

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.08.011
文章编号: 1005-8982 (2022) 08-0058-06

综述

钙敏感受体在高血压中的研究进展*

黄章鑫, 张梁, 郭雨桐, 刘越, 吴俊鹏, 刘文秀

(哈尔滨医科大学附属第一医院 心血管内科, 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要: 高血压是心脑血管疾病最主要的危险因素, 持续升高的血压能够引起心脏、脑和肾脏等靶器官的损害, 甚至导致心肌梗死、心力衰竭、脑出血、脑梗死和肾衰竭等并发症, 严重危害人类健康。钙敏感受体(CaSR)属于G蛋白耦联受体家族成员, 在细胞增殖、分化和凋亡等过程中发挥重要作用。CaSR与心血管疾病密切相关, 如心肌梗死、心肌病等。CaSR可通过调节甲状旁腺激素、肾脏重吸收、血管平滑肌功能与结构及嗅觉感觉神经影响血压, 进一步引发心肌细胞肥大和凋亡, 心脏成纤维细胞增殖、表型转化和基质金属蛋白酶分泌, 最终导致心室重构和血管重构。因此, 该文就CaSR对高血压及其靶器官损害的研究进展进行综述, 从而为CaSR对高血压及其并发症的作用及机制的研究提供理论基础。

关键词: 高血压; 钙敏感受体; 靶器官损害; 心室重构; 血管重构
中图分类号: R544 **文献标识码:** A

Progress in research on calcium-sensing receptor in hypertension*

Zhang-xin Huang, Liang Zhang, Yu-tong Guo, Yue Liu, Jun-peng Wu, Wen-xiu Liu
(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University,
Harbin, Heilongjiang 150001, China)

Abstract: Hypertension is a major risk factor for cardiovascular and cerebrovascular diseases. Persistently elevated blood pressure can cause damage to target organs such as heart, brain and kidney, and even lead to myocardial infarction, heart failure, intracerebral hemorrhage, cerebral infarction and renal failure and other complications, which are severely detrimental to human health. Calcium-sensing receptor (CaSR), a member of the G protein-coupled receptor family, plays an important role in biological processes such as cell proliferation, differentiation and apoptosis. CaSR has been found to be closely related to cardiovascular diseases including myocardial infarction and cardiomyopathy. CaSR may affect blood pressure by regulating parathyroid hormone, renal reabsorption, structure and function of vascular smooth muscle, and olfactory sensory nerves, further triggering myocardial hypertrophy and apoptosis, cardiac fibroblast proliferation, cellular phenotypic transformation and matrix metalloproteinase secretion, ultimately leading to ventricular remodeling and vascular remodeling. Therefore, this article reviews the research progress of CaSR in hypertension and target organ damage, so as to provide a theoretical basis for the study on the role and mechanism of CaSR in hypertension and its complications.

Keywords: hypertension; calcium-sensing receptor; target organ damage; ventricular remodeling; vascular remodeling

高血压是指以体循环血压增高为主要临床表现的慢性病,也是心脑血管病最主要的危险因素和

引发心脏病和脑卒中的主要原因^[1]。尽管如此,高血压确切的发病机制仍尚未完全阐明,并且对于原

收稿日期: 2021-11-04

*基金项目: 国家自然科学基金(No:81700318);哈尔滨医科大学大学生创新创业训练计划(No:201910226157)

[通信作者] 刘文秀, E-mail: hitlqn@126.com; Tel: 13836023145

发性高血压的治疗还是以控制血压维持治疗为主,无法达到治愈。另外,长期高血压会导致心脏、脑、肾脏和脑等靶器官损伤,因此,探索高血压及其靶器官损伤的机制对防治高血压及其靶器官损伤至关重要。钙感受受体(calcium-sensing receptor, CaSR)是G蛋白耦联受体超家族成员之一,分布广泛,可通过调节体内Ca²⁺参与机体多种生理及病理过程,如凋亡、坏死、增殖和分化等,同时参与多种心血管疾病的发生、发展,如心肌梗死^[2]、高血压和心肌病^[3]等。近年来,越来越多的研究表明CaSR在高血压中发挥重要作用,不仅可影响甲状旁腺激素(Parathormone, PTH)分泌和肾脏重吸收等参与血压调节的过程,还可通过调节血管平滑肌结构、功能与嗅觉神经参与血压调节,通过不同机制调节高血压造成的靶器官损伤,因此, CaSR可能成为防治高血压及其靶器官损伤的有效靶点。笔者现从CaSR概述、对高血压的影响以及在高血压所致的靶器官-心脏和血管损害中作用,探讨其可能的机制。

1 CaSR概述

1.1 CaSR结构

CaSR是细胞膜上G蛋白耦联受体,其从牛的甲状旁腺中克隆出,负责Ca²⁺调节的受体^[4]。CaSR由1 078个氨基酸残基的多肽链组成,在结构上由3个功能结构域构成:可结合胞外各种配体的N端胞外结构域、传递各种信号的富含半胱氨酸的七次跨膜螺旋结构域和将受体与胞内细胞骨架连接的具有调节蛋白激酶磷酸化位点的细胞内羧基末端^[5]。CaSR活化后通过引起细胞内Ca²⁺浓度增加进而参与多种细胞活动,如细胞增殖、分化和凋亡等。进一步研究发现CaSR的效应发挥还具有组织特异性,涉及多种G蛋白结合和信号通路激活,从而使其成为治疗亲钙性和非亲钙性疾病的有价值靶点^[6]。

1.2 CaSR分布及作用

CaSR首次在内分泌腺中被证实存在,即甲状旁腺中。之后,其也在心血管系统、消化系统、泌尿系统和骨骼系统中被发现。近来研究还发现CaSR在免疫组织和细胞中存在表达。既然CaSR在组织和细胞中表达广泛,因而其也发挥多样的生理、病理作用。在甲状旁腺中,CaSR受循环中血清Ca²⁺的调控从而控制PTH和降钙素的合成与分泌过程。

CaSR通过平衡从胃肠道吸收Ca²⁺,参与泌尿系统Ca²⁺的排泄和骨的形成及分解,维持体内Ca²⁺的稳态。研究发现CaSR参与心肌细胞的肥厚、凋亡和心肌纤维化以及血管重构过程,而且在心肌细胞上还发现一种特殊形式的CaSR,在心脏发育、功能和稳态中发挥调节作用。另外,CaSR表达的降低还会导致心肌兴奋-收缩耦联障碍,导致心肌收缩功能降低。在免疫系统中,巨噬细胞、T淋巴细胞和中性粒细胞的CaSR活化不仅可促进炎症细胞因子分泌从而加剧炎症反应^[7],且其诱导的大型胞饮作用会促进巨噬细胞的哨岗功能^[8]。由此可见,进一步研究与探索CaSR表达与分布有利于对其功能的进一步了解。

2 CaSR对高血压的影响

2.1 CaSR通过调节甲状旁腺激素和肾脏重吸收影响高血压

肾脏对全身Ca²⁺稳态至关重要。尿Ca²⁺的排泄可被视为对内分泌和局部刺激的综合肾脏反应。CaSR对血浆Ca²⁺水平升高发生许多适应性反应,包括控制PTH释放和调节肾脏钙处理。甲状旁腺是调节人体Ca²⁺的内分泌腺,CaSR在甲状旁腺细胞中功能性表达,并通过其在感知血浆中的浓度变化从而调节PTH,发挥重要生理作用。PTH在血压调节中发挥重要作用^[9]。2005年,RYBCZYNSKA等^[10]通过CaSR的变构激活剂NPS R-568药物性切除自发性高血压大鼠甲状旁腺后,可显著降低大鼠平均动脉压,且引起的血压降低与手术切除自发性高血压大鼠甲状旁腺相近。另外,使用NPS R-568药物性切除正常Wistar-Kyoto(WKY)大鼠甲状旁腺不能改变其平均动脉压,而手术切除甲状旁腺则会引起大鼠血压进一步降低,该研究表明CaSR的变构激活剂NPS R-568只在甲状旁腺存在的情况下降低自发性高血压大鼠的血压,而在WKY大鼠却无此作用,推测NPS R-568的这种效应可能与甲状旁腺高血压因子分泌减少相关。而进一步使用选择性CaSR拮抗剂NPS 2143作用于正常大鼠的研究发现,NPS-2143可显著升高血浆PTH、Ca²⁺以及血压^[11]。同样,临床研究发现急性给予正常人群PTH会导致血管舒张,引起血压下降;而慢性给予PTH则会导致持续性高血压。这些研究表明CaSR对血压的影响可

能具有作用时程的差异性,因此有必要进一步研究其机制。最近的研究还显示,PTH增高时,CaSR-代谢型 γ -氨基丁酸B1受体之间的异源复合物形成增加可进一步触发PTH分泌^[12],因此,这进一步为CaSR作为靶点治疗提供可能性。除了Ca²⁺转运系统,CaSR信号影响相关的远端Na⁺-K⁺-2Cl⁻协同转运蛋白NKCC2和NCC。NKCC2和NCC通过无赖氨酸激酶和同源Ste20相关激酶SPAK、OSR1组成的激酶级联激活^[13]。WNK-SPAK/OSR1-NKCC2/NCC通路的功能获得性突变导致肾盐滞留和高血压。CaSR信号通过WNK-SPAK/OSR1级联调节沿远端肾单位的盐重吸收,从而导致高血压^[14]。最近的进展强调了CaSR信号激活涉及microRNA调控的新信号通路,RANIERI等^[15]证明CaSR信号通过水通道蛋白-2靶向miRNA-137,降低水通道蛋白-2丰度从而影响血压。这些研究结果表明CaSR及其对肾脏的重吸收与处理和血压存在潜在影响。

2.2 CaSR通过调节血管平滑肌细胞结构和功能影响高血压

CaSR与血管平滑肌细胞(vessel smooth muscle cell, VSMC)的功能及血压调节密切相关。SCHEPELMANN等^[16]研究发现靶向敲除VSMC中CaSR可使小鼠VSMC舒张压和平均动脉压均显著降低,CaSR靶向切除引起的低血压在动物活动期最明显且不能被高盐饮食缓解。与之相反,ZHANG等^[17]发现药物性激活CaSR可减少自发性高血压大鼠的血管收缩并增强血管舒张,而CaSR对血管功能的影响与磷脂酶C-肌醇1,4,5-三磷酸/腺苷酸环化酶-V/环磷酸腺苷/肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)通路活化和蛋白激酶C功能调节相关^[18]。CHOW等^[19]在人VSMC的研究发现,CaSR介导的Ca²⁺进入可能是通过TRPC6编码的受体控制的通道,由磷脂酶C/蛋白激酶C ϵ 级联调节,然而CaSR在VSMC的此种作用对血管生理功能的调节作用尚不知晓,有待于进一步研究。

2.3 CaSR通过嗅觉感觉神经影响高血压

嗅觉感觉神经元纤毛和鞭毛上表达的嗅觉感受体可以感知气味、化学物质和机械刺激,帮助动物以各种类型的反应和行为与其环境相互作用。临床上,通过嗅觉刺激的芳香疗法有益于原发性高血压患者的交感神经调节。LEE等^[20]发现CaSR在

嗅觉感觉神经元纤毛上表达,其激活使嗅觉感觉神经元去极化,并诱导嗅小球终末侧Ca²⁺内流,激活嗅觉CaSR可显著升高动脉血压和肾交感神经活性,随后降低肾血流量,肾、肝和肠微循环。这些研究结果提示,嗅觉上皮中CaSR的激活与交感神经兴奋增加的外周血管阻力之间存在直接耦联^[21]。

3 CaSR对高血压靶器官的影响

高血压患者长期血压控制欠佳,增加了心脏和血管的负荷,引起心肌肥厚、纤维化、血管内皮损伤和VSMC增殖,最终导致心脏、血管等高血压靶器官损伤。随着病情的逐渐发展,甚至可出现器官衰竭,危害患者的生命。越来越多的研究发现,CaSR参与高血压所致的靶器官损伤。

3.1 对心脏的影响

长期血压控制不佳可引起心脏结构和功能改变,最终发生心力衰竭。高血压所致心肌损伤的病理、生理变化,包括心肌细胞凋亡、肥大和心肌纤维化,最终导致心室重构。许多研究已经证实CaSR在高血压造成的心肌损伤中发挥重要作用。在Ang II诱导的体外高血压模型中发现,CaSR活化可诱导心肌细胞肥大,机制与钙调磷酸酶途径活化相关。DYUKOVA等^[22]在成年大鼠心室肌细胞中使用内皮素-1后可上调CaSR表达,同时引起心肌细胞适应性肥大,然而,内皮素-1引起的CaSR上调是否在高血压模型中也可引起心肌肥大尚待进一步研究。

ZHANG等^[23]在自发性高血压大鼠中观察到,高血压的发生不仅伴随着大鼠血压升高、心肌细胞凋亡、肥大和纤维化的增加,同时发现CaSR表达降低;体内使用CaSR变构激活剂NPS R-568激活自发性高血压大鼠CaSR,可显著降低血压并改善心室重构,其机制可能与CaSR激活促进新型RAS活化增加和经典RAS活化减少相关。然而,HONG等^[24]在相同的试验模型中使用CaSR特异性抑制剂Calhex231干预CaSR后发现,抑制CaSR可明显降低自发性高血压大鼠血压,减少心肌细胞凋亡,这与调节线粒体动力学相关蛋白有关。在异丙肾上腺素(Isoprenaline, ISO)诱导的大鼠高血压模型中,LU等^[25]体内应用CaSR激动剂或抑制剂处理大鼠后发现,CaSR活化促进心脏肥大和心力衰竭,同

时增加内质网应激和凋亡蛋白的表达。同样,CaSR介导的这种作用在胸主动脉狭窄导致的高血压模型中得到了进一步的验证,而且可能与心肌细胞的内质网应激和凋亡增加与肌浆网Ca²⁺释放到线粒体降低线粒体膜电位有关。LIU等^[26]的研究进一步证实CaSR活化诱导ISO大鼠心脏扩大、心功能不全以及心肌细胞肥厚、凋亡。LU等^[27]使用黄芪甲苷IV可改善ISO诱导的大鼠心肌肥厚和细胞凋亡,机制与黄芪甲苷IV抑制CaSR介导的细胞内游离Ca²⁺浓度、钙调蛋白依赖性蛋白激酶II和钙调磷酸酶信号通路活化相关。因此,CaSR有望成为防治高血压所致心肌细胞肥厚和凋亡的有效靶点。

心肌纤维化中成纤维细胞的作用至关重要,CaSR在心脏成纤维细胞中功能性表达。CHI等^[28]发现CaSR剂量依赖性地诱导心脏成纤维细胞的增殖和表型转化,机制与细胞内Ca²⁺释放、MEK1/2途径磷酸化、自噬途径激活和胶原形成相关。进一步在ISO诱发的心脏肥大模型中证实,CaSR特异性抑制剂Calhex231预处理可预防心脏纤维化,降低MMP-3和MMP-9表达^[29]。这些研究表明成纤维细胞CaSR活化可促进高血压所致心肌纤维化,靶向抑制或干预成纤维细胞CaSR可有效防治心肌纤维化,改善心室重构。

近期研究显示,红酒中含量最丰富的多酚-二苯乙烯化合物白藜芦醇长期使用可通过调节嗜铬细胞的钙稳态,预防自发性高血压大鼠收缩压升高,但不会逆转心肌肥厚^[30],因此,CaSR可能通过调节嗜铬细胞钙稳态来预防原发性高血压患者收缩压升高,发挥降低高血压造成的心脏损伤作用。此外,GUO等^[31]研究使用不同种类钙离子通道调节药物观察自发性高血压大鼠心肌微结构改变,发现调节钙通道可改善自发性高血压大鼠血压及高血压造成的心肌细胞微结构改变,然而是否也可通过调节CaSR实现对血压和高血压造成的心肌损伤进行调节尚待进一步研究。

3.2 对血管的影响

高血压会造成血管结构和功能的改变。VSMC过度增殖在高血压及靶器官损害中起重要作用。激活CaSR可促进VSMC增殖、存活和抑制凋亡,参与高血压的血管重构。ZHAO等^[32]通过CaSR拮抗剂NPS 2143特异性在体外抑制自发性高血压大鼠和WKY大鼠提取的VSMC的CaSR后发现,抑制CaSR可促进自发性高血压大鼠VSMC增殖,抑制细胞凋

亡,其作用是通过激活RAS信号传导来实现的。SUN等^[33]分别给予自发性高血压大鼠和WKY大鼠CaSR变构激活剂NPS R-568腹膜注射后发现,CaSR激活明显降低自发性高血压大鼠血压,减少胸主动脉增生以及重构,而机制与RAS活性被抑制相关。这表明CaSR与高血压所致的血管重构密切相关,可通过调节RAS活性改善高血压所致的VSMC增殖和血管重构。QU等^[34]则同时对自发性高血压大鼠和高血压患者血浆中CaSR与RAS成分进行检测,结果显示,CaSR水平与血压水平、血浆中cAMP和Ang II水平呈负相关,与肾素水平呈正相关。此研究进一步在人体中验证了CaSR对血压的影响及其与RAS的关系。然而,也有研究显示,给予自发性高血压大鼠体内注射CaSR特异性抑制剂Calhex231后,大鼠血压明显降低,血管重构明显减轻,机制与CaSR介导的线粒体裂变增加^[35],以及NLRP3炎症体活化增加^[36]有关。这种差异可能与使用的药物的作用机制及时间相关,仍待进一步研究。但是,炎症机制以及线粒体动力学机制的探索丰富了CaSR在高血压造成的血管损伤中的机制研究,从而为高血压机制的研究开辟了新的方向。此外,RANIERI等^[37]研究发现,橄榄叶提取物可活化CaSR,改善自发性高血压大鼠血管功能。

4 小结

CaSR广泛分布在机体各个组织器官中,其在心血管系统疾病中的作用越来越受到关注,尤其是高血压及其靶器官损伤。在高血压中,CaSR不仅可通过调节PTH、肾脏重吸收、VSMC结构与功能以及嗅觉神经直接参与高血压的发病过程,还参与心肌细胞凋亡、肥厚、心脏重构、纤维化、血管钙化和血管重构等多种心脏和血管等高血压靶器官损伤过程。CaSR可通过多种机制参与高血压的发生、发展,因此调节CaSR可发挥高血压保护效应,进而有望成为治疗高血压及其并发症的有效靶点,但由于疾病状态下细胞之间的复杂关系,将其应用于临床仍任重道远。

参 考 文 献 :

- [1] SUVILA K, LANGÉN V, CHENG S, et al. Age of hypertension onset: overview of research and how to apply in practice[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2020, 22(9): 68.
- [2] LIU W X, SUN J X, GUO Y T, et al. Calhex231 ameliorates

- myocardial fibrosis post myocardial infarction in rats through the autophagy-NLRP3 inflammasome pathway in macrophages[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24: 13440-13453.
- [3] YUAN H, XU J Y, XU X Y, et al. Calhex231 alleviates high glucose-induced myocardial fibrosis via inhibiting itch-ubiquitin proteasome pathway in vitro[J]. *Biol Pharm Bull*, 2019, 42(8): 1337-1344.
- [4] ZHOU M Y, CHENG L, CHEN L, et al. Calcium-sensing receptor in the development and treatment of pulmonary hypertension[J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(1): 975-981.
- [5] GORVIN C M. Molecular and clinical insights from studies of calcium-sensing receptor mutations[J]. *J Mol Endocrinol*, 2019, 63(2): R1-R16.
- [6] CHAVEZ-ABIEGA S, MOS I, CENTENO P P, et al. Sensing extracellular calcium - an insight into the structure and function of the calcium-sensing receptor (CaSR)[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1131: 1031-1063.
- [7] REN Z Q, YANG K, ZHAO M, et al. Calcium-sensing receptor on neutrophil promotes myocardial apoptosis and fibrosis after acute myocardial infarction via NLRP3 inflammasome activation[J]. *Can J Cardiol*, 2020, 36(6): 893-905.
- [8] CANTON J, SCHLAM D, BREUER C, et al. Calcium-sensing receptors signal constitutive macropinocytosis and facilitate the uptake of NOD2 ligands in macrophages[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11284.
- [9] DEMIRTAS D, SUMBUL H E, DEMIRTAS A O, et al. Morning blood pressure surge increases in patients with hypertensive primary hyperparathyroidism and is independently associated with serum calcium level[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2020, 42(1): 86-92.
- [10] RYBCZYŃSKA A, BOBLEWSKI K, LEHMANN A, et al. Calcimimetic NPS R-568 induces hypotensive effect in spontaneously hypertensive rats[J]. *Am J Hypertens*. 2005, 18(3): 364-71.
- [11] RYBCZYŃSKA A, LEHMANN A, JURSKA-JASKO A, et al. Hypertensive effect of calcilytic NPS 2143 administration in rats[J]. *J Endocrinol*. 2006, 191(1): 189-195.
- [12] CHANG W, TU C L, JEAN-ALPHONSE F G, et al. PTH hypersecretion triggered by a GABAB1 and Ca²⁺-sensing receptor heterocomplex in hyperparathyroidism[J]. *Nat Metab*, 2020, 2(3): 243-255.
- [13] THOMSON M N, CUEVAS C A, BEWARDER T M, et al. WNK bodies cluster WNK4 and SPAK/OSR1 to promote NCC activation in hypokalemia[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2020, 318(1): F216-F228.
- [14] OSTROVERKHOVA D S, HU J, TARASOV V V, et al. Calcium-sensing receptor and regulation of WNK kinases in the kidney[J]. *Cells*, 2020;9(7): 1644.
- [15] RANIERI M. Renal Ca²⁺ and water handling in response to calcium sensing receptor signaling: physiopathological aspects and role of CaSR-regulated microRNAs[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(21): 5341.
- [16] SCHEPELMANN M, YAROVA P L, LOPEZ-FERNANDEZ I, et al. The vascular Ca²⁺-sensing receptor regulates blood vessel tone and blood pressure[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2016, 310(3): 193-204.
- [17] ZHANG W W, SUN R X, ZHONG H, et al. CaSR participates in the regulation of vascular tension in the mesentery of hypertensive rats via the PLC-IP3/AC-V/cAMP/RAS pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(5): 4433-4448.
- [18] ODUTOLA S O, BRIDGES L E, AWUME E M. Protein kinase C downregulation enhanced extracellular Ca²⁺-induced relaxation of isolated mesenteric arteries from aged Dahl salt-sensitive rats[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2019, 370(3): 427-435.
- [19] CHOW J Y, ESTREMA C, ORNELES T, et al. Calcium-sensing receptor modulates extracellular Ca²⁺ entry via trpc-encoded receptor-operated channels in human aortic smooth muscle cells[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2011, 301(2): 461-468.
- [20] LEE S P, WU W Y, HSIAO J K, et al. Aromatherapy: activating olfactory calcium-sensing receptors impairs renal hemodynamics via sympathetic nerve-mediated vasoconstriction[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2019, 225(1): e13157.
- [21] JENSEN B L. Smelling through calcium-sensing receptor affects sympathetic control of blood pressure and regional blood flow[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2019, 225(1): e13180.
- [22] DYUKOVA E, SCHRECKENBERG R, ARENS C, et al. The role of calcium-sensing receptors in endothelin-1-dependent effects on adult rat ventricular cardiomyocytes: possible contribution to adaptive myocardial hypertrophy[J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(9): 2508-2518.
- [23] ZHANG T, TANG N, XI D M, et al. Calcimimetic R568 improved cardiac remodeling by classic and novel renin-angiotensin system in spontaneously hypertensive rats[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2019, 244(10): 789-801.
- [24] HONG S T, ZHANG X, ZHANG X H, et al. Role of the calcium sensing receptor in cardiomyocyte apoptosis via mitochondrial dynamics in compensatory hypertrophied myocardium of spontaneously hypertensive rat[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 487(3): 728-733.
- [25] LU F H, FU S B, LENG X, et al. Role of the calcium-sensing receptor in cardiomyocyte apoptosis via the sarcoplasmic reticulum and mitochondrial death pathway in cardiac hypertrophy and heart failure[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2013, 31(4/5): 728-743.
- [26] LIU L, WANG C, LIN Y, et al. Suppression of calcium-sensing receptor ameliorates cardiac hypertrophy through inhibition of autophagy[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(1): 111-120.
- [27] LU M L, LENG B, HE X, et al. Calcium sensing receptor-related pathway contributes to cardiac injury and the mechanism of astragaloside IV on cardioprotection[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1163.
- [28] CHI J, WANG L, ZHANG X, et al. Activation of calcium-sensing receptor-mediated autophagy in angiotensinII-induced

- cardiac fibrosis in vitro[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 497(2): 571-576.
- [29] ZHANG X Y, ZHANG T M, WU J C, et al. Calcium sensing receptor promotes cardiac fibroblast proliferation and extracellular matrix secretion[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2014, 33: 557-568.
- [30] BOMFIM G H S, MUSIAL D C, MÉNDEZ-LÓPEZ I, et al. Chronic resveratrol consumption prevents hypertension development altering electrophysiological currents and Ca^{2+} signaling in chromaffin cells from shr rats[J]. *Cell Signal*, 2020, 76: 109811.
- [31] GUO H, WANG Y Q, CAI W, et al. Evaluation of ultra-early and dose-dependent edema and ultrastructural changes in the myocyte during anti-hypertensive drug delivery in the spontaneously hypertensive rat model[J]. *PLoS One*, 2020, 15(4): e0231244.
- [32] ZHAO Y L, TANG N, XI D M, et al. Calcilytic nps2143 promotes proliferation and inhibits apoptosis of spontaneously hypertensive rat vascular smooth muscle cells via activation of the renin-angiotensin system[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(2): 818-829.
- [33] SUN R X, ZHANG W W, ZHONG H, et al. Calcimimetic R568 reduced the blood pressure and improved aortic remodeling in spontaneously hypertensive rats by inhibiting local renin-angiotensin system activity[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(5): 4089-4099.
- [34] QU Y Y, HUI J, WANG L M, et al. Reduced expression of the extracellular calcium-sensing receptor (CaSR) is associated with activation of the renin-angiotensin system (ras) to promote vascular remodeling in the pathogenesis of essential hypertension[J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0157456.
- [35] ZHANG X, CHEN W J, LI J W, et al. Involvement of mitochondrial fission in calcium sensing receptor-mediated vascular smooth muscle cells proliferation during hypertension[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(1): 454-460.
- [36] ZHANG X, HONG S T, QI S H, et al. NLRP3 inflammasome is involved in calcium-sensing receptor-induced aortic remodeling in shr[J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019: 6847087.
- [37] RANIERI M, DI MISE A, CENTRONE M, et al. Olive leaf extract (ole) impaired vasopressin-induced aquaporin-2 trafficking through the activation of the calcium-sensing receptor[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 4537.

(李科 编辑)

本文引用格式: 黄章鑫, 张梁, 郭雨桐, 等. 钙敏感受体在高血压中的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(8): 58-63.

Cite this article as: HUANG Z X, ZHANG L, GUO Y T, et al. Progress in research on calcium-sensing receptor in hypertension[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(8): 58-63.