

Apelin 与内皮功能障碍相关心血管疾病的研究进展及其应用展望

王妤 舒俊华 干意 涂丹娜

(华中科技大学同济医学院附属湖北妇幼保健院儿内科,湖北 武汉 430070)

【摘要】 内皮细胞既是各种外界刺激和体液介质的靶细胞,又具有非常活跃的代谢功能,能分泌多种活性物质调节血管舒张,参与炎症反应以及血液凝固等过程。作为内源性多肽激素,Apelin 可通过影响 NO 的利用、调节氧化应激、影响血小板功能、促进内皮细胞增殖迁移及血管生成等多种途径影响内皮细胞功能,维护循环系统的健康,在心血管疾病的诊疗中具备一定的前景。鉴于 Apelin 对内皮功能障碍的多维影响,现以 Apelin 为核心对其在心血管疾病的作用、机制及应用前景进行综述。

【关键词】 内皮细胞;Apelin;心血管疾病

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.10.012

Research Progress and Application Prospects of Apelin in Cardiovascular Diseases Associated with Endothelial Dysfunction

WANG Yu, SHU Junhua, GAN Yi, TU Danna

(Department of Pediatrics, Maternal and Child Health Hospital of Hubei Province, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430070, Hubei, China)

【Abstract】 Endothelial cells not only serve as target cells for various external stimuli and body fluids, but also have highly active metabolic functions. They can secrete plenty of active substances to regulate vasodilation, participate in inflammation reactions, and blood coagulation processes. Apelin, an endogenous peptide hormone, impacts endothelial function via nitric oxide utilization, oxidative stress regulation, platelet function, endothelial cell proliferation and migration, angiogenesis and so on. Apelin maintains the health of the circulatory system and holds promise in the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases. Therefore, this article will review the association between Apelin and endothelial dysfunction, and its role, mechanism, and prospects in cardiovascular diseases. In view of the multidimensional influence of Apelin on endothelial dysfunction, this article reviews its role, mechanism and application prospect in cardiovascular diseases with Apelin as the core.

【Keywords】 Endothelial cell; Apelin; Cardiovascular disease

内皮功能障碍是指内皮细胞(endothelial cell, EC)在调节血管功能、保持血液流动性和调控炎症反应等方面出现异常,它与多种心血管疾病如高血压、动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)、冠心病、糖尿病并发症、血栓性疾病等密切相关。Apelin 是一种内源性多肽激素,与 G 蛋白耦联受体血管紧张素 II 1 型受体相关蛋白(angiotensin II receptor-like 1, APJ)组成 Apelin/APJ 系统,参与调节内皮功能,并在心血管系统中发挥重要作用。

1 Apelin 的分布及生理功能

Apelin 是 Xq25~26.1 染色体上的基因编码,包含 Apelin-36、Apelin-13、[Pyr1]-Glu-Apelin-13、Apelin-17 和 Apelin-12 等多个活性片段^[1]。Apelin 不同亚型在

结构与功能上大致相似,但在分布、与受体结合的亲和力以及生物学活性上却有所不同^[2]。

Apelin/APJ 在心血管系统尤其在 EC 中高度表达,可调节血压、促进血管生成、增加心肌收缩力等,在内皮功能障碍相关疾病中发挥重要作用^[1]。

2 Apelin/APJ 系统与内皮功能障碍的关联

病理情况下,EC 中 NO 的生成能力和敏感性降低,活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成增加,血管通透性改变,血管内稳态失衡,血管壁易发生炎症、形成血栓,其顺应性降低,同时血管生成也会出现异常,即发生内皮功能障碍^[3]。

2.1 Apelin 对内皮型一氧化氮合酶-NO 轴的影响

NO 有维持血管稳态、减少白细胞黏附及趋化、抑

制血小板黏附和聚集、促进血管生成、调节血压等功能^[3],因此它的减少和生物利用度降低将导致其心脏保护性作用下降,而 Apelin 通过促进 NO 生成和释放以改善内皮功能障碍。在 AS 初期,内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)生物活性下降,诱导 NO 生成减少,且 L-精氨酸耗竭致使 eNOS 介导的 ROS 生成增加,NO 生物利用度降低^[4]。而 Apelin 通过上调 eNOS mRNA 与蛋白质表达,磷酸化蛋白激酶 B 和 AMP 活化的蛋白质激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)诱导 eNOS 激活,共同激活 L-精氨酸/一氧化氮合酶/NO 通路,促进 NO 产生^[5]。

2.2 Apelin 对氧化应激和炎症的影响

氧化应激和炎症的持续存在是引起 EC 功能障碍的主要触发因素。而 Apelin/APJ 系统具有抗氧化应激、抗细胞凋亡和抗炎作用。Apelin/APJ 系统通过促分裂原活化的蛋白质激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)/胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)和 AMPK 通路促进抗氧化酶表达,并通过 AMPK 通路抑制促氧化酶表达^[6]。Xu 等^[7]还证实外源性 Apelin 能抑制相关炎症因子的表达,防止内质网过度激活,减少炎症细胞和线粒体肿胀的数量。

在载脂蛋白 E(apolipoprotein E, ApoE)基因缺陷 AS 小鼠模型中,Apelin 可增加 NO 生物利用度,减少 ROS 的产生,减轻氧化应激损伤从而抑制 AS 进展,稳定 AS 斑块^[8]。ROS 可导致 NO 失活,进而对血管舒张产生不利影响,导致内皮功能障碍和高血压。Apelin 降低血压的主要机制是当 EC 完整时促进 eNOS 磷酸化,增加 NO 释放,促进内皮依赖性血管舒张^[9]。而当内皮功能受损时,Apelin 与平滑肌细胞上 APJ 结合,使血管收缩,进而引起血压升高^[10]。在缺血再灌注损伤中,线粒体 ROS 的释放增多,而 Apelin 可通过激活 eNOS,促进 NO 释放,降低过氧化氢浓度,抑制线粒体氧化损伤和脂质过氧化,发挥心肌保护作用^[11]。

2.3 Apelin 对血小板功能的影响

Apelin/APJ 在血小板中有表达,可抑制血小板活化、影响血小板聚集,从而调控血栓形成^[12]。Apelin 不同亚型对血小板功能和血栓形成调控有所差异。Apelin-13 能抑制腺苷二磷酸诱导的血小板聚集^[2],也能抑制凝血酶和胶原蛋白诱导的血小板活化和聚集^[13]。此外,Apelin 还能通过 NO 途径刺激环磷酸鸟苷的高表达,从而有效抑制血小板活化,同时通过减少血栓素 A2 合成抑制血小板聚集,二者共同抑制血栓形成^[13]。相反,Apelin-12、Apelin-17、Apelin-36 可通

过激活 PAX1/P2X7 信号通路而浓度依赖性诱导血小板聚集^[2],其中 Apelin-17 还可抑制体外激活蛋白-1 诱导的血小板活化^[12]。

在个体水平上,例如心肌梗死患者,血小板活化增强,Apelin 表达水平升高,但是 APJ 在血小板上表达却显著下降^[12,14]。同时,Adam 等^[13]发现通过静脉注射外源性 Apelin 可延长 Apelin 基因缺陷小鼠的出血时间,并预防血栓形成。这些研究结果表明,Apelin 的应用可能有助于减轻血小板活化、抑制血栓形成。

2.4 Apelin/APJ 系统促进 EC 增殖迁移和血管生成

异常的 EC 增殖和迁移、血管生成可能导致如血管瘤、AS 等疾病发生。Apelin 可促进 EC 和内皮祖细胞增殖、迁移以及血管生成^[15]。缺氧状态时,Apelin 和 APJ 的表达上调,并通过激活下游 PI3K/Akt 信号通路、ERK/MAPK 信号通路促进内皮祖细胞增殖,参与内皮修复和新生血管的形成^[16]。促进 EC 增殖的机制可能涉及促进血管内皮生长因子表达,激活 p70 S6 激酶通路等^[16-17];而促进 EC 迁移可能与激活 Ras 同源基因家族成员 A/Rho 相关蛋白激酶通路,影响血流剪切应力诱导的极化等有关^[5,18]。

血管生成是缺血性心脏病心脏功能改善的主要原因^[19],Apelin 可通过促进血管内皮生长因子受体 2 和酪氨酸激酶受体 2 表达^[19]、激活 AMPK 和 Akt 信号传导等方式促进毛细血管样结构形成^[20],进而促进心肌梗死后心肌缺血区域血管生成。相反 Apelin 基因缺失、应用 Apelin/APJ 抑制剂的小鼠其血管生成受到抑制^[21-22]。生成血管的同时 Apelin 还可调节心肌梗死后淋巴内皮病理重塑,促进心脏淋巴管的成熟和稳定^[23],降低心脏微血管 EC 的通透性^[19],以限制心肌梗死后持续性水肿及炎症。因此 Apelin 在血管重塑及相关心血管疾病方面具有一定的治疗潜力。

3 以 Apelin 为靶点的心血管疾病治疗的探索

Apelin 通过活化的 APJ 直接作用于心脏,可降低心律失常、慢性炎症、间质纤维化和心脏肥大的风险,改善心脏功能并减少心肌纤维化和异常重塑的发生。外周血中 Apelin 水平可作为诊断、监测疾病治疗效果、评估预后的生物标志物。多项研究^[24-27]支持 Apelin 在这些代偿失衡患者中表达水平存在不同程度的降低。然而,在急性心肌梗死患者的血浆中,Apelin 表达水平却上升^[14]。另外,研究证明冠状动脉疾病患者血清中 Apelin 降低^[28],手术后显著上升;心力衰竭患者血清中 Apelin 水平降低,在心脏再同步化治疗后上升^[26]。这种双相变化提示,可能疾病早期及有效治疗后,Apelin 的表达增加可抑制疾病的进展;而晚期,Apelin 及其受体的表达下降,导致心脏

功能障碍。多项研究表明,静脉输注 Apelin 对肺动脉高压、心力衰竭、心肌梗死等心血管疾病模型具有显著的保护作用(见表 1)。在高血压大鼠模型中,外周静脉输注 Apelin 可在 1 min 内降低血压,效果持

续为 3~4 min^[29]。长期皮下注射 Apelin-13 能抑制血管紧张素 II 引起的血压升高和心脏重构^[30]。毋庸置疑,外源性 Apelin 被认为是一种有前景的心血管疾病治疗药物。

表 1 Apelin 在心血管疾病中的作用

疾病	人类 Apelin 水平	研究对象	作用
高血压	血清:下降 ^[24]	高血压大鼠、小鼠	外周给药:MAP 下降,剂量依赖性降低 SBP、DBP ^[29] 中央给药:MAP、SBP、DBP 升高 ^[29]
AS	血清:下降 ^[25] 冠状动脉:上升 ^[31]	细胞实验	调节巨噬细胞脂质代谢 ^[32]
		ApoE 缺陷小鼠	改善血脂水平,稳定斑块 ^[8] 抑制动脉硬化的发生 ^[8]
心肌梗死	血清:上升 ^[14]	心肌梗死大鼠心脏	防止再灌注损伤,减少梗死面积 ^[33]
		心肌梗死大鼠、小鼠	促进心脏重构:梗死后血管生成和淋巴管的成熟 ^[19,23]
心力衰竭	充血性心力衰竭 患者血清:下降 ^[26]	临床试验	外周注射:使 CO 增加、血压和外周血管阻力降低 ^[34] 冠状动脉注射:使冠状动脉血流量、左心室压力的最大上升速率增加; 左心室压力峰值和舒张末期压力降低 ^[34]
		心力衰竭大鼠	改善心脏功能、心血管重塑,减少炎症因子表达 ^[35]
肺动脉高压	血清:下降 ^[27]	临床试验	肺血管阻力下降,CO、SV 增加 ^[36]
		肺动脉高压大鼠	延缓右心室肥厚和舒张功能障碍 ^[37]

注:MAP,平均动脉压;SBP,收缩压;DBP,舒张压;CO,心输出量;SV,每搏输出量。

然而,Apelin 在生物体内半衰期短,为几分钟,且需通过静脉给药,限制了其作为治疗药物的使用。现已开发出了一些拥有更强生物活性和抗降解性的合成物,主要分为 Apelin 类似物和非肽类 APJ 小分子激动剂。大多数研究致力于提高 Apelin 化合物血浆稳定性和 APJ 结合亲和力,包括对裂解位点的修饰、环化,对非天然氨基酸的添加或置换,以及非肽 APJ 激动剂等^[1]。相比于对侧链进行修饰,对 Apelin 的主链进行修饰可更好地增强其稳定性^[38]。部分化合物如 MM07、CMF-019 对 G 蛋白信号传导偏倚,减少了长期使用所致的受体下调,有效预防了剂量递增的需求以及耐药性的产生^[39-40]。目前仅有少数动物体内研究评估了合成物给药后的实际效果,但这些研究仍然为人类心血管疾病治疗提出了前瞻性策略。

多种以 Apelin 为靶点的新型化合物表现出与内源性 Apelin 相似的作用和更好的效力。Fernandez 等^[38]发现通过对 Apelin 类似物进行修饰,特别是经 L-环己基丙氨酸或 L-高精氨酸修饰后,不仅可延长半衰期,显著增强其与 APJ 的结合力,还能提供更迅速和稳定的正性肌力,更显著和持久的降血压作用。在大鼠麻醉状态下,短期使用这些药物,表现出正性肌力作用,并且基本不影响心率,这可能是由于通过激活肌球蛋白轻链激酶来增加肌丝钙敏感性和积极的舒张性作用,从而实现增强心脏功能而不增加耗氧量^[39-44](见表 2)。然而在清醒的犬类实验中,药物的急性血流动力学变化远不如麻醉犬明显,这可能是因

为全身麻醉抑制了交感神经活性^[42]。因此,在合理应用下,Apelin 相关化合物可作为有效的正性肌力和抗高血压药,且不增加心肌的耗氧量,可能有利于改善患者的心脏功能和预后,减少死亡的发生。

部分研究^[39-40]通过细胞实验及肺动脉高压模型有效证明了 MM07、CMF-019 不仅可改善心脏功能,还能促进 EC 的增殖并抑制其凋亡,减轻肺小血管肌化,长期使用该化合物甚至可能逆转肺动脉高压。尽管目前对药物的长期应用研究相对较少,但现有的观点仍倾向于支持长期使用 Apelin 类似物对心脏功能有改善作用,部分实验结果还提示其能抑制病理性心脏重构^[39,42-43]。

4 Apelin 应用的不足与展望

尽管 Apelin 在内皮功能障碍相关心血管疾病中显示出积极作用,它的使用仍伴随潜在风险。有研究^[45]指出 Apelin 在下丘脑中表达,长期使用可抑制卵泡刺激素、黄体生成素等促性腺激素分泌,进而可能导致不孕症及体重增加。Apelin 能有效抑制病理因素所导致的心脏肥大,然而在正常小鼠及心肌细胞实验中,Apelin 却促进了心脏及心肌细胞肥大^[46],这与 APJ 整合 Apelin 和内外刺激,从而偏向调节 G 蛋白信号传导和 β -抑制蛋白招募水平有关^[47]。无论是否存在病理刺激干预,G 蛋白偏向的 Apelin 化合物都能抑制心脏肥大的发生^[46]。故需探索出一种半衰期更长、亲和力更高、安全性及稳定性更佳、生物效力更显著、G 蛋白偏倚的 APJ 激动剂和类似物,

以便更安全有效地应用于未来临床治疗。仅有少数 Apelin 相关化合物进入临床试验,首次人类临床试验^[48]中提示 MM07 可作为有效的外周静脉扩张剂。随后进行的 AMG 986 试验提示,在健康者及心力衰竭患者中短期使用该药物有一定的心脏功能变化,但不具备临床意义^[49],且二者均表现出良好的安全性和耐受性。仍需更多研究以探索药物剂型、剂量和临床效用。

表 2 基于 Apelin 靶点的药物及其心血管作用

药物名称	类别	研究方向	实验对象	实验组和实验方法	结果	时间
MM07	Apelin 类似物, G 蛋白偏向	(1) 长期使用对心脏、肺脏的影响 (2) 细胞实验	(1) 野百合碱诱导的肺动脉高压大鼠 (2) 肺动脉内皮	(1) 1 mg/(kg·d), 20 d 腹腔注射 (2) 两组分别以 1、10 μmol/L 加入培养基	(1) 降低药物所诱导的右心室 SBP、右心室收缩末期容积、右心室舒张末期容积、EF, 使左心室舒张末期容积升高, 减少肺小血管肌化、右心室肥厚 (2) 促进肺动脉 EC 增殖、抑制凋亡	2019 年 ^[39]
MM202-AlbudAb	Apelin 类似物, 含非天然氨基酸	急性血流动力学	Sprague-Dawley 大鼠	5 nmol 静脉注射	SBP 降低, CO、SV 升高	2020 年 ^[41]
CMF-019	APJ 激动剂, G 蛋白偏向	(1) 急性血流动力学 (2) 细胞实验	(1) Sprague-Dawley 大鼠 (2) 肺动脉内皮	(1) 3 剂 50 ~ 5 000 nmol 静脉注射 (2) 两组分别以 1、10 μmol/L 加入培养基	(1) CO 升高, SBP 降低 (2) 抑制肺动脉 EC 凋亡	2021 年 ^[40]
WM561	Apelin 类似物, G 蛋白偏向	(1) 长期使用对心脏影响 (2) 长期使用对心脏影响	(1) 主动脉缩窄手术后心脏肥大小鼠 (2) 异丙肾上腺素诱导的心脏肥大小鼠	(1) 1 mg/(kg·d), 皮下泵 2 周 (2) 1 mg/(kg·d), 皮下泵 2 周, 停止干预后继续皮下泵 1 周	(1) 抑制心脏肥大 (2) 抑制心脏肥大	2024 年 ^[46]
AMG-8123	APJ 激动剂	(1) 急性血流动力学 (2) 长期使用对心脏的影响 (3) 麻醉、清醒状态	(1) 心肌梗死大鼠 (2) 心肌梗死大鼠 (3) 心力衰竭比格犬	(1) 0.002、0.02、0.2、2 mg/kg 静脉注射 (2) 口服 9 周 (3) 0.035、0.09、0.9、9 mg/kg 静脉注射	(1) EF、HR 升高, SVR 降低 (2) 心室舒张末期容积、心室收缩末期容积、E/E' 比值较对照组减小, 等容舒张时间缩短 (3) 麻醉状态下 SVR 剂量依赖性降低, 清醒状态下无显著血流动力学改善	2020 年 ^[42]
AMG 986	APJ 激动剂	急性血流动力学	ZSF1 肥胖大鼠	1 mg/(kg·min) 输注 10 min	SV、EF、HR 升高, 且 SVR 降低; 混合多巴酚丁胺输注较二者单独用药 SV 增加更明显	2020 年 ^[42]
BMS-986224	APJ 激动剂, 羟基吡啶酮类	(1) 急性血流动力学 (2) 长期效果	(1) Sprague-Dawley 大鼠 (2) 肾性高血压大鼠	(1) 1、10、100 μg/(kg·min) 静脉注射 (2) 皮下/口服给药 10 d	(1) SV、CO 升高, 不影响 HR (2) SV、CO 升高, 不能预防心脏肥大和纤维化	2021 年 ^[43]
6-羟基-5-苯基磺酰噻啉-4(1H)-酮	APJ 激动剂, 噻啉类	急性血流动力学	Sprague-Dawley 大鼠	10 mg/(kg·min), 15 min 静脉注射	CO 升高, 不影响 HR、血压	2021 年 ^[44]

注: SBP, 收缩压; EF, 射血分数; CO, 心输出量; SV, 每搏输出量; HR, 心率; SVR, 体循环阻力; E/E' 比值, 二尖瓣尖处舒张早期血流速度/二尖瓣环处舒张早期心肌运动速度比值。

5 总结

近年来,Apelin 被发现参与多种疾病,特别是内皮功能障碍相关心血管疾病的发生发展。然而,由于 Apelin 的短半衰期以及用药方式的限制,其药物开发在一定程度上受限,且 Apelin 类似物和 APJ 激动剂的动物及人体研究仍存在较大的空白。此外,在不同病理条件下,部分研究结果也存在一定差异。尽管仍有许多问题亟待解决,但不可否认的是,Apelin 作为内皮功能障碍相关心血管疾病的潜在治疗靶点,具备良好的临床研究价值及应用前景。

参考文献

- [1] Rossin D, Vanni R, Lo Iacono M, et al. APJ as promising therapeutic target of peptide analogues in myocardial infarction- and hypertension-induced heart failure[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(5):1408.
- [2] Chen Z, Luo X, Liu M, et al. Elabela-apelin-12, 17, 36/APJ system promotes platelet aggregation and thrombosis via activating the PAXX1-P2X7 signaling pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2023, 124(4):586-605.
- [3] Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, et al. Nitric oxide and endothelial dysfunction[J]. *Crit Care Clin*, 2020, 36(2):307-321.
- [4] Farah C, Michel LYM, Balligand JL. Nitric oxide signalling in cardiovascular health and disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2018, 15(5):292-316.
- [5] Robillard S, Tran K, Lachance MS, et al. Apelin prevents diabetes-induced poor collateral vessel formation and blood flow reperfusion in ischemic limb[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10:1191891.
- [6] Than A, Zhang X, Leow MK, et al. Apelin attenuates oxidative stress in human adipocytes[J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(6):3763-3774.
- [7] Xu W, Li T, Gao L, et al. Apelin-13/APJ system attenuates early brain injury via suppression of endoplasmic reticulum stress-associated TXNIP/NLRP3 inflammasome activation and oxidative stress in a AMPK-dependent manner after subarachnoid hemorrhage in rats[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1):247.
- [8] Fraga-Silva RA, Seeman H, Montecucco F, et al. Apelin-13 treatment enhances the stability of atherosclerotic plaques[J]. *Eur J Clin Invest*, 2018, 48(3). DOI: 10.1111/eci.12891.
- [9] Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, et al. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism[J]. *Regul Pept*, 2001, 99(2-3):87-92.
- [10] Han X, Zhang DL, Yin DX, et al. Apelin-13 deteriorates hypertension in rats after damage of the vascular endothelium by ADMA[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2013, 91(9):708-714.
- [11] Pisarenko OI, Lankin VZ, Konovalova GG, et al. Apelin-12 and its structural analog enhance antioxidant defense in experimental myocardial ischemia and reperfusion[J]. *Mol Cell Biochem*, 2014, 391(1-2):241-250.
- [12] Strohbach A, Böhm A, Mahajan-Thakur S, et al. Platelet apelin receptor expression is reduced in patients with acute myocardial infarction[J]. *Vascul Pharmacol*, 2021, 136:106808.
- [13] Adam F, Khatib AM, Lopez JJ, et al. Apelin; an antithrombotic factor that inhibits platelet function[J]. *Blood*, 2016, 127(7):908-920.
- [14] Guzelburc O, Demirtunc R, Altay S, et al. Plasma apelin level in acute myocardial infarction and its relation with prognosis: a prospective study[J]. *JRSM Cardiovasc Dis*, 2021, 10:2048004020963970.
- [15] Cheng J, Luo X, Huang Z, et al. Apelin/APJ system: a potential therapeutic target for endothelial dysfunction-related diseases[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8):12149-12160.
- [16] Zhang J, Liu Q, Fang Z, et al. Hypoxia induces the proliferation of endothelial progenitor cells via upregulation of Apelin/APLNR/MAPK signaling[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(2):1801-1806.
- [17] Masri B, Morin N, Cornu M, et al. Apelin (65-77) activates p70 S6 kinase and is mitogenic for umbilical endothelial cells[J]. *FASEB J*, 2004, 18(15):1909-1911.
- [18] Kwon HB, Wang S, Helker CS, et al. In vivo modulation of endothelial polarization by apelin receptor signalling[J]. *Nat Commun*, 2016, 7:11805.
- [19] Zhang BH, Guo CX, Wang HX, et al. Cardioprotective effects of adipokine apelin on myocardial infarction[J]. *Heart Vessels*, 2014, 29(5):679-689.
- [20] Yang X, Zhu W, Zhang P, et al. Apelin-13 stimulates angiogenesis by promoting cross-talk between AMP-activated protein kinase and Akt signaling in myocardial microvascular endothelial cells[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9(5):1590-1596.
- [21] Ishimaru Y, Shibagaki F, Yamamuro A, et al. An apelin receptor antagonist prevents pathological retinal angiogenesis with ischemic retinopathy in mice[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:15062.
- [22] Azad AK, Campbell KR, Zhabyeyev P, et al. Loss of apelin blocks the emergence of sprouting angiogenesis in experimental tumors[J]. *FASEB J*, 2022, 36(10):e22560.
- [23] Tatin F, Renaud-Gabardos E, Godet AC, et al. Apelin modulates pathological remodeling of lymphatic endothelium after myocardial infarction[J]. *JCI Insight*, 2017, 2(12):e93887.
- [24] Przewlocka-Kosmala M, Kotwica T, Mysiak A, et al. Reduced circulating apelin in essential hypertension and its association with cardiac dysfunction[J]. *J Hypertens*, 2011, 29(5):971-979.
- [25] Kadooglou NP, Sailer N, Moutzouoglou A, et al. Adipokines: a novel link between adiposity and carotid plaque vulnerability[J]. *Eur J Clin Invest*, 2012, 42(12):1278-1286.
- [26] Francia P, Salvati A, Balla C, et al. Cardiac resynchronization therapy increases plasma levels of the endogenous inotrope apelin[J]. *Eur J Heart Fail*, 2007, 9(3):306-309.
- [27] Chandra SM, Razavi H, Kim J, et al. Disruption of the apelin-APJ system worsens hypoxia-induced pulmonary hypertension[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(4):814-820.
- [28] Chen T, Wu B, Lin R. Association of apelin and apelin receptor with the risk of coronary artery disease: a meta-analysis of observational studies[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(34):57345-57355.
- [29] Mohammadi M, Mohamadi M, Moradi A, et al. Apelin as a candidate for hypertension management; a systematic review and meta-analysis on animal studies[J]. *Arch Acad Emerg Med*, 2022, 10(1):e90.
- [30] Siddiquee K, Hampton J, Khan S, et al. Apelin protects against angiotensin II-induced cardiovascular fibrosis and decreases plasminogen activator inhibitor type-1 production[J]. *J Hypertens*, 2011, 29(4):724-731.
- [31] Pitkin SL, Maguire JJ, Kuc RE, et al. Modulation of the apelin/APJ system in heart failure and atherosclerosis in man[J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 160(7):1785-1795.
- [32] Zhang X, Ye Q, Gong D, et al. Apelin-13 inhibits lipoprotein lipase expression via the APJ/PKC α /miR-361-5p signaling pathway in THP-1 macrophage-derived foam cells[J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2017, 49(6):530-540.
- [33] Kleinz MJ, Baxter GF. Apelin reduces myocardial reperfusion injury independently of PI3K/Akt and P70S6 kinase[J]. *Regul Pept*, 2008, 146(1):271-277.
- [34] Japp AG, Cruden NL, Barnes G, et al. Acute cardiovascular effects of apelin in humans: potential role in patients with chronic heart failure[J]. *Circulation*, 2010, 121(16):1818-1827.
- [35] 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.

- 收稿日期:2024-05-31

- [36] Brash L, Barnes GD, Brewis MJ, et al. Short-term hemodynamic effects of apelin in patients with pulmonary arterial hypertension [J]. *JACC Basic Transl Sci*, 2018, 3(2):176-186.
- [37] Falcão-Pires I, Gonçalves N, Henriques-Coelho T, et al. Apelin decreases myocardial injury and improves right ventricular function in monocrotaline-induced pulmonary hypertension [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 296(6):H2007-H2014.
- [38] Fernandez KX, Fischer C, Vu J, et al. Metabolically stable apelin-analogues, incorporating cyclohexylalanine and homoarginine, as potent apelin receptor activators [J]. *RSC Med Chem*, 2021, 12(8):1402-1413.
- [39] Yang P, Read C, Kuc RE, et al. A novel cyclic biased agonist of the apelin receptor, MM07, is disease modifying in the rat monocrotaline model of pulmonary arterial hypertension [J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(9):1206-1221.
- [40] Read C, Nyimann D, Yang P, et al. The G protein biased small molecule apelin agonist CMF-019 is disease modifying in endothelial cell apoptosis in vitro and induces vasodilatation without desensitisation in vivo [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11:588669.
- [41] Read C, Yang P, Kuc RE, et al. Apelin peptides linked to anti-serum albumin domain antibodies retain affinity in vitro and are efficacious receptor agonists in vivo [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2020, 126 suppl 6:96-103.
- [42] Ason B, Chen Y, Guo Q, et al. Cardiovascular response to small-molecule APJ activation [J]. *JCI Insight*, 2020, 5(8):e132898.
- [43] Gargalovic P, Wong P, Onorato J, et al. In vitro and in vivo evaluation of a small-molecule APJ (apelin receptor) agonist, BMS-986224, as a potential treatment for heart failure [J]. *Circ Heart Fail*, 2021, 14(3):e007351.
- [44] Tora G, Jiang J, Bostwick JS, et al. Identification of 6-hydroxy-5-phenylsulfonylpyrimidin-4(1H)-one APJ receptor agonists [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2021, 50:128325.
- [45] Tekin S, Erden Y, Sandal S, et al. Effects of apelin on reproductive functions: relationship with feeding behavior and energy metabolism [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2017, 123(1):9-15.
- [46] Wang WW, Ji SY, Zhang W, et al. Structure-based design of non-hypertrophic apelin receptor modulator [J]. *Cell*, 2024, 187(6):1460-1475. e20.
- [47] Scimia MC, Hurtado C, Ray S, et al. APJ acts as a dual receptor in cardiac hypertrophy [J]. *Nature*, 2012, 488(7411):394-398.
- [48] 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.
- [49] Winkle P, Goldsmith S, Koren MJ, et al. A first-in-human study of AMG 986, a novel apelin receptor agonist, in healthy subjects and heart failure patients [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2023, 37(4):743-755.

收稿日期:2024-03-16

收稿日期:2024-03-16