

Elabela/APJ 信号通路在心血管系统中的作用

赤小仙 赵庆斌 卫慧羿 李超 刘北彦

【摘要】 G 蛋白偶联受体 APJ 和它的同源配体 apelin 在人体内广泛表达,具有促进血管生成,调节心血管功能、体液平衡和能量代谢的功能。Elabelas 是 APJ 的新型内源性肽类配体,在胚胎发育和成年期的多种生理及病理过程中发挥重要作用。该文介绍 Elabela 在心血管系统中的作用,包括促进血管生成、调节心脏和血管功能、抗高血压等。

【关键词】 Elabela; APJ; apelin; 心血管系统

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2018.04.005

G 蛋白偶联受体 APJ 和它的配体 apelin 在人体内广泛表达,具有重要的生理功能。近来,在斑马鱼中发现了 APJ 的一个新的内源性肽类配体——Elabela,它通过激活 APJ 发挥作用。研究发现,Elabela/APJ 信号通路在心血管疾病等多种病理生理过程中发挥重要作用。本文介绍 Elabela/APJ 信号通路的功能、可能机制以及在多种心血管疾病中的作用。

1 Elabela 概述

APJ 也被称为类血管紧张素受体 1。1998 年,有学者在牛胃中发现了 APJ 的第一个内源性配体 apelin^[1]。研究表明,APJ 在心血管系统中发挥重要作用,apelin 被认为能影响心肌收缩力^[2]。对于机械拉伸刺激,APJ 受体以不依赖于 apelin 的方式发挥作用^[3]。研究证实,在心力衰竭终末期动物模型的心肌组织中,apelin/APJ 表达减少,应用外源性 apelin-13 可以改善心力衰竭终末期大鼠的心脏功能和心脏重构,恢复 apelin/APJ 的表达,提示 apelin-13 对于心力衰竭具有重要的治疗潜能^[4]。

APJ 具有调节能量代谢的作用。APJ 在脂肪组织^[5]和胰岛 β 细胞膜^[6]中均有表达,激活后可以抑制胰岛素释放,影响糖代谢。APJ 还具有维持体液平衡的作用^[7]。APJ 可调节抗利尿作用,APJ 敲除小鼠在缺水状态下尿量并未相应减少^[8]。在正常生理和肿瘤病理过程中,apelin 与 APJ 受体结合可

以促进血管生成^[9]。

近年来,有两个研究团队鉴定出一种新型 APJ 内源性配体,称为 Elabela^[10-11]。Elabela 在原肠胚形成期高度表达,在斑马鱼中敲除 Elabela 后可出现 APJ 的表型缺失^[12]。而 Elabela 和 APJ 的时空表达规律、突变挽救以及受体内在化实验进一步证实了 Elabela 是 APJ 的配体^[10-12]。Elabela 定位于心血管系统的内皮细胞。另外,在人类干细胞、前列腺和肾脏中,也发现存在 Elabela^[10,13-14]。

2 Elabela 在胚胎期心脏形态发生中的作用

Elabela 在胚胎期内胚层前体正确分化过程中发挥重要作用,而内胚层前体分化对于指引心脏前体细胞形成心脏至关重要^[10]。Elabela 缺失会影响心脏发育和尾巴生长。具有 Elabela 杂合体的鱼在表型上正常,而 Elabela 缺失的鱼可出现严重的心脏发育不良,甚至无心脏^[10]。由于心脏发育不全,Elabela 缺失可进一步引起胚胎死亡以及各种躯体后部异常,如腹鳍缺失、尾芽重复,甚至尾部或躯干截断^[15]。以上研究表明,Elabela 在维持胚胎期内胚层分化和后续的心脏形成中发挥重要作用。

3 Elabela 在血管生成中的作用

Elabela 可以促进血管生成,诱导小鼠主动脉舒张^[11]。成血管细胞向中线迁移是脊椎动物胚胎期大的轴向血管(背主动脉和主静脉)形成的核心,它们是心血管系统发育成熟的基础。Elabela 在结合并激动 APJ 后,进一步指引成血管细胞向中线迁移^[10-11]。在调节成血管细胞迁移方面,Elabela 起主导作用,apelin 起辅助作用。上述研究结果表明,配体 Elabela 或 apelin 以及它们的受体在调节血管生成方面起关键作用。

基金项目:国家自然科学基金(81200098)

作者单位:710061 西安交通大学第一附属医院老年病科(赤小仙,赵庆斌,卫慧羿,李超);453100 新乡医学院第一附属医院内分泌科(刘北彦)

通信作者:赵庆斌,Email:zhaoqingbin05@163.com

合成的人 Elabela 可以抑制环磷酸腺苷(cAMP),激活细胞外信号调节激酶(ERK),并进一步通过 APJ 内在化动员细胞内钙。cAMP 可以调节钙内流,进而影响 cAMP 信号通路^[16]。然而,改变细胞内钙稳态与肿瘤血管生成相关^[17],这说明 Elabela/APJ 可通过 cAMP 信号通路和 ERK 信号通路改变细胞内钙稳态而促进血管生成。

在用 Elabela 刺激人胚胎干细胞时,转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)表达增加^[18]。TGF- $\beta 1$ 与 TGF- β 受体 2 结合后能够促使 Smad2 和 Smad3 磷酸化,Smads 可与其他转录因子协同诱导内皮素和血管内皮生长因子(VEGF)表达,从而促进血管生成^[19-20]。Elabela 还可以直接激活磷酸化 Smad3(pSmad3),促进血管生成^[18]。这提示 Elabela 可以通过作用于 TGF- β /Smads 信号通路促进血管生成。

4 Elabela 对心血管功能的调节

Elabela 在维持正常心血管功能方面有重要作用。Elabela 在胚胎心脏中高表达,随着机体生长,其表达逐渐下降。在成人心脏中,Elabela 主要表达于内皮细胞^[13]。Elabela 与 apelin 功能相似,在调节心脏收缩和血管功能方面起重要作用。研究表明,对于成年小鼠,Elabela 主要在心脏的非心肌细胞中表达,在某些应激条件下可以与心脏中的 APJ 结合。Elabela 可通过激活 ERK1/2 引起冠状动脉舒张^[21],增强心肌收缩力^[13]。而丝裂原活化蛋白激酶(MEK)抑制剂 U0126 能够通过抑制 ERK1/2 信号通路,降低 Elabela 对心肌收缩力的增强作用。

Elabela 可使大鼠的心肌收缩力、射血分数提高,心输出量增加,血管舒张。在人类疾病状态及肺动脉高压啮齿类动物模型中,Elabela 表达下降,给予肺动脉高压大鼠外源性 Elabela,可以减轻大鼠的心肺功能不全^[22]。因此,激活 Elabela/APJ 信号通路及其下游的 ERK1/2 信号,可提高心肌收缩力,改善心力衰竭时的血流动力学^[21]。

Elabela 对心力衰竭具有保护作用。在小鼠中,Elabela 可以减轻血管紧张素 II 诱导的高血压和心功能不全^[23]。Elabela 还可以抑制缺血再灌注诱导的小鼠 TGF- $\beta 1$ 的升高^[24],而抑制 TGF- β 可以减轻左室肥大和间质纤维化,减轻左室重构和心力衰竭^[22]。因此,Elabela 可能通过抑制 TGF- β 调节血管和心脏功能。

5 Elabela 对血压的调节

Elabela 具有抗高血压的作用。Apelin-13 可以

诱导正常 SD 大鼠和自发性高血压大鼠血压下降,而 Elabela 与 apelin 共有同一受体,因此,Elabela 也可能具有调节血管张力的功能。研究证实,Elabela 激活 APJ 后,可以通过松弛小鼠主动脉搏降低血压^[13]。采用 Elabela 干预 SD 大鼠可以降低大鼠血压,其作用与 apelin-13 相似。Apelin 舒张血管的作用依赖于 NO,而 Elabela 不依赖于 NO。

在各种高血压动物模型包括自发性高血压大鼠模型的血管系统和肾脏中,ERK 活性表达升高^[25]。ERK 可以引起血管过度收缩^[26],与各种高血压的发病相关^[27-28]。研究表明,合成的人 Elabela 肽可以抑制 ERK 的激活,从而降低血压^[29],推测 Elabela 可通过抑制 ERK 激活降低血压^[30]。

6 结语

Elabela 不仅在胚胎期的心脏发育过程中发挥重要作用,在促进血管生成、调节心脏和血管功能、抗高血压等方面也发挥重要作用。虽然已经部分阐明了 Elabela 在心血管疾病中的作用,但是对其分子作用机制的了解还很少,有必要进行深入研究,期待 Elabela 及其类似物今后用于心血管疾病的治理。

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] Szokodi I, Tavi P, Földes G, et al. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility[J]. Circ Res, 2002, 91(5):434-440.
- [3] Scimia MC, Hurtado C, Ray S, et al. APJ acts as a dual receptor in cardiac hypertrophy[J]. Nature, 2012, 488(7411):394-398.
- [4] 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.
- [5] Wei L, Hou X, Tatemoto K. Regulation of apelin mRNA expression by insulin and glucocorticoids in mouse 3T3-L1 adipocytes[J]. Regul Pept, 2005, 132(1/3):27-32.
- [6] Boucher J, Masri B, Daviaud D, et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity[J]. Endocrinology, 2005, 146(4):1764-1771.
- [7] Kumar P, Ashokan A, Aradhyam GK. Apelin binding to human APJ receptor leads to biased signaling[J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1864(12):1748-1756.
- [8] Roberts EM, Pope GR, Newson MJ, et al. Stimulus-specific neuroendocrine responses to osmotic challenges in apelin

- receptor knockout mice[J]. *J Neuroendocrinol*, 2010, 22(4):301-308.
- [9] Chen T, Liu N, Xu GM, et al. Apelin13/APJ promotes proliferation of colon carcinoma by activating Notch3 signaling pathway [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(60):101697-101706.
- [10] Chng SC, 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 ML, Valen E, et al. Toddler: an embryonic signal that promotes cell movement via Apelin receptors[J]. *Science*, 2014, 343(6172):1248636.
- [12] 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.
- [13] Wang Z, Yu D, Wang M, et al. Elabela-apelin receptor signaling pathway is functional in mammalian systems[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:8170.
- [14] Deng C, Chen H, Yang N, et al. Apela regulates fluid homeostasis by binding to the APJ receptor to activate Gi signaling[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(30):18261-18268.
- [15] Xu J, Chen L, Jiang Z, et al. Biological functions of Elabela, a novel endogenous ligand of APJ receptor [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(9):6472-6482.
- [16] Peverelli E, Mantovani G, Lania AG, et al. cAMP in the pituitary: an old messenger for multiple signals[J]. *J Mol Endocrinol*, 2014, 52(1):R67-R77.
- [17] Cui C, Merritt R, Fu L, et al. Targeting Calcium signaling in cancer therapy[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2017, 7(1):3-17.
- [18] Ho L, Tan SY, Wee S, et al. ELABELA is an endogenous growth factor that sustains hESC self-renewal via the PI3K/AKT pathway[J]. *Cell Stem Cell*, 2015, 17(4):435-447.
- [19] Goumans MJ, Ten Dijke P. TGF- β signaling in control of cardiovascular function[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(2):a022210.
- [20] Euler-Taimor G, Heger J. The complex pattern of SMAD signaling in the cardiovascular system[J]. *Cardiovasc Res*, 2006, 69(1):15-25.
- [21] Perjes A, Kilpio T, Ulvila J, et al. Characterization of apela, a novel endogenous ligand of apelin receptor, in the adult heart[J]. *Basic Res Cardiol*, 2016, 111(1):2.
- [22] Yang P, Read C, Kuc RE, 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[J]. *Circulation*, 2017, 135(12):1160-1173.
- [23] 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.
- [24] Chen H, Wang L, Wang W, et al. ELABELA and an ELABELA fragment protect against AKI [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28(9):2694-2707.
- [25] Touyz RM, He G, El Mabrouk M, et al. Differential activation of extracellular signal-regulated protein kinase 1/2 and p38 mitogen activated-protein kinase by AT1 receptors in vascular smooth muscle cells from Wistar-Kyoto rats and spontaneously hypertensive rats[J]. *J Hypertens*, 2001, 19(3 Pt 2):553-559.
- [26] Watts SW. 5-Hydroxytryptamine-induced potentiation of endothelin-1- and norepinephrine-induced contraction is mitogen-activated protein kinase pathway dependent [J]. *Hypertension*, 2000, 35(1 Pt 2):244-248.
- [27] Banday AA, Fazili FR, Marwaha A, et al. Mitogen-activated protein kinase upregulation reduces renal D1 receptor affinity and G-protein coupling in obese rats[J]. *Kidney Int*, 2007, 71(5):397-406.
- [28] Wójcicka G, Jamroz-Wisniewska A, Widomska S, et al. Role of extracellular signal-regulated kinases (ERK) in leptin-induced hypertension[J]. *Life Sci*, 2008, 82(7/8):402-412.
- [29] Touyz RM, Deschepper C, Park JB, et al. Inhibition of mitogen-activated protein/extracellular signal-regulated kinase improves endothelial function and attenuates Ang II-induced contractility of mesenteric resistance arteries from spontaneously hypertensive rats[J]. *J Hypertens*, 2002, 20(6):1127-1134.
- [30] Schreiber CA, Holditch SJ, Generous A, et al. Sustained ELABELA gene therapy in high-salt diet-induced hypertensive rats [J]. *Curr Gene Ther*, 2017, 16(5):349-360.

(收稿:2018-03-24 修回:2018-05-17)

(本文编辑:胡晓静)