

Apelin/APJ 系统与血管发生

廖慧颖 综述, 游咏 审校

(南华大学附属第一医院神经内科, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] Apelin/APJ; G 蛋白偶联受体; 血管发生; 内皮细胞

[摘要] Apelin/APJ 系统是一种新型 G 蛋白偶联受体系统, 在人与动物的多种组织中广泛表达。Apelin/APJ 系统可影响哺乳动物的许多生物学特性, 包括神经内分泌系统、心血管系统等。血管发生是指在已有血管的基础上依赖于内皮细胞, 以出芽方式增殖、迁移并相互联结形成血管内膜腔, 最终形成新血管的过程。血管发生在血管生理和病理条件下发挥着重要的作用, 文章就近年来 Apelin 在血管发生研究方面所取得的进展做一综述。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Apelin/APJ System and Angiogenesis

LIAO Hui-Ying, and YOU Yong

(Department of Neurology, the First Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] Apelin/APJ; G-Protein-Coupled Receptor; Angiogenesis; Endothelial Cells

[ABSTRACT] Apelin/APJ system, a new G-protein-coupled receptors (GPCR) system, is wide distributed in human and animal tissues. Apelin/APJ system could affect many mammalian biological characteristics, including the neuroendocrine system, cardiovascular system and so on. Angiogenesis is described as the sprouting of new capillaries from existing microvessels. Its process is dependent on the proliferation, migration, and capillary-like tube formation of vascular endothelial cells, which plays a critical role in physiological and pathological conditions. Here, we reviewed the function of Apelin in the angiogenesis.

Apelin 最早是从牛胃中分离出来的^[1], 在组织中广泛表达, 包括心血管系统、神经系统等^[2]。它的 G 蛋白耦联受体 APJ, 是一种与血管紧张素 I 型受体蛋白相似的蛋白。伴随组织中广泛分布的 Apelin/APJ 信号, 药理学研究发现了 Apelin 的生理学功能。在心血管系统中, Apelin 可调节心肌收缩力和降低动脉血压^[3]。但 Apelin 的这种短暂性降压却在 APJ 缺乏的小鼠中无法发挥作用^[4]。在中枢神经系统中, Apelin 能够调节体液平衡^[2]、摄食^[5], 并参与应激以及痛觉的调制^[6]等生理作用。

Apelin mRNA 和 APJ mRNA 在血管系统高表达, 尤其在 endothelial 细胞中^[7]。Apelin 样免疫反应在鼠和人的内皮细胞中均有发现。APJ 的表达明显限制脉管系统中早期的内皮细胞和内皮前体细胞生长, 与此同时, 在成熟的器官和组织中亦有 APJ 的转录表达, 它在肺、心

脏、肾以及在神经系统中也有高表达^[2]。除此之外的研究表明 APJ 在内皮细胞中表达并覆盖人脉管系统, 中介并维持和调节血管的功能。Cox 等^[8]人在他们的研究中指出 Apelin 在正常和病理条件下血管生成中发挥着重要作用并且参与蛙胚正常的血管生长。这些研究表明 Apelin/APJ 信号在内皮细胞中可能具有重要的功能性作用; 血管发生与内皮细胞密切相关, 它主要依赖于内皮细胞以出芽方式增殖、迁移并相互联结形成血管内膜腔, 最终形成新的血管。由此可见, Apelin 在血管发生中可能具有重要的作用。

1 Apelin/APJ 在组织血管发生中的作用

1.1 Apelin/APJ 与视网膜组织

目前, Apelin/APJ 系统的研究主要集中在视网

[收稿日期] 2013-06-25

[基金项目] 湖南省科技厅课题项目(2013FJ3133)和湖南省研究生科研创新项目(CX2013B399)

[作者简介] 廖慧颖, 硕士研究生, 主要研究方向为脑血管疾病及认知功能障碍, E-mail 为 695764259@qq.com。通讯作者游咏, 博士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事脑血管病及其认知功能障碍的发病机制和药物治疗的研究, E-mail 为 652797262@qq.com。

膜 Apelin/APJ 信号表达^[9]。研究表明,在视网膜血管形成过程中,APJ 是早期特定视网膜静脉的标记基因^[9],APJ 的 mRNA 与血管形成相关,APJ mRNA 追踪记录了表层脉管系统自内而外的扩展过程。但 Apelin 的 mRNA 只在形成血管的边缘表达上调,Apelin 基因缺如后,视网膜血管的形成延迟^[10]。进一步的研究提出,Apelin/APJ 系统在内皮细胞激活,最终可触发血管形成^[11]。在活体内,Apelin 能够促进视网膜细胞的增殖,且与糖尿病视网膜病变的发展有关^[12]。以上研究显示,Apelin/APJ 信号可能是视网膜血管的一种重要血管生成因子。综上所述,Apelin 参与病理性视网膜血管生成,它很可能成为治疗糖尿病视网膜血管病变和其他眼部疾病的一个新的靶点。

1.2 Apelin/APJ 与心脏组织

研究表明,在人心血管中,Apelin 表达受微血管内皮限制,Apelin 受体 Agtr1b 存在于内皮细胞中,在许多脉管系统的平滑肌细胞和心肌衰弱细胞中也有发现^[13]。Apelin 及其 Agtr1b 受体的正常表达对心脏的发育具有很大影响。此外,Apelin/APJ 对缺血性心脏病有保护作用,它在心肌梗死的缺血心肌中,通过增加血管生成发挥对心脏的保护作用^[14];此外,Apelin 还具有抗动脉粥样硬化作用^[15];与此同时,血清 Apelin 的降低是 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化的预警因子^[16]。左心室的 Apelin mRNA 在人慢性心肌衰竭或扩张性心肌病中的表达增加^[3]。这些研究表明 Apelin 在血管生成活性上具有作用,而血管生成的增加在心衰心肌的心肌重塑过程中起着重要的作用^[17]。在细胞发生的问题上,两个运用斑马鱼发展的实验,也证实了 Apelin 在心肌衰弱细胞和心肌发展中的作用^[18,19]。

1.3 Apelin/APJ 与脂肪组织

脂肪细胞存在 Apelin 及 APJ mRNA 的表达,在人和小鼠的成熟脂肪细胞产生和分泌 Apelin。Kunduzova 等^[20]发现 Apelin 在脂肪组织的功能性血管网发生过程中起着重要的作用,并且这种来源于脂肪组织的 Apelin 能够在缺氧的条件下表达上调。研究显示,用 Apelin-13 处理低氧条件下的间质干细胞将成为一种有效的治疗糖尿病的方法^[21]。此外,研究发现血浆胰岛素及肥胖均可上调 Apelin 的表达^[22],反之,Apelin 可以抑制胰岛素的分泌。并且 Apelin 可通过保护血管和淋巴管的完整性来抑制高脂饮食所致的肥胖^[23]。Dray 等^[24]通过体内外的基因途径和药理学证实,在正常小鼠中,外周急性静脉给予 Apelin 能够刺激比目鱼肌摄取葡萄糖;在肥

胖和胰岛素抵抗的小鼠中,Apelin 亦能够提高对胰岛素敏感组织葡萄糖的摄取。经侧脑室给予 Apelin,结果显示中枢 Apelin 通过一氧化氮(nitric Oxide, NO)途径调节葡萄糖的平衡,并指出这是一种新的病理生理机制,参与从正常状态至糖尿病状态的这一过程^[25]。可见,Apelin 可通过外周和中枢途径参与葡萄糖的代谢过程,从而来影响血管发生。

1.4 Apelin/APJ 与脑组织

在中枢神经系统疾病中,Apelin/APJ 系统在脑缺血敏感区,如海马、下丘脑和前脑基底核等部位有较多分布。针对难治性癫痫患者的研究显示,患者颞叶神经元 Apelin 表达增加^[26]。在肌萎缩性脊髓侧索硬化症(Amyotrophic lateral sclerosis, ALS)的 SOD1G93A 小鼠中,脊髓中 Apelin 明显增加,然而敲除 Apelin 基因的小鼠肌萎缩性 ALS 却进一步恶化^[27]。在脑缺血的研究中,Zeng 等^[28]研究了 Apelin 在大鼠皮层神经元原代培养的抗凋亡作用,他们将大鼠皮层神经元置于无血清培养基中,诱发细胞核碎裂和凋亡,用 Apelin-13 处理后,明显阻止了神经元的凋亡。在动物实验中,Khaksari 等^[29]人通过运用线栓法栓塞大鼠的大脑中动脉,制造局部大脑中动脉脑缺血模型,在脑缺血前经侧脑室给予 Apelin-13 进行干预,发现 Apelin-13 可减少脑梗死、脑水肿体积并可通过抗凋亡作用来保护缺血脑组织。此外,Apelin-36 可通过激活磷脂酰肌醇-3-激酶/丝苏氨酸蛋白激酶(phosphatidylinositol 3 kinase/serine-threonine kinase, P13K/Akt)信号通路减少 Caspase-3 和 Bax 的表达从而发挥对缺血性脑损伤的保护作用^[30]。这些结果均有力的说明了 Apelin 可能通过影响血管发生而对抗神经元的坏死和凋亡。

1.5 Apelin/APJ 与其他组织

在其他组织中,Apelin/APJ 系统也参与了血管发生。研究显示,在人成骨细胞中,Apelin 能够抑制细胞凋亡^[31],保护血管平滑肌细胞^[32]和鼠骨髓干细胞^[28],促进血管平滑肌细胞的增殖^[33]。Apelin/APJ 系统在门脉高压老鼠模型中能够调节内脏和门脉侧枝的血管形成^[34]。在肾缺血再灌注模型中,Apelin 联合瘦素可对抗肾脏缺血再灌注损伤,从功能上和组织上保护肾脏^[35],并且 Apelin 可延缓糖尿病肾病的进展^[36]。在肺组织中,Apelin 能够抑制肺动脉高压时肺动脉内皮细胞的凋亡^[37]。此外,研究发现,Apelin 信号与肿瘤的血管发生有关^[38],在人非小细胞型肺癌异种移植模型中,Apelin 基因转移能够明显刺激肿瘤细胞生长,并且可增加微脉管的

密度和直径^[39],且 Apelin 共轭脂质体将成为一种特定的内皮细胞肿瘤的药物运输系统^[40],靶向治疗肿瘤细胞。由此可知,Apelin 参与了许多组织的血管发生。

2 与 Apelin 血管发生可能相关的因子

有文献报道,在缺血性视网膜病变中,缺氧诱导因子表达上调。缺氧诱导因子是调节血管生成和血管生成相关因子基因表达中重要的转录因子^[41]。在 Apelin 启动子区域存在缺氧诱导因子的共有序列,缺氧可诱导 Apelin 的表达,调节血管增殖和血管再生^[42]。综上所述,缺氧诱导因子可能影响 Apelin 的血管生成。

除此之外,缺血性视网膜疾病如糖尿病视网膜病变,与病理性视网膜血管生成密切相关,这可能是由血管内皮生长因子和血管生成素引起的^[43]。在血管母细胞、内皮细胞和基因消除的大鼠实验中证实,血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor, VEGF-A) 是一种丝裂原蛋白,在胚胎血管发生中需要 VEGF-A 和高亲和力酪氨酸激酶。VEGF 信号通路在病理性血管生长中发挥着重要作用。很大比例的人肿瘤中,VEGF 高表达^[38]。研究发现 Apelin 联合血管内皮生长因子,可诱发内皮细胞的增殖和聚集^[44],并且 Apelin 引起细胞增殖是没有 VEGF 和成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 参与的^[8]。然而,在敲除 Apelin 的小鼠中视网膜血管的生长出现延迟,对血管内皮生长因子的血管反应降低。Apelin 在敲除基因的小鼠血管发生中没有作用,而在 Apelin 敲除小鼠中,参与 VEGF 和 FGF 的血管反应表明,Apelin 影响 VEGF 或 FGF 对血管的反应^[9]。

3 与 Apelin 血管发生可能相关的机制

Foussal 等^[45]人的研究指出,Apelin-13 能够增加过氧化酶的活性,减少血浆脂质过氧化氢的生成,并且 Apelin 可通过减少活性氧和丙二醛的含量以及大鼠心肌细胞中乳酸脱氢酶的溢出^[46],来对抗毒性损伤。Apelin 通过 P13K/Akt/eNOS (endothelial nitric oxide synthase, 即内皮型一氧化氮合酶) 和细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 信号通路对心肌缺血再灌注损伤发挥保护作用^[47]。根据 Li 等^[33]人的研究,Apelin 通过

Jagged-1/Notch 3 信号转导通路调节 CyclinD1 的表达来影响血管平滑肌细胞的增殖。此外,Apelin 可通过阻断巨噬细胞渗透性来阻止主动脉瘤的形成^[48]。这些结果显示,Apelin 可通过相关分子机制及途径影响心肌的生理病理性血管生成。Apelin-13 的抗炎反应,减少炎症因子如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的 mRNA 水平,也能减少培养的平滑肌细胞和纤维母细胞的炎症递质水平^[48]。并且 Apelin 能够通过减少活性氧的产生、线粒体去极化、细胞色素 C 释放、Caspase-3 的激活和由 N-甲基-D-天门冬氨酸 (N-methyl-D-aspartate, NMDA) 诱发的细胞内钙离子的增加来对抗 NMDA 中介的兴奋性毒性,从而保护皮层神经元和海马神经元^[49,50]。通过以上研究可知,Apelin 血管发生作用可能与 Apelin 对抗 NMDA 受体细胞毒性、减少活性氧的产生和调节 P13K/Akt/eNOS 和 ERK 信号通路阻断程序性细胞死亡相关,但具体的作用机制还有待进一步阐明。

4 结束语

Apelin 在血管发生方面的作用开始受到科学工作者的重视,深入研究 Apelin 在血管发生方面的生理病理作用及其机制,尤其是缺血性疾病的病理作用及其机制,不仅具有理论意义,也可为临床相关疾病的预防和治疗打开新的思路。

[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): 471-476.
- [2] Galanthe C, Hus-Citharel A, Li B, et al. Apelin in the control of body fluid homeostasis and cardiovascular functions [J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(6): 789-798.
- [3] Cudnoch JA, Czarzasta K, Gomolka R, et al. The role of apelin in pathogenesis of cardiovascular diseases and metabolic disorders [J]. *Kardiol Pol*, 2011, 69 (Suppl 3): 89-93.
- [4] Ishida J, Hashimoto T, Hashimoto Y, et al. Regulatory roles for APJ, a seven-transmembrane receptor related to angiotensin-type 1 receptor in blood pressure in vivo [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279 (25): 26 274-279.
- [5] Dai L, Smith PM, Kuksis M, et al. Apelin acts in the subfornical organ to influence neuronal excitability and cardiovascular function [J]. *J Physiol*, 2013, 591 (Pt 13): 3

- 421-432.
- [6] 陈鹏, 白波. 侧脑室微量注射 apelin 对大鼠痛阈的影响[J]. 泰山医学院学报, 2008, 29(8): 599-601.
- [7] Kleinz M J, Davenport A P. Immunocytochemical localization of the endogenous vasoactive peptide apelin to human vascular and endocardial endothelial cells [J]. Regul Pept, 2004, 118 (3): 119-125.
- [8] Cox C M, D'Agostino S L, Miller M K, et al. Apelin, the ligand for the endothelial G-protein-coupled receptor, APJ, is a potent angiogenic factor required for normal vascular development of the frog embryo[J]. Dev Biol, 2006, 296 (1): 177-189.
- [9] Saint-Geniez M, Argence C B, Knibiehler B, et al. The *msr/apj* gene encoding the apelin receptor is an early and specific marker of the venous phenotype in the retinal vasculature[J]. Gene Expr Patterns, 2003, 3 (4): 467-472.
- [10] Kasai A, Shintani N, Kato H, et al. Retardation of retinal vascular development in apelin-deficient mice[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28 (10): 1 717-722.
- [11] Sakimoto S, Kidoya H, Naito H, et al. A role for endothelial cells in promoting the maturation of astrocytes through the apelin/APJ system in mice [J]. Development, 2012, 139(7): 1 327-335.
- [12] Lu Q, Feng J, Jiang YR. The role of apelin in the retina of diabetic rats [J]. PLoS One, 2013, 8(7): e69 703.
- [13] Lee D K, George S R, O'Dowd B F. Unravelling the roles of the apelin system; prospective therapeutic applications in heart failure and obesity [J]. Trends Pharmacol Sci, 2006, 27(4): 190-194.
- [14] Zhang BH, Guo CX, Wang HX, et al. Cardioprotective effects of adipokine apelin on myocardial infarction [J]. Heart Vessels, 2013, [Epub ahead of print].
- [15] Liu XY, Lu Q, Ouyang XP. Apelin-13 increases expression of ATP-binding cassette transporter A1 via activating protein kinase C α signaling in THP-1 macrophage-derived foam cells [J]. Atherosclerosis, 2013, 226 (2): 398-407.
- [16] 陈珺, 潘洪. 血清 Apelin 及对氧磷脂酶 1 与 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化程度的关系 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 19(6): 536-538.
- [17] Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function [J]. Nat Med, 2001, 7(4): 430-436.
- [18] Scott IC, Masri B, D'Amico LA, et al. The G protein-coupled receptor *agrl1b* regulates early development of myocardial progenitors [J]. Dev Cell, 2007, 12(3): 403 - 413.
- [19] Zeng XX, Wilm T P, Sepich D S, et al. Apelin and its receptor control heart field formation during zebrafish gastrulation [J]. Dev Cell, 2007, 12(3): 391-402.
- [20] Kunduzova O, Alet N, Delesque-Touchard N, et al. Apelin/APJ signaling system: a potential link between adipose tissue and endothelial angiogenic processes [J]. FASEB J, 2008, 22(12): 4 146-153.
- [21] Mottaghi S, Larijani B, Sharifi AM. Apelin 13: a novel approach to enhance efficacy of hypoxic preconditioned mesenchymal stem cells for cell therapy of diabetes [J]. Med Hypotheses, 2012, 79(6): 717-718.
- [22] Boucher J, Masri B, Daviaud D, et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity [J]. Endocrinology, 2005, 146(4): 1 764-771.
- [23] Sawane M, Kajiya K, Kidoya H, et al. Apelin inhibits diet-induced obesity by enhancing lymphatic and blood vessel integrity [J]. Diabetes, 2013, 62(6): 1 970-980.
- [24] Dray C, Knauf C, Daviaud D, et al. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice [J]. Cell Metab, 2008, 8(5): 437-445.
- [25] Duparc T, Colom A, Cani PD, et al. Central apelin controls glucose homeostasis via a nitric oxide-dependent pathway in mice [J]. Antioxid Redox Signal, 2011, 15 (6): 1 477-496.
- [26] Zhang X, Peng X, Fang M, et al. Up-regulation of apelin in brain tissue of patients with epilepsy and an epileptic rat model [J]. Peptides, 2011, 32(9): 1 793-799.
- [27] Guipponi M, Li QX, Hyde L, et al. SAGE analysis of genes differentially expressed in presymptomatic Tg-SOD1G93A transgenic mice identified cellular processes involved in early stage of ALS pathology [J]. J Mol Neurosci, 2010, 41(1): 172-182.
- [28] Zeng X, Yu SP, Taylor T, et al. Protective effect of apelin on cultured rat bone marrow mesenchymal stem cells against apoptosis [J]. Stem Cell Res, 2012, 8 (3): 357-367.
- [29] Khaksari M, Aboutaleb N, Nasirinezhad F, et al. Apelin-13 protects the brain against ischemic reperfusion injury and cerebral edema in a transient model of focal cerebral ischemia [J]. Mol Neurosci, 2012, 48(1): 201-208.
- [30] 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 (1): 535-540.
- [31] Xie H, Yuan LQ, Luo XH, et al. Apelin suppresses apoptosis of human osteoblasts [J]. Apoptosis, 2007, 12 (1): 247-254.
- [32] Cui R R, Mao D A, Yi L, et al. Apelin suppresses apoptosis of human vascular smooth muscle cells via APJ/PI3-

- K/Akt signaling pathways [J]. *Amino Acids*, 2010, 39 (5): 193-200.
- [33] 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 iochim iophys in (shanghai)*, 2013, 45(10): 875-881.
- [34] Tian C, Garcia-Pras E, Mejias M, et al. Apelin signaling modulates splanchnic angiogenesis and portosystemic collateral vessel formation in rats with portal hypertension [J]. *J Hepatol*, 2009, 50(2): 296-305.
- [35] Sagiroglu T, Torun N, Yagci M, et al. Effects of apelin and leptin on renal functions following renal ischemia/reperfusion: an experimental study [J]. *Exp Ther Med*, 2012, 3(5): 908-914.
- [36] Day RT, Cavaglieri RC, Feliers D. Apelin retards the progression of diabetic nephropathy [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013, 304(6): F788-800.
- [37] Alastalo TP, Li M, Perez Vde J, et al. Disruption of PPAR γ / β -catenin-mediated regulation of apelin impairs BMP-induced mouse and human pulmonary arterial EC survival [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(9): 3735-746.
- [38] Kalin R E, Kretz M P, Meyer A M, et al. Paracrine and autocrine mechanisms of apelin signaling govern embryonic and tumor angiogenesis [J]. *Dev Biol*, 2007, 305 (2): 599-614.
- [39] Kawahara H, Naito H, Takara K, et al. Tumor endothelial cell-specific drug delivery system using apelin-conjugated liposomes [J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e65499.
- [40] Berta J, Kenessey I, Dobos J, et al. Apelin expression in human non-small cell lung cancer: role in angiogenesis and prognosis [J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5 (8): 1120-129.
- [41] Shohet R V, Garcia J A. Keeping the engine primed: HIF factors as key regulators of cardiac metabolism and angiogenesis during ischemia [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2007, 85(12): 1309-315.
- [42] Eyries M, Siegfried G, Ciumas M, et al. Hypoxia-induced apelin expression regulates endothelial cell proliferation and regenerative angiogenesis [J]. *Circ Res*, 2008, 103(4): 432-440.
- [43] Watanabe D, Suzuma K, Matsui S, et al. Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy [J]. *N Engl J Med* 2005, 353 (8), 782-792.
- [44] Kidoya 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.
- [45] Foussal C, Lairez O, Calise D, et al. Activation of catalase by apelin prevents oxidative stress-linked cardiac hypertrophy [J]. *FEBS Lett*, 2010, 584(11): 2363-370.
- [46] Zhang Z, Yu B, Tao G Z. Apelin protects against cardiomyocyte apoptosis induced by glucose deprivation [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2009, 122(19): 2360-365.
- [47] Simpkin J C, Yellon D M, Davidson S M, et al. Apelin-13 and apelin-36 exhibit direct cardioprotective activity against ischemia-reperfusion injury [J]. *Basic Res Cardiol*, 2007, 102(6): 518-528.
- [48] Leeper N J, Tedesco M M, Kojima Y, et al. Apelin prevents aortic aneurysm formation by inhibiting macrophage inflammation [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 296(5): H1329-335.
- [49] Zeng X J, Yu S P, Zhang L, et al. Neuroprotective effect of the endogenous neural peptide apelin in cultured mouse cortical neurons [J]. *Exp Cell Res*, 2010, 316(11): 1773-783.
- [50] O'Donnell L A, Agrawal A, Sabnekar P, et al. Apelin, an endogenous neuronal peptide, protects hippocampal neurons against excitotoxic injury [J]. *Neurochem*, 2007, 102(6): 1905-917.
- (此文编辑 许雪梅)