

DOI: 10.13376/j.cbbs/2025112

文章编号: 1004-0374(2025)09-1160-13

Apelin/APJ系统在肌少症中的主要作用机制及研究进展

王浩^{1,2}, 王浩哲^{1,2}, 王欢^{1,2}, 方文君^{1,2}, 李梦欠^{1,2}, 王惠国^{1,2*}, 朱琳^{1,3*}, 刘晓光^{1,2*}

(1 广州体育学院运动与健康学院, 广州 515000; 2 广州体育学院体卫融合创新发展研究中心, 广州 510500; 3 粤港澳大湾区体育科学创新研究中心, 广州体育学院, 广州 510500)

摘要: 肌少症是骨骼肌质量和功能进行性下降的退行性疾病, 严重影响生活质量。爱帕琳肽 (Apelin) 是 G 蛋白偶联受体 APJ 的内源性配体, 在组织中广泛表达。在骨骼肌中, Apelin/APJ 系统通过磷脂酰肌醇 3-激酶 / 蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3-kinase-protein kinase B, PI3K/Akt) 促进蛋白质合成、抑制肌萎缩基因并增强修复能力; 通过 AMP 激活的蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 调节线粒体生物合成与脂肪酸氧化以改善能量代谢; 通过抑制核因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 缓解慢性炎症; 还能通过血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 刺激内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 生成改善血管功能, 间接修复骨骼肌。衰老、骨骼肌低活动状态、营养摄入不足、激素水平减退等因素会降低 Apelin 的表达量, 进而加剧肌少症的发展。Apelin 在废用性骨骼肌萎缩、代谢性骨骼肌萎缩以及肌营养不良症等骨骼肌疾病中也通过 PI3K/Akt、AMPK 和 NF- κ B 等通路改善肌萎缩。本文旨在阐述 Apelin 的结构、分布及在肌少症中的表达调节机制, 明确 Apelin 改善骨骼肌功能与质量的作用途径, 为靶向治疗提供理论支持。

关键词: Apelin; APJ; 骨骼肌疾病; 肌少症

中图分类号: Q71; R685 **文献标志码:** A

The main mechanisms of action and research progress of the Apelin/APJ system in sarcopenia

WANG Hao^{1,2}, WANG Hao-Zhe^{1,2}, WANG Huan^{1,2}, FANG Wen-Jun^{1,2}, LI Meng-Qian^{1,2},
WANG Hui-Guo^{1,2*}, ZHU Lin^{1,3*}, LIU Xiao-Guang^{1,2*}

(1 School of Sport and Health, Guangzhou Sport University, Guangzhou 510500, China; 2 Research Center for Innovative Development of Sports and Healthcare Integration, Guangzhou Sport University, Guangzhou 510500, China; 3 Innovative Research Center for Sports Science in the Guangdong-Hong Kong-Macao Greater Bay Area, Guangzhou Sport University, Guangzhou 510500, China)

Abstract: Sarcopenia is a degenerative disease characterized by progressive decline in skeletal muscle mass and function, severely affecting quality of life. Apelin, an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor APJ, is widely expressed in tissues. In skeletal muscle, the Apelin/APJ system promotes protein synthesis, inhibits muscle atrophy genes, and enhances repair capacity via the phosphatidylinositol 3-kinase-protein kinase B (PI3K/Akt) pathway; regulates mitochondrial biogenesis and fatty acid oxidation to improve energy metabolism through AMP-activated protein kinase (AMPK); reduces chronic inflammation by inhibiting nuclear factor kappa B (NF- κ B); and improves vascular function by stimulating endothelial nitric oxide synthase (eNOS) via vascular endothelial growth factor (VEGF), thereby indirectly repairing skeletal muscle. Factors such as aging, reduced skeletal muscle activity,

收稿日期: 2025-05-20; 修回日期: 2025-06-19

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(32300964); 广东省基础与应用基础研究基金省市联合基金青年项目(2022A151511105); 广东省普通高校特色创新项目(2023KTSCX064)

*通信作者: E-mail: liuxg@gzsport.edu.cn (刘晓光); 11251@gzsport.edu.cn (朱琳); wanghuiguo163@163.com (王惠国)

insufficient nutritional intake, and decreased hormone levels decrease Apelin expression, exacerbating sarcopenia. Apelin also ameliorates muscle atrophy via PI3K/Akt, AMPK, and NF- κ B pathways in skeletal muscle diseases including disuse muscle atrophy, metabolic muscle atrophy, and muscular dystrophy. This review aims to elaborate on Apelin structure, distribution, and expression regulatory mechanisms in sarcopenia, clarify the pathways through which Apelin improves skeletal muscle function and mass, and provide theoretical support for targeted therapy.

Key words: Apelin; APJ; skeletal muscle diseases; sarcopenia

骨骼肌是人体最大的代谢与运动器官, 其健康直接影响活动能力和代谢稳态^[1]。随着老龄化加剧, 以肌少症为代表的骨骼肌退行性疾病日益突出, 可导致运动能力下降、诱发代谢性疾病, 还会加重糖尿病、心血管病等并发症的康复难度, 增加医疗负担^[2]。

当前肌少症的治疗方法主要为药物治疗、运动疗法等^[3]。但无论内源生成性还是外源刺激性的治疗方法, 其作用途径最终都指向了肌纤维生成与肥大^[4-6]。其深层分子机制仍需进一步阐明, 尤其是针对骨骼肌修复、代谢调控及抗炎反应的关键信号通路的挖掘。

Apelin 作为 APJ (Apelin receptor) 的内源性配体, 其多效性调节与维持骨骼肌的功能有着密切的关系。Apelin 可通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶 / 蛋白激酶 B (phos-phatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt)、AMP 激活的蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 等信号通路调节代谢、血管生成及细胞增殖。Apelin 的研究主要集中于心血管、肾脏及代谢等领域, 在骨骼肌疾病方面的报道较少, 针对骨骼肌领域的系统性综述较为匮乏。然而, 随着对骨骼肌疾病机制的深入探索, Apelin 在骨骼肌中的功能逐渐显现: 其不仅参与肌纤维的能量代谢调控, 还可调控卫星细胞的增殖、抑制炎症及改善线粒体功能, 在肌少症的改善中发挥关键作用^[7-9]。但是, Apelin 改善肌少症的同时, 骨骼肌衰老、营养失衡及激素水平变化等因素也显著影响 Apelin 的表达, 这表明 Apelin/APJ 系统可能是机体衰老进程与骨骼肌稳态失衡的关键因子。因此, 本文将结合 Apelin 在骨骼肌疾病中的研究进展, 系统地梳理 Apelin/APJ 系统的结构特点及其在肌少症中的信号通路和表达机制, 为进一步明确其治疗潜力提供理论依据。

1 Apelin/APJ系统概述

1.1 Apelin与APJ的分子生物学特征

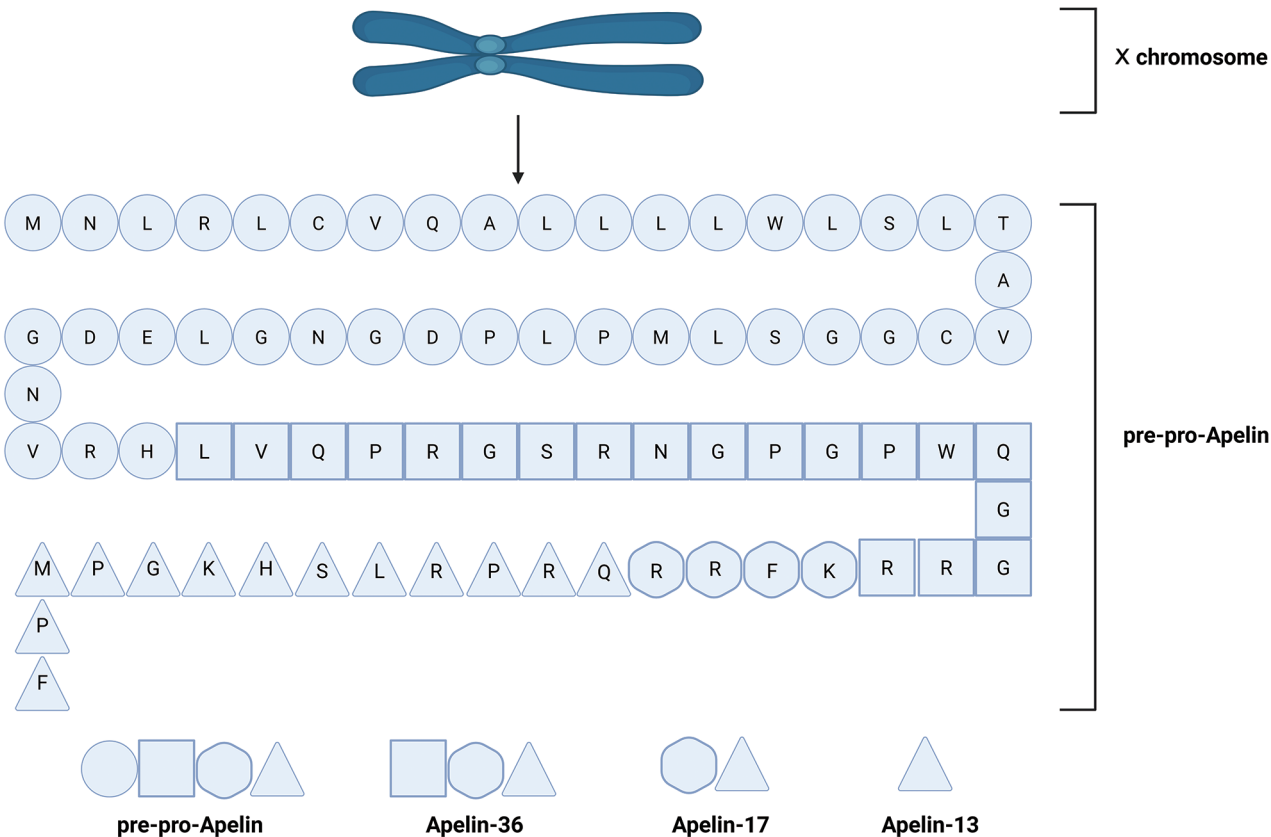
Apelin 前体 (pre-pro-Apelin) 含 77 个氨基酸, 经

水解加工为不同活性肽段: 疏水性 N 端 (1~41 位) 和活性 C 端 (42~77 位, 即 Apelin-36); Apelin-17 和 Apelin-13 为 Apelin-36 的剪切产物, 分别含 17 和 13 个氨基酸^[10-13](图 1)。

G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptors, GPCR) 是大部分神经肽及肽类激素的受体, 在传导神经信号、发挥及维持正常人体机能的过程中不可或缺。APJ 属于 GPCR。不同的 Apelin 异构体与 APJ 的亲合力不同, 主要源于结构差异导致的受体结合位点的相互作用变化^[14]。较短的活性肽段在结构上紧凑, 可能与受体的结构相吻合, 能够形成较稳定的 Apelin-APJ 复合物; 较长的活性肽段可能由于多余氨基酸序列的干扰而丧失一定的与受体结合的能力, 故亲和力降低。Apelin 与 APJ 结合能力与受体和离子的相互作用及特定序列有关, Apelin 肽链的第 2 和第 4 位精氨酸残基、第 8 位赖氨酸残基有助于与受体 N 端带负电荷的残基相互作用^[15]。Apelin-36 对应 pre-pro-Apelin 氨基酸序列的第 42~77 位, Apelin-13 对应 pre-pro-Apelin 的 65~77 位^[13]。Pre-pro-Apelin C 端的 12 个氨基酸在与 APJ 受体结合的过程中起到至关重要的作用, 这些关键碱性残基 (如 Arg2、Arg4、Lys8) 与受体表面的酸性残基 (Glu172、Asp282 和 Asp92) 相互作用, 使 Apelin 对 APJ 具有亚纳摩尔亲和力^[16, 17]。这些特征是 Apelin-36、Apelin-17 与 Apelin-13 和 APJ 结合的关键。

1.2 Apelin与APJ的组织分布

Apelin 广泛表达于骨骼肌、心血管、呼吸、神经及内分泌系统, 其分布特征呈现明显的多系统覆盖性^[18]。APJ 也广泛分布于全身各个器官和组织^[13]。Apelin 在呼吸系统中通过降低细胞周期检查点激酶 1 (checkpoint kinase 1, Chk1) 表达和促进 DNA 损伤修复, 改善急性肺损伤模型中受损的肺上皮屏障功能; 神经系统中的 Apelin 以抗氧化应激、抗细胞凋亡和调节自噬的方式预防和对抗 CNS 疾病; 在心血管系统中, Apelin 作用于动脉血管内皮, 通过增加 NO 诱导血管舒张^[19-22]。而在骨骼肌中, Apelin 的功能及机制也极其复杂, Apelin 与 APJ 的



X chromosome, X染色体; pre-pro-Apelin peptide chain, Apelin前体肽链; 每一个独立形状代表一个氨基酸, 形状中的字母为氨基酸缩写, 其中圆形、正方形、六边形与三角形组为pre-pro-Apelin, 正方形、六边形与三角形组为Apelin-36, 六边形与三角形组为Apelin-17, 三角形组为Apelin-13。

图1 Apelin氨基酸结构序列图

结合会激活多条下游信号通路。因此,从功能角度看, Apelin 兼具骨骼肌因子、脂肪因子等多重属性, 发挥功能的方式也具有整体性。

1.3 不同Apelin片段与APJ结合的作用通路

不同部位的 APJ 与 Apelin 结合后产生的信号转导机制有相似性。位于血管内皮细胞的 APJ 与 Apelin 结合后通过 G 蛋白抑制型 α 亚基 (G protein inhibitory α subunit, Gi) 激活 PI3K/Akt, 磷酸化内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS), 促进 NO 释放, 引起血管扩张, 从而降低血压^[23]。在骨骼肌中, Apelin 与 APJ 结合形成的复合物同样通过 PI3K/Akt 磷酸化 Akt, 增强骨骼肌对葡萄糖的摄取能力, 也能够通过激活 AMPK、P70 核糖体蛋白 S6 激酶 (P70 ribosomal protein S6 kinase, p70S6K) 增强线粒体的生成与蛋白质的合成^[24]。PI3K/Akt 与 AMPK 是发挥 Apelin 功能必不可少的信号通路。但要激活此类通路, 需有足够多的 Apelin 与 APJ 结合, 此过程不仅受 Apelin 浓度的影响, 还涉及受

体的亲和力。

以相同 10 nmol/kg 剂量给予小鼠静脉注射 Apelin-13 与 Apelin-36 后, 其所呈现出的血压变化差异显著^[25]。Apelin-13 可使小鼠动脉血压降低 11.4 mmHg, 而 Apelin-36 仅降低 5.4 mmHg^[25]。在 1~10 nmol/kg 的剂量区间, Apelin-13 的降血压功效展现出显著的剂量依赖性, 而 Apelin-36 无明显的剂量依赖性变化^[25]。综上, 在调节血压时, Apelin-13 展现出卓越的活性和对受体更强的亲和力。低剂量 Apelin-13 即可引发显著生理反应, 因其关键碱性残基可与 APJ 酸性残基结合, 以更高的效率激活 PI3K/Akt 和 AMPK 等信号通路。这一过程进一步激活下游的 eNOS 通路, 从而精准且有效地实现对血管张力的调节, 最终降低血压。相比之下, Apelin-36 在其受体激活及后续信号转导环节的效率较低, 导致其在血压调节的效率和效果上低于 Apelin-13。

当然, 不同长度的 Apelin 结合受体后可激活

不同的下游信号通道,产生不同的转导偏差,这会对生物体带来广泛的影响,而不是局限于心血管领域。从受体-配体复合物的内化和再循环速率来看,由 Apelin-13 介导的受体内化在洗脱时可迅速逆转,而 Apelin-36 导致更持久的受体内化,Apelin-17 比 Apelin-13 更能募集 β -抑制蛋白 (β -arrestin) 并内化受体^[26,27]。 β -arrestin 通过不同结构域与各种效应蛋白结合,调控信号转导和细胞生理反应,且 β -arrestin 与磷酸化后的 GPCR 有高亲和力,因此当 GPCR 被配体激活并磷酸化后,就会招募 β -arrestin 对相关系统进行调控^[27]。这表明在心血管之外的其他系统中,Apelin 与受体亲和力最高的片段未必是 Apelin-13。以骨骼肌领域为例,当前各个研究在 Apelin 片段亲和力方面的结论存在一定差异,这种分歧或许与实验所采用的方法以及所处环境等因素有关。

2 Apelin在肌少症中的表达、作用及机制

肌少症是一种进行性、广泛性的骨骼肌功能和质量下降的疾病,其发生的因素多种多样,而衰老过程中的线粒体数量减少和功能障碍、相关蛋白的减少、慢性炎症、卫星细胞功能的下降以及血管分配数量的减少都可能是原因;同时,Apelin 表达异常也会加快肌少症的发展^[28-32](图 2)。本综述将以肌少症为主要研究对象,介绍 Apelin 在骨骼肌相关疾病中的调控作用及其分子机制。

2.1 肌少症中骨骼肌 Apelin 表达水平的改变

在肌少症中,Apelin 在骨骼肌中的表达量会降低。随着年龄增长,机体氧化应激水平升高,产生大量细胞内活性氧 (reactive oxygen species, ROS),影响血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 及 Apelin 等因子的表达、转录与代谢。另外,衰老过程中的慢性低度炎症反应同样也会影响骨骼肌 Apelin 的表达^[33-35]。活动水平对骨骼肌 Apelin 的表达也有显著的影响。衰老过程中骨骼肌活动水平下降,而运动训练会提高骨骼肌 Apelin 的表达量。但随着年龄增长,运动诱导的骨骼肌 Apelin 生成能力会逐渐减弱。

在对 3 个月的年轻小鼠、12 个月的中老年小鼠和 24 个月的老年小鼠进行跑步机介导的急性运动实验中,三组小鼠以最大速度的 65% 分别进行 30、60 和 120 min 的跑步机运动,干预前与干预后分别进行血液采集,结果显示年轻和中年小鼠血液中 Apelin 的水平显著升高,而老年小鼠 Apelin 水平无

明显变化^[28]。之后,又对三组小鼠进行为期 4 周、每日 30 min 的慢性运动干预,采集血液和胫骨前肌进行分析,发现年轻组和中年组小鼠血浆 Apelin 水平和胫骨前肌中的 APLN mRNA 表达水平均显著升高,而老年组小鼠则无明显变化^[28]。再获取年轻 (16~27 岁) 和老年 (68~83 岁) 捐赠者的培养人分化肌细胞后,通过电刺激模拟肌肉收缩,观察 Apelin 的分泌情况^[28]。结果显示,年轻捐赠者来源的肌细胞培养基中 Apelin 分泌显著增加,但中老年捐赠者的肌细胞中这种上调有所减少^[28]。这证明至少直到中年时,运动诱导的骨骼肌 Apelin 生成能力的下降可以通过长期锻炼来逆转,也侧面说明适当的运动训练能一定程度上预防肌少症。

营养和代谢状态同样对 Apelin 的表达有显著影响。蛋白质的摄入水平是影响 Apelin 表达的关键因素,蛋白质 (氨基酸) 的缺乏会直接影响核糖体对 mRNA 的翻译过程,影响 pre-pro-Apelin 的合成^[28]。

另一个重要的影响因素是激素水平,最具代表性的是生长激素 (growth hormone, GH) 和胰岛素 (insulin, INS)。GH 可以刺激肝脏等组织合成并分泌 IGF-1, IGF-1 兼具生长因子与调节剂的作用,通过 PI3K/Akt 通路激活雷帕霉素靶蛋白 (mechanistic target of rapamycin, mTOR) 和糖原合成激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 beta, GSK-3 β)。mTOR 是调控细胞生长和增殖的重要因子,可促进骨骼肌细胞和蛋白质的生成;GSK-3 β 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,正常情况下能够磷酸化包括糖原合成酶 (glycogen synthase, GS) 在内的多种底物并抑制某些基因表达和蛋白活性。mTOR 和 GSK-3 β 对骨骼肌的分解代谢和合成代谢途径产生影响,也间接影响了 Apelin 的表达^[28,36]。而胰岛素可以通过激活胰岛素受体底物 (insulin receptor substrate protein, IRS)-PI3K 信号通路调节能量和脂质代谢,Apelin 作为脂肪因子之一,其表达和转录也会伴随胰岛素和 IRS 水平的升高而增加^[4,37-39]。

综上,衰老、骨骼肌活动水平、营养状态和激素水平已被确定可以显著影响 Apelin 的表达,而通过多种途径同时干预是否较单一途径干预有效尚需验证。同时,是否存在其他因素能够显著影响 Apelin 的表达也需要进一步验证。

2.2 Apelin在肌少症中的作用及机制

2.2.1 Apelin通过调控线粒体功能和蛋白质合成改善肌少症

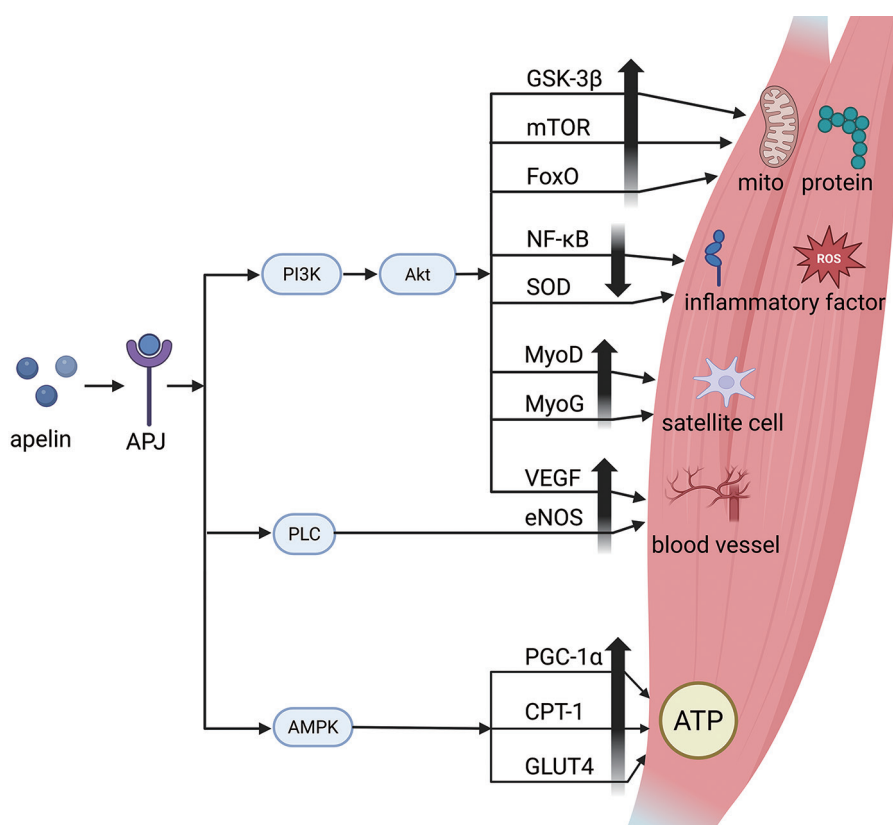
在骨骼肌细胞中,尤其是慢肌纤维或者氧化型

纤维,对线粒体的依赖程度较高,因此线粒体在维持骨骼肌细胞的健康方面发挥至关重要的作用^[40]。而随着骨骼肌老化,线粒体功能和质量会发生动态失衡^[41]。

线粒体通过 PTEN 诱导推定激酶 1 (PTEN induced putative kinase 1, PINK1)/Parkin RBR E3 泛素蛋白连接酶 (Parkin RBR E3 ubiquitin-protein ligase, Parkin) 依赖和非依赖的自噬途径清除受损部分,同时通过线粒体融合蛋白 1/2 (mitofusin-1/2, MFN1/2) 和视神经萎缩蛋白 1 (optic atrophy 1, OPA1) 介导的融合以及动力相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, DRP1) 调控的分裂维持动态平衡,并依赖 PGC1- α 、叉头框蛋白 O 类 (forkhead box protein O, FOXO) 等转录因子调控生物发生^[41, 42]。而在老化过程中, MFN1/2

和 OPA1 表达量的降低,引起自噬因子功能异常,导致线粒体数量下降、分布不均及功能不全。Apelin 与 APJ 结合后,可通过 PI3K/Akt、AMPK 等通路调控骨骼肌细胞线粒体的功能^[43-45]。Apelin/APJ 激活 PI3K, PI3K 将细胞膜上的磷脂酰肌醇 -4,5- 双磷酸 (phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate, PIP2) 磷酸化生成磷脂酰肌醇 -3,4,5- 三磷酸 (phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate, PIP3), PIP3 作为第二信使激活 Akt, Akt 通过磷酸化 GSK-3 β 、mTOR 和 FOXO, 促进线粒体生物发生并抑制线粒体自噬,改善线粒体功能与抗氧化能力,从而促进肌肉的生长与修复,改善代谢稳态,增强骨骼肌耐力与抗疲劳能力,促进肌少症的恢复^[44]。

Akt 在骨骼肌细胞的下游延伸通路,可以分为



骨骼肌中的Apelin与APJ结合后,能够激活PI3K/Akt、PLC和AMPK通道,其中PI3K/Akt通过提高GSK-3 β 、mTOR和FOXO的表达来改善线粒体和蛋白质的功能和数量,抑制NF- κ B和SOD的激活来降低炎症因子的表达,提升MyoD和MyoG的表达来增强卫星细胞的功能,增加VEGF的表达来改善血管的功能;PLC通过提高eNOS的表达以改善血管功能;AMPK通过提升PGC-1、CPT-1和GLUT4的表达改善骨骼肌的代谢。APJ, Apelin受体; PI3K, 磷脂酰肌醇3-激酶; Akt, 蛋白激酶B; PLC, 磷脂酶C; AMPK, 腺苷酸活化蛋白激酶; GSK-3 β , 糖原合成激酶-3 β ; mTOR, 雷帕霉素靶蛋白; FOXO, 叉头框蛋白O亚家族; NF- κ B, 核因子- κ B; SOD, 超氧化物歧化酶; MyoD, 肌细胞分化因子; MyoG, 肌细胞生成素; VEGF, 血管内皮生长因子; eNOS, 内皮型一氧化氮合酶; PGC-1 α , 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子-1 α ; CPT-1, 肉碱棕榈酰转移酶-1; GLUT4, 葡萄糖转运蛋白4; mito, 线粒体; protein, 蛋白质; inflammatory factor, 炎症因子; satellite cell, 卫星细胞; blood vessel, 血管。

图2 Apelin在骨骼肌中的主要作用途径及影响

三个方向。其一, Akt 磷酸化 GSK-3 β , 磷酸化后的 GSK-3 β 活性会受到抑制, 间接增强了糖原合成酶 (GS) 的活性, 促进糖原的合成以及增加过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha, PGC-1 α) 等基因的表达, 增强线粒体的功能^[46, 47]。其二, 通过 Akt 激活两种 mTOR 复合物: mTORC1 和 mTORC2^[48]。前者的激活能够通过磷酸化下游的核糖体蛋白 S6 激酶 (ribosomal protein S6 kinase, S6K) 和真核起始因子 4E 结合蛋白 1 (eukaryotic initiation factor 4E-binding protein 1, 4E-BP1) 来促进蛋白质的翻译和合成; 而后者能够通过磷酸化调节蛋白激酶 C α (protein kinase C α , PKC α) 来改变细胞的形态和迁移等, 并参与细胞的存活和凋亡^[49-51]。通过 Akt 激活的两种 mTOR 复合物调控蛋白质的合成或细胞凋亡: 当细胞功能正常时, 促进相关蛋白质的合成, 增强细胞的功能; 相反, 当细胞能量不足时, 又能通过相应的途径抑制蛋白质的合成, 优先维持细胞的基本功能, 这对于骨骼肌细胞的修复和生长至关重要。

其三, Akt 磷酸化 FOXO 家族, 使其由细胞核转移至细胞质或细胞膜, FOXO 蛋白正常情况下位于细胞核, 其家族成员 FOXO3 可以直接调控肌萎缩蛋白 Fbox-1 的表达, 加速骨骼肌蛋白的水解^[52, 53]。当其从核中转移至核外时, 便能抑制肌萎缩蛋白等基因的表达, 减轻肌纤维的萎缩程度, 改善肌少症^[53]。总之, Apelin/APJ-PI3K/Akt 信号通路已被确认能够通过其下游的 GSK-3 β 、mTOR 和 FOXO, 从线粒体的生物发生与质量控制、蛋白质的合成与降解平衡、细胞的存活与凋亡三个维度改善骨骼肌的功能, 这对由肌少症导致的线粒体功能衰退和肌纤维萎缩的缓解与恢复具有重要作用。

2.2.2 Apelin通过AMPK调节骨骼肌的能量代谢改善肌少症

Apelin/APJ 可激活 AMPK, 通过代谢途径改善肌少症。AMPK 是一种异源三聚体复合物, 由 α 、 β 和 γ 亚基组成, 其 α 亚基的苏氨酸残基 172 (Thr-172) 能够被上游激酶肝激酶 B1 (liver kinase B1, LKB1) 和钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶激酶 (calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase, CaMKK) 磷酸化, 这是激活 AMPK 的关键步骤, 而 CaMKK 和 LKB1 的激活则分别依赖于细胞内钙和 AMP/ATP 比率, 高浓度的 ATP 会抑制 AMPK 的激活^[54]。

Apelin 与 APJ 结合后可以激活 Gq 蛋白 (Gq

protein), 促进磷脂酶 C (phospholipase C, PLC) 水解 PIP2 生成三磷酸肌醇 (inositol 1,4,5-trisphosphate, IP3) 和二酰甘油 (1,2-diacylglycerol, DAG), IP3 触发内质网释放 Ca^{2+} , 骨骼肌细胞内升高的 Ca^{2+} 浓度会激活钙调蛋白 (calmodulin, CaM), 进而激活 CaMKK^[55]。除此以外, 当骨骼肌 AMP/ATP 比率升高时, Apelin 也可协同别构激活 AMPK, 增强对 CaMKK 磷酸化的敏感性^[56]。通过 Apelin 刺激肥胖小鼠的葡萄糖利用率, 发现 Apelin 在体内和体外均能使比目鱼肌的 AMPK 磷酸化水平升高, 表明 Apelin 可以激活 AMPK^[57]。随后又在 AMPK 活性被抑制的小鼠中进行了功能依赖性验证, 结果显示 Apelin 刺激的骨骼肌葡萄糖利用率显著降低, 表明 AMPK 是 Apelin 介导葡萄糖代谢的必需中介, 间接证实了 AMPK 在调节骨骼肌能量代谢过程中的重要地位^[57]。

AMPK 能够通过激活 PGC-1 α 来促进线粒体的生成, PGC-1 α 是控制线粒体基因转录的关键因子^[58]。PGC-1 α 表达的增加引起了细胞内线粒体功能和数量的提升, 同时, PGC-1 α 还能够提升细胞氧化磷酸化的能力, 提高细胞的能量代谢。AMPK 也能作用于 mTOR, 但与 PI3K/Akt 不同的是, AMPK 对 mTORC1 起到抑制作用。在能量缺乏的状态下, AMPK 被激活后会优先向细胞提供能量, 维持细胞的基本功能, 因此会抑制 mTOR1 的表达与蛋白质的合成^[59]。另外, AMPK 也可以抑制泛素-蛋白酶体降解系统 (ubiquitin-proteasome system, UPS), 减少蛋白质的分解^[60]。因此, AMPK 对蛋白质的调节机制具有复杂性与精细性, 其并非遵循简单的单向调控模式, 而是在骨骼肌细胞能量的波动中动态维持蛋白质的分解与合成。

肉碱 O-棕榈酰转移酶 1 (carnitine O-palmitoyltransferase 1, CPT-1) 活性的增加也与 AMPK 有关, CPT-1 是 CPT 家族的成员, 另外还有 CPT-2^[61]。进入线粒体的脂酰辅酶 A (acyl-CoA) 由位于线粒体外膜的 CPT1 转化为酰基肉碱, 接着被肉碱-酰基肉碱转位酶 (carnitine-acylcarnitine translocase, CACT) 转运至线粒体内, 最后由 CPT2 将其转化回脂酰辅酶 A 以进行脂肪酸氧化^[62]。CPT-1 的高水平表达能够促使脂肪酸在骨骼肌细胞中氧化, 为细胞提供能量^[62]。

AMPK 还能提高葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter 4, GLUT4) 的功能, GLUT4 是一种胰岛素依赖性葡萄糖转运蛋白, 在葡萄糖摄取、脂肪

酸代谢和脂质合成中起到关键作用^[63, 64]。AMPK 能加强骨骼肌细胞对葡萄糖的摄取能力, 改善肌少症的能量紊乱^[65]。综上, AMPK 是骨骼肌细胞内能量状态的关键感受器, 其对于骨骼肌的代谢状态和营养物质的合成与分解具有重要意义, Apelin 与 AMPK 的信号转导是改善肌少症的重要通道。

2.2.3 Apelin通过调控慢性炎症改善肌少症

在衰老过程中, 炎症反应随着年龄的增加呈现增强趋势, 这一过程伴随着炎症因子水平的升高, 如白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等^[66]。这些炎症因子会激活细胞内的炎症信号通路, 如核因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B)^[67, 68]。一方面, NF- κ B 可上调 F 盒蛋白 32 (F-box protein 32, atrogin-1)、骨骼肌环指蛋白 1 (muscle-specific ring finger protein 1, MuRF1) 等泛素连接酶的表达, 促进骨骼肌蛋白的降解^[69]; 另一方面, NF- κ B 又能抑制骨骼肌蛋白的合成, 同时也抑制骨骼肌卫星细胞的增殖和分化能力, 造成骨骼肌再生障碍^[70]。

Apelin 通过减少炎症因子的产生以及抑制 NF- κ B 等炎症通路的激活降低骨骼肌细胞中的炎症反应^[71]。其机制是通过 APJ 激活 PI3K/Akt 通路, PI3K/Akt 进行信号转导后抑制核因子 κ B 抑制物激酶 (inhibitor of nuclear factor- κ B kinase, IKK) 的活性; 正常生理状态下, 激活后的 IKK 能够磷酸化 NF- κ B 抑制蛋白 (inhibitor of nuclear factor κ B, I κ B) 并导致其降解, 这一过程会释放 NF- κ B 二聚体, 使其暴露核定位信号 (NLS), 随后进入细胞核与靶基因启动子区域的 κ B 序列特异性结合, 启动下游靶基因的转录, 激活 NF- κ B^[72-73]。因此, Apelin 通过 PI3K/Akt 介导的 IKK 磷酸化, 抑制 IKK 活性, 进而阻碍 I κ B 蛋白磷酸化, 导致下游 NF- κ B 靶基因受到抑制, 间接起到了缓解炎症反应的作用^[74]。

Apelin 除了通过 Akt 抑制 IKK 活性外, 也能通过细胞内的其他信号分子抑制 NF- κ B 通路的激活。NF- κ B 的激活与 ROS 水平有关, ROS 水平升高也会激活 NF- κ B 通路。Apelin 可以激活 Sirtuin 3/ forkhead box O3a (SIRT3/FOXO3a) 通路, 调控抗氧化基因的表达, 增强超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 的活性, 避免细胞内 ROS 水平的升高, 抑制 NF- κ B 通路的激活^[71]。在此过程中, 能够将 Apelin 与 SOD 联系起来的关键枢纽是 SIRT3, 而 Apelin 则通过提升氧化态烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 / 还原态烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD⁺/NADH)

比值激活 SIRT3, 且主要是促进糖酵解和线粒体氧化磷酸化来减少 NAD⁺ 的消耗或是促进其合成^[75]。激活的 SIRT3 特异性识别细胞质中的 FOXO3a, 去除 FOXO3a 赖氨酸残基的乙酰基团, 使 FOXO3a 从“乙酰化-失活-细胞质滞留”状态转为“去乙酰化-激活-核转位”状态, 激活的 FOXO3a 结合抗氧化基因 (SOD1、SOD2) 的启动子区域, 上调 SOD 的表达, 从而增加 ROS 的清除^[75]。

此外, Apelin 还能调节与 NF- κ B 相关的 microRNA (miRNA) 来控制炎症。miRNA 是小非编码 RNA 分子, 在转录后水平调节基因表达, 参与细胞增殖、分化、凋亡和应激反应等^[76]。其中 miRNA-17 可通过抑制 Toll 样受体 3 (TLR3) 减轻炎症反应, TLR3 是介导炎症反应的关键受体, 过度激活会导致免疫细胞 (如巨噬细胞) 异常募集并释放促炎因子 (IL-6 与 TNF- α)^[77, 78]。在衰老导致骨骼肌炎症而引起的骨骼肌代谢异常与再生障碍的背景下, Apelin 可通过 PI3K/Akt 通路抑制 IKK-NF- κ B 激活、通过 SIRT3/FOXO3a 通路调控 ROS 以阻止 NF- κ B 激活、调节 miRNA (如 miRNA-17) 下调促炎因子这三种途径, 降低骨骼肌细胞炎症反应。

2.2.4 Apelin通过调控卫星细胞功能改善肌少症

卫星细胞是位于肌细胞膜和基底膜之间的肌源性干细胞^[79]。在生理状态下成年人的卫星细胞处于静止形态, 不发挥作用, 但在骨骼肌运动、损伤时, 卫星细胞会被激活^[79]。激活后的卫星细胞迁移到受损部位, 分化为相应的骨骼肌组织, 修复和保持骨骼肌完整性^[80]。而在肌少症中, 卫星细胞的功能广泛受到影响, 一方面其激活能力受到抑制, 不能及时应对骨骼肌的损伤和萎缩; 另一方面其增殖和分化的能力下降, 无法及时弥补肌纤维的丢失, 引起症状的加重^[81]。因此, 增强卫星细胞的功能是对抗肌少症的一种方法。

Apelin 与 APJ 结合后能够上调与卫星细胞周期相关的基因表达, 这一过程的关键通道仍是 PI3K/Akt。细胞的增殖会经历 G₁ 期 (第一间隙期)、S 期 (DNA 合成期)、G₂ 期 (第二间隙期)、M 期 (有丝分裂期), 而 Apelin/APJ 受体复合物能通过 PI3K/Akt 调控细胞周期检查点激酶 1 (cell cycle checkpoint kinase 1, Chk1) 以及 mTORC1, 缩短卫星细胞周期^[82, 83]。Chk1 是 G₂-M 期检查点的核心分子, 能推动细胞进入有丝分裂^[84]。E2F 转录因子 1 (E2F transcription factor 1, E2F1) 在细胞周期调控中起关键作用, 可调控 Chk1 的转录^[85]。PI3K/Akt 通过磷

酸化 E2F1 激活转录因子, 促进 Chk1 的转录, 增强卫星细胞的增殖能力。

mTORC1 在卫星细胞增殖过程中调控蛋白质合成与促进核糖体生物发生, Akt 同样能通过激活 mTORC1 磷酸化核糖体蛋白 S6 激酶 β -1 (ribosomal protein S6 kinase beta-1, S6K1) 和真核翻译起始因子 4E 结合蛋白 1 (eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein 1, 4E-BP1), 促进肌细胞分化因子 (myogenic differentiation 1, MyoD) 和肌细胞生成素 (myogenin, MyoG) 等肌源性转录因子的翻译, 上调细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1) 的表达^[86, 87]。cyclin D1 是细胞周期蛋白家族一员, 在细胞周期调控中发挥关键作用, mTORC1 通过上调 cyclin D1 促进卫星细胞的增殖^[88]。除此以外, cyclin D1 具有多个磷酸化点位, 能被一些不同的激酶磷酸化, 进而改变其活性和稳定性, 如 GSK-3 β ^[89]。GSK-3 β 不仅能够磷酸化 GS 并抑制其活性, 也能够磷酸化 cyclin D1 并导致其降解^[90]。但 GSK-3 β 也受到 PI3K/Akt 的调控, 因此当 PI3K/Akt 磷酸化 GSK-3 β 之后, 使其活性下降或丧失, 更多的 cyclin D1 就能够维持其结构, 稳定发挥功能, 促进卫星细胞的增殖^[47]。

肌卫星细胞转化为肌细胞需经分化过程, Apelin 在此中起重要作用。Apelin 通过肌细胞分化因子 MyoD 和 MyoG 等调控相关基因的表达, 引导和调节卫星细胞的肌源性分化^[91]。MyoD 是肌源性分化早期发挥关键作用的基因, Apelin/APJ 通过 Akt 激活丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路, 如细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2) 磷酸化环磷腺苷效应元件结合蛋白 (cyclic adenosine monophosphate response element-binding protein, CREB) 和 Ets 样蛋白 (Ets-like protein 1, Elk-1) 等转录因子, 后者再结合到 MyoD 基因的启动子区域, 增加 MyoD 的表达^[92, 93]。

P38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK) 同 ERK1/2 都是 MAPK 家族的主要成员, 细胞受到外界刺激时, 经 PI3K/Akt 信号转导激活的 p38MAPK 转通过 MAPK 激活的蛋白激酶 2 (MAPK-activated protein kinase 2, MK2) 和热休克蛋白 70 (heat shock protein 70, Hsp70) 影响 MyoG 等转录因子的活性, 参与骨骼肌细胞的增殖、分化、凋亡、炎症及修复等过程^[94]。MyoG 在卫星细胞分化为肌细胞的后期发挥作用, 主要参与肌管

的形成与成熟^[95]。此外, Apelin 激活 Akt 后, 还可以通过 IGF-1 刺激 MyoG 表达诱导肌生成, 促进卫星细胞分化为骨骼肌纤维^[96, 97]。综上, Apelin 通过激活 PI3K/Akt, 再由 Akt 对 Chk1、E2F1、mTORC1 和 GSK-3 β 因子或蛋白进行调控, 促进 cyclin D1、MyoD 和 MyoG 的表达, 最终影响卫星细胞的数量和功能。

2.2.5 Apelin对骨骼肌血管的影响及作用机制

肌纤维数量的下降会导致骨骼肌中血管减少, 影响血液灌注。Apelin 可改善血管内皮功能并促进血管生成, 对血管有舒张和收缩的双重作用, 这取决于血管内皮层和平滑肌层中的 APJ 受体^[98]。Apelin 激活血管内皮的 APJ 后, 通过 PLC 生成 IP3 和 DAG^[56]。IP3 促使细胞释放 Ca²⁺, 促进 eNOS 的表达并舒张血管; DAG 激活蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC), 间接磷酸化 eNOS^[99, 100]。但针对大鼠脑动脉血管平滑肌的研究显示, Apelin 通过抑制大电导钙激活钾通道 (BKCa), 阻断 NO 的舒张信号, 间接促进钙依赖的血管收缩^[101]。另外, Apelin 激活的 Akt 通路也可以磷酸化 Ser1177 激活 eNOS, 且 Akt 在体内和体外都可调节 eNOS 的功能^[102, 103]。这表明 Apelin 在调节血管功能和控制组织的血液灌注方面发挥关键作用。

VEGF 是已知的血管生成刺激因子之一。Apelin 通过 Akt 磷酸化 VEGF 相关转录因子以促进其表达, 如缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)。HIF-1 α 结合 VEGF 基因启动子区域的缺氧反应原件 (hypoxia-responsive element, HRE) 后继续招募辅助转录因子, 共同促进 VEGF 的转录, 增强血管的生成与血管内皮细胞的迁移, 为新血管的形成奠定基础^[104]。Apelin 能够通过激活 eNOS 和 VEGF 通路改善骨骼肌血管: 调控血管平滑肌舒张以调整功能, 同时促进血管内皮细胞生成, 间接证明其在改善相关骨骼肌疾病中的重要性。

总之, 肌少症中骨骼肌质量与数量下降、代谢失衡和炎症等都与骨骼肌血管结构重塑、数量减少以及血管活性物质失调密切相关。Apelin 凭借对骨骼肌血管内皮与平滑肌的双向调节, 实现对骨骼肌血管张力的精细平衡控制。但 Apelin 在骨骼肌血管中作用的方式可能与其他部位不同 (如脑动脉), 这可能是因为不同部位 APJ 的分布情况以及局部信号通路 (如 PI3K/Akt 与 PLC/PKC) 不同。因此, 深入研究 Apelin/APJ 系统对骨骼肌血管的调节功能, 是改善肌少症的有效途径。

3 Apelin在其他骨骼肌疾病中的作用及机制

在肌营养不良症、代谢性肌病等骨骼肌疾病中，Apelin 的作用表现具有相似性。在此类骨骼肌数量和质量都下降的疾病中，Apelin 表达也会降低，原因与肌少症类似^[28, 105]。在对慢性肾病诱导骨骼肌萎缩模型的小鼠进行 4 周 Apelin 治疗后，atrogin-1 和骨骼肌生长抑制素显著降低，体重减轻和后肢骨骼肌横截面积的下降也显著改善^[24]。对杜氏肌营养不良症 (DMD) 模型小鼠进行持续 4 周的 Apelin-13 给药后，相比于野生型对照组，其肌纤维再生能力显著增强，接近野生型小鼠，并且跑步距离和抓力都显著提升^[105]。在这类骨骼肌疾病中，Apelin 通过 APJ 激活 PI3K/Akt、ERK、MAPK 和 NF-κB 等通路，多向调节线粒体的功能和数量、骨骼肌血管的状态、卫星细胞的分化和炎症因子的生成，达到改善骨骼肌疾病的目的。

在与上述不同的 2 型糖尿病 (T2D) 引起的骨骼肌萎缩中，胰岛素抵抗会抑制线粒体功能或者降低某些通路的敏感性，如 PI3K/AKT 和 AMPK^[106]。当胰岛素与其受体结合时，可以通过刺激 IGF-1 和 IRS 等因子的生成和 GLUT 的易位激活 PI3K/AKT 和 AMPK 信号通路，从而促进 Apelin 的表达^[106-108]。相比于其他骨骼肌萎缩疾病，2 型糖尿病引起的骨骼肌萎缩更多的是由胰岛素受体抵抗，而并非 APJ 导致，因此探究和改善的策略也应有所不同。

4 结论

Apelin 作为多效性调节因子，其作用覆盖多种器官调控及疾病发展的多个环节。在类似肌少症的骨骼肌疾病中，如失用性骨骼肌萎缩和肌营养不良症，其功能体现为多方面：激活 PI3K/Akt 和 AMPK 通路，促进葡萄糖摄取和脂肪酸氧化，上调 PGC-1α 表达，增强线粒体生物合成及骨骼肌代谢能力；经 PI3K/Akt 刺激卫星细胞增殖，协同 MyoD 和 MyoG 促进成肌细胞分化和肌管形成；抑制 NF-κB 通路以降低 TNF-α、IL-6 等促炎因子的产生，控制

炎症；通过 VEGF 上调 eNOS，促进骨骼肌血管的再生与功能。Apelin 与这些因子协调作用，形成“代谢 - 再生 - 抗炎”的恢复途径，维持骨骼肌的稳态。Apelin 的表达也与疾病的类型相关：在急性骨骼肌损伤 (如挫伤或运动后) 中表达上调，促进修复；在慢性疾病 (如杜氏肌营养不良、糖尿病性肌萎缩) 中表达下调，导致骨骼肌的修复能力减弱 (表 1)。因此，Apelin 对骨骼肌疾病的发展具有多方面的整合作用，且与骨骼肌自身的状态也密切相关。

基于 Apelin/APJ 系统的调控作用，未来可开发 Apelin 激动剂或通过运动和营养干预提升内源性 Apelin 的表达，以控制和延缓肌少症，改善患者的生活质量。需注意的是，尽管 Apelin 在多种肌少症模型中展现出治疗潜力，但其半衰期较短，难以满足肌少症长期治疗的需求，因此开发 Apelin 的长效促进药物是方向。鉴于 Apelin 在大部分组织器官都有表达，作为药物可能对心血管病人群产生副作用，而此类人群或许恰好也是肌少症的好发人群，因此 Apelin 的精确靶向给药也是必要的挑战。Apelin 对骨骼肌的作用机制非常复杂，其更多的作用仍需要进一步的研究，如在不同病理阶段的剂量效应及组织特异性，以优化靶向治疗策略。综合了解 Apelin 的功能及作用途径有利于对 Apelin 功能的进一步发掘，推动基础研究向临床治疗转化。

[参 考 文 献]

[1] Hong SH, Choi KM. Sarcopenic obesity, insulin resistance, and their implications in cardiovascular and metabolic consequences. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 494

[2] Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet*, 2019, 393: 2636-46

[3] Negm AM, Lee J, Hamidian R, et al. Management of sarcopenia: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Med Dir Assoc*, 2022, 23: 707-14

[4] Rolland Y, Dray C, Vellas B, et al. Current and investigational medications for the treatment of sarcopenia. *Metabolism*, 2023, 149: 155597

[5] Vikberg S, Sörlén N, Brandén L, et al. Effects of resistance training on functional strength and muscle mass in

表1 Apelin在不同骨骼肌疾病中的表达水平、作用及机制

疾病类型	表达水平	主要作用	主要机制	参考文献
肌少症	↓	线粒体功能↑、蛋白质合成↑、能量代谢↑、 卫星细胞增殖分化↑、血管数量与功能↑、 炎症↓	PI3K-Akt、AMPK-PGC-1α	[28, 44, 47, 56, 57, 74]
糖尿病性肌萎缩	↓	能量代谢↑、葡萄糖摄取↑、蛋白质分解↓	AMPK-PGC-1α	[57, 106]
急性骨骼肌损伤	↑	肌纤维再生↑、血管数量与功能↑、炎症↓	PI3K-Akt	[28, 36, 109]

- 70-year-old individuals with pre-sarcopenia: a randomized controlled trial. *J Am Med Dir Assoc*, 2019, 20: 28-34
- [6] Shen Y, Shi Q, Nong K, et al. Exercise for sarcopenia in older people: a systematic review and network meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2023, 14: 1199-211
- [7] Latroche C, Weiss-Gayet M, Muller L, et al. Coupling between myogenesis and angiogenesis during skeletal muscle regeneration is stimulated by restorative macrophages. *Stem Cell Rep*, 2017, 9: 2018-33
- [8] Yue P, Jin H, Aillaud M, et al. Apelin is necessary for the maintenance of insulin sensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2010, 298: E59-67
- [9] Di Franco M, Spinelli FR, Metere A, et al. Serum levels of asymmetric dimethylarginine and apelin as potential markers of vascular endothelial dysfunction in early rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm*, 2012, 2012: 347268
- [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 Endocrinol*, 2013, 219: R13-35
- [11] Murali S, Aradhyam GK. Structure-function relationship and physiological role of apelin and its G protein coupled receptor. *Biophys Rev*, 2023, 15: 127-43
- [12] Zhou JX, Shuai NN, Wang B, et al. Neuroprotective gain of apelin/APJ system. *Neuropeptides*, 2021, 87: 102131
- [13] 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
- [14] Patterson RE, Weatherbee-Martin N, Rainey JK. Pyrene-apelin conjugation modulates fluorophore- and peptide-micelle interactions. *J Phys Chem B*, 2017, 121: 4768-77
- [15] Read C, Nyimandu D, Williams TL, et al. International Union of Basic and Clinical pharmacology. CVII. Structure and pharmacology of the apelin receptor with a recommendation that Elabela/Toddler is a second endogenous peptide ligand. *Pharmacol Rev*, 2019, 71: 467-502
- [16] 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
- [17] Iturrioz X, Gerbier R, Leroux V, et al. By interacting with the C-terminal Phe of apelin, Phe255 and Trp259 in helix VI of the apelin receptor are critical for internalization. *J Biol Chem*, 2010, 285: 32627-37
- [18] Lee DK, Cheng R, Nguyen T, et al. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J Neurochem*, 2000, 74: 34-41
- [19] Chen S, Zhu H, Lin L, et al. Apelin-13 improves pulmonary epithelial barrier function in a mouse model of LPS-induced acute lung injury by inhibiting Chk1-mediated DNA damage. *Biochem Pharmacol*, 2024, 226: 116297
- [20] Huang Z, Liu Q, Guo Q, et al. Effects and mechanisms of Apelin in treating central nervous system diseases. *Neuroscience*, 2025, 566: 177-89
- [21] Hus-Citharel A, Bouby N, Frugière A, et al. Effect of apelin on glomerular hemodynamic function in the rat kidney. *Kidney Int*, 2008, 74: 486-94
- [22] Ishida J, Hashimoto T, Hashimoto Y, et al. Regulatory roles for APJ, a seven-transmembrane receptor related to angiotensin-type 1 receptor in blood pressure *in vivo*. *J Biol Chem*, 2004, 279: 26274-9
- [23] Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, et al. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regul Pept*, 2001, 99: 87-92
- [24] Enoki Y, Nagai T, Hamamura Y, et al. The G protein-coupled receptor ligand apelin-13 ameliorates skeletal muscle atrophy induced by chronic kidney disease. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2023, 14: 553-64
- [25] Kawamata Y, Habata Y, Fukusumi S, et al. Molecular properties of apelin: tissue distribution and receptor binding. *Biochim Biophys Acta*, 2001, 1538: 162-71
- [26] El Messari S, Iturrioz X, Fassot C, et al. Functional dissociation of apelin receptor signaling and endocytosis: implications for the effects of apelin on arterial blood pressure. *J Neurochem*, 2004, 90: 1290-301
- [27] Ceraudo E, Galanth C, Carpentier E, et al. Biased signaling favoring Gi over β -arrestin promoted by an apelin fragment lacking the C-terminal phenylalanine. *J Biol Chem*, 2014, 289: 24599-610
- [28] Vinel C, Lukjanenko L, Batut A, et al. The exerkine apelin reverses age-associated sarcopenia. *Nat Med*, 2018, 24: 1360-71
- [29] Cereda E, Pisati R, Rondanelli M, et al. Whey protein, leucine- and vitamin-D-enriched oral nutritional supplementation for the treatment of sarcopenia. *Nutrients*, 2022, 14: 1524
- [30] Alway SE, Myers MJ, Mohamed JS. Regulation of satellite cell function in sarcopenia. *Front Aging Neurosci*, 2014, 6: 246
- [31] Damluji AA, Alfaraidhy M, AlHajri N, et al. Sarcopenia and cardiovascular diseases. *Circulation*, 2023, 147: 1534-53
- [32] Kamper RS, Alcazar J, Andersen LL, et al. Associations between inflammatory markers, body composition, and physical function: the Copenhagen Sarcopenia Study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2021, 12: 1641-52
- [33] Jackson MJ, Pollock N, Staunton C, et al. Redox control of signalling responses to contractile activity and ageing in skeletal muscle. *Cells*, 2022, 11: 1698
- [34] Kamarulzaman NT, Makpol S. The link between mitochondria and sarcopenia. *J Physiol Biochem*, 2025, 81: 1-20
- [35] Principe A, Melgar-Lesmes P, Fernández-Varo G, et al. The hepatic apelin system: a new therapeutic target for liver disease. *Hepatology*, 2008, 48: 1193-201
- [36] Zhao Z, Yan K, Guan Q, et al. Mechanism and physical activities in bone-skeletal muscle crosstalk. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1287972
- [37] Glass DJ. Signalling pathways that mediate skeletal muscle hypertrophy and atrophy. *Nat Cell Biol*, 2003, 5:

- 87-90
- [38] Clemmons DR. Consensus statement on the standardization and evaluation of growth hormone and insulin-like growth factor assays. *Clin Chem*, 2011, 57: 555-9
- [39] Chen H, Li J, Zhang Y, et al. Bisphenol F suppresses insulin-stimulated glucose metabolism in adipocytes by inhibiting IRS-1/PI3K/AKT pathway. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 231: 113201
- [40] Yasuda T, Ishihara T, Ichimura A, et al. Mitochondrial dynamics define muscle fiber type by modulating cellular metabolic pathways. *Cell Rep*, 2023, 42: 112434
- [41] Ng MYW, Wai T, Simonsen A. Quality control of the mitochondrion. *Dev Cell*, 2021, 56: 881-905
- [42] Miwa S, Kashyap S, Chini E, et al. Mitochondrial dysfunction in cell senescence and aging. *J Clin Invest*, 2022, 132: e158447
- [43] Zhao Y, Liang X, Li T, et al. Apelin deficiency exacerbates cardiac injury following infarction by accelerating cardiomyocyte ferroptosis. *Free Radic Res*, 2024, 58: 854-67
- [44] Kim MJ, Lim SG, Cho DH, et al. Regulation of inflammatory response by LINC00346 via miR-25-3p-mediated modulation of the PTEN/PI3K/AKT/NF- κ B pathway. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 709: 149828
- [45] Liu D, Luo D, Ge H, et al. Exposure to higher concentrations of exogenous ELABELA causes HTR-8/SVneo trophoblast cell dysfunction: a possible pathogenesis of pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens*, 2022, 30: 181-8
- [46] Aladdin N, Ghareib SA. Vitamin D3 exerts a neuroprotective effect in metabolic syndrome rats: role of BDNF/TRKB/Akt/GSK3 β pathway. *J Biochem Mol Toxicol*, 2024, 38: e70082
- [47] Drulis-Fajdasz D, Rakus D, Wiśniewski JR, et al. Systematic analysis of GSK-3 signaling pathways in aging of cerebral tissue. *Adv Bioll Regul*, 2018, 69: 35-42
- [48] Yoon JP, Park SJ, Kim DH, et al. Metformin inhibits muscle atrophy through the PI3K/AKT/mTOR pathway in a rat model of acute rotator cuff tears. *J Shoulder Elbow Surg*, 2025, 34: 1811-8
- [49] Mehta D, Rajput K, Jain D, et al. Unveiling the role of mechanistic target of rapamycin kinase (MTOR) signaling in cancer progression and the emergence of MTOR inhibitors as therapeutic strategies. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2024, 7: 3758-79
- [50] Yu Z, Lin S, Gong X, et al. The role of macroautophagy in substance use disorders. *Ann N Y Acad Sci*, 2025, 1543: 68-78
- [51] Ragupathi A, Kim C, Jacinto E. The mTORC2 signaling network: targets and cross-talks. *Biochem J*, 2024, 481: 45-91
- [52] Chen H, Wang X, Peng N, et al. Differential expressions of circRNAs and regulatory mechanisms of ceRNA network in liver of Wilson's disease TX mice. *J Inflamm Res*, 2024, 17: 9601-16
- [53] van der Vos KE, Coffey PJ. The extending network of FOXO transcriptional target genes. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 14: 579-92
- [54] Long YC, Zierath JR. AMP-activated protein kinase signaling in metabolic regulation. *J Clin Invest*, 2006, 116: 1776-83
- [55] Le Lay S, Simard G, Martinez MC, et al. Oxidative stress and metabolic pathologies: from an adipocentric point of view. *Oxid Med Cell Longev*, 2014, 2014: 908539
- [56] Lou ZL, Zhang CX, Li JF, et al. Apelin/APJ-manipulated CaMKK/AMPK/GSK3 β signaling works as an endogenous counterinjury mechanism in promoting the vitality of random-pattern skin flaps. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 8836058
- [57] Dray C, Knauf C, Daviaud D, et al. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice. *Cell Metab*, 2008, 8: 437-45
- [58] Sunter I, Sureda A, Belwal T, et al. Natural products, PGC-1 α , and Duchenne muscular dystrophy. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10: 734-45
- [59] Herzig S, Shaw RJ. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19: 121-35
- [60] Bonnet LV, Palandri A, Flores-Martin JB, et al. Arginyltransferase 1 modulates p62-driven autophagy via mTORC1/AMPK signaling. *Cell Commun Signal*, 2024, 22: 87
- [61] Patel BV, Yao F, Howenstine A, et al. Emergent coordination of the CHKB and CPT1B genes in eutherian mammals: implications for the origin of brown adipose tissue. *J Mol Biol*, 2020, 432: 6127-45
- [62] Duan Y, Liu J, Li A, et al. The role of the CPT family in cancer: searching for new therapeutic strategies. *Biology (Basel)*, 2024, 13: 892
- [63] Chang YC, Chan MH, Yang YF, et al. Glucose transporter 4: insulin response mastermind, glycolysis catalyst and treatment direction for cancer progression. *Cancer Lett*, 2023, 563: 216179
- [64] Atkinson BJ, Griesel BA, King CD, et al. Moderate GLUT4 overexpression improves insulin sensitivity and fasting triglyceridemia in high-fat diet-fed transgenic mice. *Diabetes*, 2013, 62: 2249-58
- [65] Yin Y, Nie W, Tang ZQ, et al. Flavonoid-rich extracts from Chujia (*Asteraceae Chrysanthemum* L.) alleviate the disturbance of glycolipid metabolism on type 2 diabetic mice via modulating the gut microbiota. *Foods*, 2025, 14: 765
- [66] Lee MC, Hsu YJ, Yang HJ, et al. Enhancement of lower limb muscle strength and reduction of inflammation in the elderly: a randomized, double-blind clinical trial comparing *Lactobacillus paracasei* PS23 probiotic with heat-treated supplementation. *Nutrients*, 2025, 17: 463
- [67] Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. Inflammaging: disturbed interplay between autophagy and inflammasomes. *Aging (Albany NY)*, 2012, 4: 166-75
- [68] Ke YB, Abudoukeremu D, Guo HR, et al. Research progress on molecular mechanism related to skeletal

- muscle atrophy. *Sheng Li Xue Bao*, 2024, 76: 1056-68
- [69] Aravena J, Abrigo J, Gonzalez F, et al. Angiotensin (1-7) decreases myostatin-induced NF- κ B signaling and skeletal muscle atrophy. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 1167
- [70] R A, Mohan S, Vellapandian C. A voyage on the role of nuclear factor kappa B (NF- κ B) signaling pathway in Duchenne muscular dystrophy: an inherited muscle disorder. *Cureus*, 2024, 16: e67901
- [71] Yan J, Wang A, Cao J, et al. Apelin/APJ system: an emerging therapeutic target for respiratory diseases. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77: 2919-30
- [72] Zhao L, Li Z. LncRNA DANCER suppresses acute myocardial infarction in mice via mediating p-RXR α /TRAF2/NIK/IKK/NF- κ B signaling pathway. *Aging (Albany NY)*, 2024, 16: 13356-70
- [73] Zhao D, Zhang LJ, Huang TQ, et al. Narciclasine inhibits LPS-induced neuroinflammation by modulating the Akt/IKK/NF- κ B and JNK signaling pathways. *Phytomedicine*, 2021, 85: 153540
- [74] Jin L, Li Q, Li J, et al. Apela inhibits systemic and renal inflammatory reactions in mice with type I cardiorenal syndrome. *FASEB J*, 2021, 35: e21907
- [75] Hu S, Lan C, Shu S, et al. Apelin-13 alleviates diabetes-associated cognitive decline by reducing oxidative stress and mitochondrial dysfunction via the SIRT3/Foxo3 pathway. *Biotechnol Appl Biochem*, 2025, doi: <https://doi.org/10.1002/bab.2743>
- [76] Cazzanelli P, Wuertz-Kozak K. MicroRNAs in intervertebral disc degeneration, apoptosis, inflammation, and mechanobiology. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 3601
- [77] Mansour RM, Mageed SSA, Awad FA, et al. miRNAs and their multifaceted role in cutaneous wound healing. *Funct Integr Genomics*, 2025, 25: 33
- [78] Bircan B, Çakır M, Kırbağ S, et al. Effect of apelin hormone on renal ischemia/reperfusion induced oxidative damage in rats. *Ren Fail*, 2016, 38: 1122-8
- [79] Sousa-Victor P, García-Prat L, Muñoz-Cánoves P. Control of satellite cell function in muscle regeneration and its disruption in ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022, 23: 204-26
- [80] Kuang S, Rudnicki MA. The emerging biology of satellite cells and their therapeutic potential. *Trends Mol Med*, 2008, 14: 82-91
- [81] Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*, 2019, 48: 16-31
- [82] Chaves-Almagro C, Auriou J, Dortignac A, et al. Upregulated apelin signaling in pancreatic cancer activates oncogenic signaling pathways to promote tumor development. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 10600
- [83] Qie S, Diehl JA. Cyclin D1, cancer progression, and opportunities in cancer treatment. *J Mol Med*, 2016, 94: 1313-26
- [84] Kastan MB, Bartek J. Cell-cycle checkpoints and cancer. *Nature*, 2004, 432: 316-23
- [85] Fang Z, Gong C, Yu S, et al. NFYB-induced high expression of E2F1 contributes to oxaliplatin resistance in colorectal cancer via the enhancement of CHK1 signaling. *Cancer Lett*, 2018, 415: 58-72
- [86] Jefferies HB, Fumagalli S, Dennis PB, et al. Rapamycin suppresses 5'TOP mRNA translation through inhibition of p70s6k. *EMBO J*, 1997, 16: 3693-704
- [87] Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell*, 2012, 149: 274-93
- [88] Liu X, Yue J, Zhou C, et al. Cardiomyocyte S1PR1 promotes cardiac regeneration via AKT/mTORC1 signaling pathway. *Theranostics*, 2025, 15: 1524-51
- [89] Asano S, Ono A, Baba K, et al. Blockade of vasoactive intestinal peptide receptor 2 (VIPR2) signaling suppresses cyclin D1-dependent cell-cycle progression in MCF-7 cells. *J Pharmacol Sci*, 2024, 154: 139-47
- [90] Xu N, Lao Y, Zhang Y, et al. Akt: a double-edged sword in cell proliferation and genome stability. *J Oncol*, 2012, 2012: 951724
- [91] Bhattamisra SK, Koh HM, Lim SY, et al. Molecular and biochemical pathways of catalpol in alleviating diabetes mellitus and its complications. *Biomolecules*, 2021, 11: 323
- [92] Bentzinger CF, Wang YX, Rudnicki MA. Building muscle: molecular regulation of myogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2012, 4: a008342
- [93] Xu L, Wu J, Liu Y, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor β/δ regulates cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage via modulating vascular smooth muscle cells phenotypic conversion. *Mol Med Rep*, 2021, 24: 860
- [94] Fan W, Gao XK, Rao XS, et al. Hsp70 interacts with mitogen-activated protein kinase (MAPK)-activated protein kinase 2 to regulate p38MAPK stability and myoblast differentiation during skeletal muscle regeneration. *Mol Cell Biol*, 2018, 38: e00211-18
- [95] Li X, Cao Y, Liu Y, et al. Effect of IGF1 on myogenic proliferation and differentiation of bovine skeletal muscle satellite cells through PI3K/AKT signaling pathway. *Genes (Basel)*, 2024, 15: 1494
- [96] Le Grand F, Rudnicki MA. Skeletal muscle satellite cells and adult myogenesis. *Curr Opin Cell Biol*, 2007, 19: 628-33
- [97] Schmidt M, Schüler SC, Hüttner SS, et al. Adult stem cells at work: regenerating skeletal muscle. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76: 2559-70
- [98] Mughal A, O'Rourke ST. Vascular effects of apelin: mechanisms and therapeutic potential. *Pharmacol Ther*, 2018, 190: 139-47
- [99] Yang PM, Huang YT, Zhang YQ, et al. Carbon monoxide releasing molecule induces endothelial nitric oxide synthase activation through a calcium and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt mechanism. *Vascul Pharmacol*, 2016, 87: 209-18
- [100] Falzone ME, MacKinnon R. The mechanism of G α (q) regulation of PLC β 3-catalyzed PIP2 hydrolysis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120: e2315011120
- [101] Mughal A, Sun C, O'Rourke ST. Apelin reduces nitric oxide-induced relaxation of cerebral arteries by inhibiting

- activation of large-conductance, calcium-activated K channels. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2018, 71: 223-32
- [102] Sun L, Gao M, Yang GY, et al. CIC-5 knockout mitigates angiotensin II-induced hypertension and endothelial dysfunction. *Life Sci*, 2025, 362: 123342
- [103] Sugimoto M, Nakayama M, Goto TM, et al. Rho-kinase phosphorylates eNOS at threonine 495 in endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 361: 462-7
- [104] Han S, Wang G, Qi X, et al. A possible role for hypoxia-induced apelin expression in enteric cell proliferation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2008, 294: R1832-9
- [105] Le Moal E, Liu Y, Colletre-Tremblay J, et al. Apelin stimulation of the vascular skeletal muscle stem cell niche enhances endogenous repair in dystrophic mice. *Sci Transl Med*, 2024, 16: eabn8529
- [106] Hulett NA, Scalzo RL, Reusch JEB. Glucose uptake by skeletal muscle within the contexts of type 2 diabetes and exercise: an integrated approach. *Nutrients*, 2022, 14: 647
- [107] Song J, Yang M, Xia L, et al. Aptamer-conjugated exosomes ameliorate diabetes-induced muscle atrophy by enhancing SIRT1/FoxO1/3a-mediated mitochondrial function. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2025, 16: e13717
- [108] Chen Z, Zhou Z, Deng Q, et al. Type 2 diabetes induces mitochondrial dysfunction in zebrafish skeletal muscle leading to diabetic myopathy via the miR-139-5p/NAMPT pathway. *Int J Mol Sci*, 2025, 26: 752
- [109] Lee U, Stuelsatz P, Karaz S, et al. A Tead1-Apelin axis directs paracrine communication from myogenic to endothelial cells in skeletal muscle. *iScience*, 2022, 25: 104589