

· 论著 ·

2 型糖尿病患者血清 Apelin、Ang II 与颈动脉内膜中层厚度的相关性

张亚迪 孙卫华 吴晨辰 薛丽 张晓梅

蚌埠医学院第一附属医院内分泌科 233000

通信作者: 张晓梅, Email: zxm87517@163.com

【摘要】 目的 探讨 2 型糖尿病 (T2DM) 患者血清 Apelin、血管紧张素 II (Ang II) 水平与颈动脉内膜中层厚度 (CIMT) 的相关性。**方法** 选取 2018 年 1 月—2018 年 6 月于蚌埠医学院第一附属医院住院的 T2DM 患者 103 例, 根据 CIMT 分组, CIMT < 0.9 mm 为 NCIMT 组 ($n = 48$), CIMT > 0.9 mm 为 ACIMT 组 ($n = 55$), 另外选取 49 名同期健康体检者为正常对照组 (NC 组)。所有研究对象均计算体重指数、腰臀比; 记录收缩压、舒张压; 检测空腹血糖、HbA1c、总胆固醇、甘油三酯等生化指标。采用酶联免疫吸附法测定血清 Apelin、Ang II 浓度。比较 3 组之间上述指标的差异, 偏相关分析 Apelin 及 Ang II 的相关因素, logistic 二元回归分析 CIMT 的影响因素。**结果** 与 NC 组相比, NCIMT 组血清 Apelin 浓度升高, 与 ACIMT 组相比, NCIMT 组血清 Apelin 降低 ($F = 17.768, P < 0.01$)。与 NC 组相比, NCIMT 组血清 Ang II 浓度升高, 与 ACIMT 组相比, ACIMT 组血清 Ang II 浓度升高 ($F = 8.727, P < 0.01$)。偏相关分析显示, 血清 Apelin 浓度与腰围、腰臀比、总胆固醇、空腹血糖、HbA1c 呈正相关 ($r = 0.223, 0.238, 0.271, 0.227, 0.580, P$ 均 < 0.05); 血清 Ang II 浓度与收缩压、HbA1c、总胆固醇呈正相关 ($r = 0.190, 0.459, 0.267, P$ 均 < 0.05)。Logistic 二元回归分析显示, 年龄、HbA1c、Ang II 与 CIMT 呈正相关 ($OR = 1.087, 95\% CI: 1.033 \sim 1.145, P = 0.001; OR = 1.986, 95\% CI: 1.189 \sim 3.316, P = 0.009; OR = 1.021, 95\% CI: 1.009 \sim 1.033, P = 0.000$), 血清 Apelin 浓度和 CIMT 呈负相关 ($OR = 0.098, 95\% CI: 0.997 \sim 0.999, P = 0.004$)。**结论** 血清 Apelin 是 CIMT 增厚的保护因素, 血清 Ang II 是 CIMT 增厚的危险因素, 可能与 T2DM 患者动脉粥样硬化有关。

【关键词】 2 型糖尿病; Apelin; 颈动脉内膜中层厚度; 血管紧张素 II

基金项目: 蚌埠医学院研究生科研创新计划项目 (Byycx1842)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.04.001

Relationship between serum level of Apelin, Ang II and carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus Zhang Yadi, Sun Weihua, Wu Chenchen, Xue Li, Zhang Xiaomei. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233000, China

Corresponding author: Zhang Xiaomei, Email: zxm87517@163.com

【Abstract】 Objective To explore the relationship between serum level of Apelin, angiotensin (Ang) II and carotid intima-media thickness (CIMT) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Methods A total of 103 patients with T2DM admitted to the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College from January 2018 to June 2018 were selected. All patients were divided into two groups based on CIMT: CIMT < 0.9 mm (NCIMT group, $n = 48$) and CIMT > 0.9 mm (ACIMT group, $n = 55$). In addition, 49 healthy subjects underwent physical examination during the same time were selected as the normal control group (NC group, $n = 49$). Body mass index (BMI) and waist-hip ratio (WHR) were calculated; systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) were recorded; fasting glucose (FPG), HbA1c, total cholesterol (TC) and triglyceride (TG) were measured for all the selected individuals. Meanwhile, enzyme-like immunosorbent assay was used to determine fasting serum Apelin and Ang II levels. Differences of these indicators were compared among the three groups. The related factors of Apelin and Ang II were analyzed by Pearson correlation analysis, and the influential factors of CIMT were analyzed by logis-

tic binary regression. **Results** Compared with NC group, serum level of Apelin in NCIMT group was increased; compared with ACIMT group, serum level of Apelin in NCIMT group was decreased ($F=17.768$, $P<0.01$). Compared with NC group, serum level of Ang II was increased in NCIMT group, and compared with ACIMT group, serum level of Ang II was increased in ACIMT group ($F=8.727$, $P<0.01$). Pearson correlation analysis showed that serum level of Apelin was positively correlated with waist circumference, WHR, TC, FPG and HbA1c ($r=0.223, 0.238, 0.271, 0.227, 0.580$, respectively, all $P<0.05$). Serum level of Ang II was positively correlated with SBP, HbA1c and TC ($r=0.190, 0.459, 0.267$, all $P<0.05$). Logistic binary regression analysis showed that age, HbA1c and Ang II were positively correlated with CIMT ($OR=1.087$, 95% $CI: 1.033-1.145$, $P=0.001$; $OR=1.986$, 95% $CI: 1.189-3.316$, $P=0.009$; $OR=1.021$, 95% $CI: 1.009-1.033$, $P=0.000$), while Apelin was negatively correlated to CIMT ($OR=0.098$, 95% $CI: 0.997-0.999$, $P=0.004$). **Conclusion** Serum Apelin is a protective factor for CIMT, and Ang II is a risk factor for CIMT and may be associated with the development of atherosclerosis in patients with T2DM.

[Key words] Type 2 diabetes mellitus; Apelin; Carotid intima-media thickness; Angiotensin II

Fund program: Research and Innovation Project for Graduate Students of Bengbu Medical College (Byyex1842)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.04.001

糖尿病是由多病因引起的以慢性高血糖为特征的代谢性疾病。糖尿病大血管病变主要是指中等以上动脉发生的动脉粥样硬化(AS),是糖尿病患者致残、致死的主要原因,其发病机制尚未明确。AS不仅是简单脂质积累的过程,内皮功能障碍以及炎症反应等因素也与其发生、发展密切相关^[1-2]。

Apelin 是一种新型的脂肪因子,广泛分布于体内^[3]。其在糖尿病微血管病变中通过增强肾小球内皮细胞的增殖、迁移和趋化作用,从而促进血管生成,增加肾小球内皮细胞的通透性,促进白蛋白尿的发生^[4]。在糖尿病视网膜病变中,Apelin 能促进视网膜内皮细胞增殖、迁移及非血管性血管重建,加重视网膜病变^[5]。因此,Apelin 可能会通过影响内皮细胞功能参与糖尿病 AS 的发生、发展。颈动脉内膜中层厚度(CIMT)作为早期 AS 标志,是大血管病变的常用指标。本研究分析了血清 Apelin、血管紧张素(Ang)II 水平与 CIMT 的相关性及可能的影响因素,以期对 2 型糖尿病(T2DM)大血管病变的防治提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2018 年 1 月—2018 年 6 月于蚌埠医学院第一附属医院住院的 T2DM 患者共 103 例,所有入选者均符合 1999 年 WHO 的 T2DM 分型诊断标准^[6]。根据 CIMT 分组, CIMT <0.9 mm 为 NCIMT 组,共 48 例,男 23 例,女 25 例,平均年龄(49.61 ± 14.07)岁; CIMT ≥ 0.9 mm 为 ACIMT 组,共

55 例,男 25 例,女 30 例,平均年龄(53.87 ± 12.31)岁。另外,选取蚌埠医学院第一附属医院同期健康体检者 49 名为健康对照组(NC 组),其中男 23 名,女 26 名,平均年龄(44.36 ± 13.78)岁,NC 组均行颈动脉彩色超声排除颈动脉内膜病变。排除标准:合并糖尿病急性并发症者;恶性肿瘤患者;半年内有手术创伤史者;严重的感染者;肝、肾功能异常者;吸烟、饮酒史者。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料 所有入选对象均登记性别、年龄, T2DM 患者询问病程;测量身高、体重、腰围、臀围,计算体重指数、腰臀比;测量血压时,应至少测量 2 次,间隔 1~2 min,若差别 ≤ 5 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa),则取 2 次测量的平均值;若差别 > 5 mmHg,应再次测量,取 3 次测量的平均值。

1.2.2 生化指标检测 所有入选对象禁食 10~12 h,次日清晨采肘静脉血,分别测定空腹血糖、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、HbA1c 等。

1.2.3 血清 Apelin、Ang II 浓度测定 使用 EDTA 抗凝管抽取 3 ml 静脉血,立即以 1 000 r/min ($r=10$ cm)离心 20 min,将分离的血清置于 -80°C 保存,待测定时将所有标本置于 37°C 恒温水槽中复融,使用武汉伊莱瑞特生物科技有限公司 Apelin、Ang II 试剂盒,采用 ELISA 法检测。

1.2.4 CIMT 测量 均由同一名医师操作,使用美

国 PHILIPS-IU22 彩色超声诊断仪进行动脉检测,探头频率 10 MHz。分别检测颈总动脉、分叉部、颈内动脉 3 个部位动脉内膜厚度。

CIMT 定义为腔内膜交界面至外膜上层之间的距离,以后壁值为标准,共测量 6 个点,取平均值为 CIMT 值。据《中国高血压防治指南》(2010 年版),以 CIMT > 0.9 mm 为内膜增厚标准^[7]。

1.3 统计学处理 应用 SPSS24.0 软件进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,对于符合正态分布的计量资料多组间样本均数比较采用单因素方差分析,计数资料用率表示,采用 χ^2 检验比较其差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。使用偏相关分析血清 Apelin、Ang II 水平与其他指标的相关性。采用 logistic 二元回归分析 CIMT 增厚的影响因素。

2 结果

2.1 各组一般资料与生化指标比较 各组性别、年龄、体重、甘油三酯、HDL-C 差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。与 NC 组相比,NCIMT 组和 ACIMT 组 体重指数、腰围、臀围、腰臀比、舒张压、总胆固

醇、LDL-C、空腹血糖、HbA1c 升高 (P 均 < 0.05); 与 NCIMT 组相比,ACIMT 组尿素、肌酐、尿酸、HbA1c、总胆固醇、LDL-C、收缩压升高 (P 均 < 0.05),见表 1。

2.2 血清 Apelin、Ang II 水平比较 与 NC 组相比,NCIMT 组血清 Apelin 水平升高 ($P < 0.01$); 与 ACIMT 组相比,NCIMT 组 Apelin 水平降低 ($P < 0.01$)。与 NC 组相比,血清 Ang II 水平在 NCIMT 组及 ACIMT 组递增 ($P < 0.01$),见表 1。

2.3 Apelin、Ang II 与其他指标的相关分析 将性别、年龄纳入控制变量,各组 Apelin、Ang II 水平分别与各临床生化指标进行偏相关分析,结果显示,血清 Apelin 水平与腰围、腰臀比、空腹血糖、总胆固醇、HbA1c 呈正相关(表 2)。血清 Ang II 水平与收缩压、总胆固醇、HbA1c 呈正相关(表 3)。

2.4 Logistic 二元回归分析 CIMT 的影响因素 以 CIMT 为因变量,以各项指标为自变量,行 logistic 二元回归分析,结果显示,Apelin 是 CIMT 增厚的保护因素 ($P < 0.05$),年龄、HbA1c、Ang II 是 CIMT 增厚的危险因素(表 4)。

表 1 各组一般资料及生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	男/女	年龄(岁)	病程(年)	体重(kg)	BMI(kg/m ²)	
NC 组	49	23/26	44.36 ± 13.78		65.10 ± 12.42	23.33 ± 4.19	
NCIMT 组	48	23/25	49.61 ± 14.07	8.00 ± 6.65	71.05 ± 11.64	26.02 ± 3.50 ^a	
ACIMT 组	55	25/30	53.87 ± 12.31	10.58 ± 7.62 ^c	70.11 ± 11.22	26.37 ± 3.76 ^b	
<i>F</i> 值		0.755	1.214	35.217	2.488	7.591	
<i>P</i> 值		0.472	0.058	0.000	0.058	0.001	
组别	例数	腰围(cm)	臀围(cm)	腰臀比	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	
NC 组	49	83.85 ± 9.95	95.95 ± 7.67	0.87 ± 0.05	124.90 ± 7.21	68.33 ± 7.55	
NCIMT 组	48	96.74 ± 10.31 ^b	101.26 ± 7.95 ^a	0.95 ± 0.06 ^b	122.61 ± 21.75	79.29 ± 11.92 ^b	
ACIMT 组	55	98.47 ± 10.63 ^b	101.44 ± 8.66 ^a	0.97 ± 0.72 ^b	135.36 ± 24.07 ^{ac}	77.40 ± 17.40 ^a	
<i>F</i> 值		24.102	5.879	28.602	5.179	7.718	
<i>P</i> 值		0.000	0.004	0.000	0.007	0.001	
组别	例数	尿酸(mmol/L)	肌酐(μmol/L)	尿素(mmol/L)	Apelin(ng/L)	Ang II(ng/L)	
NC 组	49	351.31 ± 91.93	72.38 ± 11.65	4.94 ± 1.17	2 031.88 ± 389.04	94.56 ± 35.28	
NCIMT 组	48	270.83 ± 106.70 ^a	58.26 ± 27.34 ^a	5.45 ± 2.97	2 483.43 ± 345.22 ^a	112.23 ± 38.31 ^a	
ACIMT 组	55	323.77 ± 105.40 ^c	79.77 ± 52.94 ^c	7.05 ± 3.49 ^{ac}	2 243.98 ± 419.35 ^{bc}	125.82 ± 35.03 ^{bc}	
<i>F</i> 值		5.986	3.483	6.606	17.768	8.727	
<i>P</i> 值		0.003	0.034	0.002	0.000	0.000	
组别	例数	甘油三酯(mmol/L)	总胆固醇(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	空腹血糖(mmol/L)	HbA1c(%)
NC 组	49	1.69 ± 0.73	4.02 ± 0.79	2.42 ± 0.63		6.00 ± 0.58	5.28 ± 0.32
NCIMT 组	48	2.64 ± 3.54	4.80 ± 1.55 ^a	2.54 ± 0.47 ^a	1.06 ± 0.35	10.15 ± 3.34 ^b	10.36 ± 2.79 ^b
ACIMT 组	55	5.14 ± 1.42	5.59 ± 1.24 ^{ac}	3.27 ± 1.19 ^{ac}	0.99 ± 0.28	11.21 ± 2.73 ^{bc}	11.21 ± 2.73 ^{bc}
<i>F</i> 值		1.752	13.080	4.909	0.853	21.005	79.470
<i>P</i> 值		0.178	0.000	0.009	0.359	0.000	0.000

注: BMI: 体重指数; LDL-C: 低密度脂蛋白-胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白-胆固醇; Ang II: 血管紧张素 II; NC 组: 健康对照组; NCIMT 组: 颈动脉内膜未增厚组; ACIMT 组: 颈动脉内膜增厚组; 1 mmHg = 0.133 kPa; 与 NC 组相比, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$; 与 NCIMT 组相比, ^c $P < 0.05$

表 2 血清 Apelin 与各项临床指标的相关性分析

统计值	病程(年)	BMI(kg/m ²)	腰围(cm)	臀围(cm)	腰臀比	收缩压(mmHg)
<i>r</i> 值	0.102	0.178	0.223	0.107	0.238	0.121
<i>P</i> 值	0.267	0.052	0.014	0.247	0.009	0.283

统计值	舒张压 (mmHg)	总胆固醇 (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	肌酐 (μmol/L)	尿酸 (mmol/L)	空腹血糖 (mmol/L)	HbA1c (%)
<i>r</i> 值	0.156	0.271	0.033	0.066	-0.039	0.227	0.580
<i>P</i> 值	0.167	0.021	0.782	0.488	0.681	0.043	0.000

注: BMI: 体重指数; LDL-C: 低密度脂蛋白-胆固醇; 1 mmHg = 0.133 kPa

表 3 血清 Ang II 与各项临床指标的相关性分析

统计值	病程(年)	BMI(kg/m ²)	腰围(cm)	臀围(cm)	腰臀比	收缩压(mmHg)
<i>r</i> 值	0.105	0.113	0.106	0.004	0.164	0.190
<i>P</i> 值	0.386	0.352	0.383	0.977	0.175	0.016

统计值	舒张压 (mmHg)	总胆固醇 (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	肌酐 (μmol/L)	尿酸 (mmol/L)	空腹血糖 (mmol/L)	HbA1c (%)
<i>r</i> 值	0.044	0.267	0.079	0.138	0.079	0.232	0.478
<i>P</i> 值	0.719	0.045	0.515	0.254	0.516	0.053	0.000

注: BMI: 体重指数; LDL-C: 低密度脂蛋白-胆固醇; Ang II: 血管紧张素 II; 1 mmHg = 0.133 kPa

表 4 CIMA 影响因素的 logistic 二元回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	P 值	OR 值	95% CI
Apelin(ng/L)	-0.053	0.188	8.195	0.004	0.998	0.997 ~ 0.999
年龄(岁)	0.084	0.026	10.234	0.001	1.087	1.033 ~ 1.145
HbA1c(%)	0.686	0.262	6.875	0.009	1.986	1.189 ~ 3.316
Ang II(ng/L)	0.021	0.006	12.669	0.000	1.021	1.009 ~ 1.033

注: CIMA: 颈动脉内膜中层厚度; Ang II: 血管紧张素 II

3 讨论

AS 是糖尿病大血管病变的主要病理特征, 而 CIMA 是 AS 的标志, 是评估糖尿病患者是否合并大血管病变的主要指标^[8]。Apelin 是从牛的胃中提取的生物活性肽, 主要参与机体的血压调节、血管形成、高血糖以及神经系统等多种生理过程^[9]。APJ 系统是 Apelin 的受体, 是一种具有 7 个跨膜结构域的 G 蛋白耦联受体, 其与 Ang II 的 1 型受体(AT1) 具有 31% 的同源性^[10]。肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS) 主要作用于肾脏、心血管等器官, 在人体水电解质的平衡、调节心血管功能及靶器官损伤中有重要作用^[11]。Ang II 在 RAAS 中是生物活性最强的分子, 其发挥作用需要与受体结合, 具有强烈的收缩血管功能^[12]。

本研究显示, 与 NC 组相比, T2DM 患者血清 Apelin 水平升高。与现有研究结果一致, 该研究表明 T2DM 患者血清 Apelin 浓度高于正常对照组, 且与 HbA1c 呈负相关; Apelin 可能在 T2DM 患者 AS 中发挥作用, 但作用机制尚不明确^[13]。糖尿病初期患者血清 Apelin 的表达代偿性增加, Apelin 具有抗炎、抑

制免疫反应的作用^[14]。一方面, 肿瘤坏死因子(TNF)- α 作为炎症因子, 可以直接损伤血管内皮细胞, 使血管通透性增加, 诱发血栓形成, 从而引起 AS^[15]。Apelin 能够通过抑制炎症因子如 TNF- α 和白细胞介素 1 β 的表达, 有效抑制 AS 斑块的形成^[16]。另一方面, 内膜泡沫细胞的形成是早期 AS 的特征性病理改变, 研究表明, Apelin-13 可以通过促进细胞内胆固醇外流, 减少泡沫细胞的形成, 从而减少 AS 的发生^[17]。

本研究结果还显示, Ang II 可能参与 T2DM 患者 AS 的发生、发展。与 NC 组相比, NCIMA 组及 ACIMA 组 Ang II 表达均升高, 主要原因可能是 Ang II 能诱导内皮表达的 NADPH 氧化酶与腺苷 A_{2A} 受体结合, 通过激活细胞外信号调节激酶 1/2 信号通路、p38 丝裂原活化蛋白激酶信号通路和丝氨酸/苏氨酸激酶信号通路的磷酸化, 造成大量活性氧簇在内皮细胞堆积, 产生氧化应激反应, 损伤内皮细胞^[18]。

本研究中, 与 NCIMA 组相比, ACIMA 组 Apelin 表达反而下降, 可能是随着 T2DM 患者病程的发展, Apelin 的表达从过度代偿到失代偿导致。也有研究

提出 Apelin-血管紧张素转换酶2-Ang(1-7)轴,认为 Apelin可以通过抑制载脂蛋白 E 基因敲除小鼠体内的 Ang II/AT1 活性,延缓 AS 的发生^[19]。在糖尿病发展的后期失代偿, Apelin 表达下降,从而抑制 Ang II/AT1 活性的作用减弱,故促进了 AS 的发展。关于 Apelin 在 T2DM 患者 AS 中的具体分子机制仍需进一步研究。

本研究中相关分析结果显示,血清 Apelin 浓度与腰围、腰臀比、总胆固醇、空腹血糖、HbA1c 呈正相关。血清 Ang II 浓度与收缩压、总胆固醇、HbA1c 呈正相关。Logistic 回归分析显示,年龄、HbA1c、Ang II 是 CIMT 增厚的危险因素,血清 Apelin 是 CIMT 增厚的保护因素。

综上所述,Apelin 能够抑制 T2DM 患者 CIMT 增厚,是一种保护因素; Ang II 能够促进 T2DM 患者 CIMT 增厚,是一种危险因素,与 Apelin 之间可能具有拮抗作用,共同参与 T2DM 患者 AS 的发生、发展。此外, T2DM 患者血清 Apelin 水平降低可能是糖尿病发生大血管病变的一个预测因子。

参 考 文 献

- [1] Rossi G, American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. Recent Prog Med, 2010, 101(7-8): 274-276.
- [2] Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes[J]. Circulation, 1995, 91(11): 2844-2850.
- [3] 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. DOI:10.1006/bbrc.1998.9489.
- [4] Zhang BH, Wang W, Wang H, et al. Promoting effects of the adipokine, apelin, on diabetic nephropathy[J]. PLoS One, 2013, 8(4): e60457. DOI:10.1371/journal.pone.0060457.
- [5] McKenzie JA, Fruttiger M, Abraham S, et al. Apelin is required for non-neovascular remodeling in the retina[J]. Am J Pathol, 2012, 180(1): 399-409. DOI:10.1016/j.ajpath.2011.09.035.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(10): 447-498. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2014.10.020.
- [7] 刘力生, 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. 中华高血压杂志, 2011, 39: 701-734. DOI:10.16439/j.cnki.1673-7245.2011.08.009.
- [8] Bartman W, Pierzchała K. Clinical determinants of carotid intima-media thickness in patients with diabetes mellitus type 2[J]. Neurol Neurochir Pol, 2012, 46(6): 519-528.
- [9] 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. DOI:10.1210/en.2004-1427.
- [10] O'Carroll AM, Lolait SJ, Harris LE, et al. The apelin receptor APJ: journey from an orphan to a multifaceted regulator of homeostasis[J]. J Endocrinol, 2013, 219(1): R13-R35. DOI:10.1530/JOE-13-0227.
- [11] Remuzzi G, Perico N, Macia M, et al. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in the progression of chronic kidney disease[J]. Kidney Int Suppl, 2005, (99): S57-S65. DOI:10.1111/j.1523-1755.2005.09911.x.
- [12] Zhuo JL, Li XC. New insights and perspectives on intrarenal renin-angiotensin system: focus on intracrine/intracellular angiotensin II[J]. Peptides, 2011, 32(7): 1551-1565. DOI:10.1016/j.peptides.2011.05.012.
- [13] 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. DOI:10.1111/cen.12404.
- [14] Pitkin SL, Maguire JJ, Bonner TI, et al. International union of basic and clinical pharmacology. LXXIV. Apelin receptor nomenclature, distribution, pharmacology, and function[J]. Pharmacol Rev, 2010, 62(3): 331-342. DOI:10.1124/pr.110.002949.
- [15] 龙隆, 张雄, 王丽娟. 脑动脉粥样硬化性狭窄与代谢综合征相关性研究进展[J]. 中国脑血管病杂志, 2015, 12(1): 47-50. DOI:10.3969/j.issn.1672-5921.2015.01.015.
- [16] 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.
- [17] Liu XY, Lu Q, Ouyang XP, et al. Apelin-13 increases expression of ATP-binding cassette transporter A1 via activating protein kinase C α signaling in THP-1 macrophage-derived foam cells[J]. Atherosclerosis, 2013, 226(2): 398-407. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2012.12.002.
- [18] Thakur S, Du J, Hourani S, et al. Inactivation of adenosine A_{2A} receptor attenuates basal and angiotensin II-induced ROS production by Nox2 in endothelial cells[J]. J Biol Chem, 2010, 285(51): 40104-40113. DOI:10.1074/jbc.M110.184606.
- [19] Sato T, Suzuki T, Watanabe H, et al. Apelin is a positive regulator of ACE2 in failing hearts[J]. J Clin Invest, 2013, 123(12): 5203-5211. DOI:10.1172/JCI69608.

(收稿日期:2019-02-08)

(本文编辑:刘欣)