

文章编号: 1001-6325(2024)10-1451-04

短篇综述

Apelin 在女性生殖健康中的研究进展

陈琳¹, 李瑞雪¹, 王宏羽¹, 尹海燕², 郭岩^{2*}

济宁医学院 1. 临床医学院; 2. 基础医学院, 山东 济宁 272067

摘要: Apelin 是一种脂肪因子, 包括 Apelin-13、Apelin-36 等多种亚型, 通过参与免疫调节、氧化应激、糖脂代谢、细胞凋亡等调节生理功能。Apelin 与多囊卵巢综合征、卵巢癌等女性生殖系统疾病密切相关, 有望为此类疾病的进一步研究及治疗提供靶点与方向。

关键词: Apelin; 卵巢; 颗粒细胞; 脂肪因子; 子宫内膜

中图分类号: R339.2 文献标志码: A

DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2024.10.1451

Research progress of Apelin in female reproductive health

CHEN Lin¹, LI Ruixue¹, WANG Hongyu¹, YIN Haiyan², GUO Yan^{2*}

1. Clinical Medical College; 2. Basic Medical College, Jining Medical University, Jining 272067, China

Abstract: Apelin is an adipokine family which includes Apelin-13, Apelin-36 and other isoforms and regulates physiological functions by immunomodulation, oxidative stress, glycolipid metabolism, and apoptosis and so on. Apelin is closely related to polycystic ovary syndrome, ovarian cancer and other diseases of the female reproductive system so it is expected to be new target molecules and may orient the development of research and clinical treatment.

Key words: Apelin; ovary; granulosa cells; adipokine; endometrium

Apelin 是一种调节肽, 是 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled apelin receptor, APJ) 的配体, 属于 G 蛋白偶联受体家族。Apelin/APJ 系统已被发现参与心血管系统、体液调节、血管生成、氧化应激、糖脂代谢、细胞凋亡等生理过程的调节, 其差异表达可通过激活不同的信号通路参与糖尿病、癌、神经系统障碍等病理过程的发生发展^[1-4]。Apelin/APJ 系统在生殖系统中发挥着重要生理功能^[5]。本文将综述 Apelin 在女性生殖疾病发生过程中的变化趋势及作用机制。

1 Apelin 简介

Apelin 是一种由 77 个氨基酸组成的多肽, 1998 年被从牛胃中分离出来。研究人员通过对肠道抽取物进行分离、纯化和分析, 鉴定出这种新的多肽, 并将其命名为 Apelin, 前蛋白由 77 个氨基酸残基组成^[6]。Apelin 的亚型包括 Apelin-36、Apelin-17 和 Apelin-13, 均具有生物活性, 其中以 Apelin-13 与 APJ 受体的结合效力最强^[7]。雄激素系统与 Apelin/APJ 系统关系密切, 而这二者均可参与调节卵巢生理功能。病理状态下, Apelin 对下

收稿日期: 2023-11-30 修回日期: 2024-04-02

基金项目: 国家自然科学基金 (82000979); 济宁医学院 2022 年大学生创新训练计划项目 (cx2022070z)

* 通信作者 (corresponding author): 15166798126@163.com

丘脑-垂体-性腺 (hypothalamo-pituitary-gonadal, HPG) 轴的干扰可造成糖脂代谢异常和激素代谢紊乱,对女性生殖系统产生影响^[8-9]。

2 Apelin 在女性生殖相关疾病中的作用

2.1 多囊卵巢综合征

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 作为一种复杂而广泛影响女性生殖健康的内分泌紊乱,其临床特征涵盖不孕、高雄激素水平和胰岛素抵抗等多个方面。Apelin 与 APJ 受体存在于人卵巢颗粒细胞中,其可以通过增加 HSD3B 蛋白表达并激活 MAPK3/1 和 Akt 通路,在一定程度上促进颗粒细胞中胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) 诱导的类固醇生成^[10],进而抑制 PCOS 患者中雄激素的优先合成,有利于改善激素平衡。在水牛颗粒细胞中,Apelin 可以促进增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 的表达,抑制 Caspase-3 的表达,进而抑制其凋亡^[11],该过程可能通过影响卵泡的生长与闭锁,干预多囊卵巢综合征的发生发展。Apelin 促进 IGF-1 诱导类固醇生成的作用独立于促卵泡激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 诱导类固醇生成的过程,同时增加颗粒细胞的增殖及抗氧化能力^[12]。这表明 Apelin 可以通过抑制氧化应激发挥对卵巢颗粒细胞的保护作用。上述研究均为 Apelin 治疗 PCOS 提供了依据。

2.2 卵巢癌

卵巢癌 (ovarian cancer, OC) 是全球女性第 7 大癌,也是妇科恶性肿瘤死亡的主要原因。Apelin 在各种卵巢癌组织型中表达,在卵巢透明细胞癌中表达明显上调,若抑制 Apelin 的表达可以抑制细胞的增殖和迁移,影响细胞周期的进程,且该过程与 p53 密切相关^[13]。此外,Apelin 可以通过激活 APJ 增加卵巢癌细胞中脂滴的积累,进一步促进 STAT3 介导的 CD36 上调和激活 AMPK-CPT1a 轴促进脂肪酸氧化,加快卵巢癌的转移^[14]。然而,Apelin 对卵巢癌细胞的作用尚存在争议。Apelin 可通过参与 APLNR 与 ER α /IGF1R 之间的相互作用抑制 17 β -雌二醇和胰岛素样生长因子-1 对卵巢癌细胞增殖的刺激作用^[15]。基于上述研究,Apelin 参与卵巢癌病理变化的发生发展,但其具体机制尚待阐明。此

外,Apelin/APJ 可通过 ERK 信号通路诱导胆管细胞增殖^[16],而在卵巢癌细胞中,下调 p-ERK 通路的表达可以有效抑制其增殖、迁移、侵袭,进而抑制 OC 进展^[17]。这为临床治疗卵巢癌提供了新靶点。

2.3 子宫内膜癌

子宫内膜癌 (uterine corpus endometrial carcinoma, UCEC) 指的是一组起源于子宫内膜上皮的恶性肿瘤,主要影响围绝经期和绝经后的女性,在女性生殖系统肿瘤中居于高发地位。Apelin/APJ 在子宫内膜上表达。一项针对产后小鼠子宫内膜的宏基因组分析显示,Apelin 信号通路与癌症具有一定相关性^[18]。虽然这一发现具有启发性,但目前关于 Apelin 与子宫内膜癌之间的研究有限,二者的深层关系有待进一步的深入剖析。为揭示 Apelin 在子宫内膜癌中的确切角色,需要更广泛的实验研究和临床调查的支持。

2.4 先兆子痫

先兆子痫 (preeclampsia, PE),通常称为子痫前期,是一种严重而常见的妊娠并发症,通常在妊娠 24 周后出现,其发病机制与卵巢功能减退、氧化应激、免疫反应等密切相关,主要临床表现为高血压、蛋白尿、胎盘缺血等^[19]。胎盘 CD4⁺ T 细胞在 PE 的病理生理学中发挥重要作用,其可以通过激活 B 细胞的血管紧张素 II 1 型受体自身抗体 (angiotensin II type 1 receptor autoantibody, AT1-AA),使下游血管活性通路活化增加,并代偿性地引起血管紧张素转换酶 II (angiotensin-converting enzyme 2, ACE 2) 的表达上调,进而引起高血压反应^[20]。黄体酮诱导黄体酮免疫调节因子产生,阻断 PE 中的炎症反应过程,促进大鼠模型中平均动脉血压及可溶性 FMS 样酪氨酸激酶 1 (FMS-like tyrosine kinase 1, sFlt-1) 的降低^[21]。Apelin 在小鼠模型中可参与下丘脑-垂体-性腺轴中激素释放的调节,有效促进卵巢类固醇激素的分泌^[22],为改善先兆子痫高血压症状提供了策略。此外,Apelin 还可以改善先兆子痫患者中血管生成因子、氧化应激炎症反应的失衡,同时改善先兆子痫导致的胎盘组织结构^[23]。然而,尽管这些发现说明的 Apelin 对先兆子痫患者的病理状态具有一定的改善作用,但其具体作用机制尚且不清晰。因此,未来的研究需要深入探讨 Apelin 在 PE 的发病机制中的确切角色,为临床应用提供参考。

2.5 妊娠期糖尿病

妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 是指妊娠期间出现的糖尿病, 临床表现可包括超重或瘦弱、胰岛素抵抗等。GDM 中葡萄糖的升高可能与 Apelin 抑制钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (sodium-dependent glucose transporters 2, SGLT-2) 的表达有关^[24]。但另有研究显示, 用 Apelin-13 处理妊娠期小鼠后, 可观察到其改善了小鼠的葡萄糖与脂质代谢, 减少了氧化应激及炎症反应引起的损伤, 此过程与 PI3K/AKT 通路的激活有关^[25]。因此, Apelin 对妊娠期糖尿病患者妊娠结局的影响尚具有争议性, 仍需进一步的深入研究阐明。

参考文献:

- [1] An S, Wang X, Shi H, *et al.* Apelin protects against ischemia-reperfusion injury in diabetic myocardium via inhibiting apoptosis and oxidative stress through PI3K and p38-MAPK signaling pathways [J]. *Aging-US*, 2020, 12: 25120-25137.
- [2] Podgórska M, Pietraszek-Grempewicz K, Olszańska J, *et al.* The role of Apelin and Apelin receptor expression in migration and invasiveness of colon cancer cells [J]. *Anticancer Res*, 2021, 41: 151-161.
- [3] Chen B, Wu J, Hu S, *et al.* Apelin-13 improves cognitive impairment and repairs hippocampal neuronal damage by activating PGC-1 α /PPAR γ signaling [J]. *Neurochem Res*, 2023, 48: 1504-1515.
- [4] Girault-Sotias PE, Gerbier R, Flahault A, *et al.* Apelin and vasopressin: the yin and yang of water balance [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 735515-735532.
- [5] Anima B, Guruswami G, Roy VK. Postnatal developmental expression and localization of apelin and apelin receptor protein in the ovary and uterus of mice [J]. *Mol Reprod Dev*, 2023, 90: 42-52.
- [6] 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: 471-476.
- [7] Shin K, Chapman NA, Sarker M, *et al.* Bioactivity of the putative apelin proprotein expands the repertoire of apelin receptor ligands [J]. *Biochim Biophys Acta-Gen Subj*,

3 问题与展望

综上所述, 现有研究表明, Apelin 与多囊卵巢综合征、卵巢癌、子宫内膜癌、先兆子痫、妊娠期糖尿病等多种女性生殖系统疾病存在相关性, 其血清水平的变化及可能作用机制, 可以为进一步认识疾病及诊疗疾病提供参考。然而, 血清 Apelin 水平变化带给人体的具体影响, Apelin 各种亚型是否对女性生殖系统疾病存在不同的作用机制, 以及如何更准确地利用药物调控 Apelin 的表达尚不清晰, 这些内容或将成为以后研究的方向。

- 2017, 1861: 1901-1912.
- [8] Bongrani A, Ploton I, Mellouk N, *et al.* High androgen concentrations in follicular fluid of polycystic ovary syndrome women [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2022, 20: 88-105.
- [9] Guo YY, Li T, Liu H, *et al.* Circulating levels of Elabela and Apelin in the second and third trimesters of pregnancies with gestational diabetes mellitus [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2020, 36: 890-894.
- [10] Roche J, Ramé C, Reverchon M, *et al.* Apelin (APLN) and apelin receptor (APLNR) in human ovary: expression, signaling, and regulation of steroidogenesis in primary human luteinized granulosa cells [J]. *Biol Reprod*, 2016, 95: 104, 1-12. doi: 10.1095/biolreprod.116.141754.
- [11] Gupta M, Korde JP, Bahiram KB, *et al.* Expression and localization of apelin and apelin receptor (APJ) in buffalo ovarian follicles and corpus luteum and the in-vitro effect of apelin on steroidogenesis and survival of granulosa cells [J]. *Theriogenology*, 2023, 197: 240-251.
- [12] Shokrollahi B, Zheng H Y, *et al.* The effects of apelin on IGF1/FSH-induced steroidogenesis, proliferation, Bax expression, and total antioxidant capacity in granulosa cells of buffalo ovarian follicles [J]. *Vet Res Commun*, 2023 47: 1523-1533.
- [13] Yi Y, Tsai SH, Cheng JC, *et al.* APELA promotes tumour growth and cell migration in ovarian cancer in a

- p53-dependent manner [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 147: 663-671.
- [14] Dogra S, Neelakantan D, Patel MM, *et al.* Adipokine Apelin/APJ pathway promotes peritoneal dissemination of ovarian cancer cells by regulating lipid metabolism [J]. *Mol Cancer Res*, 2021, 19: 1534-1545.
- [15] Hoffmann M, Gogola J, Ptak A, *et al.* Apelin abrogates the stimulatory effects of 17 β -estradiol and insulin-like growth factor-1 on proliferation of epithelial and granulosa ovarian cancer cell lines via crosstalk between APLNR and ER α /IGF1R [J]. *Mol Biol Rep*, 2019, 46: 6325-6338.
- [16] Chen L, Zhou T, White T, *et al.* The Apelin-Apelin receptor axis triggers cholangiocyte proliferation and liver fibrosis during mouse models of cholestasis [J]. *Hepatology*, 2021, 73: 2411-2428.
- [17] Ashraf R, Kumar S. Mfn2-mediated mitochondrial fusion promotes autophagy and suppresses ovarian cancer progression by reducing ROS through AMPK/mTOR/ERK signaling [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79: 573-590.
- [18] Pu S, Wang M, Wang J, *et al.* Metagenomic analysis reveals a dynamic microbiome with diversified adaptive functions that respond to ovulation regulation in the mouse endometrium [J]. *BMC Genomics*, 2023, 24: 615-631.
- [19] Ganer Herman H, Volodarsky-Perel A, Tou Nu TN, *et al.* Diminished ovarian reserve is a risk factor for preeclampsia and placental malperfusion lesions [J]. *Fertil Steril*, 2023, 119: 794-801.
- [20] Reeve KE, Deer E, Amaral LM, *et al.* Placental CD4 T cells from preeclamptic patients cause autoantibodies to the angiotensin II type I receptor and hypertension in a pregnant rat model of preeclampsia [J]. *Explor Med*, 2022, 3: 99-111.
- [21] Deer E, Jones J, Cornelius DC, *et al.* Progesterone induced blocking factor reduces hypertension and placental mitochondrial dysfunction in response to sFlt-1 during pregnancy [J]. *Cells*, 2021, 10: 2817. doi: 10.3390/cells10112817.
- [22] Anima B, Gurusubramanian G, Roy VK. Expression of apelin and apelin receptor protein in the hypothalamo-pituitary-ovarian axis during the estrous cycle of mice [J]. *Neuroendocrinology*, 2024, 114: 234-249.
- [23] Hamza RZ, Diab AAA, Zahra MH, *et al.* Correlation between apelin and some angiogenic factors in the pathogenesis of preeclampsia: apelin-13 as novel drug for treating preeclampsia and its physiological effects on placenta [J]. *Int J Endocrinol*, 2021, 2021: 5017362. doi: 10.1155/2021/5017362.
- [24] Karagoz ZK, Aydin S, Uugur K, *et al.* Molecular communication between Apelin-13, Apelin-36, Elabela, and nitric oxide in gestational diabetes mellitus [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26: 3289-3300.
- [25] Zhang XD, Huang Y, Li H. Regulatory role of Apelin-13-mediated PI3K/AKT signaling pathway in the glucose and lipid metabolism of mouse with gestational diabetes mellitus [J]. *Immunobiology*, 2021, 226: 152135-152141.