

## Apelin 与糖尿病及其血管并发症相关性研究进展

陈薇 赵晓娟 王楠楠

**【摘要】** 胰岛功能缺陷与胰岛素抵抗是2型糖尿病发病的两个关键因素。近年研究认为,氧化应激、炎症反应与脂肪内分泌相互作用,从而引起胰岛素抵抗和 $\beta$ 细胞功能障碍。因此,对上述机制进行干预成为实验研究及临床治疗的一个热点。脂肪因子 Apelin 具有影响胰岛素敏感性、影响心血管功能、抗炎及抗氧化应激等作用。本文就 Apelin 与糖尿病、糖尿病血管并发症的关系展开综述。

**【关键词】** 糖尿病; 糖尿病肾病; 糖尿病视网膜病变; 高血压; 冠心病; Apelin

**The correlation of Apelin with diabetes, diabetes complications, and its comorbid disease** CHEN Wei, ZHAO Xiao-juan, WANG Nan-nan. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang 110010, China

Corresponding author: ZHAO Xiao-juan, Email: zhaoxiaojuan@medmail.com.cn

**【Abstract】** Islet B cell function defect and insulin resistance are two key factors for type 2 diabetes. Recent studies suggest that the interaction of oxidative stress, inflammation, and fat endocrine cause insulin resistance and beta cell dysfunction. Therefore, the intervention of above mechanism become a focus in the experimental study and clinical treatment. The fat factor--Apelin influences insulin sensitivity and cardiovascular function, anti-inflammatory and anti-oxidative stress, and so on. The relationship between Apelin and diabetes, vascular complications of diabetes were summarized in this review.

**【Key words】** Diabetes mellitus; Diabetic nephropathies; Diabetic retinopathy; Hypertension; Coronary disease; Apelin

Apelins是由同一基因编码的具有不同分子结构的一组内源性活性肽,它是血管紧张素II 1型受体相关蛋白(APJ)的内源性配体,该类肽通过作用于APJ参与胰岛素敏感性、心血管功能、氧化应激及炎症等病理生理过程的调节,从而使Apelin-APJ系统有望成为肥胖相关疾病、心力衰竭、高血压、冠心病等心血管疾病的靶点。本文对Apelin在糖尿病、糖尿病大血管并发症及微血管并发症中的作用机制展开讨论。

### 一、Apelin-APJ系统

1993年加拿大学者O'Dowd等首次发现了一种孤儿G蛋白偶联受体,因其结构类似于血管紧张素II的1型受体(AT1),故取名为APJ。1998年Tatemoto等<sup>[1]</sup>利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,其与APJ共同构成Apelin/APJ系统。Apelin/APJ系统在中枢及外周组织中均有不同水平的表达,尤其在心、脑、肺、乳腺、血管、脾脏、肠道等器官与组织有高水平表达,其中在乳腺组织中表达水平最高<sup>[2-4]</sup>。近年研究发现Apelin/APJ信号系统参与多种生理功能及病理过程的调节,与肥胖、胰岛素抵抗及糖尿病、糖尿病微血管并发症、高血压、冠心病、心力衰竭等病理过程息息相关,同时还具有调节垂体激素释放、调整生物节律、抵抗

人类获得性免疫缺陷病毒感染、调节胃肠功能、影响器官纤维化<sup>[5]</sup>、抗氧化应激<sup>[6]</sup>及减轻炎症反应等多种生物学效应。

### 二、Apelin与肥胖、胰岛素抵抗、糖尿病

Lee等<sup>[7]</sup>通过动物实验证明,Apelin广泛分泌于全身的脂肪细胞,肥胖伴有高胰岛素血症导致Apelin过度表达。与正常摄食小鼠相比,禁食状态下脂肪细胞Apelin mRNA的表达水平明显降低,恢复摄食24h后Apelin mRNA的表达又恢复到正常摄食小鼠的水平<sup>[8]</sup>。Heinomen等<sup>[9]</sup>研究发现与对照组相比肥胖患者的基础血浆中Apelin水平明显升高而且与BMI成明显正相关,这表明Apelin与肥胖有显著相关性。在动物实验中,给予高脂饮食喂养的肥胖小鼠补充Apelin治疗,将减少白色脂肪量及身体的肥胖程度<sup>[10]</sup>。Yue等<sup>[11]</sup>研究发现Apelin基因缺失的小鼠腹型肥胖及附睾脂肪量均增加,Apelin影响脂解作用(脂肪细胞中儿茶酚胺介导的甘油三酯向游离脂肪酸的水解作用),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,此项研究还发现Apelin的作用与血清中刺激甘油三酯水解酶类激素敏感性脂肪酶HSL磷酸化的减少以及抑制HSL磷酸化的增多有关。Boucher等<sup>[12]</sup>发现在不同的肥胖小鼠模型中,Apelin的表达水平并不单纯因为肥胖而升高,而主要与血浆中胰岛素水平有关。在 $\beta 3$ 受体基因缺陷并喂以高脂饮食而致肥胖小鼠和高脂饮食FVB/n小鼠中Apelin表达无明显改变,所有伴有高胰岛素血症的肥胖小鼠脂肪组织Apelin表达均明显升高,链佐星导致胰岛功能缺陷而血浆胰岛素水平下降的小鼠Apelin的表达则明显降低,提示胰岛素才是影响脂肪组

织 Apelin 及其受体表达的主要因素, 并影响血浆中 Apelin 的浓度。Apelin 不仅受到胰岛素的调控, 而且 Apelin 也很可能会影响胰岛素的产生, Sörhede Winzell 等<sup>[13]</sup>在正常小鼠模型中发现小鼠胰岛中存在 APJ 受体的 mRNA, 而在体外培养的小鼠胰岛中发现 Apelin-36 可以抑制高血糖刺激的胰岛素分泌 但对正常血糖刺激的胰岛素分泌却无影响。Attané 等<sup>[10]</sup>对高脂饮食诱导引起肥胖和胰岛素抵抗大鼠给予 Apelin 补充治疗, 4 周后与对照组比较, 治疗组增加了比目鱼肌胰岛素依赖的葡萄糖摄取, Apelin 治疗提高了胰岛素的敏感性。以上研究均表明 Apelin 能直接增加胰岛素敏感性, 在胰岛素抵抗状态下 Apelin 能代偿性分泌增加, 因此 Apelin 与胰岛素之间有着非常密切的关系, Apelin 既参与了胰岛素抵抗又可以调节胰岛素的分泌, 目前, 对于 Apelin 改善胰岛素抵抗的作用机制尚未完全明了, 现已发现细胞膜上的两种 G 蛋白 (Gi-、Gq-) <sup>[11]</sup>和单磷酸腺苷活化蛋白激酶 (AMPK) <sup>[10]</sup>介导的信号通路与 Apelin 调节胰岛素依赖的葡萄糖摄取有关。目前对于糖尿病患者血浆 Apelin 水平的改变尚存在争议, Li 等<sup>[14]</sup>认为经治 2 型糖尿病患者血浆 Apelin 水平升高; Erdem 等<sup>[15]</sup>认为新诊断 2 型糖尿病患者血浆 Apelin 水平是下降的。众所周知, 胰岛素抵抗是糖尿病的发病原因之一, 从而可以认为 Apelin 的表达与糖尿病有一定的关系。

### 三、Apelin 与糖尿病大血管并发症

1. Apelin 与高血压: 高血压是糖尿病患者常见的伴发病之一, 糖尿病患者高血压的患病率是非糖尿病患者的 2 倍, 且糖尿病患者高血压患病率的高峰比正常人提早 10 年, 而伴有高血压的患者更易发生心肌梗死、脑血管意外及末梢大血管病变, 并加速视网膜病变及肾脏病变的发生和发展。目前对于 Apelin 与高血压的关系尚存在争议。一部分学者认为 Apelin 具有降压作用, 在内皮完整、功能正常的情况下, Apelin 激活血管内皮细胞的 APJ 受体, 引起血管舒张, 血压下降<sup>[16]</sup>。Tatemoto 等<sup>[17]</sup>给大鼠静脉注射 Apelin-12 后, 平均动脉压降低, 同时伴有血浆中一氧化氮浓度上升, 给予一氧化氮合酶抑制剂后, Apelin-12 的降压作用被抑制, 提示 Apelin-12 可能通过一氧化氮信号途径发挥降压作用。亦有文献报道 Apelin-12 可以通过调节血管升压素受体的胞吞作用, 调节肌球蛋白轻链磷酸化等途径降低血压<sup>[18-20]</sup>。相反, 在被不对称性二甲基精氨酸 (ADMA) 破坏了血管内皮的大鼠中, apelin 直接与平滑肌细胞表面的 APJ 受体结合则引起 MLC 的磷酸化, 产生收缩血管的效应, 使血压升高<sup>[21]</sup>。因此目前认为 Apelin 对血压的双向调节作用可能与血管内皮是否完整密切相关。

2. Apelin 与冠心病: 冠心病是另一常见的糖尿病伴发病, 糖尿病患者心血管病的发病率显著高于非糖尿病患者, 目前其冠心病发病率增高的原因尚不十分清楚, 但糖尿病容易引起动脉粥样硬化已被公认。Apelin-APJ 系统与心冠状动脉硬化、急性心肌梗死及心肌缺血再灌注损伤关系密切。Li 等<sup>[22]</sup>发现稳定型心绞痛患者血浆 Apelin 水平较正常人群降低, 且和冠脉病变狭窄程度呈负相关<sup>[23]</sup>, 即随着病变严重程度升高而降低, 由此可见 Apelin 对冠心病的发生发展可能有抑制作用, 是冠心病的保护性因素。上文提到 Apelin 有舒张血管的生理作用, 因此我们

可以认为 Apelin 参与了血压对冠脉血管壁结构及功能的调节。同时研究发现 Apelin 有血管生成因子作用, 因而 Apelin 浓度的下降同样会导致冠状动脉硬化过程中血管内皮修复发生障碍。急性心肌梗死患者体内的 Apelin 水平在梗死早期发生了降低, 随后经过一段时间 Apelin 的水平发生了明显的上升, 但是经过 24 周后 Apelin 的水平还是保持为偏低的水平<sup>[24]</sup>。Apelin 水平的不足会减少梗死心肌内血管增殖及血管内皮细胞的增殖, 进而减少梗死心肌内新生血管的形成, 增加梗死面积<sup>[25]</sup>及加重心肌纤维化<sup>[26]</sup>。Simpkin 等<sup>[27]</sup>构建了体内和体外的缺血再灌注损伤模型, 发现 Apelin-13 在体内使心肌梗死面积减少了 43.1%, 在体外使梗死面积减少 39.6%。Apelin/APJ 系统在缺血性心肌细胞中发生了上调, 血流再灌注恢复之后又发生了下调并恢复到了正常水平, 提示该系统可能参与缺血心肌细胞的保护作用<sup>[28]</sup>。综上所述, Apelin-APJ 系统与冠心病及急性心肌梗死等之间的关系密切, 该系统具有保护缺血心肌、抑制动脉粥样硬化发生发展的作用, 可以作为将来治疗缺血性心脏病的靶点。

### 四、Apelin 与糖尿病微血管并发症

1. Apelin 与糖尿病肾病: 糖尿病肾病是糖尿病主要的微血管并发症之一, 其主要表现为肾小球滤过率升高和白蛋白尿, 而这些都是肾小球毛细血管损害的结果<sup>[29]</sup>。糖尿病肾病肾小球滤过面积增大和肾小球新生血管的形成有关<sup>[30-31]</sup>。Apelin 在肾脏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<sup>[32-34]</sup>, 因此推测 Apelin 可能在糖尿病肾病的发生中发挥作用。白蛋白尿是糖尿病肾病的早期表现, Zhang 等<sup>[35]</sup>的研究发现: Apelin 通过增加肾小球毛细血管的通透性及促进肾小球上皮细胞增殖两方面在糖尿病肾病的发病机制中发挥作用。随着血清 Apelin 水平升高, 尿白蛋白也随之升高, 用 Apelin-APJ 受体拮抗剂 F13 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。高浓度的 Apelin 水平通过趋化效应促进肾小球上皮细胞移行, 加速肾小球上皮细胞的损伤修复并增加移行细胞的数目, 从而促进肾小球血管发育异常。血管内皮生长因子受体 2 (VEGFR2) 可促进肾小球上皮细胞的增殖和趋化, 酪氨酸蛋白激酶 2 (Tie2) 可减少毛细血管通透性并使血管收缩, Apelin 还通过上调肾小管上皮细胞内 VEGFR2 和 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在糖尿病肾病的发病机制中起到决定性作用。

2. Apelin 与糖尿病视网膜病变: 糖尿病视网膜病变是导致人类失明的首要原因, 它是由视网膜缺氧所引起, 缺氧会引起神经细胞损伤和血管畸形, 进而导致视网膜结构的破坏。增殖期糖尿病视网膜病变是以异常毛细血管增殖和玻璃体机化、出血和视网膜脱落为特征<sup>[36]</sup>。VEGF 曾经被认为是引起糖尿病视网膜病变最重要的介质, 虽然抑制 VEGF 可以减少视网膜新生

血管产生,但它不能完全抑制缺血所致的新生血管形成和视网膜细胞增殖,因此,这一过程很可能包括其他因素的影响。Kasai等<sup>[37]</sup>发现 Apelin 具有促进猴视网膜血管内皮细胞生长的作用,提示 Apelin 可能是新的血管生长刺激因子。Saint-Geniez等<sup>[38]</sup>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。Cox等<sup>[33]</sup>认为 Apelin 不能引起 VEGF 的表达上调,并且抑制 VEGF 受体的活性也不影响 Apelin 诱导的细胞增生,表明 apelin 促血管生成的作用可能是独立的,并且这一作用不可被 VEGF 取代。Tao等<sup>[39]</sup>的研究进一步发现增殖期视网膜病变患者的血浆 Apelin 水平与对照组无明显差异,但玻璃体内 Apelin 水平较对照组明显升高,且免疫组化结果显示病例组视网膜毛细血管内 Apelin mRNA、APJ mRNA 表达较对照组显著升高,推测 Apelin 可能是以自分泌的形式在糖尿病视网膜病变的发病机制中起作用。Lu等<sup>[21]</sup>研究表明在正常小鼠眼内注射 Apelin 后, VEGF 水平逐渐升高,并且在第 14 天时达到高峰。相反在其眼内注射 Apelin 拮抗剂 F13A 后, VEGF mRNA 的表达下降 45%。目前 Macaluso 等已经研发出 Apelin 受体 APJ 的竞争性拮抗剂,其潜在的治疗作用和药物价值无法估量,有望成为 VEGF 抑制剂之后治疗糖尿病视网膜病变的又一重大突破。

迄今为止我们已发现 Apelin 存在于机体的众多系统并显示其效应,具有良好的临床应用前景,尤其在糖、脂代谢及心血管系统中所发挥的生物学效应更加引人注目。但目前 Apelin 的具体作用机制尚未完全清楚,对 Apelin-APJ 系统的进一步研究将为内分泌、心血管、免疫、中枢神经系统等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. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 251: 471-476.
- [2] Masri B, Knibiehler B, Audigier Y. Apelin signalling: a promising pathway from cloning to pharmacology. *Cell Signal*, 2005, 17: 415-426.
- [3] Kleinz M J, Davenport AP. Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacol Ther*, 2005, 107: 198-211.
- [4] Kleinz M J, Davenport A P. Immunocytochemical localization of the endogenous vasoactive peptide apelin to human vascular and endocardial endothelial cells. *Regul Pept*, 2004, 118: 119-125.
- [5] 王丽妍, 丁嘉祥, 张东亮. Apelin/APJ 系统与器官纤维化关系的研究进展. *中国全科医学*, 2013, 16: 2424-2426.
- [6] Foussal C, Lairez O, Calise D, et al. Activation of catalase by apelin prevents oxidative stress-linked cardiac hypertrophy. *FEBS Lett*, 2010, 584: 2363-2370.
- [7] Lee DK, Lanca AJ, Cheng R, et al. Agonist-independent nuclear localization of the Apelin, angiotensin AT1, and bradykinin B2 receptors. *J Biol Chem*, 2004, 279: 7901-7908.
- [8] Rayalam S, Della-Fera MA, Krieger PA, et al. A putative role for apelin in the etiology of obesity. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 368: 815-819.
- [9] Heionen MV, Purhonen AK, Miettinen P, et al. Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *Regul Pept*, 2005, 130: 7-13.
- [10] Attané 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. *Diabetes*, 2012, 61: 310-320.
- [11] Yue P, Jin H, Xu S, et al. Apelin decreases lipolysis via G(q), G(i), and AMPK-Dependent Mechanisms. *Endocrinology*, 2011, 152: 59-68.
- [12] Boucher J, Masri B, Daviaud D, et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology*, 2005, 146: 1764-1771.
- [13] Sörhede Winzell M, Magnusson C, Åhrén B. The apj receptor is expressed in pancreatic islets and its ligand, apelin, inhibits insulin secretion in mice. *Regul Pept*, 2005, 131: 12-17.
- [14] Li L, Yang G, Li Q, et al. Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2006, 114: 544-548.
- [15] Erdem G, Dogru T, Tasci I, et al. Low plasma apelin levels in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2008, 116: 289-292.
- [16] Han X, Zhang DL, Yin DX, et al. Apelin-13 deteriorates hypertension in rats after damage of the vascular endothelium by ADMA. *Can J Physiol Pharmacol*, 2013, 91: 708-714.
- [17] Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, et al. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regul Pept*, 2001, 99: 87-92.
- [18] Azizi M, Iturrioz X, Blanchard A, et al. Reciprocal regulation of plasma apelin and vasopressin by osmotic stimulation. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19: 1015-1024.
- [19] Iturrioz X, Elmessari S, De Mota N, et al. Functional dissociation between apelin receptor signaling and endocytosis: implications for the effects of apelin on arterial blood pressure. *Arch Mal Coeur Vaiss*, 2007, 100: 704-708.
- [20] Hashimoto T, Kihara M, Ishida J, et al. Apelin stimulates myosin light chain phosphorylation in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26: 1267-1272.
- [21] Lu Q, Feng J, Jiang YR, et al. The role of apelin in the retina of diabetic rats. *PLoS One*, 2013, 8: e69703.
- [22] Li Z, Bai Y, Hu J. Reduced apelin levels in stable angina. *Intern Med*, 2008, 47: 1951-1955.
- [23] 高潮, 罗春苗. Apelin-12 和冠脉狭窄程度的相关性分析. *安徽医药*, 2012, 16: 1295-1296.
- [24] Weir RA, Chong KS, Dalzell JR, et al. Plasma apelin concentration is depressed following acute myocardial infarction in man. *Eur J Heart Fail*, 2009, 11: 551-558.
- [25] Wang W, McKinnie SM, Patel VB, et al. Loss of Apelin Exacerbates Myocardial Infarction Adverse Remodeling and Ischemia-reperfusion Injury: Therapeutic Potential of Synthetic Apelin Analogues. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2: e000249.
- [26] Li L, Zeng H, Chen JX. Apelin-13 increases myocardial progenitor cells and improves repair postmyocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2012, 303: H605-618.
- [27] Simpkin JC, Yellon DM, Davidson SM, et al. Apelin-13 and apelin-36 exhibit direct cardioprotective activity against ischemia-reperfusion injury. *Basic Res Cardiol*, 2007, 102: 518-528.
- [28] Zeng XJ, Zhang LK, Wang HX, et al. Apelin protects heart against ischemia/reperfusion injury in rat. *Peptides*, 2009, 30: 1144-1152.
- [29] Wendt TM, Tanji N, Guo J, et al. RAGE drives the development of glomerulosclerosis and implicates podocyte activation in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Am J Pathol*, 2003, 162: 1123-1137.
- [30] Guo M, Ricardo SD, Deane JA, et al. A stereological study of the renal glomerular vasculature in the db/db mouse model of diabetic nephropathy.

- J Anat, 2005, 207: 813-821.
- [31] Nyengaard JR, Rasch R. The impact of experimental diabetes mellitus in rats on glomerular capillary number and sizes. *Diabetologia*, 1993, 36: 189-194.
- [32] Li F, Li L, Qin X, et al. Apelin-induced vascular smooth muscle cell proliferation: the regulation of cyclin D1. *Front Biosci*, 2008, 13: 3786-3792.
- [33] Cox CM, D'Agostino SL, Miller MK, et al. Apelin, the ligand for the endothelial G-protein-coupled receptor, APJ, is a potent angiogenic factor required for normal vascular development of the frog embryo. *Dev Biol*, 2006, 296: 177-189.
- [34] Kidoya H, Ueno M, Yamada Y, et al. Spatial and temporal role of the apelin/APJ system in the caliber size regulation of blood vessels during angiogenesis. *EMBO J*, 2008, 27: 522-534.
- [35] Zhang BH, Wang W, Wang H, et al. Promoting Effects of the Adipokine, Apelin, on Diabetic Nephropathy. *PLoS One*, 2013, 8: e60457.
- [36] Simó R, Carrasco E, García-Ramírez M, et al. Angiogenic and antiangiogenic factors in proliferative diabetic retinopathy. *Curr Diabetes Rev*, 2006, 2: 71-98.
- [37] Kasai A, Shintani N, Oda M, et al. Apelin is a novel angiogenic factor in retinal endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 325: 395-400.
- [38] Saint-Geniez M, Argence CB, 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 Expr Patterns*, 2003, 3: 467-462.
- [39] Tao Y, Lu Q, Jiang YR, et al. Apelin in plasma and vitreous and in fibrovascular retinal membranes of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51: 4237-4242.

(收稿日期: 2013-10-18)

(本文编辑: 戚红丹)

陈薇, 赵晓娟, 王楠楠. Apelin 与糖尿病及其血管并发症相关性研究进展 [J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(24): 11651-11654.

