张血管和降血压的作用, 而 Ang^①则具有强烈收缩血管的作用, 二者及其受体相互作用共同参与多种疾病的病理生理过程。Ang^①和血管紧张素^②(Ang^②)都有增

加抗利尿激素释放和升高血压的作用, Apelin 有降低抗利尿激素的全分泌, 有利尿的作用^[1]。Apelin 不仅参与血压的调节, 在体内有内皮依赖性血管扩张作用, 对离体心脏有正性肌力作用, 而且在心功能衰竭循环变化时 Apelin 浓度也有变化。另外, Apelin 作为一种脂肪因子, 还参与动脉粥样硬化、肥胖及糖尿病等多种疾病的病理生理学变化。

2 Apelin 的生物学效应

2.1 调节血压

Apelin 作为一种心血管活性肽参与血压的调节。Apelin-APJ 系统有调节血管内径的作用^[2], 而且, Apelin 可减少抗利尿激素的分泌, 它是抗利尿激素利尿作用的天然抑制剂, 这些作用可能与其调节血压有关^[3]。Lee 等^[4]报道, 给 Wistar 大鼠静脉注射 Apelin 后, 血压立即出现显著改变, 收缩压下降 10.0 ± 1.9 mmHg, 舒张压下降 13.0 ± 2.8 mmHg。这种效应可持续一段时间, 且对心率影响甚微。研究发现 APJ 基因缺陷小鼠的基础血压与野生型小鼠相当, 静脉注射 Apelin 后野生型小鼠和自发性高血压大鼠的血压均下降, 但是 APJ 基因缺陷小鼠的血压却无明显变化。用一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)抑制剂预处理后, Apelin 诱导的降血压效应被取消, 说明 Apelin 通过与 APJ 受体结合发挥降压的作用, 同时刺激 NOS 使一氧化氮(nitric oxide, NO)合成增加来发挥降压作用。Ellinor 等^[4]通过 73 例心房颤动患者和 73 例正常人的研究表明, 血浆 Apelin 水平与收缩压成负相关($r = -0.21, P < 0.05$)。国内 Jia 等^[6]证实 Apelin 通过 L-精氨酸/NOS/NO 途径扩张血管。另外, Apelin 可直接通过腺苷酸环化酶(adenyl cyclase, AC)降低 cAMP 水平导致血压下降。Iturrio 等^[7]通过研究 CHO 细胞, 发现不同长度的 Apelin 片段和 Apelin 受体结合能力及诱导 Apelin 受体细胞内在化作用不同。对血压正常的 Wistar Kyoto 鼠, 分别静脉注射不同长度片段的 Apelin 显示, 在体外不能诱导 Apelin 受体内在化的 Apelin 片段虽然能激活其受体和 G 耦联, 但不能发挥降压的作用, 因此认为 Apelin 降压作用与其受体的胞吞作用有关, 这种胞吞作用将被作为激活第二次胞内信号

[收稿日期] 2008-05-19 [修回日期] 2008-09-22

[基金项目] 2006 年自治区 I 类科研项目(2006027)

[作者简介] 谢秀峰, E-mail 为 xxfj1002@yahoo.com.cn。通讯作者陈凤英, 博士, 副主任医师, 研究方向为冠心病的诊断与治疗, E-mail 为 fychen627@sohu.com。唐朝枢, 硕士, 博士研究生导师。

转导途径所需要。Hashimoto等^[8]发现,在体内外 Apelin有调节肌凝蛋白轻链磷酸化的作用,这种效应是 Apelin介导血管收缩的主要机制。在临床前的研究中 Apelin有扩张动脉和静脉的作用。通过 24个自愿者评估 Apelin对血管的作用,结果是 Apelin的 2个亚型 Apelin-13和 Apelin-36对手背静脉直径无明显作用,2个亚型都可导致前臂阻力血管可逆性扩张^[9]。推断在人体内虽然 Apelin对静脉管径无明显作用,但是 Apelin在人体内导致 NO 依赖性动脉扩张,显示 Apelin-APJ系统在心血管平衡中的优点。

2.2 调节心肌收缩力

Apelin在心血管系统及心肌细胞中的表达说明它可以旁分泌、自分泌的形式直接对心脏发挥作用。Szokodi等^[10]研究发现,离体的大鼠心脏中注入 Apelin 0.01~10 nmol可诱导心脏的正性肌力作用,且呈剂量依赖性,蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)可使细胞膜上钠氢交换体 (NHE)及反式钠钙交换体 (NCX)磷酸化,而 NHE的抑制剂 MIA及 NCX的抑制剂 KB-K7943均能抑制 Apelin的正性肌力作用,提示 Apelin正性肌力作用可能与激活磷脂酰肌醇 (phosphatidylinositol PI)、C-PCK途径和内膜下 NHE与 NCX有关。另外, Farkasfalvi等^[11]研究 Apelin在心肌收缩力及电生理活动方面的结果显示,Apelin(1 nmol)对正常和心衰的心肌都有明显增加肌小节缩短的作用,其机制可能为 Apelin显著激活肌膜上的 NHE并增加细胞内 pH值,而且 Apelin(10 nmol)对孵育新生鼠的心肌细胞层有增加其传导速率的作用。试验表明 Apelin可直接提高心肌细胞的动作电位,增强心肌收缩。另有试验证明 Apelin通过影响肌质网钙离子容量,而增加 NCX的活性进而增强心肌收缩力^[12]。

3 Apelin与心血管疾病

3.1 Apelin与心功能衰竭

有研究显示充血性心功能衰竭组血浆 Apelin水平明显高于正常对照组,且心功能衰竭重者其水平较高,经过治疗好转后 Apelin水平又较治疗前明显下降,故认为 Apelin在心功能衰竭发展过程中对心功能起一定保护作用,而血浆 Apelin水平可作为观察心功能衰竭治疗效果的一项指标。另外,心功能衰竭患者在给予左心室辅助装置 (LVAD)后它将左心的血引入主动脉,以减少左心室的前后负荷,从而使左心室的收缩功能减小,同时保证体内主要血管的供血,比较心功能衰竭患者植入 LVAD前失代偿状态和 LVAD植入后代偿状态的心脏组织中 Apelin和 APJ的水平,发现植入后患者 Apelin和 APJ均明显增加,提示 Apelin的储备可能改善预后^[13]。同样, Afturi等^[14]发现对 Lewis鼠结扎前降支所致的心功能衰竭模型中,6周后体外给与 Apelin-13灌注并行心脏移植后 Western blot及酶联免疫分析发现总的 Apelin蛋白水平在缺血性心功能衰竭中用两种方法检测都升高。提示在缺血性心功能衰竭中总的 Apelin和 APJ受体水平代偿性增加。相反, Iwanaga等^[15]采用 Dahl鼠模型研究发现,在代偿性心肌肥大阶段,Apelin及受体 APJ mRNA与对照组相比无明显改变,在心功能衰竭阶段则显著下降(分别

下降 72%和 57%),并推测在实验组(心功能衰竭中)Apelin系统的下调可能受 Ang^②-ACE系统的调节,使用肾素-血管紧张素抑制剂可能通过提高心功能衰竭心脏中 Apelin储备来发挥保护心脏的作用。动物实验和人体试验研究表明,Apelin可能通过拮抗 Ang^②的有害作用而在心功能衰竭的发病机制中发挥重要作用^[16]。目前在人体研究中的资料比较局限,但是慢性心功能衰竭患者中 Apelin-APJ表达的变化和临床前动物模型的结果一致^[17]。Jia等^[18]给鼠皮下注射高浓度的异丙醇致心肌损伤后引起心功能衰竭,测得 Apelin的含量在血浆、动脉及左心室肌中分别下降 27%、30%和 25%,损伤心肌中 Apelin和 APJ mRNA水平也显著下降,而当给予外源性 Apelin后,心功能衰竭和心肌损伤减轻,提示 Apelin可能具有心脏保护作用。

3.2 Apelin与冠心病

冠心病是一种慢性炎症性疾病,多种因素参与其病理生理学过程。其中细胞因子在其中发挥重要作用。Apelin作为一种新的血管活性肽,同时也是一种脂肪分泌因子(脂肪素)。有研究显示血浆 Apelin在初发糖尿病和未治疗的 2型糖尿病患者中浓度下降,推测 Apelin的下调可能参与显性糖尿病,也可能与动脉粥样硬化有关^[19]。在动脉粥样硬化的病理生理过程中,肾素-血管紧张素系统扮演重要角色。研究^[20]显示,在载脂蛋白 E基因敲除鼠,外源性 Ang^②诱导动脉粥样硬化和腹主动脉瘤的形成,若同时灌注 Apelin则能取消这种作用,进一步灌注 NOS抑制剂能阻断 Apelin下调动脉粥样硬化的作用,推测 Apelin-APJ通路能阻止 Ang^②对血管病变的作用。通过高胆固醇饮食建立的动脉粥样硬化鼠模型比较,Apelin-APJ系统调节血管组织的氧化应激反应,推测经高胆固醇饮食所致的动脉粥样硬化过程中 Apelin是关键因子,APJ缺乏是预防氧化应激所致动脉粥样硬化的措施^[21]。Simpkin等^[22]用吡齿动物复制缺血/再灌注损伤模型后,用 Apelin-13和 Apelin-36在体外分别降低梗死面积约 39.6% ($P < 0.01$)和 26.1% ($P < 0.05$);在体内 Apelin-13和 Apelin-36分别降低梗死面积约 43.1% ($P < 0.01$)和 32.7% ($P < 0.05$),以上研究显示 Apelin直接对心肌产生保护作用,其机制可能涉及再灌注损伤补救酶途径和丝裂原激活蛋白途径。另外有研究显示,Apelin-13可改善缺血再灌注心脏收缩和舒张性,可能通过增加清除氧自由基的能力拮抗心肌缺血/再灌注损伤。同样,缺血再灌注模型试验夹闭左主干 35 min再用外源性 Apelin灌注 120 min能减小梗死面积,且不受磷脂酰肌醇 3激酶抑制剂影响^[23],推测 Apelin可能作为一种重要的心血管调节剂,在心肌缺血后快速上调,但具体机制有待进一步研究。

3.3 Apelin与心肌肥大

研究发现,在肥大心肌中,APJ的内源性配基 Apelin减少。另外,余洋等^[24]发现,体外培养 Sprague-Dawley 乳鼠心肌细胞,Ang^②单独作用可引起心肌细胞直径、表面积及蛋白质含量显著增加,在 Ang^②基础上联合应用 Apelin-13当 Apelin-13为 1 μmol/L时,Ang^②促心肌肥大的作用被抑制,其细胞培养液中 NO 含量增加,发现 NO 可抑制心肌细胞肥

大, 机制可能为激活心肌细胞中的内皮性 NOS (eNOS), 促进 NO 合成, 进而抑制 Ang^②促心肌细胞肥大作用。

3.4 Apelin与肥胖及糖尿病

研究发现肥胖患者血浆 Apelin 浓度显著高于正常人, 提示 Apelin 可能参与脂肪代谢调节。有研究发现, 肥胖患者的基础血浆 Apelin 水平明显高于对照组, 且与体质指数正相关 ($r=0.778, P<0.0001$), 表明 Apelin 和肥胖显著相关, 且 Apelin 可抑制高血糖引起的胰岛素分泌。Apelin 在无脂肪和肥胖的鼠中都有调节脂肪和脂质代谢的作用, 经 Apelin 处理的鼠体温升高, 氧消耗增加, 呼吸商降低^[25]。但是糖尿病和未治疗的 2 型糖尿病患者血浆 Apelin 含量下降。另外, 和对照组相比, 脓毒症患者血浆封闭 Apelin 水平明显升高, 且不同病程阶段 Apelin 含量也有差别, 而脓毒症休克患者较脓毒症患者血浆 Apelin 水平要高^[26]。肝脏选择性 Apelin 系统的激活作用、受体封闭所致的减轻肝脏纤维化及血管异生作用、增强心血管系统及排泄功能, 可能为肝脏疾病提供一个新的治疗靶点^[27]。令人诧异的是, 有研究表明 Apelin 通过血管内皮的旁分泌作用发挥强有力的肿瘤性血管异生的激活作用, 但还缺乏足够的动物实验和临床试验^[28]。

4 小结和展望

从发现 Apelin-APJ 系统以来, 国内外大量试验研究显示, Apelin 参与心血管功能调节、体液平衡、血管形成和细胞增殖, 尤其是在心血管方面的研究较多, 但是大部分试验为动物实验, 临床试验所占比例甚微。而 Apelin 许多潜在的功能仍尚未明确, 并且其在体外实验及动物实验中已证实的功能及其机制也有待于阐述。高血压、糖尿病及冠心病严重危害人类健康, Apelin 和 APJ 受体共同参与这些疾病的病理生理过程, 进一步研究的结果可能对上述疾病的治疗有策略性的转变, 例如 Apelin 作为肾素-血管紧张素新成员, 肾素有扩张血管引起血压下降的作用, 而 Ang^②则有显著缩血管效应, 目前肾素-血管紧张素受体拮抗剂临床上已被广泛应用于高血压、心功能衰竭及冠心病等疾病的治疗, 进一步推测 Apelin 也可能作为新的靶点应用于临床实践中。在以后的研究中, 能否克服 Apelin-APJ 系统的缺陷而发挥其积极的作用应用在临床中还需要大量的研究。

[参考文献]

[1] Llorens-Cortes C, Kordon C. Jacques benoit lecture the neuroendocrine view of the angiotensin and apelin systems [J]. *J Neuroendocrinol* 2008 **20** (3): 279-289

[2] Kiloya H, Ueno M, Yamada Y, et al. Spatial and temporal role of the apelin-APJ system in the caliber size regulation of blood vessels during angiogenesis [J]. *EMBO J* 2008 **27** (3): 522-534

[3] Llorens-Cortes C, Kordon C. Jacques Benoit lecture the neuroendocrine view of the angiotensin and apelin system [J]. *J Neuroendocrinol* 2008 **20** (3): 279-289

[4] Lee DK, Cheng R, Nguyen T, et al. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor [J]. *J Neurochem* 2000 **74** (3): 34-41

[5] Ellnor PT, Low AF, Macrae CA. Reduced apelin levels in lone atrial fibrillation [J]. *Eur Heart J* 2006 **27** (2): 222-226

[6] Jia YX, Lu ZF, Zhang L, et al. Apelin activates L-arginine/nitric oxide synthase/nitric oxide pathway in rat aortas [J]. *Pptides* 2007 **28**

(10): 2023-2029

[7] Iurriso ZX, Einessari S, Demota N, et al. Functional dissociation between apelin receptor signaling and endocytosis: implications for the effects of apelin on arterial blood pressure [J]. *Archmal* 2007 **100** (8): 704-708

[8] Hashino T, Kohara M, Ishida J, et al. Apelin stimulates myosin light chain phosphorylation in vascular smooth muscle cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006 **26** (6): 1267-272

[9] Japp AG, Guden NL, Amer DA, et al. Vascular effects of apelin in vivo in man [J]. *J Am Coll Cardiol* 2008 **52** (11): 908-913

[10] Szokodi L, Tavi P, Foldes G, et al. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility [J]. *Circ Res* 2002 **91** (5): 434-440

[11] Farkasfalvi K, Stagg MA, Coppin SR, et al. Direct effects of apelin on cardiomyocyte contractility and electrophysiology [J]. *Biochim Biophys Res Commun* 2007 **357** (4): 889-895

[12] Wang C, Du JF, Wu F, et al. Apelin decreases the SR Ca²⁺ content but enhances the amplitude of [Ca²⁺]_i transient and contractions during twitches in isolated rat cardiac myocytes [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008 **294** (6): H2540-546

[13] Chen MM, Ashley EA, Deng DX, et al. Novel role for the potent endogenous inotrope apelin in human cardiac dysfunction [J]. *Circulation* 2003 **108** (12): 1432-439

[14] Aftiri E, Morine KJ, Liao GP, et al. Ischemic heart failure enhances endogenous myocardial apelin and APJ receptor expression [J]. *Cell Mol Biol Cett* 2007 **12** (1): 127-138

[15] Iwanaga Y, Kohara 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** (5): 798-806

[16] Chandrasekaran R, Dar O, McDonagh T. The role of apelin in cardiovascular function and heart failure [J]. *Eur J Heart Fail* 2008 **10** (8): 725-732

[17] Japp AG, Newby DE. The apelin-APJ system in heart failure: pathophysiological relevance and therapeutic potential [J]. *Biochim Pharmacol* 2008 **75** (10): 1882-892

[18] Jia YX, Zhang J. Apelin protects myocardial injury induced by isoproterenol in rats [J]. *Regul Pept* 2006 **133** (1-3): 147-154

[19] Erdem G, Dogru T, Tasci I, et al. Low plasma apelin levels in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008 **116** (5): 289-292

[20] Chun HJ, Ali ZA, Kojima Y, et al. Apelin signaling antagonizes Ang II effects in mouse models of atherosclerosis [J]. *J Clin Invest* 2008 **118** (10): 3343-354

[21] Hashimoto T, Kohara M, Inai N, et al. Requirement of apelin-apelin receptor system for oxidative stress-linked atherosclerosis [J]. *Am J Pathol* 2007 **171** (5): 1705-712

[22] Simpkin JC, Yildirim DM, Davidson SM, et al. Apelin-13 and apelin-16 exhibit direct cardioprotective activity against ischemia reperfusion injury [J]. *Basic Res Cardiol* 2007 **102** (6): 518-528

[23] Klein M, Baxter GF. Apelin reduces myocardial reperfusion injury independently of PI3K/Akt and P70S6 kinase [J]. *Regul Pept* 2008 **146** (1-3): 271-277

[24] 余洋, 黄德嘉. Apelin对心肌肥大的影响 [J]. *Chin Heart* 2006 **18** (2): 185-189

[25] Higuchi K, Masaki T, Gotoh K, et al. Apelin, an APJ receptor ligand, regulates body adiposity and favors the messenger ribonucleic acid expression of uncoupling proteins in mice [J]. *Endocrinology* 2007 **148** (6): 2690-697

[26] Chen XY, Liu XM, Feng LL, et al. Changes and clinical significance of serum apelin in patients with severe sepsis and septic shock [J]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2008 **30** (2): 131-135

[27] Principe A, Melgar-Leanes P, Fernandez-Vazquez G, et al. The hepatic apelin system: a new therapeutic target for liver disease [J]. *Hepatology* 2008 **48** (4): 1193-201

[28] Sorli SC, LeGonidec S, Knäuper R, et al. Apelin is a potent activator of tumour neoangiogenesis [J]. *Oncogene* 2007 **26** (55): 7692-699

(此文编辑 许雪梅)