

Apelin-13 在冠心病诊治作用中的研究进展

孙沁瑜^{1,2} 何胜虎¹ 张晶^{1,2}

(1. 苏北人民医院, 江苏 扬州 225001; 2. 扬州大学医学院, 江苏 扬州 225001)

【摘要】 Apelin-13 作为 Apelin 最主要的亚型之一, 广泛存在于心血管系统中, 其结构稳定且活性较强, 通过改善内皮功能、舒张血管调节血压等来保护心肌。冠心病作为心血管疾病谱系中的高发疾病, 严重影响人类健康。相关研究表明, Apelin-13 在冠心病的发生发展中起重要作用。现对 Apelin-13 在冠心病中的作用机制、诊断价值及治疗意义进行综述。

【关键词】 冠心病; Apelin-13; 诊断; 治疗

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.11.010

Advances in Role of Apelin-13 in Diagnosis and Treatment of Coronary Heart Disease

SUN Qinyu^{1,2}, HE Shenghu¹, ZHANG Jing^{1,2}

(1. Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, Jiangsu, China; 2. Medical College of Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu, China)

【Abstract】 Apelin-13, as one of the most prominent isoforms of Apelin, is widely present in the cardiovascular system, with its stable structure and strong activity, and protects the myocardium by improving endothelial function and regulating blood pressure through vasodilatation. Coronary heart disease, as a highly prevalent disease in the spectrum of cardiovascular diseases, seriously affects human health. Relevant studies have shown that Apelin-13 plays an important role in the development of coronary heart disease. This paper reviews the mechanism, diagnostic value and therapeutic significance of Apelin-13 in coronary heart disease.

【Keywords】 Coronary heart disease; Apelin-13; Diagnosis; Treatment

冠心病 (coronary heart disease, CHD) 的主要病理特点是冠状动脉内壁上的脂质和钙质等物质沉积, 形成粥样硬化斑块, 这些斑块逐渐增大并导致冠状动脉管腔狭窄或闭塞。当冠状动脉的供血功能受限或完全丧失时, 心肌得不到足够的氧气和营养物质, 就会引发心肌缺血、缺氧或坏死。近年来 CHD 已成为威胁人类健康的主要心血管疾病之一。

Apelin 是 Apelin 受体 (Apelin receptor, APJ) 的内源性配体, 根据其氨基酸的含量高低, 被分为几种亚型, 有 Apelin-13、Apelin-17 以及 Apelin-36 等。其中, Apelin-13 在人体中扮演着重要的角色, 被称为“最关键”的一种 Apelin 亚型之一^[1]。它在心脏中具有高度的生物活性和多样的功能^[2], 具有扩张血管、增强心肌收缩能力、降低血压等作用。大量研究表明, Apelin-13 水平与冠状动脉狭窄程度密切相关, 且在冠状动脉粥样硬化的进展中发挥积极作用。现对 Apelin-13 在 CHD 中的研究进展进行综述。

1 CHD 的基本概述

CHD 作为常见的心血管疾病, 严重威胁人类健康。《中国心血管健康与疾病报告 2022》^[3] 的最新数据显示, 中国目前 CHD 患者人数已超过 1 139 万, 这一数字反映了 CHD 在中国的高发态势, 凸显了它对中国公共卫生系统和社会经济造成的沉重压力。目前 CHD 已成为中国乃至全球亟需面对并解决的重大公共卫生挑战。

CHD 通常分成两类, 一类是慢性冠状动脉疾病 (coronary artery disease, CAD), 也被称为慢性心肌缺血综合征, 二是急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS)。CHD 的发病与冠状动脉粥样硬化进展密切相关, 主要病理过程为冠状动脉内壁的粥样硬化斑块发生破裂, 进而诱发血栓形成。心肌缺血引起心肌供氧减少, 满足不了代谢需求, 线粒体功能受损导致线粒体释放大量氧自由基, 从而损害心肌细胞并出现严重的氧化应激, 最终致使局部心肌出现缺血坏

死。临床上患者可能会出现低热、中性粒细胞数增加、血沉加快,随后出现血压降低、心律失常及心力衰竭等表现,甚至出现心室壁瘤、栓塞、乳头肌功能失调或断裂和心脏破裂等严重并发症。

2 Apelin-13 的基本概述

Apelin 是一种多肽,是由位于人染色体 Xq25 ~ 26.1 上的 *APLN* 基因产生的,参与了人体多个系统的多种生理病理过程^[4]。有研究证实 Apelin-13 是 Apelin 中具有较高活性的肽段,其生物活性很强。最新的研究^[5]发现,Apelin-13 作为一种脂肪因子,参与调控不同的生物过程,如氧化应激、炎症、细胞凋亡和能量代谢,从而在各种代谢疾病的预防和治疗中发挥重要作用。

Apelin-13 可扩张血管、增强心肌收缩能力、降低血压,对心血管系统表现出显著的保护作用^[6]。王英慧等^[7]研究发现,CHD 患者血清 Apelin-13 水平明显低于对照组,Apelin-13 水平与冠状动脉狭窄程度密切相关,其对 ACS 患者冠状动脉粥样硬化斑块的形成起到了重要的抑制作用。

3 Apelin-13 的作用机制

3.1 Apelin-13 在心血管生理系统的作用机制

Apelin-13 是一种具有极短半衰期的内源性活性肽,是血管紧张素受体的配体,其经过与 APJ 结合而在心血管系统中起调控作用。Apelin-13 调控心血管系统的相关机制如下:(1) Apelin-13 具有正性肌力作用。研究^[8]证明,Apelin-13 能增加钠电流幅度和心室心肌细胞“窗口”电流,改变中间激活电位,并促进负电压下通道打开,而细胞内钠离子的增加促进了动作电位的传播。Apelin-13 对钠电流的调节可在其正性肌力作用中发挥重要作用。(2) Apelin-13 促进新生血管的生成和侧支循环的形成。CHD 患者新生血管生成和侧支循环的形成对于恢复缺血心肌的血供至关重要,而 Apelin-13 通过此作用尽快改善心脏供血。张彦宏等^[9]实验结果显示,Apelin-13 显著增加急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 后血管内皮生长因子的表达水平,并显著增加梗死边缘区域的微血管数量。这一研究发现 Apelin-13 能有效促进心肌梗死周边区域的新生血管生成,进而减小梗死面积,加速侧支循环的建立,从而有助于心肌的修复与功能恢复。(3) Apelin-13 有血管舒张效应,可使血管扩张、血压降低^[10]。其机制主要与其通过活化血管内皮细胞的内皮型一氧化氮合酶刺激产生和释放一氧化氮有关。研究^[11]显示,APJ 拮抗剂 F13A 和一氧化氮合酶抑制剂硝基-L-精氨酸会消除 Apelin-13 诱导的血管舒张。因此,一氧化氮合酶在 Apelin-13 诱导的血管舒张中起

关键作用。陈君等^[12]选取 143 例行经皮冠状动脉介入治疗的 AMI 患者为研究组,140 例体检健康者为对照组,进行跟踪随访,发现 AMI 患者经皮冠状动脉介入治疗前血清 Apelin-13 呈低水平,患者血管易收缩导致血压升高,加重左心室负荷,出现左心室重塑,影响 AMI 患者预后。(4) Apelin-13 可改善血管内皮功能。内皮细胞的衰老与死亡不仅是不良后果,更是诱发血管内皮功能障碍的关键因素,血管内皮功能障碍是动脉粥样硬化的早期风险标志物^[13]。鉴于 Apelin-APJ 轴在血管内皮功能障碍环境中展现出保护效应,且 Apelin 基因在动脉粥样硬化斑块中表达上调^[14],此轴可能作为调控动脉粥样硬化的潜在途径。Yang 等^[15]提出假设:Apelin/APJ 通路可能拮抗血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 诱导的内皮细胞衰老。他们的研究提供了新的证据,提示 Apelin 改善了 Ang II 引起的人脐静脉内皮细胞衰老,提高了细胞活力;更重要的是,他们还首次证明了这些细胞的保护作用与 AMPK/SIRT1 信号通路相关。

3.2 Apelin-13 与 CHD 的关系

既往研究揭示,Apelin-13 对冠状动脉的舒张功能具有显著影响,并可能参与冠状动脉粥样硬化的发病过程,与冠状动脉狭窄程度密切相关。Apelin-13 基因的突变可造成动物外周微循环以及心脏血管张力的显著变化,进而显著增加机体发生不良心血管事件的风险。许多临床研究发现 CHD 包括 AMI 患者血清 Apelin-13 水平较低,而 Apelin-13 的低表达会加速动脉粥样硬化的发展,二者密切联系、互为因果。Kadoglou 等^[16]分析了 ACS 或无症状 CAD 患者的血清 Apelin-13 水平。研究显示,Apelin-13 与 ACS 发病率和 Gensini 评分呈负相关,同时 Apelin-13 浓度与 CAD 的严重程度呈负相关,这表明它与冠状动脉粥样硬化斑块的进展和不稳定有关。Wyderka 等^[17]研究了 AMI 患者的初始 Apelin 浓度与随访时 AMI 后衡量瘢痕大小的新标志物 Q/QRS 比值之间的关联。他们在 AMI 患者住院第 1 天测定了 Apelin-13、Apelin-17 等 Apelin 肽血清浓度,在 12 个月的随访中,收集了患者 12 导联心电图、动态心电图监测和超声心动图的数据。最后表明,AMI 后 Apelin-13 血清浓度与 Q/QRS 比值呈负相关,心肌梗死急性期的 Apelin 肽浓度影响 AMI 幸存者 Q/QRS 比值。也有研究^[18]指出,在 ST 段抬高型心肌梗死患者中低 Apelin 组的主要不良心血管事件明显多于高 Apelin 组。

4 Apelin-13 在 CHD 中的诊断价值

Apelin-13 对于 CHD 的诊断也有一定的价值。马萍等^[4]研究了老年 CHD 合并糖尿病患者的血清

Apelin-13 水平与 Gensini 评分的关系。他们发现,二者呈负相关,随着血清 Apelin-13 水平的降低,Gensini 评分会升高,冠状动脉病变程度加重。有研究^[19]发现,排除糖尿病等因素的影响,AMI 患者体内血清 Apelin-13 的表达水平变化与心肌损伤程度紧密相关,这一结果可能为临床诊断 AMI 以及判断治疗效果提供重要的参考依据。Zhou 等^[20]研究指出,ACS 患者血清 Apelin 水平与冠状动脉的狭窄严重程度呈负相关,而与动脉粥样硬化斑块的稳定性则呈正相关。这一结论为理解 CHD 发生发展的相关机制提供了新的视角。孙旭森等^[6]通过使用 Pearson 相关分析较为直观地对比不同冠状动脉粥样硬化病变程度的患者与正常患者之间 Apelin-13 水平的差异,结果提示 Apelin-13 水平的降低与 CHD 病情进展有关,这一发现进一步强化了 Apelin-13 在 CHD 发病机制中的重要地位。王罗卿等^[21]发现在功能性心肌缺血的患者中,外周血 Apelin-13 水平相较于非功能性心肌缺血组显著降低,这一发现提示 Apelin-13 的水平可能与心肌缺血的类型和程度存在某种关联。在调整各种因素后,通过多元回归分析,进一步发现低水平的血清 Apelin-13 仍然是功能性心肌缺血的一个独立危险因素。Apelin-13 的水平仍然是预测功能性心肌缺血的一个重要指标。由此看来,Apelin-13 的水平高低可反映冠状动脉粥样硬化的严重程度,可作为 CHD 或 AMI 患者的临床诊断以及治疗效果的参考指标。大多数数据^[6]表明 Apelin-13 诊断 CHD 的特异度极高,因此未来可考虑将 Apelin-13 作为 CHD 的一种新的血清标志物。

5 Apelin-13 在 CHD 中的治疗意义

一些研究表明,Apelin-13 对于 CHD 的治疗具有较大意义。其主要治疗意义有:(1)Apelin-13 可抑制冠状动脉粥样硬化斑块的形成。CHD 的发病与冠状动脉粥样硬化密不可分,而肾素-血管紧张素-醛固酮系统在冠状动脉粥样硬化中起到了重要影响。Apelin-13 与 Ang II 有着高度的同源性,但作用相反。刘丹等^[22]在动脉粥样硬化小鼠模型上进行了深入探索,通过给予外源 Apelin,发现这一物质能抑制斑块的形成。此发现为理解 Apelin-13 在冠状动脉粥样硬化中的作用提供了新视角。具体而言,Apelin 可通过抑制动脉粥样硬化时的氧化应激效应来发挥这一作用。氧化应激是动脉粥样硬化发生和发展的重要机制之一,会导致脂质过氧化、细胞损伤和炎症反应等一系列病理过程。因此,通过抑制氧化应激,Apelin-13 有可能抑制冠状动脉粥样硬化的发生和发展。此外,斑块稳定性是评估冠状动脉粥样硬化病变严重程度和预测急性心血管事件风险的重要指标,不稳定的斑块容易发生破裂,导致

血栓形成和心肌梗死等严重后果。而 Apelin-13 能提升斑块内胶原含量并降低基质金属蛋白酶-9 的表达,从而有效增强斑块稳定性并降低斑块的脆性^[23]。(2)Apelin-13 可减轻 CHD 患者的心肌纤维化。在心肌细胞中,Apelin 通过 PI3K/Akt 和 ERK1/2 信号通路发挥抗凋亡作用。有研究^[24]表明,Apelin-13 通过抑制 PI3K/Akt 信号通路抑制氧化应激,改善 Ang II 诱导的心功能障碍、心输出量降低和心肌纤维化。相关研究^[25]发现,在大鼠心力衰竭模型中,200 $\mu\text{g/kg}$ 的 Pyr-Apelin-13 通过抑制心肌纤维化和细胞凋亡来提高机械效率。根据分析,可将 Apelin-13 抑制心肌纤维化的机制分为 5 种:抑制 Ang II、调节基质金属蛋白酶与组织抑制因子、有效抑制转化生长因子- β 1、抑制核因子 κB 表达以及抑制肿瘤坏死因子- α ^[26]。有研究^[27]表明,Apelin-13 可改善 CHD 患者左心室功能并减少心肌纤维化,可使血管内皮生长因子 A、血管生成素-1、血管生成素受体和内皮型一氧化氮合酶的表达显著增加,具有血管生成和抗纤维化活性的作用。不仅如此,Apelin-13 在缺血性心脏中显著促进了丝氨酸/苏氨酸激酶和内皮型一氧化氮合酶的磷酸化过程,上调了血管内皮生长因子、jagged1 重组蛋白和 Notch3 重组蛋白等关键因子的表达水平。值得注意的是,这种效应伴随着心肌细胞凋亡会明显减少。此外,Apelin-13 能通过涉及 SDF-1 α /CXCR-4 上调和血管祖细胞归巢的机制增加新生血管生成,并改善心肌梗死后的心脏修复^[28]。(3)Apelin-13 可抑制炎症细胞。Apelin-13 具有降低炎症细胞(如中性粒细胞和巨噬细胞)浸润的能力并有效降低斑块内活性氧的含量。有研究^[4]证实,Apelin-13 具有抑制炎症细胞产生白细胞介素-2、 γ 干扰素表达的能力,说明 Apelin-13 水平的提升可抑制冠状动脉粥样硬化斑块导致的炎症过程,从而缓解病情发展。此外,在缺乏 Apelin 的心脏中,观察到单核细胞浸润以及丰富的细胞因子和干扰素释放,从而找到了 Apelinergic 系统在心脏组织中发挥抗炎作用的证据^[29]。(4)Apelin-13 可抗心室重塑、增加侧支循环。在冠状动脉结扎诱导的心肌梗死大鼠模型中,Apelin-13 注射液可促进心肌血管生成,减小心肌梗死面积,改善心肌纤维化和心肌功能障碍^[30]。除了 Apelin-13 之外,还发现了焦谷氨酸修饰的 Apelin-13,称为 Pyr-Apelin-13。Apelin-13 和 Pyr-Apelin-13 对 APJ 均表现出高亲和力^[31]。Azizi 等^[32]给梗死后的大鼠用 Apelin-13 治疗改善了心肌肥厚和左心室重塑参数,导致 Apelin、APJ 和 B 细胞淋巴瘤-2 表达显著增加,B 细胞淋巴瘤-2 相关 X 蛋白和半胱氨酸蛋白酶表达降低。此外,用 Apelin-13 治疗还可减少心肌细胞凋亡。上述

研究有力地证明了此多肽在心血管疾病治疗中的潜在价值,为其应用提供了坚实的依据。

6 小结

综上,Apelin-13 具有正性肌力、介导血管再生、扩血管降血压以及改善内皮细胞功能的作用,并且可抑制动脉粥样硬化斑块形成、减少心肌纤维化、抑制炎症和增加侧支循环,与 CHD 关系密切,在 CHD 治疗领域应用前景广阔,当然,仍需更多大规模的研究来证实及拓展。

参考文献

- [1] Zeng GG, Tang SS, Jiang WL, et al. Apelin-13: a protective role in vascular diseases[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2024, 49(1 Pt B):102088.
- [2] Sun X, Zhang Y, Qi X, et al. Impact of Apelin-13 on the development of coronary artery ectasia[J]. *Acta Cardiol Sin*, 2020, 36(3):216-222.
- [3] 中国心血管健康与疾病报告编写组,胡盛寿,王增武.《中国心血管健康与疾病报告 2022》概要[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2023, 31(7):485-508.
- [4] 马萍,韩笑,王广勇,等.老年 CHD 合并糖尿病患者血清 Apelin-13 水平及与 Gensini 评分的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(3):516-519.
- [5] Wen R, Huang R, Xu K, et al. Beneficial effects of Apelin-13 on metabolic diseases and exercise[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14:1285788.
- [6] 孙旭森,张宇凡,李沅洋,等. Apelin-13 在冠状动脉粥样硬化病变临床诊断中的应用价值[J]. *天津医科大学学报*, 2019, 25(6):572-576.
- [7] 王英慧,陈天伦,沈青青. Lp(a)、ApoB 及 Apelin-13 与老年 CHD 患者颈动脉粥样硬化斑块的相关性[J]. *保健医学研究与实践*, 2023, 20(11):41-45, 51.
- [8] Cai X, Liu L, Xia F, et al. Apelin-13 reverses bupivacaine-induced cardiotoxicity: an experimental study [J]. *Braz J Anesthesiol*, 2024, 74(3):844501.
- [9] 张彦宏,张波,李显东. Apelin-13 对急性心肌梗死家兔的治疗作用[J]. *中国实用医药*, 2020, 15(7):194-196.
- [10] Ilaghi M, Soltanizadeh A, Amiri S, et al. The apelin/APJ signaling system and cytoprotection: role of its cross-talk with kappa opioid receptor [J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 936:175353.
- [11] Popov SV, Maslov LN, Mukhomedzyanov AV, et al. Apelin is a prototype of novel drugs for the treatment of acute myocardial infarction and adverse myocardial remodeling[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(3):1029.
- [12] 陈君,马娜,顾明,等.老年急性心肌梗死患者 PCI 前血清 miR-503、Apelin-13 水平与术后左心室重构的关系[J]. *山东医药*, 2022, 62(34):11-15.
- [13] Bu LL, Yuan HH, Xie LL, et al. New dawn for atherosclerosis: vascular endothelial cell senescence and death[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(20):15160.
- [14] Song J, Tang J, Zhang Z, et al. Targeting the elabela/apelin-apelin receptor axis as a novel therapeutic approach for hypertension[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(9):1019-1026.
- [15] Yang R, Fang W, Liang J, et al. Apelin/APJ axis improves angiotensin II-induced endothelial cell senescence through AMPK/SIRT1 signaling pathway [J]. *Arch Med Sci*, 2018, 14(4):725-734.
- [16] 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.
- [17] Wyderka R, Diakowska D, Łoboz-Rudnicka M, et al. Influence of the apelinergic system on conduction disorders in patients after myocardial infarction [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(24):7603.
- [18] Gergics M, Pham-Dobor G, Kurdi C, et al. Apelin-13 as a potential biomarker in critical illness [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(14):4801.
- [19] 孙喜军,刘伟,王欣,等.急性心肌梗死患者血清 S100A4、Apelin-13 表达改变与心肌损伤的相关性研究[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2024, 19(1):1-3, 19.
- [20] 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.
- [21] 王罗卿,孙黎明,王怡练,等.血清 Apelin-13 预测功能性心肌缺血的价值 [J]. *中国心血管病研究*, 2016, 14(8):717-719, 765.
- [22] 刘丹,刘增长.外源性 apelin-13 对大鼠动脉粥样硬化形成的影响 [J]. *第三军医大学学报*, 2014, 36(17):1822-1827.
- [23] 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):e12891.
- [24] Zhong S, Guo H, Wang H, et al. Apelin-13 alleviated cardiac fibrosis via inhibiting the PI3K/Akt pathway to attenuate oxidative stress in rats with myocardial infarction-induced heart failure [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(4):BSR20200040.
- [25] Respekta N, Pich K, Dawid M, et al. The apelinergic system: apelin, ELABELA, and APJ action on cell apoptosis: anti-apoptotic or pro-apoptotic effect? [J]. *Cells*, 2022, 12(1):150.
- [26] 张波,张彦宏,陈立涛. Apelin-13 对急性心肌梗死家兔心肌重构的影响 [J]. *中国急救医学*, 2019, 39(6):587-590.
- [27] Azizi Y, Faghihi M, Imani A, et al. Post-infarct treatment with [Pyr¹] apelin-13 improves myocardial function by increasing neovascularization and overexpression of angiogenic growth factors in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 761:101-108.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] Liu W, Yan J, Pan W, et al. Apelin/Elabela-APJ: a novel therapeutic target in the cardiovascular system [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(5):243.
- [31] Gao S, Chen H. Therapeutic potential of apelin and Elabela in cardiovascular disease [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 166:115268.
- [32] Azizi Y, Imani A, Fanaei H, et al. Post-infarct treatment with [Pyr¹] apelin-13 exerts anti-remodelling and anti-apoptotic effects in rats' hearts [J]. *Kardiol Pol*, 2017, 75(6):605-613.

收稿日期:2024-05-30