

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2017.06.010

apelin/APJ 系统的结构与功能研究进展*

张 慧¹ 冯其贞² 综述 李建军^{3△} 审校

(¹ 济宁医学院基础医学院; ² 济宁医学院康复医学院; ³ 济宁医学院, 济宁 272067)

摘 要 血管紧张素受体 AT1 相关受体蛋白(putative receptor protein related to the angiotensin receptor AT1, APJ)和其配体 apelin 广泛存在于多种组织及器官中,由于其参与调节心血管系统功能、血管新生、肿瘤发生等作用而受到广泛关注。本文对 apelin/APJ 的结构、生理及病理功能进行了综述。

关键词 血管紧张素受体 AT1 相关受体蛋白; apelin; 结构; 功能

中图分类号: R732 文献标识码: A 文章编号: 1000-9760(2017)12-425-05

The research progress of apelin/APJ system's structure and function

ZHANG Hui¹, FENG Qizhen², LI Jianjun^{3△}

(¹ College of Basic Sciences, Jining Medical University; ² Rehabilitation Medicine College, Jining Medical University;

³ Jining Medical University, Jining 272067, China)

Abstract: Putative receptor protein related to the angiotensin receptor AT1 (APJ) and its ligand-apelin, widely exist in a variety of tissues and organs. They have attracted great attention because of participating in regulating vascular system, angiogenesis, tumorigenesis and so on. This paper reviewed the structure and physiological and pathological features of apelin/APJ.

Keywords: APJ; apelin; Structure; Function

血管紧张素受体 AT1 相关受体蛋白(putative receptor protein related to the angiotensin receptor AT1, APJ)是由加拿大学者 O'Dowd 于 1993 年首次报道,随后日本学者 Tatemoto 于 1998 年发现了 APJ 的天然配体,并命名为 apelin,由此掀起了众多学者对 apelin/APJ 的研究热潮。apelin/APJ 广泛存在于多种组织器官中,并发挥着重要的生物学作用,目前已有报道其参与调节心血管系统的功能,对心血管疾病的发生发展起到一定的作用;参与多种激素的分泌调节,如能够减少抗利尿激素释放,调节垂体激素的分泌,干预胰岛素的合成等;apelin/APJ 还广泛参与了正性肌力作用、生物节律的调节作用、肿瘤的发生发展、脑缺血再灌注损伤的修复、抑制人类免疫缺陷病毒入侵等。随着人们对

apelin/APJ 研究的深入,对其结构和在各系统中功能的认识也逐渐清晰。本文着重对 apelin/APJ 在心血管及消化等系统等的功能作一综述。

1 APJ/apelin 的结构

APJ 含有 7 个跨膜单元和 308 个氨基酸,属于 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCRs)的家族成员。GPCRs 是最大的跨膜蛋白家族,主要负责细胞外信号转导。虽然人类 APJ 与血管紧张素 I 型受体(AT I)的疏水跨膜区域的同源性为 40%~50%,却不能与血管紧张素 II 结合^[1]。有很多关于这两种受体之间互相作用的研究,有学者报道了 APJ 和 AT1 可以形成二聚体,从而起到抑制血管紧张素 I 型受体作用的效果^[2]。

apelin 是 APJ 的内源性配体,最初从牛胃匀浆中分离出来的。apelin 的前体是含有 77 个氨基酸的多肽原,它的 C 末端有 23 个氨基酸,这些氨基酸是恒定的。在 apelin 的前体肽中有一系列的氨基酸残基,这些氨基酸残基相互配对,它们是蛋白裂

* [基金项目] 山东省自然科学基金资助项目(ZR 2013 HL011);山东省医药卫生科技发展计划项目(2016WS0162);济宁医学院青年教师科研扶持基金项目(JY2016KJ006Z)

△ [通信作者] 李建军, E-mail:lixv16@sohu.com

解的潜在位点,在这些部位内肽酶可以对前体肽进行剪切,经过剪切的前体肽就形成了多个含有 C 末端片段的、成熟的多肽,如 apelin-12、apelin-13、apelin-17 和 apelin-36 等,这些都是 APJ 的内源性激动剂^[3]。目前对 apelin 如何降解、失活的机制,尚无统一的说法。早期的文献曾报道了血管紧张素转换酶 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 可以切除 apelin-13 和 apelin-17 C 末端的苯丙氨酸,但上述作用并没有使该多肽失活^[4]。近期研究表明重组人 ACE2 可以切割 pyr-apelin-13 和 apelin-17、造成血管及心脏系统 apelin 水平下降^[5]。

2 apelin/APJ 的生理及病理生理功能

2.1 在心血管系统中的作用

apelin/APJ 对血压的调节可通过多种途径来实现。apelin 及其受体 APJ 在中枢神经系统的海马回和下丘脑视上和室旁核中广泛表达,可减少血管加压素的释放和促进血浆中促肾上腺皮质激素和肾上腺素的合成,从而降低血压^[6]。apelin 在心血管系统中能够通过多种方式改变血管张力从而调控血压:一方面,apelin 在生理和病理情况下 apelin 均可拮抗血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 的作用,削弱肾素血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)的作用^[7],即 Ang II 充当的角色是提高血管张力、引起血压升高,而 apelin 充当的角色是作为舒张血管的因子,起到舒血管、降血压的作用。另一方面,apelin 也能够通过血管内皮途径达到降血压的作用,这种功能与 APJ 和 eNOS 密切相关。虽然 apelin 在 NOS 被抑制后能够表现出短暂的升高血压的效果,但在正常的生理状态下,apelin 占主导地位的作用表现为降低血压^[8]。在一定条件下,apelin 也具有升血压的作用,在内皮细胞受损的情况下,apelin 能够引起缩血管效应,从而引起血压升高。出现这种现象的机理可能是内皮细胞受损,导致 NOS 的生成受到抑制,由 apelin-13 引起的短暂地血管收缩,使得血管张力升高,表现出升血压的效果^[9]。Modgil 等通过研究报道了 apelin-13 可以使 BKCa 通道的电流密度明显降低,并通过磷脂酰肌醇 3-激酶信号途径的激活,达到抑制 BKCa 通道开放,引起血管收缩,升高血管张力,从而引起血压升高^[10]。此外,有研究表明 apelin 可以通过直接作用于平滑肌细胞,使人的大

隐静脉和内乳动脉收缩,也能在一定程度上引起血压升高的效果^[11]。

目前已有研究证实了 apelin/APJ 系统和高血压之间存在一定的相关性。患有自发性高血压的大鼠与正常大鼠相比,其心血管系统中 apelin 的蛋白表达量以及 apelin 和 APJ 的 mRNA 表达量明显较低。也有学者提出高血压患者通过适量的有氧运动或使用反式维甲酸长期治疗,能够提高 apelin 和 APJ 的表达量,达到改善降压的效果^[12]。这一观点与 apelin 具有降压效果观点一致。

有研究机构已经明确了心脏疾病与 apelin/APJ 系统之间具有较高的相关性。在早期心力衰竭患者的血浆中 apelin 水平升高,而晚期心力衰竭患者的血浆中 apelin 水平与正常人相比较为接近或偏低,这一现象有力地证实了心脏疾病与 apelin/APJ 系统之间存在相关性。另外,有学者对接受心脏再同步治疗或是植入左心室辅助装置的患者进行了研究,得出了上述治疗能使心力衰竭患者的血浆 apelin 水平升高^[13]。由此可见,在心脏疾病的早期阶段,由于 apelin 具有增强心肌收缩力、改善组织血供等作用,可作为一种代偿性保护机制,表达水平升高,从而起到代偿的作用。但是,到了疾病的晚期阶段,正性肌力作用引起了心肌对氧需求量的增加、对心脏及外周血管带来了潜在的损伤,apelin 和 APJ 的表达会有所下降^[14]。此外,还有研究表明 apelin 参与了动脉硬化的发生,在动脉粥样硬化的血管中检测到 apelin 表达水平明显升高^[15]。上述研究均表明 apelin 与心血管疾病的发生存在密切联系。

2.2 在消化系统中的作用

目前已有文献报道了 apelin 和 APJ 在啮齿类动物的胚胎发育期和成年期胃肠道的多个区域均有表达,这在一定程度上表明 apelin/APJ 系统参与了胃肠功能的调节过程。在调节胃肠功能的过程中,表现出的作用主要包括促进胃肠道多种细胞的增殖,调节胆囊收缩素和胃酸的分泌等^[16]。在调节食欲的下丘脑区域外侧区内 apelin 和 APJ mRNA 的高表达也证明了 apelin 也可能参与了食欲的调节。有研究机构曾报道了侧脑室注射 apelin-13 能够通过抑制小鼠远端结肠蠕动节律,延长食物的通过时间和抑制排便,这一作用主要是由 APJ 和阿片受体介导。然而,也有研究证实了 apelin-13 对小鼠离体远端结肠的收缩没有影响^[17-18]。

表明 apelin 主要是通过中枢神经系统完成调节胃肠运动的作用。

2.3 对内分泌及代谢的作用

apelin 作为一种脂肪因子还可通过参与脂肪代谢调节肥胖的发生。胰岛素的水平、饮食行为、生长素的水平等多种因素均与 apelin 在脂肪组织中表达有关。有文献报道过胰岛素对脂肪组织表达 apelin 有促进作用,但 apelin 又能够反馈抑制胰岛素的分泌^[19]。另有学者发现人类个体血浆的 apelin 水平与体重指数存在明显的正相关性,肥胖患者血浆和脂肪组织中的 apelin 表达水平明显升高,但通过控制饮食、适量有氧运动、减重等方式,又可以使 apelin 表达水平降低。Chaves 等通过对肥胖小鼠研究发现 apelin 升高的决定性因素是胰岛素水平、而不是脂肪含量,这提示 apelin 表达量的升高是对肥胖引起的高胰岛素血症的一种代偿性反应^[20]。

2.4 apelin/APJ 与血管新生

apelin 对血管生成的生物和临床意义已经公认。多项研究表明,apelin 和 APJ 受体能通过促进内皮细胞和平滑肌细胞的分裂,对血管系统的形成及发育也有一定的作用^[21]。在鼠类胚胎血管及新生小鼠的视网膜血管中 apelin 和 APJ 均呈现高表达状态。但是在缺失 apelin 基因的小鼠中表现出视网膜血管的滞后发育,在胚胎发育期间也可能引起肌节间的血管狭窄^[22]。有研究结果证实 apelin-13 对血管平滑肌细胞的增殖具有明显的促进作用,这一促进作用可能与 apelin 能够加快细胞周期进程促进有丝分裂过程中 G0/G1 向 S 期的转化有关^[23]。

apelin 不仅对生理性血管新生有促进作用,对病理性血管新生也具有促进作用。apelin 能促进肝硬化大鼠的肝脏血管新生,肝硬化引起门脉高压引起侧支循环的建立和内脏血管瘤的形成过程都有它的参与^[24]。此外,也有学者证实对肿瘤组织中血管的新生 apelin 也参与并起到了促进作用^[25]。

2.5 对炎症反应的作用

由于心血管系统疾病和肥胖都与炎症反应密切相关,apelin/APJ 系统和炎症之间是否存在相关性的问题由此提出。有研究表明,TNF- α 、IL-6、INF- γ 等许多炎症因子均可以促进 apelin 的表达,血浆 apelin 水平与炎症因子之间呈明显正相

关^[26]。从上述结果可以推测,在炎症状态下 apelin 表达水平的上调是机体的一种保护性的代偿反应,通过上调 apelin 的表达水平可以抑制胰岛素抵抗、代谢紊乱和减少心血管事件的发生。也有研究表明 apelin/APJ 系统还参与 HIV 对 CD4⁺ 细胞的感染过程^[27]。

2.6 apelin/APJ 的神经保护作用

大量证据表明 apelin/APJ 可以通过激活 PI3K/AKT 信号通路以及 ERK 信号通路,抑制神经元死亡、促进血管新生,从而减轻脑缺血损伤并促进恢复^[28-29]。脑缺血-再灌注后损伤的重要机制之一是氧化应激,线粒体氧化应激产生过多的活性氧物质(reactive oxygen species,ROS),反过来加重线粒体损伤。有报道,apelin 可以激活 MAPK/ERK 信号通路,从而提高抗氧化酶超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)以及谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)的活性^[30-31], apelin 还可以抑制线粒体 ROS 的产生^[32]。脑缺血诱发的炎症反应是损伤的另一重要机制,apelin 可以抑制炎症细胞因子的产生,如 IL-1 β 、TNF- α 等^[33]。另外,apelin 可以抑制内质网应激降低神经元凋亡率,抑制神经元自噬减轻创伤性脑损伤^[34]。

3 总结和展望

总之,apelin/APJ 广泛存在于各种组织器官中,并且在心血管系统、消化系统、内分泌及代谢系统以及血管新生、炎症反应、神经保护等方面起到了一定的作用。鉴于其在调控心输出量、调节血管舒缩从而调节血压、改善中枢神经系统疾病后的神经保护作用、调制肿瘤血管生成等效应,apelin/APJ 系统有望开发为新的治疗靶点,成为循环系统疾病、神经系统疾病、肿瘤等新的治疗药物。APJ 与其他 G 蛋白偶联受体的异源二聚化,及其对下游信号通路的影响,为相关疾病的机制研究与药物开发提供了新思路,指示了新方向。另外,关于 apelin/APJ 自身代谢、胞内信号转导及其在各系统的生理、病理生理作用,仍有许多未知,尚需进一步研究。

参考文献:

[1] Domazet I, Holleran BJ, Richard A, et al. Characterization of angiotensin II molecular determinants involved in

- AT1 receptor functional selectivity[J]. *Mol Pharmacol*, 2015, 87 (6): 982-995. DOI: 10. 1124/mol. 114. 097337.
- [2] Siddiquee K, Hampton J, McAnally D, et al. The apelin receptor inhibits the angiotensin II type 1 receptor via allosteric trans-inhibition[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2013, 168 (5): 1104-1117. DOI: 10. 1111/j. 1476-5381. 2012. 02192. x.
- [3] Kehoe K, Van Elzen R, Verkerk R, et al. Prolyl carboxypeptidase purified from human placenta; its characterization and identification as an apelin-cleaving enzyme [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1864 (11): 1481-1488. DOI:10. 1016/j. bbapap. 2016. 07. 004.
- [4] McKinnie SM, Fischer C, Tran KM, et al. The metalloprotease neprilysin degrades and inactivates apelin peptides [J]. *Chembiochem*, 2016, 17 (16): 1495-1498. DOI:10. 1002/cbic. 201600244.
- [5] Wang W, McKinnie SM, 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. DOI: 10. 1161/HYPERTENSIONAHA. 115. 06892.
- [6] Yeganeh-Hajahmadi M, Najafipour H, Rostamzadeh F. The differential effects of low and high doses of apelin through opioid receptors on the blood pressure of rats with renovascular hypertension [J]. *Hypertens Res*, 2017, 40(8) :732-737. DOI:10. 1038/hr. 2017. 28.
- [7] Cao J, Li H, Chen L. Targeting drugs to APJ receptor: the prospect of treatment of hypertension and other cardiovascular diseases [J]. *Curr Drug Targets*, 2015, 16 (2): 148-155. DOI:10. 2174/1389450115666141128120053.
- [8] Rostamzadeh F, Najafipour H, Yeganeh-Hajahmadi M, et al. Heterodimerization of apelin and opioid receptors and cardiac inotropic and lusitropic effects of apelin in 2K1C hypertension; Role of pERK1/2 and PKC [J]. *Life Sci*, 2017, 191 :24-33. DOI:10. 1016/j. lfs. 2017. 09. 044.
- [9] Gupta MD, Girish MP, Shah D, et al. Biochemical and genetic role of apelin in essential hypertension and acute coronary syndrome [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 223 : 374-378. DOI:10. 1016/j. ijcard. 2016. 07. 242.
- [10] Zhang X, Hu W, Feng F, et al. apelin-13 protects against myocardial infarction-induced myocardial fibrosis [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(6) :5262-5268. DOI:10. 3892/ mmr. 2016. 5163.
- [11] Brame AL, Maguire JJ, 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. DOI: 10. 1161/HYPERTENSIONAHA. 114. 05099.
- [12] Fujie S, Sato K, Miyamoto-Mikami E, et al. Reduction of arterial stiffness by exercise training is associated with increasing plasma apelin level in middle-aged and older adults [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (4): e93545. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0093545.
- [13] Dalzell JR, Rocchiccioli JP, Weir RA, et al. The emerging potential of the apelin-APJ system in heart failure [J]. *J Card Fail*, 2015, 21(6) :489-498. DOI:10. 1016/j. cardfail. 2015. 03. 007.
- [14] Corvol P. Effect of apelin in cardiovascular system and water metabolism [J]. *Therapie*, 2009, 64(4) :233-239. DOI:10. 2515/therapie/2009045.
- [15] Momiyama Y. Association between plasma apelin levels and coronary collateral development in patients with stable angina pectoris [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 235 (2): 349-350. DOI: 10. 1016/j. atherosclerosis. 2014. 05. 930.
- [16] Zhou Q, Cao J, Chen L. apelin/APJ system: A novel therapeutic target for oxidative stress-related inflammatory diseases (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 37 (5): 1159-1169. DOI:10. 3892/ijmm. 2016. 2544.
- [17] Yang YJ, Lv SY, Xiu MH, et al. Intracerebroventricular administration of apelin-13 inhibits distal colonic transit in mice [J]. *Peptides*, 2010, 31 (12): 2241-2246. DOI: 10. 1016/j. peptides. 2010. 09. 006.
- [18] Antushevich H, Biera J, Pawlina B, et al. apelin's effects on young rat gastrointestinal tract maturation [J]. *Peptides*, 2015, 65 : 1-5. DOI: 10. 1016/j. peptides. 2014. 11. 011.
- [19] Fan Y, Yang J, Li X, et al. Treatment with metformin and a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor elevates apelin levels in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9:4679. DOI:10. 2147/dddt. s85740.
- [20] Chaves-Almagro C, Castan-Laurell I, Dray C, et al. Apelin receptors: from signaling to antidiabetic strategy [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 763 (Pt B): 149-159. DOI:10. 1016/j. ejphar. 2015. 05. 017.
- [21] Helenius MH, 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. DOI: 10. 1152/ajplung. 00340. 2014.

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2017.06.011

转化生长因子-β1 在肿瘤发生发展中的作用*

徐 蕴 综述 韩树斋 审校

(济宁医学院基础医学院, 济宁 272067; 济宁医学院附属医院, 济宁 272029)

摘要 目的 转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)是一种具有多功能生物学活性的细胞因子,在多种肿瘤中高表达,与肿瘤的发生、发展及预后密切相关。在大多数细胞中,TGF-β1 可以通过经典通路(依赖 Smad)和非经典通路(不依赖 Smad)进行信号转导,发挥其生物学效应。研究显示,TGF-β1 主要通过上皮间质转化、肿瘤微环境中的免疫细胞及癌胚抗原受体影响肿瘤的发展。阐明 TGF-β1 致癌的分子机制将为预防肿瘤的复发和延缓其转移进程提供新的治疗方法。

关键词 转化生长因子-β1;肿瘤;上皮间质转化

中图分类号:R730 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2017)12-429-05

The role of transforming growth factor-β1 in the development of tumor

XU Yun, HAN Shuzhai

(College of Basic Medicine, Jining Medical University, Jining 272067, China;

Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, China)

Abstract: Transforming growth factor-β (TGF-β) is a multifunctional cytokine with biological activities, which is highly expressed in various tumour cells and closely related to the occurrence, development and prognosis of tumor. In most of the cells, TGF-β1 exerts its biological effect through the classical (rely on Smad) and non-classical (do not rely on Smad) pathway in signal transduction. Research shows that TGF-β1 influences the development of tumor mainly through the transformation of epithelial mesenchymal, the immune cells in the tumor microenvironment and the receptor for carcinoembryonic antigen. To illuminate the molecular mechanism of TGF-β1 in cancer will provide new treatments to prevent recurrence of the tumor and delay the transfer process.

Keywords: TGF-β1; Tumor; Epithelial-mesenchymal transition

近年来我国癌症的发病率迅速上升,尤其在大小城市,而且死亡率已跃居首位,与心脑血管疾病并列。导致癌症患者死亡最主要的原因是转移,特别是远处转移^[1]。而影响肿瘤进展的因素很多,包括遗传、生物、环境因素以及生活方式。属于生物因素的细胞因子在癌症发生发展的过程中起着关键作用。转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)是一组新近发现的能调节细胞生长和分化的 TGF-β 超家族。近年来发现 TGF-β 对细胞生长、分化和免疫功能等都有重要的调节作

用,比如抑制上皮细胞及内皮细胞生长、抑制淋巴细胞分化和抑制免疫活性细胞增殖等。显然,这些生物学功能对肿瘤细胞的发生发展起抑制作用。然而有研究显示,TGF-β1 在调节细胞免疫系统和肿瘤微环境时,能促进肿瘤细胞的浸润和转移^[2]。本文简要综述了 TGF-β1 在肿瘤发生发展中的作用及其分子机制。

1 TGF-β 分子生物学特征

1.1 TGF-β 的生理特性

TGF-β 细胞因子超家族由 40 多种蛋白组成,包括 TGF-β,活化素(A, AB, B, C, E),抑制素(A, B),骨形态发生蛋白(BMPs)及生长分化因子

* [基金项目] 济宁市科技发展计划项目(2015-57-139); 山东省高等学校青年骨干教师国内访问学者项目(鲁教人字[2014]26号)