

CaSR对糖尿病并发症型的调控作用研究进展

刘婧文

黑龙江中医药大学基础医学院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年6月18日; 录用日期: 2023年7月13日; 发布日期: 2023年7月20日

摘要

糖尿病是一种代谢类疾病, 近年来随着人们生活水平的逐渐增高, 糖尿病患者人数日益增长, 我国是世界患二型糖尿病患者人数最多的国家。糖尿病会使许多器官受到损伤, 包括心脏、肾脏、睾丸、脑部神经元以及周围神经等, 进而导致糖尿病并发症的发生。钙敏感受体(CaSR)是一种C类G蛋白偶联受体, 常与一些钙稳态类疾病相关, 如原发性和继发性甲状旁腺功能亢进症、恶性肿瘤高钙血症、常染色体显性遗传性低钙血症等。本文主要整理了CaSR在糖尿病并发症中发挥的调控作用, 为CaSR作为疾病治疗靶点提供新思路。

关键词

糖尿病并发症, 钙敏感受体, 糖尿病, 研究进展

Research Progress in the Regulation of CaSR on Complications of Diabetes

Jingwen Liu

College of Basic Medicine, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Jun. 18th, 2023; accepted: Jul. 13th, 2023; published: Jul. 20th, 2023

Abstract

Diabetes is a metabolic disease. In recent years, with the gradual increase of people's living standards, the number of patients with diabetes is growing. China has the largest number of type 2 diabetes patients in the world. Diabetes can damage many organs, including the heart, kidney, testis, brain neurons and peripheral nerves, which will lead to complications of diabetes. Calcium sensitive receptor (CaSR) is a class C G protein-coupled receptor, which is often associated with some calcium homeostasis diseases, such as primary and secondary hyperparathyroidism, malignant tumor hypercalcemia, autosomal dominant hereditary hypocalcemia, etc. This article mainly re-

views the regulatory role of CaSR in the complications of diabetes, and provides new ideas for CaSR as a target for disease treatment.

Keywords

Complications of Diabetes, Calcium Sensitive Receptors, Diabetes, Research Progress

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 糖尿病心血管疾病

CaSR 可在心脏中表达。早有研究人员通过给予新生大鼠心肌细胞以 CaSR 激动剂 GdCl₃ (三氯化钆) 来研究 CaSR 与心肌细胞凋亡的关系。结果发现激动 CaSR 可增加细胞外调节蛋白酶(ERK)、c-Jun NH(2) 末端蛋白激酶(JNK)和 p38 的磷酸化和激活半胱天冬酶 9, 进而促进新生大鼠心肌细胞凋亡[1]。齐汉平等同时给予了心肌细胞 NPS-2390 (CaSR 抑制剂), 他们的研究结果也证实了上述结论[2]。但同时也有研究发现, 在糖尿病性心肌病(DCM)的发展中, 心肌的 CaSR (糖尿病四周大鼠与糖尿病八周大鼠与对照组相比分别呈现 50%与 75%的 CaSR 蛋白表达降低)。蛋白激酶 C α (PKC- α)和钙处理调节因子(如磷酸兰班 (PLN)、Ca²⁺-ATP 酶(SERCA)和 Ryanodine 受体(RyR))表达均降低, 这似乎与上述结论相反[3]。

精胺是 CaSR 的直接激动剂(CaSR 除了能和 Ca²⁺结合外,其他阳离子和多胺类也能够使 CaSR 活化) [4], 使用精胺可以延缓 DCM 中出现的心脏的异常结构和收缩和舒张功能障碍。王跃红等人发现, 精胺可能通过抑制活性氧(ROS)释放, 以及抑制 Nrf2-ROS-p53-MuRF1 信号通路使 CaSR 表达下降, 达到精胺对糖尿病大鼠心脏的保护作用[5]。

CaSR 还可引起磷酸肌醇的积累进而增加细胞内钙的释放, 并且可以参与血管紧张素 II (AngII)通过磷酸酶钙调磷酸酶(CaN)途径诱导的心脏肥大[6]。还有研究人员发现 CaSR 激活也可诱导心脏成纤维细胞 (CFs)中的 Ca²⁺浓度升高, Smurf2-泛素蛋白酶体和自噬[7], 并增强 CFs 的增殖, 同时 Col (胶原蛋白)的过度沉积, 导致心肌纤维化[8]。

2. 糖尿病肾病

肾缺血再灌注损伤(RI/RI)时糖尿病常见的并发症之一, 发生的同时会导致体内钙浓度失衡进而使炎症发生、脂代谢异常等情况。胡波等人研究发现, CaSR 激活可参与糖尿病 RI/RI 期间肾小管上皮细胞的损伤, 导致脂质过氧化, 炎症反应, 亚硝基氧化还原失衡和细胞凋亡[9]。糖尿病肾病也会导致血管钙化的发生, 陈筱涛等人研究发现在糖尿病肾病(DN)血管钙化的过程中, CaSR 的表达降低导致了成骨基因的表达被促进进而诱导了钙的沉积, 提示 CaSR 可能成为诊断 DN 患者发生血管钙化的标志物[10]。还有研究发现 CaSR 在原发性膜性肾病(PMN)中也起关键作用, 抑制 CaSR 使细胞内钙水平升高, 并且使核酸酶, 蛋白酶活化, 促进前列腺素, 细胞因子和超氧自由基的释放, 提示当钙信号传导被中断时可能导致 PMN 发展为终末期肾病(ESRD) [11]。

3. 糖尿病脑病

糖尿病性脑病是糖尿病十分常见的并发症, 有研究人员发现在糖尿病大鼠海马神经元中, CaSR 可调

节 PLC-IP2 途径 Ca 离子水平, 当 CaSR 下调时可伴有神经元损伤, 钙紊乱以及 ROS 增加并且 NO 释放减少, 当 CaSR 表达上调时可减弱这些变化, 提示 CaSR 的表达可减缓大鼠糖尿病性脑病的发生[12]。当使用钙通道阻滞剂尼莫地平的时候, 可使细胞内游离 Ca^{2+} 水平正常化, 进而调节钙稳态, 可能与调节糖尿病脑病认知缺陷相关[13]。

4. 其他糖尿病并发症

尤哲忠等人发现药物西那卡塞可通过增加糖尿病 db/db 小鼠 CaSR 的表达, 以及坐骨神经中 CaMKK β -LKB-1-AMPK-eNOS (钙调蛋白依赖性蛋白激酶激酶 β (CaMKK β), 肝激酶 B1 (LKB1), 内皮一氧化氮合酶(eNOS), AMP 活化蛋白激酶(AMPK))通路的激活来改善炎症, 细胞凋亡和自噬, 进而在糖尿病周围神经病变的治疗中发挥重要作用[14]。CaSR 还可以调节内源性胱硫硫氨酸- γ -裂解酶/硫化氢 (CSE/H2S)途径, 进而抑制糖尿病模型大鼠中的血管平滑肌细胞(VSMC)增殖。在糖尿病肝损伤动物及细胞模型中, 邵毅英等人发现模型组大鼠的 CaSR 表达升高同时伴随着肝纤维化指标(如胶原 I (COI)、胶原 III (COIII), 基质金属蛋白酶 9 (MMP9)等)的上升, 提示 CaSR 的激活可能为糖尿病肝损伤的原因之一[15]。

此外值得注意的是, 在怀孕期间, 胎儿血液中的矿物质浓度, 特别是钙和磷的浓度保持在较高水平, 以便发育中的骨骼可以增加足够的矿物质含量。在患有妊娠糖尿病(GDM)的胎盘中检测出 CaSR 的表达低于健康对照组, 这可能导致出生后低钙血症的发生[16]。LCG (水蛭和蜈蚣颗粒)通过增加 NO (一氧化氮)生成显著改善了 DMED (糖尿病勃起功能障碍)大鼠的勃起功能, 抑制内皮细胞凋亡和纤维化, 这可能受益于 DMED 大鼠中 CaSR/PLC/PKC 通路的抑制[17]。

5. 讨论与展望

CaSR 是 G 蛋白偶联受体, 可通过与异源三聚体 G 蛋白(由 α , β , γ 三种亚型组成)结合发出信号, 其中 $G\alpha$ 蛋白有五类(G_s 、 G_i 、 G_o 、 $G_q/11$ 、 $G_{12/13}$), 可参与体内多种关键的生理过程[18]。糖尿病是一种慢性代谢类疾病, 其特征是血糖水平升高。如果长期使机体处在高血糖状态下, 胰岛素的缺乏会对机体产生很多严重损伤, 导致多种并发症的发生。糖尿病患者常合并脑部病变、神经病变, 糖尿病足, 心血管疾病, 神经损伤, 以及一些急性的并发症。其并发症严重影响了糖尿病患者的生活, 有的甚至威胁到患者生命。本综述整理了国内外近些年对 CaSR 在糖尿病并发症中的作用。发现在心脏中给予 GdCl₃ 和精胺等 GaSR 激动剂可激活 ERK、JNK、p38 相关蛋白以及 Nrf2-ROS-p53-MuRF1 信号通路来促进心肌细胞凋亡, 进而损伤心脏[19]。在糖尿病肾病组织中, CaSR 表达也会诱导成骨基因表达导致钙的沉积, 同时 CaSR 也会参与糖尿病肾病期间肾小管上皮细胞损伤, 使一系列炎症、细胞凋亡发生。但在糖尿病脑病的发生发展中, 研究人员发现 CaSR 的表达可减缓大鼠糖尿病性脑病的发生。此外, 还有大量研究人员发现, 激动 GaSR 可以调节糖尿病中的血糖水平及血脂情况。例如苦参碱可以通过激动 CaSR 刺激肠道内 GLP-1 的分泌达到调节血糖水平的作用[20] [21]。

目前有大量研究人员在探寻糖尿病及其相关并发症中的治疗靶点, 本文从 CaSR 角度出发, 探究其在不同组织中发挥的作用, 为进一步研究糖尿病的治疗奠定基础[22]。

参考文献

- [1] Sun, Y.-H., Liu, M.-N., Li, H., Shi, S., Zhao, Y.-J., Wang, R. and Xu, C.-Q. (2006) Calcium-Sensing Receptor Induces Rat Neonatal Ventricular Cardiomyocyte Apoptosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **350**, 942-948. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.09.142>
- [2] Qi, H., Cao, Y., Huang, W., Liu, Y., Wang, Y., Li, L., Liu, L., Ji, Z. and Sun, H. (2013) Crucial Role of Calcium-Sensing Receptor Activation in Cardiac Injury of Diabetic Rats. *PLOS ONE*, **8**, e65147. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065147>

- [3] Bai, S.-Z., Sun, J., Wu, H., Zhang, N., Li, H.-X., Li, G.-W., Li, H.-Z., He, W., Zhang, W.-H., Zhao, Y.-J., Wang, L.-N., Tian, Y., Yang, B.-F., Yang, G.-D., Wu, L.-Y., Wang, R. and Xu, C.-Q. (2012) Decrease in Calcium-Sensing Receptor in the Progress of Diabetic Cardiomyopathy. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **95**, 378-385. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.11.007>
- [4] Zhang, C., Miller, C.L., Gorkhali, R., Zou, J., Huang, K., Brown, E.M. and Yang, J.J. (2016) Molecular Basis of the Extracellular Ligands Mediated Signaling by the Calcium Sensing Receptor. *Frontiers in Physiology*, **7**, Article 441. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00441>
- [5] Wang, Y., Chen, J., Li, S., Zhang, X., Guo, Z., Hu, J., Shao, X., Song, N., Zhao, Y., Li, H., Yang, G., Xu, C. and Wei, C. (2020) Exogenous Spermine Attenuates Rat Diabetic Cardiomyopathy via Suppressing ROS-P53 Mediated Down-regulation of Calcium-Sensitive Receptor. *Redox Biology*, **32**, Article ID: 101514. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101514>
- [6] Wang, L.-N., Wang, C., Lin, Y., Xi, Y.-H., Zhang, W.-H., Zhao, Y.-J., Li, H.-Z., Tian, Y., Lv, Y.-J., Yang, B.-F. and Xu, C.-Q. (2008) Involvement of Calcium-Sensing Receptor in Cardiac Hypertrophy-Induced by AngiotensinII through Calcineurin Pathway in Cultured Neonatal Rat Cardiomyocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **369**, 584-589. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.02.053>
- [7] Yuan, H., Xu, J., Zhu, Y., Li, L., Wang, Q., Yu, Y., Zhou, B., Liu, Y., Xu, X. and Wang, Z. (2020) Activation of Calcium-Sensing Receptor-Mediated Autophagy in High Glucose-induced Cardiac Fibrosis *In Vitro*. *Molecular Medicine Reports*, **22**, 2021-2031. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11277>
- [8] Yuan, H., Fan, Y., Wang, Y., Gao, T., Shao, Y., Zhao, B., Li, H., Xu, C. and Wei, C. (2019) Calcium-Sensing Receptor Promotes High Glucose-Induced Myocardial Fibrosis via Upregulation of the TGF- β 1/smads Pathway in Cardiac Fibroblasts. *Molecular Medicine Reports*, **20**, 1093-1102. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.10330>
- [9] Hu, B., Tong, F., Xu, L., Shen, Z., Yan, L., Xu, G. and Shen, R. (2018) Role of Calcium Sensing Receptor in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats Exposed to Renal Ischemia Reperfusion Injury. *Kidney and Blood Pressure Research*, **43**, 276-286. <https://doi.org/10.1159/000487685>
- [10] 陈筱涛, 刘韵, 龙碧莹. 循环 miR-27、CASR 水平与糖尿病肾病患者血管钙化的相关性分析[J]. 武警后勤学院学报(医学版), 2021, 30(11): 116-118. <https://doi.org/10.16548/j.2095-3720.2021.11.049>
- [11] Huang, L., Zhao, Y.-J., Dong, Q.-R. and Hu, G.-C. (2021) A Study of Altered Calcium Sensing System Caused Primary Membranous Nephropathy to End-Stage Renal Failure. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **141**, Article ID: 111777. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111777>
- [12] Dong, S., Li, G., Zheng, D., Wu, J., Sun, D., Yang, F., Yu, X., Li, T., Sun, A., Liu, J., Zhong, X., Xu, C., Lu, F. and Zhang, W. (2015) A Novel Role for the Calcium Sensing Receptor in Rat Diabetic Encephalopathy. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **35**, 38-50. <https://doi.org/10.1159/000369673>
- [13] Singhal, K. and Sandhir, R. (2015) L-Type Calcium Channel Blocker Ameliorates Diabetic Encephalopathy by Modulating Dysregulated Calcium Homeostasis. *Journal of Neuroscience Research*, **93**, 296-308. <https://doi.org/10.1002/jnr.23478>
- [14] Chung, Y.C., Lim, J.H., Oh, H.M., Kim, H.W., Kim, M.Y., Kim, E.N., Kim, Y., Chang, Y.S., Kim, H.W. and Park, C.W. (2018) Calcimimetic Restores Diabetic Peripheral Neuropathy by Ameliorating Apoptosis and Improving Autophagy. *Cell Death & Disease*, **9**, Article No. 1163. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-1192-7>
- [15] 邵毅英, 范玉琪, 李思葳, 等. CaSR 表达在大鼠糖尿病性肝硬化损伤和纤维化发生中的作用[J]. 中国应用生理学杂志, 2020, 36(1): 1-5.
- [16] Papadopoulou, A., Gole, E., Moutafi, A., Sfikas, C., Oehrl, W., Samiotaki, M., Papadimitriou, A., Papaevagelou, V. and Nicolaidou, P. (2014) Calcium Sensing Receptor in Pregnancies Complicated by Gestational Diabetes Mellitus. *Placenta*, **35**, 632-638. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.05.001>
- [17] Ma, J.X., Wang, B., Ding, C.F., Li, H.S., Jiang, X.J., Wang, C.Y., Yu, J. and Chen, W.Q. (2020) Couplet Medicines of Leech and Centipede Granules Improve Erectile Dysfunction via Inactivation of the CaSR/PLC/PKC Signaling in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Bioscience Reports*, **40**, Article ID: BSR20193845. <https://doi.org/10.1042/BSR20193845>
- [18] Urtatiz, O. and Van Raamsdonk, C.D. (2016) Gnaq and Gna11 in the Endothelin Signaling Pathway and Melanoma. *Frontiers in Genetics*, **7**, Article 59. <https://doi.org/10.3389/fgene.2016.00059>
- [19] 白淑芝, 徐娜, 王跃虹, 等. 糖尿病大鼠心肌功能的改变及其机制[J]. 中国应用生理学杂志, 2019, 35(5): 390-393.
- [20] Guo, S., Yan, T., Shi, L., Liu, A., Zhang, T., Xu, Y., Jiang, W., Yang, Q., Yang, L., Liu, L., Zhao, R. and Zhang, S. (2021) Matrine, as a CaSR Agonist Promotes Intestinal GLP-1 Secretion and Improves Insulin Resistance in Diabetes Mellitus. *Phytomedicine*, **84**, Article ID: 153507. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153507>
- [21] Leach, K., Hannan, F.M., Josephs, T.M., Keller, A.N., Møller, T.C., Ward, D.T., Kallay, E., Mason, R.S., Thakker,

- R.V., Riccardi, D., Conigrave, A.D. and Bräuner-Osborne, H. (2020) International Union of Basic and Clinical Pharmacology. CVIII. Calcium-Sensing Receptor Nomenclature, Pharmacology, and Function. *Pharmacological Reviews*, **72**, 558-604. <https://doi.org/10.1124/pr.119.018531>
- [22] Gorvin, C.M. (2023) Recent Advances in Calcium-Sensing Receptor Structures and Signaling Pathways. In: Shukla, A.K., Ed., *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, Vol. 195, Elsevier, Cambridge, 121-135. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2022.06.014>