

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.038

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.038>

钙敏感受体在慢性肾病中作用的研究进展

倪利华

(武汉大学中南医院肾病内科, 武汉 430071)

[摘要] 钙敏感受体(calcium sensing receptor, CaSR)主要分布于甲状旁腺和肾组织, 可调节细胞内外钙离子浓度、影响细胞增殖、凋亡、分化和衰老等病生理过程。慢性肾病患者肾各部位CaSR大量活化, 参与肾水电解质代谢紊乱、肾囊肿、足细胞病、肾性高血压、肾纤维化等发生发展。

[关键词] 钙敏感受体; 慢性肾病; 拟钙剂; 钙离子

Research progress in the function of calcium sensing receptor in chronic kidney disease

NI Lihua

(Department of Nephrology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China)

Abstract Calcium-sensitive receptors (CaSR) are mainly distributed in the parathyroid glands and kidney tissues, which regulate the intracellular and extracellular calcium ion concentrations and affect the physiological processes such as cell proliferation, transformation, differentiation and senescence. Renal CaSR activation is involved in the development of electrolyte and water homeostasis, renal cysts formation, podocyte disease, renal hypertension and renal fibrosis.

Keywords calcium sensing receptor; chronic kidney disease; calcimimetic; calcium

肾是血钙滤过及重吸收的关键场所, 在钙平衡调控中起主导作用^[1]。慢性肾病(chronic kidney disease, CKD)患者肾合成1- α 羟化酶减少、高磷及继发性甲状旁腺功能亢进症等共同降低血钙, 增加患者心血管事件及死亡风险^[2]。钙敏感受体(calcium sensing receptor, CaSR)在肾各部位广泛分布, 参与肾水电解质代谢紊乱、肾囊肿、足细胞病、肾性高血压、肾纤维化等发生与发展。因此了解CaSR功能变化对肾疾病防治有十分重要的影响。

1 CaSR 结构

CaSR是一个七跨膜G蛋白偶联受体家族成员, 最早于1993年由Brown等^[3]在牛甲状旁腺中发现。目前认为CaSR在甲状腺、肺、肾、骨骼、胃肠道、心血管等部位均有分布^[4]。CaSR能通过调节所在部位的离子内环境稳态, 影响细胞生理功能, 如肺动脉高压、高血压、肾功能损伤、骨重塑、胃肠道不良反应、血管钙化等^[5]。人体CaSR基因位于第3号染色体长臂, 由1 078个氨基酸组

收稿日期 (Date of reception): 2019-10-22

通信作者 (Corresponding author): 倪利华, Email: nilihua2016@163.com

成^[6]。CaSR可分为3部分^[7]:由612个氨基酸组成的胞外氨基酸端,具有亲水性,负责受体的激活和失活;由7个跨双层螺旋组成的中间段,具有疏水性,负责胞外结构域和相关信号传递;由217个氨基酸组成的胞内羧基端,主要负责蛋白激酶的磷酸化。

2 CaSR 在肾中的分布和相应生理功能

研究^[8]表明CaSR在肾小球、近端小管、皮质升支粗段、髓袢升支粗段、远曲小管、集合管中都有大量表达。钙离子(calcium, Ca^{2+})是CaSR的主要激动剂,当细胞外 Ca^{2+} 浓度升高时,CaSR激活,通过G蛋白介导磷脂酶C活化,进一步增加1,4,5三磷酸肌醇和二乙酰甘油合成,降低胞内cAMP浓度,激活 λ 激酶,促进胞内 Ca^{2+} 动员和胞外 Ca^{2+} 外流,增加胞内 Ca^{2+} 浓度,抑制甲状旁腺细胞释放甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)^[7]。即胞外 Ca^{2+} 升高,CaSR激活,血清PTH水平下降。反之,当胞外 Ca^{2+} 下降,PTH分泌增加。同时肾小管CaSR还能通过调节 Ca^{2+} 影响二价阳离子重吸收^[9]。CaSR在肾脏中的主要生理作用包括:1)在近端小管调控钙磷代谢平衡^[1];2)在髓袢升支粗段参与一价及二价阳离子转运^[9];3)在皮质集合管和外髓质集合管酸化尿液^[10];4)在内髓质集合管浓缩尿液^[10];5)在近肾小球旁器释放肾素^[11]。多种因素均可上调CaSR的表达,如 Ca^{2+} 、拟钙剂(西那卡塞等)、维生素D和促炎症因子(IL-1 β 和IL-6等)、镁离子、高糖等^[6]。

3 CaSR 与 CKD

3.1 CaSR 与肾水电解质代谢紊乱

众所周知,肾在维持水电解质平衡起至关重要的作用。CaSR的活化能抑制肾小管对 Ca^{2+} 的重吸收。Toka等^[12]构建了肾CaSR基因敲除小鼠。他们发现这些小鼠血清 Ca^{2+} 和PTH水平正常,但是尿钙显著降低。这说明肾CaSR能抑制肾小管对 Ca^{2+} 的重吸收,且该过程不依赖血清PTH的调节。此外,CaSR还能减少肾对氯化钠的重吸收,可能与CaSR抑制了肾小管髓袢升支粗段相关转运蛋白有关^[13-14]。还有研究^[9]发现:低钙血症和高镁血症能激活CaSR,并进一步抑制二价阳离子重吸收。集合管CaSR活化能减少水通道蛋白介导的水重吸收,降低尿液浓度;该过程还能减少钙盐沉积风

险,减少肾结石形成^[15]。CKD患者常存在水电解质代谢紊乱。因此对肾CaSR的研究可能为积极纠正CKD代谢紊乱提供新思路。

3.2 CaSR 与肾囊肿

遗传性多囊肾是引起肾衰竭的常见原因,有较高的致死率。肾囊肿与肾CaSR活化有关:胞内 Ca^{2+} 浓度下降,激活CaSR,引起环腺苷酸(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)增加,促进肾囊肿增生。Gattone等^[16]研究发现使用拟钙剂R-568(CaSR激活剂)处理囊肿上皮细胞后,胞内 Ca^{2+} 浓度和cAMP浓度恢复正常,细胞增殖减少。Chen等^[17]对转基因多囊肾小鼠模型使用R-568干预后发现,小鼠肾囊肿显著减少。肾CaSR可能为临床治疗多囊肾提供新的理论依据和治疗靶点。

3.3 CaSR 与足细胞病

足细胞是肾小球滤过屏障的重要组成部分。足细胞功能障碍或丧失是导致蛋白尿的主要原因之一,可进一步导致肾功能的损伤和肾脏疾病的进展;此外,足细胞肌动蛋白骨架的改变可引起足突融合、足细胞凋亡、以及不可逆性肾小球硬化^[18]。Oh等^[19]对R-568干预后的足细胞进行基因测序,结果发现R-568具有促进足细胞存活,减少氧化应激、稳定细胞骨架等作用。此外,R-568能显著改善氨基核苷嘌呤霉素诱导小鼠的蛋白尿和肾纤维化^[19]。目前仅在细胞和动物层面上观察到CaSR活化与足细胞的保护作用,尚需要进一步的机制探讨和大规模临床实验验证CaSR与足细胞损伤的关系。

3.4 CaSR 与肾性高血压

肾素-血管紧张素系统对机体血压及体液平衡发挥了巨大的作用。肾素主要是通过肾小球旁器的球旁细胞释放,进入血液循环后催化血浆中血管紧张素原,合成血管紧张素I,进一步在血管紧张素转换酶作用下,血管紧张素I降解生成血管紧张素II,作用于肾发挥调节血压及体液平衡的作用^[20]。CKD患者往往因为肾素-血管紧张素系统活化而发生高血压,即肾性高血压。Ortiz-Capisano等^[21]发现盐酸西那卡塞(CaSR激动剂)能降低动物肾中肾素的释放。这可能是因为,球旁细胞的CaSR活化能引起胞内磷脂酶C/三磷酸肌醇途径,激活兰尼碱受体(钙释放通道),增加胞内 Ca^{2+} ,抑制肾素分泌^[22]。因此,深入研究CaSR可能为治

疗肾性高血压提供新视野。

3.5 CaSR 与肾纤维化

肾纤维化是指各种原因引起的肾脏固有细胞损伤而坏死,表现为大量细胞外基质胶原产生和堆积(包括胶原I, III, IV, V等成分)、组织结构破坏、肾单位受损、肾功能减退,最终可进展为终末期肾脏病^[23]。Wu等^[24-25]发现西那卡塞(拟钙剂)能显著改善腺嘌呤诱导CKD大鼠肾纤维化,敲除肾小管上皮细胞CaSR基因能减轻TGF- β 诱导的肾小管胶原合成,这可能与CaSR减少肾小球内皮细胞损伤、保护肾小管上皮细胞功能有关。Piecha等^[26]认为R-568能通过增加肾大部切除诱导CKD大鼠模型肾小球毛细血管和足细胞的结构和数量,起到肾保护作用。综上,CaSR具有较好的抗肾纤维化作用,这可能与保护肾小球内皮细胞、肾小管上皮细胞、足细胞等结构和功能等有一定联系,其具体机制还有待深入研究。

4 结语

CaSR在肾中广泛分布,参与肾多种病理生理过程,但是具体机制仍需要进一步研究证实。对于CaSR在肾囊肿中的研究较少,可能成为未来的研究热点;CaSR与肾纤维化关系紧密,涉及足细胞、肾小球和肾小管等诸多细胞,是未来研究的难点。CaSR在CKD中功能的研究仍处于初级阶段,人们对影响CaSR在肾脏表达的相关因素仍不清楚,有待深入研究。

参考文献

1. Tsolaki E, Bertazzo S. Pathological mineralization: the potential of mineralomics[J]. *Materials (Basel)*, 2019, 12(19): E3126.
2. Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S, et al. Chronic kidney disease and coronary artery disease: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(14): 1823-1838.
3. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid[J]. *Nature*, 1993, 366(6455): 575-580.
4. Gorvin CM. Insights into calcium-sensing receptor trafficking and biased signalling by studies of calcium homeostasis[J]. *J Mol Endocrinol*, 2018, 61(1): R1-R12.
5. Hannan FM, Kallay E, Chang W, et al. The calcium-sensing receptor in physiology and in calcitropic and noncalcitropic diseases[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 15(1): 33-51.
6. Gorvin CM. Molecular and clinical insights from studies of calcium-sensing receptor mutations[J]. *J Mol Endocrinol*, 2019, 63(2): R1-R16.
7. Massy ZA, Hénaut L, Larsson TE, et al. Calcium-sensing receptor activation in chronic kidney disease: effects beyond parathyroid hormone control[J]. *Semin Nephrol*, 2014, 34(6): 648-659.
8. Bover J, Aguilar A, Baas J, et al. Calcimimetics in the chronic kidney disease-mineral and bone disorder[J]. *Int J Artif Organs*, 2009, 32(2): 108-121.
9. Kinoshita Y. The functions of calcium-sensing receptor in regulating mineral metabolism[J]. *Clin Calcium*, 2017, 27(4): 491-497.
10. Tyler Miller R. Control of renal calcium, phosphate, electrolyte, and water excretion by the calcium-sensing receptor[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2013, 27(3): 345-358.
11. Atchison DK, Beierwaltes WH. The influence of extracellular and intracellular calcium on the secretion of renin[J]. *Pflugers Arch*, 2013, 465(1): 59-69.
12. Toka HR, Al-Romaih K, Koshy JM, et al. Deficiency of the calcium-sensing receptor in the kidney causes parathyroid hormone-independent hypocalciuria[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2012, 23(11): 1879-1890.
13. Bazúa-Valenti S, Rojas-Vega L, Castañeda-Bueno M, et al. The calcium-sensing receptor increases activity of the renal NCC through the WNK4-SPAK pathway[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(7): 1838-1848.
14. Ranieri M, Zahedi K, Tamma G, et al. CaSR signaling down-regulates AQP2 expression via a novel microRNA pathway in pendrin and NaCl cotransporter knockout mice[J]. *FASEB J*, 2018, 32(4): 2148-2159.
15. Procino G, Mastrofrancesco L, Tamma G, et al. Calcium-sensing receptor and aquaporin 2 interplay in hypercalciuria-associated renal concentrating defect in humans. An in vivo and in vitro study[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33145.
16. Gattone VH, Chen NX, Sindors RM, et al. Calcimimetic inhibits late-stage cyst growth in ADPKD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(7): 1527-1532.
17. Chen NX, Moe SM, Eggleston-Gulyas T, et al. Calcimimetics inhibit renal pathology in rodent nephronophthisis[J]. *Kidney Int*, 2011, 80(6): 612-619.
18. Faul C, Asanuma K, Yanagida-Asanuma E, et al. Actin up: regulation of podocyte structure and function by components of the actin cytoskeleton[J]. *Trends Cell Biol*, 2007, 17(9): 428-437.
19. Oh J, Beckmann J, Bloch J, et al. Stimulation of the calcium-sensing receptor stabilizes the podocyte cytoskeleton, improves cell survival, and reduces toxin-induced glomerulosclerosis[J]. *Kidney Int*, 2011, 80(5): 483-492.
20. Ames MK, Atkins CE, Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression[J]. *J Vet Intern Med*, 2019, 33(2): 363-382.

21. Ortiz-Capisano MC, Ortiz PA, Garvin JL, et al. Expression and function of the calcium-sensing receptor in juxtaglomerular cells[J]. *Hypertension*, 2007, 50(4): 737-743.
22. Ortiz-Capisano MC, Reddy M, Mendez M, et al. Juxtaglomerular cell CaSR stimulation decreases renin release via activation of the PLC/IP(3) pathway and the ryanodine receptor[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013, 304(3): F248-F256.
23. Guzzi F, Cirillo L, Roperto RM, et al. Molecular mechanisms of the acute kidney injury to chronic kidney disease transition: an updated view[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19): E4941.
24. Wu M, Feng Y, Ye GX, et al. Calcium-sensing receptor activation attenuates collagen expression in renal proximal tubular epithelial cells[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 316(5): F1006-F1015.
25. Wu M, Tang RN, Liu H, et al. Cinacalcet attenuates the renal endothelial-to-mesenchymal transition in rats with adenine-induced renal failure[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014, 306(1): F138-F146.
26. Piecha G, Kokeny G, Nakagawa K, et al. Calcimimetic R-568 or calcitriol: equally beneficial on progression of renal damage in subtotaly nephrectomized rats[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2008, 294(4): F748-F757.

本文引用：倪利华. 钙敏感受体在慢性肾病中作用的研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(5): 1307-1310. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.038

Cite this article as: NI Lihua. Research progress in the function of calcium sensing receptor in chronic kidney disease[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(5): 1307-1310. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.038