

Elabela-Apelin-APJ 系统在血管重构稳态与血管疾病中的调控作用及相关药物研发进展

宋佳玮^{1,2}, 陈临溪³, 钟久昌^{1,2*}

(1. 首都医科大学附属北京朝阳医院心脏中心, 北京 100020; 2. 北京市高血压重点实验室, 北京 100020; 3. 南华大学药学院药理学教研室, 湖南 衡阳 421001)

[摘要] Apelin 受体 (APJ) 是一种 G 蛋白偶联受体, 其内源性配体包括 Elabela (ELA) 和 Apelin, 在血管重构稳态和损伤修复中发挥重要作用。ELA-Apelin-APJ 系统参与血管的生成、分化和纤维化, 以及细胞凋亡、炎症反应、氧化应激和血压调控, 其活性和表达异常参与动脉粥样硬化、高血压、肺动脉高压、脑卒中等血管疾病的发病过程。概述 ELA-Apelin-APJ 系统在血管重构稳态中的调控作用及其作为潜在药物靶点的研究新进展, 以期为血管研究提供参考。

[关键词] Elabela; Apelin; Apelin 受体; 血管疾病; 血管重构

[中图分类号] R541.4

[文献标志码] A

[文章编号] 1001-5094 (2020) 12-0894-12

The Regulatory Role of Elabela-Apelin-APJ System in Vascular Remodeling Homeostasis and Vascular Diseases and the Development of Related Drugs

SONG Jiawei^{1,2}, CHEN Linxi³, ZHONG Jiuchang^{1,2}

(1. Department of Cardiology, Beijing Chaoyang Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100020, China; 2. Beijing Key Laboratory of Hypertension, Beijing 100020, China; 3. Department of Pharmacology, School of Pharmacy, University of South China, Hengyang 421001, China)

[Abstract] Apelin receptor (APJ) is a G protein-coupled receptor and its endogenous ligands contain Elabela (ELA) and Apelin, which play important roles in vascular remodeling homeostasis and damage repair. ELA-Apelin-APJ system participates in the regulation of angiogenesis, differentiation and vascular fibrosis, as well as apoptosis, inflammation, oxidative stress and blood pressure levels, whose abnormal activity and expression are involved in the pathogenesis of vascular diseases such as atherosclerosis, hypertension, pulmonary hypertension and stroke. In this article, the regulatory roles of ELA-Apelin-APJ system in vascular remodeling homeostasis and its progress in research as potential drug targets are discussed, so as to provide reference for related vascular researches.

[Key words] Elabela; Apelin; Apelin receptor; vascular disease; vascular remodeling

由 Elabela (ELA)、Apelin 及 Apelin 受体 (Apelin receptor, APJ) 组成的 ELA-Apelin-APJ 系统是机体调控血压水平、血管生理和病理生理功能的重要内分泌系统, 广泛表达于机体不同组织器官中, 其活性和表达异常参与动脉粥样硬化、高血压、肺动脉高压和脑卒中等血管疾病的发生和发展过程^[1]。ELA-Apelin-APJ 系统主要通过 ELA-APJ 轴、Apelin-APJ

轴在机体中调节体液电解质平衡和细胞的增殖、分化、凋亡、自噬, 以及炎症反应、氧化应激、血管舒张、血管新生及纤维化重构等血管功能稳态, 不仅可维持生理条件下血管系统的正常发育, 还可在病理条件下发挥重要的血管保护作用^[2-4]。本文就 ELA-Apelin-APJ 系统在血管重构稳态中的调控作用及其潜在药物靶点的研究进展作一综述, 旨在为相关药物开发提供参考。

接受日期: 2020-04-28

项目资助: 国家重大研究计划资助项目 (No. 91849111); 国家自然科学基金项目 (No. 81770253, No. 81370362, No. 81973326)

*** 通讯作者:** 钟久昌, 教授, 博士生导师;

研究方向: 心血管重构损伤机制及药物靶点研究;

Tel: 010-85231937; **E-mail:** jiuchangzhong@aliyun.com

1 Elabela-Apelin-APJ 系统结构及分布

ELA 是近年来新发现的 APJ 的内源性配体, 是 ELA-Apelin-APJ 系统的主要成员^[1]。APJ 为一种有 7 个跨膜结构的 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled

receptor, GPCR), 由 380 个氨基酸组成^[3-4], 其与血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 1 型受体 (angiotensin type 1 receptor, AT1R) 具有 30% 同源性, 在跨膜结构域中具有 54% 的序列相似性^[3]。尽管与 AT1R 具有同源性, 但 APJ 并不与 Ang II 结合。直到 1998 年, Tatemoto 等^[4]在牛胃中提取出一种肽类激素 Apelin, 并发现该激素可以与 APJ 结合, 是体内天然存在的配体。APELIN 基因位于 X 染色体上, 其前体肽由 77 个氨基酸组成, 可以被转化为 12~36 个氨基酸的特定片段, 其 C 端的 12 个氨基酸序列在所有 Apelin 亚型中均是保守的^[3-4]。Apelin 多肽包括 Apelin-36、Apelin-17、Apelin-13、Apelin-12 和 [Pyr1]Apelin-13, 这些肽具有相似的功能, 但具有不同的组织分布、效力和受体结合亲和力(见图 1)^[2]。[Pyr1]Apelin-13、Apelin-13 及 Apelin-17 是血浆与心血管中 Apelin 多肽的主要亚型, 而 Apelin-36 主要分布于肺、睾丸、子宫和初乳中^[1]。研究显示, ELA、Apelin 和 APJ 在包括心血管系统在内的各种组织中均有表达^[5-7]。Apelin 和 APJ 在大脑和周围组织中有着相似的分布, 譬如在大脑中的皮层、中脑、垂体和脊髓等区域两者表达量均较高, 在周围区尤

其胎盘表达量最高, 在心脏、肺、肾脏和睾丸中表达量中等, 而在肝脏、骨骼肌、胰腺、脾脏、小肠和子宫表达量较低^[7-8]。在血管组织中, APJ 主要分布于血管内皮细胞和血管平滑肌细胞中, 而 Apelin 主要表达于内皮细胞^[9]。起初人们认为 APJ 只与其同源配体 Apelin 结合。最新研究发现了一种位于高尔基体的短小的分泌肽, 其全长由 54 个氨基酸组成, 被认为是 APJ 的新型内源性配体, 该分泌肽被命名为 ELA, 也称 Toddler 或 Apela^[10-11]。ELA 在内质网和高尔基体的作用下, 进一步被酶解成相对分子质量较小的亚型: ELA-32、ELA-21 和 ELA-11, 这些亚型通过激活 APJ 发挥生物学作用, 且可被 APJ 拮抗剂阻断(见图 2)^[1, 10-11]。编码 ELA 基因为 AK092578, 位于 4 号染色体上, 包含 3 个外显子^[10]。研究发现, ELA 除了在胚胎发育过程中表达外, 还在成人血管内皮、肾脏及前列腺中表达^[12]。与静脉相比, 动脉中 ELA 水平最高, 而在人体心脏和肺组织中表达水平相对较低^[13]。最近研究发现, 成年大鼠心血管组织中也可见 ELA mRNA 的表达, 但主要表达于内皮细胞和成纤维细胞中^[14]。

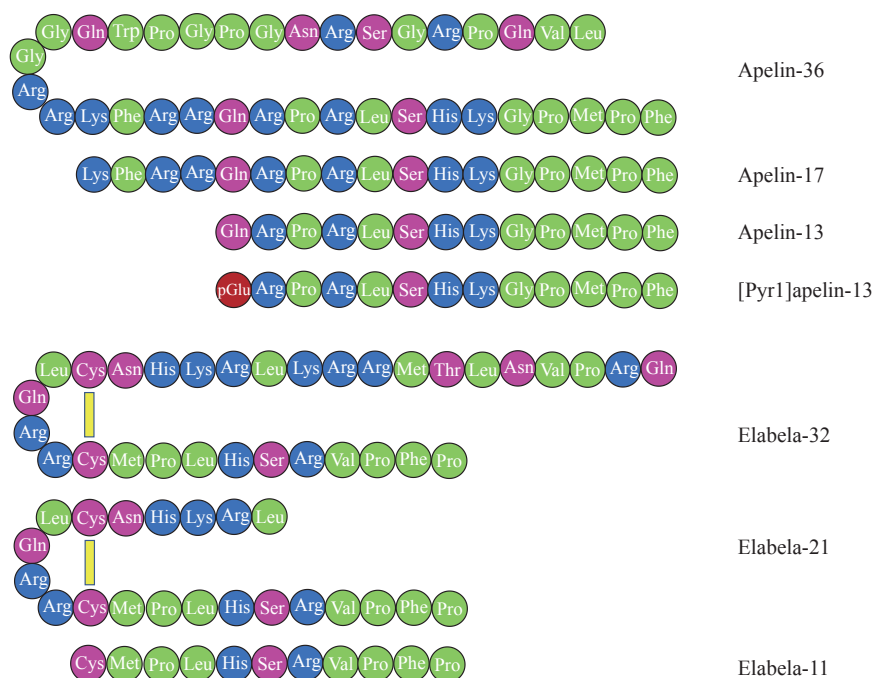
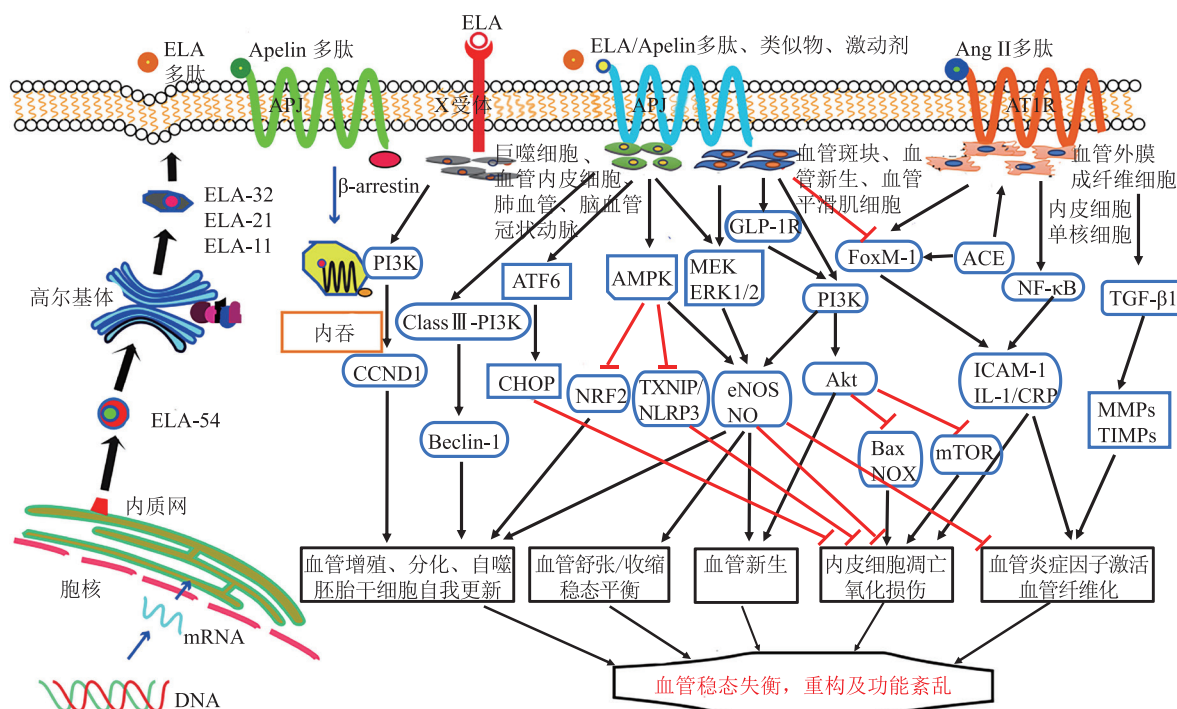


图 1 Apelin 多肽和 Elabela/Toddler 多肽的主要亚型^[2]

Figure 1 Main subtypes of apelin and Elabela/Toddler peptides^[2]



ELA: Elabela; Ang II: 血管紧张素 II; APJ: Apelin 受体; AT1R: 血管紧张素 II 1 型受体; PI3K: 磷脂酰肌醇激酶; ATF6: 激活转录因子 6; AMPK: 5'-单磷酸腺苷活化蛋白激酶; MEK: 丝裂原活化蛋白激酶激酶; ERK: 细胞外调节蛋白激酶; GLP-1R: 胰高血糖素样肽-1 受体; FoxM-1: 叉头框蛋白 M1; ACE: 血管紧张素转换酶; NF-κB: 核因子 κB; TGF-β1: 转化生长因子-β1; CCND1: 细胞周期蛋白 1; CHOP: CCAAT/增强子结合蛋白 (C/EBP) 同源蛋白; Nrf2: 核相关因子 2; TXNIP: 硫氧还蛋白相互作用蛋白; NLRP3: NOD 样受体蛋白 3; eNOS: 内皮型一氧化氮合成酶; NO: 一氧化氮; Akt: 蛋白激酶 B; ICAM-1: 细胞间黏附分子-1; IL-1: 白细胞介素-1; CRP: C 反应蛋白; NOX: 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶; mTOR: 雷帕霉素靶蛋白; MMPs: 金属基质蛋白酶; TIMPs: 组织金属蛋白酶抑制因子;

图 2 Elabela-Apelin-APJ 系统的成分、作用、相关信号及其潜在药物靶点^[1]

Figure 2 The components, functions, related signals and potential drug targets of Elabela-Apelin-APJ system^[1]

综上所述, ELA 和 Apelin 具有相同的受体, 并发挥类似的生物学效应。近些年科研人员针对不同的血管疾病模型, 研究了 ELA-Apelin-APJ 系统对血管重构稳态和血管疾病的调节作用以及相关的信号通路, 结果显示, ELA-Apelin-APJ 系统通过多种信号通路发挥心血管保护作用, 具体研究情况见表 1。

表 1 Elabela-Apelin-APJ 系统在血管重构稳态和血管疾病中的调节作用及相关信号机制

Table 1 The regulatory roles and underlying signaling mechanisms of Elabela-Apelin-APJ system in vascular remodeling homeostasis and vascular diseases

实验模型	干预措施	作用	信号通路	参考文献
自发性高血压大鼠	ELA-32 ELA (19-32)	降低血压	↑ Gαi1 ↑ β-arrestin-2	[8]
肺动脉高压大鼠	ELA-32、ELA-11	抗血管重构、血管舒张	↑ β-arrestin	[13]
肺动脉高压患者		ELA 水平下调		[13]
高血压小鼠	[Pyr1]Apelin-13	降压; 抗凋亡; 抗重构	↑ eNOS ↑ ACE2	[15]
野生型大鼠	Apelin	降低 SBP 和 DBP	↑ PI3K/Akt	[16]
APJ 转基因小鼠	Apelin	血压升高	↑ APJ; ↑ α1A	[17]
Apelin KO 小鼠	Apelin-13	抗心血管重构	↑ ACE2 活性	[18]
ELA KO 的妊娠高血压小鼠	ELA	缓解子痫前期症状		[19]
微血管内皮细胞	Apelin-13、-16	促进血管新生	↑ AMPK、Akt	[20]
APJ KO 斑马鱼胚胎	ELA	促进血管生成与成管过程		[21]
巨噬细胞	Apelin-13	抗动脉粥样硬化	↑ PI3K/Beclin-1	[22]
ApoE KO 动脉粥样硬化小鼠	Apelin	抑制血管重构	↑ NO	[23]

续表 1

实验模型	干预措施	作用	信号通路	参考文献
心肌缺血再灌注小鼠	Apelin	抗凋亡、抗氧化、减轻细胞膜损伤和功能障碍	↑ eNOS ↑ PI3K/Akt/ERK1/2	[24]
MCT 诱导的肺动脉高压大鼠	[Pyr1]Apelin-13	减轻肺血管重构	↑ AMPK ↑ eNOS	[25-26]
糖尿病大鼠	Apelin	促细胞增殖迁移、促纤维膜的形成	↑ PI3K/Akt ↑ MEK/ERK	[27]
脑缺血再灌注小鼠	Apelin-13	抗凋亡	↑ PI3K/Akt ↑ ERK1/2	[28]
脑卒中小鼠	Apelin-13	抗炎、抗氧化应激	↑ AMPK ↑ GSK-3β/ Nrf2	[29]
出血性脑卒中大鼠	Apelin-13	抗凋亡、减轻脑组织损伤	↓ ATF6/CHOP ↓ cleaved Caspase-3 ↑ GLP-1R/PI3K/Akt ↑ Bcl2/Bax	[30-31]
出血性脑卒中大鼠	Apelin-13	抗炎症、抗氧化应激、减轻脑水肿	↑ AMPK ↓ TXNIP/NLRP3	[32]

ELA: Elabela; eNOS: 内皮型一氧化氮合成酶; ACE2: 血管紧张素转换酶 2; SBP: 收缩压; DBP: 舒张压; PI3K: 磷脂酰肌醇激酶; Akt: 蛋白激酶 B; APJ: Apelin 受体; KO: 基因敲除; ELA: Elabela; AMPK: 5'-单磷酸腺苷活化蛋白激酶; NO: 一氧化氮; ERK: 细胞外调节蛋白激酶; MCT: 野百合碱; MEK: 丝裂原活化蛋白激酶激酶; GSK-3β: 糖原合成酶激酶-3β; Nrf2: 核相关因子 2; ATF6: 激活转录因子 6; CHOP: CCAAT/ 增强子结合蛋白 (C/EBP) 同源蛋白; GLP-1R: 胰高血糖素样肽-1 受体; TXNIP: 硫氧环蛋白相互作用蛋白; NLRP3: NOD 样受体蛋白 3; ↑: 上调; ↓: 下调

2 Elabela-Apelin-APJ 系统与肾素-血管紧张素-醛固酮系统在血压调控中的交互作用

ELA-Apelin-APJ 系统具有一定的血管舒张效应, 在血管舒张收缩功能调控和血压稳态中发挥积极作用^[1,3-4,15]。研究表明, Apelin 结合 APJ 可激活丝裂原活化蛋白激酶激酶 1/2 (mitogen-activated protein kinase kinase 1/2, MEK1/2) 和细胞外调节蛋白激酶 1/2 (extracellular regulated protein kinase 1/2, ERK1/2) 磷酸化信号通路, 从而发挥血管舒张作用 (见图 2)^[15]。在内皮细胞完整时, Apelin-APJ 信号的效应是促进血管舒张, 血管内皮损伤后则通过平滑肌细胞上的 APJ 激活蛋白激酶 C 和肌球蛋白轻链磷酸化, 从而导致血管收缩^[1,4]。在剥离的血管中 Apelin 可促进血管收缩, 只有在完整的血管组织中才可见内皮依赖性血管舒张, 这种血管舒张通常呈一氧化氮 (nitric oxide, NO) 或前列腺素依赖^[5]。研究证实, 静脉注射 Apelin 可快速降低健康大鼠的收缩压和舒张压^[16]。研究表明, Apelin 通过招募 β-arrestin 和诱导 APJ 内化而发挥降低血压作用^[1,4,33]。另外, Apelin 通过结合 APJ 而激活磷脂酰肌醇激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) - 蛋白激酶 B (Akt) 信号和内皮源性一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) - 一氧化氮 (NO) 信

号通路, 进而介导血管舒张效应, 而 Akt-eNOS-NO 信号在血压调控中起着极为关键的作用 (见图 2)^[34-35]。新近研究发现, 对血管平滑肌细胞过表达 APJ 的转基因小鼠注射 Apelin 后, 小鼠出现短暂而剧烈的血压水平升高, 而当用 α_{1A} 肾上腺素能受体抑制剂或敲除 APJ 后, Apelin 促血管收缩作用则消失, 提示血管平滑肌细胞中的 APJ 和 α_{1A} 肾上腺素能受体可发挥协同作用增加血管收缩性^[17]。

ELA-Apelin-APJ 系统与肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) 在血压调控过程中具有交互作用^[36-38]。研究显示, Apelin 基因敲除 (knockout, KO) 小鼠和 Ang II 诱导的高血压小鼠体内血管紧张素转换酶 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 水平明显降低, Apelin-13 治疗后高血压小鼠体内 ACE2 水平则明显提高, 提示 Apelin-APJ 轴可通过调控 ACE2 基因表达水平而发挥其血管保护作用^[4,15,18]。此外, Apelin-APJ 轴可提高 ACE2 启动子活性, 促使 ACE2 蛋白表达增加, 而 ELA 通过 APJ 可剂量依赖性地降低 ACE 启动子活性, 下调 ACE 和 Ang II 表达水平, 因此, ELA-Apelin-APJ 系统可能通过调控 ACE2/ACE 平衡而在血压调控方面发挥重要作用^[1,15,18]。作为 RAAS 系统新成员, ACE2 在血

压调控和器官保护方面发挥有益作用, 调控 ACE2 的活性机制相关研究是目前心血管药理学的热点。ACE2 对 Apelin-36 和 Apelin-13 具有催化作用, 通过 ACE2 的单羧基肽酶活性, 可清除 Apelin 的 C 端苯丙氨酸, 一定程度上导致 Apelin 生物活性的丧失^[4, 39-40]。人工合成的 Apelin 类似物能抵抗 ACE2 的降解并保留其与内源性 APJ 的结合能力, 从而稳定发挥 Apelin 类似物血管舒张等保护功效, 因此, Apelin 类似物可作为高血压等血管重构疾病潜在的药物靶点^[39-40]。

3 Elabela-Apelin-APJ 系统与血管重构稳态

ELA-Apelin-APJ 系统可通过激活 Gi 信号和 β -arrestin 依赖通路, 调节 GPCR 内化, 触发下游信号通路, 发挥其调控血压稳态、血管生成、抗炎、抗氧化、抗纤维化重构及抗凋亡作用 (见图 2)^[1, 19, 41]。激活的 Gi 信号可能导致 cAMP 的产生减少和 ERK1/2 的激活, 以及细胞内钙动员的增加^[12, 14]。另外, 抑制 ERK1/2 磷酸化信号可显著降低 ELA 诱导的正性肌力效应, 提示 ELA-Apelin-APJ 系统可通过 ERK1/2 磷酸化信号发挥其心血管保护功效^[1, 4-5]。ELA 可通过结合 APJ 而诱导小鼠主动脉血管舒张, 使用 eNOS 抑制剂 L-NAME 干预后, ELA 介导的这种血管舒张作用并未消失, 提示在 ELA 介导的血管舒张中不依赖 NO^[12-13]。在大多数情况下, ELA-APJ 轴在血管重构稳态中起保护作用^[1, 4, 41]。研究显示, 给予外源性 ELA 干预治疗可以预防压力超负荷导致的小鼠心血管功能障碍、心肌肥厚和纤维化重构, 发挥其心血管保护功效^[19, 42]。ELA KO 的妊娠高血压小鼠表现出类似于子痫前期的症状, 注射 ELA 可明显缓解该症状, 该研究认为子痫前期症状的缓解可能是通过调控内皮细胞中的 APJ 信号通路实现, 但也不排除存在其他的 ELA 未知受体 (X 受体) 的可能^[19]。在人类胚胎干细胞中, ELA 可通过结合 X 受体而激活 PI3K-CCND1 信号, 从而维持人胚胎干细胞的存活和自我更新 (见图 2), 推测这个 X 受体可能是另一个 GPCR, Apelin 和 ELA 之间应该是有选择性的结合而发挥心血管调节作用^[42]。

ELA-Apelin-APJ 系统可以通过调节血运重建, 减轻血管重构损伤, 进而维持血管结构与功能稳态 (见图 2)^[1, 10]。eNOS 磷酸化信号是正常血管生长发育、血管结构及功能稳态所必需的, Apelin 可以通过增强 eNOS 磷酸化信号来发挥其心血管保护作用^[1, 4]。研究显示, Apelin-13 可通过增强心肌微血管内皮细胞中 5'-单磷酸腺苷活化的蛋白激酶 (adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 和 PI3K-Akt 信号通路之间的相互作用来刺激血管生成 (见图 2)^[20]。APJ 通过与神经降压素受体-1 结合形成一种功能性的异质二聚体, 从而增强 ERK1/2 信号的激活能力, 促进人脐静脉内皮细胞的增殖^[43]。在体外培养的肺动脉血管平滑肌细胞中, Apelin 发挥了抗平滑肌细胞增殖、迁移和促进平滑肌细胞凋亡的功效^[44]。在斑马鱼胚胎血管生成实验中, APJ 基因缺失的胚胎不能生成正常血管, 而输注 ELA 后能恢复其血管生成功能, 证实了 ELA 可促进血管形成^[21]。最近的研究表明, ELA-APJ 轴可促进小鼠心脏冠状动脉的发育, 且对小鼠冠状动脉祖细胞进行标记发现, APJ 仅存在于静脉窦冠状动脉祖细胞中; 在 APJ 突变体中, 静脉窦冠状动脉祖细胞未能正常迁移, 从而无法在心脏中形成正常的血管结构, 但这种现象可通过增强心内膜祖细胞的增殖水平和迁移能力得到补偿^[45]。ELA 可刺激血管组织管状结构的形成, 并以浓度依赖的方式增加分支点的数量, 证实 ELA 具有促血管生成作用^[12]。因此, ELA-Apelin-APJ 系统在血管重构稳态中发挥着非常重要的调控作用。

4 Elabela-Apelin-APJ 系统与血管疾病的关系研究

4.1 Elabela-Apelin-APJ 系统与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化是一种可致血管结构功能紊乱的慢性炎症反应, 与 ELA-Apelin-APJ 系统、RAAS 系统活性及表达异常关系密切^[3, 37]。研究发现, 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者 Apelin 水平明显降低, 而稳定型心绞痛患者冠状动脉侧支的形成也与血浆 Apelin 水平升高有关^[46]。Apelin-13 通过激活 PI3K-Beclin-1 通路来减少泡沫细胞的脂质积累并诱导其自噬, 从而发挥 Apelin-13 抗动脉粥样硬化功效 (见

图 2)^[22]。在 ApoE KO 动脉粥样硬化模型小鼠中, Apelin 治疗可通过增加 NO 的产生和新生血管内膜的形成, 抑制血管重构, 从而拮抗 Ang II 诱导的动脉粥样硬化^[23]。有研究认为, 血浆 Apelin 水平可以预测 ST 段抬高型心肌梗死 (ST-elevated myocardial infarction, STEMI) 患者经皮冠状动脉介入治疗后的主要心血管事件发生率, 血浆 Apelin 水平较低的 STEMI 患者发生不良心血管事件发生率更高^[47]。在心肌缺血再灌注小鼠中, Apelin 可通过抑制细胞凋亡和氧化应激、激活 PI3K-Akt-eNOS 信号通路以及 ERK1/2 磷酸化信号来改善缺血再灌注损伤后的心功能障碍, 减轻心肌梗死面积和结构功能损伤^[24]。笔者课题组研究表明, [Pyr1]Apelin-13 干预治疗后, 单纯动脉粥样硬化小鼠和合并高血压的 ApoE KO 小鼠体内 ACE2 与 eNOS 水平均明显增加, 心肌细胞凋亡和纤维化重构减轻, 心血管功能均得到改善^[4, 15]。另外, ELA-Apelin-APJ 系统在抑制促炎症因子、黏附分子、组织因子的表达以及调节血脂代谢、血小板活化中起着关键作用, ELA 或者 Apelin 基因缺失小鼠表现出严重的动脉粥样硬化及血管结构功能紊乱, 提示 ELA-Apelin-APJ 系统可能在动脉粥样硬化、急性冠状动脉综合征和脑卒中等血管疾病中发挥重要的保护作用^[4, 37, 48]。

4.2 Elabela-Apelin-APJ 系统与高血压

高血压为一种机制复杂的血管综合征。研究显示, ELA-Apelin-APJ 和 RAAS 系统异常、遗传、肥胖、糖尿病、血脂异常等均可导致高血压^[4, 41-42]。与健康人群相比, 原发性高血压 (essential hypertension, EH) 患者血液中 ELA、Apelin 水平明显降低^[1, 4, 49]。研究认为, EH 患者循环血液中 Ang II 水平升高, 在激活 RAAS 系统的同时也有抑制 ELA-Apelin-APJ 系统的作用, 此时 ELA、Apelin 及 ACE2 需要对抗 Ang II-AT₁ 受体信号, 消耗增加, 因此, EH 患者循环血液中 ELA、Apelin 及 ACE2 水平往往出现代偿性降低^[1, 15, 38]。无论是在自发性高血压大鼠还是 Ang II 诱导的高血压小鼠模型中, ELA 和 Apelin 的水平均出现明显降低^[4, 8, 15]。ELA-32、ELA (19-32)、Apelin-13 干预治疗可通过调控 ACE2/ACE 平衡, 改善 Akt-eNOS-NO 信号传导, 从而在高血压模型中

发挥其降压、抗凋亡、抗氧化、抗纤维化重构作用 (见图 2)^[8, 15-16]。另有研究显示, 血浆中较低的 Apelin 水平与高血压患者较严重的左室收缩和舒张功能障碍有关; 与未发生左室肥厚的高血压患者相比, 伴有左室肥厚的高血压患者血清 Apelin 水平较低, 提示 Apelin 可作为高血压靶器官损害评估的生物学标志物^[4, 50]。高血压大鼠主动脉血管组织中普遍出现 Apelin/APJ 水平下调, 并伴有心脏和肾脏的病理损害及功能紊乱^[51]。因此, ELA-Apelin-APJ 系统在血管重构稳态及血压调控中发挥重要作用, 这可为降压药物的研发提供新的靶点。

4.3 Elabela-Apelin-APJ 系统与肺动脉高压

肺动脉高压是一种以肺血管肥厚和重构为特征的肺动脉血管疾病。肺动脉压升高和血管阻力增加是肺动脉高压患者的显著特征, 可导致右心室肥厚和心脏衰竭^[52]。肺动脉高压患者的血浆 ELA 和 Apelin 水平明显低于健康对照者, 肺动脉内皮细胞和肺微血管内皮细胞中 Apelin 和 APJ 表达水平均降低^[13, 52]。此外, 在 Apelin 基因缺失的小鼠中, AMPK 和 eNOS 磷酸化水平降低, 进而导致肺血管重构的恶化, 加重了肺动脉高压^[25]。[Pyr1]Apelin-13 治疗后, 野百合碱 (monocrotaline, MCT) 诱导的肺动脉高压大鼠血管组织中 Apelin/APJ 上调, 右心室肥厚和舒张功能障碍症状减轻^[25-26]。外源性 Apelin 通过激活 PI3K-Akt-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 信号通路, 降低了缺氧条件下肺动脉平滑肌细胞介导的细胞自噬、凋亡、增殖和迁移水平 (见图 2)^[53]。一项随机双盲对照临床研究发现, [Pyr1]Apelin-13 治疗可降低肺动脉高压患者肺动脉血管阻力, 增加患者的心排量, 该作用在同时接受 5 型磷酸二酯酶抑制剂 (phosphodiesterase type 5 inhibitor, PDE5i) 治疗的肺动脉高压患者亚组中明显增强, 该研究认为 PDE5i 减少了 NO 的代谢灭活, 从而促进了 [Pyr1]Apelin-13 的血管舒张功效^[54]。在离体血管实验中证实, [Pyr1]Apelin-13 能显著逆转内皮素-1 的生理作用^[5]。另外, 与野生大鼠相比, 肺动脉高压模型大鼠中 ELA 的表达水平明显降低^[13]。ELA 能够替代缺失的内源性肽 Apelin, 通过减轻肺血管重构和心血管肥厚、降低右心室收缩压、舒张肺血管来缓解 MCT

诱导的大鼠肺动脉高压^[13]。

综上所述, ELA-Apelin-APJ 系统可调节肺血管肥厚重构信号, 有望成为肺动脉高压防治新的药物靶点。

4.4 Elabela-Apelin-APJ 系统与糖尿病血管病变

ELA-Apelin-APJ 系统中各成员表达及活性异常参与了糖尿病及糖尿病相关血管病变的发病过程^[1, 55-56]。糖尿病是一种可持续损害心血管系统等重要脏器的慢性病, 具有高发病率、高致残率和高病死率的特点, 并可导致高血压、心肌梗死及脑卒中等心脑血管并发症^[55]。最新一项临床研究表明, ELA-Apelin-APJ 系统表达异常参与妊娠期糖尿病发生、发展过程^[56]。妊娠中期, 妊娠期糖尿病患者的 ELA 水平较健康孕妇组降低, 而 Apelin 水平升高; 从妊娠中期到妊娠晚期, 妊娠期糖尿病患者 ELA 的表达下调更为明显; 血清 ELA 水平与空腹血糖呈正相关, 与三酰甘油、总胆固醇呈负相关, ELA 影响妊娠期糖尿病患者糖代谢, Apelin 影响妊娠期糖尿病患者脂代谢^[56]。糖尿病视网膜病变是糖尿病微血管病变的严重并发症^[55]。体外细胞实验研究显示, Apelin 可增加视网膜内皮细胞的迁移和增殖能力; 动物和人体研究发现, Apelin 可刺激糖尿病视网膜病变模型或患者的视网膜血管生成^[57]。与健康对照者比较, 增殖性糖尿病视网膜病变患者玻璃体、纤维膜和血清中 Apelin 水平明显增高^[58]。在糖尿病大鼠的视网膜病变血管中也可见 Apelin 表达水平的增高^[59]。在视网膜色素上皮细胞中, 外源性 Apelin 可通过 PI3K-Akt 和 MEK-ERK 信号通路促进 I 型胶原的表达和纤维膜的形成, 导致严重的视力损失, 提示 Apelin 可能在增殖性糖尿病视网膜病变的发展过程中发挥促纤维化作用^[27]。研究显示, 包括血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 在内的血管生成因子在视网膜中的异常释放是糖尿病视网膜病变发病的一个重要促进因素; Apelin 可诱导正常大鼠视网膜 GFAP 和 VEGF 表达, 而 APJ 拮抗剂 F13A 治疗显著逆转了糖尿病引起的视网膜神经胶质增生, 降低了视网膜中 GFAP 和 VEGF 的表达水平^[59]。因此, ELA-

Apelin-APJ 系统可能是糖尿病血管病变潜在的治疗靶点。

4.5 Elabela-Apelin-APJ 系统与脑卒中

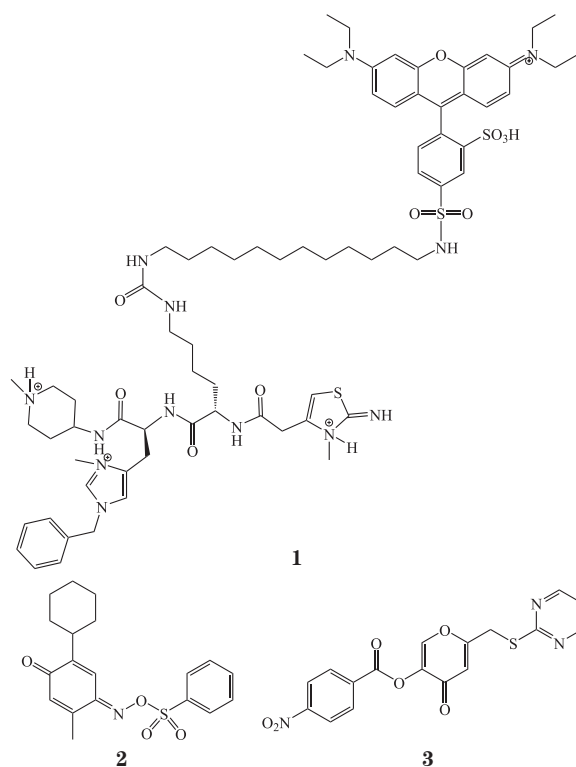
脑卒中是一种高发病率、高病死率、高致残率的脑血管疾病, 是由于脑部血管突然破裂或因血管阻塞导致血液不能流入大脑而引发的脑组织损伤, 伴有神经元、星形胶质细胞、少突胶质细胞的激活, 其治疗策略主要是改善脑血管重构、脑血循环及神经保护^[28, 36, 60]。Apelin-13 通过激活脑缺血再灌注小鼠的 PI3K-Akt-ERK1/2 信号通路, 降低 Bax、Caspase-3 及 Caspase-9 凋亡信号表达, 从而减少脑细胞凋亡, 保护大脑免受缺血再灌注损伤, 促进卒中后的神经恢复 (见图 2)^[28]。在缺血性脑卒中小鼠模型中, Apelin-13 以剂量依赖的方式增加抗氧化蛋白的表达水平, 降低氧自由基的生成, 降低脑血管组织中肿瘤坏死因子、细胞间黏附分子-1、白细胞介素-1 α 的表达, 同时通过激活 AMPK-糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)-核相关因子 2 (Nrf2) 信号通路, 从而发挥其脑保护作用 (见图 2)^[29]。在出血性脑卒中大鼠模型中, Apelin-13 干预治疗可通过抑制激活转录因子 6-CCAAT-增强子结合蛋白同源蛋白信号表达、激活胰高血糖素样肽-1 受体 (GLP-1R) -PI3K-Akt 信号通路、增加 Bcl-2/Bax 比值、抑制活化型 Caspase-3 表达水平以及降低脑卒中大鼠细胞凋亡水平, 从而减轻大鼠脑组织损伤 (见图 2)^[30-31]。另外, Apelin-13 干预治疗还可通过抑制 AMPK-硫氧还蛋白相互作用蛋白 (hioredoxin-interacting protein, TXNIP)-NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor pyrin domain-containing 3 protein, NLRP3) 信号通路, 减少内质网应激介导的氧化应激, 减轻神经炎症与脑水肿, 改善血脑屏障及神经功能紊乱, 从而减轻出血性脑卒中大鼠脑组织损伤 (见图 2)^[32]。在 RAAS 系统中, ACE2-Ang- (1-9) -AT₂ 受体和 ACE2-Ang- (1-7) -Mas 受体轴可对抗 ACE-Ang II-AT₁ 受体路径, 具有促进脑血管舒张、抗炎、抗氧化损伤、调节免疫及抗脑细胞凋亡的功效^[36]。ELA-Apelin-APJ 系统通过调控 TXNIP-NLRP3、ACE2-Ang- (1-7) -Mas 受体以及 CHOP-PI3K-Akt-eNOS 信号传导, 从而减少脑梗死面积, 并通过抗凋亡、抗氧

化及抗炎发挥其神经保护作用, 因此, ELA、Apelin 可作为脑卒中潜在的预后预警标志物^[4, 29, 32]。

5 Elabela-Apelin-APJ 系统药物靶点研究

多项研究认为, ELA-Apelin-APJ 系统是高血压等血管疾病新的潜在药物靶点, 具有广阔的药物开发和临床应用前景^[1, 37]。由于体内 Apelin 降解过快且药理学特性不稳定, 而 ELA 可直接激活 APJ 及其下游信号, 因而人工合成 ELA 类似物可能成为防治高血压等血管疾病的新药物^[3]。目前的研究方向主要致力于延长 APJ 激动剂的半衰期、增强 APJ 激动剂的结合能力。APJ 激动剂、ELA、Apelin 肽类似物和小分子物质由于其代谢稳定和较高的药理学效力而具有优势。Apelin 活性片段可通过聚乙二醇化、酰化、环化、添加非天然氨基酸和蛋白质偶联等多种方法进行修饰, 从而提高 APJ 激动剂的血浆稳定性和亲和力, 明显延长 APJ 激动剂的血浆半衰期。目前研究显示, 内源性 [Pyr1]Apelin-13 的选择性较差, 除了激活 G 蛋白外, 还涉及 β -arrestin 的招募^[61]。Brame 等^[62]发现, Apelin 受体激动剂 MM07 比 [Pyr1]Apelin-13 稳定性更高, 在大鼠血浆中的半衰期为 17 min, 并且在 APJ 的激活过程中显示出明显的 G 蛋白偏倚, 从而更好地发挥了心血管保护作用。研究证实, MM07 干预治疗可促进 eNOS 的磷酸化及其表达水平, 促进肺动脉内皮细胞的增殖, 减少内皮细胞凋亡, 降低 MCT 诱导的肺动脉高压大鼠的心血管肥厚及结构损伤^[63]。因此, 这些研究均支持了 G 蛋白偏倚的 APJ 激动剂的开发具有应用前景。相对分子质量为 1 400 的非肽类小分子 APJ 激动剂 E339-3D6 (**1**) 对 APJ 具有较强的亲和力^[64]。新近通过高通量筛选发现的相对分子质量为 359 的另一小分子 APJ 激动剂 ML233 (**2**) 具有溶解度差、半衰期短及肝毒性大的特点, 因而其临床应用受到限制^[65]。另有研究发现了相对分子质量为 455 的 APJ 激动剂 CMF-019, 其对 APJ 具有高亲和力, 并且对 G α i 蛋白信号通路有高度选择性, 能够促进心脏收缩和血管舒张^[66]。此外, 有抗血管生成作用的 ELA-Apelin-APJ 系统的拮抗剂也具有一定的治疗潜力。第一批被发现的 APJ 拮抗剂是 F13A, 它是一

种 Apelin 类似物, 其 C 端苯丙氨酸突变为丙氨酸残基^[67]。另一种肽拮抗剂是 ALX40-4C, 但由于选择性较差而应用受限^[68]。ML221 (**3**) 通过 APJ 对 cAMP 和 β -arrestin 信号均表现出拮抗作用^[3, 13]。然而, ML221 的药代动力学曲线和稳定性均较差, 因此不推荐在体内进行临床研究, 但 ML221 在体外能有效拮抗 Apelin 和 ELA 的作用, 对 APJ 具有良好的选择性, 因此推荐优先考虑开展体外研究^[13]。另有研究证实, 鱼精蛋白、MM54 也是 APJ 的拮抗剂^[69]。



6 展望

综上所述, ELA-Apelin-APJ 系统已被证实对高血压、动脉粥样硬化、脑卒中等多种血管疾病具有心血管保护功效, 通过各种手段调节 ELA-Apelin-APJ 系统的活性或表达很可能成为血管重构损伤及相关血管疾病治疗的新途径。因此, 后续研究可利用 ELA-Apelin-APJ 系统重要的生物学特性, 如促血管舒张、促血管生成、抗炎、抗凋亡、抗氧化及抗纤维化重构等作用, 开发以 ELA-Apelin-APJ 系统为靶点的新的血管保护药物。由于 ELA-Apelin-APJ 系统与 RAAS 系统具有交互作用且涉及的信号通路

众多, 到目前为止, 对于这 2 个复杂系统中的各成分亚型及其表达分布、相关的信号通路及其可能存在的不利生物学效应情况均尚未完全阐明。因此, 通过进一步了解 ELA-Apelin-APJ 系统与 RAAS 系

统在血管重构稳态中的生理和病理生理机制, 为以 ELA-Apelin-APJ 系统为干预靶点的新型药物的研发及应用提供科学依据, 具有重要的研究价值。

【参考文献】

- [1] Ma Z, Song J J, Martin S, *et al.* The Elabela-APJ axis: a promising therapeutic target for heart failure[J/OL]. *Heart Fail Rev*, 2020: 1-10[2020-04-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7168569/>. DOI: 10.1007/s10741-020-09957-5.
- [2] Fischer C. A patent review of apelin(APJR) modulators(2014-2019) [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2020, 30(4): 251-261.
- [3] 程玉文, 张振洲, 余俊贤, 等. ACE2/Apelin 信号在心血管系统中的调控作用及相关靶向治疗药物 [J]. *药学进展*, 2017, 41(7): 483-489.
- [4] Tatamoto 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.
- [5] Maguire J J, Klein M J, Pitkin S L, *et al.* [Pyr1]Apelin-13 identified as the predominant apelin isoform in the human heart: vasoactive mechanisms and inotropic action in disease[J]. *Hypertension*, 2009, 54(3): 598-604.
- [6] Chapman N A, Denis J. Dupré, Rainey J K. The apelin receptor: physiology, pathology, cell signalling, and ligand modulation of a peptide-activated class A GPCR 1[J]. *Biochem Cell Biol*, 2014, 92(6): 431-440.
- [7] Kawamata Y, Habata Y, Fukusumi S, *et al.* Molecular properties of apelin: tissue distribution and receptor binding[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2001, 1538(2/3): 162-171.
- [8] Murza A, Sainsily X, Coquerel D, *et al.* Discovery and structure-activity relationship of a bioactive fragment of ELABELA that modulates vascular and cardiac functions[J]. *J Med Chem*, 2016, 59(7): 2962-2972.
- [9] Lee D K, Ssg F, George S R, *et al.* The fate of the internalized apelin receptor is determined by different isoforms of apelin mediating differential interaction with β -arrestin[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 395(2): 185-189.
- [10] Chng S C, Ho L, Tian J, *et al.* ELABELA: a hormone essential for heart development signals via the apelin receptor[J]. *Dev Cell*, 2013, 27(6): 672-680.
- [11] Pauli A, Norris M L, Valen E, *et al.* Toddler: an embryonic signal that promotes cell movement via Apelin receptors[J/OL]. *Science*, 2014, 343(6172): 1248636[2020-04-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4107353/>. DOI: 10.1126/science.1248636.
- [12] Wang Z, Yu D, Wang M, *et al.* Elabela-apelin receptor signaling pathway is functional in mammalian systems[J/OL]. *Sci Rep*, 2015, 5: 8170[2020-04-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4313117/>. DOI: 10.1038/srep08170.
- [13] Yang P, Read C, Kuc R E, *et al.* Elabela/toddler is an endogenous agonist of the apelin APJ receptor in the adult cardiovascular system and exogenous administration of the peptide compensates for the downregulation of its expression in pulmonary arterial hypertension clinical perspective[J]. *Circulation*, 2017, 135(12): 1160-1173.
- [14] Perjés Á, Kilpiö T, Ulvila J, *et al.* Characterization of apela, a novel endogenous ligand of apelin receptor, in the adult heart[J/OL]. *Basic Res Cardiol*, 2016, 111(1): 2[2020-04-28]. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00395-015-0521-6>.
- [15] Zhang Z Z, Wang W, Jin H Y, *et al.* Apelin is a negative regulator of angiotensin II-mediated adverse myocardial remodeling and dysfunction[J]. *Hypertension*, 2017, 70(6): 1165-1175.
- [16] Lee D K, Cheng R, Nguyen T, *et al.* Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor[J]. *J Neurochem*, 2000, 74(1): 34-41.
- [17] Nagano K, Kwon C, Ishida J, *et al.* Cooperative action of APJ and α 1A-adrenergic receptor in vascular smooth muscle cells induces vasoconstriction[J]. *J Biochem*, 2019, 166(5): 383-392.
- [18] Teruki S, Takashi S, Hiroyuki W, *et al.* Apelin is a positive regulator of ACE2 in failing hearts[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(12): 5203-5211.
- [19] Ho L, Van Dijk M, Chye S T J, *et al.* ELABELA deficiency promotes preeclampsia and cardiovascular malformations in mice[J]. *Science*, 2017, 357(6352): 707-713.

- [20] Yang X, Zhu W, Zhang P, *et al.* Apelin-13 stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in myocardial microvascular endothelial cells[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9(5): 1590-1596.
- [21] Helker C S, Schuermann A, Pollmann C, *et al.* The hormonal peptide Elabela guides angioblasts to the midline during vasculogenesis[J/OL]. *Elife*, 2015, 4: e06726[2020-04-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4468421/>. DOI: doi: 10.7554/eLife.06726.
- [22] Yao F, Lv Y C, Zhang M, *et al.* Apelin-13 impedes foam cell formation by activating Class III PI3K/Beclin-1-mediated autophagic pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 466(4): 637-643.
- [23] Kojima Y, Kundu R K, Cox C M, *et al.* Upregulation of the apelin-APJ pathway promotes neointima formation in the carotid ligation model in mouse[J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 87(1): 156-165.
- [24] Boal F, Timotin A, Roumegoux J, *et al.* Apelin-13 administration protects against ischaemia/reperfusion-mediated apoptosis through the FoxO1 pathway in high-fat diet-induced obesity[J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(11): 1850-1863.
- [25] Chandra S M, Razavi H, Kim J, *et al.* Disruption of the Apelin-APJ system worsens hypoxia-induced pulmonary hypertension[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(4): 814-820.
- [26] Falcao-Pires I, Goncalves N, Henriques-Coelho T, *et al.* Apelin decreases myocardial injury and improves right ventricular function in monocrotaline-induced pulmonary hypertension[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 296(6): H2007-H2014.
- [27] Qin D, Zheng X X, Jiang Y R. Apelin-13 induces proliferation, migration, and collagen I mRNA expression in human RPE cells via PI3K/Akt and MEK/Erk signaling pathways[J/OL]. *Mol Vis*, 2013, 19: 2227-2236[2020-04-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3820432/>.
- [28] Yang Y, Zhang X, Cui H, *et al.* Apelin-13 protects the brain against ischemia/reperfusion injury through activating PI3K/Akt and ERK1/2 signaling pathways[J/OL]. *Neurosci Lett*, 2014, 568: 44-49[2020-04-28]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304394014002365>. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.03.037.
- [29] Duan J, Cui J, Yang Z, *et al.* Neuroprotective effect of Apelin 13 on ischemic stroke by activating AMPK/GSK-3 β /Nrf2 signaling[J/OL]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 24[2020-04-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6357442/>. DOI: 10.1186/s12974-019-1406-7.
- [30] Xu W, Gao L, Li T, *et al.* Apelin-13 alleviates early brain injury after subarachnoid hemorrhage via suppression of endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis and blood-brain barrier disruption: possible involvement of ATF6/CHOP pathway[J/OL]. *Neuroscience*, 2018, 388: 284-296[2020-04-28]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306452218304986>. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.07.023.
- [31] Liu Y, Zhang T, Wang Y, *et al.* Apelin-13 attenuates early brain injury following subarachnoid hemorrhage via suppressing neuronal apoptosis through the GLP-1R/PI3K/Akt signaling[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 513(1): 105-111.
- [32] Xu W, Li T, Gao L, *et al.* Apelin-13/APJ system attenuates early brain injury via suppression of endoplasmic reticulum stress-associated TXNIP/NLRP3 inflammasome activation and oxidative stress in a AMPK-dependent manner after subarachnoid hemorrhage in rats[J/OL]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 247[2020-04-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6889224/>. DOI: 10.1186/s12974-019-1620-3.
- [33] Ceraudo E, Galanth C, Carpentier E, *et al.* Biased signaling favoring Gi over β -Arrestin promoted by an Apelin fragment lacking the C-terminal phenylalanine[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(35): 24599-24610.
- [34] 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): 26274-26279.
- [35] 宋佳玮, 刘颖, 王娟, 等. 生长分化因子 15 与血管疾病研究进展 [J]. 中国分子心脏病学杂志, 2020, 20(1): 3264-3267.
- [36] 左琨, 杨新春, 钟久昌. 急性缺血性脑卒中损伤机制及其治疗药物研究进展 [J]. 药学进展, 2019, 43(8): 576-583.
- [37] 张振洲, 宋蓓, 钟久昌. ACE2/Apelin 与动脉粥样硬化 [J]. 上海交通大学学报 (医学版), 2016, 36(6): 917-920.
- [38] Zhong J, Basu R, Guo D, *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 suppresses pathological hypertrophy, myocardial fibrosis, and cardiac dysfunction[J]. *Circulation*, 2010, 122(7): 717-728.
- [39] Wang W, Mckinnie S M K, Farhan M, *et al.* Angiotensin-Converting Enzyme 2 metabolizes and partially inactivates Pyr-Apelin-13 and

- Apelin-17: physiological effects in the cardiovascular system[J]. *Hypertension*, 2016, 68(2): 365-377.
- [40] Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, *et al.* Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2[J]. *Circ Res*, 2020, 126(10): 1456-1474.
- [41] Read C, Nyimannu D, Williams TL, *et al.* Structure and pharmacology of the Apelin receptor with a recommendation that Elabela/Toddler is a secondendogenous peptideligand[J]. *Pharmacol Rev*, 2019, 71(4): 467-502.
- [42] Sato T, Sato C, Kadowaki A, *et al.* ELABELA-APJ axis protects from pressure overload heart failure and angiotensin II-induced cardiac damage[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(7): 760-769.
- [43] Bai B, Cai X, Jiang Y, *et al.* Heterodimerization of apelin receptor and neurotensin receptor 1 induces phosphorylation of ERK1/2 and cell proliferation via Gαq-mediated mechanism[J]. *J Cell Mol Med*, 2014, 18(10): 2071-2081.
- [44] Helenius M H, Vattulainen S, Orcholski M, *et al.* Suppression of endothelial CD39/ENTPD1 is associated with pulmonary vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2015, 308(10): L1046-L1057.
- [45] Sharma B, Ho L, Ford G H, *et al.* Alternative progenitor cells compensate to rebuild the coronary vasculature in *Elabela*- and *APJ*-deficient hearts[J]. *Dev Cell*, 2017, 42(6): 655-666.
- [46] Akboga M K, Akyel A, Sahinarlan A, *et al.* Relationship between plasma apelin level and coronary collateral circulation[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 235(2): 289-294.
- [47] Liu H T, Chen M, Yu J, *et al.* Serum apelin level predicts the major adverse cardiac events in patients with ST elevation myocardial infarction receiving percutaneous coronary intervention[J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(4): e449[2020-04-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25634182/>. DOI: 10.1097/MD.0000000000000449.
- [48] Adam F, Khatib A M, Lopez J J, *et al.* Apelin: an antithrombotic factor that inhibits platelet function[J]. *Blood*, 2016, 127(7): 908-920.
- [49] Li Y, Yang X, Ouyang S, *et al.* Declined circulating Elabela levels in patients with essential hypertension and its association with impaired vascular function: a preliminary study[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2020, 42(3): 239-243.
- [50] Ye L, Ding F, Zhang L, *et al.* Serum apelin is associated with left ventricular hypertrophy in untreated hypertension patients[J/OL]. *J Transl Med*, 2015, 13: 290[2020-04-28]. <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-015-0635-5>. DOI: 10.1186/s12967-015-0635-5.
- [51] Najafipour H, Vakili A, Shahouzehi B, *et al.* Investigation of changes in apelin receptor mRNA and protein expression in the myocardium and aorta of rats with two-kidney, one-clip (2K1C) Goldblatt hypertension[J]. *J Physiol Biochem*, 2015, 71(2): 165-175.
- [52] Goetze J P, Rehfeld J F, Carlsen J, *et al.* Apelin: a new plasma marker of cardiopulmonary disease[J]. *Regul Peptide*, 2006, 133(1/2/3): 134-138.
- [53] Zhang H, Gong Y, Wang Z, *et al.* Apelin inhibits the proliferation and migration of rat PASMCs via the activation of PI3K/Akt/mTOR signal and the inhibition of autophagy under hypoxia[J]. *J Cell Mol Med*, 2014, 18(3): 542-553.
- [54] Lauren B, Barnes G D, Brewis M J, *et al.* Short-term hemodynamic effects of apelin in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2018, 3(2): 176-186.
- [55] Hu H, He L, Li L, *et al.* Apelin/APJ system as a therapeutic target in diabetes and its complications[J]. *Mol Genet Metab*, 2016, 119(1/2): 20-27.
- [56] Guo Y Y, Li T, Liu H, *et al.* Circulating levels of Elabela and Apelin in the second and third trimesters of pregnancies with gestational diabetes mellitus[J/OL]. *Gynecol Endocrinol*, 2020, 25: 1-5[2020-04-28]. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09513590.2020.1739264>. DOI: 10.1080/09513590.2020.1739264.
- [57] Kasai A, Shintani N, Oda M, *et al.* Apelin is a novel angiogenic factor in retinal endothelial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 325(2): 395-400.
- [58] Tao Y, Lu Q, Jiang Y R, *et al.* Apelin in plasma and vitreous and in fibrovascular retinal membranes of patients with proliferative diabetic retinopathy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(8): 4237-4242.
- [59] Lu Q, Feng J, Jiang Y R. The role of apelin in the retina of diabetic rats[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e69703[2020-04-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3713033/>. DOI: 10.1371/

- journal.pone.0069703.
- [60] Marsault E, Llorens-Cortes C, Iturrioz X, *et al.* The ELA-Apelin-APJ system: a perspective on challenges and opportunities in cardiovascular and metabolic disorders[J]. *Ann NY Acad Sci*, 2019, 1455(1): 12-33.
- [61] Evans N A, Groarke D A, Warrack J, *et al.* Visualizing differences in ligand-induced beta-arrestin-GFP interactions and trafficking between three recently characterized G protein-coupled receptors[J]. *J Neurochem*, 2001, 77(2): 476-485.
- [62] Brame A L, Maguire J J, Yang P, *et al.* Design, characterization, and first-in-human study of the vascular actions of a novel biased Apelin receptor agonist[J]. *Hypertension*, 2015, 65(4): 834-840.
- [63] Yang P, Read C, Kuc R E, *et al.* A novel cyclic biased agonist of the apelin receptor, MM07, is disease modifying in the rat monocrotaline model of pulmonary arterial hypertension[J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(9): 1206-1221.
- [64] Iturrioz X, Alvear-Perez R, De Mota N, *et al.* Identification and pharmacological properties of E339-3D6, the first nonpeptidic apelin receptor agonist[J]. *FASEB J*, 2010, 24(5): 1506-1517.
- [65] Lagorce D, Sperandio O, Baell J B, *et al.* FAF-Drugs3: a web server for compound property calculation and chemical library design[J/OL]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 3(W1): W200-W207[2020-04-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4489254/>. DOI: 10.1093/nar/gkv353.
- [66] Read C, Yang P, Kuc R E, *et al.* Apelin peptides linked to anti-serum albumin domain antibodies retain affinity *in vitro* and are efficacious receptor agonists *in vivo*[J/OL]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2020, 126(Suppl 6): 96-103[2020-04-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30901161/>. DOI: 10.1111/bcpt.13227.
- [67] Yang P, Kuc R E, Brame A L, *et al.* [Pyr1]Apelin-13(1-12) is a biologically active ACE2 metabolite of the endogenous cardiovascular peptide [Pyr1]Apelin-13[J/OL]. *Front Neurosci*, 2017, 11: 92[2020-04-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5329011/>. DOI: 10.3389/fnins.2017.00092.
- [68] Zhou N, Fang J, Acheampong E, *et al.* Binding of ALX40-4C to APJ, a CNS-based receptor, inhibits its utilization as a co-receptor by HIV-1[J]. *Virology*, 2003, 312(1): 196-203.
- [69] Le Gonidec S, Chaves-Almagro C, Bai Y, *et al.* Protamine is an antagonist of apelin receptor, and its activity is reversed by heparin[J]. *FASEB J*, 2017, 31(6): 2507-2519.



【专家介绍】钟久昌：医学博士，教授，博士生导师。现任北京市高血压重点实验室执行主任；首都医科大学附属北京朝阳医院心脏中心行政副主任、高血压学科主任、医学研究中心首席科学家、北京市高血压创新工作室主任；上海交通大学医学院特聘教授、博士生导师、博士后合作导师。2010 年于加拿大阿尔伯特大学回国后至 2017 年任职于上海交通大学医学院附属瑞金医院国家重点实验室，担任教育部国家重点学科上海市高血压研究所学术带头人、教授、博士生导师、高血压研究室主任，曾兼任国家转化医学中心（上海）专家组成员及上海瑞金医院人力资源处副处长。现任国家心血管病中心高血压专家委员会常务委员、中国中药协会微循环用药委员会副主任委员、中华心血管病学会基础研究学组和高血压病学组全国委员、中国药理学学会表观遗传药理学专业委员会常务委员、中国医促会血管疾病与高血压分会常务委员、中国高血压联盟理事、国际心脏协会中国转化医学委员会委员、中国医师协会心血管内科分会高血压专业委员会委员、国际心脏协会中国分会委员；*Frontiers in Cardiovascular Medicine* 期刊副主编；*Hypertension*、*BJP*、*AJP* 及《欧洲心脏病杂志》（中文版）、《中华高血压杂志》和《药学进展》等国内外期刊编委或审稿专家。研究方向为血管重构稳态及药物靶点研究，先后主持国家重大研究计划、国家自然科学基金、国家重点基础研究发展计划项目及市科委等 20 余项科研立项。在 *Circulation*、*Circ Res*、*Hypertension* 等上发表论文 100 余篇；主编和参编高血压等专著 8 部，参编全国性高血压专家共识与指南 8 篇。先后入选加拿大 AHFMR 青年学者、北京市战略科技人才团队、上海市浦江人才、香港荣华学者、上海市教育委员会 / 上海交通大学医学院双百人计划及上海交通大学优秀教师。