

Apelin 与 2 型糖尿病相关性研究进展

彭哲¹, 田绍文², 谢明¹

(1. 南华大学第一附属医院, 湖南省衡阳市 421001; 2. 南华大学医学院生理学教研室, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] Apelin; 胰岛素; 胰岛素抵抗; 骨骼肌; 2 型糖尿病

[摘要] 胰岛素抵抗是 2 型糖尿病的一个主要病理生理特征; 近年来研究表明, 新型脂肪细胞因子 apelin 在 2 型糖尿病发生发展过程中起着重要的调节作用。本文主要从 apelin 对胰岛素分泌、胰岛素敏感性及胰岛素靶器官代谢调节的角度综述了 apelin 与 2 型糖尿病相关性研究新进展。

[中图分类号] R589

[文献标识码] A

Progress on the Correlation Between Apelin and Type 2 Diabetes

PENG Zhe, TIAN Shao-Wen, and XIE Ming

(1. Department of Neurology, First Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 2. Department of Physiology, Medical School, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] Apelin; Insulin; Insulin Resistance; Skeletal Muscle; Type 2 Diabetes

[ABSTRACT] Insulin resistance is a major pathophysiologic characteristic of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Recent studies have suggested that apelin, a novel adipokine, is involved in the transition from normal to diabetic status. Here we reviewed the progress on the correlation between apelin and T2DM by elucidating the roles of apelin on insulin secretion, insulin sensitivity and the metabolism of insulin responsive organs.

2 型糖尿病的发病率逐年递增, 至 2030 年全球糖尿病患者人数将达到约 4.4 亿^[1]。糖尿病不仅严重影响患者个人的生活品质, 也给家庭和社会带来沉重经济和社会负担。阐明糖尿病发生发展的病理机制及寻找新的药物治疗靶点一直是一个巨大的挑战。脂肪组织是一个活跃的内分泌器官; 脂肪组织分泌的物质一般统称为脂肪素又称脂肪细胞因子, 如瘦素、Apelin、脂联素、抵抗素等。大部分脂肪素为多肽或蛋白分子, 通常具有激素样生物活性。多种脂肪素与 2 型糖尿病的发生发展密切相关。本文就近年来 Apelin 与 2 型糖尿病的相关性研究进展作一综述。

1 Apelin 简介

Apelin 是 Tatemoto 等于 1998 年首次通过反向药理学方法从牛胃的分泌物中提取并纯化的, 为 G

蛋白耦联受体 APJ 的天然配体^[2]。Apelin 前体肽含 77 个氨基酸残基, 可酶解为不同长度的活性肽段如 Apelin-13、Apelin-17 及 Apelin-36; 其中 Apelin-13 生物活性最强。APJ 是由 380 个氨基酸残基组成并含有 7 个跨膜螺旋结构的 G 蛋白耦联受体。apelin 主要存在于心脏、肾上腺、肾、肾上腺分泌细胞、血管平滑肌细胞、神经细胞、脂肪组织和结缔组织中表达较少^[3]。已有的实验结果表明, Apelin/APJ 这两个系统的组织分布相似, 且信号可通过 G 蛋白耦联激活多条信号通路介导其生理功能^[3]。

2 Apelin 与胰岛素分泌

胰岛素通过协调骨骼肌、肝脏及脂肪组织等部位能量物质(如葡萄糖)的储备和利用之间的平衡参与机体能量代谢的稳态调节。研究发现, 胰腺胰岛细胞能够表达 apelin 受体 APJ^[4], 提示 apelin 可

[收稿日期] 2013-12-19

[基金项目] 湖南省教育厅基金(06C702)

[作者简介] 彭哲, 硕士研究生, 研究方向为 Apelin 的抗抑郁机制, E-mail 为 35363863@qq.com。通讯作者田绍文, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事抗抑郁机制及认知功能系统疾病的研究, E-mail 为 tsw.neuro@126.com。

能参与胰岛素分泌调节。Sörhede Winzell^[4]等 2005 年首次报道了静脉注射 Apelin-36 可抑制小鼠葡萄糖刺激诱导的胰岛素分泌;随后研究表明,外源性 Apelin-13 可通过激活 PI3K 信号通路抑制葡萄糖刺激诱导的胰腺瘤细胞胰岛素分泌^[5,6];Apelin-13 对胰腺瘤细胞胰岛素分泌的抑制作用具有典型的双剂量效应特征^[4,5]。此外,胰岛细胞自身也能表达分泌 Apelin,提示 Apelin 或可通过自分泌或旁分泌途径直接参与胰岛素分泌调节^[6],但其效应与机制尚有待进一步研究。

3 Apelin 与胰岛素敏感性

胰岛素抵抗是 2 型糖尿病的一个主要病理生理特征;胰岛素抵抗是指机体对胰岛素的反应敏感性降低进而导致葡萄糖摄取和利用的效率下降;胰岛素抵抗可导致机体代偿性分泌过多胰岛素产生胰岛素血症。临床与基础研究表明,Apelin 与胰岛素敏感性密切相关。临床上,肥胖与高胰岛素血症患者其血清 Apelin 水平显著升高^[7];2 型糖尿病患者其血清 Apelin 水平亦显著升高^[8]。然而,研究发现确诊但尚未采取药物治疗的 2 型糖尿病患者其血清 Apelin 水平显著降低^[9];2 型糖尿病患者在经过 14 周抗糖尿病药物治疗后其血清 Apelin 水平又显著升高^[10]。上述结果提示,血清 Apelin 水平依赖于 2 型糖尿病发生发展的不同阶段,其机制可能在于在 2 型糖尿病发生发展的不同阶段启动不同的信号通路调节 Apelin 表达水平。最新临床研究报告表明,血清 Apelin 可以作为预测 2 型糖尿病发生的一个新的生物标记分子^[11]。

动物研究表明,Apelin 可改善胰岛素敏感性。急性静脉注射 Apelin-13 可通过增加骨骼肌对葡萄糖摄取改善胰岛素抵抗小鼠的葡萄糖耐量受损^[12]。正常饲料喂养的 Apelin 基因敲除小鼠出现腹部与附睾脂肪堆积,胰岛素水平升高而脂联素水平降低且表现出葡萄糖耐量受损^[13]。在高糖高脂饲养条件下,Apelin 基因敲除小鼠表现出更严重的葡萄糖耐量受损^[14]。慢性 Apelin 处理可增强胰岛素抵抗小鼠脂肪酸氧化,促进线粒体生成与氧化能力改善胰岛素敏感性^[14-15]。在高脂饲养条件下,慢性 Apelin 处理可显著性降低血糖浓度,改善高胰岛素血症及葡萄糖和胰岛素耐量受损^[16]。此外,过表达 Apelin 的转基因小鼠能够保护饮食诱导的肥胖发生,其机制与 Apelin 促进骨骼肌线粒体生成进而增加机

体能量消耗相关^[17],提示增加机体能量消耗可能是 Apelin 改善胰岛素敏感性的机制之一。

4 Apelin 对胰岛素靶器官代谢的调控作用

4.1 骨骼肌

肌肉胰岛素抵抗表现为葡萄糖摄取受损、糖原合成降低及脂肪氧化不足进而导致脂肪蓄积和细胞应激。线粒体功能异常是导致胰岛素抵抗的关键因素之一。线粒体对能量代谢的调节包括多个环节,其中 AMP 激活的蛋白激酶(AMPK)在葡萄糖转运和脂肪酸氧化过程中起着重要作用。研究发现,慢性 Apelin 处理不仅能促进小鼠骨骼肌内线粒体生成,也能改善胰岛素抵抗诱导的线粒体超微结构(基质电子密度及线粒体脊的数量)的异常;同时,Apelin 能够增加胰岛素抵抗小鼠骨骼肌内 AMPK 的表达^[16]。APJ 受体拮抗剂处理或 AMPK 基因突变可阻断 Apelin 上述效应,表明 Apelin 对胰岛素抵抗小鼠骨骼肌线粒体结构与功能的改善效应不仅依赖于 Apelin 受体也依赖于 AMPK^[16]。过表达 Apelin 的转基因小鼠其骨骼肌内 I 型肌纤维比率、线粒体生成及氧化能力均显著增加^[17]。在正常饲料喂养的大鼠,Apelin 处理不仅能够通过增强过氧化物酶体增殖物激活型受体- γ 辅助激活因子-1 β (PGC-1 β)的表达进而促进骨骼肌线粒体生成,也能增强 β -羟酰辅酶 A 脱氢酶(与线粒体氧化能力相关)、柠檬酸合酶(与三羧酸循环相关)及细胞色素 C 氧化酶(与呼吸链功能相关)的活性^[18]。此外,Apelin 处理或过表达均能上调骨骼肌线粒体解偶联蛋白 3 表达水平^[17,19]。考虑到骨骼肌在胰岛素敏感性与葡萄糖摄取等方面的重要作用,Apelin 对骨骼肌代谢功能的调节可能 Apelin 影响机体胰岛素敏感性的一个重要途径。

4.2 脂肪组织

白色脂肪组织胰岛素抵抗可增加游离脂肪酸的释放,导致脂质在肝脏与骨骼肌等部位蓄积;脂质在肝脏与骨骼肌等部位的过度蓄积将降低这些组织对胰岛素的敏感性。Apelin 基因敲除小鼠腹部脂肪及血浆游离脂肪酸含量均显著增加,Apelin 处理可降低上述小鼠腹部脂肪、游离脂肪酸及甘油水平^[13],提示 Apelin 可能参与脂解过程的调节。在鼠源性脂肪细胞及分化的 3T3-L1 脂肪细胞,Apelin 能够通过 Gq、Gi 及 AMPK 通路机制抑制异丙肾上腺素诱导的脂解作用^[13]。而在人源性脂肪细胞,Apelin 既不影响基础水平脂解过程也不影响异丙肾上

腺素诱导的脂解作用^[15]。此外,慢性 Apelin 处理并不影响胰岛素抵抗小鼠附睾脂肪组织对异丙肾上腺素诱导的脂解作用,也不影响葡萄糖摄取及脂肪酸氧化过程^[16]。这些实验结果说明,Apelin 对白色脂肪组织代谢的调节可能受多种因素的影响。

褐色脂肪组织在啮齿类动物产热与线粒体氧化磷酸化过程中起着重要作用。在正常饲料喂养的小鼠,慢性 Apelin 处理增加小鼠体温与 O₂ 消耗量,并上调褐色脂肪组织线粒体解偶联蛋白 1 (UCP1) 的表达水平^[19]。过表达 Apelin 的转基因小鼠其直肠温度、O₂ 消耗量及褐色脂肪组织 UCP1 表达水平亦显著增加^[17]。然而在肥胖及胰岛素抵抗小鼠,慢性 Apelin 处理并不影响褐色脂肪组织脂肪酸氧化及 UCP1 表达水平^[16]。提示,Apelin 对脂肪组织代谢的调节作用及其机制尚有待进一步研究。

4.3 下丘脑

下丘脑是多种因子如激素、神经递质及营养因子作用的靶器官。Apelin 及其受体在下丘脑多个核团均有表达,提示 Apelin 可能参与行为控制、内分泌及能量稳态调节^[20]。虽然目前仍不清楚外周 Apelin 能否通过血脑屏障到达下丘脑,但有研究表明,高脂饲料喂养的 C57Bl6/J 小鼠及肥胖转基因小鼠下丘脑 Apelin 水平显著升高^[21]。侧脑室微量注射 Apelin 对摄食行为的调节受多种因素的影响,如动物的营养状况、是否禁食及昼夜节律等。比如,Apelin 能显著性降低正常大鼠摄食与饮水行为,但对高脂饲料喂养的大鼠无影响^[22];后者的机制可能在于高脂饲料喂养条件下,Apelin 受体 APJ 表达下调进而抵消了 Apelin 对摄食与饮水行为的抑制作用^[22]。夜间 Apelin 处理能抑制小鼠摄食行为,而白天处理则无影响。下丘脑弓状核内有两类神经元协调参与能量平衡控制;一类是释放神经肽 Y 的神经元能够刺激摄食行为,另一类是释放 α -促黑色素细胞激素的神经元能够抑制摄食行为。研究发现,Apelin 主要与 α -促黑色素细胞激素共表达于同一类神经元,提示 Apelin 可能通过自分泌的方式刺激 α -促黑色素细胞激素的释放参与摄食行为的抑制调节^[21]。进一步研究表明,中枢 Apelin 可直接参与外周葡萄糖代谢调节。侧脑室低剂量 Apelin 处理可通过 NO 依赖机制降低小鼠外周血糖,提高葡萄糖与胰岛素耐量;而高剂量 Apelin 处理可诱发外周血糖升高、葡萄糖耐量受损及胰岛素抵抗^[23]。提示中枢 Apelin 对葡萄糖代谢调节与其剂量密切相关。最近研究显示,下丘脑 Apelin 可通过控制肝脏葡萄

糖代谢参与糖尿病的发生^[24]。

5 小结与展望

综上所述,在胰岛素抵抗状态下 Apelin 处理能够改善胰岛素敏感性、降低血糖与脂质蓄积、改善高胰岛素血症、增加骨骼肌线粒体生成、促进葡萄糖摄取与能量消耗。骨骼肌可能通过降低脂质蓄积与优化脂肪酸利用在 Apelin 改善胰岛素敏感性过程中发挥着重要的调节作用。上述研究结果表明,Apelin 及其受体系统可以作为 2 型糖尿病治疗的一个潜在新靶点。在以后的研究中应特别关注以下几方面的内容,一是 Apelin 对胰岛素靶器官代谢调节的细胞与分子机制;二是需要整合多学科的力量,合成、筛选与鉴定出高效低毒的特异性非肽类 APJ 受体的新配体,以方便基础与临床研究;三是考虑到急性与慢性 Apelin 处理可能通过不同的机制参与胰岛素敏感性调节,因此必须进一步优化 Apelin 给药方案与策略。

[参考文献]

- [1] Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 [J]. *Diabetes Res Clin Prac*, 2010, 87(1): 4-14.
- [2] 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.
- [3] O'Carroll AM, Lolait SJ, Harris LE, et al. The apelin receptor APJ: journey from an orphan to a multifaceted regulator of homeostasis [J]. *J Endocrinol*, 2013, 219(1): R13-35.
- [4] Sörhede Winzell M, Magnusson C, Åhrén B. The apj receptor is expressed in pancreatic islets and its ligand, apelin, inhibits insulin secretion in mice [J]. *Regul Pept*, 2005, 131(1-3): 12-17.
- [5] Guo L, Li Q, Wang W, et al. Apelin inhibits insulin secretion in pancreatic beta-cells by activation of PI3-kinase-phosphodiesterase 3B [J]. *Endocr Res*, 2009, 34(4): 142-154.
- [6] Ringström C, Nitert MD, Bennet H, et al. Apelin is a novel islet peptide [J]. *Regul Pept*, 2010, 162(1-3): 44-51.
- [7] Boucher J, Masri B, Daviaud D, et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity [J]. *Endocrinology*, 2005, 146(4): 1764-771.
- [8] Soriguer F, Garrido-Sanchez L, Garcia-Serrano S, et al.

- Apelin levels are increased in morbidly obese subjects with type 2 diabetes mellitus[J]. *Obes Surg*, 2009, 19(11): 1 574-580.
- [9] 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.
- [10] Kadoglou NP, Tsanikidis H, Kapelouzou A, et al. Effects of rosiglitazone and metformin treatment on apelin, visfatin, and ghrelin levels in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Metabolism*, 2010, 59(3): 373-379.
- [11] Ma WY, Yu TY, Wei JN, et al. Plasma apelin: A novel biomarker for predicting diabetes[J]. *Clin Chim Acta*, 2014, 435: 18-23.
- [12] 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.
- [13] Yue P, Jin H, Xu S, et al. Apelin decreases lipolysis via G(q), G(i), and AMPK-Dependent Mechanisms[J]. *Endocrinology*, 2011, 152(1): 59-68.
- [14] Yue P, Jin H, Aillaud M, et al. Apelin is necessary for the maintenance of insulin sensitivity[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010, 298(1): E59-67.
- [15] Attane C, Daviaud D, Dray C, et al. Apelin stimulates glucose uptake but not lipolysis in human adipose tissue *ex vivo*[J]. *J Mol Endocrinol*, 2011, 46(1): 21-28.
- [16] Attane C, Foussal C, Le Gonidec S, et al. Apelin treatment increases complete Fatty Acid oxidation, mitochondrial oxidative capacity, and biogenesis in muscle of insulin-resistant mice[J]. *Diabetes*, 2012, 61(2): 310-20.
- [17] Yamamoto T, Habata Y, Matsumoto Y, et al. Apelin-transgenic mice exhibit a resistance against diet-induced obesity by increasing vascular mass and mitochondrial biogenesis in skeletal muscle[J]. *Biochimica Biophysica Acta*, 2011, 1810(9): 853-862.
- [18] Frier BC, Williams DB, Wright DC. The effects of apelin treatment on skeletal muscle mitochondrial content[J]. *Am J Physiol Regul Comp Physiol*, 2009, 297(6): R1 761-768.
- [19] 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): 2 690-697.
- [20] Reaux A, De Mota N, Skultetyova I, et al. Physiological role of a novel neuropeptide, apelin, and its receptor in the rat brain[J]. *J Neurochem*, 2001, 77(4): 1 085-096.
- [21] Reaux-Le Goazigo A, Bodineau L, De Mota N, et al. Apelin and the proopiomelanocortin system: a new regulatory pathway of hypothalamic alpha-MSH release[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2011, 301(5): E955-66.
- [22] Clarke KJ, Whitaker KW, Reyes TM. Diminished metabolic responses to centrally-administered apelin-13 in diet-induced obese rats fed a high-fat diet[J]. *J Neuroendocrinol*, 2009, 21(2): 83-89.
- [23] 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.
- [24] Drougard A, Duparc T, Brenachot X, et al. Hypothalamic apelin/reactive oxygen species signaling controls hepatic glucose metabolism in the onset of diabetes[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(4): 557-573.

(此文编辑 李小玲)