

· 综 述 ·

## apelin与动脉粥样硬化的关系

孟庆冬, 陶 红\*

(首都医科大学附属北京安贞医院内分泌代谢科, 北京 100029)

**【摘 要】** apelin是新近发现的脂肪因子, 可通过多种途径参与动脉粥样硬化的发展。其可能机制是参与胰岛素抵抗和脂代谢异常, 进而影响动脉粥样硬化的发展; 直接影响血管内皮细胞的炎症反应状态, 促进单核细胞向血管内皮细胞黏附、迁移; 促进细胞内胆固醇流出, 减少泡沫细胞的形成; 增加斑块稳定性, 抑制斑块破裂及血栓形成。深入研究apelin与动脉粥样硬化的关系将为动脉粥样硬化的防治提供新靶点。

**【关键词】** apelin; 动脉粥样硬化; 斑块; 泡沫细胞

**【中图分类号】** R543.5

**【文献标识码】** A

**【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.07.126

## Relationship between apelin and atherosclerosis

MENG Qing-Dong, TAO Hong\*

(Department of Endocrinology and Metabolism, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China)

**【Abstract】** Apelin is a newly discovered adipokine, and participates in the development of atherosclerosis in various ways. The possible mechanisms included that it is involved in insulin resistance and abnormal lipid metabolism, and then influences the development of atherosclerosis; it directly affects the inflammatory state of vascular endothelial cells and promotes monocytes to migrate and adhere to endothelial cells; it promotes cellular cholesterol efflux and reduces the formation of foam cells; it enhances plaque stability, and prevents plaque rupture and thrombosis formation. Further study on the relationship of apelin with atherosclerosis thoroughly will provide a new target for prevention and treatment of atherosclerosis.

**【Key words】** apelin; atherosclerosis; plaque; foam cells

*This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81100600).*

*Corresponding author: TAO Hong, E-mail: vivientao@126.com*

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 的发生是一个遗传、代谢、免疫、炎症反应等多因素参与的复杂病理过程。apelin是血管紧张素受体样蛋白J (angiotensin protein J, APJ) 受体的内源性配体。2005年, 被确认为脂肪细胞因子。apelin/APJ系统广泛分布在人体的各个组织器官中, 参与炎症反应、氧化应激、血管形成、调节激素分泌、维持血管张力和心肌收缩力等多种病理生理过程。本文对apelin与AS的关系作简要综述。

### 1 apelin概述

1993年, 加拿大学者O'Dowd等首次发现了一种Gi蛋白耦联的血管紧张素受体1 (AT1) 相关的受体蛋白, 即APJ。由于当时并未发现其内源性配体,

所以称之为孤儿G蛋白偶联受体。1998年, Tatemoto等<sup>[1]</sup>用反向药理学的方法从牛胃的分泌物中提取并纯化了APJ的内源性配体apelin。apelin前体肽源由77个氨基酸残基组成, 羧基C端为合成肽序列, 富含碱性氨基酸残基, 内含多个潜在的翻译后加工酶切位点, 可被肽酶分解为至少4种生物活性形式, 包括apelin-12、apelin-13、apelin-17、和apelin-36<sup>[2]</sup>。其中, apelin-36分布最为广泛, 包括脂肪细胞、胃黏膜以及小动脉内皮等。apelin-12是apelin的一种强效亚型<sup>[3]</sup>, 不仅可通过一氧化氮机制降低血压, 还能促进胆囊收缩素的分泌。apelin-13与apelin-17则可诱导较强的血管活性反应, 而且与apelin-17相比, apelin-13的生物活性更强。此外, apelin-13诱导细胞迁移的能力要远高于apelin-36。以上结果提示,

apelin-13可能是APJ受体的主要内源性配体。

apelin是一种体内普遍存在的多肽, 由于被脂肪组织产生和分泌, 所以是一种脂肪因子。它广泛参与体内各种病理生理过程, 包括动脉扩张与收缩、脂肪胰岛轴、细胞增殖, 血管生成等。apelin及其受体APJ广泛分布在心血管组织的冠状动脉、大动脉和隐静脉、各种器官的小动脉内皮、人的心、肾、肺和肾上腺的血管内皮细胞及大血管的内皮细胞, 提示其在心血管系统发挥着重要作用<sup>[4]</sup>。apelin可通过内分泌、旁分泌、自分泌等方式参与AS及其他肥胖相关老年疾病的形成发展, 并有望成为一个新的治疗靶点。另外, apelin与血管紧张素Ⅱ具有高度的同源性, 可阻断血管紧张素Ⅱ的信号传导, 从而影响AS的形成<sup>[5]</sup>。有证据显示, apelin/APJ系统通过影响氧化应激诱导的血管内皮障碍、血管平滑肌增殖等过程, 参与高胆固醇血症相关的AS进展<sup>[6]</sup>。以上发现说明, apelin/APJ系统是心血管功能的一个重要调节因子, 并且对AS的形成发展具有重要影响。

## 2 apelin与AS的相关性研究

目前, 关于AS患者血清apelin水平的研究结果是有争议的。一方面, Rittig等<sup>[7]</sup>将apelin-36作为易患AS年轻人的早期风险因子, 但发现血清apelin-36水平与早期AS并不相关。另一方面, Tasci等<sup>[8]</sup>发现, 低密度脂蛋白胆固醇升高的患者与健康对照组相比, 血清apelin水平降低。此外, 通过观察应用他汀类药物治疗的血脂异常患者, 发现在LDL-C降低的同时血清apelin水平升高<sup>[9]</sup>。低密度脂蛋白胆固醇作为AS最重要的致病因子, 从侧面说明血清apelin水平与AS具有一定相关性。国内一项研究通过对不同病变程度老年冠心病患者的比较也发现, 血清apelin水平与冠心病病变程度呈负相关<sup>[10]</sup>。Kadoglou等<sup>[11]</sup>发现颈动AS患者血清apelin水平较健康对照组明显偏低, apelin水平升高和阿托伐他汀所诱导的灰度中位数增加独立相关, 提示阿托伐他汀所诱导的apelin水平改变可能有利于颈动脉斑块的稳定性。Kostopoulos等<sup>[12]</sup>通过免疫染色发现脂肪细胞、血管平滑肌细胞、内皮细胞以及泡沫细胞均有apelin的表达, 同时内皮细胞和血管平滑肌细胞上有APJ受体存在, 并且主动脉、冠状动脉粥样硬化与apelin/APJ的表达呈显著负相关。虽然有关血清apelin水平与AS的关系仍然存在着争议, 但是Kadoglou等<sup>[11]</sup>和Kostopoulos等<sup>[12]</sup>的研究更直接且更有说服力。

## 3 apelin与AS发生、发展的关系

### 3.1 与糖脂代谢的关系

有临床研究指出, 运动和高脂、高蔗糖饮食均可提高apelin的表达<sup>[13]</sup>。Yue等<sup>[14]</sup>则通过动物实验发现, 在离体的小鼠脂肪细胞中, apelin能抑制异丙肾上腺素诱导的游离脂肪酸的释放。随后的研究证实, apelin可通过抑制脂肪的合成与分解, 从而减少游离脂肪酸的释放。机制可概括为: 通过MAPK/ERK途径抑制脂肪的合成, 通过增强AMP活化蛋白激酶依赖的周脂素表达抑制脂肪的基础分解<sup>[15]</sup>。此外, 高脂、高蔗糖饮食增加apelin基因表达的同时还降低细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂1A和脂肪酸合酶的表达<sup>[16]</sup>。以上结果均提示, apelin可能具有改善脂代谢作用。

Krist等<sup>[17]</sup>发现肥胖、胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 患者的血清apelin水平明显升高, 而且减少脂肪组织apelin的表达有助于提高胰岛素敏感性。Attane等<sup>[18]</sup>也认为2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 肥胖患者的apelin水平与IR密切相关。向肥胖、IR小鼠注射重组apelin, 可增强骨骼肌和脂肪组织对血糖的利用, 进而改善糖耐量, 降低血糖<sup>[19]</sup>, 此实验表明apelin能直接增加胰岛素敏感性。对于T2DM患者的治疗, 罗格列酮和二甲双胍均可显著提高血糖曲线和apelin水平, 并显著减轻IR, 而且apelin的上述变化都与稳态模型评估的胰岛素抵抗指数 (Insulin Resistance Index for Homeostasis Model Assessment, HOMA-IR) 独立相关<sup>[20]</sup>。由于IR不仅只是诱发糖尿病的发病机制, 也是引起高血压、高脂血症及AS共同的危险因素, 故在AS的发生、发展过程中, apelin起到了一定的作用。

近年来, apelin在脂代谢异常和IR发病机制中的作用倍受关注, 越来越多的直接证据表明它在增加胰岛素敏感性的同时还能减轻肥胖, 改善高胰岛素血症, 降低游离脂肪酸水平, 进而改善脂代谢异常及IR。因此, 血清apelin水平的升高可被视为是机体对脂代谢异常与IR的一种代偿机制, 该机制可能并非通过直接作用于胰岛素或胰岛素受体, 而是通过影响线粒体生物合成以及脂肪酸氧化与三羧酸循环的耦联发挥作用。

### 3.2 与AS起始的关系

正常的血管内皮细胞具有抗炎、抗AS的特性, 但在各种损害因子的作用下, 血管内皮细胞炎症反应状态改变, 形态及功能异常, 通透性增加, 黏附分子表达异常, 吸引血液中单核细胞黏附于内皮细

胞及细胞外基质蛋白。单核细胞对内皮细胞的黏附是AS的起始步骤,黏附于内皮的单核细胞迁移至动脉内皮下间隙,进一步黏附于细胞外基质及平滑肌细胞表面的血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1),使巨噬细胞得以停留在动脉壁内,摄取脂质转化为泡沫细胞,促进AS的发生、发展。

Lu等<sup>[21]</sup>用apelin处理人脐静脉内皮细胞后,发现其细胞间黏附分子-1和单核细胞趋化蛋白-1的表达显著增加。随后的研究显示,apelin-13促进人脐静脉内皮细胞磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI-3K)磷酸化具有浓度依赖性和时间依赖性,而PI3K抑制剂LY294002可显著抑制单核细胞对内皮细胞的黏附及apelin-13所引起的VCAM-1表达。Li等<sup>[22]</sup>的研究发现apelin-13可诱导14-3-3蛋白的表达,且这一效应亦具有浓度依赖性和时间依赖性,而14-3-3蛋白抑制剂difeopein可显著降低14-3-3蛋白及apelin-13所引起的VCAM-1表达,进而明显抑制apelin-13诱导的单核细胞黏附。apelin还可通过激活Akt和内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的磷酸化而舒张血管;通过抑制炎症因子如肿瘤坏死因子 $\alpha$ 和白介素1 $\beta$ 的表达,有效抑制AS的发生<sup>[23]</sup>。以上研究均表明apelin/APJ系统通过影响血管内皮细胞促炎因子的表达参与AS相关内皮炎症的启动,在AS的起始阶段发挥重要作用。此外,apelin-13可通过增加三磷酸腺苷结合盒转运体A1(ABCA1)的表达水平,促进细胞内胆固醇的流出,减少细胞内胆固醇聚集,从而减少巨噬泡沫细胞的形成。深入研究发现,apelin-13是通过激活蛋白激酶C $\alpha$ (protein kinase C $\alpha$ )途径并抑制钙蛋白酶活性来实现对ABCA1表达的调节<sup>[24]</sup>。因此,有理由推测内皮细胞apelin/APJ系统及其激活的细胞通路可能作为新的治疗方向应用于老年AS疾病。

### 3.3 与AS易损斑块的关系

易损斑块是造成急性血管栓塞性疾病的最根本的病理基础。易损斑块的破裂,促发急性血栓形成,最终导致急性心肌梗死、脑卒中等临床事件的发生。血清apelin水平在急性心肌梗死后早期降低,随着时间的推移又明显升高,但仍显著低于健康对照人群<sup>[25]</sup>。在初次ST段抬高型心肌梗死的前5d内,血清apelin-36水平降低,且这种变化独立于左心室功能障碍的程度及预后<sup>[26,27]</sup>。冠心病患者的血清apelin水平显著低于正常健康人。与无症状冠心病

组相比,不稳定型心绞痛和急性心肌梗死组的入院血清apelin水平更低,而且血清apelin水平与冠心病的危险程度与急性分期呈明显负相关。这些数据均表明,血清apelin水平可能与AS斑块的不稳定性相关<sup>[28]</sup>。Zhou等<sup>[29]</sup>应用血管内超声的方法来评价斑块的不稳定性,进一步确定了血清apelin水平与AS斑块的不稳定性呈负相关。Azizi等<sup>[30]</sup>在小鼠心肌梗死后应用apelin-13,发现其可减少氧化损伤,增加一氧化氮(nitric oxide, NO)的生成,从而减轻心肌损伤。经研究发现,apelin-13的保护性作用与基质细胞衍生因子-1 $\alpha$ /CXC趋化因子受体4的上调和血管内皮祖细胞归巢相关<sup>[31]</sup>。无论喂食情况如何,ApoE及apelin双基因缺失小鼠与单纯ApoE基因缺失小鼠相比,胸腹主动脉的AS斑块区域面积更大,这可能与apelin能诱导APJ介导的eNOS的磷酸化、从而增加NO合成量、提高NO生物利用度有关。NO能清除O<sup>2-</sup>,减轻血管壁的氧化应激,抑制血管平滑肌细胞的增殖和迁移,抑制白细胞对内皮细胞的黏附及血小板聚集,延缓AS斑块的进展<sup>[32]</sup>。以上结果均反映apelin对于稳定斑块具有重要作用,但apelin保护性作用的具体机制尚不清晰,仍有待进一步研究。

综上所述,越来越多的证据显示,脂肪因子apelin通过各种途径参与了AS的发生、发展,而且其对AS的影响在早期与晚期存在明显差异。尽管apelin对AS保护性作用的具体分子机制尚待进一步研究证实,但是对apelin这一很有前景的作用进行深入研究,将为不稳定型心绞痛、急性心肌梗死等严重老年AS疾病的防治提供重要帮助,并有望成为潜在的药物治疗靶点。

### 【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[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 251(2): 471-476.
- [2] Medhurst AD, Jennings CA, Robbins MJ, *et al.* Pharmacological and immunohistochemical characterization of the APJ receptor and its endogenous ligand apelin[J]. *J Neurochem*, 2003, 84(5): 1162-1172.
- [3] Mesmin C, Fenaille F, Becher F, *et al.* Identification and characterization of apelin peptides in bovine colostrum and milk by liquid chromatography-mass spectrometry[J]. *J Proteome Res*, 2011, 10(11): 5222-5231.
- [4] Galanth C, Hus-Citharel A, Li B, *et al.* Apelin in the control of body fluid homeostasis and cardiovascular functions[J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(6): 789-798.

- [5] Tycinska AM, Lisowska A, Musial WJ, *et al.* Apelin in acute myocardial infarction and heart failure induced by ischemia[J]. Clin Chim Acta, 2012, 413(3-4): 406-410.
- [6] Hashimoto T, Kihara M, Imai N, *et al.* Requirement of apelin-apelin receptor system for oxidative stress-linked atherosclerosis[J]. Am J Pathol, 2007, 171(5): 1705-1712.
- [7] Rittig K, Hildebrandt U, Thamer C, *et al.* Apelin serum levels are not associated with early atherosclerosis or fat distribution in young subjects with increased risk for type 2 diabetes[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2011, 119(6): 358-361.
- [8] Tasci I, Dogru T, Naharci I, *et al.* Plasma apelin is lower in patients with elevated LDL-cholesterol[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2007, 115(7): 428-432.
- [9] Tasci I, Erdem G, Ozgur G, *et al.* LDL-cholesterol lowering increases plasma apelin in isolated hypercholesterolemia[J]. Atherosclerosis, 2009, 204(1): 222-228.
- [10] Gao C, Luo CM, Feng J. Level of Apelin-12 and correlation study in patients with coronary heart disease complicating diabetes mellitus[J]. Chin J Evid Based Cardiovasc Med, 2014, 6(5): 548-550. [高潮, 罗春苗, 冯俊. 冠心病合并糖尿病患者apelin-12水平及相关性研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2014, 6(5): 548-550.]
- [11] Kadoglou NP, Sailer N, Moumtzouglou A, *et al.* Adipokines: a novel link between adiposity and carotid plaque vulnerability[J]. Eur J Clin Invest, 2012, 42(12): 1278-1286.
- [12] Kostopoulos CG, Spiroglou SG, Varakis JN, *et al.* Adiponectin/T-cadherin and apelin/APJ expression in human arteries and periadventitial fat: implication of local adipokine signaling in atherosclerosis[J]? Cardiovasc Pathol, 2014, 23(3): 131-138.
- [13] Paternain L, de la Garza AL, Batlle MA, *et al.* Prenatal stress increases the obesogenic effects of a high-fat-sucrose diet in adult rats in a sex-specific manner[J]. Stress, 2013, 16(2): 220-232.
- [14] Yue P, Jin H, Xu S, *et al.* Apelin decreases lipolysis via G(q), G(i), and AMPK-Dependent Mechanisms[J]. Endocrinology, 2011, 152(1): 59-68.
- [15] Than A, Cheng Y, Foh LC, *et al.* Apelin inhibits adipogenesis and lipolysis through distinct molecular pathways[J]. Mol Cell Endocrinol, 2012, 362(1-2): 227-241.
- [16] Paternain L, de la Garza AL, Batlle MA, *et al.* Prenatal stress increases the obesogenic effects of a high-fat-sucrose diet in adult rats in a sex-specific manner[J]. Stress, 2013, 16(2): 220-232.
- [17] Krist J, Wieder K, Kloting N, *et al.* Effects of weight loss and exercise on apelin serum concentrations and adipose tissue expression in human obesity[J]. Obes Facts, 2013, 6(1): 57-69.
- [18] Attane C, Foussal C, Le Gonidec S, *et al.* Apelin treatment increases complete fatty acid oxidation, mitochondrial oxidative capacity, and biogenesis in muscle of insulin-resistant mice[J]. Diabetes, 2012, 61(2): 310-320.
- [19] Dray C, Knauf C, Daviaud D, *et al.* Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice[J]. Cell Metab, 2008, 8(5): 437-445.
- [20] Yu S, Zhang Y, Li MZ, *et al.* Chemerin and apelin are positively correlated with inflammation in obese type 2 diabetic patients[J]. Chin Med J (Engl), 2012, 125(19): 3440-3444.
- [21] Lu Y, Zhu X, Liang GX, *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[J]. Amino Acids, 2012, 43(5): 2125-2136.
- [22] 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[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2010, 42(6): 403-409.
- [23] Koguchi W, Kobayashi N, Takeshima H, *et al.* Cardioprotective effect of apelin-13 on cardiac performance and remodeling in end-stage heart failure[J]. Circ J, 2012, 76(1): 137-144.
- [24] Liu XY, Lu Q, Ouyang XP, *et al.* Apelin-13 increases expression of ATP-binding cassette transporter A1 via activating protein kinase C alpha signaling in THP-1 macrophage-derived foam cells[J]. Atherosclerosis, 2013, 226(2): 398-407.
- [25] 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[J]. J Biomed Res, 2012, 26(6): 400-409.
- [26] Kuklinska AM, Sobkowicz B, Sawicki R, *et al.* Apelin: a novel marker for the patients with first ST-elevation myocardial infarction[J]. Heart Vessels, 2010, 25(5): 363-367.
- [27] Tycinska AM, Sobkowicz B, Mroczko B, *et al.* The value of apelin-36 and brain natriuretic peptide measurements in patients with first ST-elevation myocardial infarction[J]. Clin Chim Acta, 2010, 411(23-24): 2014-2018.
- [28] Kadoglou NP, 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[J]. Transl Res, 2010, 155(5): 238-246.

- [29] Zhou Y, Wang Y, Qiao S. Apelin: a potential marker of coronary artery stenosis and atherosclerotic plaque stability in ACS patients[J]. *Int Heart J*, 2014, 55(3): 204–212.
- [30] Azizi Y, Faghihi M, Imani A, *et al.* Post-infarct treatment with [Pyr1]-apelin-13 reduces myocardial damage through reduction of oxidative injury and nitric oxide enhancement in the rat model of myocardial infarction[J]. *Peptides*, 2013, 46: 76–82.
- [31] Li L, Zeng H, Chen JX. Apelin-13 increases myocardial progenitor cells and improves repair postmyocardial infarction[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012, 303(5): H605–H618.
- [32] Chun HJ, Ali ZA, Kojima Y, *et al.* Apelin signaling antagonizes Ang II effects in mouse models of atherosclerosis[J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(10): 3343–3354.
- (编辑: 周宇红)

## · 消 息 ·

### 《中华老年多器官疾病杂志》“临床病理讨论”栏目征稿

临床病理讨论 (Clinicopathological Conference, CPC) 是临床实践中的一个重要环节, 是多个学科合作对患者进行个体化诊治的一种形式, 尤其对于一些疑难和罕见病例尤为重要。综合患者的临床表现、实验室检查、影像学检查和病理检查等各项结果, 一方面可以明确疾病的诊断并制定治疗方案, 使患者受益, 另一方面亦有利于为临床医师提供更好的经验和更开阔的思路, 提高医师的诊疗能力。一篇好的临床病理讨论, 往往是教科书上找不到的活教材, 也是其他文体难以取代的好形式。

“临床病理讨论”一直以来都是本刊的一个特色栏目, 深受广大读者喜爱。所刊登的一般多为回顾性的病例讨论与总结, 旨在总结经验、吸纳教训和传播知识。在工作实践中, 我们根据广大读者和作者的建议, 对临床病理讨论文章的格式进行了调整。(1) 作者在文题下署名 (而非仅在文末注明由何人整理), 作者拥有本文的著作权。(2) 文章正文为中文 (而非以前的中英文对照), 正文前有言简意赅的中英文摘要。论文性质等同于本刊“论著”。(3) 所选病例可以是疑难、罕见病例, 也可以是诊断明确、但病情危重或有诸多并发症、治疗上甚为棘手的病例, 亦可为其他对临床实践有指导或提示意义的病例。

本刊热忱欢迎广大专家学者为本刊撰写或推荐相关稿件。

具体格式请参考本刊近期发表的“临床病理讨论”文章。

地址: 100853 北京市复兴路28号, 《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

网址: <http://www.mode301.cn>

E-mail: [zhldnqg@mode301.cn](mailto:zhldnqg@mode301.cn)