

DOI: 10.13376/j.cblls/2018087

文章编号: 1004-0374(2018)07-0739-07

Apelin/APJ调节鱼类摄食的研究进展

唐妮, 王书瑶, 齐锦雯, 吴源冰, 李志琼*

(四川农业大学动物科技学院, 成都 611130)

摘要: Apelin 是 1998 年首次从牛胃分泌物中提取出的 APJ 的内源性配体, Apelin 及其受体 APJ 广泛分布于动物中枢和外周组织中。Apelin 通过与受体 APJ 结合, 不仅参与血压调节、痛觉调节、体液平衡和细胞凋亡等多种生理过程, 还在动物摄食调控和胃肠道运动调节中发挥重要作用。目前, 关于 Apelin 调控摄食的作用还存在争议。现依据 Apelin 和 APJ 在哺乳动物和鱼类的研究进展, 阐述 Apelin 及 APJ 的结构、组织分布和对动物摄食的调控及其机制, 以期为其在鱼类摄食调控方面的研究提供参考。

关键词: Apelin; APJ; 鱼类; 摄食; 食欲因子

中图分类号: S917.4 **文献标志码:** A

The research progress of Apelin/APJ in regulation of fish feeding

TANG Ni, WANG Shu-Yao, QI Jin-Wen, WU Yuan-Bing, LI Zhi-Qiong*

(College of Animal Science and Technology, Sichuan Agricultural University, Chengdu 611130, China)

Abstract: Apelin firstly extracted from bovine gastric secretion in 1998 is an endogenous ligand for APJ. Apelin and its receptor APJ are widely distributed in animal central and peripheral tissues. Apelin via binding to receptor APJ not only participates in various physiological processes such as blood pressure regulation, pain modulation, humoral balance and apoptosis, but also plays an important role in animal feeding regulation and gastrointestinal motility. At present, the role of Apelin in regulating food intake is still controversial. Therefore, this paper for providing reference for the research on the regulation of fish feeding, reviews the structure, tissue distribution pattern, the feeding regulation function and mechanism of Apelin and APJ based upon the research progress of Apelin and APJ in mammals and fish.

Key words: Apelin; APJ; fish; food intake; appetite factor

摄食主要由中枢神经系统和外周组织通过整合食欲信号进行调控对保持机体内环境稳定、维持正常生命活动和促进生长具有重要意义^[1-2]。增食欲因子和减食欲因子在摄食调控网络中扮演着重要的角色^[3-4]。目前, 在哺乳动物中, 一系列与摄食调控相关的食欲调节因子已被分离, 其中增食欲因子有神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY)^[3]、刺鼠相关蛋白 (agouti-related protein, AGRP)^[5]、增食欲素 (orexin)^[6] 等, 减食欲因子有阿黑皮素原 (proopiomelanocortin, POMC)^[7]、可卡因-安非他明调节转录肽 (cocaine-amphetamine-regulated transcript, CART)^[8]、胆囊收缩素 (cholecystokinin, CCK)^[9]、肽 YY (peptide YY, PYY)^[10]、促肾上腺皮质激素释放因子 (corticotropin-

releasing factor, CRF)^[11] 和瘦素 (leptin)^[12] 等。

1993 年, O'Dowd 等^[13] 在人类中发现一种新的 G 蛋白耦联受体, 其基因序列和血管紧张素 II 受体 1 有 40%~50% 的同源性, 被命名为血管紧张素受体相关蛋白 J 受体 (angiotensin receptor-related protein J receptor, APJ)。此后, APJ 相继在小鼠^[14]、大鼠^[15]、猕猴^[16] 等多种哺乳动物及非洲爪蟾 (*Xenopus laevis*)^[17]、牛蛙 (*Lithobates catesbeiana*)^[18] 等两栖动物中被发现。直到 1998 年, Tatomoto 等^[19] 首次从牛胃分泌物中提取出了 APJ 的内源性配体

收稿日期: 2018-01-31; 修回日期: 2018-04-08

*通信作者: E-mail: lizhiqiong454@163.com

Apelin。此后,学者们从大鼠^[20]和小鼠^[14]等哺乳动物、壁蜥等爬行类、非洲爪蟾^[21]和牛蛙^[22]等两栖类均克隆得到了 Apelin 基因。目前,关于鱼类 Apelin 基因的克隆报道仅见于 7 种鱼类,包括斑马鱼 (*Danio rerio*)^[23]、金鱼 (*Carassius auratus*)^[24]、齐口裂腹鱼 (*Prenant's schizothoracin*)^[25]、红腹锯脂鲤 (*Red bellied*)^[26]、珠光拟梳唇隆头鱼 (*Tautogolabrus adspersus*)^[27]、短盖肥脂鲤 (*Piaractus brachypomus*)^[28] 和西伯利亚鲟 (*Acipenser baerii*)^[29], 而鱼类 APJ 的报道仅见于斑马鱼^[23]与齐口裂腹鱼^[25]。此外,关于其他鱼类 Apelin 与 APJ 尚不清楚,有待进一步研究。

Apelin 及其受体 APJ 广泛分布于动物中枢神经系统和外周组织中,暗示其具有多种生物学功能。近年来,越来越多的研究表明 Apelin 能参与动物摄食调节^[24-25, 30-33]、胃肠道运动^[34-37]、血压调节^[38-40]、痛觉调节^[41-43]和体液平衡^[44-45]等生理过程。本文就 Apelin/APJ 的结构、组织分布及调节鱼类摄食的作用作一综述。

1 Apelin和APJ的结构

1.1 Apelin的结构

在人类^[46]、小鼠^[46]和非洲爪蟾^[21]等物种中, Apelin 基因均包含 3 个外显子和 2 个内含子,编码区 (coding sequence, CDS) 均编码 77 个氨基酸,氨基酸序列十分保守。与哺乳动物类似,鱼类 Apelin 基因也由 3 个外显子和 2 个内含子组成, CDS 编码 77 个氨基酸。将多个物种 Apelin 氨基酸序列进行比对发现,斑马鱼、金鱼和齐口裂腹鱼 Apelin 氨基酸序列与哺乳动物的一致性较低,仅 30.4%~52.0%。有趣的是,最近的报道显示,哺乳动物和西伯利亚鲟 Apelin 氨基酸序列一致性高达 95%,这可能与鲟鱼特殊的进化地位相关。硬骨鱼类在 3.2 亿~3.5 亿年前发生基因组复制,鲟鱼在三叠纪时代(2 亿~2.5 亿年前)才出现,而一些鱼类特有的全基因组发生时间更晚^[47-49]。这可能部分解释了为什么西伯利亚鲟鱼 Apelin 氨基酸序列与其他鱼类差异较大。此外, Apelin 氨基酸序列的相似性是否暗示其可能具有一些相似的生物学功能,这都值得关注。总的来说,除了鲟鱼以外,鱼类 Apelin 氨基酸一致性较高,如与斑马鱼相比,齐口裂腹鱼和金鱼 Apelin 氨基酸序列一致性达 97.1% 和 95.1%^[25]。

Apelin 的原前体肽均包含 77 个氨基酸, N 末端的 1~22 个氨基酸为信号肽序列, C 末端含具有生物活性的序列及与 APJ 受体特异性结合的区域,

且 C 末端的 13 个氨基酸 (65~77) 在各物种间高度保守^[50]。通过内源性肽链内切酶剪切可得到不同长度的 Apelin 片断: Apelin-13、Apelin-16、Apelin-17、Apelin-19 和 Apelin-36。其中, Apelin-13 和 Apelin-36 是体内最主要的具有内分泌功能的剪切产物,且 Apelin-13 通过 N 端谷氨酸化可得到 [pGlu] Apelin-13, 有较高的稳定性^[46, 51]。有研究显示,短肽 Apelin-13 的生物活性较长肽 Apelin 强^[52]。此外,活性 Apelin 多肽可以被血管紧张素转换酶 2 酶切,生成无活性的多肽片段^[53]。

1.2 APJ的结构

APJ 基因定位于不同染色体,在不同物种中其 CDS 编码的氨基酸数量存在差异。人类 APJ 基因定位于第 11 号染色体长臂,只有 1 个外显子, CDS 编码 380 个氨基酸^[13]。大鼠 APJ 基因定位于三号染色体的长臂, CDS 编码 377 个氨基酸^[54]。然而,非洲爪蟾 APJ 基因具有两种亚型,即 APJ-a 和 APJ-b。APJ-a CDS 长度为 1 088 bp, APJ-b CDS 长度为 1 091 bp, 两者均编码 353 个氨基酸^[22]。迄今为止,关于鱼类 APJ 的报道仅见于斑马鱼和齐口裂腹鱼。在斑马鱼中,学者们发现 APJ 基因存在 APJ-a 和 APJ-b 两个亚型, APJ-a 编码 363 个氨基酸, APJ-b 编码 359 个氨基酸^[23]。然而,在齐口裂腹鱼上仅发现了一种 APJ, CDS 编码 359 个氨基酸^[25]。其他鱼类 APJ 是否存在亚型,如果存在亚型,不同亚型是否与不同的生物学功能密切相关,都有待进一步研究。

APJ 氨基酸序列在哺乳动物中较为保守,然而鱼类 APJ 氨基酸序列一致性较低。以齐口裂腹鱼为例,其 APJ 与爬行类、鸟类、哺乳动物的 APJ 相比,则只有 42.3%~52.9% 的一致性^[25]。与其他 G 蛋白耦联受体类似, APJ 蛋白也有 7 个疏水性跨膜域^[13]。APJ 与血管紧张素 II (angiotensin, Ang II) 的 I 型受体 (AT1) 相似,有 115 个氨基酸残基 (30%) 相同,在跨膜区一致性为 54%。APJ 蛋白的 N 末端第 11~20 位氨基酸残基是其与配体 Apelin 相互作用的位点,对于 APJ 受体功能的实现至关重要^[55]。

综上,已有的报道显示,哺乳动物 Apelin 与 APJ 基因结构相对保守,而除了西伯利亚鲟鱼以外,其他鱼类 Apelin 与 APJ 与哺乳动物差异较大,而鱼类之间一致性较高。

2 Apelin和APJ的组织分布

2.1 Apelin的组织分布

Apelin 广泛分布于人和鼠的中枢神经系统和外

周组织中。Apelin mRNA 在人类下丘脑、杏仁核、小脑、大脑皮层和海马体等中枢神经系统中均有表达,其中脊髓中的表达量最高,而心脏、肝脏和肠道等外周组织中也有表达。与人类相似,大鼠 Apelin 同样分布广泛,并且全脑中 Apelin mRNA 表达量均高于外周组织^[50,56]。

与哺乳动物类似,鱼类 Apelin 也广泛分布于中枢神经系统 and 外周组织。迄今为止,关于鱼类 Apelin 组织分布的研究仅见于金鱼、齐口裂腹鱼、红腹锯脂鲤、珠光拟梳唇隆头鱼、短盖肥脂鲤和西伯利亚鲟,而其他鱼类中尚无报道。在金鱼中, Volkoff 和 Wyatt^[24] 利用半定量 RT-PCR 检测不同脑区与外周组织中 Apelin mRNA 的表达情况,发现 Apelin mRNA 在视顶盖、丘脑、后脑、小脑、嗅球和下丘脑等不同脑区以及垂体有表达,在肠道、性腺、脾、肾、肝、肌肉、心和鳃等外周组织也均有表达。在红腹锯脂鲤中, Volkoff^[26] 发现, Apelin mRNA 在中枢神经系统视顶盖、下丘脑、延髓表达量较高;外周组织中,肠、胃、幽门盲囊和肝脏等均有表达,其中心脏和脾脏中表达量较高。在齐口裂腹鱼上, Lin 等^[25] 利用 RT-PCR 检测发现, Apelin mRNA 广泛存在于中枢和外周组织中,其中,在中枢神经系统中下丘脑表达量较高,而垂体表达量较低;在外周组织中,心脏表达量最高。在珠光拟梳唇隆头鱼中, Hayes 和 Volkoff^[27] 发现,脑、肠道、肝、心、脾和肾等组织中均有 Apelin mRNA 的表达,脑中的表达量最高,而肠道中的表达量相对较低,尤其是中肠。在短盖肥脂鲤 (*Piaractus brachypomus*) 中, Volkoff^[28] 发现, Apelin mRNA 在中枢神经系统嗅球、端脑和下丘脑高表达;其在胃、幽门、肠道和肝等外周组织中也有表达,而肠道的表达量较高。在西伯利亚鲟中, Hao 等^[29] 发现, Apelin mRNA 在全脑中表达量最高,其次是脾、肾和胃,而食道、幽门盲囊、十二指肠、瓣肠和直肠等组织中也均有表达。以上这些研究结果的差异可能是由实验检测方法以及物种之间的差异所造成,而其他鱼类中 Apelin 组织表达模式是否类似还有待进一步研究。

总的来说, Apelin 在动物的中枢神经系统和外周组织中广泛分布,提示 Apelin 可能具有多种生物学功能。在鱼类中, Apelin 在脑和胃肠道中均有分布,而脑和胃肠道又是摄食调节中的重要场所,暗示 Apelin 可能在摄食调控中发挥十分重要的作用。

2.2 APJ的组织分布

APJ 广泛分布于人和鼠的中枢神经系统和外周组织中。Medhurst 等^[50] 通过 RT-PCR 检测了 APJ 在人和大鼠中的组织分布,发现 APJ mRNA 广泛分布于人类和大鼠的杏仁核、尾状核、小脑、大脑皮层、海马体、下丘脑和脊髓等脑组织以及心脏、肝脏、肠道和胃等外周组织;此外,全脑中 APJ 的表达量高于外周组织,而外周组织中的心脏和脾脏 APJ 表达量相对较高。

在鱼类中,关于 APJ 组织分布的研究仅见于齐口裂腹鱼。2014 年, Lin 等^[25] 通过 RT-PCR 检测了 APJ mRNA 在齐口裂腹鱼中的分布,发现其在中枢神经系统中下丘脑中表达量较高,垂体相对较低;而在外周组织中,心、脾、眼、中肾和肠道等组织均有表达,其中心脏和脾脏的表达量最高。迄今为止,关于鱼类 APJ 组织分布的研究报道十分缺乏,有待进一步研究。总的来说, APJ 作为 Apelin 的受体广泛分布于中枢及外周组织中,表明 Apelin 可能与不同组织中的 APJ 受体结合,从而发挥多种生物学功能。

3 Apelin与动物摄食及其调节机制

除了调节动物摄食和胃肠运动以外, Apelin 还具有多种生物学作用,包括调节血压、调节痛觉、调节体液平衡和抑制细胞氧化等,本文主要关注 Apelin 在动物摄食调节中的作用。

3.1 不同喂养策略对 Apelin/APJ 的影响

越来越多的研究证实,在不同的喂养策略下, Apelin 和 APJ 在组织中的表达模式存在差异。Clarke 等^[30] 的研究结果显示,大鼠血浆 Apelin 的浓度随大鼠体重的增加而显著增加;随后,对大鼠分别饲喂普通日粮或高脂日粮,发现 2 周后高脂日粮组脑中 APJ 表达量显著高于普通日粮组,并且高脂日粮组在注射 Apelin 后脑中 APJ 表达量显著降低。Flemström 等^[35] 将大鼠整夜禁食后发现,禁食组的大鼠十二指肠黏膜 APJ mRNA 的表达量显著低于自由采食组。以上这些研究表明,自由采食、禁食或饲喂日粮等不同饲养策略均会影响 Apelin 和 APJ 表达,并且主要影响脑和肠道中的表达,暗示 Apelin/APJ 可能参与动物摄食调控。

与哺乳动物类似,短期或长期禁食能影响鱼类脑和胃肠道中 Apelin 及其受体 APJ mRNA 表达。Volkoff 和 Wyatt^[24] 以金鱼为实验对象,检测禁食 5 d 后中枢 Apelin mRNA 表达量的变化。结果显示,

和正常投喂组相比, 禁食组下丘脑和端脑 *Apelin* mRNA 的表达量显著升高, 表明 *Apelin* 与金鱼摄食相关。Lin 等^[25] 在同为鲤科鱼类的齐口裂腹鱼中也发现 *Apelin/APJ* 与摄食密切相关。在投喂齐口裂腹鱼后 1 h 和 3 h, 下丘脑中 *Apelin* 和 *APJ* mRNA 的表达量相比未投喂组显著降低; 禁食 3 d、5 d 和 7 d, 下丘脑中 *Apelin* mRNA 表达量显著高于正常饲喂组; 而禁食 7 d 后复投喂, *Apelin* mRNA 表达量低于禁食组和正常饲喂组。Volkoff^[57] 以红腹锯脂鲤为实验对象, 禁食 7 d 后, 通过 RT-PCR 检测到其大脑中 *Apelin* mRNA 表达量相比正常饲喂的对照组显著升高。Hayes 和 Volkoff^[27] 发现, 将珠光拟梳唇隆头鱼长期禁食 4 周后, 与正常投喂组相比, 禁食组肠道中 *Apelin* mRNA 的表达量显著升高。以上这些研究表明, 投喂、短期禁食或长期禁食能影响鱼类 *Apelin* 及其受体 *APJ* 在脑和肠道中的表达, 并且可能主要影响脑中的下丘脑, 暗示 *Apelin/APJ* 可能参与鱼类摄食调控。

总的来说, 不同饲养策略可以影响 *Apelin* 及其受体 *APJ* 在中枢神经系统和外周组织中的表达。因此学者推测, *Apelin* 和 *APJ* 与动物摄食调节密切相关。

3.2 *Apelin* 调节动物摄食

Apelin 调节动物摄食的作用已被广泛认可, 但结果并不一致, 目前部分研究显示 *Apelin* 具有抑制摄食的作用, 而另一部分则显示 *Apelin* 可以促进动物摄食。

3.2.1 *Apelin* 抑制动物摄食

目前, 关于 *Apelin* 抑制动物摄食的报道主要见于哺乳动物, 而鱼类中也有 1 篇报道显示 *Apelin* 能抑制摄食作用。Sunter 等^[58] 将 *Apelin* (10 nmol) 静脉注射入禁食 24 h 和正常采食的大鼠, 发现禁食及正常采食的大鼠采食量均无显著变化; 然而, 禁食 24 h 大鼠脑室注射 1 nmol *Apelin* 后采食量显著降低, 而正常采食的大鼠注射 1 或 3 nmol *Apelin* 后采食量显著降低。以上结果显示, *Apelin* 不影响摄食或抑制摄食的差异, 可能是由于注射方式或剂量导致, 暗示 *Apelin* 可能主要在中枢中发挥食欲调节作用。Clarke 等^[30] 对高脂日粮诱导的肥胖大鼠分别饲喂高脂日粮或普通日粮, 结果显示饲喂普通日粮组大鼠脑室注射 *Apelin* 后采食量显著低于注射生理盐水组, 而高脂日粮组注射 *Apelin* 后采食量差异不显著。以上结果提示, 日粮组成可能影响动物对中枢 *Apelin* 的响应。Lv 等^[59] 研究发现, 自由采食的

小鼠脑室注射 *Apelin* (1 或 3 μg) 后 4 h 内的累积采食量显著降低。随后, 向禁食一夜的小鼠脑室注射 *Apelin*, 发现注射 3 μg 的小鼠 2 h 和 4 h 累积采食量显著降低。以上这些研究均显示, *Apelin* 能抑制动物摄食。随后, 学者将 *Apelin* 与其受体 *APJ* 的拮抗剂 (F13A) 共同注射入小鼠脑室内, 发现 F13A 能逆转 *Apelin* 抑制摄食的作用。此外, 共同注射 *Apelin* 和促皮质素释放因子 (CRF) 受体拮抗剂 α -Helical CRF 也可以削弱 *Apelin* 抑制摄食的作用, 然而, 注射精氨酸加压素 (arginine vasopressin, AVP) 的受体拮抗剂 (AVPA) 并无影响。有研究显示, 在大脑表达 *APJ* 的区域也有 CRF 表达^[60]。据此推测, *Apelin* 抑制摄食的作用可能是通过作用于受体 *APJ*, 然后激活 CRF 系统完成, 而与 AVP 系统无关。此外, Watez 等^[31] 发现 *Apelin* 能显著刺激大鼠肠道内分泌细胞系 STC-1 分泌 CCK 和 GLP-1, 且静脉注射 *Apelin* 能显著提高大鼠血浆中 CCK 和 GLP-1 的浓度, 而现有的研究显示 CCK 和 GLP-1 均具有抑制大鼠摄食的作用^[61-62]。据此推测, *Apelin* 也可能通过促进大鼠体内 CCK 和 GLP-1 的分泌从而抑制摄食。

总的来说, 在哺乳动物中 *Apelin* 能抑制动物摄食, 并且可能通过与 *APJ* 结合, 促进 CRF、CCK 和 GLP-1 等食欲因子的表达与分泌来实现抑制功能, 但是 *Apelin* 是否与其他食欲因子存在交互关系尚不清楚。而鱼类中最近有报道显示, *Apelin* 在西伯利亚鲟鱼的摄食调控中具有双向作用。Hao 等^[63] 检测了西伯利亚鲟鱼腹腔注射 *Apelin*-13 (200 ng/g) 后 0~1 h、1~3 h 和 3~6 h 的采食量, 结果显示与注射生理盐水组相比, 注射 *Apelin* 后 0~1 h 采食量显著减少, 而 1~3 h 和 3~6 h 采食量无显著差异。以上结果暗示, 西伯利亚鲟鱼 *Apelin* 在短期内能作为厌食因子从而抑制摄食。然而, 其他鱼类中还未见 *Apelin* 抑制摄食的报道, 这是否与西伯利亚鲟鱼特殊的进化地位相关还不得而知, 有待进一步探究。

3.2.2 *Apelin* 促进动物摄食

Apelin 除了抑制动物摄食外, 还能促进动物摄食, 在部分哺乳动物和鱼类中均有相关研究报道。

在大鼠和小鼠中, *Apelin* 能发挥促进摄食的作用。Taheri 等^[64] 的研究结果显示, 与注射生理盐水组相比, 正常饲喂大鼠脑室注射 *Apelin* 后采食量没有显著变化, 而禁食组大鼠注射 2~4 h 的采食量显著增高。Valle 等^[65] 连续 10 d 向小鼠脑室注射 1 μg *Apelin*, 发现在实验第 4、5、6、7、9 天的采食量

和体重显著升高。Sawane等^[32]研究发现,敲除Apelin基因的小鼠,血浆中Leptin的含量显著高于野生型小鼠。而之前大量研究显示,Leptin可以强烈抑制小鼠采食量。据此推测,Apelin可能通过抑制体内Leptin表达,从而促进小鼠摄食。

在鱼类中,越来越多的研究也已证实Apelin与摄食密切相关。Volkoff和Wyatt^[24]以金鱼为实验对象,将Apelin(50 ng/g、100 ng/g)注射入金鱼腹腔内,测定其1 h的采食量,结果显示,与注射生理盐水组相比,注射100 ng/g Apelin的金鱼采食量显著增多;将Apelin(1 ng/g、10 ng/g)注射入金鱼脑室内,与对照组相比,脑室注射10 ng/g Apelin的金鱼采食量显著增多。Lin等^[25]通过腹腔注射Apelin于齐口裂腹鱼,分别检测了24 h内各个时段的采食量及累计采食量,结果显示,和注射生理盐水组相比,在注射Apelin后1~2 h和2~4 h,采食量显著升高;注射后2、4、8、12、24 h的累计采食量也显著升高。Penney和Volkoff^[33]将Apelin(100 ng/g)注射入墨西哥脂鲤的腹腔内,结果显示,注射Apelin 30 min后的采食量显著增加。与此同时,研究人员测定了腹腔注射Apelin后,墨西哥脂鲤大脑中增食欲素、酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)和雷帕霉素靶蛋白(mTOR) mRNA的表达量相比注射生理盐水的对照组显著升高^[33]。Orexin在鱼类中具有促进摄食的作用^[66]。据此推测,Apelin促进动物摄食的作用可能通过刺激Orexin的分泌实现。之前的实验结果显示,墨西哥丽脂鲤禁食处理后,其大脑中TH mRNA表达量显著升高,表明TH参与摄食调节^[67],据此推测Apelin促进摄食可能与TH密切相关。而斑马鱼在禁食3周后,肝脏中mTOR表达量显著降低^[68],从而推测,Apelin调节动物摄食也可能通过mTOR信号通路实现。2017年,Hao等^[63]对西伯利亚鲟鱼持续7 d腹腔注射Apelin-13,发现其能促进摄食。以上这些研究提示,在哺乳动物和绝大多数的鱼类中,Apelin能作为增食欲因子促进动物摄食,且Apelin促进动物摄食可能是通过影响其他因子的表达而实现,如小鼠Apelin可能通过促进增食欲因子Leptin表达,鱼类Apelin可能通过刺激Orexin、TH和mTOR等与食欲相关的因子的表达从而促进摄食,但是具体的摄食调控机制尚不清楚,需要进一步研究。

综上,关于Apelin在动物摄食调控中的作用还存在许多争议,有趣的是,在哺乳动物和西伯利亚鲟鱼中Apelin似乎都具有双向调节动物摄食的作

用,而其他鱼类中仅见Apelin促进动物摄食的作用。然而这种功能的差异是否与哺乳动物和鱼类的进化地位相关尚不清楚,还有待进一步探究。

4 结语

自1998年发现Apelin以来,研究人员已经进行了一系列的研究,包括不同动物Apelin的结构、组织分布和生物学功能等,但仍然存在以下问题:在哺乳动物中,关于Apelin的生物学功能已有不少研究,但具体机制尚不明确;在鱼类中,关于Apelin基因克隆和组织分布的研究比较缺乏,了解Apelin的结构和分布特点有助于更好地研究其生物学功能;Apelin与其他食欲调节因子相互作用的研究还十分有限。因此,深入研究Apelin的摄食调控网络,有助于了解Apelin与其他食欲调节因子在食欲调节中的相互联系。目前,鱼类中虽然开展了部分Apelin基因的克隆、组织分布等研究,但是关于生物学功能的研究较少,摄食功能的研究尚处在起步阶段。鱼类生活在水中,与哺乳动物生存环境存在较大差异,且鱼类种类繁多,因而开展Apelin鱼类食欲调节相关研究十分必要。

[参 考 文 献]

- [1] Saper CB, Chou TC, Elmquist JK. The need to feed: homeostatic and hedonic control of eating. *Neuron*, 2002, 36: 199-211
- [2] Lenard NR, Berthoud HR. Central and peripheral regulation of food intake and physical activity: pathways and genes. *Obesity*, 2008, 16: S11-22
- [3] Tatemoto K, Carlquist M, Mutt V. Neuropeptide Y - a novel brain peptide with structural similarities to peptide YY and pancreatic polypeptide. *Nature*, 1982, 296: 659-60
- [4] Kristensen P, Judge ME, Thim L, et al. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature*, 1998, 393: 72-6
- [5] Shutter JR, Graham M, Kinsey AC, et al. Hypothalamic expression of ART, a novel gene related to agouti, is up-regulated in obese and diabetic mutant mice. *Gene Dev*, 1997, 11: 593-602
- [6] Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell*, 1998, 92: 573-85
- [7] Gee CE, Chen C, Thompson R, et al. Identification of proopiomelanocortin. *Nature*, 1983, 306: 24
- [8] Thim L, Nielsen PF, Judge ME, et al. Purification and characterisation of a new hypothalamic satiety peptide, cocaine and amphetamine regulated transcript (CART), produced in yeast. *FEBS Lett*, 1998, 428: 263-8

- [9] Gibbs J, Young RC, Smith GP. Cholecystokinin decreases food intake in rats. *J Comp Physiol Psychol*, 1973, 84: 488-95
- [10] Tatemoto K. Isolation and characterization of peptide YY (PYY), a candidate gut hormone that inhibits pancreatic exocrine secretion. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1982, 79: 2514-8
- [11] Thompson RC, Seasholtz AF, Herbert E. Rat corticotropin-releasing hormone gene: sequence and tissue-specific expression. *Mol Endocrinol*, 1987, 1: 363-70
- [12] Oh S, Shimizu H, Satoh T, et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature*, 2006, 443: 709-12
- [13] 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. *Gene*, 1993, 136: 355-60
- [14] Devic E, Rizzotti K, Bodin S, et al. Amino acid sequence and embryonic expression of *msr/apj*, the mouse homolog of *Xenopus X-msr* and human *APJ*. *Mech Dev*, 1999, 84: 199-203
- [15] De Mota N, Lenkei Z, Llorens-Cortès C. Cloning, pharmacological characterization and brain distribution of the rat apelin receptor. *Neuroendocrinology*, 2000, 72: 400-7
- [16] Margulies BJ, Hauer DA, Clements JE. Identification and comparison of eleven rhesus macaque chemokine receptors. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2001, 17: 981-6
- [17] Devic E, Paquereau L, Vernier P, et al. Expression of a new G protein-coupled receptor X-msr is associated with an endothelial lineage in *Xenopus laevis*. *Mech Dev*, 1996, 59: 129-40
- [18] Moon MJ, Moon JS, Kim DK, et al. Cloning and activation of the bullfrog apelin receptor: G_{βγ} coupling and high affinity for [Pro¹] apelin-13. *Mol Cell Endocrinol*, 2007, 277: 51-60
- [19] Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 251: 471-6
- [20] Habata Y, Fujii R, Hosoya M, et al. Apelin, the natural ligand of the orphan receptor APJ, is abundantly secreted in the colostrum. *Biochim Biophys Acta*, 1999, 1452: 25-35
- [21] Cox CM, D'Agostino SL, Miller MK, et al. Apelin, the ligand for the endothelial G-protein-coupled receptor, APJ, is a potent angiogenic factor required for normal vascular development of the frog embryo. *Dev Biol*, 2006, 296: 177-89
- [22] Inui M, Fukui A, Ito Y, et al. Xapelin and Xmsr are required for cardiovascular development in *Xenopus laevis*. *Dev Biol*, 2006, 298: 188-200
- [23] Tucker B, Hepperle C, Kortschak D, et al. Zebrafish *angiotensin II receptor-like 1a (agtr1la)* is expressed in migrating hypoblast, vasculature, and in multiple embryonic epithelia. *Gene Expr Patterns*, 2007, 7: 258-65
- [24] Volkoff H, Wyatt JL. Apelin in goldfish (*Carassius auratus*): cloning, distribution and role in appetite regulation. *Peptides*, 2009, 30: 1434-40
- [25] Lin F, Wu H, Chen H, et al. Molecular and physiological evidences for the role in appetite regulation of apelin and its receptor APJ in Ya-fish (*Schizothorax prenanti*). *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 396: 46-57
- [26] Volkoff H. Appetite regulating peptides in red-bellied piranha, *Pygocentrus nattereri*: cloning, tissue distribution and effect of fasting on mRNA expression levels. *Peptides*, 2014, 56: 116
- [27] Hayes J, Volkoff H. Characterization of the endocrine, digestive and morphological adjustments of the intestine in response to food deprivation and torpor in cunner, *Tautoglabrus adspersus*. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 2014, 170: 46-59
- [28] Volkoff H. Cloning and tissue distribution of appetite-regulating peptides in pirapitinga (*Piaractus brachypomus*). *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*, 2015, 99: 987-1001
- [29] Hao J, Liu Q, Zhang X, et al. The evidence of apelin has the bidirectional effects on feeding regulation in Siberian sturgeon (*Acipenser baerii*). *Peptides*, 2017, 94: 78-85
- [30] Clarke K, Whitaker K, Reyes T. Diminished metabolic responses to centrally-administered apelin-13 in diet-induced obese rats fed a high-fat diet. *J Neuroendocrinol*, 2009, 21: 83-9
- [31] Watez JS, Ravallec R, Cudennec B, et al. Apelin stimulates both cholecystokinin and glucagon-like peptide 1 secretions *in vitro* and *in vivo* in rodents. *Peptides*, 2013, 48: 134-6
- [32] Sawane M, Kajiya K, Kidoya H, et al. Apelin inhibits diet-induced obesity by enhancing lymphatic and blood vessel integrity. *Diabetes*, 2013, 62: 1970-80
- [33] Penney CC, Volkoff H. Peripheral injections of cholecystokinin, apelin, ghrelin and orexin in cavefish (*Astyanax fasciatus mexicanus*): effects on feeding and on the brain expression levels of tyrosine hydroxylase, mechanistic target of rapamycin and appetite-related hormones. *Gen Comp Endocr*, 2014, 196: 34-40
- [34] Ohno S, Yakabi K, Ro S, et al. Apelin-12 stimulates acid secretion through an increase of histamine release in rat stomachs. *Regul Peptides*, 2012, 174: 71-8
- [35] Flemström G, Mäkelä K, Purhonen AK, et al. Apelin stimulation of duodenal bicarbonate secretion: feeding - dependent and mediated via apelin-induced release of enteric cholecystokinin. *Acta Physiol*, 2011, 201: 141-50
- [36] Yang YJ, Lv SY, Xiu MH, et al. Intracerebroventricular administration of apelin-13 inhibits distal colonic transit in mice. *Peptides*, 2010, 31: 2241-6
- [37] Lv SY, Yang YJ, Qin YJ, et al. Effect of centrally administered apelin-13 on gastric emptying and gastrointestinal transit in mice. *Peptides*, 2011, 32: 978-82
- [38] Najafipour H, Vakili A, Shahouzehi B, et al. Investigation of changes in apelin receptor mRNA and protein expression in the myocardium and aorta of rats with two-kidney, one-clip (2K1C) goldblatt hypertension. *J Physiol Biochem*, 2015, 71: 165-75
- [39] 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. *Hypertension*, 2015, 65: 834-40
- [40] Yamaleyeva LM, Shaltout HA, Varagic J. Apelin-13 in blood pressure regulation and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2016, 25: 1
- [41] Pelegrinidasilva A, Martins AR, Prado WA. A new role for the renin-angiotensin system in the rat periaqueductal gray matter: angiotensin receptor-mediated modulation of nociception. *Neuroscience*, 2005, 132: 453-63
- [42] Turtay M, Karabas M, Parlakpınar H, et al. The analgesic effect of apelin-13 and its mechanism of action within the nitric oxide and serotonin pathways. *Hippokratia*, 2015, 19: 319
- [43] 陈鹏, 白波. 侧脑室微量注射apelin对大鼠痛阈的影响. *泰山医学院学报*, 2008, 29: 599-601
- [44] Roberts EM, Newson MJ, Pope GR, et al. Abnormal fluid homeostasis in apelin receptor knockout mice. *J Endocrinol*, 2009, 202: 453-62
- [45] Galanth C, Hus-Citharel A, Li B, et al. Apelin in the control of body fluid homeostasis and cardiovascular functions. *Curr Pharm Des*, 2012, 18: 789-98
- [46] Lee DK, Cheng R, Nguyen T, et al. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J Neurochem*, 2000, 74: 34-41
- [47] Christoffels A, Koh EG, Chia JM, et al. Fugu genome analysis provides evidence for a whole-genome duplication early during the evolution of ray-finned fishes. *Mol Biol Evol*, 2004, 21: 1146-51
- [48] Vandepoele K, De Vos W, Taylor JS, et al. Major events in the genome evolution of vertebrates: paranome age and size differ considerably between ray-finned fishes and land vertebrates. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 1638-43
- [49] Alexandrou MA, Swartz BA, Matzke NJ, et al. Genome duplication and multiple evolutionary origins of complex migratory behavior in Salmonidae. *Mol Phylogenet Evol*, 2013, 69: 514-23
- [50] Medhurst AD, Jennings CA, Robbins MJ, et al. Pharmacological and immunohistochemical characterization of the APJ receptor and its endogenous ligand apelin. *J Neurochem*, 2003, 84: 1162-72
- [51] Kawamata Y, Habata Y, Fukusumi S, et al. Molecular properties of apelin: tissue distribution and receptor binding. *Biochim Biophys Acta*, 2001, 1538: 162-71
- [52] Kleinz MJ, Davenport AP. Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacol Ther*, 2005, 107: 198-211
- [53] O'Carroll AM, Lolait SJ, Harris LE, et al. The apelin receptor APJ: journey from an orphan to a multifaceted regulator of homeostasis. *J Endocrinol*, 2013, 219: 13-35
- [54] Hosoya M, Kawamata Y, Fukusumi S, et al. Molecular and functional characteristics of APJ tissue distribution of mRNA and interaction with the endogenous ligand apelin. *J Biol Chem*, 2000, 275: 21061-7
- [55] Zhou N, Zhang X, Fan X, et al. The N-terminal domain of APJ, a CNS-based coreceptor for HIV-1, is essential for its receptor function and coreceptor activity. *Virology*, 2003, 317: 84-94
- [56] O'Carroll AM, Selby TL, Palkovits M, et al. Distribution of mRNA encoding B78/apj, the rat homologue of the human APJ receptor, and its endogenous ligand apelin in brain and peripheral tissues. *Biochim Biophys Acta*, 2000, 1492: 72-80
- [57] Volkoff H. Appetite regulating peptides in red-bellied piranha, *Pygocentrus nattereri*: cloning, tissue distribution and effect of fasting on mRNA expression levels. *Peptides*, 2014, 56: 116-24
- [58] Sunter D, Hewson AK, Dickson SL. Intracerebroventricular injection of apelin-13 reduces food intake in the rat. *Neurosci Lett*, 2003, 353: 1-4
- [59] Lv SY, Yang YJ, Qin YJ, et al. Central apelin-13 inhibits food intake via the CRF receptor in mice. *Peptides*, 2012, 33: 132-8
- [60] Bloom FE, Battenberg EL, Rivier J, et al. Corticotropin releasing factor (CRF): immunoreactive neurones and fibers in rat hypothalamus. *Regul Pept*, 1982, 4: 43-8
- [61] Gallmann E, Arsenijevic D, Williams G, et al. Effect of intraperitoneal CCK-8 on food intake and brain orexin-A after 48 h of fasting in the rat. *Regul Pept*, 2006, 133: 139-46
- [62] Schick RR, Zimmermann JP, vom Walde T, et al. Glucagon-like peptide 1-(7-36) amide acts at lateral and medial hypothalamic sites to suppress feeding in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2003, 284: R1427-35
- [63] Hao J, Liu Q, Zhang X, et al. The evidence of apelin has the bidirectional effects on feeding regulation in Siberian sturgeon (*Acipenser baerii*). *Peptides*, 2017, 94: 78-85
- [64] Taheri S, Murphy K, Cohen M, et al. The effects of centrally administered apelin-13 on food intake, water intake and pituitary hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 291: 1208-12
- [65] Valle A, Hoggard N, Adams A, et al. Chronic central administration of apelin-13 over 10 days increases food intake, body weight, locomotor activity and body temperature in C57BL/6 mice. *J Neuroendocrinol*, 2008, 20: 79-84
- [66] Yokobori E, Kojima K, Azuma M, et al. Stimulatory effect of intracerebroventricular administration of orexin A on food intake in the zebrafish, *Danio rerio*. *Peptides*, 2011, 32: 1357-62
- [67] Wall A, Volkoff H. Effects of fasting and feeding on the brain mRNA expressions of orexin, tyrosine hydroxylase (TH), PYY and CCK in the Mexican blind cavefish (*Astyanax fasciatus mexicanus*). *Gen Comp Endocr*, 2013, 183: 44-52
- [68] Craig PM, Moon TW. Fasted zebrafish mimic genetic and physiological responses in mammals: a model for obesity and diabetes? *Zebrafish*, 2011, 8: 109-17