

Apelin/APJ: 血管功能调节因子和药物治疗新靶点*

曹建刚 李兰芳 陈临溪**

(南华大学药物药理研究所, 衡阳 421001)

摘要 Apelin(APJendogenousligand)是血管紧张素 II 1 型受体相关蛋白(angiotensin receptor-like 1, APJ)的内源性配体. Apelin/APJ 系统在机体内广泛分布, 在众多血管系统表达水平较高, 如心血管系统、肺血管系统等. 研究发现, apelin 可调节血管张力, 促进血管平滑肌细胞增殖、视网膜血管新生以及单核细胞向内皮细胞黏附, 促进肝门静脉和冠状动脉侧枝形成等. 本文就 apelin 调节血管功能及其相关疾病(高血压、肺动脉高压、动脉粥样硬化、胶质瘤、肺癌、门静脉高压、糖尿病血管并发症等)进行综述, 揭示了 apelin 与血管及其相关疾病的内在联系, 表明 apelin/APJ 可作为血管疾病的治疗靶点.

关键词 apelin, APJ, 血管平滑肌细胞, 自噬, 血管新生, 血管重构, 高血压, 动脉粥样硬化

学科分类号 Q7, R3, R54

DOI: 10.16476/j.pibb.2015.0001

1998 年, Tatemoto 等^[1]利用反向药理学的方法在牛的胃分泌物中分离纯化出一种生物活性多肽, 随后证明这种多肽为 G 蛋白偶联受体-血管紧张素 II 1 型受体相关蛋白(G protein-coupled receptor protein related to the angiotensin- II protein 1, APJ)的内源性配体并将其命名为 apelin (APJendogenousligand). Apelin 是一种神经介质和脂肪源性激素, 前体由 77 个氨基酸组成, 羧基(C)端含多个潜在的翻译后加工酶切位点, 可被裂解为多种成熟的 apelin 活性多肽片段: apelin-36、apelin-17、Pyr-apelin-13、apelin-13 和 apelin-12 等, 其中 apelin-13 和 apelin-36 是内源性 apelin 的主要形式(表 1). 2013 年, apelin 的同源物“ELABELA”^[2](也被称之为 Toddler^[3])被发现, 并且 Nigel 等^[4]对 apelin 和 ELABELA/Toddler 进行总结, 确定为心脏调节所必需. 本研究组通过生物信息学分析发现 ELA 与 apelin 功能类似, 可以作为 APJ 受体新的内源性配体^[5]. Apelin/APJ 在血管内皮细胞(endothelial cells, ECs)、血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)和心肌细胞中高表达, 并参与血管功能的维持和调控. 研究表明, apelin 具有血管活性作用, 能够舒张或收缩动静脉血管, 此外 apelin 和 APJ 在内皮细胞中的表

达可促进胚胎血管形成, 由此可见 apelin 对血管调节具有重要作用.

1 Apelin 的组织分布及其生理功能

研究发现, apelin mRNA 在大鼠乳腺、肺、心脏、骨骼肌、肾脏、卵巢、中枢神经组织中均有表达, 其中以乳腺、肺脏的表达量最高, 心脏、卵巢和中枢神经组织的表达次之, 脂肪组织中含少量 apelin, 在人心血管组织的冠状动脉、大动脉和隐静脉上均存在 apelin 的结合位点. Apelin 的功能主要表现在对心脏的保护方面, 如: 正性肌力作用, 保护缺血心肌细胞等. 本实验室工作首次发现 apelin/APJ 促进心肌肥大^[6-7], 与骨髓间充质干细胞增殖^[8]紧密相连. 此外, Apelin 可充当一种循环激素, 在免疫炎症、能量代谢、神经功能和水电解质代谢等方面都起着重要作用. 在血管方面, apelin

* 国家自然科学基金(81270420, 81470434), 湖南省自然科学基金省市联合(衡阳)基金重点项目(12JJ8013), 湖南省自然科学基金(14JJ3102)和湖南省十二五重点学科建设项目, 分子靶标新药研究协同创新中心(湘教通(2014)405 号)资助.

** 通讯联系人.

Tel: 0734-88683928, Fax: 0734-8282914, E-mail: lxchen6@126.com

收稿日期: 2015-01-02, 接受日期: 2015-06-23

Table 1 Sequences of human apelin and Toddler/ELABELA, the endogenous peptide ligands of the apelin receptor
表 1 人类 apelin 和 Toddler/ELABELA 的氨基酸序列

名称	序列	是否活性
Apelin 肽		
Apelin 前体 (apelin-77)	MNLRLCVQALLLLWLSLTAVCGGSLMPLPDGNGLEDGNVRHLVQPRGSRNGPGPWQGGRRKFRRQ RPRLSHKGMPMF	非活性
Apelin 前体 (apelin-55)	GSLMPLPDGNGLEDGNVRHLVQPRGSRNGPGPWQGGRRKFRRQ RPRLSHKGMPMF	非活性
Apelin-36	LVQPRGSRNGPGPWQGGRRKFRRQ RPRLSHKGMPMF	活性
Apelin-17	KFRRQ RPRLSHKGMPMF	活性
Pyr-apelin-13	Pyr-RPRLSHKGMPMF	活性
Apelin-13	Q RPRLSHKGMPMF	活性
Apelin-12	RPRLSHKGMPMF	活性
Toddler/ELABELA 肽		
Toddler 前体 (Toddler-54)	MRFQQFLFAFFIFIMSLLLISGQEPVNLTMRRKLKHNCLQRRCMPLHSRVPFP	非活性
Toddler 前体(Toddler-32)	QEPVNLTMRRKLKHNCLQRRCMPLHSRVPFP	非活性
Toddler-22a	KLRKHNCLQRRCMPLHSRVPFP	活性
Toddler-11	CMPLHSRVPFP	活性

表现出多种血管功能调节作用，如：调节血管张力、参与肺血管重构、促进血管平滑肌细胞增殖和视网膜血管新生等(表 2)。下文中将对 apelin 与血管功能的关系进行详细介绍。

2 Aeplin 与血管功能调节

2.1 Apelin 舒张血管作用

Apelin 是动脉和静脉的扩张器，正常情况下内源性 apelin 以旁分泌及自分泌的形式发挥强有力的血管舒张效应^[9]。其机制为由血管内皮细胞产生、释放的 apelin 结合并活化邻近的 APJ 受体，通过活化血管内皮细胞的内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS)，刺激 NO 的产生和释放而实现血管舒张效应。APJ 敲除后，apelin 诱导的血管 eNOS 磷酸化消失，血管舒张作用被剥夺。通过外源性的给小鼠缓慢注射 NOS 抑制剂 N^G-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME)，发现 eNOS 在大动脉的表达降低，与之相关的血管舒张作用也被阻断^[10]。以上结果证明，apelin/APJ 系统依赖 eNOS/NO 途径诱导血管扩张。随后的研究进一步说明，apelin 诱导的血管舒张功能是通过直接激活血管内皮细胞 L- 精氨酸(L-Arg)/NOS/NO 通路，从而增加细胞内的环磷酸鸟苷(cGMP)水平，并诱导血管平滑肌细胞的松弛，降低血管张力。

Apelin 和 APJ 受体在肾脏中显著表达^[11]，预示着 apelin 与肾功能密切相关。研究表明 apelin 与肾功能的联系主要表现在血管和微循环方面。

Hus-Citharel 等^[12]发现，APJ 在肾小球微动脉高表达，并且与对其他内脏血管的作用一样，apelin 也可以逆转 Ang II 对肾的血管收缩作用，舒张肾小血管，表明 apelin/APJ 对肾血液动力学和肾小球动脉微循环发挥重要的作用。在调节肾血管张力方面，apelin 还可以中和精氨酸血管加压素 (arginine vasopressin, AVP)的作用，舒张血管^[13]。在慢性肾病的肾血管中 apelin 和 AVP 的表达水平相反，apelin 水平显著降低，AVP 水平持续升高，并且水分大量流失时，AVP 的释放增加，apelin 的血浆浓度降低^[14]，说明 apelin 在肾血管中发挥肾功能保护作用，它能够拮抗 Ang II 和 AVP 功能，产生利尿作用，从而舒张肾血管，降低血压。

2.2 Apelin 收缩血管作用

Apelin 在内皮细胞正常时能促进 eNOS/NO 的释放，舒张血管，降低血管张力，那么在内皮受损时，apelin 是否发挥相反的作用？Han 等^[15]研究发现，当对称性的二甲基精氨酸 (symmetric dimethylarginine, ADMA)诱导内皮细胞损伤时，VSMC 中肌球蛋白轻链(myosin light chain, MLC)的磷酸化增加，apelin-13 表现出促进血管收缩，增加血管张力作用。Nagano 等^[16]运用 L-NAME 处理小鼠，发现 NOS 在大动脉的表达被抑制，这种效应与血管内皮细胞损伤时 apelin 产生的效果一致。MLC 和 L-NAME 均为 NOS 抑制剂，说明内皮细胞损伤后，NOS 的生成被抑制，这是 apelin 在内皮细胞损伤时收缩血管，短暂引起血压升高的主要

原因. 研究发现 apelin-13 对有内皮的血管表现出浓度依赖性舒张作用, 而对于去除内皮的血管, apelin-13 则表现出收缩血管的作用. 研究发现, apelin-13 预孵育能减少自发性高血压大鼠 (spontaneously hypertensive rat, SHR) 血管对新福林的缩血管反应性, 增加对乙酰胆碱的舒张反应性; NOS 抑制剂 L-NAME 阻断 NO 形成后, 血管环对 apelin-13 的舒张反应明显抑制, 且 SHR 组对 apelin 的舒张反应减少更明显, 提示 apelin-13 的舒血管效应至少部分依赖 NO 通路, 而 SHR 高血压大鼠 NO 通路障碍减弱了 apelin 对血管的舒张作用; 蛋白激酶 ERK1/2 抑制剂 PD98059 预孵育后, 血管对 apelin-13 表现出浓度依赖性的收缩, 与去除内皮后 apelin-13 的收缩血管效应趋势一致^[16], 即 ERK1/2 抑制剂阻断了 NOS 信号从而逆转了 apelin-13 引起的血管舒张效应. 综上所述, 内皮细胞损伤是 apelin 诱导血管收缩的必要条件, 而且内皮受损时, NOS 生成抑制, apelin 能短暂地引起血管收缩, 升高血管张力. ERK1/2 可能位于 apelin-NOS 信号途径之间激活了下游的 NOS.

大电导钙激活钾通道 (large-conductance Ca^{2+} activated K^{+} channels, BKCa) 是细胞内外 Ca^{2+} 和 K^{+} 交换的主要通道, 是 VSMC 膜电位和血管张力的关键调节因子. 在 VSMC 里, K^{+} 通过开放的 BKCa 通道从细胞内转运至细胞外, 促使细胞超极化, 最终导致血管舒张. Modgil 等^[17]检测小鼠脑动脉 VSMC 中 apelin-13 对 BKCa 通道的效应时, 发现 apelin-13 能显著降低 BKCa 通道的电流密度, 运用磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 抑制剂后, apelin-13 降低 BKCa 通道的电流密度作用明显减弱. 即 apelin-13 可通过激活 PI3K/Akt 信号途径抑制 BKCa 通道的开放, 从而使血管收缩, 升高血管张力.

2.3 Apelin 抑制肺血管重构

在血管重构 (vascular remodeling, VR) 的过程中内皮细胞的作用最大, 它既作为感受器, 感知周围环境的变化, 又是效应细胞引发 VR 的生物学过程. 肺血管重构是由 EC 和 VSMC 的异常增殖导致的, 其机制为受损的 EC 伴随着血管生长因子的表达, 如: 血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和成纤维细胞生长因子 2 (fibroblast growth factor 2, FGF2)^[18], 这些血管生成因子以旁分泌的形式影响平滑肌细胞的异常生长, 最终导致肺血管重构 (apelin 调节血管生成因子方

式). APJ 是 apelin 的受体, 它高表达于肺部, 并介导 apelin 在肺内皮细胞的自分泌和旁分泌作用, 说明 apelin/APJ 可能参与肺血管重构. Kim 等^[19]研究证明 apelin/APJ, 以 miR-424 和 miR-503 依赖的方式, 调节肺血管 FGF 信号, 参与血管细胞异常增殖诱导的血管重构. Apelin/APJ 还可依赖于 apelin/APJ-AMPK-KLF2-eNOS 途径调节肺血管重构. Chandra 等发现 apelin 敲除的小鼠肺动脉高压急剧恶化, 并伴随着 eNOS 的水平下降, 同时 eNOS 调控因子 KLF2 (kruppel-like factor 2) 表达下降. 体外实验也表明, apelin 敲除后 eNOS 和 KLF2 以及 AMPK 表达降低. 内皮受损被证明是由局部血管收缩和舒张因子失衡引发的, 这些因子包括: NO、前列环素 (prostacyclin)、内皮素 1 (endothelin-1, ET-1)、凝血烷 (thromboxane) 等^[20].

在 apelin 敲除的肺动脉高压小鼠体内, eNOS 的表达下降, 从而导致了 NO 的合成降低^[21]. NO 合成受阻, 则诱导 EC 受损, 刺激 VSMC 异常增殖, 诱导肺血管重构. 因此, apelin/APJ 信号的阻断导致了其下游信号级联反应异常激活, 从而促使 NO 合成和释放减少, 诱导肺血管内皮细胞 (pulmonary vascular endothelial cells, PVECs) 的受损, 刺激肺血管平滑肌异常增殖 (pulmonary vascular smooth muscle cells, PVSMCs), 最终导致了肺血管重构.

2.4 Apelin 促进门静脉和冠状动脉侧枝形成

Apelin 与门静脉是通过血管紧张素联系起来的. Ang II 能够诱导大鼠门静脉阶段性的收缩^[22], apelin/APJ 可以拮抗血管紧张素促血管收缩作用, 说明 apelin 可能促进门静脉舒张. Gurzu 等^[23]研究发现, apelin-13 不能直接调节孤立门静脉血管张力, 但是可通过诱导 NO 生成而抑制 Ang II 诱导的门静脉收缩, 表明 apelin 对门静脉的作用方式是间接调节门静脉舒张, 而不作为直接的血管舒张因子. Apelin 对门静脉的另外一个作用为促进门静脉侧枝形成, 这项功能与 apelin 促进血管新生的作用相关. 为了确认 apelin/APJ 能否调节病理状态下门静脉血管新生, Chandra 等^[24]应用 apelin/APJ 拮抗剂 F13A 后, apelin 诱导的血管新生水平降低, 一些促血管生成因子 VEGF、血小板源性生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 以及血管生成素 2 (angiopoietin-2) 的表达降低. 特异性的阻断 apelin/APJ 信号后门静脉侧枝形成受阻, P70S6K 的磷酸化和激活也被抑制. P70S6K 在 VEGF 调节的内皮细胞增殖中发挥着重要作用^[24], 并且有研究

表明, apelin 可通过激活 P70S6K 刺激血管新生^[25], 而在体外应用雷帕霉素抑制 P70S6K 后 VEGF 的表达显著降低^[26], 即 apelin 通过上调 VEGF 的表达, 介导 P70S6K 的激活, 刺激血管新生, 从而促进门静脉侧枝形成(图 1).

Apelin 能促进肿瘤血管新生, 而且 apelin 及其信号有助于门静脉侧枝形成和内脏血管新生^[27]. 这些证据表明 apelin 作为血管生成因子在血管新生的过程中发挥着重要作用. 既然 apelin 能够促进门静脉侧枝形成, 那么对冠状动脉侧枝的形成是否有作用? Akboga 等^[28]在探究 apelin 和冠状动脉侧枝形成的关系时发现在正常冠状动脉侧枝中 apelin 的血浆水平显著升高, 说明 apelin 参与冠状动脉侧枝的形成. 众多证据表明 NO 信号的激活依赖于 apelin, 但是在冠状动脉中 apelin 不参与对 NOS 的激活^[27], 表明 apelin 独立于 NO 系统促进冠状动脉侧枝的形成. 在病理条件下, apelin 在冠脉的表达也存在差异. Zhou 等^[29]发现, 冠状动脉狭窄(coronary artery stenosis, CAS)病人血浆 apelin 水平比正常人显著降低, 并且时间持续 6 个月. 综合 apelin 对冠状动脉的保护作用, 说明 apelin 能促进冠状动脉侧枝的形成.

2.5 Apelin 促进视网膜血管新生

Apelin 和 APJmRNA 高度表达于血管系统, 尤其在鼠类胚胎血管的形成和新生小鼠的视网膜血管发育过程中高度表达, 表明 apelin 与视网膜血管生成有着密切的关系. Geniez 等^[30]发现 apelin/APJ 参与了生理性小鼠视网膜血管新生, 并且具有独特的表达方式. 生理性 apelin/APJ 系统在内皮细胞激活, 促进视网膜内皮细胞生长, 最终可触发血管生成, 并且这种作用不受血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的调控, 独立于 VEGF/VEGFR 系统. Apelin/APJ 与病理性的视网膜血管新生有着密切的关系, 抑制 apelin 的表达能够显著减少血管增生. 除 apelin/APJ 之外, NOS 还参与了视网膜血管新生. 伍蒙爱等^[31]运用组织免疫荧光发现, 高氧组 eNOS 和 iNOS 蛋白在视网膜色素上皮细胞层的表达和新生血管下方组织的表达明显增强, NOS 释放的 NO 可以通过旁分泌间接作用于新生血管内皮细胞, 促进内皮细胞存活、增殖和迁移, 同时 NO 能起到扩张血管、增加血流的作用从而间接辅助新生血管的发生. 综上所述, apelin/APJ 及 NOS 可能与新生小鼠增生性视网膜病变新生血管的发生有关, 且 apelin 可活化

eNOS, 即在视网膜血管新生过程中 apelin 刺激 eNOS 的活化释放 NO, 进而促进血管新生.

2.6 Apelin 诱导自噬促进血管发生

本研究组报道, Apelin 在心肌细胞通过 PI3K 诱导自噬^[32], 而在肺癌细胞中 apelin 介导 ERK 信号诱导肺腺癌细胞 A549 细胞自噬和增殖^[33]. 我们还综述了自噬参与心脏疾病的调控^[34], 总结了自噬与肺部疾病的关系^[35]. 自噬还可影响血管功能, 如血管炎症和血管钙化等, 尤其是血管新生^[36]. Du 等^[37]发现, 牛主动脉内皮细胞内过表达自噬相关基因 5 (ATG5), 可促进 ROS 产生、Akt 磷酸化, 从而促进血管发生, 自噬被抑制后, ROS 的产生、Akt 磷酸化显著减少. 通过分析牛主动脉内皮细胞管型形成及细胞迁移发现, 血管发生减少, 提示 ROS 可作为信号分子, 促使 Akt 磷酸化, 诱发细胞自噬, 发挥促血管发生的作用. 莱菔硫烷(sulforaphane)是异硫氰酸盐的一种, 对肿瘤细胞和肿瘤血管内皮细胞有强促凋亡作用. 但是 Nishikawa 等^[38]发现莱菔硫烷可诱导人脐静脉内皮细胞自噬, 从而发挥促血管生成作用. 抑制自噬后, 莱菔硫烷表现出促内皮细胞凋亡效应及抗毛细血管样结构形成能力, 表明自噬可以保护细胞免受莱菔硫烷诱导的细胞凋亡, 从而促进血管生成. 与 apelin 同为脂肪因子的 Chemerin 可诱导内皮细胞自噬和 ROS 的产生, 进而促进血管新生^[39]. 此外, apelin 可促进 ROS 生成^[40], 即 apelin 可能同 Chemerin 一样介导 ROS 产生, 促使 Akt 磷酸化, 诱发细胞自噬, 从而自噬促进血管发生. PI3K/Akt 和 ROS 可能作为调控因子参与 apelin- 自噬途径促进血管发生(图 1).

2.7 Apelin 刺激血管平滑肌细胞增殖

本研究组一直致力于研究 apelin 与 VSMC 增殖, 首次发现并报道了 apelin-13 显著刺激 VSMC 增殖, 其机制为 apelin 加快了细胞周期进程, 促进有丝分裂过程中 G0/G1 向 S 期的转化^[41], 并确定 apelin - p-ERK1/2 - cyclin D1 部分参与调控 VSMC 增殖. 磷脂酰肌醇-3-羟基激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(serine/threonine kinase, Akt)广泛参与细胞周期调节, 促进细胞周期的运行. PI3K 能够激活细胞周期依赖性蛋白激酶 4(cyclin-dependent kinase 4, CDK4)和细胞周期依赖性蛋白激酶 2(CDK2), 使细胞进入 S 期并诱导 DNA 的合成. 2010 年, Su 等^[42]进一步发现 apelin-13 结合 APJ 后刺激 PI3K 磷酸化, 激活蛋

白激酶 Akt 及其下游信号分子 ERK1/2, 从而促进周期蛋白 cyclin D1 的合成, 最终诱发 VSMC 增殖. 同年, 潘等^[43]发现新的调节因子 14-3-3 与 apelin 关系密切, 并证明 apelin-13 通过 14-3-3/Raf-1-ERK1/2 信号转导通路促进大鼠 VSMC 增殖. 14-3-3 蛋白可以和细胞周期调节蛋白相互作用, 调节 G2/M 期和 G1/S 期转换, 与 apelin 在促进细胞增殖作用类似. 2011 年, Li 等^[40]发现, apelin-13 可以刺激 NADPH 氧化酶 4 (NADPH oxidase 4, NOX4) 表达升高, 促进活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成, 采用 RNA 干扰 NOX4 后 apelin-13 诱导的 ROS 生成和促进 VSMC 增殖作用均被阻断, ERK 的磷酸化作用也被反转, 说明 NOX4 作为 ERK 的上游信号分子参与了 apelin-13 促进 VSMC 增殖. 2013 年, Li 等^[44]最新研究 ERK 下游信号分子时发现 Jagged-1/Notch3 介于 ERK 和 cyclin D1 之间参与了 apelin-13 促进 VSMC 增殖. 研究表明 apelin-13 能以时间和剂量依赖性方式促进 cyclin D1、NF- κ B 和 MMP-2 表达, 进而发挥其促进 VSMC 增殖和迁移. 总之, apelin 能促进血管平滑肌细胞增殖, 其机制为 apelin 激活 PI3K/Akt 和 14-3-3, 从而加快了有丝分裂过程中 G1 向 S 期转化的进程, 并由 ERK 将信号传导至细胞周期蛋白 cyclin D1, 促进血管平滑肌细胞增殖 (图 1).

ERK-cyclin D1 作为枢纽介导了 apelin 促进 VSMC 增殖整个过程, 是不可缺少的调节因子.

2.8 Apelin 引起内皮细胞黏附

细胞黏附过程某些特定的黏附分子表达失控会引起异常的免疫应答, 导致许多疾病的发生, 如高血压、动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS)、心肌肥厚和肿瘤等. Mao 等^[45]首次发现 apelin-13 可诱导血管细胞黏附因子 1 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1) 表达, 引起单核细胞 (monocytes, MCs) 向人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVECs) 黏附. 随后研究表明, 在 HUVECs 中, 一方面 apelin-13 以浓度和时间依赖的方式促进 PI3K 的磷酸化, 另一方面 PI3K 抑制剂 LY294002 能阻碍 MC 向 HUVECs 黏附, 以及抑制 apelin-13 诱导 VCAM-1 的表达. Lu 等^[46]也报道了类似结果: 应用 apelin 后, 细胞间黏附因子 1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、VCAM-1 和单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 表达显著增加. 本实验室前期发现 apelin-13 以时间和浓度依赖的方式诱导 14-3-3 的表达. 此外, 强效的 14-3-3 抑制剂 difopein 显著抑制了 14-3-3 和 VCAM-1 的表达, 并抑制了 apelin-13 刺激 MCs 向 HUVECs 的黏附效应^[47]. 总之, apelin 参与了内皮细胞中黏附分

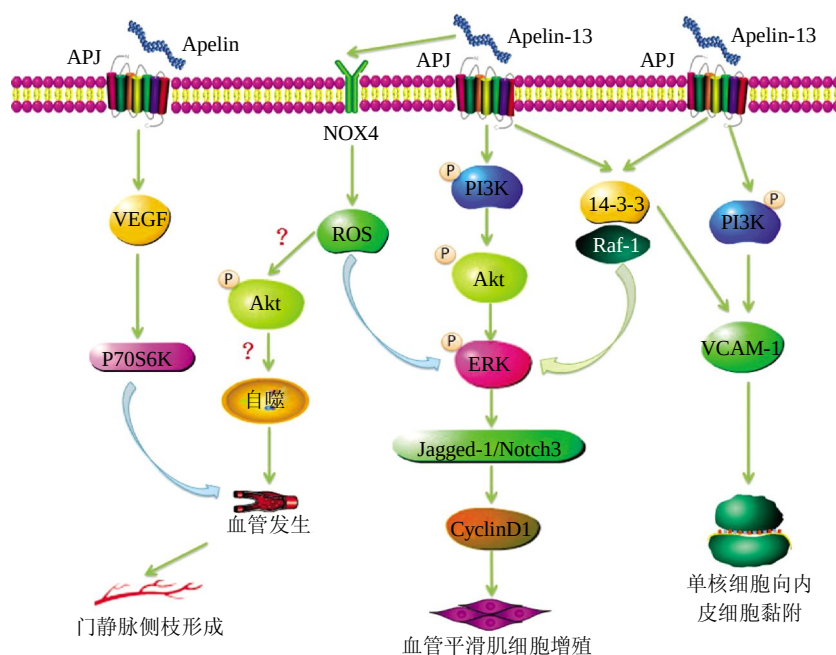


Fig. 1 The pathway of apelin/APJ in regulating vessel functions

图 1 Apelin/APJ 调节血管功能信号通路

↓ 表示激活或者促进下游蛋白的表达; ? 表示推测.

子和趋化因子的表达, 促进单核细胞向内皮细胞黏附(图 1), 与内皮炎症相关的动脉粥样硬化发生有着密切关系.

3 Apelin 与血管相关疾病

3.1 Apelin 抑制高血压形成

Apelin/APJ 广泛表达于中枢神经系统(central nervous system, CNS)和外周系统. 在中枢神经系统, apelin 及其受体 APJ 广泛表达于海马回和下丘脑视上和室旁核, 导致血管加压素的释放减少, 血浆促肾上腺皮质激素和肾上腺酮的合成升高^[48], 从而降低血压. 在外周系统, Apelin 可通过不同的方式调节血管张力, 调控血压. 血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 是已知最强的缩血管活性物质之一, 当其作用于血管平滑肌时, 可使全身微动脉收缩, 动脉血压升高. Apelin/APJ 在生理和病理情况下与肾素血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)发挥的作用截然相反, apelin 可拮抗 Ang II 作用^[49-50], 当 Ang II 扩增血管张力, 升高血压时, apelin 可作为血管舒张因子, 降低血压. 此外, apelin 可通过 EC 途径降低血压, 这种功能与 APJ 和 eNOS 密切相关(图 2). Apelin-13 在 VSMC 中直接与 APJ 结合, 产生血管舒张效应, 在 APJ 受体缺陷型小鼠中, apelin 的扩血管、降血压效应丧失^[51]. Tatemoto 等^[52]研究表明, 注射 apelin 的小鼠的平均动脉压(mean arterial blood pressure,

MABP)降低, 并导致小鼠体内硝酸盐/亚硝酸盐的浓度短暂升高, 但是这种效应被 NOS 抑制剂所阻断. 这种效应与 apelin 调节血管张力一致, 即血管内皮细胞产生、释放的 apelin 结合并活化邻近的 APJ 受体, 通过活化血管内皮细胞的 eNOS, 刺激 NO 的产生和释放而实现血管舒张效应, 降低血压. 虽然 BKCa 通道和 NOS 被抑制后, apelin 具有短暂的升压效应, 但是在生理情况下, apelin 降低血压的作用占主导. 因此, 作为血管舒张因子, apelin 可能成为高血压的治疗靶点.

3.2 Apelin 与肺动脉高压

肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)是缺氧等原因诱发的肺小动脉上的严重疾病. PAH 的特点是 EC 损伤, 血管外层肌化, 以及肺血管中 PASMC 异常增殖导致的血管重构. Apelin 和 PAH 关系密切, PAH 病人血浆 apelin 水平降低, 并且病人肺血管内皮细胞 apelin 的表达下降, 表明 apelin 可作为 PAH 潜在的生物标记物. 与慢性低氧诱导的 PAH 相比, apelin 敲除小鼠形成的 PAH 更加严重, 阻断 apelin/APJ 信号之后 AMPK、KLF2 和 eNOS 活化受阻, PAH 恶化^[21], 说明相比于低氧环境 apelin 对 PAH 的形成更加重要, 且 apelin 可激活 AMPK-KLF2-eNOS 信号从而抑制 PAH 形成. 最新研究表明 apelin/APJ 还可以靶向其他参与 PAH 病理过程的基因, 如 miR-424、miR-503 等^[19, 21](图 2), 抑制下游信号 FGF2 激活,

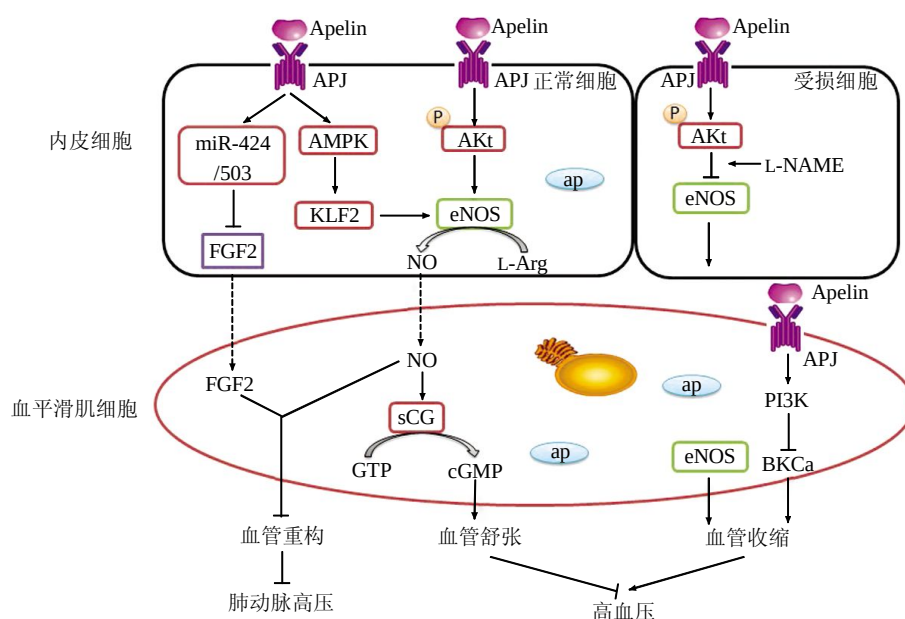


Fig. 2 The mechanism of apelin/APJ in regulating hypertension and PAH formation

图 2 Apelin/APJ 调节高血压和肺动脉高压形成的机制

与 eNOS 共同阻断 PAH 的形成. 尽管 apelin/APJ 信号在 PAH 中靶点需要进一步阐明, 但是 apelin 可通过调节 PAECs 和 PASMCs 增殖逆转肺血管重构, 并且已知 apelin 是血管舒张因子, 综合表明 apelin 能抑制 PAH 形成, 可以作为 PAH 治疗潜在的靶点.

3.3 Apelin 与动脉粥样硬化

现阶段研究显示 apelin 与 AS 的关系是矛盾的, 很难确定 apelin 对 AS 治疗的利弊. Lv^[53]综述了 apelin 与 AS 的关系, 解析了 apelin 调控血管紧张素、VSMC 增殖和 EC 黏附对 AS 形成的影响, 揭示了 apelin 与 AS 的关系矛盾所在: 一方面, apelin 可抑制 AS 形成. Apelin 具有强效的抗血管紧张素作用, 而血管紧张素被认为是 AS 的诱导因子, 即 apelin 可能具有抗动脉粥样效应. 这一推测被 Chun 等^[54]证实, 并发现 apelin 是通过阻断 Ang II 诱导的新生内膜形成和血管重构, 从而抑制 AS 形成(图 3), 并且 apelin 作为新型的脂肪因子可通过抑制食物吸收和促进体重消耗发挥抗动脉粥样硬化的效果. 另一方面, apelin 诱导 AS 形成. AS 两个重要的病理生理学过程包括 VSMC 增殖、迁移和新生内膜的形成. 研究表明 apelin-13 促进 VSMC 增殖和迁移作用, 从而促进血管新生内膜的增生, 说明 apelin 可促进 VSMC 增殖和迁移诱导 AS 发生. AS 早期病变的形成包括两个重要环节, 其一便是单核细胞(MC)向 EC 黏附. Apelin 可诱导内皮细胞中黏附分子和趋化因子的表达, 引起 MC 向 HUVEC 黏附^[45], 即 apelin 可促进 MC 向 EC 黏附, 引发血管 AS 病变. 虽然现研究中 apelin 与 AS 的关系存在矛盾, 但是 apelin 诱导 VSMC 增殖以及 MC 向 EC 黏附中的作用揭示了 AS 新的形成机制.

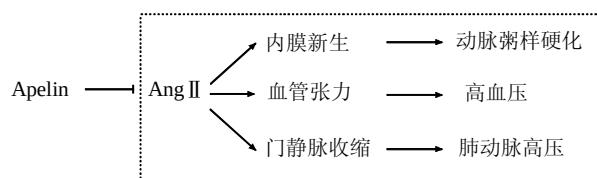


Fig. 3 The vascular regulating effects induced by apelin opposing Ang II

图 3 Apelin 拮抗 Ang II 产生的血管调节功能作用

3.4 Apelin 抑制门静脉高压形成

研究表明 apelin 在人肝星状细胞中高表达^[55], 并促进肝硬化患者肝毛细血管动脉增生^[56], 表明

apelin 与肝脏存在密切联系. 在胆管闭锁(biliary atresia, BA)患者的肝脏中 apelin 过表达, 定位检测发现 apelin 主要表达在肝门静脉^[57], 并且 BA 患者大部分将转化为门静脉高压(portal hypertension, PH), 说明 apelin 可能影响肝门静脉高压的形成. Tiani 等^[27]发现 apelin 及其受体 APJ 在 PH 肝脏中表达上升, 并主要定位在肝血管. Apelin 被抑制后, 肝血管新生降低, 门静脉侧枝形成也被阻断, 另外 apelin 可拮抗 Ang II 诱导的门静脉收缩, 说明 apelin 可调节 PH 患者血管新生以及间接舒张门静脉, 从而抑制 PH 形成, 即 apelin/APJ 可以作为治疗肝门静脉高压的备选靶点.

3.5 Apelin 拮抗心肌梗死

Apelin 促进血管新生的功能预示着 apelin 可刺激冠状动脉侧枝形成, 发挥冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)拮抗作用. 近年来 apelin 对血管新生的促进作用以及心肌梗死(myocardial infarction, MI)的拮抗作用越来越受关注. Akboga 等^[28]在调查血浆 apelin 水平与冠状动脉关系时首次提出了高血浆 apelin 水平与良好的冠状动脉侧枝形成相关, 提示 apelin 可能促进冠状动脉侧枝形成. 而对 MI, 良好的冠状动脉侧枝可降低 MI 面积^[58]. Kadoglou^[59]和 Ye 等^[60]研究发现急性 MI 病人体内血浆 apelin 水平比正常人偏低. 而在通过冠脉结扎诱导的 MI 大鼠模型中, apelin-13 注射能促进心肌血管新生, 降低心梗面积和纤维化从而改善心肌功能障碍^[61-62]. 相反, apelin 敲除 MI 大鼠体内表现出较差的血管新生, 梗死后重构以及功能修复, 并诱导加速死亡^[63]. 以上结果表明 apelin 通过诱导血管新生发挥拮抗 MI 作用.

3.6 Apelin 与糖尿病微血管并发症

Apelin 在肾脏、胰岛细胞和血管内皮细胞内均有表达, 体外研究表明 apelin/APJ 系统以自分泌或旁分泌的方式诱导内皮细胞增殖, 促进新生血管形成, 因此推测 apelin 可能在糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)的发生中发挥作用. 白蛋白尿是 DN 的早期表现, 随着血清 apelin 水平升高, 尿白蛋白也随之升高. Zhang 等^[64]用 apelin/APJ 受体拮抗剂 F13A 处理的糖尿病 KK-Ay 小鼠其尿微量白蛋白较处理前明显降低, 用 apelin-13 处理的 KK-Ay 小鼠其尿微量白蛋白较处理前显著升高. 通过 MTT 测定法测定肾小球上皮细胞增殖活性发现, apelin 呈现剂量依赖性的提高细胞增殖活性, 从而证明 apelin 能够促进肾小球细胞增殖. Apelin

还通过上调肾小管上皮细胞内 VEGFR2 和酪氨酸蛋白激酶 2(Tie2)的表达来增加肾小球上皮细胞的增殖及引起肾小球内的高灌注及高滤过。综上所述, apelin 介导的肾小球毛细血管通透性增加及肾小球上皮细胞增殖抑制糖尿病肾病的形成。

Apelin 具有促进视网膜血管内皮细胞生长的作用, 它可保护由缺氧会引起神经细胞损伤和血管畸形, 进而保护视网膜结构, 提示 apelin 可能是视网

膜血管保护因子。Saint-Geniez 等^[65]用原位杂交技术发现, APJ 表达于出生后各个阶段的视网膜血管, 其与糖尿病视网膜病变的发病机制相关。与非糖尿病患者相比, 增殖期视网膜病变患者玻璃体内 apelin 浓度升高。在作用方式上 apelin 促血管生成的作用是独立的, 并且这一作用不可被 VEGF 取代。综上所述, apelin/APJ 参与了 DR 形成的调控, 可能与 VEGF 共同抑制 DR 的发生发展。

Table 2 The key protein regulated by apelin/APJ in blood vessel

表 2 Apelin/APJ 调节的与血管相关的关键蛋白

蛋白质	上游蛋白 ¹⁾	下游蛋白 ²⁾	产生效应	相关疾病	细胞环境	参考文献
eNOS	L-Arg ↑	NO, cGMP ↑	血管舒张 ↑	高血压 ↓	内皮细胞	[7]
	L-NAME, MLC ↓	NO ↓	血管收缩 ↑	高血压	内皮细胞	[7-8]
	ERK1/2 ↓		血管收缩	高血压	内皮细胞	[9]
		NO	血管新生	糖尿病视网膜病变 ↓	内皮细胞	[14]
	AMPK, KLF2 ↑	NO ↑	血管重构	肺动脉高压 ↓	内皮细胞, 血管平滑肌细胞	[13]
FGF2	miR-424/503 ↓		血管重构	肺动脉高压 ↓	内皮细胞, 血管平滑肌细胞	[11-12]
BKCa	PI3K/Akt ↓		血管收缩	高血压 ↑	血管平滑肌细胞	[10]
CyclinD1	PI3K/Akt, ERK, Jagged1/Notch3 ↑		血管平滑肌细胞增殖 ↑	动脉粥样硬化 ↓	血管平滑肌细胞	[16-19]
VCAM-1	PI3K ↑		单核细胞向内皮细胞黏附 ↑	动脉粥样硬化 ↓	单核细胞, 人脐静脉内皮细胞	[21-22]
ROS	NOX4 ↑	Akt ↑	血管新生	肺癌 ↑	血管平滑肌细胞	[19, 30]
VEGF		P70S6K ↑	血管新生	肺动脉高压, 糖尿病肾病 ↓	血管平滑肌细胞	[37, 39]
Ang II			血管舒张 ↑	高血压, 动脉粥样硬化 ↓	内皮细胞, 血管平滑肌细胞	[42, 46, 52]

¹⁾ 上游信号激活或者抑制关键蛋白; ²⁾ 关键蛋白激活或者抑制下游信号。↑表示激活, ↓表示抑制。L-NAME, MLC 为 eNOS 抑制剂。

4 靶向 apelin 的潜在药物

目前已经发现靶向 apelin/APJ 的小分子极少, 但是却意义重大, 每一个都有望成为治疗 apelin/APJ 相关疾病的临床药物。葛根素(puerarin) 是单体异黄酮化合物, 已广泛应用于心脑血管及肺部疾病的治疗。JIN 等^[66]在两肾一夹肾性高血压大鼠模型上, 观察葛根素对 apelin 及其受体 APJ 的影响, 发现葛根素通过 apelin/APJ 信号系统对肾性高血压大鼠左室肥厚发挥保护作用。其机制为: 一方面葛根素可能通过调节循环中 apelin 的表达直接扩张外周血管, 降低心脏的后负荷, 改善心功能; 另一方面葛根素可能通过调节左心室组织中 apelin 及其受体 APJ 基因与蛋白的表达, 间接地起到保护心肌, 进而逆转左室肥厚。apelin 的同源突变体 F13A 已经作为 apelin/APJ 的抑制剂在实验中应用, 对 apelin/APJ 诱导的细胞增殖^[67]、肿瘤生长^[68]等有

显著抑制作用。我们对靶向 apelin/APJ 的肽类和小分子进行总结^[69], 其中 apelin-13 的同源突变体 (Pyr¹)apelin-13、apelin-12 环肽结构(APJ 激动剂)可通过诱导 Akt 活化, 进而激活 eNOS, 从而合成和释放 NO 来降低血压; Apelin-13 (13 [D-Phe])、apelin-13(F13[D-Ala])和 apelin-13 环肽结构(APJ 拮抗剂)的降压机制和 apelin-13 类似。而小分子化合物中 E339-3D6 和 ML233 可抑制 cAMP 和肾素生成, 继而降低血压。尽管这些小分子和肽类还没有应用于临床, 但是其对 apelin/APJ 高活性和高选择性以及与 apelin 的同源性, 表明其可以作为治疗 apelin/APJ 相关的心血管疾病的潜在药物。

5 结 语

本文综述了 apelin 对血管功能调节, 探讨了 apelin 与血管相关疾病之间的联系, 为血管相关疾病发生发展的研究提供了新的理论基础, 以及为血

管疾病的治疗提供新的靶点。随着研究的开展, apelin 在血管发生方面的作用逐步被发掘出来, 对其影响的相关因子和机制也渐渐浮出水面, 但是许多矛盾仍需要深入研究和探讨, 比如 apelin 抑制 ROS 的生成和细胞自噬, 均与我们的研究结论相反。Apelin 对 AS 的影响存在对立的作用, 以及自噬对 VSMC 的增殖影响也存在疑惑之处。在疾病方面, apelin 与其他血管疾病的研究也步入起始阶段如脑动脉疾病、血管瘤等, 结合 apelin 对高血压和动脉粥样硬化的影响, 进一步证明了 apelin 在血管疾病中的重要地位。未来 apelin 与能量代谢的关系的研究会愈来愈受重视, 结合近年来作用 apelin 及其受体 APJ 的小分子化合物已经被发掘出来, 以 apelin/APJ 为靶点来治疗相关血管疾病将会取得重大突破。

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. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1998, **251**(2): 471-476
- [2] Chng S C, Ho L, Tian J, *et al.* ELABELA: a hormone essential for heart development signals *via* the apelin receptor. *Developmental Cell*, 2013, **27**(6): 672-680
- [3] Pauli A, Norris M L, Valen E, *et al.* Toddler: an embryonic signal that promotes cell movement *via* Apelin receptors. *Science*, 2014, **343**(6172): 1248636
- [4] Chapman N A, Dupre D J, Rainey J K. The apelin receptor: physiology, pathology, cell signalling, and ligand modulation of a peptide-activated class A GPCR. *Biochemistry and Cell Biology = Biochimie et Biologie Cellulaire*, 2014, **92**(6): 431-440
- [5] Xie F, Lv D, Chen L. ELABELA: a novel hormone in cardiac development acting as a new endogenous ligand for the APJ receptor. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 2014, **46** (7): 620-622.
- [6] 谢 凤, 李兰芳, 陈临溪. APJ 受体作为心肌细胞压力感受器诱导心肌肥厚的形成. *生物化学与生物物理进展*, 2013, **40**(1): 33-36
Xie F, Li L F, Chen L X. *Prog Biochem Biophys*, 2013, **40**(1): 33-36
- [7] Xie F, Liu W, Feng F, *et al.* A static pressure sensitive receptor APJ promote H9c2 cardiomyocyte hypertrophy *via* PI3K-autophagy pathway. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 2014, **46**(8): 699-708
- [8] Li L, Li L, He L, *et al.* Effects of Apelin-13 on rat bone marrow-derived mesenchymal stem cell proliferation through the AKT/GSK3 β /Cyclin D1 pathway. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, 2014, **20**(4): 421-425
- [9] Wu D, He L, Chen L. Apelin/APJ system: a promising therapy target for hypertension. *Molecular Biology Reports*, 2014, **41**(10): 6691-6703
- [10] Nagano K, Ishida J, Unno M, *et al.* Apelin elevates blood pressure in ICR mice with LNAME-induced endothelial dysfunction. *Molecular Medicine Reports*, 2013, **7**(5): 1371-1375
- [11] O'carroll A M, Selby T L, Palkovits M, *et al.* Distribution of mRNA encoding B78/apj, the rat homologue of the human APJ receptor, and its endogenous ligand apelin in brain and peripheral tissues. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2000, **1492**(1): 72-80
- [12] Hus-Citharel A, Bouby N, Frugiere A, *et al.* Effect of apelin on glomerular hemodynamic function in the rat kidney. *Kidney International*, 2008, **74**(4): 486-494
- [13] Lacquaniti A, Chirico V, Lupica R, *et al.* Apelin and copeptin: two opposite biomarkers associated with kidney function decline and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Peptides*, 2013, **49**: 1-8
- [14] Reaux-Le Goazigo A, Morinville A, Burlet A, *et al.* Dehydration-induced cross-regulation of apelin and vasopressin immunoreactivity levels in magnocellular hypothalamic neurons. *Endocrinology*, 2004, **145**(9): 4392-4400
- [15] Han X, Zhang D L, Yin D X, *et al.* Apelin-13 deteriorates hypertension in rats after damage of the vascular endothelium by ADMA. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 2013, **91**(9): 708-714
- [16] 刘广辉, 李 新, 陈 锋, 等. ERK1_2 参与自发性高血压大鼠 apelin-13 舒张反应性降低作用. *生物化学与生物物理进展*, 2009, **36**(12): 1578-1588
Liu C H, Li X, Chen F, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2009, **36**(12): 1578-1588
- [17] Modgil A, Guo L, O'rourke S T, *et al.* Apelin-13 inhibits large-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels in cerebral artery smooth muscle cells *via* a PI3-kinase dependent mechanism. *PloS One*, 2013, **8**(12): e83051
- [18] Izikki M, Guignabert C, Fadel E, *et al.* Endothelial-derived FGF2 contributes to the progression of pulmonary hypertension in humans and rodents. *The Journal of Clinical Investigation*, 2009, **119**(3): 512-523
- [19] Kim J, Kang Y, Kojima Y, *et al.* An endothelial apelin-FGF link mediated by miR-424 and miR-503 is disrupted in pulmonary arterial hypertension. *Nature Medicine*, 2013, **19**(1): 74-82
- [20] Li L, He L, Wu D, *et al.* Pannexin-1 channels and their emerging functions in cardiovascular diseases. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 2015, **47**(6): 391-396
- [21] Chandra S M, Razavi H, Kim J, *et al.* Disruption of the apelin-APJ system worsens hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2011, **31**(4): 814-820
- [22] Gurzu B, Costuleanu M, Slatineanu S M, *et al.* Are multiple angiotensin receptor types involved in angiotensin (1-7) actions on isolated rat portal vein. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System: JRAAS*, 2005, **6**(2): 90-95
- [23] Gurzu B, Petrescu B C, Costuleanu M, *et al.* Interactions between

- apelin and angiotensin II on rat portal vein. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System: JRAAS*, 2006, **7**(4): 212–216
- [24] Klos K S, Wyszomierski S L, Sun M, *et al.* ErbB2 increases vascular endothelial growth factor protein synthesis *via* activation of mammalian target of rapamycin/p70S6K leading to increased angiogenesis and spontaneous metastasis of human breast cancer cells. *Cancer Research*, 2006, **66**(4): 2028–2037
- [25] Masri B, Morin N, Cornu M, *et al.* Apelin (65-77) activates p70 S6 kinase and is mitogenic for umbilical endothelial cells. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 2004, **18**(15): 1909–1911
- [26] Fernandez M, Mejias M, Garcia-Pras E, *et al.* Reversal of portal hypertension and hyperdynamic splanchnic circulation by combined vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor blockade in rats. *Hepatology*, 2007, **46**(4): 1208–1217
- [27] Tiani C, Garcia-Pras E, Mejias M, *et al.* Apelin signaling modulates splanchnic angiogenesis and portosystemic collateral vessel formation in rats with portal hypertension. *Journal of Hepatology*, 2009, **50**(2): 296–305
- [28] Akboga M K, Akyel A, Sahinarslan A, *et al.* Relationship between plasma apelin level and coronary collateral circulation. *Atherosclerosis*, 2014, **235**(2): 289–294
- [29] Zhou Y, Wang Y, Qiao S. Apelin: a potential marker of coronary artery stenosis and atherosclerotic plaque stability in ACS patients. *International Heart Journal*, 2014, **55**(3): 204–212
- [30] Saint-Geniez M, Masri B, Malecaze F, *et al.* Expression of the murine msr/apj receptor and its ligand apelin is upregulated during formation of the retinal vessels. *Mechanisms of Development*, 2002, **110**(1–2): 183–186
- [31] 伍蒙爱, 陈婕灵, 王 维, 等. Apelin 及其受体和一氧化氮合酶在氧诱导的新生小鼠增生性视网膜病变中表达上调. *中国病理生理杂志*, 2013, **29**(6): 1081–1085
- Wu M A, Chen J L, Wang W, *et al.* *Chinese Journal of Pathophysiology*, 2013, **29**(6): 1081–1085
- [32] Xie F, Liu W, Feng F, *et al.* A static pressure sensitive receptor APJ promote H9c2 cardiomyocyte hypertrophy *via* PI3K-autophagy pathway. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 2014, **46**(8): 699–708
- [33] Yang L, Su T, Lv D, *et al.* ERK1/2 mediates lung adenocarcinoma cell proliferation and autophagy induced by apelin-13. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 2014, **46**(2): 100–111
- [34] 谢 风, 柳 威, 陈临溪. 自噬参与心脏疾病调控的研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2013, **39**(3): 224–233
- Xie F, Liu W, Chen L X. *Prog Biochem Biophys*, 2013, **39**(3): 224–233
- [35] 杨 莉, 肖 凌, 陈临溪. 自噬与肺部疾病研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2012, **39**(9): 861–868
- Yang L, Xiao L, Chen L X. *Prog Biochem Biophys*, 2012, **39**(9): 861–868
- [36] 肖 凌, 李兰芳, 陈临溪. 自噬对血管功能的影响及与疾病的关联研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2013, **40**(12): 1177–1185
- Xiao L, Li L F, Chen L X. *Prog Biochem Biophys*, 2013, **40**(12): 1177–1185
- [37] Du J, Teng R J, Guan T, *et al.* Role of autophagy in angiogenesis in aortic endothelial cells. *American Journal of Physiology Cell Physiology*, 2012, **302**(2): C383–391
- [38] Nishikawa T, Tsuno N H, Okaji Y, *et al.* The inhibition of autophagy potentiates anti-angiogenic effects of sulforaphane by inducing apoptosis. *Angiogenesis*, 2010, **13**(3): 227–238
- [39] Shen W, Tian C, Chen H, *et al.* Oxidative stress mediates chemerin-induced autophagy in endothelial cells. *Free Radical Biology & Medicine*, 2013, **55**: 73–82
- [40] Li L, Li F, Li F, *et al.* NOX4-derived reactive oxygen species drive apelin-13-induced vascular smooth muscle cell proliferation *via* the ERK pathway. *Int J Pept Res Ther*, 2011, **17**(4): 307–315
- [41] Li F, Li L, Qin X, *et al.* Apelin-induced vascular smooth muscle cell proliferation: the regulation of cyclin D1. *Frontiers in Bioscience: A Journal and Virtual Library*, 2008, **13**: 3786–3792
- [42] Liu C, Su T, Li F, *et al.* PI3K/Akt signaling transduction pathway is involved in rat vascular smooth muscle cell proliferation induced by apelin-13. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 2010, **42**(6): 396–402
- [43] 潘伟男, 李 峰, 毛小环, 等. 14-3-3 参与 apelin-13 促进大鼠血管平滑肌细胞增殖 ERK1/2 信号途径研究. *生物化学与生物物理进展*, 2011, **38**(12): 1153–1161
- Pan W N, Li F, Mao X H, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2011, **38**(12): 1153–1161
- [44] 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. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 2013, **45**(10): 875–881
- [45] 毛小环, 苏 桃, 张先慧, 等. PI3K 信号通路介导 apelin-13 促进单核细胞-血管内皮细胞黏附的研究. *生物化学与生物物理进展*, 2011, **38**(12): 1162–1170
- Mao X H, Su T, Zhang X H, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2011, **38**(12): 1162–1170
- [46] Lu Y, Zhu X, Liang G X, *et al.* Apelin-APJ induces ICAM-1, VCAM-1 and MCP-1 expression *via* NF-kappaB/JNK signal pathway in human umbilical vein endothelial cells. *Amino Acids*, 2012, **43**(5): 2125–2136
- [47] Li X, Zhang X, Li F, *et al.* 14-3-3 mediates apelin-13-induced enhancement of adhesion of monocytes to human umbilical vein endothelial cells. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 2010, **42**(6): 403–409
- [48] Yamamoto K, Ohishi M, Katsuya T, *et al.* Deletion of angiotensin-converting enzyme 2 accelerates pressure overload-induced cardiac dysfunction by increasing local angiotensin II. *Hypertension*, 2006, **47**(4): 718–726
- [49] Siddiquee K, Hampton J, Khan S, *et al.* Apelin protects against angiotensin II-induced cardiovascular fibrosis and decreases plasminogen activator inhibitor type-1 production. *Journal of*

- Hypertension, 2011, **29**(4): 724–731
- [50] Sun X, Iida S, Yoshikawa A, *et al.* Non-activated APJ suppresses the angiotensin II type 1 receptor, whereas apelin-activated APJ acts conversely. Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension, 2011, **34**(6): 701–706
- [51] 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*. The Journal of Biological Chemistry, 2004, **279**(25): 26274–26279
- [52] Tatemoto K, Takayama K, Zou M X, *et al.* The novel peptide apelin lowers blood pressure *via* a nitric oxide-dependent mechanism. Regulatory Peptides, 2001, **99**(2–3): 87–92
- [53] Lv D, Li H, Chen L. Apelin and APJ, a novel critical factor and therapeutic target for atherosclerosis. Acta Biochimica et Biophysica Sinica, 2013, **45**(7): 527–533
- [54] Chun H J, Ali Z A, Kojima Y, *et al.* Apelin signaling antagonizes Ang II effects in mouse models of atherosclerosis. The Journal of Clinical Investigation, 2008, **118**(10): 3343–3354
- [55] Yokomori H, Oda M, Yoshimura K, *et al.* Overexpression of apelin receptor (APJ/AGTRL1) on hepatic stellate cells and sinusoidal angiogenesis in human cirrhotic liver. Journal of Gastroenterology, 2011, **46**(2): 222–231
- [56] Yokomori H, Oda M, Yoshimura K, *et al.* Enhanced expressions of apelin on proliferative hepatic arterial capillaries in human cirrhotic liver. Hepatology Research: the Official Journal of the Japan Society of Hepatology, 2012, **42**(5): 508–514
- [57] Chen W, Oue T, Ueno T, *et al.* Apelin is a marker of the progression of liver fibrosis and portal hypertension in patients with biliary atresia. Pediatric Surgery International, 2013, **29**(1): 79–85
- [58] Billinger M, Kloos P, Eberli F R, *et al.* Physiologically assessed coronary collateral flow and adverse cardiac ischemic events: a follow-up study in 403 patients with coronary artery disease. Journal of the American College of Cardiology, 2002, **40**(9): 1545–1550
- [59] Kadoglou N P, Lampropoulos S, Kapelouzou A, *et al.* Serum levels of apelin and ghrelin in patients with acute coronary syndromes and established coronary artery disease—KOZANI STUDY. Translational Research: the Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 2010, **155**(5): 238–246
- [60] Ye J, Ni P, Kang L, *et al.* Apelin and vascular endothelial growth factor are associated with mobilization of endothelial progenitor cells after acute myocardial infarction. Journal of Biomedical Research, 2012, **26**(6): 400–409
- [61] Zhang B H, Guo C X, Wang H X, *et al.* Cardioprotective effects of adipokine apelin on myocardial infarction. Heart and Vessels, 2014, **29**(5): 679–689
- [62] Li L, Zeng H, Chen J X. Apelin-13 increases myocardial progenitor cells and improves repair postmyocardial infarction. American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology, 2012, **303**(5): H605–618
- [63] Kidoya H, Takakura N. Biology of the apelin-APJ axis in vascular formation. Journal of Biochemistry, 2012, **152**(2): 125–131
- [64] Zhang B H, Wang W, Wang H, *et al.* Promoting effects of the adipokine, apelin, on diabetic nephropathy. PloS One, 2013, **8**(4): e60457
- [65] 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. Gene Expression Patterns: GEP, 2003, **3**(4): 467–472
- [66] Jin G, Yang P, Gong Y, *et al.* [Effects of puerarin on expression of apelin and its receptor of 2K1C renal hypertension rats]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2009, **34**(24): 3263–3267
- [67] Lu Q, Feng J, Jiang Y R. The role of apelin in the retina of diabetic rats. PloS One, 2013, **8**(7): e69703
- [68] Yoshiya S, Shirabe K, Imai D, *et al.* Blockade of the apelin-APJ system promotes mouse liver regeneration by activating Kupffer cells after partial hepatectomy. Journal of Gastroenterology, 2015, **50**(5): 573–582
- [69] Cao J, Li H, Chen L. Targeting drugs to APJ receptor: the prospect of treatment of hypertension and other cardiovascular diseases. Current Drug Targets, 2015, **16**(2): 148–155

Apelin/APJ: Vascular Function Regulatory Factor and New Targets for Drug Treatment*

CAO Jian-Gang, LI Lan-Fang, CHEN Lin-Xi**

(Institute of Pharmacy and Pharmacology, University of South China, Hengyang 421001, China)

Abstract Apelin is the endogenous ligand of apelin-angiotensin receptor-like 1(APJ). Apelin/APJ system widely distributed in the body, with high expression level in the vascular system, such as cardiovascular system, pulmonary vascular system. The study found that apelin can regulate vascular tone and induce vascular smooth muscle cell proliferation, promote retinal neovascularization, mononuclear cell adhesion to endothelial cells and hepatic portal vein and coronary collateral formation. In this review, we summarized the actions of apelin regulating blood vessel function and the related diseases (hypertension, pulmonary hypertension, atherosclerosis, glioma, lung cancer, portal hypertension and diabetic angiopathy). Moreover, we revealed the inner connection of apelin with vascular and its related diseases, and show that apelin/APJ can be used as therapeutic targets of vascular disease.

Key words apelin, APJ, VSMC, autophagy, angiogenesis, vascular remodeling, hypertension, atherosclerosis

DOI: 10.16476/j.pibb.2015.0001

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China(81270420, 81470434), Natural Science Foundation of Hunan Province Combined (Hengyang) Fund Project(12JJ8013), Hunan Province Natural Science Foundation of China (14JJ3102) and Twelfth Five Year Key Disciplines in Hunan Construction Projects, The Hunan Province Cooperative Innovation Center for Molecular Target New Drug Study [Hunan Provincial Education Department document(Approval number: 2014-405)].

**Corresponding author.

Tel: 86-734-8282614, Fax: 86-734-8282914, E-mail: lxchen6@126.com

Received: January 2, 2015 Accepted: June 23, 2015