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，尤其在大中城市，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）

(GDFs)。人 TGF-βcDNA 序列研究表明,单体的 TGF-β 是含 112 氨基酸残基的多肽,基因位于染色体 19q13。研究表明人 TGF-β 有 TGF-β1、TGF-β2、TGF-β3 三个亚型,在鸟类和两栖类动物还存在着 TGF-β4 和 TGF-β5 两个亚型。TGF-β1 的作用具有多向性,人体内几乎所有细胞都能合成分泌。它在细胞的生长分化、细胞外基质的形成、免疫调节、血管新生、细胞凋亡及肿瘤的发生发展等方面发挥着重要调节作用[3]。

1.2　TGF-β1 的信号转导

TGF-β1 需与其受体结合激活后才能发挥生物学作用。常见的受体有 TβRI (53 kDa)、TβRII (75 kDa)及 TβRIII(280 kDa)。TβRI 和 TβRII 属于跨膜蛋白,它们在细胞内具有丝氨酸蛋白激酶活性。TβRII 先结合配体而被激活,然后募集 TβRI 并且与之结合,它们共同决定 TGF-β 的识别特性。活化的 TβRII 可以使 TβRI 丝氨酸片段序列 TTSGSGSG 磷酸化,进一步激活受体的丝氨酸蛋白激酶活性,从而激发细胞信号传导的级联反应。活化的 TβRI 可促进 Smad2 和 Smad3 蛋白(RSmads,受体调节型 Smad 蛋白)磷酸化,同 Smad4 蛋白 MH2 区"口袋"结构连接,形成 R-Smad-Smad4 寡聚体进入细胞核,进一步调节靶基因转录。Smads 蛋白是 TGF-β1 信号从胞质进入胞核的中心环节,Smad 通路是 TGF-β 信号转导的经典通路。另外,TGF-β 信号转导活性还受 I-Smads(抑制性 Smads:Smad6、Smad7)负反馈环路的调节[4-5]。众所周知,TGF-β 也可以通过非经典通路(不依赖 Smad)进行信号转导,到目前为止,不依赖 Smad 的通路主要包括 RhoA-Rock1, RAS, ShcA, ERK1/2 和 p38 MAPK 通路等[6-7]。有研究表明,TGF-β1 主要通过 MAPK 通路调节细胞的迁移与侵袭。

2　TGF-β1 在肿瘤发生发展中的作用

2.1　TGF-β1 在肿瘤早期的作用

在生理条件下,TGF-β1 可以有效抑制多种细胞生长,其中包括肿瘤细胞。TGF-β1 抑制正常细胞生长的作用机制是调节基因使细胞增殖期处于休眠期。在肿瘤早期,它是通过抗有丝分裂抑制癌细胞增殖的。TGF-β1 控制细胞增殖主要通过阻止细胞周期进程和诱导或活化周期蛋白依赖性激酶(cyclin dependent kinase, CDK)抑制剂如 p27Kip1。然而,当肿瘤发展到不可控制阶段时,TGF-β1 就失去了这种对大多数肿瘤细胞的抑制作用。此时的肿瘤细胞开始分泌 TGF-β1。TGF-β1 可以通过上调微 RNA 的表达促进血管新生,增加癌细胞结合细胞黏附分子的能力,进而提高了癌细胞的侵袭性,为肿瘤的生长和转移创造了有利的微环境。同时,TGF-β1 能诱导癌细胞周围的正常细胞凋亡从而消除了他们对肿瘤生长的抑制作用。

2.2　TGF-β1 在肿瘤后期的作用

在肿瘤后期,TGF-β1 则变成了肿瘤促进因子,在肿瘤转移过程中起着重要作用。免疫染色分析表明乳腺癌、口腔癌及食管癌的转移均与 TGF-β1 的表达相关[8-9]。大约 40% 乳腺癌患者 TGF-β 基因呈阳性,特别是雌激素受体阴性和发生肺转移的肿瘤患者。TGF-β 诱导乳腺癌发生肺转移的机制是通过 Smad 信号通路对原位癌血管生成素样蛋白 4(ANGPTL4)基因发生作用,使得癌细胞离开乳腺侵入肺毛细血管壁。骨髓的有孔毛细血管不受 ANGPTL4 活性的影响,这就可以解释为什么 TGF-β 能直接诱导乳腺癌发生肺转移而不是骨转移。目前认为与乳腺癌骨转移有关的基因有:IL-11, CXCR4, MMP-1, PTHrP 及 VEGF,而且这些基因都受 TGF-β 信号转导通路转录调控。Micalizzi 等[10]研究表明 Six1 或许是介导 TGF-β1 从抑制乳腺癌生长转变为促进其生长的关键因子。Six1 在许多肿瘤(如乳腺癌)中被错误表达,与肿瘤的进展密切相关。然而它是如何影响 TGF-β1 通路的机制仍然不清楚。体内实验表明,抑制 TGF-β1 和 β3 整合素可显著减少肺癌淋巴结转移的发生率[11]。

2.3　TGF-β1 与上皮间质转化

上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)即上皮细胞转化为具有间质表型细胞的生物学过程,既是个体发育的基本过程也是肿瘤发生的特点。通过 EMT,上皮细胞失去了细胞极性,失去与基底膜连接等上皮表型,同时获得了较高的迁移与侵袭、抗凋亡及降解细胞外基质等能力。有研究[12]表明,在上皮间质转化过程中 TGF-β1 是重要的调节因子。体外研究显示 TGF-β 识别是 EMT 发生的主要诱导物。乳腺癌的转移与上皮间质转化有关,乳腺癌组织基质的弹性系数大约是正常乳腺组织的 10 倍。TGF-β 通过刺激细胞外基质一些成分的表达和分泌来增强这些生物力学反应。这种特定的乳腺肿瘤微环境的形成促进了癌细胞向远处转移,预示患者预后不良[13]。TGF-β 处理过

的正常小鼠乳腺上皮细胞由立方形变成梭形,同时伴随上皮细胞标志物减少和间质细胞标志物表达增加,即上皮发生间质转化。临床数据显示,在乳腺癌患者中 TGF-β1 的表达和癌相关成纤维细胞密切相关[14]。最新研究表明,TGF-β1 被公认为是纤维母细胞转换成癌相关成纤维细胞最有效的诱导物[15]。TGF-β1 可通过 miR-155 下调 TP53INP1 而促进上皮间质转化[16]。

目前,研究 TGF-β1 诱导 EMT 所用细胞株最多的是小鼠乳腺上皮细胞(mouse mammary epithelial cells, MECs),因为这些 MECs 被 TGF-β1 处理后 36 h 就呈现出 EMT 表象,这是经典的 Smad 通路和不依赖 Smad 通路(如 ERK1/2 和 p38 MAPK 通路)激活的结果。在维持 TβRI 持续活性的同时,增强 Smad3 和 Smad4 的表达可提高 EMT 反应[4]。通过 Smad 通路调节 EMT 的转录因子主要有 Snail、Slug、Twist、Cripto-1、FOXC2 及 Six1 [10]。激活 MECs 内的 Smad2/3 可诱导细胞核 HMGA2 的表达,它又可通过刺激 Snail1、Snail2、Slug、Twist 和抑制 ID2 的表达促进 EMT。TGF-β1 介导形成的 Snail Smad3/4 复合物可抑制乳腺上皮细胞 E-钙黏蛋白的表达。E-钙黏蛋白在 EMT 过程中和肿瘤后期都会丢失。最近研究表明,TIP30 蛋白可降低 TGF-β1 诱导发生的 EMT,从而延缓食管癌的转移[17]。同时,TGF-β1 抑制剂正作为癌症恶化的抑制剂应用于临床试验[18]。也有研究表明,TGF-β 可诱导细胞表达肿瘤干细胞相关的细胞表面标志,这些细胞与骨髓间充质干细胞具有高度同源性。

2.4　TGF-β1 与肿瘤微环境中免疫细胞

众所周知,调节性 T 细胞能够抑制细胞毒性 T 细胞的抗肿瘤免疫,如其可以抑制 $CD8^+$、$CD4^+$ 效应 T 细胞。近来,瘤内的调节性 B 细胞也受到广泛关注。肿瘤微环境下的 TGF-β1 主要来源于调节性 T 细胞。然而,有人认为 TGF-β1 也可能来源于肿瘤间质细胞[19],与表皮生长因子、成纤维细胞生长因子、肝细胞生长因子及胰岛素生长因子共同组成肿瘤微环境的一部分。

肿瘤微环境下的 TGF-β1 对 T 细胞的抗肿瘤活性具有显著影响。在外源性的 IL-2 和 IL-4 存在下,TGF-β1 可以调节 T 细胞的生长,通常会促进增殖。TGF-β1 也可以抑制 T 细胞介导的肿瘤排斥。TGF-β1 可引起宿主巨噬细胞成为 $CD4^+$ T 细胞增殖的抑制剂。最近证明,$CD4^+$ 和 $CD25^+$ 调节性 T 细胞群是 TGF-β1 的主要来源。而 TGF-β1 在诱导调节性 T 细胞亚群的分化(如 $CD4^+$、$CD25^+$、$Foxp3^+$)中也起关键作用。目前许多研究已清楚地表明,TGF-β1 可以抑制细胞毒性 T 细胞分化和细胞毒性 T 细胞介导的癌细胞溶解。另外,TGF-β1 还可阻止颗粒酶 A、颗粒酶 B 及穿孔素等的表达,而颗粒酶 B 的表达与 Smad 转录因子存在直接联系。据报道,TGF-β1 具有抑制 NK 细胞和中性粒细胞效应的功能,从而导致肿瘤恶化[20]。TGF-β1 和 IL-6 水平的提高具有促进炎症和胃癌进展的作用。TGF-β1 还表现出抑制细胞群 MHC I 和 MHC II 的表达。肿瘤细胞 MHC I 表达下降会降低 NK 细胞的肿瘤细胞溶解作用,从而加速了肿瘤的生长和转移。

2.5　TGF-β1 与癌胚抗原

癌胚抗原是经典的广谱肿瘤标志物,它能反映出多种肿瘤的存在,对大肠癌、乳腺癌和肺癌的病情进展及预后评估具有重要意义。最近的一项研究表明,癌胚抗原不仅可以通过结合其特定的癌胚抗原受体起作用,还可以结合 TGF-β1 的受体参与恶性组织的免疫耐受诱导[21]。尽管 Li 等认为癌胚抗原结合 TGF-β 受体会产生反作用的说法还没有被证实[21],但是 TGF-β 可能具有通过癌胚抗原受体、模仿癌胚抗原、促进癌症发展的属性。有人大胆推测癌胚抗原结合 TGF-β 受体诱导了 NF-κB 通路。也有人认为,NF-κB 是乳腺癌致癌性转化的关键因素,该事实使得人乳腺癌细胞内分泌疗法可能会出现其他复杂的情况,如会产生内在的和获得性耐药[22]。

值得一提的是,由 TGF-β 受体启动的 Smad 通路的靶基因是癌胚抗原相关细胞黏附分子 5,它导致的癌胚抗原分泌物是胃癌细胞增殖的机制。那么,癌胚抗原和 TGF-β 信号级联反应之间是否有协同作用将是未来研究的方向。

2.6　TGF-β 与癌细胞凋亡

目前,关于 TGF-β 与癌细胞凋亡的关系研究较少,其诱导癌细胞凋亡的特性还不清楚。有研究证明[23],通过 TGF-β1/Smad3 信号通路诱导细胞凋亡而促进了肺纤维化的发生。曾有报道 TGF-β1 对人卵巢癌细胞的体外生长具有抑制作用,但机制不详。体外实验表明 TGF-β1 以时间依赖方式明显抑制多系子宫内膜癌细胞的生长,阻滞细胞停滞于 G 期。TGF-β1 明显下调 Bcl-2,上调 Bax、Smad7

和 PAI-1 表达,促进细胞凋亡;转染 Smad4 明显增强 TGF-β1 的抗肿瘤作用。另外,TGF-β 可通过依赖和不依赖 Smad 通路增加肝癌细胞死亡相关蛋白酶(DAPK)的表达。其他受 TGF-β 通路影响的凋亡相关基因还有:DAXX, FAS, BIM 和 GADD45[4]。TGF-β 诱导细胞凋亡最后的目标是促凋亡蛋白酶和 BCL2 家族的一些成员。关于这些基因的生理相关性还需利用模拟体内系统的实验数据证明。

3 小结与展望

综上所述,TGF-β1 在肿瘤的发生发展中具有重要作用。当设计控制肿瘤进展和转移的治疗方法时,必须考虑细胞因子 TGF-β1 对肿瘤细胞的直接影响,即调节肿瘤细胞与免疫细胞之间的相互作用。目前,一些抗 TGF-β1 的治疗剂正在被研发,或许可以作为提高癌症患者总存活率的新途径。

参考文献:

[1] Fang Y, Chen Y, Yu L, et al. Inhibition of breast cancer metastases by a novel inhibitor of TGFβ receptor 1[J]. J Natl Cancer Inst, 2013, 105(1): 47-58. DOI: 10.1093/jnci/djs485.

[2] 路真真,颜磊,张辉,等. 肿瘤微环境中 TGFβ-1 对子宫内膜间质细胞活化的影响[J]. 山东大学学报(医学版), 2016, 54(9): 37-40. DOI: 10.6040/j.issn.1671-7554.0.2016.096

[3] Correia AC, Moonen JR, Brinker MG, et al. FGF2 inhibits endothelial-mesenchymal transition through microRNA-20a-mediated repression of canonical TGF-β signaling[J]. J Cell Sci, 2016, 129(3): 569-579. DOI: 10.1242/jcs.176248.

[4] Zhang Y, Alexander PB, Wang XF. TGF-β family signaling in the control of cell proliferation and survival[J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 2016, 9(4): a022145. DOI: 10.1101/cshperspect.a022145.

[5] Hinck AP, Mueller TD, Springer TA. Structural biology and evolution of the TGF-β Family[J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, 2016, 8(12): a022103. DOI: 10.1101/cshperspect.a022103.

[6] Katz LH, Li Y, Chen JS, et al. Targeting TGF-β signaling in cancer[J]. Expert Opin Ther Targets, 2013, 17(7): 743-760. DOI: 10.1517/14728222.2013.782287.

[7] Krenning G, Barauna VG, Krieger JE, et al. Endothelial plasticity: shifting phenotypes through force feedback[J]. Stem Cells Int, 2016, 2016: 9762959. DOI: 10.1155/2016/9762959.

[8] Hsu HJ, Yang YH, Shieh TY, et al. TGF-β1 and IL-10 single nucleotide polymorphisms as risk factors for oral cancer in Taiwanese[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2015, 31(3): 123-129. DOI: 10.1016/j.kjms.2014.12.003.

[9] Yue D, Zhang Z, Li J, et al. Transforming growth factor-beta1 promotes the migration and invasion of sphere-forming stem-like cell subpopulations in esophageal cancer[J]. Exp Cell Res, 2015, 336(1): 141-149. DOI: 10.1016/j.yexcr.2015.06.007.

[10] Micalizzi DS, Wang CA, Farabaugh SM, et al. Homeoprotein Six1 increases TGF-beta type I receptor and converts TGF-beta signaling from suppressive to supportive for tumor growth[J]. Cancer Res, 2010, 70(24): 10371-10380. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1354.

[11] Salvo E, Garasa S, Dotor J, et al. Combined targeting of TGF-β1 and integrin β3 impairs lymph node metastasis in a mouse model of non-small-cell lung cancer[J]. Mol Cancer, 2014, 13: 112. DOI: 10.1186/1476-4598-13-112.

[12] Cipriani P, Di Benedetto P, Ruscitti P, et al. The endothelial-mesenchymal transition in systemic sclerosis is induced by endothelin-1 and transforming growth factor-β and may be blocked by macitentan, a dual endothelin-1 receptor antagonist[J]. J Rheumatol, 2015, 42(10): 1808-1816. DOI: 10.3899/jrheum.150088.

[13] 袁静萍,袁修学,陈创,等. TGF-β1 在乳腺癌中下调 E-cadherin、上调 N-cadherin 和促进侵袭转移[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2016, 25(6): 528-534

[14] Liu FL, Mo EP, Yang L, et al. Autophagy is involved in TGF-β1-induced protective mechanisms and formation of cancer-associated fibroblasts phenotype in tumor microenvironment[J]. Oncotarget, 2016, 7(4): 4122-4141. DOI: 10.18632/oncotarget.6702.

[15] Weber CE, Kothari AN, Wai PY, et al. Osteopontin mediates an MZF1-TGF-β1-dependent transformation of mesenchymal stem cells into cancer-associated fibroblasts in breast cancer[J]. Oncogene, 2015, 34(37): 4821-4833. DOI: 10.1038/onc.2014.410.

[16] Liu F, Kong X, Lv L, et al. TGF-β1 acts through miR-155 to down-regulate TP53INP1 in promoting epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cell phenotypes[J]. Cancer Lett, 2015, 359(2): 288-298. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.01.030.

[17] Bu F, Liu X, Li J, et al. TGF-β1 induces epigenetic si-

lence of TIP30 to promote tumor metastasis in esophageal carcinoma[J]. Oncotarget, 2015, 6(4): 2120-2133. DOI: 10.18632/oncotarget.2940.

[18] Maris P, Blomme A, Palacios A P, et al. Asporin is a fibroblast-derived TGF-β1 inhibitor and a tumor suppressor associated with good prognosis in breast cancer[J]. PLOS Medicine, 2015, 12(9): e1001871. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001871.

[19] Mele V, Muraro MG, Calabrese D, et al. Mesenchymal stromal cells induce epithelial-to-mesenchymal transition in human colorectal cancer cells through the expression of surface-bound TGF-β[J]. Int J Cancer, 2014, 134(11): 2583-2594. DOI: 10.1002/ijc.28598.

[20] Xia Y, Zhang Q, Zhen Q, et al. Negative regulation of tumor-infiltrating NK cell in clear cell renal cell carcinoma patients through the exosomal pathway[J]. Oncotarget, 2017, 8(23): 37783-37795. DOI: 10.18632/oncotarget.16354.

[21] Li Y, Cao H, Jiao Z, et al. Carcinoembryonic antigen interacts with TGF-beta receptor and inhibits TGF-beta signaling in colorectal cancers[J]. Cancer Res, 2010, 70(20): 8159-8168. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1073.

[22] Oida K, Matsuda A, Jung K, et al. Nuclear factor-B plays a critical role in both intrinsic and acquired resistance against endocrine therapy in human breast cancer cells[J]. Sci Rep, 2014, 4: 4057. DOI: 10.1038/srep04057.

[23] 白琼, 刘学军, 秦榛, 等. 转化生长因子-β1/smad3 信号对小鼠肺纤维化细胞凋亡的影响及机制[J]. 中华老年医学杂志, 2014, 33(7): 802-806. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2014.07.032.

(收稿日期　2017-07-11)

(本文编辑: 林琳)

(上接第 428 页)

[22] Wu L, Chen L, Li L. apelin/APJ system: A novel promising therapy target for pathological angiogenesis[J]. Clin Chim Acta, 2017, 466: 78-84. DOI: 10.1016/j.cca.2016.12.023.

[23] Peng X, Li F, Wang P, et al. apelin-13 induces MCF-7 cell proliferation and invasion via phosphorylation of ERK1/2[J]. Int J Mol Med, 2015, 36(3): 733-738. DOI: 10.3892/ijmm.2015.2265.

[24] Lim Y L, Choi E, Jang Y O, et al. Clinical implications of the serum apelin level on portal hypertension and prognosis of liver cirrhosis[J]. Gut and Liver, 2016, 10(1): 109. DOI: 10.5009/gnl14345.

[25] Feng M, Yao G, Yu H, et al. Tumor apelin, not serum apelin, is associated with the clinical features and prognosis of gastric cancer[J]. BMC Cancer, 2016, 16(1): 794. DOI: 10.1186/s12885-016-2815-y.

[26] Drougard A, Fournel A, Marlin A, et al. Central chronic apelin infusion decreases energy expenditure and thermogenesis in mice[J]. Sci Rep, 2016, 6: 31849. DOI: 10.1038/srep31849.

[27] Nizam N, Basoglu O K, Tasbakan M S, et al. Is there an association between obstructive sleep apnea syndrome and periodontal inflammation[J]. Clinical Oral Investigations, 2015, 20(4): 659-668. DOI: 10.1007/s00784-015-1544-y.

[28] Huang C, Dai C, Gong K, et al. Apelin-13 protects neurovascular unit against ischemic injuries through the effects of vascular endothelial growth factor[J]. Neuropeptides, 2016, 60: 67-74. DOI: 10.1016/j.npep.2016.08.006.

[29] Novakova V, Sandhu GS, Dragomir-Daescu D, et al. Apelinergic system in endothelial cells and its role in angiogenesis in myocardial ischemia[J]. Vascul Pharmacol, 2016, 76: 1-10. DOI: 10.1016/j.vph.2015.08.005.

[30] Bircan B, akr M, Krba S, et al. Effect of apelin hormone on renal ischemia/reperfusion induced oxidative damage in rats[J]. Ren Fail, 2016, 38(7): 1122-1128. DOI: 10.1080/0886022X.2016.1184957.

[31] Than A, Zhang X, Leow MK, et al. Apelin attenuates oxidative stress in human adipocytes[J]. J Biol Chem, 2014, 289(6): 3763-3774. DOI: 10.1074/jbc.M113.526210.

[32] Pisarenko O, Shulzhenko V, Studneva I, et al. Structural apelin analogues: mitochondrial ROS inhibition and cardiometabolic protection in myocardial ischaemia reperfusion injury[J]. Br J Pharmacol, 2015, 172(12): 2933-2945. DOI: 10.1111/bph.13038.

[33] Chen D, Lee J, Gu X, et al. Intranasal delivery of apelin-13 is neuroprotective and promotes angiogenesis after ischemic stroke in mice[J]. ASN Neuro, 2015, 7(5): 175909141560511. DOI: 10.1177/1759091415605114.

[34] Bao HJ, Zhang L, Han WC, et al. apelin-13 attenuates traumatic brain injury-induced damage by suppressing autophagy[J]. Neurochem Res, 2015, 40(1): 89-97. DOI: 10.1007/s11064-014-1469-x.

(收稿日期　2017-10-09)

(本文编辑: 石俊强)