

DOI: 10.13376/j.cblls/2023043

文章编号: 1004-0374(2023)03-0352-08

· 评述与综述 ·

ELABELA促进心肌梗死运动康复机制

潘 收, 席 悦*, 田振军

(陕西师范大学体育学院暨运动生物学研究所, 西安 710119)

摘要: G蛋白偶联受体 Apelin receptor (APLNR, APJ) 早期配体 ELABELA/Toddler/Apela (ELA) 是一种肽类激素, 对心血管系统早期发育必不可少。心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 后, ELA 表达代偿性升高, 外源性 ELA 干预具有靶向抑制氧化应激、细胞凋亡并促进心肌新生、抵抗 MI 所致心衰的作用, 对改善病理心脏重塑和提升心功能等效果显著。运动可促进内源性 ELA 发挥 MI 心脏的保护作用。现对 ELA 结合运动干预改善氧化应激引起的细胞凋亡并缓解缺血心脏功能障碍等文献进行梳理, 提出运动促进 MI 心脏功能改善与康复的新观点, 从而为 MI 患者临床度过急性期后进行运动康复研究提供有价值的理论依据。

关键词: 心肌梗死; ELABELA; 运动; 氧化应激; 细胞凋亡

中图分类号: R542.2+2 **文献标志码:** A

Mechanisms of ELABELA in promoting exercise rehabilitation of myocardial infarction

PAN Shou, XI Yue*, TIAN Zhen-Jun

(Institute of Sports and Exercise Biology, School of Physical Education, Shaanxi Normal University, Xi'an 710119, China)

Abstract: The G protein-coupled Apelin receptor (APLNR, APJ) and its early ligand ELABELA/Toddler/Apela (ELA) are peptide hormones that are essential for the early development of the cardiovascular system. After myocardial infarction (MI), the expression of ELA is compensatory elevated. Exogenous ELA interventions have been shown to target oxidative stress, apoptosis and promote myocardial regeneration and resistance to MI-induced heart failure, with significant effects on improving pathological cardiac remodeling and enhancing cardiac function. Exercise can mobilize endogenous ELA to play a protective role in MI heart. This paper summarized the research reports of ELA combined with exercise intervention to improve oxidative stress-induced apoptosis and relieve ischemic cardiac dysfunction. The paper proposed a new perspective on exercise for cardiac function improvement and post-MI rehabilitation, in order to provide valuable theoretical basis for the study of exercise rehabilitation for MI patients after the acute clinical phase.

Key words: myocardial infarction; ELABELA; exercise; oxidative stress; apoptosis

1 ELA的结构与功能

1.1 ELA结构特点与表达分布

2013年, Chng等^[1]首次报道存在于人类胚胎干细胞中的一种肽类激素 ELABELA (ELA), 揭示了它与 G 蛋白偶联受体 Apelin receptor (APLNR, APJ) 作为心血管系统早期发育的基本信号转导轴。ELA 基因位于人类 4 号染色体 GRCh38.p12, 含有 3 个外显子, 其 mRNA 含有一个保守的开放阅读框,

该阅读框可预测编码长 54 个氨基酸的高度保守多肽, N 端信号序列预计长 22 个残基, 由 54 个氨基酸组成的前体蛋白经高尔基体后, 被剪切形成长 32 个氨基酸、相对分子质量约为 3 872 的成熟多肽。

收稿日期: 2022-07-10; 修回日期: 2022-08-13

基金项目: 国家自然科学基金项目(31900828)

*通信作者: E-mail: xiye@snnu.edu.cn; Tel: 029-85310156

物种不同, 其位于染色体的位置与外显子个数、基因序列、成年期和胚胎期的表达分布具有差异。人类 ELA 基因位于 4 号染色体, 而在斑马鱼和鼠类中, 其分别位于 1 号和 8 号染色体; 人类该基因外显子个数与斑马鱼相同, 均为 3 个, 而鼠类外显子个数为 4 个。三者的 ELA-32 氨基酸序列如下: 人类: QRPVNLTMRRLKLRKHNLQRRRCMPLHSRVFPF; 斑马鱼: SARPDFLNLRRKYHRHHCLHRRRCMPLHSRVFPF; 鼠类: EKSVNFPRRRKLYRHNCFRRCISLHSRVFPF。

在人类胚胎期, ELA 主要表达分布于胚胎干细胞、血管内皮细胞 (endothelial cells, EC) 和成纤维细胞; 在斑马鱼胚胎期, 其主要表达分布于胎盘和神经管; 在鼠类胚胎期, 其主要表达分布于心管、神经中枢、胚外内胚层和原条、母系合体滋养层细胞胚外组织和绒毛膜。而成年人类 ELA 主要表达分布于子宫、肾脏、胎盘、心脏、肺、血管 EC 和血浆等。研究报道, 弗林蛋白酶可将 ELA-32 的两个双精氨酸序列切割形成大小不等的 ELA 多肽, 根据氨基酸个数多寡对不同的多肽命名, 分别为: ELA-32、ELA-21 和 ELA-11^[1]。在所有脊椎动物中, 三者序列长度虽然不同, 但羧基末端仍保留相同氨基酸序列, 并且重要结构功能域的羧基末端氨基酸并不改变。ELA 的序列长短不影响功能, 但会对半衰期有显著影响。其中, ELA-32 活性最佳, ELA-21 在体内的半衰期仅为 14 min。研究人员制备慢病毒表达载体 IgG-Fc-ELA 融合蛋白后, 可延长半衰期至 44 h。通过该方法可显著增加梗死区血管生成, 促进心肌细胞增殖, 减少梗死区细胞凋亡和心脏纤维化^[2]。由此推测, ELA 在体内的氨基酸个数差异致使半衰期不同, 半衰期太短或成为限制其临床应用的关键。因此, 延长 ELA 在体内的半衰期或是其被临床应用的重要前提。

1.2 ELA在胚胎心脏发育中的功能

APJ 的配体为 ELA 和 Apelin, 二者均通过细胞膜表面 APJ 受体竞争性发挥生理学效应^[3]。大量报道证实, ELA-APJ 受体轴对于心血管系统的保护具有密不可分的作用。由于胚胎发育的过程依赖于胎盘形成, 而 ELA 在未分化的胎盘干细胞中表达出现峰值^[1], 其促进人脐带间充质干细胞分化为心肌样细胞的过程, 对胚胎心血管系统形成和早期胎盘发育至关重要。组织学显示, *apelin* 敲除小鼠胚胎早期心脏的发育并无缺陷^[4], 而敲除 *ela* 却引起斑马鱼胚胎心脏发育畸形或心脏缺失并直接导致胚

胎致死^[1], ELA-APJ 信号轴作为调节胚胎滋养层与心血管生理功能的潜在机制^[5], 其与先兆子痫 (pre-eclampsia, PE) 的发病机制密切相关。培养的人类胚胎干细胞经过 ELA 处理, 其凋亡以及应激诱导的细胞死亡得到很大改善^[6]。PE 是导致母婴产期死亡的一大重要原因。通过敲除 *ela* 和外源输注 ELA 对比发现, 后者可发挥改善小鼠 PE 不良症状的效果, 而且并非通过 Apelin^[7]。该研究证明 ELA 和 Apelin 在信号通路上具有差异。PE 前期患者与正常妊娠母体的胎盘组织相比, 胎盘组织 ELA 表达水平明显降低; 外源性注射 ELA 后, 可明显改善 PE 前期大鼠的血压稳态和胎盘发育, 以及 ELA 和受体 APJ 表达下调所引起的胚胎胎盘滋养层细胞浸润不足和螺旋动脉重塑障碍^[8-9]。该研究再次印证 ELA-APJ 信号轴障碍是 PE 前期的发病诱因之一。ELA-APJ 受体轴的激活可发挥利尿、抗炎和抗纤维化的生理作用, 从而保护心血管系统^[10]。ELA 通过 APJ 激活磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidyl inositol 3-kinase, PI3K)-蛋白激酶 B (alkaline protein kinases, Akt) 途径促进胚胎干细胞的自我更新^[6]。在女性妊娠过程中, ELA-APJ 途径不仅可加强胎盘滋养层细胞的增殖、子宫螺旋动脉重塑, 还可通过抑制细胞外调节蛋白激酶 1/2 (extracellular regulated protein kinases 1/2, ERK1/2) 的活化起到舒张血管、降低血压的作用^[11]。尽管在 *ela* 敲除情况下, 小鼠表现出心血管畸形等 PE 的所有特征, 但有研究显示 PE 中前期母体循环 ELA 水平同对照组之间并无差异^[12]。因此, 在小鼠模型中将 ELA 与 PE 联系起来去推测临床相关性的结论可能具有局限性。临床检测晚发性 PE 患者 ELA 水平高于正常妊娠患者, 但早发性 PE 患者与正常妊娠女性之间 ELA 血浆浓度并无差异, 其 Apelin 水平在临床 PE 发病期间增加^[13]。据此推测, 导致这种情况的原因可能是临床中 ELA 水平与 Apelin 具有竞争性有关。尽管目前并没有足够证据将 ELA 作为早期 PE 的标志物, 但不可否认的是 ELA 与胎盘稳态、病理性妊娠关系密切, 在胚胎期心脏的发育过程中, 其更是作为心脏发育形成的必要激素。

1.3 ELA在心血管系统病理性变化中的功能

早期研究认为 ELA 主要表达于胚胎中, 但随着研究深入, 其被发现作为一种内源性激素在胚胎发育之后仍表达于心血管系统中。ELA/Apelin-APJ 轴在血管稳态重构和损伤修复中发挥重要作用, 参与心血管的生成与分化、纤维化、细胞凋亡、氧化

应激及炎症反应。ELA-APJ 通路具有调控血压和促进血管新生的作用,其活性强弱和表达异常还参与动脉粥样硬化、高血压、肺动脉高压和脑卒中等血管疾病的发病过程^[14]。研究报道,随着心衰(heart failure, HF)患者病情加重,血清内 ELA 水平明显提高^[15]。在急性心肌梗死(myocardial infarction, MI)患者中,血清 ELA 水平较健康对照组也明显提高,其水平可作为心电图 ST 段抬高型 MI 患者预后不良的独立危险因素^[16],内源性 ELA 水平升高与患者冠状动脉狭窄的严重程度相关^[17]。此外,血清内 ELA 水平在稳定性心绞痛、高血压合并左室收缩功能障碍和原发性高血压患者中较低^[18-20]。因此,血清 ELA 水平或许可作为一种标志物,用以反映急性 MI、原发性高血压和心绞痛的发病征兆。ELA 可通过 PI3K/Akt 信号通路缓解缺血再灌注诱导的心肌细胞凋亡、纤维化和线粒体功能障碍^[21]。ELA 还可拮抗肾素-血管紧张素系统发挥降血压的作用^[22]。因此,ELA 有望被用作高血压合并 HF 患者新的预测指标和治疗靶点。ELA 还参与冠心病的发生和发展,可作为心脏冠状动脉狭窄、HF 严重程度、儿童肺动脉狭窄、右心室压力超载预测和判断的生物标志物。ELA 与冠状动脉粥样硬化性心脏病、肺瓣膜狭窄和 HF 等关系密切^[23-25]。大量文献证实,血清内 ELA 水平可作为多种心脏疾病的预测指标。鉴于 ELA 对心血管系统的保护作用,其更有望被开发为药物,在临床心血管疾病的治疗中扮演重要角色。

2 ELA抑制MI心脏心肌氧化应激

氧化应激是机体内过量自由基超过自身清除能力而引起氧化还原系统失衡的状态,参与慢性病发生和发展的病理过程,表现为诱导细胞凋亡、加速组织和器官损伤病变。MI 后导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)和其他有害氧化物过度堆积,机体内氧化与抗氧化稳态失衡并致使氧化代谢产物大量增加、细胞保护机制改变,引起细胞结构损伤。ROS 堆积致使脂质过氧化、蛋白质氧化为非活性状态,从而导致 DNA 断裂^[26]。降低机体氧化应激水平可促进 MI 后心脏的修复和功能改善。研究发现,成人肾脏中 ELA 的表达可抑制还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(triphospho-pyridine nucleotide, NADPH)氧化酶活性和 ROS 产生,发挥调控氧化应激水平并改善肾脏氧化应激损伤的作用^[27]。ELA 在促进心血管发育并改善心肌细胞损伤方面具有积极效

果。外源性输注 ELA 可显著降低心肌损伤相关指标肌酸激酶同工酶、心肌肌钙蛋白和氧自由基代谢产物丙二醛(malondialdehyde, MDA)的水平;提高抗氧化应激因子谷胱甘肽(glutathione, GSH)和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)的活性^[28]。低表达或敲除 ELA 则显著增加醋酸去氧皮质酮或高盐诱导的高血压发病机率,其主要通过抑制 NADPH 氧化酶/ROS/核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)炎症小体通路减轻醋酸去氧皮质酮或高盐诱导的肾脏损伤^[27]。长期外源性输注 ELA-21 可显著抑制自发性高血压大鼠炎症因子表达水平,降低 NADPH 氧化酶活性并发挥抗炎和抗氧化的血管重塑作用^[29],ELA 可通过叉头框蛋白 O3(forkhead box protein O 3a, FoxO3a)-沉默调节蛋白 3(sirtuin 3, Sirt3)抑制氧化应激水平,从而改善糖尿病引起的心肌损伤^[30]。此外,ELA 不仅与胚胎发育和心血管系统功能维持息息相关,而且与食物和水的摄入等能量代谢关系密切^[31]。ELA 及其受体 APJ 通过激活 PI3K-Akt 和 ERK1/2 信号轴,具有减少骨髓间充质干细胞线粒体损伤和抗细胞凋亡的效果^[32]。因此,ELA 在促进心脏发挥抗氧化功能方面潜力巨大,但 ELA 在病理性心脏中通过何种机制发挥抑制 ROS 生成、抗氧化应激、调节线粒体功能以及促进 MI 远隔器官抗氧化作用方面尚缺乏文献报道。

3 ELA抑制MI心脏细胞凋亡

3.1 ELA抑制心肌细胞凋亡并促进增殖

大量研究证实,B 淋巴细胞瘤-2 基因(B cell leukemia lymphoma-2, Bcl-2)与 Bcl-2 相关 X 基因(Bcl-2 associated X protein gene, Bax)比值可作为细胞凋亡的重要衡量标准。半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶家族(caspases)在控制炎症和细胞凋亡的细胞调节网络中至关重要,其中 caspase 3 是执行细胞凋亡的关键蛋白酶。ELA 处理后可显著提升骨髓间充质干细胞 Bcl-2 并降低 Bax 蛋白表达水平,表明抗凋亡信号被 ELA 激活。此外,ELA 可抑制 caspase 3 活性^[32],通过激活 APJ 胞内结构域,激活 MEK1/2-ERK1/2-p70 核糖体蛋白 S6 激酶(p70 ribosomal protein S6 kinase, P70S6K)和腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)信号通路,进而调控葡萄糖摄取、能量代谢、细胞增殖和凋亡等生物学进程^[33-34]。陈旭翔等^[35]报道,ELA 激活 APJ 后上调 APJ 的下游分子 miR-133a,抑制心肌细

胞在缺血缺氧条件下的细胞凋亡。研究显示, ELA 在正常情况下负调控 Yes 相关蛋白 (Yes-associated protein, YAP) 活性, 但当 Akt 信号被抑制后, ELA 正调控 YAP 促进去磷酸化, 除 ERK 信号通路外, Akt 信号活性与 YAP 磷酸化水平的交互平衡或许是 ELA 促进心肌细胞增殖、抑制凋亡的重要途径^[33]。由于 ELA 在体内的半衰期较短, 导致外源性输入皮下持续给药, 该缺陷严重限制 ELA 的临床作用。因此, 研究人员利用分子克隆技术, 通过构建融合表达质粒 pAAV-3×Flag/ELA-32, 发现生成的 ELA 激活 APJ, 具有促进血管增殖和生成血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)- 血管内皮生长因子受体 2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2) 的功能。且该方法通过负责调节相邻细胞之间分化和心脏发育有关的 Jagged1-Notch3 信号通路, 发挥促进 MI 区域血管生成的作用^[36]。基于以上研究, ELA 具有抑制 MI 后心肌细胞凋亡并促进心肌细胞增殖和血管新生的作用 (图 1)。在不久的将来, ELA 的基因疗法极有可能被广泛的应用于缺血性心肌病的治疗中。

3.2 ELA抑制心肌血管EC凋亡并促进增殖

心肌细胞依赖心肌中的毛细血管 EC 供血供氧, 血管 EC 在病理状态下可介导局部的保护信号, 这些保护信号可增强心肌细胞的收缩和再生, 从而提高细胞存活率。众多研究报道, ELA 在血管 EC 中高度表达, 结合 APJ 发挥保护心脏并维持心血管系统稳态的作用。在 PE 患者中, EC 结构损伤和功能障碍可能已提前发生, 并参与 PE 的病理发展过程。此外, 在人血管内皮和血浆 ELA 的表达中发现, ELA 水平下降与 EC 功能障碍关系密切, 其可能是高血压相关的血管 EC 功能损伤的影响因素之一。

在人脐血管 EC 中, ELA 通过 APJ 上调 PI3K-Akt 信号通路, 以此提高 EC 的活力, 从而促进细胞迁移和提升成管能力^[37]。因而 ELA 具有维持 EC 功能稳定并保护心肌细胞的作用。然而, ELA 直接与心肌 EC 凋亡或增殖相关的研究甚少, 其潜在的分子机制仍有待阐明。由此推测, 运动与 ELA 的共同干预对维持 EC 功能将具有重要作用。

4 ELA在运动抑制MI心脏氧化应激和细胞凋亡中的作用

运动作为氧化应激重要的应激源, 适宜运动所产生低水平的 ROS 对促进机体健康有益, 而剧烈运动产生过量 ROS 则往往造成运动性氧化应激损伤。运动产生 ROS 通过丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、ERK1 和 ERK2 激活核因子 κB (nuclear factor kappa-B, NF-κB) 信号通路, 使细胞抗氧化相关锰超氧化物歧化酶 (manganese superoxide dismutase, MnSOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 和运动适应相关酶表达上调^[38], 抑制 NF-κB 表达, 激活沉默信息调节因子 1 (SIRT1)- 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4, Nox4)-ROS 信号通路, 减轻 MI 诱导的氧化应激损伤^[39-40]。运动在促进 ELA 改善氧化应激方面具有关键作用。研究发现, 有氧运动显著上调心肌和循环血清中 ELA 水平^[41], 通过 APJ 轴改善 MI 后的心肌损伤。此外, 通过制备融合蛋白 Fc-ELA 延长半衰期后可使该效果更为显著^[33]。因此推测, 融合蛋白也有极大可能是通过抑制氧化应激水平并改善线粒体损伤发挥作用。然而, 运动和 ELA 双重干预抑制氧化应激并减轻 MI 后心肌损

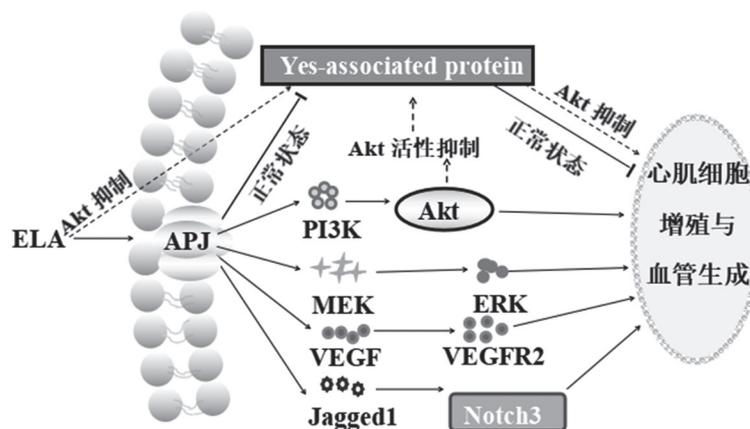


图1 MI后ELA激活心肌细胞增殖和血管新生信号通路

伤研究方面尚缺乏文献报道。据此推测,二者双重干预对促进MI后的心脏康复具有极大研究前景。

运动对MI后康复以及改善细胞凋亡具有重要作用,但不可忽视的前提是必须度过急性期之后开展科学合理的训练。有氧运动激活PI3K-Akt-蛋白激酶G-1 (protein kinases G 1, PKG1)信号可发挥抑制MI大鼠心肌细胞凋亡的作用^[42]。此外,有氧运动对抑制心肌细胞凋亡并改善MI后心脏功能的作用还可能通过促进心肌细胞外泌体内吞实现^[43]。大鼠MI后,ELA表达显著升高,外源性ELA干预28d后可显著降低心肌细胞凋亡水平。运动也显著上调心肌和血清ELA水平,持续有氧运动和外源性ELA双重干预还可提高受体APJ和细胞周期蛋白D1 (cyclin D1)的表达水平,继而激活PI3K-Akt和Akt-雷帕霉素受体蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR)-P70S6K信号通路,从而促进心肌细胞增殖并抑制其凋亡^[41]。经不同时间干预细胞实验对比发现,ELA转染20min后YAP磷酸化水平升高最显著,ELA作为APJ-Akt/ERK和ELA-YAP信号通路的共同调控节点,发挥抑制MI后细胞凋亡的作用^[33]。ELA或有氧运动均可显著提升Bcl-2/Bax比值,抑制caspase 3活性^[32,44],且运动与ELA联合干预相较单独干预对心功能的改善效果更佳^[33,41]。因此,在运动干预下,ELA抑制MI后心肌细胞凋亡具有更明显的效果。

5 ELA抑制心肌病理性重塑提升心功能

在心肌纤维细胞向肌成纤维细胞转化过程中过表达转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)可引起心肌纤维化。ELA-APJ轴与心肌纤维化关系密切,ELA可下调TGF- β 2及其结合蛋白,以此降低纤维化和炎症因子的表达,减少小鼠心脏间质及血管周围纤维化面积,改善心脏重塑^[45]。此外,血管紧张素转换酶 (angiotensin converting enzyme, ACE)与血管紧张素转换酶2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2)比例增加会导致心脏纤维化^[46]。ELA对心脏中ACE2的表达几乎没有影响,但外源性ELA通过APJ受体可下调ACE,从而降低ACE/ACE2比值。然而,APJ另一配体Apelin并不影响ACE mRNA表达,但却上调心脏中ACE2 mRNA表达,同样起到抑制纤维化的效果。ELA和Apelin调节ACE/ACE2比值方式不同,但在主动脉弓缩窄应激下具有相同的心脏保护效应^[45]。然而,血管紧张素II (angiotensin II, Ang II)可上调ACE表达水平,

拮抗Ang II并发挥抑制其诱导心肌纤维化的作用^[45]。MI大鼠经外源性ELA干预可降低MI后心肌纤维化的程度^[41]。融合蛋白的制备使得ELA在体内的半衰期延长,抑制心肌纤维化效果显著提升^[33]。ELA还能够通过增加心脏收缩力、射血分数及心脏输出量,发挥改善血管舒张、降低右心室收缩压、改善右心室肥厚和肺血管重塑、调控心肌重构和血管压力等作用。已证实外源性ELA对机体内ELA的mRNA和APJ水平并无影响,但外源性输注ELA后确实可使受损心脏的心功能改善,对MI后心功能恢复具有促进作用^[33]。ELA可显著抑制MI后心肌纤维化并促进病理性心脏良性重塑,保护受损心肌并改善心功能。

6 小结与展望

适度体育锻炼是MI患者度过急性期后的基本康复手段^[47]。有氧运动可提升内源性干细胞功能,促进血管生成因子的分泌,有利于改善MI心脏冠脉血管微循环末端的生长和增殖,进而发挥对MI心脏的保护作用^[48]。研究发现,ELA对促进梗死区域血管细胞生成、血管通透性和内皮细胞迁移与增殖能力具有积极影响^[36]。大鼠尾静脉单次注射腺相关病毒9 (adeno-associated virus 9, AAV9)-ELA载体后,心脏中ELA过表达,该过程对高盐诱导的血压升高有积极的治疗效果^[49]。据此,ELA对于心血管系统疾病的改善作用得到充分印证。

尽管当前ELA对MI后心脏的氧化应激损伤尚缺乏报道,但在心肌和肾脏氧化损伤的研究中发现,过表达ELA可显著提升SOD、MDA和GSH水平,降低NADPH氧化酶活性并抑制ROS生成^[28-29]。然而,运动可上调心肌和循环血清ELA水平^[41],下调NF- κ B表达并改善糖尿病患者肌肉萎缩^[50]。外源性给药融合蛋白Fc-ELA-21的研究发现,其可通过PI3K/Akt信号通路降低肾脏缺血再灌注后的ROS产生、提升Bcl-2/Bax比值并改善细胞凋亡引起的组织损伤^[51]。因此,运动干预对ELA改善MI后氧化应激损伤的研究极具意义。

在抑制心血管细胞凋亡方面,运动可通过激活IGF1-PI3K-Akt和Hippo-YAP信号通路诱导生理性心脏肥大和心脏保护,发挥抑制心血管细胞凋亡损伤的作用^[52-53]。然而,ELA也可通过PI3K-Akt/YAP和Jagged1-Notch3信号通路发挥抑制MI后心脏细胞凋亡并促进MI后血管生成的作用^[33,36]。据此,运动促进ELA抑制MI后细胞凋亡具有积极的意义。

在促进心血管细胞新生方面, 运动对促进 MI 心脏 ELA 蛋白循环表达水平和梗死边缘区细胞增殖、诱导冠脉毛细血管新生具有积极影响。持续有氧运动和外源性重组蛋白 ELA 共同干预较单独干预相比, 能够更有效提升梗死边缘区 ELA 受体 APJ 和 cyclin D1 表达, 激活 Akt-mTOR-P70S6K 和 PI3K-Akt/YAP 信号通路, 促进心肌毛细血管 EC 和心肌细胞增殖并抑制细胞凋亡^[33, 41]。在抑制心肌纤维化方面, ELA 通过抑制 TGF- β 2 表达并拮抗 Ang II 途径, 下调 ACE/ACE2 比值, 发挥改善氧化应激和细胞凋亡导致的心肌病理性重塑^[45-46]。ELA 对 MI 心脏具有保护作用, 运动促进 ELA 改善 MI 后病理性重塑并改善 MI 心肌微环境, 对 MI 后心功能的改善和临床康复具有重要意义 (图 2)。

机体内 ELA 循环水平的高低在早期心脏及胚胎健康发育中至关重要, 但在胚胎不同阶段如何影响心脏的发育却不得而知。MI 后伴随氧化应激、心肌及毛细血管 EC 凋亡、心肌纤维化加剧, 对实验模型采取外源性注射 ELA 和科学合理的运动干预等措施, 均促进 MI 后心功能的康复治疗。然而, 通过运动上调心脏内源性 ELA 表达水平在国内外研究中鲜有报道, 运动在改善 MI 心脏功能中的作用及其机制、最佳运动方式、强度和频率等还需进一步探索。通过对 ELA 与 MI 心脏运动保护机制的关系梳理, 筛选 ELA 发挥作用的未知分子机制和

调控方式, 将为运动改善缺血心脏功能及 MI 的运动康复提供新靶点和新思路。

[参 考 文 献]

- [1] Chng SC, Ho L, Tian J, et al. ELABELA: a hormone essential for heart development signals via the apelin receptor. *Dev Cell*, 2013, 27: 672-80
- [2] Xi Y, Yu D, Yang R, et al. Recombinant Fc-Elabela fusion protein has extended plasma half-life and mitigates post-infarct heart dysfunction in rats. *Int J Cardiol*, 2019, 292: 180-7
- [3] Zhang Y, Wang Y, Lou Y, et al. Elabela, a newly discovered APJ ligand: similarities, differences with Apelin. *Peptides*, 2018, 109: 23-32
- [4] Kuba K, Zhang L, Imai Y, et al. Impaired heart contractility in Apelin gene-deficient mice associated with aging and pressure overload. *Circ Res*, 2007, 101: e32-42
- [5] Liu Y, Wang L, Shi H. The biological function of ELABELA and APJ signaling in the cardiovascular system and pre-eclampsia. *Hypertens Res*, 2019, 42: 928-34
- [6] Ho L, Tan SY, Wee S, et al. ELABELA is an endogenous growth factor that sustains hESC self-renewal via the PI3K/AKT pathway. *Cell Stem Cell*, 2015, 17: 435-47
- [7] Ho L, van Dijk M, Chye STJ, et al. ELABELA deficiency promotes preeclampsia and cardiovascular malformations in mice. *Science*, 2017, 357: 707-13
- [8] 乔博. ELABELA/APLNR在子痫前期疾病中的表达变化及其作用机制[D]. 南昌: 南昌大学, 2020
- [9] 张琼芳, 杨宁, 王彬苏, 等. Elabela在子痫前期胎盘中的表达及其意义. *中华高血压杂志*, 2019, 27: 349-55
- [10] Ma Z, Song JJ, Martin S, et al. The Elabela-APJ axis: a

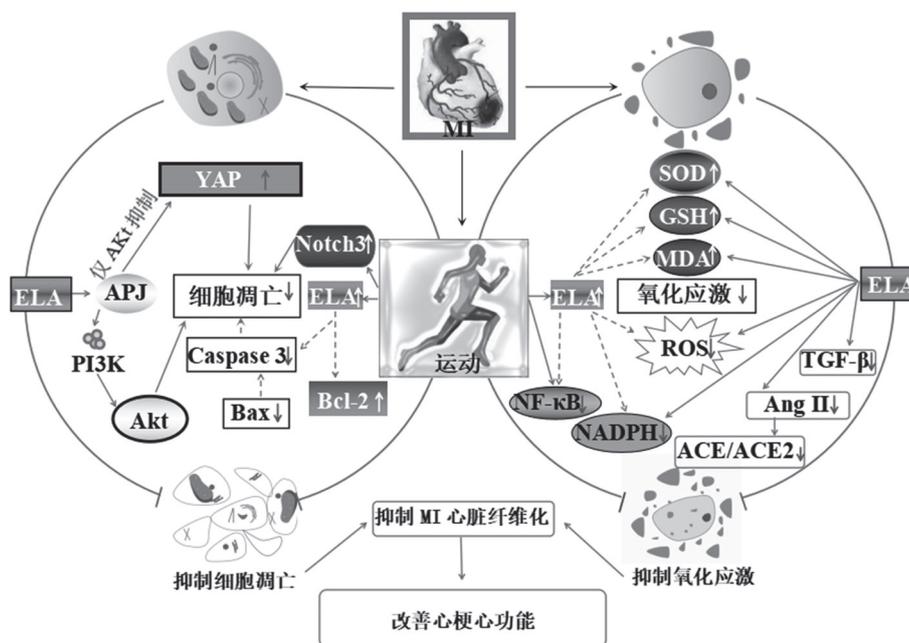


图2 ELA抑制氧化应激和细胞凋亡促进MI运动康复机制

- promising therapeutic target for heart failure. *Heart Fail Rev*, 2021, 26: 1249-58
- [11] 张琼芳. Elabela在子痫前期发病中的作用及其潜在血压调控机制[D]. 天津: 天津医科大学, 2019
- [12] Pritchard N, Kaitu'u-Lino TJ, Gong S, et al. ELABELA/APELA levels are not decreased in the maternal circulation or placenta among women with preeclampsia. *Am J Pathol*, 2018, 188: 1749-53
- [13] Panaitescu B, Romero R, Gomez-Lopez N, et al. ELABELA plasma concentrations are increased in women with late-onset preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2020, 34: 5-15
- [14] 宋佳玮, 陈临溪, 钟久昌. Elabela-Apelin-APJ系统在血管重构稳态与血管疾病中的调控作用及相关药物研发进展. *药学进展*, 2020, 44: 894-905
- [15] 王治, 黄进, 王新宁, 等. 慢性心力衰竭患者血浆Elabela水平变化及意义. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2017, 31: 899-901
- [16] Donmez Y, Acele A. Increased Elabela levels in the acute ST segment elevation myocardial infarction patients. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98: e17645
- [17] Du SL, Yang XC, Zhong JC, et al. Plasma levels of Elabela are associated with coronary angiographic severity in patients with acute coronary syndrome. *J Geriatr Cardiol*, 2020, 17: 674-9
- [18] 张小宇, 刘苑雅, 丘雨旻, 等. 原发性高血压患者循环Elabela水平下降及其与血管功能的关系. *中华高血压杂志*, 2020, 28: 1200-4
- [19] Yavuz F, Kaplan M. Association between serum Elabela levels and chronic totally occlusion in patients with stable angina pectoris. *Arq Bras Cardiol*, 2021, 117: 503-10
- [20] Li Y, Yang X, Ouyang S, et al. Declined circulating Elabela levels in patients with essential hypertension and its association with impaired vascular function: a preliminary study. *Clin Exp Hypertens*, 2020, 42: 239-43
- [21] Yu P, Ma S, Dai X, et al. Elabela alleviates myocardial ischemia reperfusion-induced apoptosis, fibrosis and mitochondrial dysfunction through PI3K/AKT signaling. *Am J Transl Res*, 2020, 12: 4467-77
- [22] Xu C, Wang F, Chen Y, et al. ELABELA antagonizes intrarenal renin-angiotensin system to lower blood pressure and protects against renal injury. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2020, 318: F1122-35
- [23] 江宜乐, 荣瑗瑗, 邢明青, 等. 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血浆Elabela水平变化及其与冠状动脉狭窄程度的关系. *中国临床医生杂志*, 2020, 48: 557-60
- [24] Wang J, Zhou Y, Wang Q, et al. Elabela: a novel biomarker for right ventricular pressure overload in children with pulmonary stenosis or pulmonary atresia with intact ventricular septum. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7: 581848
- [25] Sunjaya AP, Sunjaya AF, Ferdinal F. Apela/Elabela/Toddler: new perspectives in molecular mechanism of heart failure. *Glob Cardiol Sci Pract*, 2019, 2019: e201915
- [26] Neri M, Fineschi V, Di Paolo M, et al. Cardiac oxidative stress and inflammatory cytokines response after myocardial infarction. *Curr Vasc Pharmacol*, 2015, 13: 26-36
- [27] Chen Z, Wu C, Liu Y, et al. ELABELA attenuates deoxycorticosterone acetate/salt-induced hypertension and renal injury by inhibition of NADPH oxidase/ROS/NLRP3 inflammasome pathway. *Cell Death Dis*, 2020, 11: 905
- [28] Rakhshan K, Azizi Y, Naderi N, et al. ELABELA (ELA) peptide exerts cardioprotection against myocardial infarction by targeting oxidative stress and the improvement of heart function. *Int J Pept Res Ther*, 2019, 25: 613-21
- [29] Ye C, Geng Z, Zhang LL, et al. Chronic infusion of ELABELA alleviates vascular remodeling in spontaneously hypertensive rats via anti-inflammatory, anti-oxidative and anti-proliferative effects. *Acta Pharmacol Sin*, 2022, 43: 2573-84
- [30] Li C, Miao X, Wang S, et al. Elabela may regulate SIRT3-mediated inhibition of oxidative stress through Foxo3a deacetylation preventing diabetic-induced myocardial injury. *J Cell Mol Med*, 2021, 25: 323-32
- [31] Xu J, Chen L, Jiang Z, et al. Biological functions of Elabela, a novel endogenous ligand of APJ receptor. *J Cell Physiol*, 2018, 233: 6472-82
- [32] Fu J, Chen X, Liu X, et al. ELABELA ameliorates hypoxic/ischemic-induced bone mesenchymal stem cell apoptosis via alleviation of mitochondrial dysfunction and activation of PI3K/AKT and ERK1/2 pathways. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11: 541
- [33] 席悦. FSTL1与ELABELA在运动促进心梗心脏保护中的作用及其机制[D]. 西安: 陕西师范大学, 2018
- [34] Chaves-Almagro C, Castan-Laurell I, Dray C, et al. Apelin receptors: from signaling to antidiabetic strategy. *Eur J Pharmacol*, 2015, 763: 149-59
- [35] 陈旭翔, 侯婧瑛, 龙会宝, 等. ELA/APJ通过上调miR-133a抑制心肌细胞在缺血缺氧条件下凋亡的机制研究. *中国医药导报*, 2019, 16: 12-7, 181
- [36] Jin L, Pan Y, Li Q, et al. Elabela gene therapy promotes angiogenesis after myocardial infarction. *J Cell Mol Med*, 2021, 25: 8537-45
- [37] Wang X, Liang G, Guo Q, et al. ELABELA improves endothelial cell function via the ELA-APJ axis by activating the PI3K/Akt signalling pathway in HUVECs and EA.hy926 cells. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2020, 47: 1953-64
- [38] Gomez-Cabrera MC, Borrás C, Pallardó FV, et al. Decreasing xanthine oxidase-mediated oxidative stress prevents useful cellular adaptations to exercise in rats. *J Physiol*, 2005, 567: 113-20
- [39] 耿元文, 林琴琴, 王湘怡, 等. 间歇运动对心梗大鼠心肌氧化应激和炎症的影响及其机制. *中国应用生理学杂志*, 2021, 37: 439-44
- [40] Lei Q, Yi T, Chen C. NF- κ B-gasdermin D (GSDMD) axis couples oxidative stress and NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3 (NLRP3) inflammasome-mediated cardiomyocyte pyroptosis following myocardial infarction. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 6044-52
- [41] 李永霞. Elabela在心梗大鼠心肌细胞增殖和心功能改善中的作用及其持续有氧运动干预研究[D]. 西安: 陕西师范大学, 2017

- [42] 刘纽, 田振军. 心梗大鼠通过有氧运动激活PI3K-Akt-PKG-1/p-PLN-SERCA2a通路抑制心肌细胞凋亡改善心功能. *生物化学与生物物理进展*, 2021, 48: 698-708
- [43] 吴方南, 李卓, 田振军. 有氧运动通过心肌细胞吞运内皮细胞来源外泌体抑制细胞凋亡. *体育科学*, 2020, 40: 82-90
- [44] 邢维新, 田振军. 有氧运动对心梗大鼠心肌组织Bax、Bcl-2、p53和TGF- β 1表达及心功能的影响. *北京体育大学学报*, 2017, 40: 56-61
- [45] Sato T, Sato C, Kadowaki A, et al. ELABELA-APJ axis protects from pressure overload heart failure and angiotensin II-induced cardiac damage. *Cardiovasc Res*, 2017, 113: 760-9
- [46] Wang J, Li N, Gao F, et al. Balance between angiotensin converting enzyme and angiotensin converting enzyme 2 in patients with chronic heart failure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2015, 16: 553-8
- [47] Trajkovic N, Dordevic D, Stankovic M, et al. Exercise-based interventions in middle-aged and older adults after myocardial infarction: a systematic review. *Life (Basel)*, 2021, 11: 928
- [48] 席悦, 马文红, 田振军. 有氧运动与干细胞动员的缺血心脏血管新生研究进展. *生理科学进展*, 2014, 45: 343-8
- [49] Schreiber CA, Holditch SJ, Generous A, et al. Sustained ELABELA gene therapy in high-salt diet-induced hypertensive rats. *Curr Gene Ther*, 2017, 16: 349-60
- [50] Perry BD, Caldow MK, Brennan-Speranza TC, et al. Muscle atrophy in patients with type 2 diabetes mellitus: roles of inflammatory pathways, physical activity and exercise. *Exerc Immunol Rev*, 2016, 22: 94-109
- [51] Xu F, Wu M, Lu X, et al. Effect of Fc-Elabela-21 on renal ischemia/reperfusion injury in mice: mediation of anti-apoptotic effect via Akt phosphorylation. *Peptides*, 2022, 147: 170682
- [52] Weeks KL, Bernardo BC, Ooi JYY, et al. The IGF1-PI3K-Akt signaling pathway in mediating exercise-induced cardiac hypertrophy and protection. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1000: 187-210
- [53] Tao RH, Kobayashi M, Yang Y, et al. Exercise inhibits doxorubicin-induced damage to cardiac vessels and activation of Hippo/YAP-mediated apoptosis. *Cancers (Basel)*, 2021, 13: 2740