

Apelin-13 在自发性高血压大鼠心肌组织的表达 及其与心肌肥厚和心功能的关系

陈柏荣, 罗礼云, 黄茵, 危小良, 陈剑, 伍卫

(中山大学附属第五医院心内科, 广东省珠海市 519000)

[关键词] Apelin-13; APJ; 高血压; 心肌肥厚; 心功能

[摘要] **目的** 观察 Apelin-13 在自发性高血压大鼠(SHR)心肌组织的表达改变,探讨其与心肌肥厚和心功能的关系。**方法** 选取清洁级 4 周龄和 20 周龄雄性自发性高血压大鼠和 WKY(Wistar-Kyoto)大鼠,按周龄及种属分为 4 组,每组 8 只。分别测定无创尾动脉血压及心脏质量指数;超声心动图和血流动力学系统评估心室重构和心功能;HE 染色评价心肌细胞及排列情况。Western blot 法检测心肌组织 Apelin-13、APJ 的蛋白表达。**结果** ① Apelin-13、APJ 在 SHR 心肌组织中呈低表达($P<0.05$),20 周龄 SHR 较 4 周龄 SHR 更明显($P<0.05$)。② SHR 的收缩压(SBP)、左心室舒张期末压(LVEDP)、心脏质量指数(HW/BW)、心室质量指数(LVW/BW)、舒张期室间隔厚度(IVSD)和左心室舒张期末后壁厚度(LVWPd)明显升高($P<0.05$),左心室舒张期末内径(LVEDd)、左心室射血分数(EF)、左心室短轴缩短率(FS)和左心室压力最大下降速率($-dp/dt_{max}$)明显降低($P<0.05$);心肌细胞明显肥大、排列紊乱。20 周龄 SHR 与 4 周龄 SHR 相比,上述指标改变更加明显($P<0.05$)。③心肌组织 Apelin-13 与 IVSD、HW/BW、LVW/BW 以及 LVEDd、LVEDP 呈负相关($P<0.05$),与 EF、FS 和 $-dp/dt_{max}$ 呈正相关($P<0.05$)。**结论** Apelin-13 在 SHR 心肌组织中呈低表达,其与心肌肥厚指标呈负相关,与心功能呈正相关,提示其可能影响高血压的左心室心肌肥厚和心功能。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

The Change of Apelin-13 in the Myocardium of Spontaneously Hypertensive Rats and the Relationship with Myocardial Hypertrophy and Cardiac Function

CHEN Bai-Rong, LUO Li-Yun, HUANG Yin, WEI Xiao-Liang, CHEN Jian, and WU Wei

(Department of Cardiology, the Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Zhuhai, Guangdong 519000, China)

[KEY WORDS] Apelin-13; APJ; Hypertension; Myocardial Hypertrophy; Cardiac Function

[ABSTRACT] **Aim** To observe the change of Apelin-13 in the myocardium of spontaneously hypertensive rats (SHR), and study its relationship with myocardial hypertrophy and cardiac function. **Methods** 4 weeks and 20 weeks of male SHR and WKY rats of clean level were selected and divided into 4 groups according to weeks and species, with 8 rats in each group. Noninvasive tail arterial blood pressure and heart mass index were separately measured; echocardiography and hemodynamic system assess were used to ventricular remodeling and cardiac function; HE staining was used to evaluate myocardial cells and arrangement; expression level of Apelin-13 and APJ in the myocardium was detected by Western blot. **Results** ①The expression of Apelin-13 and APJ in the myocardium of SHR was lower ($P<0.05$), and 20 weeks old SHR group was more obvious than 4 weeks old SHR group ($P<0.05$). ②With increasing age in SHR, the level of SBP, left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP), heart weight/body weight (HW/BW), left ventricular weight/body weight (LVW/BW), interventricular septal thickness at diastole (IVSD) and left ventricular posterior wall thickness at end diastole (LVWPd) increased significantly ($P<0.05$), and the level of left ventricular end-diastolic diameter (LVEDd), ejection fraction (EF), fractional shortening (FS) and maximal rate of the decrease of the ventricular pressure ($-dp/dt_{max}$) decreased obviously ($P<0.05$); cardiomyocytes hypertrophy and myocardial arranged disorder. And

[收稿日期] 2015-12-31

[修回日期] 2016-01-28

[作者简介] 陈柏荣,博士研究生,主治医师,研究方向为心血管病及冠状动脉介入治疗,E-mail 为 chenbairong@163.com。罗礼云,博士研究生,主治医师,研究方向为冠状动脉介入治疗。通讯作者伍卫,教授,博士研究生导师,研究方向为心律失常防治,E-mail 为 wuwei9@mail.sysu.edu.cn。

compared with 4 weeks old SHR group, the above indexes changed more obviously in 20 weeks old SHR group. ③ The level of Apelin-13 in the myocardium was negatively correlated with IVSD, HW/BW, LVW/BW, LVEDd and LVEDP ($P < 0.05$), and positively correlated with EF, FS and $-dp/dt_{\max}$ ($P < 0.05$). **Conclusions** The expression of Apelin-13 in the myocardium of SHR is lower, a positive correlation with myocardial hypertrophy but a negative correlation with cardiac function, suggests it may be one of influencing factors of hypertensive left ventricular myocardial hypertrophy and cardiac function.

高血压是现代社会严重危害人类健康的最常见心血管疾病,左心室心肌肥厚是高血压的早期并发症之一,也是其他心血管疾病的一个独立危险因素,持续性心肌肥厚最终导致心力衰竭、恶性心律失常和猝死^[1]。近年来关于肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)方面的研究取得明显成果,研发出血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂(ARB)类药物也在一定程度上降低了心脑血管事件发生率。新的研究发现,Apelin-APJ系统是RAAS的新成员,它进一步拓展了经典RAAS。目前研究已发现其参与调控高血压、心力衰竭及2型糖尿病等心血管疾病的病理生理过程^[2-3],作为疾病调控药物靶点逐渐成为医学界共识和研究热点。Apelin-13被认为是人体血浆和心脏组织中存在的最主要Apelin亚型,具有更强的生物活性^[4],但它对高血压心肌肥厚及心功能影响尚未明确。故此,本研究拟检测自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats, SHR)心肌组织的Apelin-13表达水平,探讨其与心肌肥厚和心功能的关系。

1 材料和方法

1.1 动物和试剂

清洁级4周龄和20周龄雄性SHR大鼠和正常血压的WKY大鼠,购自北京维通利华动物实验有限公司,按周龄和种属分为4组(每组8只):①4周龄WKY大鼠(WKY-4);②4周龄SHR大鼠(SHR-4);③20周龄WKY大鼠(WKY-20);④20周龄SHR大鼠(SHR-20)。大鼠血浆Apelin-13的ELISA试剂盒购自中国武汉华美生物科技(CUSABIO)公司,Apelin-13、APJ抗体购自英国Abcam公司。

1.2 尾动脉收缩压测定

在动物安静和清醒的状态下,采用淮北正华无创尾动脉血压测量分析系统间接测量法(尾套法)测量收缩压(SBP),重复测量3次,取平均值。

1.3 超声心动图

选用美国GE的Vivid 7心脏超声心动图检查。

所有大鼠10%水合氯醛(0.4 mL/100 g, 2/3起始量)腹腔注射麻醉,于胸骨旁左心室长轴切面腱索水平进行参数测量:舒张期室间隔厚度(interventricular septal thickness at diastole, IVSD)、左心室短轴缩短率(fractional shortening, FS)、左心室舒张期末后壁厚度(left ventricular posterior wall thickness at end diastole, LVWPd)、左心室舒张期末内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDd),检测值取5个心动周期的平均值。左心室射血分数(ejection fraction, EF)由超声仪自动算出。

1.4 血流动力学检测

超声心动图指标检测后,立即分离大鼠右侧颈总动脉,结扎颈总动脉头端,将充满40 kU/L肝素生理盐水的聚乙烯塑料微型心导管经右颈总动脉插入左心室,另一端经压力换能器连接多导生理记录仪进行信号采集和分析。观察左心室压力变化,记录左心室收缩压(left ventricular systolic pressure, LVSP)、左心室舒张期末压(left ventricular end-diastolic pressure, LVEDP)、左心室压力最大上升速率(maximal rate of the increase of the ventricular pressure, $+dp/dt_{\max}$)、左心室压力最大下降速率(maximal rate of the decrease of the ventricular pressure, $-dp/dt_{\max}$)。

1.5 心脏质量指数和左心室质量指数

大鼠麻醉状态下行血流动力学检测后称量体重(body weight, BW),再予以处死后迅速打开胸腔,取出心脏,并立即置入4℃的KB液漂洗(95% O₂-5% CO₂饱和),后剪去大血管等非心肌组织,用滤纸吸干水分,以电子天平称心脏质量(heart weight, HW);沿房室环剪去心房及右心室游离壁,保留室间隔和左心室游离壁,用4℃的KB液清洗后滤纸吸干,再次称重得到左心室质量(left ventricular weight, LVW)。计算心脏质量指数(HW/BW)和左心室质量指数(LVW/BW, LVWI)。

1.6 心肌细胞形态学

取出1 mm×1 mm×2 mm大小的左心室心肌组织,立即置入预冷的2.5%戊二醛中固定,4℃冰箱保存,后依次进行石蜡包埋和切片,然后进行苏木精-伊红(HE)染色评价心肌细胞及排列情况。光学显

显微镜 (OPTEC CCD TP510 200×) 400 倍拍照, 采用 Image J 1.34 对图片进行分析, 计算心肌细胞面积。

1.7 Western blot 检测 Apelin-13、APJ 蛋白表达

收集细胞蛋白后, 采用不同浓度的聚丙烯酰胺凝胶分离目的蛋白, 经 SDS-PAGE 电泳后将蛋白转至 PVDF 膜上, 5% 脱脂牛奶封闭后, 将相应的一抗 4℃ 孵育过夜后, 用 TBST 每次 7 min 洗 2 次后, 用相应的稀释好的二抗 (HRP 标记山羊抗兔二抗, #FSA003, Forevergen, 使用浓度 1:3000) 室温下孵育 1~2 h 后, 用 TBST 每次 7 min 洗 3 次后, 进行化学发光显影 (ECL, Forevergen)。用 Image J 分析目标条带的光密度值。以 β -actin (#ab8226, abcam, USA, 使用浓度 1:5000) 作为内参照, 比较各组大鼠上述蛋白表达的差异。

1.8 统计学分析

所有数据采用 SPSS20.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两两组间均数比较采用 *t* 检验; 变量间的相关分析选用 Pearson 直线相关分析。以上均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 SHR 心脏结构与功能变化

2.1.1 血压 SHR 的 SBP 高于同周龄的 WKY 大鼠 ($P < 0.05$), 且 20 周龄 SHR 较 4 周龄 SHR 更明显

($P < 0.05$; 表 1)。

2.1.2 超声心动图结果 与 4 周龄 SHR 相比, 20 周龄 SHR 的 IVSD 和 LVWpd 明显升高 ($P < 0.05$), LVEDd、EF 和 FS 明显降低 ($P < 0.05$); 与同周龄 WKY 相比, 20 周龄 SHR 的 IVSD 和 LVWpd 也明显升高 ($P < 0.05$), LVEDd、EF 和 FS 也明显降低 ($P < 0.05$); 而 4 周龄 SHR 与同周龄 WKY 上述指标差异无统计学意义 (表 1)。

2.1.3 血流动力学结果 与 4 周龄 SHR 相比, 20 周龄 SHR 的 LVEDP 明显升高 ($P < 0.05$), $-dp/dt_{max}$ 明显降低 ($P < 0.05$); 与同周龄 WKY 相比, 20 周龄 SHR 的 LVEDP 也明显升高 ($P < 0.05$), $-dp/dt_{max}$ 明显降低 ($P < 0.05$); 而 LVSP 和 $+dp/dt_{max}$ 水平差异无统计学意义 (表 1)。

2.1.4 心脏质量指数和左心室质量指数 与 4 周龄 SHR 相比, 20 周龄 SHR 的 HW/BW、LVW/BW 明显升高 ($P < 0.05$); 与同周龄 WKY 相比, 20 周龄 SHR 的 HW/BW、LVW/BW 也明显升高 ($P < 0.05$); 而 4 周龄 SHR 与同周龄 WKY 的上述指标差异无统计学意义 (表 1)。

2.2 心肌细胞形态学

4 周龄 SHR 开始出现心肌细胞肥大, 随着周龄增至 20 周龄时心肌细胞已明显肥大, 并出现心肌细胞排列紊乱。通过 Image J 计算分析显示: 20 周龄 SHR 的心肌细胞面积则明显高于其他别的大鼠 (图 1)。

表 1. 大鼠心脏结构形态和功能特点 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)
Table 1. Cardiac structure and function in rats from different groups ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

参数	WKY-4	SHR-4	WKY-20	SHR-20
SBP (mmHg)	118.00±14.90	169.20±16.30 ^c	125.30±15.30	196.10±19.20 ^{ab}
IVSD (mm)	1.21±0.09	1.25±0.11	1.91±0.12	2.31±0.15 ^{ab}
LVEDd (mm)	4.08±0.13	4.11±0.10	6.53±0.16	5.32±0.21 ^{ab}
LVWpd (mm)	1.21±0.08	1.23±0.12	1.90±0.13	2.32±0.15 ^{ab}
EF	81.20%±2.73%	80.15%±1.92%	79.93%±2.90%	73.85%±2.26% ^{ab}
FS	46.30%±1.66%	46.13%±1.71%	45.86%±1.43%	38.91%±1.52% ^{ab}
LVSP (mmHg)	79.26±12.35	86.57±11.79	83.39±11.86	92.53±12.83
LVEDP (mmHg)	2.05±0.23	8.02±1.08 ^c	2.09±0.28	9.63±1.06 ^{ab}
+dp/dt _{max} (mmHg/s)	2506.12±298.13	2517.27±308.12	2529.00±302.15	2531.26±313.21
-dp/dt _{max} (mmHg/s)	2305.23±165.73	2198.57±302.15	2328.31±202.36	1803.57±213.17 ^{ab}
HW/BW (mg/g)	3.87±0.13	3.89±0.10	3.88±0.15	4.39±0.17 ^{ab}
LVW/BW (mg/g)	2.90±0.12	2.87±0.13	2.83±0.09	3.31±0.16 ^{ab}

a 为 $P < 0.01$, 与 WKY-20 组比较; b 为 $P < 0.01$, 与 SHR-4 组比较; c 为 $P < 0.01$, 与 WKY-4 组比较。

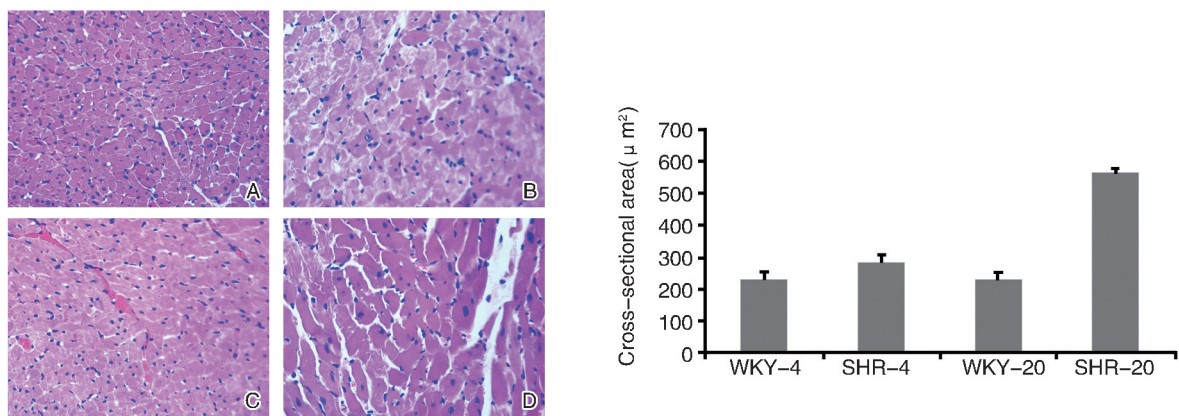


图 1. 大鼠心肌组织 HE 染色(400×) A 为 WKY-4,B 为 SHR-4,C 为 WKY-20,D 为 SHR-20。
Figure 1. Hematoxylin-eosin staining of myocardial tissue in rats from different groups(400×)

2.3 心肌组织 Apelin-13 和 APJ 蛋白表达

与 4 周龄 SHR 相比,20 周龄 SHR 心肌组织 Apelin-13、APJ 蛋白表达显著降低 ($P<0.05$);而与同周龄 WKY 相比,20 周龄 SHR 心肌组织 Apelin-13、APJ 蛋白表达也明显降低 ($P<0.05$);而 4 周龄 SHR 与同周龄 WKY 的 Apelin-13、APJ 蛋白表达差异无统计学意义(图 2)。

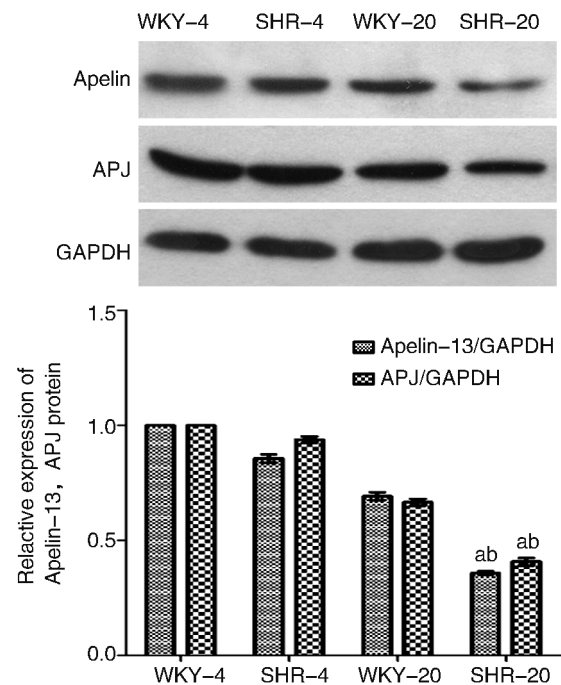


图 2. 大鼠心肌组织 Apelin-13、APJ 蛋白表达水平 a 为 $P<0.01$,与 WKY-20 比较;b 为 $P<0.01$,与 SHR-4 比较。
Figure 2. The protein expression of Apelin-13 and APJ in the myocardium of rats from different groups

2.4 SHR 心肌组织 Apelin-13 与心肌肥厚指标的相关性
4 周龄及 20 周龄 SHR 心肌组织 Apelin-13 蛋白

表达与 IVSD、HW/BW 和 LVW/BW 均呈负相关 ($P<0.05$;表 2)。

表 2. SHR 心肌组织 Apelin-13 与心肌肥厚指标相关性($n=16$)
Table 2. Correlation between Apelin-13 in the myocardium and myocardial hypertrophy ($n=16$)

心肌肥厚指标	Apelin-13	
	<i>r</i>	<i>P</i>
IVSD	-0.719	0.002
LVWpL	-0.618	0.011
HW/BW	-0.573	0.02
LVW/BW	-0.631	0.009

2.5 SHR 心肌组织 Apelin-13 与心功能指标相关性

4 周龄及 20 周龄 SHR 心肌组织 Apelin-13 与 LVEDd、LVEDP 呈负相关 ($P<0.05$),与 EF、FS、 $-dp/dt_{max}$ 呈正相关 ($P<0.05$),与 LVSP、 $+dp/dt_{max}$ 无明显相关性(表 3)。

表 3. SHR 心肌组织 Apelin-13 与心功能指标相关性($n=16$)
Table 3. Correlation between Apelin-13 in the myocardium and cardiac function ($n=16$)

心功能指标	Apelin-13	
	<i>r</i>	<i>P</i>
LVEDd	-0.561	0.024
LVEDP	-0.656	0.006
LVSP	-0.126	0.642
EF	0.583	0.018
FS	0.643	0.007
+dp/dt _{max}	-0.166	0.538
-dp/dt _{max}	0.522	0.038

3 讨论

APJ 是血管紧张素 II 1 型受体相关蛋白,是 1993 年为 O'Dowd 等^[5]发现的 G 蛋白耦联大家族中的一种跨膜蛋白;1998 年 Tatemoto 等^[6]从牛胃分泌物中提取和纯化 APJ 的天然配体,命名为 Apelin。现已纯化的 Apelin 包括 Apelin-36、Apelin-17、Apelin-19、Apelin-13 等多种具有不同生物学效应的肽段,其中 Apelin-13 被认为是人体血浆和心脏组织中存在最主要的、生物活性更强的 Apelin 亚型。目前研究发现 Apelin-APJ 系统作为 RAAS 的新成员,广泛表达于多种组织,特别在心血管系统广泛分布^[7],已成为心血管领域研究的新热点。其不仅具有维持体内液体和葡萄糖稳态、调节摄食行为、免疫反应等多种生物效应^[8],还在调节心血管的生理病理过程中发挥关键的作用^[9-10],包括正性肌力、降血压、调节血管新生和保护心肌、改善心肌功能等。此前的研究报道主要集中在心肌梗死和心力衰竭,而在心肌肥厚中的研究相对缺乏,ACEI 和 ARB 类药物出现也只是初步改善心肌肥厚,故研究 Apelin-13 在高血压心肌肥厚中的表达以及探讨其与心肌肥厚和心功能的关系,将是预防和治疗心肌肥厚的新研究方向。

现已有研究发现 Apelin 的水平与心肌肥厚可能存在某种联系^[11]。本研究显示心肌组织的 Apelin-13 和 APJ 蛋白在 SHR 呈低表达,且随着周龄的增加而降低,但 HW/BW、LVW/BW、IVSD 和 LVWPd 等心肌肥厚指标则显著增加,HE 染色也提示心肌细胞肥大明显、排列紊乱。本研究印证的 Apelin-13 在肥厚心肌组织的表达变化趋势与以往研究不同的是:既往研究主要是在腹主动脉结扎及异丙肾上腺素所致的大鼠心肌肥厚模型或者心力衰竭以及心肌梗死大鼠模型所获得的;而本研究则选择最接近人类原发性高血压病理生理的遗传性动物模型——SHR,4~6 周龄时开始出现血压升高,10 周龄时左心室心肌肥厚形成并逐渐进展,是进行高血压发病及左心室心肌肥厚发生机制研究的理想动物模型,可以很好的模拟人类高血压病理生理改变,同时获得的结果更能反映人类原发性高血压肥厚心肌组织的表达水平。国外也有相近的研究,发现对培养的大鼠心室肌细胞给予机械牵拉时或体内实验左心室受到慢性压力超负荷时,出现 Apelin 基因表达下降^[12]。本研究相关性分析还发现 Apelin-13 与心肌肥厚指标 IVSD、HW/BW 和

LVW/BW 呈负相关,提示 Apelin-13 表达下降与心肌肥厚有关,并可能是影响心肌肥厚的因素。

此外,本研究还显示 20 周龄 SHR 的 Apelin-13、APJ 在肥厚心肌组织中的表达下降,同时伴有反映心肌收缩力及心功能指标参数的 LVEDd、EF、FS 和 $-dp/dt_{max}$ 较 4 周龄 SHR 或 20 周龄 WKY 明显降低,LVEDP 明显升高,出现不同程度的心功能改变。但在本研究中 LVSP 和 $+dp/dt_{max}$ 未见明显变化,可能与心肌肥厚尚处于代偿期或者由于样本量偏少所致的实验误差。Pang 等^[13]研究也发现,在心功能障碍早期,心室的 Apelin 和 APJ 蛋白表达水平明显下降。这是由于心肌肥厚持续进展同时伴有心肌顺应性下降,首先出现左心室舒张期的充盈受损导致心输出量减少,LVDEP 升高;随之,心肌收缩力下降,EF、FS 和 $-dp/dt_{max}$ 的明显降低,心搏量减少引起心脏收缩功能障碍。同样地,Kuba 等^[14]研究结果指出,Apelin 基因敲除的大鼠如果给予附加压力负荷和随着年龄增长,心肌收缩力下降和心功能出现恶化;而有趣的是,经持续给予 2 周的 Apelin-13 治疗则可以改善和逆转。同样地,在 Dahl 盐敏感鼠心力衰竭模型中,给予外源性 Apelin 可以有效改善心脏功能和心室重塑^[15]。这些研究显示,Apelin-13、APJ 蛋白表达水平的变化与心功能损伤程度相关,可作为观察心功能的指标;而高表达水平的 Apelin-13、APJ 可以保护心功能,反之则加速心功能受损。这在本研究对 SHR 心肌组织的 Apelin-13 蛋白表达和反映心功能指标的相关性分析中也得到证实。由此初步推测,若在心功能受损时 Apelin-13、APJ 蛋白表达下降,给予外源性 Apelin-13 可能会缓解高血压的心脏结构异常和改善心功能。

本研究在最能接近人类原发性高血压的 SHR 动物模型观察 Apelin-13 的表达,发现 Apelin-13、APJ 在左心室心肌肥厚的 SHR 心肌组织中呈低表达水平,与其心肌肥厚程度及心功能水平相关,初步提示 Apelin-13 可能影响高血压左心室心肌肥厚进展及心功能改变,研究结果将为进一步深入研究 Apelin-13 防治高血压心肌肥厚提供有价值的研究资料。

[参考文献]

- [1] Hunter JJ, Chien KR. Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure [J]. N Engl J Med, 1999, 341 (17): 1 276-283.
- [2] 廖慧颖,游咏. Apelin/APJ 系统与血管发生[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(3): 304-308.

- [3] Ladeiras LR, Ferreira MJ, Leite MA. Theapelinergic system: the role played in human physiology and pathology and potential therapeutic applications[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2008, 90(5): 343-349.
- [4] Cheng B, Chen J, Bai B, et al. Neuroprotection of apelin and its signaling pathway[J]. *Peptides*, 2012, 37: 171-173.
- [5] O'Dowd BF, Heiber M, Chan A, et al. A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11[J]. *Gene*, 1993, 136: 355-360.
- [6] 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.
- [7] Lv D, Li H, Chen L. Apelin and APJ, a novel critical factor and therapeutic target for atherosclerosis[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2013, 45: 527-533.
- [8] Lv SY, Yang YJ, Chen Q. Regulation of feeding behavior, gastrointestinal function and fluid homeostasis by apelin [J]. *Peptides*, 2013, 44: 87-92.
- [9] 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: 789-798.
- [10] Tycinska AM, Lisowska A, Musial WJ, et al. Apelin in acute myocardial infarction and heart failure induced by ischemia[J]. *Clin Chim Acta*, 2012, 413: 406-410.
- [11] 李莉, 李瑞杰, 宋丽芬, 等. 高血压患者血浆 Apelin 与左心室肥厚及颈动脉粥样硬化的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008, 16(7): 556-558.
- [12] Xiong GZ, Ye KH, Huang JL, et al. Effects of extracts of Ginkgo Biloba leaves on apelin concentrations and expression in plasma and myocardium of rats with myocardial ischemia injury [J]. *Zhong Yao Cai*, 2009, 32(8): 1238-241.
- [13] Pang H, Han B, Yu T, et al. Effect of apelin on the cardiac hemodynamics in hypertensive rats with heart failure [J]. *Int J Mol Med*, 2014, 34(3): 756-764.
- [14] Kuba K, Zhang L, Imai Y, et al. Impaired heart contractility in Apelin gene-deficient mice associated with aging and pressure overload [J]. *Circ Res*, 2007, 101(4): e32-42.
- [15] Koguchi W, Kobayashi N, Takeshima H, et al. Cardioprotective effect of apelin-13 on cardiac performance and remodeling in end-stage heart failure [J]. *Circ J*, 2012, 76: 137-144.
- (此文编辑 许雪梅)