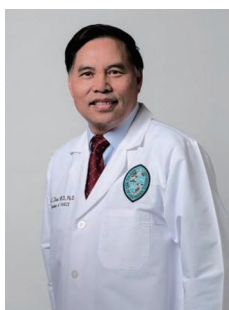


肾近端小管钠氢交换因子3在血管紧张素Ⅱ 依赖性高血压中的作用机制研究进展

李晓春¹, 卓家隆¹, 郑晓文², 赵春菱², 张剑锋³, 姜岳明⁴

(1. 杜兰大学高血压和肾脏卓越中心 杜兰大学医学院生理学系, 新奥尔良 70112; 2. 广西医科大学第二临床医学院, 南宁 530007; 3. 广西医科大学武鸣临床医学院, 南宁 530199; 4. 广西医科大学公共卫生学院, 南宁 530021)



卓家隆, 美国杜兰大学医学院生理学系终身教授、高血压和肾脏卓越研究中心主任。1982年毕业于广西医学院临床医学系(77级)。2001年, 任美国密歇根底特律亨利·福特医院心血管和高血压病研究中心资深研究员、终身副教授和激素受体和信息传导实验室主任。2010年, 任美国密西西比大学医学院药理学和毒理学系终身教授和激素受体和信息传导实验室主任。主持美国国立卫生与健康研究院(NIH)、美国心脏基金会(AHA)、美国肾脏基金会(AKF)科研项目以及美国国立糖尿病、消化和肾脏病卫生研究院(NIDDK)资助项目多项, 发表SCI期刊论文130多篇。2017年被选为美国科学促进(AAAS)医学科学部会士, 英国皇家医学协会外籍会士, 美国NIH、国家心脏基金会和澳大利亚国家健康和医学研究院科研项目评委, 美国生理学会基因组学前任主席, 美国心脏病学和美国肾脏病学会会士。2022年被国际学术排名机构Scholar GPS授予血管紧张素受体、肾素-血管紧张素系统、高血压和肾脏近端小管生理等科研领域的“终身顶级学者”和“过去5年顶级学者”称号(全球前0.5%)。

摘要 高血压是一种涉及遗传易感性、神经内分泌失调、心血管和肾功能障碍以及饮食因素的多因素疾病。对人正常血压稳态和高血压发展的贡献因素或机制中, 焦点集中在钠(Na^+)摄入量和盐敏感性。临床、流行病学和遗传动物模型的研究显示, Na^+ 摄入量与血压稳态密切相关, 而过量的 Na^+ 摄入在黑人、老年人和患有慢性肾病的人群中与血压升高关系较为密切。 Na^+ 摄入和排泄的平衡由胃肠道小肠和肾近端和远端小管来协调。 Na^+ 氢(H^+)交换因子3(NHE3), 即溶质载体家族9成员3(SLC9A3), 在小肠和肾脏的近端小管中介导主动的跨细胞钠和碳酸氢盐的重吸收发挥了关键作用。然而, 小肠和肾近端小管NHE3在正常血压稳态和高血压发病机制中的作用尚未清楚。最近, 本课题组使用新型基因修饰全身、肾脏、近端小管特异性NHE3敲除小鼠模型, 探讨了肠道和肾近端小管NHE3在维持基础血压稳态和在血管紧张素Ⅱ诱导高血压发展中的关键作用和潜在机制。这些新发现不仅支持了小肠和肾近端小管NHE3在维持正常血压以及在血管紧张素Ⅱ依赖性高血压发展中发挥的关键作用, 同时还可能为治疗人类难控制性高血压提供潜在的新的治疗靶点。

关键词 血管紧张素Ⅱ; 高血压; 肾脏; 钠氢交换因子3; 近端小管

中图分类号: R544.1 文献标志码: A 文章编号: 1005-930X(2024)11-1507-06

DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.11.010

Research progress on the mechanism of kidney proximal tubule NHE3 in the angiotensin Ⅱ-dependent hypertension

LI Xiaochun¹, ZHUO Jialong¹, ZHENG Xiaowen², ZHAO Chunling², ZHANG Jianfeng³, JIANG Yueming⁴. (1. Department of Physiology, Tulane Hypertension and Renal Center of Excellence, Tulane University School of Medicine, New Orleans 70112, USA; 2. The Second School of Clinical Medicine, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 3. Wuming School of Clinical Medicine of Guangxi Medical University, Nanning 530199, China; 4. School of Public Health, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

[基金项目] 美国国家糖尿病、消化和肾脏疾病研究所资助项目(No. 2R01DK102429-03A1; No. 2R01DK067299-10A1; No. 1R01DK102429-01)

[通信作者] 卓家隆, E-mail: jzhuo@tulane.edu; 姜岳明, E-mail: ymjiang@163.com

[收稿日期] 2024-09-27

Abstract Hypertension is a multifactorial disorder involving genetic susceptibility, neuroendocrine dysregulation, cardiovascular and kidney dysfunction, and dietary factors. One of the most studied factors contributing to normal blood pressure control and the development of hypertension is sodium (Na^+) intake and salt sensitivity. Studies in clinical, epidemiological, and genetic animal models have shown a close relationship between Na^+ intake and blood pressure, with excessive Na^+ intake particularly associated with hypertension in blacks, elderly and those with chronic kidney disease. The balance between Na^+ intake and excretion is primarily regulated by small intestines of the gastrointestinal tract and the proximal and distal tubules of kidneys. The Na^+ and hydrogen (H^+) exchanger 3 (NHE3), member 3 of solute carrier family 9 (SLC9A3), plays a crucial role in mediating active transcellular Na^+ and bicarbonate reabsorption in the proximal tubules of the small intestine and kidneys. However, the role and mechanism of NHE3 in small intestines and proximal tubules of the kidneys in normal blood pressure regulation and the pathogenesis of hypertension have not been well studied. Recently, the research group of this project utilized novel genetically modified whole-body, kidney, and proximal tubule-specific *NHE3* knockout mouse models to investigate the critical role and mechanisms of intestinal and kidney proximal tubular NHE3 in maintaining basal blood pressure homeostasis and in the development of angiotensin II-induced hypertension. These new findings not only support the critical roles of intestinal and kidney proximal tubular NHE3 in maintaining normal blood pressure and in the development of angiotensin II-dependent hypertension, but also provide potential new therapeutic targets for treating poorly controlled hypertension in humans.

Keywords angiotensin II; hypertension; kidney; sodium and hydrogen exchanger 3; proximal tubule

高血压是一种涉及遗传易感性、神经和内分泌失调、心血管和肾功能异常以及饮食因素的多因素疾病。据美国心脏病学会(ACC)和美国心脏协会(AHA)发布的2017年《高血压预防、检测、评估和管理指南》,约46%的美国成年人血压高于17.29 kPa/10.64 kPa^[1]。他们大多数在其一生中需要各种降压药物来控制高血压,以预防缺血性心脏病、心力衰竭、中风和慢性肾病的发展^[1]。在过去的几十年中,开发亨利祥或远端小管选择性利尿剂以抑制肾脏对钠(Na^+)的重吸收,肾素-血管紧张素系统(RAS)抑制剂、钙通道阻滞剂和肾上腺素 β 受体阻滞剂等,提供了治疗高血压并预防靶器官损伤的成功案例^[1-2]。提示这些遗传、神经、心血管和肾脏的血管活性机制可能独立作用或相互作用,维持正常的血压稳态,并参与高血压的发展。

在人体中,对正常血压稳态和高血压发展的贡献因素中,研究最多的因素是增加 Na^+ 摄入量和盐敏感性^[3-5]。临床流行病学以及使用遗传动物模型的研究发现, Na^+ 摄入量与血压稳态密切相关,而过量的 Na^+ 摄入尤其在黑人、老年人和患有慢性肾病的人群中与血压升高相关^[3-5]。 Na^+ 摄入和排泄之间的平衡由胃肠道的小肠和肾近端、远端小管协调

调节^[6-7]。如果 Na^+ 摄入持续增加,而肾的 Na^+ 排泄没有成比例增加,体内的 Na^+ 和液体就会蓄积,以致血压升高,反之亦然。为了将血压恢复正常并防止其继续升高,肾通过一个关键的调节机制,即压力- Na^+ 排泄反应,排出体内多余的 Na^+ ^[7-8]。 Na^+ 氢(H^+)交换因子3(NHE3)在维持来自小肠的 Na^+ 摄入与肾脏 Na^+ 重吸收之间的关键平衡,正常的血压稳态和高血压的发展发挥了最重要的作用^[9-13]。本文简要回顾和讨论使用全身、肾近端小管特异性敲除*NHE3*的小鼠模型的最新研究^[9-14]。研究提示,小肠、肾、近端小管的NHE3在维持基础血压稳态、压力- Na^+ 排泄反应和血管紧张素II诱导高血压发展中起到重要的作用,推测近端小管的NHE3可能是治疗人类难控制性高血压的潜在的新的治疗靶点。

1 全身NHE3在维持基础血压稳态和血管紧张素II诱导性高血压中的重要作用

人类临床试验和流行病学研究观察到, Na^+ 摄入量影响血压,增加 Na^+ 摄入与人类高血压有关,促使美国最近制定了饮食指南来控制血压^[15]。在动物

模型中,盐敏感性高血压和血压之间的直接关系也得到了充分的证实^[6]。然而,NHE3是否通过介导肠道中的Na⁺吸收直接影响血压,直到最近通过使用全身NHE3敲除小鼠(*Nhe3*^{-/-})的研究才得以证实^[17]。因为NHE3主要在消化道的小肠细胞和肾脏近端小管与亨利祥细胞中呈高表达,Schultheis等^[9]首次复制了*Nhe3*^{-/-}小鼠模型,用于研究全身NHE3基因对基础血压、肠道和近端小管Na⁺吸收及体内酸碱平衡的直接作用,发现*Nhe3*^{-/-}小鼠的基础收缩压比野生型小鼠低(1.33±0.40)kPa。本课题组最近的实验也证实了Schultheis等^[9]的结果,发现在成年雄性和雌性*Nhe3*^{-/-}小鼠中,清醒时和麻醉后的平均动脉压比野生型小鼠低1.60~2.00 kPa^[10-11]。*Nhe3*^{-/-}小鼠低基础血压表型与其腹泻和肠道Na⁺流失增加有密切关系,强烈支持了肠道中的NHE3对于维持基础血压稳态是必需的假设^[9-10,17]。鉴于血管紧张素Ⅱ诱导性高血压不仅是因为血管收缩,还由于血管紧张素Ⅱ刺激肠道的Na⁺吸收和肾脏Na⁺重吸收,本课题组最近在*Nhe3*^{-/-}小鼠测试了肠道NHE3在血管紧张素Ⅱ诱导性高血压发展中的作用^[11]。血管紧张素Ⅱ显著增加野生型小鼠清醒时和麻醉后的平均动脉压高达(6.12±0.40)kPa,而在*Nhe3*^{-/-}小鼠中血管紧张素Ⅱ的急性和慢性升压反应显著减弱了约50%^[10-11,17]。综合研究*Nhe3*^{-/-}小鼠表明,NHE3对维持基础血压稳态和血管紧张素Ⅱ诱导性高血压的发展是必需的。

2 肾近端小管NHE3在维持基础血压稳态和血管紧张素Ⅱ诱导性高血压中的重要作用

肾NHE3在近端小管和亨利祥的厚上行支中呈高表达^[6,17-18]。在生理条件下,NHE3位于顶膜上,介导电中性Na⁺进入和H⁺的分泌进入近端小管和亨利祥的腔内^[19]。NHE3还在生理条件下,在顶膜和回收内涵体之间转运或下调,以响应急性增加的肾小球过滤负荷或动脉血压^[20]。因此,低血压、盐流失和细胞外体积收缩上调,而急性高血压则下调或诱导NHE3的内化和压力-利Na⁺反应^[9-11,20-23]。显然,近

端小管的NHE3是控制近端小管Na⁺重吸收、体内盐和液体平衡及血压稳态的靶点。然而,迄今近端小管的NHE3是否参与基础血压调节和血管紧张素Ⅱ诱导的高血压发展仍然知之甚少。

Fenton等^[14]最近利用*Pax8-Cre/NHE3*^{lox/lox}方法生成了全肾脏选择性NHE3敲除小鼠模型,以确定肾小管NHE3在体内盐和液体平衡以及血压稳态中的作用。但是,*Pax8*在肾小管、子宫内膜、输卵管、附睾、胰岛细胞和淋巴细胞的上皮细胞中广泛表达,而且在肾脏发育或肾病发生过程中,该基因的表达水平没有变化^[20]。因此,使用*Pax8-Cre*方法复制的*Nhe3*^{-/-}小鼠模型被认为是泛上皮细胞特异性*Nhe3*^{-/-}模型,对近端小管并不特异。有趣的是,无论是低Na⁺还是高Na⁺饮食,这些泛上皮细胞特异性*Nhe3*^{-/-}小鼠的基础血压比野生型小鼠低1.33~2.66 kPa。这些基础血压表型与本组最近报道的通过表达肠道脂肪酸结合蛋白(IFABP)介导拯救小肠选择性表达NHE3的*tgNhe3*^{-/-}小鼠相似^[9-11,20-23]。

最近,本课题组进一步使用*Sgt2-Cre/Nhe3*^{lox/lox}方法复制了近端小管特异性*Nhe3*^{-/-}小鼠(*PT-Nhe3*^{-/-})模型,以确定近端小管NHE3在维持正常Na⁺和液体平衡及血压调节的特定作用^[10-13,24-25]。使用*PT-Nhe3*^{-/-}小鼠的优势在于SGLT2的近端小管特异性,而不受肠道NHE3影响^[24-25]。本组发现在生理条件下,无论正常饮食还是2%Na⁺饮食,*PT-Nhe3*^{-/-}小鼠的收缩压、舒张压和平均动脉压均比野生型小鼠低约(1.20±0.40)kPa。然而,与*Nhe3*^{-/-}小鼠或通过表达IFABP介导拯救小肠选择性表达NHE3的*tgNhe3*^{-/-}小鼠不同,*PT-Nhe3*^{-/-}小鼠表现出更大的基础利尿和利Na⁺反应,而没有表现出任何胃肠道Na⁺流失^[10-13]。此外,在*PT-Nhe3*^{-/-}小鼠中选择性敲除近端小管的NHE3显著增强了压力-利Na⁺反应,进一步肯定了近端小管NHE3在介导肾脏Na⁺重吸收并维持正常血压稳态中的重要作用^[10-13]。

本课题组进一步发现,近端小管的NHE3对于血管紧张素Ⅱ诱导的高血压发展发挥着重要作用。在近端小管中,NHE3被公认为是循环和肾小管内血管紧张素Ⅱ的主要下游靶点^[10-13]。低剂量或慢性低剂量(约0.5 mg/kg·d⁻¹)腹腔输注血管紧张素Ⅱ两

周后, NHE3 蛋白在近端小管顶膜中的表达水平显著增高^[20-23]。在近端小管特异性 *Nhe3*^{-/-} 小鼠中, 本组分别通过渗透微量泵连续输注低剂量(约 0.5 mg/kg·d⁻¹, 腹腔注射)和高压剂量血管紧张素 II (1.5 mg/kg·d⁻¹, 腹腔输注)两周诱导高血压, 结果表明, 与雄性和雌性野生型小鼠相反, *PT-Nhe3*^{-/-} 小鼠的收缩压、舒张压和平均动脉压均显著下降 50%^[11-13]。提示近端小管中的 NHE3 作为肾小管内血管紧张素 II 的主要下游靶点, 介导血管紧张素 II 和 AT₁ 受体刺激的近端小管 Na⁺ 重吸收, 在血管紧张素 II 诱导的高血压发展中发挥着重要作用。

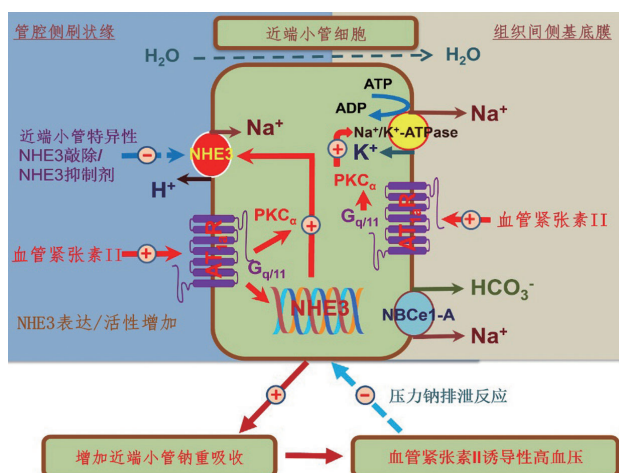
3 肾近端小管中的 NHE3 是治疗难控制性高血压的潜在治疗靶点

全身、肾特异性和近端小管 *PT-Nhe3*^{-/-} 小鼠的动物研究揭示了肠道和近端小管 NHE3 在维持基础血压稳态和介导血管紧张素 II 诱导的高血压发展中的关键作用^[9-14]。因此, NHE3 可能是治疗难控制性高血压的潜在靶点, 通过控制肠道 Na⁺ 吸收和近端小管 Na⁺ 重吸收, 来治疗与盐摄入、血管紧张素 II 依赖性或非依赖性高血压。Sanofi-Aventis 制药公司已经开发了两类不同的 NHE3 抑制剂。NHE3 抑制剂之一是 SAR218034 (SAR) 或盐酸特纳帕诺 (IBSRELA, Ardelyx), 它们在口服后不会被肠道吸收, 直接抑制小肠顶膜上的 NHE3, 从而增加粪便 Na⁺ 和水排泄。特纳帕诺已获 FDA 批准用于治疗成人便秘型肠易激综合征 (IBS-C), 并非用于降压。然而, Linz 等^[26]对 78 周龄的 SHR-lean 和 SHR-obese 大鼠单独使用 SAR218034 (1.0 mg/kg·d⁻¹, 口服), 发现 SAR218034 显著抑制肠道 Na⁺ 重吸收, 增加粪便 Na⁺ 排泄, 并使血压降低约 (3.19 ± 0.27) kPa。如果加入 ACE 抑制剂雷米普利, 与 SAR218034 联合使用, 血压会进一步降低。另一类 NHE3 抑制剂(如 AVE-0657)在口服后可从肠道吸收 (Sanofi-Aventis)。AVE-0657 通过肠道吸收进入循环系统, 被肾小球过滤, 从而抑制肾脏近端小管和亨利祥的厚上行支细胞顶膜上的 NHE3, 减少肾小管 Na⁺ 重吸收来降低血压。为了检测这一假设, 本组最近在成年雄性 C57BL/6J 小鼠缓慢输注血管紧张素 II 诱导高血压

(0.5 mg/kg·d⁻¹, 腹腔注射)并给予 2% NaCl 饮食, 使其血压从 (15.43 ± 0.27) kPa 逐步升高至 (19.55 ± 0.53) kPa; 随后用 AVE-0657 治疗 (Sanofi-Aventis, 20 mg/kg/天, 饮水口服) 2~4 周, 定期测量 24 h 血压及尿和粪便的 Na⁺ 排泄量^[13]。虽然 AVE-0657 单独使用对小鼠血压的影响较小(约 (0.67 ± 0.27) kPa), 但在输注血管紧张素 II 的小鼠中, AVE-0657 显著减轻了血压反应, 至接近正常水平。如果联合使用 AVE-0657 和氯沙坦 (20 mg/kg·d⁻¹, 饮水口服), 高血压则恢复到正常水平^[13]。AVE-0657 的降压效应伴随着显著的利 Na⁺ 反应, 即 24 h 尿 Na⁺ 排泄增加, 而不改变 24 h 粪便 Na⁺ 排泄^[13]。本课题组的研究表明, 肾近端小管的 NHE3 可能是治疗高血压的新靶点。

4 总结与展望

综上所述, 基因特异性修饰小鼠模型和可吸收的 NHE3 抑制剂的研究强烈支持了肾近端小管 NHE3 在维持基础血压稳态和血管紧张素 II 依赖性高血压发展中的关键作用(图 1)。然而, NHE3 在肠道和肾中是否可以作为治疗人类高血压的靶点, 还需要在转化研究中深入探索。由于 NHE3 在维持体内酸碱平衡中起着重要作用, 全身性药理学抑制所有组织的 NHE3 可能会导致酸碱稳态紊乱^[9-17]。因此, 完全抑制 NHE3 的全身性抑制剂可能不是治疗人类高血压的可行药理策略。然而, 使用不可吸收的 NHE3 抑制剂 SAR218034 (SAR) 或 Tenapanor (IBSRELA) 选择性地抑制肠道 NHE3 和 Na⁺ 吸收^[26], 可能为患有便秘的老年高血压患者提供治疗方案。相反地, 口服可吸收的 NHE3 抑制剂可以选择性抑制近端小管 NHE3, 从而抑制近端小管 Na⁺ 的重吸收, 进而达到降压的目的, 同时保持全身酸碱平衡^[12-13]。本组最新研究表明, 近端小管 *PT-Nhe3*^{-/-} 小鼠尽管丧失了近端小管 NHE3 的功能, 但在降低血压的同时仍能够充分维持相对正常的酸碱平衡。因此, 使用新型可吸收的 NHE3 抑制剂选择性抑制近端小管 NHE3, 尤其在已用其他几种常见的抗高血压药仍难以控制高血压的老年患者中, 可能提供额外的降压效果。



循环中和近端小管内的血管紧张素II与近端小管顶膜和基底膜上高亲和力和高密度的AT₁受体结合,激活下游信号通路,例如蛋白激酶C_α(PKC_α),以增加NHE3和Na⁺/K⁺-ATP酶的表达和活性,从而增加近端小管Na⁺重吸收和体内Na⁺和液体的滞留,损害压力-利Na⁺反应,最终促进了血管紧张素II依赖性高血压的发展^[13]。

图1 NHE3在维持基础血压稳态和血管紧张素II依赖性高血压发展中的重要作用示意图

参考文献:

[1] WHELTON P K, CAREY R M, ARONOW W S, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines[J]. Hypertension, 2018, 71(6): e13-e115.

[2] ALLHAT OFFICERS AND COORDINATORS FOR THE ALLHAT COLLABORATIVE RESEARCH GROUP. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT) [J]. Journal of American medical association, 2002, 288(23): 2981-2997.

[3] TITZE J, LUFT F C. Speculations on salt and the genesis of arterial hypertension[J]. Kidney international, 2017, 91(6): 1324-1335.

[4] FRISOLI T M, SCHMIEDER R E, GRODZICKI T, et al. Salt and hypertension: is salt dietary reduction worth the effort? [J]. American journal of medicine, 2012, 125(5):

433-439.

[5] HE F J, TAN M, MA Y, et al. Salt reduction to prevent hypertension and cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review[J]. Journal of American college of cardiology, 2020, 75(6): 632-647.

[6] PEDERSEN S F, COUNILLON L. The SLC9A-C mammalian Na⁺/H⁺ exchanger family: Molecules, mechanisms, and physiology[J]. Physiological review, 2019, 99(4): 2015-2113.

[7] ZHUO J L, LI X C. Proximal nephron[J]. Comprehensive physiology, 2013, 3(3), 1079-11123.

[8] COFFMAN T M. Under pressure: the search for the essential mechanisms of hypertension[J]. Nature medicine, 2011, 17(11):1402-1409.

[9] SCHULTHEIS P J, CLARKE L L, MENETON P, et al. Renal and intestinal absorptive defects in mice lacking the NHE3 Na⁺/H⁺ exchanger[J]. Nature genetics, 1998, 19: 282-285.

[10] LI X C, SHULL G E, MIGUEL-QIN E, et al. Role of the Na⁺/H⁺ exchanger 3 in angiotensin II-induced hypertension [J]. Physiological genomics, 2015, 47(10): 479-487.

[11] LI X C, SHULL G E, MIGUEL-QIN E, et al. Role of the Na⁺/H⁺ exchanger 3 in angiotensin II-induced hypertension in NHE3-deficient mice with transgenic rescue of NHE3 in small intestines[J]. Physiological report, 2015, 3: e12605.

[12] LI XC, SOLEIMANI M, ZHU D, et al. Proximal tubule-specific deletion of the Na⁺/H⁺ exchanger 3 promotes the pressure natriuresis response and lowers blood pressure in mice[J]. Hypertension, 2018, 72: 1328-1336.

[13] LI X C, ZHU D, CHEN X, et al. Proximal tubule-specific deletion of the NHE3 (Na⁺/H⁺ Exchanger 3) in the kidney attenuates Ang II (angiotensin II)-induced hypertension in mice[J]. Hypertension, 2019, 74(3): 526-535.

[14] FENTON R A, POULSEN S B, DE LA MORA C S, et al. Renal tubular NHE3 is required in the maintenance of water and sodium chloride homeostasis[J]. Kidney international, 2017, 92(2):397-414.

[15] DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, DEPARTMENT OF AGRICULTURE. 2015-2020 dietary guidelines for Americans[M]. 8th Edition. Washington: National Academies Press, 2015.

[16] MENETON P, JEUNEMAITRE X, DE WARDENER H E, et al. Links between dietary salt intake, renal salt handling, blood pressure, and cardiovascular diseases[J].

- Physiological review, 2005, 85: 679-715.
- [17] LI X C, ZHENG X, CHEN X, et al. Genetic and genomic evidence for an important role of the Na⁺/H⁺ exchanger 3 in blood pressure regulation and angiotensin II-induced hypertension[J]. *Physiological genomics*, 2019, 51(4): 97-108.
- [18] BIEMESDERFER D, PIZZONIA J, ABU-ALFA A, et al. NHE3: a Na⁺/H⁺ exchanger isoform of renal brush border [J]. *American journal of physiology*, 1993, 265: F736-F742.
- [19] AMEMIYA M, LOFFING J, LOTSCHER M, et al. Expression of NHE-3 in the apical membrane of rat renal proximal tubule and thick ascending limb[J]. *Kidney international*, 1995, 48: 1206-1215.
- [20] LEONG P K, YANG L E, HOLSTEIN-RATHLOU N H, et al. Angiotensin II clamp prevents the second step in renal apical NHE3 internalization during acute hypertension [J]. *American journal of physiology renal Physiology*, 2002, 283: F1142-F1150.
- [21] LI X C, ZHUO J L. Phosphoproteomic analysis of AT₁ receptor-mediated signaling responses in proximal tubules of angiotensin II-induced hypertensive rats[J]. *Kidney international*, 2011, 80: 620-632.
- [22] MCDONOUGH A A. Mechanisms of proximal tubule sodium transport regulation that link extracellular fluid volume and blood pressure[J]. *American journal of physiology regulatory integrative comparative physiology*, 2010, 298: R851-R861.
- [23] NGUYEN M T, HAN J, RALPH D L, et al. Short-term nonpressor angiotensin II infusion stimulates sodium transporters in proximal tubule and distal nephron[J]. *Physiological report*, 2015, 3(9): e12496.
- [24] LI H C, DU Z, BARONE S, et al. Proximal tubule specific knockout of the Na⁺/H⁺ exchanger NHE3: effects on bicarbonate absorption and ammonium excretion[J]. *Journal of molecular medicine*, 2013, 91(8): 951-963.
- [25] RUBERA I, POUJEOL C, BERTIN G, et al. Specific Cre/Lox recombination in the mouse proximal tubule[J]. *Journal of American society of nephrology*, 2004, 15: 2050-2056.
- [26] LINZ D, WIRTH K, LINZ W, et al. Antihypertensive and laxative effects by pharmacological inhibition of sodium-proton-exchanger subtype 3-mediated sodium absorption in the gut[J]. *Hypertension*, 2012, 60: 1560-1567.

本文引用格式:

李晓春, 卓家隆, 郑晓文, 等. 肾近端小管钠氢交换因子3在血管紧张素II依赖性高血压中的作用机制研究进展[J]. *广西医科大学学报*, 2024, 41(11): 1507-1512. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.11.010

LI X C, ZHUO J L, ZHENG X W, et al. Research progress on the mechanism of kidney proximal tubule NHE3 in the angiotensin II-dependent hypertension[J]. *Journal of Guangxi medical university*, 2024, 41(11): 1507-1512. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.11.010