

## Elabela/APJ 信号的结构与功能研究进展

毛慧玲<sup>1</sup>, 王春梅<sup>2</sup>, 张如敏<sup>2</sup>, 陈京<sup>2\*</sup>

(1. 曲阜师范大学生命科学学院, 山东 曲阜 273165; 2. 济宁医学院神经生物学研究所, 山东 济宁 272000)

**摘要:** Elabelas/Toddlers 是最近从斑马鱼中发现的一组内源性活性肽。研究发现该类肽基因序列与爱帕琳肽 (Apelin) 有 25% 的相似性, 并且也通过血管紧张素 II 1 型受体相关蛋白 (putative receptor protein related to the angiotensin receptor AT1, APJ) 调控生物体内相应的生理功能, 如早期胚胎发育、血管生成、体液平衡、摄食与饮食行为控制等; 同时还参与多种疾病的发生发展过程, 如心衰、先兆子痫、急性肾损伤、高血压和糖尿病等。近年来的研究表明, Elabela/APJ 信号能促进生物体早期胚胎的正常发育, 包括中内胚层、内胚层的分化以及心脏形态及功能的形成; 同时该信号还能促进血管生成, 从而促进肿瘤细胞的迁移和增殖。本文主要就 Elabela/APJ 信号的分子结构、生物学特性、功能及其应用前景进行阐述。

**关键词:** elabela; APJ; 结构; 功能; 多种疾病

中图分类号: R363 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2019)07-1174-05

## Progress in research of the structure and function of Elabela/APJ signal

MAO Hui-ling<sup>1</sup>, WANG Chun-mei<sup>2</sup>, ZHANG Ru-min<sup>2</sup>, CHEN Jing<sup>2\*</sup>

(1. College of Life Sciences, Qufu Normal University, Qufu 273165, China;

2. Institute of Neurobiology, Jining Medical College, Jining 272000, China)

**Abstract:** Elabelas/Toddlers belong to a group of endogenous active peptides recently discovered from zebrafish. The sequences of these peptides have 25% homology to Apelin. These peptides regulate physiological functions of organisms through putative protein receptors related to the angiotensin receptor AT1 (APJ). Functional roles of Elabela include early embryonic development, angiogenesis, fluid homeostasis, and feeding or dietary behavior control. Elabela also participates in the development of many diseases, such as heart failure, preeclampsia, acute kidney injury, hypertension, and diabetes. Increasingly, studies have shown that Elabela/APJ signaling can promote normal development of early embryos, including differentiation of mesoderm and endoderm, and formation of cardiac morphology and function. At the same time, the signaling can also promote angiogenesis or migration and proliferation of tumor cells. Here we describe the molecular structure, biological characteristics, functions and application prospects of Elabela/APJ signaling.

**Key words:** elabela; APJ; structure; function; multiple diseases

血管紧张素 II 1 型受体相关蛋白 (putative receptor protein related to the angiotensin receptor AT1, APJ) 是

收稿日期: 2019-01-09; 修回日期: 2019-03-01.

基金项目: 山东省自然科学基金资助项目 (ZR2018MC005); 济宁医学院校科研扶持基金资助项目 (JYFC2018JS008).

\*通讯作者 Tel: 15153770196, E-mail: chenjnmc@163.com

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2019-0029

1993年由加拿大学者 O'Dowd 发现的具有 7 次跨膜结构的 G 蛋白偶联受体 (G protein coupled receptors, GPCRs), 但当时并没有发现 APJ 的内源性配体, 研究者一直认为 APJ 是孤儿受体<sup>[1]</sup>。1998 年 Tatemoto 等<sup>[2]</sup>从牛胃分泌物中提取了 APJ 的第一个内源性配体 (APJ endogenous ligand), 并命名为 Apelin, 与 APJ 构成

Apelin/APJ系统。Apelin源于77个氨基酸的前蛋白原,在不同的组织中被血管紧张素转换酶2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2) 分解生成多个内源性配体,包括Apelin36、Apelin17、Apelin13和Apelin12。Apelin在人体内广泛表达,具有促进新生血管形成,调节能量代谢、体液平衡和心血管功能等作用。2013年Chng等<sup>[3]</sup>在斑马鱼的研究中又发现了一种新的APJ内源性多肽配体,命名为Apela/Elabela/Toddler (以下简称ELA),与APJ构成Elabela/APJ系统。该系统在大鼠的心脏、胚胎干细胞、肾脏及血管等组织中都有表达。ELA与APJ在体内的分布,说明其具有广泛的生物学作用。现已有大量的文献报道<sup>[3-5]</sup>, Elabela/APJ系统在胚胎发育、心血管系统、代谢系统,甚至在癌症中发挥着至关重要的作用。ELA可通过旁分泌、内分泌、自分泌等方式作用于APJ受体,参与多种疾病的发生与发展。该系统不仅参与调解心血管功能,促进血管生成和维持体液平衡,同时对食物摄取、骨骼形成和发育也发挥重要作用。Elabela/APJ系统有望成为用于保护机体对抗疾病发生的潜在靶点。

### 1 Elabela/APJ信号的分子结构和生物学特征

人类APJ基因位于染色体11q12.1段,由7个跨膜区和380个氨基酸组成,属于GPCRs A族成员。在大鼠的中枢神经系统以及心脏、脾脏、肺脏和哺乳期的大鼠乳腺中高度表达。其氨基酸序列与血管紧张素受体AT1高度相似,跨膜区54%相同<sup>[6]</sup>。虽然APJ与AT1的疏水跨膜区有如此高的同源性,却不能直接与血管紧张素II结合而发挥作用<sup>[7]</sup>。有很多关于这两种受体之间相互作用的研究,其中有学者的研究发现,APJ和AT1可以通过形成异源二聚体来抑制AT1的活性,从而起到一定的生物学作用<sup>[8]</sup>。

人类ELA基因由4号染色体上的3个外显子组成,其产生的转录物(AK092578)被注释为非编码RNA。然而,Chng等<sup>[3]</sup>发现该基因含有1个保守的开放阅读框,预测该阅读框表达由54个氨基酸(aa)组成

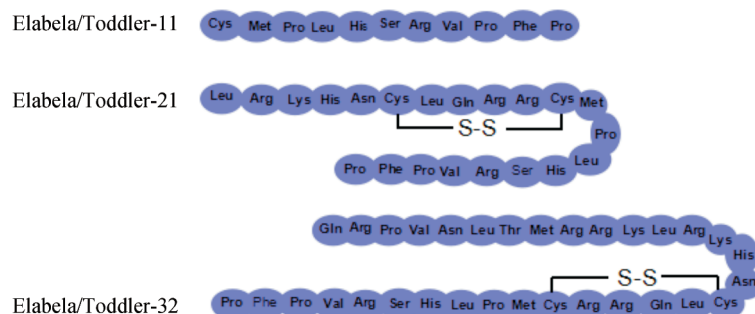
的脊椎动物的保守蛋白,包括分泌信号和成熟的32-aa肽,称为ELA。并且系统发育分析表明,组成成熟ELA的32个氨基酸的最后13个氨基酸在所有的脊椎动物中几乎是不变的,由此推断ELA具有很高的保守性。现已纯化的ELA主要包括ELA-11、ELA-21、ELA-32 3种具有不同生物学效应的肽段(图1描述了ELA 3个肽段的氨基酸序列)。最初对ELA的研究是从斑马鱼开始的,后来随着研究的深入,Wang等<sup>[9]</sup>通过RT-PCR技术发现ELA在人类中也有表达,主要分布在肾脏以及胚胎干细胞,并且在胚状体分化的胚胎干细胞中表达量迅速降低,另外在人的血管内皮、前列腺、肾脏以及血浆中也有表达。Murza等<sup>[10]</sup>用BRET技术证明了ELA是通过其中1个活性片段ELA(19~32)与APJ结合激活G<sub>αi1</sub>和β-arrestin-2信号通路,诱导受体内化而起作用。

近年的研究表明,APJ受体及其内源性配体ELA所启动的信号系统参与生物体的多种生理功能和病理过程的调节。尤其在胚胎发育、妊娠、体液平衡、血管新生、摄食与饮水控制等方面起着重要的调节作用,有望成为高血压和心脏病等心血管疾病、神经胶质瘤及2型糖尿病等相关疾病的一个新的潜在治疗靶点。

### 2 Elabela/APJ信号在早期胚胎中的作用

ELA在胚胎发育过程中高度表达,在斑马鱼中敲除ELA基因后出现了与APJ基因缺失相同的表型,而Apelin基因敲除鼠并没有表现出胚胎的发育异常。这些结果说明,在胚胎的发育过程中是ELA与APJ结合起作用,而不是Apelin与APJ结合起作用。

Chng等<sup>[3]</sup>利用锌指核酸酶在斑马鱼中介导ELA部分基因序列的灭活创建一系列ELA突变的无效胚胎,结果发现ELA的缺失导致胚胎严重的心脏发育不全或心脏缺失以及原肠胚形成过程中内胚层、中内胚层的缺陷,有时甚至诱发胚胎死亡和各种躯体形态异常,如心包水肿、红细胞聚集、尾尖重复和腹鳍缺失等,甚至躯干截断。这些结果表明,ELA在早期胚胎中对



**Figure 1** Amino acid sequences of Elabela/Toddler-11, Elabela/Toddler-21, and Elabela/Toddler-32. Three-letter codes of amino acid residues are shown. "S-S" stands for disulfide bond

维持正确的内胚层分化和正常的心脏发育发挥着积极的作用。

ELA/APJ在早期胚胎中还可以促进胚胎细胞的迁移、分化以及原肠胚的形成。另外由胚胎干细胞分泌的ELA和APJ结合后通过激活PI3K/AKT通路促进蛋白翻译、细胞周期进程、抑制细胞凋亡,从而维持胚胎干细胞的自我更新和生长<sup>[11]</sup>。可见ELA/APJ信号对胚胎的正常生长发育起着至关重要的作用。该信号系统强大的胚胎信号转导活性提示,其在心脏修复、基因治疗以及通过基因治疗增加健康妊娠和健康婴儿的机会等方面具有广阔的发展前景。

### 3 Elabela/APJ信号与多种疾病

#### 3.1 Elabela/APJ信号与妊娠先兆子痫

先兆子痫是妊娠的常见并发症,是孕产妇和围产儿发病和死亡的主要原因。越来越多的证据表明先兆子痫并不是单一病症,而是多病因综合征。其主要特征为高血压和高蛋白尿,可限制胎儿的生长,并对母体多个器官造成损伤,早期的研究发现小鼠体内ELA的缺失可以产生先兆子痫样表型并且破坏胎盘的血管再生<sup>[12,13]</sup>。

Panitescu等<sup>[14]</sup>采集相同孕龄的正常、早发型子痫前期和晚发型子痫前期共236名孕妇的血浆,并测定血浆中ELA的浓度,结果发现ELA在不同类型的先兆子痫血浆中表达有差异。ELA在早发型先兆子痫前期孕妇血浆中的浓度与正常孕妇相比没有显著变化,而晚发型先兆子痫前期孕妇血浆中ELA的浓度比正常孕妇高出很多。这些发现说明了ELA与先兆子痫的发生和发展有着密切的联系。Lu等<sup>[15]</sup>经研究发现,以旁分泌方式分泌的ELA能够通过激活APJ来抑制血管内皮细胞的分化,进一步维持正常血管分枝和网络的形成以及刺激血管舒张或调节利尿来调节心肾功能以降低妊娠高血压和蛋白尿,进而起到改善妊娠先兆子痫的作用,为孕期先兆子痫的发现和治理提供了新的方法。

#### 3.2 Elabela/APJ信号与心血管疾病

与Apelin相似,内源性ELA配体与APJ在心脏、血管内皮细胞和血浆中的高度表达提示它们可能参与心血管功能的调节。而大量研究也证实了其在心血管功能尤其在血压调节和心脏活动等方面具有重要意义,ELA可以补偿Apelin在各种心血管疾病中的下调功能,有望成为治疗高血压和心衰等心血管疾病的新靶点。

**3.2.1 Elabela/APJ信号与高血压** 在高血压的发生机制中,最重要的是肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)的功能紊乱。RAS可以调节血管收缩张力、水钠平衡。而ELA则可以与APJ结

合通过下调FoxM1转录因子和ACE的表达水平来抑制RAS的活性,减弱AngII收缩血管的能力从而达到降压的作用<sup>[16]</sup>。

除了AngII诱导的高血压外,还有两种常见的高血压,即肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)和高盐介导的高血压。PAH的特点是肺动脉内皮细胞(pulmonary artery endothelial cells, PAEC)的重塑和狭窄,导致肺动脉压升高、右心室肥厚和心力衰竭,是一种病程进展较快、死亡率高的心肺血管疾病<sup>[17]</sup>。ELA则通过降低PAH患者右心室压和改善右心室肥厚来降低肺动脉压,从而使肺动脉高压得以改善<sup>[10,16,18]</sup>。高盐介导的高血压是饮食不当导致的血压升高,也是生活中常见的高血压类型。Schreiber等<sup>[19]</sup>首先测定正常和患病鼠肾脏中ELA的表达量,然后通过9型腺相关病毒(adeno-associated virus 9, AAV9)载体介导ELA基因在盐敏感并且经过3个多月高盐给食后的大鼠体内表达,来观察ELA对高盐介导的高血压的作用。结果发现,ELA在大鼠肾集合管中高度表达,并且AAV9-ELA连续处理第7周时,动物血压开始降低,钠离子和氯化物的排泄量也逐渐减少,另外ELA处理的大鼠肾小球和肾小管间质损伤较少,纤维化标志基因TGF- $\beta$ 、COL1A1和FN1的转录水平较低。因此,这些数据提示,ELA为高血压和肾脏重塑提供潜在在长期治疗的可能。

**3.2.2 Elabela/APJ信号与心脏疾病** 据报道ELA不仅在大鼠早期胚胎中表达,在成年啮齿类动物的心肌细胞中也有表达,并与Apelin竞争在成年大鼠心肌细胞的结合位点。ELA依赖ERK通路与心脏中的APJ结合,增加成年大鼠心脏收缩力,诱导冠状动脉舒张。为了研究ELA在心脏中的作用,Sato等<sup>[20]</sup>在横断小鼠主动脉缩窄(TAC)手术所致主动脉血管负压过重的情况下,向野生型小鼠(C57)体内连续注射ELA,结果发现给予ELA治疗能够显著降低与心肌肥厚相关蛋白mRNA的表达,如脑钠肽(BNP)、心钠素(ANF)和 $\beta$ -肌球蛋白重链( $\beta$ -Myhc)等。进一步研究表明,ELA处理显著下调了促纤维化基因的表达,从而明显减少了小鼠心脏间质和血管周围区域的心肌纤维化面积。上述结果表明,外源性ELA治疗可降低主动脉血管负压过重引起的心功能障碍、心肌肥厚的风险,从而起到保护心脏的作用。

Murza等<sup>[21]</sup>对大鼠心电图测量和体内血流动力学研究表明,ELA/APJ信号系统能降低动脉压并对心脏发挥正性肌力作用。该信号系统还能够增加大鼠的射血分数及心输出量;抑制AngII诱导的心肌肥厚、纤维化和纤维化基因的表达<sup>[4]</sup>;改善压力超负荷以及AngII

诱导的心衰,从而起到保护心脏的作用。

### 3.3 Elabela/APJ信号与急性肾损伤

急性肾损伤 (AKI) 是一种常见的肾脏疾病,肾小管细胞的缺血性或毒性损伤引起肾功能迅速下降<sup>[20]</sup>。AKI是晚期肾病 (ESRD) 主要诱因之一,目前尚无有效的治疗方法。而肾缺血-再灌注 (ischemia-reperfusion, I/R) 损伤是 AKI 的主要原因。肾 I/R 损伤的病理过程包括炎症和细胞凋亡<sup>[21]</sup>。Chen 等<sup>[22]</sup>通过 RT-PCR 技术发现 ELA 和 APJ 在成年小鼠的肾脏中都有很高的表达量,为了探讨 ELA 对 AKI 是否有保护作用,他们通过在体外对细胞进行缺氧-再灌注损伤 (hypoxia-reperfusion, H/R) 来模拟体内肾 I/R 损伤,在 NRK-52E 细胞中过表达 ELA32-GFP 或 ELA11-GFP, 结果显著抑制了 H/R 损伤诱导的炎症基因上调 (包括 Tnfa、Vcam1 和 Mcp1), 同时也增加了肾 H/R 损伤 NRK-52E 细胞的生存能力。为了进一步确认 ELA 在生物体内对肾 I/R 损伤的保护作用,他们又进行了体内实验。给予肾 I/R 损伤成功的小鼠模型 ELA 治疗,发现 ELA 能够明显抑制肾 I/R 损伤诱导的肾功能参数的上调、巨噬细胞的渗入 (与巨噬细胞迁移有关的巨噬细胞迁移因子在多种肿瘤组织中表达显著增加,促进肿瘤生长、迁移、血管新生,并诱导形成促肿瘤免疫微环境<sup>[23]</sup>), 改善肾 I/R 损伤的生理学评分,保护肾 I/R 损伤小鼠不发生显著纤维化。另外,ELA 还能够显著抑制肾 I/R 损伤诱导的细胞死亡、DNA 损伤反应 (DDR) 和炎症的发生。所以 ELA 很有可能成为治疗 AKI 的潜在药物。

### 3.4 Elabela/APJ信号与神经胶质瘤

神经胶质瘤是成人中最常见的原发性恶性中枢神经系统 (CNS) 肿瘤。它们或是星形细胞,或是少突胶质神经细胞,也可能是这两种细胞类型的组合<sup>[24]</sup>。此外,胶质瘤具有遗传和形态学复杂的特征,并可直接侵入正常脑实质,对人的身体健康产生严重危害<sup>[25]</sup>。据报道,Apelin 与 APJ 结合能够激活血管内皮生长因子 (VEGF), 从而刺激生长中的肿瘤新生血管形成,而这些新生血管又为肿瘤的生长提供氧气和营养<sup>[26]</sup>, 促进肿瘤的快速生长。

而 ELA 在中枢神经系统中也有分布,与 Apelin 共用同一个受体,因此 ELA 也可能具有促进血管生成的功能。有研究者对 Elabela/APJ 系统与血管再生以及肿瘤形成之间的关系进行了大量的研究。Artas 等<sup>[5]</sup>分别取人的正常脑组织、初级神经胶质瘤组织和高级神经胶质瘤组织,并制成 4~5  $\mu\text{m}$  的石蜡切片,经免疫组化和统计学分析发现不同组别之间 ELA 的免疫反应存在显著差异,正常脑组织中表达量最低,初级神经胶质瘤组织中次之,高级神经胶质瘤组织中最高。这些

结果说明,ELA 也可以通过 Apelin 能系统 (APJ) 来促生长中的神经胶质瘤新生血管形成,并且在不同患病阶段的神经胶质瘤组织中表达量有所不同。ELA 在神经胶质瘤组织中的表达量在将来有可能成为神经胶质瘤发生发展的一个关键预测因子,为神经胶质瘤的早发现、早治疗提供理论依据。

### 3.5 Elabela/APJ信号与糖尿病肾病

糖尿病肾病 (DKD) 是导致终末期肾病 (ESRD) 的主要病因<sup>[27]</sup>, 而中国和世界各地的糖尿病患病率都在不断上升<sup>[28]</sup>。并且 DKD 患者具有很高的心肾发病率和死亡率,其自然病程包括肾小球的高滤过、进行性白蛋白尿、肾小球滤过率降低 (GFR) 以及末期的 ESRD。虽然已经存在治疗 DKD 的药物,但是效果并不佳。

有学者<sup>[29]</sup>从进行性白蛋白尿这一过程出发,研究 ELA 水平与 2 型糖尿病患者白蛋白尿含量之间的关系。他们根据 DKD 不同恶化程度患者白蛋白与肌酐之间的比例 (ACR) 将 80 名患者分为 4 组,通过对所选患者进行各项身体检查及 ELA 含量的测定,结果表明,随着 DKD 的恶化,血清 ELA 水平逐渐降低。根据患者的一些临床表现及测定的生理指标的变化,预测血清 ELA 水平降低可能是 DKD 患者的重要临床预测指标,甚至在将来可能成为治疗 DKD 患者的潜在药物靶点。

### 3.6 Elabela/APJ信号的其他作用

除了以上的一些作用外,ELA/APJ 信号还可以激活室旁核的精氨酸加压素 (AVP) 和促肾上腺皮质激素释放激素神经元,从而减少食物摄取,在成年小鼠中起着厌食激素的作用;促进骨头发育和骨骼的形成、调节水平衡等一些基础性的作用<sup>[30]</sup>,另 ELA 对小鼠海马原代神经元细胞的生长也起着非常重要的作用。

## 4 展望

ELA 是继 Apelin 之后最新发现的 APJ 配体,并且在生物体内与 Apelin 有着很多相似的功能。ELA/APJ 信号不仅在胚胎发育、摄食、体液平衡等过程中发挥着重要作用,在降血压、促进血管新生、调节心脏和保护肾脏等方面也发挥重要作用。本实验室基于该信号以上的各种功能,从小鼠原代海马神经元出发研究不同浓度的 ELA 对神经元的影响,以及给予细胞不同浓度的 ELA 刺激后,观察 APJ 表达量的变化,初步结果显示给予不同浓度的 ELA 刺激后,原代海马神经元的生长和 APJ 的表达量均发生了相应的变化,这说明 ELA/APJ 信号对原代海马神经元的生长有一定的影响。同时 ELA 的发现为疾病的研究、保证胚胎的正常发育提供了新的方向,也为疾病的预防和治疗提供了新的药物靶点。越来越多的证据强调了 Elabela/APJ 信号在胚胎发育中的作用及作用机制,而在成年生物体内,其对

疾病的作用机制和精确功能研究甚少,因此还需要对其进行全面而系统的研究和探索,期待Elabela/APJ信号在将来能够成为治疗和预防多种疾病的关键性物质。

## References

- [1] O'Dowd BF, Heiber M, Chan A, et al. A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11 [J]. *Gene*, 1993, 136: 355-360.
- [2] Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 251: 471-476.
- [3] Chng SC, Ho L, Tian J, et al. Elabela: a hormone essential for heart development signals *via* the Apelin receptor [J]. *Dev Cell*, 2013, 27: 672-680.
- [4] Li LF, Zhou QL, Li XX, et al. Elabela-APJ axis: a novel therapy target for cardiovascular diseases [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2017, 49: 1042-1043.
- [5] Artas G, Ozturk S, Kuloglu T, et al. A novel candidate molecule in the pathological grading of gliomas: Elabela [J]. *Turk Neurosurg*, 2018, 28: 989-994.
- [6] Masri B, Knibiehler B, Audigier Y. Apelin signalling: a promising pathway from cloning to pharmacology [J]. *Cell Signal*, 2005, 17: 415-426.
- [7] Domazet I, Holleran BJ, Richard A, et al. Characterization of angiotensin II molecular determinants involved in AT1 receptor functional selectivity [J]. *Mol Pharmacol*, 2015, 87: 982-995.
- [8] Siddiquee K, Hampton J, Mc Anally D, et al. The Apelin receptor inhibits the angiotensin II type 1 receptor *via* allosteric trans-inhibition [J]. *Br J Pharmacol*, 2013, 168: 1104-1117.
- [9] Wang Z, Yu D, Wang M, et al. Elabela-Apelin receptor signaling pathway is functional in mammalian systems [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 8170-8177.
- [10] Murza A, Sainsily X, Coquerel D, et al. Discovery and structure-activity relationship of a bioactive fragment of Elabela that modulates vascular and cardiac functions [J]. *J Med Chem*, 2016, 59: 2962-2972.
- [11] Ho L, Tan SY, Wee S, et al. Elabela is an endogenous growth factor that sustains hESC self-renewal *via* the PI3K/AKT pathway [J]. *Cell Stem Cell*, 2015, 17: 435-447.
- [12] Tomimatsu T, Mimura K, Endo M, et al. Pathophysiology of preeclampsia: an angiogenic imbalance and long-lasting systemic vascular dysfunction [J]. *Hypertens Res*, 2017, 40: 305-310.
- [13] Ho L, van Dijk M. Elabela deficiency promotes preeclampsia and cardiovascular malformations in mice [J]. *Science*, 2017, 357: 707-713.
- [14] Panitescu B, Romero R, Gomez-Lopez N, et al. Elabela plasma concentrations are increased in women late-onset preeclampsia [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018, 125: 43-80.
- [15] Lu L, Cao J, Li L, et al. Elabela, a new endogenous ligand of APJ, functions in embryos and adults organisms [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2017, 49: 378-381.
- [16] Sato T, Sato C, Kadowaki A, et al. Elabela-APJ axis protects from pressure overload heart failure and angiotensin II-induced cardiac damage [J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113: 760-769.
- [17] Zhang D, Yang J. The current application of stem cell based therapy in pulmonary hypertension [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2018, 53: 1778-1783.
- [18] Yang P, Read C, Kuc RE, et al. Elabela/Toddler is an endogenous agonist of the Apelin APJ receptor in the adult cardiovascular system, and exogenous administration of the peptide compensates for the downregulation of its expression in pulmonary arterial hypertension [J]. *Circulation*, 2017, 135: 1160-1173.
- [19] Schreiber CA, Holditch SJ, Generous A, et al. Sustained Elabela gene therapy in high-salt diet-induced hypertensive rats [J]. *Curr Gene Ther*, 2017, 16: 349-360.
- [20] Arai S, Kitada K, Yamazaki T, et al. Apoptosis inhibitor of macrophage protein enhances intraluminal debris clearance and ameliorates acute kidney injury in mice [J]. *Nat Med*, 2016, 22: 183-193.
- [21] Rabb H, Griffin MD, McKay DB, et al. Inflammation in AKI: current understanding, key questions, and knowledge gaps [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27: 371-379.
- [22] Chen H, Wang L, Wang WJ, et al. Elabela and an Elabela fragment protect against AKI [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 28: 2694-2707.
- [23] Zhou DD, Yu JJ, Hua F, et al. Macrophage migration inhibitory factor, a critical link between inflammation and cancer [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2018, 53: 1761-1769.
- [24] Holland EC. Glioblastoma multiforme: the terminator [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97: 6242-6244.
- [25] Hinrichs BH, Newman S, Appin CL, et al. Farewell to GBM-O: genomic and transcriptomic profiling of glioblastoma with oligodendroglioma component reveals distinct molecular subgroups [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2016, 4: 4-12.
- [26] Liu Q, Hu T, He L, et al. Genetic targeting of sprouting angiogenesis using AplnCreER [J]. *Nat Commun*, 2015, 6020: 7020-7031.
- [27] Flyvbjerg A. The role of the complement system in diabetic nephropathy [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13: 311-318.
- [28] Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013 [J]. *JAMA*, 2017, 317: 2515-2523.
- [29] Zhang H, Gong DW, Ni LQ, et al. Serum Elabela/Toddler levels are associated with albuminuria in patients with type 2 diabetes [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48: 1347-1354.
- [30] Huang Z, He L, Chen Z, et al. Targeting drugs to APJ receptor: from signaling to pathophysiological effects [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 234: 61-74.