

·综述·

DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2018.05.04

Apelin/APJ 系统对能量代谢及其相关疾病调控的影响

肖 罡, 唐圣松*, 涂 剑*
(南华大学 药物药理研究所, 湖南 衡阳 421000)

摘要 G 蛋白偶联受体 APJ 及其内源性配体 Apelin 在许多外周组织和中枢神经系统中高度表达, 包括骨骼肌、胰腺、脂肪组织和下丘脑。Apelin/APJ 系统调控许多生理功能, 如调节血管生成、液体体内平衡和能量代谢; 同时还参与不同疾病的发生发展, 如糖尿病及其并发症、肥胖等。越来越多的证据表明, Apelin/APJ 系统能调节胰岛素敏感性, 刺激葡萄糖利用缓解糖尿病的形成; Apelin/APJ 系统还能缓解肥胖引起的高血压、心血管等疾病; 同时 Apelin/APJ 系统能促进肿瘤细胞的增殖与迁移。这篇综述旨在介绍 Apelin/APJ 系统在人体内各组织中可能存在的能量代谢调节功能及其对相关代谢性疾病的调控, Apelin/APJ 系统有望成为潜在的用于治疗代谢性疾病的分子靶标。

关键词 Apelin/APJ 系统; 能量代谢; 糖尿病; 肥胖

中图分类号 R966;R58

Effects of Apelin/APJ System on Energy Metabolism and Related Diseases

XIAO Gang, TANG Sheng-Song*, TU Jian*
(Institute of Pharmacy and Pharmacology, University of South China, Hengyang 421000, Hunan, China)

Abstract G protein-coupled receptor APJ and its endogenous ligand apelin are highly expressed in many peripheral tissues and central nervous system, including skeletal muscle, pancreas, adipose tissue and hypothalamus. Apelin/APJ system regulates many physiological functions, such as regulation of angiogenesis. Energy metabolism and fluid balance are involved in the development of different diseases such as diabetes and the complications, obesity. More and more evidences showed that the Apelin/APJ system can regulate insulin sensitivity, stimulate glucose utilization and alleviate the formation of diabetes mellitus. Apelin/APJ system can relieve obesity-induced hypertension, cardiovascular disease and other diseases. At the same time, the Apelin/APJ system can promote the proliferation and migration of tumor cells. The purpose of this review is to introduce the energy metabolism regulating function of Apelin/APJ system in human tissues and its regulation of related metabolic diseases. Therefore, Apelin/APJ system is expected to become a potential molecular target for the treatment of metabolic diseases.

Key words Apelin/APJ system; energy metabolism; diabetes; obesity

1993 年, O'Down 等首次发现与血管紧张素受体(AT1)相关的新的 G 蛋白偶联受体, APJ (angiotensin receptor-like, APJ)^[1]。APJ 在其疏水性区域与 AT1 有 40% ~ 50% 的同源性。1998 年, Tatemoto 等^[2]从牛胃提取物中, 分离出 APJ 受体的内源性配体 Apelin。牛和人的 Apelin 前体蛋白肽, 是从相关的 cDNAs 中推导出来的。Apelin 存在多种生物学活性的亚型, 包括 Apelin-12、-13、-15、-16、-17、-19、-28、-31 和-36^[3-6]。Apelin/APJ 系统在心、脑、肾、胃肠道、血管以及内分泌系统的松果体、腺垂体、肾上腺等组织中高度表达^[7-9], 现已有大量文献报道, Apelin/APJ 系统在心血管系统、神经

收稿日期: 2017-12-22; 修回日期: 2018-02-05; 接受日期: 2018-04-11
湖南省高校创新平台开放基金项目(No. 09K072, No. 12K120, No. 15K111)和湖南省分子靶标新药研究协同创新中心项目(No. 2016-429)资助

* 通讯作者 Tel: 0745-2377102; E-mail: tangss111@163.com; Tel: 0734-8281408; E-mail: tujian0734@aliyun.com

Received: December 22, 2017; Revised: February 5, 2018; Accepted: April 11, 2018

Supported by Open Fund Based on Innovation Platform of Hunan Provincial Education Department (No. 09K072, No. 12K120, No. 15K111); Hunan Provincial Cooperative Innovation Center for Molecular Target New Drug Study(No. 2016-429)

* Corresponding author Tel: 0745-2377102; E-mail: tangss111@163.com; Tel: 0734-8281408; E-mail: tujian0734@aliyun.com

系统、胃肠道系统,甚至是癌症中发挥至关重要的作用。Apelin 与受体 APJ 在体内广泛分布,说明其具有广泛的生物学作用。Apelin/APJ 系统不仅参与调节心血管功能,维持体液平衡和促进血管生成;Apelin/APJ 系统对体内能量代谢也发挥作用,Apelin 可通过内分泌、旁分泌、自分泌等方式作用于 APJ 受体,参与肥胖及相关疾病的发生与发展。骨骼肌、肝、脂肪组织和胰腺 β 细胞在维持能量平衡中发挥重要作用。Apelin/APJ 系统在糖尿病、肥胖引起的心血管疾病,亦或是肿瘤中发挥至关重要的作用,Apelin/APJ 系统可能作为潜在的靶点用于保护机体对抗疾病的发生。

1 Apelin/APJ 系统在各组织中的能量代谢调节功能

1.1 Apelin/APJ 系统对骨骼及骨骼肌代谢的影响

脂肪组织在骨骼代谢中发挥重要作用,Apelin 作为新型脂肪因子在调节体内骨骼平衡中发挥重要的生理作用。Wattanachanya 等^[10]比较了 Apelin 在体外对骨细胞的直接作用。与野生型小鼠相比,Apelin 基因敲除表型 (Apelin knockout, *apko*) 小鼠股骨远端部分松质骨体积增加。动态组织形态学显示,*apko* 小鼠骨形成和骨矿化沉积率增加,Apelin 以剂量依赖性方式增加原代成骨细胞的增殖并抑制凋亡,但对矿化结节的形成未见影响,表明 *apko* 小鼠体内骨量增加可能是 Apelin 通过直接和旁分泌/内分泌作用调节胰岛素敏感性产生。Son 等^[11]发现,运动诱导的 Apelin 能够改善大鼠新陈代谢。运动能够改善体内组成成分、胰岛素抵抗,加强肌肉力量。在比目鱼肌中,运动明显增加 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 大鼠纤维的大小和毛细血管。此现象与运动诱导血浆的 Apelin 增加和比目鱼肌 Apelin 水平下降有关。此作用表明,Apelin/APJ 系统可能通过调节肌肉组织对葡萄糖的摄取及利用改善肌肉能量代谢。Bertrand 等^[12]同样认为,Apelin/APJ 系统在改善肌肉代谢过程中具有胰岛素增敏作用,从而达到调节肌肉代谢的作用。作者观察二十碳五烯酸 (eicosapentaenoic acid, EPA) 和高脂饮食 (high fat diet, HFD) 同时喂养 10 周后的小鼠,发现喂养 HFD + EPA 小鼠较单独 HFD 喂养小鼠,其体重明显减少,脂肪量、血糖显著降低,高胰岛素血症和脂肪肝明显改善。EPA 降低肌肉甘油三酯,增加 β -氧化,从而防止肌肉代谢紊乱。并且在喂养 HFD + EPA 小鼠比目鱼肌中,Apelin 和 APJ 的表达比 HFD 小鼠显著增加。由此推测,由于 EPA 增加肌肉内 Apelin/APJ 表达,Apelin 可能以旁分

泌/自分泌方式参与调节肌肉代谢。胰岛素抵抗是机体发生代谢综合征的核心机制,Apelin/APJ 系统以旁分泌/自分泌方式改善胰岛素抵抗,调节肌肉对葡萄糖摄取,增加胰岛素敏感从而改善肌肉代谢。Apelin/APJ 系统通过哪种途径来发挥其作用? Attané 等^[13]通过在 4 周内,给 HFD 诱导的肥胖和胰岛素抵抗小鼠注射 Apelin (0.1 $\mu\text{mol/kg/d}$),能明显降低小鼠的脂肪量、血糖和血浆甘油三酯水平,并且免受高胰岛素血症的影响,使 Apelin 处理的小鼠能更好地利用脂质。而腺苷酸活化蛋白激酶 (AMP activated protein kinase, AMPK) 特异性失活的高脂饮食小鼠经 Apelin 处理后,上述 Apelin 所有效应消失。因此,Apelin 在骨骼肌中的活性主要是依赖 AMPK,而 Apelin 刺激的氧化能力的改善,导致比目鱼肌中酰基肉碱的水平降低和胰岛素刺激的葡萄糖摄取增加。因此,Apelin 可通过线粒体生物合成、脂肪酸氧化 (fatty acid oxidation, FAO) 与三羧酸循环的三者之间的相互配合,来提高胰岛素抗性小鼠肌肉完全利用脂质的效率,从而提高机体对胰岛素的敏感性。Apelin/APJ 系统可作为新的药物靶标用于改善骨骼肌代谢和修复骨骼肌损伤。

1.2 Apelin/APJ 系统对糖代谢的影响

Apelin 对胰腺的影响主要是其对胰岛素分泌的调控,从而调节葡萄糖的动态平衡。在小鼠胰岛中,Apelin 能抑制葡萄糖刺激的胰岛素分泌,增加解耦连蛋白的表达^[14],明显改善糖尿病引起的胰岛群和胰岛素减少。Apelin 能通过抑制 Akita 小鼠 (1 型糖尿病遗传模型) 中 PERK 和 IRE1 α 以及伴侣 (GRP78, calnexin 和 Hsp70) 水平的上调缓解糖尿病,减轻内质网应激。此外,Apelin 还能使 Akita 小鼠胰腺中,由 AKT 和 ERK 激活的糖尿病诱导的改变正常化^[15],经过 10 周的 Apelin 治疗,Akita 小鼠的胰岛形态得到改善。另外,胰岛 β 和 α 细胞并不分泌 Apelin。Apelin 在 db/db 小鼠 (肥胖的 2 型糖尿病模型) 和 Goto Kakizaki-rat (非肥胖的 2 型糖尿病模型) 的胰岛中表达量分别上调^[16],说明 Apelin 可能是作为旁分泌的调控因子参与胰岛素分泌的调控。

1.3 Apelin/APJ 系统对脂质代谢的影响

Apelin 作为一种脂肪因子,有助于增加脂肪组织块与肥胖相关代谢疾病之间的联系。在成熟脂肪细胞中,Apelin 可通过自分泌作用于 APJ 受体,抑制前脂肪细胞脂肪生成,以及通过脂解作用,减少游离脂肪酸释放从而抑制肥胖形成。Apelin 通过 MAPK/ERK 途径抑制脂肪细胞脂肪生成,同时通过抑制 AMPK 依赖性途径防止脂滴破碎,抑制脂类分解,减少肥胖的生成^[17]。在不影响食物摄入量的

情况下,将高脂餐饲养小鼠腹腔注射 Apelin。结果显示,高脂餐饲养小鼠白色脂肪组织和血清胰岛素,以及甘油三酯水平明显降低。Apelin 能进一步增加体温和氧的消耗,增加解偶联蛋白-1 (uncoupling protein, UCP1) 的表达^[14]。在 *akpo* 小鼠中,血清游离脂肪酸、甘油和瘦素浓度显著增加,给予外源性 Apelin 明显减少血浆循环的游离脂肪酸水平。上述结果说明,Apelin 参与脂质代谢的调节。Apelin 可通过 G(q)、G(i) 和 AMPK 途径抑制小鼠体内脂解作用,减少游离脂肪酸水平,而游离脂肪酸直接调控肥胖与胰岛素抵抗的发生与发展^[18]。Attané 等^[19]进一步探讨了 Apelin 在人类脂肪组织 (adipose tissue, AT) 中的代谢作用发现,APJ 的 mRNA 和蛋白质存在于人脂肪组织和分离的脂肪细胞中。Apelin 在人类脂肪组织中,以剂量依赖的方式促进 AMPK Thr-172 的磷酸化,这与增加的葡萄糖摄取有关。AMPK 的抑制剂 C 复合物 (20 $\mu\text{mol/L}$) 完全阻止 Apelin 诱导的葡萄糖摄取。然而,在分离的脂肪细胞或脂肪组织外植体中,Apelin 对异丙肾上腺素刺激的脂肪分解未见显著影响。其原因可能是 Apelin 通过自分泌作用于 APJ 受体发挥作用,外源性 Apelin 无此作用。上述结果表明,Apelin 能够作用于人类脂肪组织,以刺激 AMPK 和葡萄糖摄取。

2 Apelin/APJ 系统在代谢性疾病中的影响

2.1 Apelin/APJ 系统在糖尿病中的调节作用

有研究表明,Apelin 在胰岛 B 细胞高表达,同时与胰岛素的分泌息息相关。Attane 等^[13]发现,当 Apelin 浓度为 1 $\mu\text{mol/L}$ 时,能促进胰岛素分泌,当浓度降到 10 ~ 100 nmol/L 时,则会抑制其表达。Guo 等^[20]认为,Apelin 对胰岛 β 细胞的影响与激活 PI3K 通路有关。Apelin 通过激活 PI3-激酶依赖性磷酸二酯酶 3B (phosphodiesterase 3B, PDE3B),并且抑制 cAMP 水平对胰腺 β 细胞发挥直接的抑制作用,进而抑制高糖诱导的胰岛素分泌。Habchi 等^[21]发现,Apelin 在糖尿病患者中的表达高于正常人,并且 1 型糖尿病患者血清 Apelin 的含量高于 2 型糖尿病患者。其可能原因在于所有 2 型糖尿病患者的糖化血红蛋白水平和血清 Apelin 水平呈负相关,但在 1 型糖尿病患者中并未发现此种联系。此现象的出现表明,Apelin 可同时参与调解血糖平衡和胰岛素敏感性。同时,Apelin 还与糖尿病肾病关联紧密。研究表明,2 型糖尿病肾病患者的血清 Apelin 水平明显高于非肾病患者,胰岛素抵抗指数 (HOAM-IR) 也明显高于非肾病患者。多元逐步回归分析结果显示,ln (HOMA-IR) 是血清 Apelin 独立相关因素。因

此我们猜测,2 型糖尿病肾病患者胰岛素抵抗增强,是导致其血清 Apelin 浓度高于非肾病患者的至关重要的原因^[22]。另外,在 2 型糖尿病小鼠中上调的 Apelin 能够促进其肾小球微血管内皮细胞形成血管样结构,并促进其肾小球毛细血管增生,进而导致糖尿病肾病的发生发展。另一研究数据显示,2 型糖尿病患者 Apelin 水平与 HOAM-IR 明显高于正常人群,血清 Apelin 水平与 ln (HOMA-IR) 呈正相关。代谢综合征组胰岛素抵抗指数较超重/肥胖组升高,其血清 Apelin 也明显升高,胰岛素抵抗指数也与血清 Apelin 正相关。所有结果均显示,2 型糖尿病患者和代谢综合症患者血清 Apelin 升高可能是由于胰岛素抵抗加重所致^[23-24]。Apelin/APJ 系统在调节糖尿病和胰岛素抵抗过程中发挥着重要作用。

2.2 Apelin/APJ 系统对肥胖的影响

肥胖已成为影响人类健康和加重社会负担日益严重的全球问题之一,并经常伴随糖尿病、高血压、高脂血症和心血管疾病等的发生。由于 Apelin 能够被脂肪细胞分泌,肥胖者由于脂肪细胞的增加,故肥胖者基础血浆 Apelin 浓度较正常体质者高。同时,由于 Apelin 能参与心血管功能的保护和发挥稳定血液内环境的作用,Apelin 表达的增加也被认为是对肥胖引起的机体功能紊乱而产生的保护措施。同时,Apelin 作为一种新型脂肪因子,与肥胖、非酒精性脂肪肝病 (non-alcohol fatty liver disease, NAFLD) 和炎症密切相关。有研究证明,血清 Apelin 水平与腰围呈正相关。在中枢性肥胖中,Apelin 是预测 NAFLD 的重要诊断指标^[25]。中枢性肥胖病患者能够刺激胰岛素诱导的血管舒张受损和内皮素 1 (endothelin-1, ET-1) 血管收缩增加,导致胰岛素抵抗和血管损伤。Apelin 能增强胰岛素敏感性加速对葡萄糖的处理,也可作为一氧化氮 (NO) 依赖性血管扩张剂和血管紧张素 II [Ang II] 1 型受体诱导的血管收缩的反调节剂。Apelin 系统可有利地影响胰岛素抵抗状态,如肥胖的一些血液动力学异常^[26]。Alfarano 等^[27]报道,肥胖相关的心功能下降与心肌能量代谢和线粒体异常有关。而 Apelin 可作为潜在的治疗靶点,可防止肥胖引起的心肌代谢异常与心力衰竭。Apelin/APJ 系统与肥胖相关的高血压也密切相关。Wu 等^[28]将相同数量肥胖型高血压小鼠和正常小鼠,分别在高脂饮食和正常饮食条件下喂养 15 周后随机分为两组,并分别给予空载体和培哚普利饲养 4 周。结果显示,相对于正常小鼠,肥胖型高血压小鼠血浆 apelin 水平明显降低,肾周脂肪组织 Apelin/APJ mRNAs 也显著减少,而培哚普利缓解这种现象,说明 Apelin/APJ 与肥胖型高血压的形成

有重要的关联。

2.3 Apelin/APJ 系统对肿瘤的影响

Apelin/APJ 系统在人肝癌、结肠癌、肺癌、口腔癌和乳腺癌患者血清中的含量明显高于健康组。Berta 等^[29]发现,与正常肺组织相比,人非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中,Apelin mRNA 和蛋白质水平升高与微血管密度增高和总生存率低均密切相关。Lv 等^[30]报道,Apelin-13 能通过 PAK1-cofilin 途径促进肺腺癌细胞迁移。Apelin 在人结肠腺瘤和腺癌中的表达明显高于正常组织。Apelin 可通过失活胱天蛋白酶依赖性通路,并降低多聚 ADP 核糖聚合酶(poly (ADP-ribose) polymerase)蛋白的降解,来保护 LoVo 细胞免于凋亡。Apelin 可作为治疗人类结肠腺瘤和腺癌潜在的 药物靶点^[31]。Apelin/APJ 在脑肿瘤的微血管增殖中明显上调^[32]。Apelin/APJ 在肝细胞癌(HCC)临床标本中的表达高于正常组织;且阻断 Apelin/APJ 信号传导,可明显抑制 HCC 的细胞生长^[33]。肿瘤细胞在转运过程中表现出的抗凋亡能力可被 Apelin/APJ 系统一定程度地拮抗。种种证据表明,Apelin 能够促进一些癌细胞的增殖和迁移且增强抗凋亡能力,而肿瘤细胞的快速增殖和迁移需要异常活跃的能量代谢。Warburg 等^[34]发现,肝癌细胞的糖酵解活性较正常肝细胞活跃,并且即使在有氧状态下,与正常细胞相比,肿瘤细胞也会优先进行糖酵解,而不是通过产能效率更高的氧化磷酸化途径为细胞生长获得能量,同时产生大量乳酸和少量 ATP,这种现象即为著名

的瓦尔博格效应(Warburg effect)。不仅如此,这个过程在为肿瘤细胞提供充足能量的同时,也为肿瘤细胞传递不断增殖的信号。随着肿瘤细胞糖酵解的加强,细胞内乳酸堆积,细胞内乳酸水平直接影响肿瘤的转移^[35],小鼠实验表明,当高转移性细胞糖酵解途径被抑制,其转移性会明显降低^[36]。尽管 Apelin 能够促进肿瘤细胞的增殖和迁移,但迄今为止,未有直接证据表明 Apelin/APJ 系统在肿瘤细胞能量代谢过程中的作用。根据之前我们对 Apelin/APJ 系统在能量代谢方面的研究,可以推测,Apelin/APJ 系统可通过调节其能量代谢来发挥促肿瘤细胞迁移、增殖和抗凋亡作用,从而参与肿瘤的发生与发展。Apelin/APJ 系统将成为潜在的肿瘤进展预后的重要生物学指标。抑制肿瘤的能量代谢也将成为肿瘤治疗的新思路,值得我们进一步研究。

3 问题与展望

Apelin 与其受体 APJ 在许多组织中的高表达已成为关注的焦点。不论是对骨骼肌的影响还是对葡萄糖和脂质代谢的作用,都说明 Apelin/APJ 系统在调节能量代谢过程中起到至关重要的作用,并具有组织选择性。另一方面,Apelin 具有促进肿瘤迁移、增殖和抗凋亡作用,虽然没有直接证据证明 Apelin 通过调控能量代谢调节肿瘤的发生发展,但 Apelin/APJ 系统作为分子靶标值得深入研究,Apelin/APJ 系统是否可通过调节能量代谢起到促肿瘤细胞迁移和增殖的作用。目前的诸多研究都表明,Apelin 与人体能量

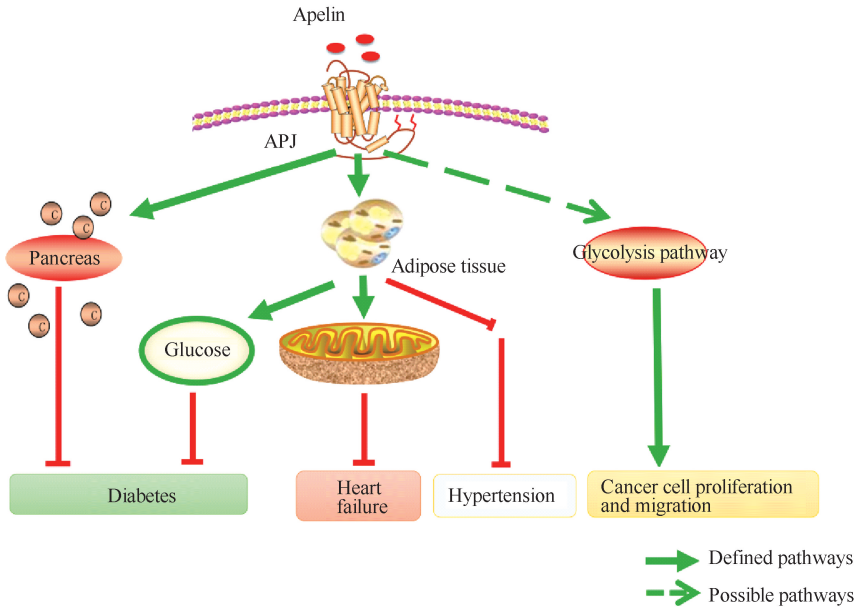


Fig. 1 Regulation of Apelin/APJ system on energy metabolic diseases

代谢过程密切相关,但其发挥作用的生物过程也相对复杂,值得进一步探究,比如其对血压的调控机制,以及对肿瘤发生发展过程中,其调节能量代谢的具体途径和机制。对于这些问题的继续研究,有利于为将来的研究指明方向,为肿瘤、糖尿病、肥胖症等疾病的治疗药物创新提供新的思路 (Fig. 1)。

参考文献 (References)

- [1] O'Dowd BF, Heiber M, Chan A, *et al.* A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11 [J]. *Gene*, 1993, **136** (1-2): 355-360
- [2] 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
- [3] Charo DN, Ho M, Fajardo G, *et al.* Endogenous regulation of cardiovascular function by apelin-APJ [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, **297** (5): H1904-1913
- [4] Szokodi I, Tavi P, Foldes G, *et al.* Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility [J]. *Circ Res*, 2002, **91** (5): 434-440
- [5] 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
- [6] Liu MQ, Chen Z, Chen LX. Endoplasmic reticulum stress: a novel mechanism and therapeutic target for cardiovascular diseases [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, **37** (4): 425-443
- [7] Katugampola SD, Maguire JJ, Matthewson SR, *et al.* [(125)I]-(Pyr(1))Apelin-13 is a novel radioligand for localizing the APJ orphan receptor in human and rat tissues with evidence for a vasoconstrictor role in man [J]. *Br J Pharmacol*, 2001, **132** (6): 1255-1260
- [8] De Falco M, De Luca L, Onori N, *et al.* Apelin expression in normal human tissues [J]. *In Vivo*, 2002, **16** (5): 333-336
- [9] Kleinz MJ, Davenport AP. Immunocytochemical localization of the endogenous vasoactive peptide apelin to human vascular and endocardial endothelial cells [J]. *Regul Pept*, 2004, **118** (3): 119-125
- [10] Wattanachanya L, Lu WD, Kundu RK, *et al.* Increased bone mass in mice lacking the adipokine apelin [J]. *Endocrinology*, 2013, **154** (6): 2069-2080
- [11] Son JS, Kim HJ, Son Y, *et al.* Effects of exercise-induced apelin levels on skeletal muscle and their capillarization in type 2 diabetic rats [J]. *Muscle Nerve*, 2017, **56** (6): 1155-1163
- [12] Bertrand C, Pignalosa A, Wanecq E, *et al.* Effects of dietary eicosapentaenoic acid (EPA) supplementation in high-fat fed mice on lipid metabolism and apelin/APJ system in skeletal muscle [J]. *PLoS One*, 2013, **8** (11): e78874
- [13] Attane 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 [J]. *Diabetes*, 2012, **61** (2): 310-320
- [14] Higuchi K, Masaki T, Gotoh K, *et al.* Apelin, an APJ receptor ligand, regulates body adiposity and favors the messenger ribonucleic acid expression of uncoupling proteins in mice [J]. *Endocrinology*, 2007, **148** (6): 2690-2697
- [15] Chen H, Zheng C, Zhang X, *et al.* Apelin alleviates diabetes-associated endoplasmic reticulum stress in the pancreas of Akita mice [J]. *Peptides*, 2011, **32** (8): 1634-1639
- [16] Castan-Laurell I, Dray C, Knauf C, *et al.* Apelin, a promising target for type 2 diabetes treatment? [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2012, **23** (5): 234-241
- [17] Than A, Cheng Y, Foh LC, *et al.* Apelin inhibits adipogenesis and lipolysis through distinct molecular pathways [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, **362** (1-2): 227-241
- [18] Yue P, Jin H, Xu S, *et al.* Apelin decreases lipolysis via G (q), G (i), and AMPK-dependent mechanisms [J]. *Endocrinology*, 2011, **152** (1): 59-68
- [19] Attane C, Daviaud D, Dray C, *et al.* Apelin stimulates glucose uptake but not lipolysis in human adipose tissue ex vivo [J]. *J Mol Endocrinol*, 2011, **46** (1): 21-28
- [20] Guo L, Li Q, Wang W, *et al.* Apelin inhibits insulin secretion in pancreatic beta-cells by activation of PI3-kinase-phosphodiesterase 3B [J]. *Endocr Res*, 2009, **34** (4): 142-154
- [21] Habchi M, Duvillard L, Cottet V, *et al.* Circulating apelin is increased in patients with type 1 or type 2 diabetes and is associated with better glycaemic control [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014, **81** (5): 696-701
- [22] 杨冬莲. 2 型糖尿病肾病患者血清 Apelin 水平的变化及其发生机制研究 [D]. 广西医科大学 (Yang DL. Study on the changes of serum Apelin level and its mechanism in patients with type 2 diabetic nephropathy [D]. Guangxi Med Univ), 2011
- [23] Li YR, Lian, Su HY, *et al.* Changes and significance of serum Apelin level in obese patients with type 2 diabetes [J]. *Guangxi Med J* (黎英荣, 连莲, 苏宏业, 等. 肥胖 2 型糖尿病患者血清 Apelin 水平的变化及其意义 [J]. 广西医学), 2009, **31** (5): 631-632
- [24] Sun GL. Study on the changes of serum Apelin level and its mechanism in patients with metabolic syndrome [D]. Guangxi Med Univ (孙桂丽. 代谢综合征患者血清 Apelin 水平的变化及其发生机制研究 [D]. 广西医科大学), 2010
- [25] Montazerifar F, Bakhshpour AR, Karajibani M, *et al.* Serum omentin-1, vaspin, and apelin levels and central obesity in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *J Res Med Sci*, 2017, **22**: 70
- [26] Schinzari F, Veneziani A, Mores N, *et al.* Beneficial effects of Apelin on vascular function in patients with general obesity [J]. *Hypertension*, 2017, **69** (5): 942-949
- [27] Alfaro C, Foussal C, Lairez O, *et al.* Transition from metabolic adaptation to maladaptation of the heart in obesity: role of apelin [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2015, **39** (2): 312-320
- [28] Wu H, Cheng XW, Hao C, *et al.* Regulation of apelin and its receptor expression in adipose tissues of obesity rats with hypertension and cultured 3T3-L1 adipocytes [J]. *Exp Anim*, 2014, **63** (2): 257-267
- [29] Berta J, Kenessey I, Dobos J, *et al.* Apelin expression in human non-small cell lung cancer: role in angiogenesis and prognosis [J]. *J Thorac Oncol*, 2010, **5** (8): 1120-1129
- [30] Lv D, Li L, Lu Q, *et al.* PAK1-cofilin phosphorylation mediates human lung adenocarcinoma cells migration induced by apelin-13 [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2016, **43** (5): 569-579
- [31] Picault FX, Chaves-Almagro C, Progetti F, *et al.* Tumour co-expression of apelin and its receptor is the basis of an autocrine loop involved in the growth of colon adenocarcinomas [J]. *Eur J Cancer*, 2014, **50** (3): 663-674
- [32] Kalin RE, Kretz MP, Meyer AM, *et al.* Paracrine and autocrine mechanisms of apelin signaling govern embryonic and tumor angiogenesis [J]. *Dev Biol*, 2007, **305** (2): 599-614
- [33] Muto J, Shirabe K, Yoshizumi T, *et al.* The apelin-APJ system induces tumor arteriogenesis in hepatocellular carcinoma [J]. *Anticancer Res*, 2014, **34** (10): 5313-5320
- [34] Warburg O, Wind F, Negelein E. The metabolism of tumors in the body [J]. *J Gen Physiol*, 1927, **8** (6): 519-530
- [35] Fischer K, Hoffmann P, Voelkl S, *et al.* Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells [J]. *Blood*, 2007, **109** (9): 3812-3819
- [36] Sottnik JL, Lori JC, Rose BJ, *et al.* Glycolysis inhibition by 2-deoxy-D-glucose reverts the metastatic phenotype in vitro and in vivo [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2011, **28** (8): 865-875