

综 述

高钾饮食调节血压的肾脏机制

孟桂林¹, 孟欣欣¹, 谷瑞民², 王明晓^{1,*}¹遵义医科大学珠海校区生理学教研室, 珠海 519040; ²哈尔滨医科大学药学院, 哈尔滨 150081

摘 要: 高血压是引起心血管疾病、脑卒中和肾功能衰竭最强风险因素之一。日常生活方式和饮食是调节血压的重要因素。高血压患者可通过增加体育锻炼、减少酒和钠的摄取以及戒烟等方式降低血压。除此之外, 饮食中增加钾含量丰富的食物也有益于血压的控制。慢性肾脏疾病患者通常伴有高血压, 说明肾脏是维持血压平衡的重要器官。在肾脏, 高钾饮食降低血压的效应与肾小管对NaCl的重吸收降低、尿钠排泄增加有关。在这个过程中, 肾脏远端小管(distal convoluted tubule, DCT)细胞膜上的钠-氯同向转运体(sodium-chloride cotransporter, NCC)发挥至关重要作用。在DCT细胞, NCC的激活与对细胞内Cl⁻敏感的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(with-no-lysine kinases, WNKs)及下游Ste20相关的富含脯氨酸-丙氨酸激酶(Ste20-related proline-alanine-rich kinase, SPAK)和氧化应激反应激酶1 (oxidative stress-responsive kinase 1, OSR1)相关, 其中WNK4是WNKs家族决定NCC活性的关键激酶。当细胞内Cl⁻浓度升高时, WNK4-SPAK/OSR1途径被抑制, NCC蛋白活性及磷酸化水平降低; 相反, 当细胞内Cl⁻浓度降低时, NCC活性增强。根据我们前期研究的结果, 高钾饮食能够降低DCT细胞管周膜Kir4.1/5.1钾通道活性, 引起细胞膜去极化, 导致细胞内Cl⁻浓度增高, 抑制WNK4-SPAK/OSR1-NCC通路, 降低NCC活性。本综述对上述高钾调节DCT细胞膜上的转运体活性及机制进行总结, 以利于诠释高钾饮食降低血压的肾脏机制。

关键词: 高血压; 高钾饮食; 远曲小管; 钠-氯同向转运体

The mechanism of blood pressure regulation by high potassium diet in the kidney

MENG Gui-Lin¹, MENG Xin-Xin¹, GU Rui-Min², WANG Ming-Xiao^{1,*}¹Department of Physiology, Zhuhai Campus of Zunyi Medical University, Zhuhai 519040, China; ²Department of Pharmacology, Harbin Medical University, Harbin 150081, China

Abstract: Hypertension is one of the strongest risk factors for cardiovascular diseases, cerebral stroke, and kidney failure. Lifestyle and nutrition are important factors that modulate blood pressure. Hypertension can be controlled by increasing physical activity, decreasing alcohol and sodium intake, and stopping tobacco smoking. Chronic kidney disease patients often have increased blood pressure, which indicates that kidney is one of the major organs responsible for blood pressure homeostasis. The decrease of renal sodium reabsorption and increase of diuresis induced by high potassium intake is critical for the blood pressure reduction. The beneficial effect of a high potassium diet on hypertension could be explained by decreased salt reabsorption by sodium-chloride cotransporter (NCC) in the distal convoluted tubule (DCT). In DCT cells, NCC activity is controlled by with-no-lysine kinases (WNKs) and its down-stream target kinases, Ste20-related proline-alanine-rich kinase (SPAK) and oxidative stress-responsive 1 (OSR1). The kinase activity of WNKs is inhibited by intracellular chloride ([Cl⁻]_i) and WNK4 is known to be the major WNK positively regulating NCC. Based on our previous studies, high potassium intake reduces the basolateral potassium conductance, decreases the negativity of DCT basolateral membrane (depolarization), and increases [Cl⁻]_i. High [Cl⁻]_i inhibits WNK4-SPAK/OSR1 pathway, and thereby decreases NCC phosphorylation. In this review, we discuss the role of DCT in the blood pressure regulation by dietary potassium intake, which is the mechanism that has been best dissected so far.

Key words: hypertension; high potassium diet; distal convoluted tubule; sodium-chloride cotransporter

This work was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 31660286, No.81900652), and the Doctoral Program of Zunyi Medical University, China (No. F-663).

*Corresponding author. Tel: +86-756-7623257; E-mail: wmxzyzh@163.com

高血压是日前常见的慢性疾病，是引发心脑血管疾病和死亡的重要危险因素之一。如何防控及治疗高血压一直是研究者及大众关注的热点问题，目前低盐饮食在控制血压方面的作用已被熟知，但高钾饮食对血压的调控作用并未被普及。据报道，高钾饮食有利于增加肾脏的排泄作用，减少炎症、应激反应和纤维化的发生；有利于减少血管钙化和僵硬；有利于改善内皮依赖性血管舒张，进而有益于防范高血压、心血管疾病及冠心病的发生。大量研究也早已指出，高钾饮食能够降低血压^[1]。1928年Addison等^[2]对高血压患者采用不同的治疗方式，发现氯化钾、溴化钾、柠檬酸钾均能使患者的血压降低。动物实验发现当建立醋酸脱氧皮质酮(deoxycorticosterone acetate, DOCA)盐敏感性高血压大鼠模型时，增加钾的摄入可促进DOCA盐敏感性大鼠尿钠的排泄，阻碍细胞外液体积的增加，延缓血压升高^[3]。2014年Mente等^[4]分析来自18个国家102 216个成年人空腹晨尿中的钠、钾的含量(代表饮食钠、钾的摄入量)发现，尿钠排泄与收缩压正向相关，而尿钾排泄与收缩压负向相关，而且这种现象在高钠饮食者、高血压患者和老年人中更为明显。根据分析结果，研究者总结出 Na^+/K^+ 比例与血压之间的关系，当进行低盐高钾饮食时， Na^+/K^+ 比值降低，有利于规避高血压等相关疾病的风险；相反，高盐低钾的饮食结构使 Na^+/K^+ 比值升高，容易引发高血压。最近的Meta分析发现补充钾可降低收缩压和舒张压，建议钾可作为原发性高血压患者的辅助抗高血压药物^[5]。

高钾饮食降低血压的作用日益显现，研究者们对其调控机制也进行了深入的研究。肾脏是参与维持血压稳定的重要器官。在正常生理状态下，肾脏通过自身、神经和体液调节，调控物质的重吸收和排泄，维持细胞容积和体积的稳定。比如当因血容量增加而导致血压升高时，可通过抑制肾交感神经的缩血管作用，增加肾血流量，引起尿钠排泄增加，血容量减少，血压下降；另外还可通过改变肾内肾素-血管紧张素II(angiotensin II, AngII)-醛固酮系统，缓激肽、内皮素-1等激素水平，减少NaCl和水的重吸收。但无论通过哪种方式，肾脏对机体血压的调节最终都是通过影响肾小管对NaCl和水的重吸收而实现的。高钾的降压作用的机制之一也是与各段肾小管对NaCl重吸收量发生改变相关，本文结合本实验室的研究结果对高钾饮食通过肾脏调

控血压的作用作一总结，重点阐述高钾通过降低远端小管(distal convoluted tubule, DCT)钠-氯同向转运体(sodium-chloride cotransporter, NCC)的表达，减少肾脏对NaCl重吸收，降低血压的可能性机制。

1 肾脏在高钾调节血压中的地位

肾脏参与机体水盐平衡、血压稳定的调节过程，高血压发生的部分原因是肾脏对钠重吸收的处理紊乱。对单基因致病型高血压的发病机制研究发现，单基因如编码上皮细胞钠离子通道(epithelial sodium channel, ENaC)蛋白的基因突变可导致DCT对NaCl和水的重吸收增加，引起血容量增加，血压升高^[6]。Guidi等^[7]回顾性分析了84名活体肾脏受捐者与捐献者疾病史的关系，发现受捐者高血压及终末期肾脏病的发生率与捐献者家族型高血压是否发生明显相关。因AngII分泌过多而引起的高血压和心肌肥厚更是与其存在于肾脏中1型受体(AngII type 1 receptor, AT1R)相关^[8]。2001年发表于*Cell*杂志的《人类高血压发生机制》的文章更是清楚地解释了盐敏感性高血压的发生与肾脏对钠处理之间的关系^[6]。肾脏对钠的重吸收增加、尿钠排泄减少是导致高血压发生的主要原因。大量的研究已证实高钾饮食可直接抑制肾小管各段包括近端小管、髓袢、DCT部位对NaCl的重吸收，但具体的分子机制并未被完全阐明。综合目前的研究报道，高钾对NaCl重吸收的抑制作用是通过调节肾小管细胞膜上的一些关键转运体而实现。例如对近端小管钠-氢交换子的抑制^[9]，对髓袢升支粗段(thick ascending limbs, TAL)钠钾氯转运体($\text{Na}^+:\text{K}^+:\text{2Cl}^-$ cotransporter, NKCC2)的抑制^[10]，以及对DCT部位的NCC的抑制^[11]。虽然高钾对各段肾小管NaCl的重吸收均具有抑制作用，但对每一部位发挥的功能意义并不相同。Weinstein利用动物模型数据分析发现近端小管在高钾饮食增加尿钠排泄中起决定性作用^[12]；高钾对TAL部位NaCl重吸收的调节有利于尿液的浓缩和稀释^[13]；Terker等人^[14]在研究高钠/低钾对NCC基因敲除小鼠血压的影响时发现，高钠/低钾饮食使野生型小鼠血压升高，但敲除小鼠的血压并未出现增高，说明DCT是高钾调节血压的关键部位。

2 高钾饮食通过调节肾脏DCT调控血压的作用机制

DCT负责重吸收滤过液中5%的NaCl，虽然

重吸收 NaCl 的比例非常低, 但该部位是醛固酮作用的敏感地带, 也是临床治疗高血压药物 (噻嗪类利尿药) 作用的关键位点。根据功能的不同, DCT 划分为 DCT 前段 (early distal convoluted tubule, DCT1) 和后段 (late distal convoluted tubule, DCT2), 与 NaCl 重吸收相关的 NCC 主要表达于 DCT1, 而与钾分泌相关的 ENaC 和肾脏外髓钾通道 (renal outer medullary potassium, ROMK) 主要表达于 DCT2。说明 DCT1 主要负责 NaCl 的重吸收, DCT2 则主要进行钾分泌。在 DCT1 上皮细胞细胞膜上除了含有与 NaCl 重吸收有直接关系的 NCC 外, 还存在内向整流钾通道 (inwardly rectifying potassium, Kir) 4.1/5.1、氯通道 (chloride channel-K2, ClC-K2) (见图 1), 这些通道蛋白也间接参与了高钾饮食调节 NaCl 的重吸收, 降低血压的过程。

2.1 高钾对NCC的调控

NCC 是一种由 1 002~1 030 个氨基酸残基组成的跨膜蛋白, 主要表达于肾脏 DCT, 虽然 90% 以上的 NaCl 在近端小管被重吸收, 但 DCT 对于细胞外液中盐浓度的微调至关重要。临床上迅速降低高血压的方法之一即是使用噻嗪类利尿剂抑制 NCC 活性、降低 NaCl 的重吸收而实现^[15]。NCC 由 16 号染色体上的 *SLC12A3* 基因编码, 该基因突变会引起 Gitelman 综合征, 其主要特征是低血钾、代谢性碱中毒、低钙尿、低血镁、血压稍降低或正常血压^[16]。与 Gitelman 综合征症状相反的另一种家族遗传性高血钾性高血压或假性醛固酮增多症 II 型, 被称为 Gordon 综合征, 是由于 NCC 功能过度增强而引起^[17]。第一次报道血钾浓度与 NCC 活性之间具有反比关系的研究是在 2009 年, Vallon 等^[18] 用富含 5% 的高钾粮食饲养小鼠, 发现高钾饮食对 NCC 蛋白 Thr53、Thr58 和 Ser71 磷酸化位点具有抑制作用。Sorensen 等^[19] 利用灌胃法将 2% 的钾注入到小鼠体内, 发现 15 min 后血浆钾离子浓度快速升高, 尿钠排泄在半小时后显著增加并伴随 NCC 活性的降低, 但对于 NCC 敲除小鼠, 高钾的利尿作用明显减弱, 说明高钾增加尿钠排泄的作用与 NCC 活性降低有关。而且能够导致野生型小鼠血压升高的高钠/低钾饮食并不能使 NCC 敲除小鼠血压升高^[14], 更加说明 NCC 的表达量在钾饮食调控血压方面具有的意义。

2.2 Kir4.1/5.1钾通道

肾小管 Kir4.1/5.1 钾通道是由两个 KCNJ10 (Kir4.1)

和两个 KCNJ16 (Kir5.1) 通道蛋白组成的异四聚体, *KCNJ10* 基因在通道功能的维持方面起关键性作用, 敲除 *KCNJ10* 基因直接导致通道活性丧失, *KCNJ16* 基因敲除则不会^[20]。在肾脏, Kir4.1/5.1 高度表达于肾小管 TAL、DCT、连接小管 (connecting tubule, CNT) 及皮质集合小管 (cortical collecting duct, CCD) 细胞基底外侧膜^[21]。利用 Kir4.1/5.1 钾通道敲除小鼠进行单通道或全细胞膜片钳实验, 发现钾通道敲除后在 DCT 细胞检测不到钾电流, 证明该通道是 DCT 基底侧膜上唯一的一种钾通道^[22]。而在 TAL、CNT、CCD, 除 Kir4.1/5.1 以外, 存在着其它类型的钾通道。在正常条件下, 这些通道的开放几率非常低, Kir4.1/5.1 起主导作用。但在特殊情况下, 如上述 *KCNJ10* 基因敲除, 它们随即被激活发挥代偿作用, 继续维持肾小管功能^[23]。人类 *KCNJ10* 基因突变已被证明能引起 SeSAME 综合征^[24]。该病在肾脏中的表现类似于 Gitelman 综合征, 而 Gitelman 综合征与 NCC 功能丧失有直接关系, 这提示由 *KCNJ10* 基因编码的 Kir4.1/5.1 钾通道与 NCC 有一定的联系。利用全身性及肾脏特异性 *KCNJ10* 基因敲除小鼠进行实验, 证实 Kir4.1/5.1 的缺失降低了基因敲除小鼠肾脏 NCC 的表达^[25]。

据研究报道, 膳食钾的缺乏将导致细胞膜电位发生改变 (超极化), 细胞膜对 Na⁺ 的敏感性增强, NaCl 的重吸收增加, 血压升高^[1]。而 Kir4.1/5.1 钾通道对细胞膜电位及细胞内 K⁺ 浓度的维持起至关重要的作用, 敲除 Kir4.1/5.1 钾通道直接导致 DCT 细胞膜电位降低^[26]。高钾饮食能够抑制正常小鼠 Kir4.1/5.1 钾通道活性, 降低细胞膜电位, 减弱 NCC 蛋白表达及磷酸化水平, 但对于 Kir4.1/5.1 钾通道敲除小鼠, 高钾饮食并不能调节 DCT 细胞膜电位水平及 NCC 的表达, 说明高钾对 NCC 的调节机制与 Kir4.1/5.1 钾通道具有直接的关系^[26]。Kharade 等更是发现 Kir4.1/5.1 通道抑制剂 2-(2-溴-4-异丙基苯氧基) (VU0134992) 具有明显的利尿作用, 提示 Kir4.1/5.1 通道可作为未来治疗高血压的新型利尿剂靶点^[27]。利用高钾饲料喂养自发性高血压大鼠 (spontaneously hypertensive rat, SHR) 一周, 显示自第 5 天开始, SHR 大鼠血压开始下降, 而且相比正常饮食大鼠, 高钾能够增加 SHR 大鼠的尿钠及钾的排泄^[28]。我们利用 Kir4.1/5.1 钾通道敲除小鼠进行肾脏清除率实验, 发现高钾饮食并不能增加敲除小鼠尿钠排泄, 进一步证实高钾对肾钠重吸收的调

节与 Kir4.1/5.1 钾通道功能相关^[26]。

2.3 CIC-K2氯通道

肾小管细胞内氯离子浓度的稳定有利于维持机体血压、酸碱及血钾的平衡。小管液中的氯离子通过管腔膜侧的转运体 (NCC, NKCC2 等) 进入到小管细胞内, 后通过基底膜侧上的 CIC-K1、CIC-K2 氯通道或 *SLC12* 基因家族的 KCl 转运体转运至细胞质内被重吸收。研究者们发现 CIC-K1 氯通道分布于 TAL 部位, CIC-K2 存在于 TAL、DCT、CNT、CCD 中, 在 mTAL 部位 CIC-K1 与 CIC-K2 氯通道之间有一定的代偿作用, 即当 CIC-K1 缺失时, CIC-K2 的活性增强, 但 CIC-K2 氯通道的缺失将破坏噻嗪类和呋塞米类利尿药的利钠效应, 而且 CIC-K1 氯通道并不能弥补 CIC-K2 功能缺失^[29], 说明肾小管后半部分对氯化物的重吸收主要依赖 CIC-K2 氯通道。与 Kir4.1 钾通道类似, CIC-K2 氯通道是 DCT 基底膜侧唯一的一种氯通道, CIC-K2 氯通道的缺失将直接导致 NCC 功能的下调, 这与临床 CIC-K2 氯通道基因缺失的部分患者表现为 Gitelman 综合征相一致。利用膜片钳技术记录到 DCT 细胞基底侧膜 CIC-K2 氯通道电流约为 10 pS, 且对 5-硝基-2-(3-苯丙胺) 苯甲酸 (NPPB) 敏感, 也被称为 NPPB 敏感性氯通道。研究者发现高钾饮食能够降低 DCT 部位的氯通道电流, 而且敲除 Kir4.1/5.1 钾通道后, 在 DCT 也检测不到其它 NPPB 敏感性氯通道电流^[26], 说明 Kir4.1/5.1 钾通道与 CIC-K2 氯通道有直接的关系。有研究者也指出与 CIC-K2 氯通道相关的 *BSND* 基因突变能够保护高钠/低钾饮食造成的高血压损伤^[30]。对于 CIC-K2 氯通道影响 NCC 活性的机制, Su 等^[31] 研究发现 CIC-K2 氯通道活性改变后, DCT 细胞内 Cl^- 浓度发生改变, 随后调节对氯浓度敏感的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 4 (with-no-lysine kinase 4, WNK4) 及 Ste20 相关的富含脯氨酸-丙氨酸激酶 (Ste20-related proline-alanine-rich kinase, SPAK) 途径 (高浓度抑制 WNK4, 低浓度增加 WNK4), 最终通过 SPAK 对 NCC 蛋白磷酸化的调节, 影响 NaCl 在 DCT 的重吸收。但 Penton 等^[32] 的体外研究显示, 高钾使 NCC 的磷酸化降低, 但这一过程并不伴随 Cl^- 浓度的升高, 而且高钾对 NCC 的去磷酸化作用也不能被其它激酶如蛋白磷酸酶 1、蛋白磷酸酶 2 和钙依赖磷酸酶抑制剂所抑制。但与此相对应的, 有研究者利用钙依赖磷酸酶抑制剂他克莫司进行在

体实验, 发现高钾对 NCC 抑制作用减弱^[33]。两种不同结果的产生可能是由于动物模型的不同而导致, 但不可否认的是, 高钾对 NCC 的抑制作用可能涉及与 Cl^- 无关的机制。

2.4 WNK-SPAK途径

在哺乳动物中, WNK 激酶家族共有 4 个成员 (WNK1~WNK4), 其中 WNK2 不表达于肾脏, 编码 WNK1 和 WNK4 激酶的基因突变均可导致家族性高血钾型高血压 (familial hyperkalemia and hypertension, FHt) 的发生。WNK 激酶家族影响肾脏 NaCl 的重吸收的活性均与 WNK-SPAK/氧化应激反应激酶 1 (oxidative stress-responsive kinase 1, OSR1) 级联反应相关。在 DCT, WNK 激酶可激活下游 SPAK 和 OSR1 的表达, 使 NCC 的 N 端结构域的多个位点磷酸化, 引起 NCC 活性增强。*WNK1* 基因可编码两种 WNK1 激酶, 一种是广泛存在的并包含整个激酶结构域的长 WNK1 (L-WNK1), 一种是仅表达在 DCT 部位但没激酶活性的肾脏特异性 WNK1 (KS-WNK1)。KS-WNK1 对 L-WNK1 具有抑制作用, 当 KS-WNK1 表达下降时, L-WNK1 活性增强, 磷酸化 SPAK/OSR1 和阻断 WNK4 的抑制作用增加, NCC 表达增加^[34]。但目前并无证据证明高钾饮食是否对 KS-WNK1 具有直接的调节作用 (图 1)。与 WNK1 相似, WNK3 是 NCC 的一种强有力的激活剂, 具有 SPAK 依赖性机制。然而, WNK3 在体内调节 NCC 的作用尚不清楚, 因为 WNK3 基因敲除小鼠在 NaCl 耗竭期间血压仅略有下降^[35]。虽然 WNK1 和 WNK3 都在肾脏中表达, 但在体实验证实 WNK4 敲除鼠会表现出类似于 Gitelman 综合征的症状, 说明 WNK4 激酶是决定 NCC 活性的关键^[36]。WNK 激酶的催化活性受细胞内 Cl^- 离子浓度的调节, WNK4 对 Cl^- 最敏感。当细胞内 Cl^- 浓度较低时, WNK4 激酶自动磷酸化, 激活 SPAK/OSR1-NCC 通路; 当细胞内 Cl^- 浓度增加时, WNK4 激酶不能被磷酸化, 一方面不能通过激活 SPAK/OSR1 磷酸化 NCC, 另一方面抑制 WNK1 与 WNK3 对 SPAK/OSR1-NCC 通路的激活作用。WNK-SPAK/OSR1-NCC 途径对 Cl^- 的敏感性能更好地解释高钾抑制 NCC 的原因^[37], 在这个过程中 Kir4.1/5.1 钾通道起到桥梁作用, 首先细胞外的高钾环境阻碍了细胞内的 K^+ 通过 Kir4.1/5.1 钾通道外流, 引起细胞膜去极化, 进一步导致 Cl^- 的外流减少, 细胞内 Cl^- 浓度相对增多, 抑制 SPAK/

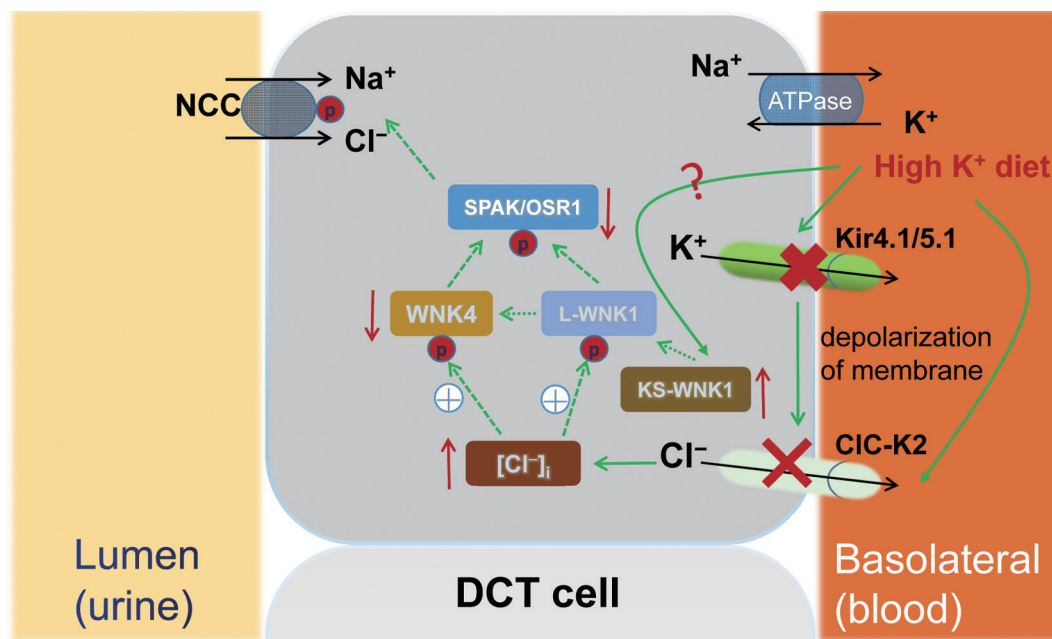


图 1. 高钾饮食抑制NCC活性的分子机制

Fig. 1. Molecular pathways involved in the effects of a high potassium diet on the NCC. A high extracellular K^+ concentration is sensed by the potassium channel Kir 4.1/5.1, reducing the efflux of K^+ through Kir4.1/5.1. This leads to membrane depolarization and inhibits chloride (Cl^-) efflux through a basolateral voltage-gated Cl^- channel (CIC-K2). An increase in intracellular chloride ($[Cl^-]_i$) may inhibit WNK4 autophosphorylation. This would prevent SPAK-OSR1 phosphorylation and ultimately NCC phosphorylation. NCC: sodium-chloride cotransporter; WNK: with-no-lysine kinase; SPAK: Ste20-proline-alanine-rich kinase; OSR1: oxidative stress-responsive kinase 1; KS-WNK1: kidney-specific WNK1 isoform; L-WNK1: full-length (or “long”) form of WNK1; DCT: distal convoluted tubule.

OSR1-NCC 通路，NCC 活性降低，NaCl 重吸收减少 (图 1)。

2.5 高钾饮食调节血压的其它机制

高钾饮食除通过改变 DCT 细胞内或细胞膜一些蛋白活性调控 NCC 的活性降低血压外，还可通过改变细胞外液中的调控物质的产生间接调节 NCC 的表达，比如肾内肾素 - 血管紧张素系统。目前虽然没有明确的报道指出高钾对肾素、AngII 的调节作用，但已有研究报道低钾激活肾内肾素 - 血管紧张素系统，促进 AngII 产生。高浓度的 AngII 一方面直接激活 WNK4-SPAK/OSR1-NCC 途径；另一方面通过激活 Src 蛋白激酶家族激活 Kir4.1/5.1 钾通道，改变细胞内 Cl^- 后激活 WNK4-SPAK/OSR1-NCC 途径；另外还可以促进连接蛋白 Kelch 样蛋白 3 (Kelch-like 3, KLHL3) Ser433 位点的磷酸化，使其不能与 WNK4 结合，抑制 WNK4 的降解^[34]，导致 NCC 表达增强，间接促进机体血压升高。而高钾降低血压的机制可能与其相反。

本文总结了高钾通过肾脏调节血压的作用及机

制。毫无疑问的是，钾盐具有利尿和利钠作用，能够改善机体血压和水肿状态。尽管目前的分子机制尚不清楚，但大量的证据已证明高钾饮食抑制 NaCl 在近端小管、TAL 和 DCT 的重吸收。我们^[26]及其他研究者的研究已经表明，DCT 中的 Kir4.1/5.1- $[Cl^-]_i$ -WNK4-SPAK/OSR1-NCC 途径在钾和血压调节之间的生理关系中起着关键作用。未来还需要进一步的工作来研究不同肾单位对高钾的利尿作用及贡献，以揭示高钾饮食维护人类健康的重要性。

参考文献

- Wei KY, Gritter M, Vogt L, de Borst MH, Rotmans JI, Hoorn EJ. Dietary potassium and the kidney: lifesaving physiology. Clin Kidney J 2020; 13(6): 952–968.
- Addison WL. The use of sodium chloride, potassium chloride, sodium bromide, and potassium bromide in cases of arterial hypertension which are amenable to potassium chloride. Can Med Assoc J 1928; 18(3): 281–285.
- Fujita T, Sato Y. Natriuretic and antihypertensive effects of potassium in DOCA-salt hypertensive rats. Kidney Int 1983;

- 24(6): 731–739.
- 4 Mente A, O'Donnell MJ, Rangarajan S, McQueen MJ, Poirier P, Wielgosz A, Morrison H, Li W, Wang X, Di C, Mony P, Devanath A, Rosengren A, Oguz A, Zatonska K, Yusufali AH, Lopez-Jaramillo P, Avezum A, Ismail N, Lanas F, Puoane T, Diaz R, Kelishadi R, Iqbal R, Yusuf R, Chifamba J, Khatib R, Teo K, Yusuf S; PURE Investigators. Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure. *N Engl J Med* 2014; 371(7): 601–611.
 - 5 Poorolajal J, Zeraati F, Soltanian AR, Sheikh V, Hooshmand E, Maleki A. Oral potassium supplementation for management of essential hypertension: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2017; 12(4): 1–16.
 - 6 Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001; 104(4): 545–556.
 - 7 Guidi E, Menghetti D, Milani S, Montagnino G, Palazzi P, Bianchi G. Hypertension may be transplanted with the kidney in humans: a long-term historical prospective follow-up of recipients grafted with kidneys coming from donors with or without hypertension in their families. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7(8): 1131–1138.
 - 8 Pugliese NR, Masi S, Taddei S. The renin-angiotensin-aldosterone system: a crossroad from arterial hypertension to heart failure. *Heart Fail Rev* 2020; 25(1): 31–42.
 - 9 Hoorn EJ, Gritter M, Cuevas CA, Fenton RA. Regulation of the renal NaCl cotransporter and its role in potassium homeostasis. *Physiol Rev* 2020; 100(1): 321–356.
 - 10 Yang L, Xu S, Guo X, Uchida S, Weinstein AM, Wang T, Palmer LG. Regulation of renal Na transporters in response to dietary K. *Am J Physiol Renal Physiol* 2018; 315(4): F1032–F1041.
 - 11 Su X T, Yang CL, Ellison DH. Kidney is essential for blood pressure modulation by dietary potassium. *Curr Cardiol Rep* 2020; 22(10): 1–8.
 - 12 Weinstein AM. A mathematical model of the rat kidney: K⁺-induced natriuresis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017; 312(6): F925–F950.
 - 13 Castrop H, Schiefl IM. Physiology and pathophysiology of the renal Na-K-2Cl cotransporter (NKCC2). *Am J Physiol Renal Physiol* 2014; 307(9): F991–F1002.
 - 14 Terker AS, Zhang C, McCormick J, Lazelle RA, Zhang C, Meermeier NP, Siler DA, Park HJ, Fu Y, Cohen DM, Weinstein AM, Wang WH, Yang CL, Ellison DH. Potassium modulates electrolyte balance and blood pressure through effects on distal cell voltage and chloride. *Cell Metab* 2015; 21(1): 39–50.
 - 15 Liu Y (刘越), Zhao Y, Chen WJ. Diuretics in treatment of hypertension: a review and update. *Adv Cardiovasc Dis (心血管病学进展)* 2017; 38(5): 581–585 (in Chinese).
 - 16 Wang CL. Novel heterozygous missense mutation of SLC12A3 gene in Gitelman syndrome: A case report. *World J Clin Cases* 2019; 7(12): 1522–1528.
 - 17 Meor Azlan NF, Koeners MP, Zhang J. Regulatory control of the Na-Cl co-transporter NCC and its therapeutic potential for hypertension. *Acta Pharm Sin B* 2021; 11(5): 1117–1128.
 - 18 Vallon V, Schroth J, Lang F, Kuhl D, Uchida S. Expression and phosphorylation of the Na⁺-Cl⁻ cotransporter NCC *in vivo* is regulated by dietary salt, potassium, and SGK1. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297(3): F704–F712.
 - 19 Sorensen MV, Grossmann S, Roesinger M, Gresko N, Todkar AP, Barmettler G, Ziegler U, Odermatt A, Loffing-Cueni D, Loffing J. Rapid dephosphorylation of the renal sodium chloride cotransporter in response to oral potassium intake in mice. *Kidney Int* 2013; 83(5): 811–824.
 - 20 Wang WH. Basolateral Kir4.1 activity in the distal convoluted tubule regulates K secretion by determining NCC activity. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016; 25(5): 429–435.
 - 21 Xiao Y (肖宇), Meng XX, Zang H, Guo XW, Gu RM. The function and regulation of basolateral Kir4.1 and Kir4.1/Kir5.1 in renal tubules. *Acta Physiol Sin (生理学报)* 2018; 70(6): 600–606 (in Chinese).
 - 22 Wu P, Gao Z X, Su XT, Wang MX, Wang WH, Lin DH. Kir4.1/Kir5.1 Activity is essential for dietary sodium intake-induced modulation of Na-Cl cotransporter. *J Am Soc Nephrol* 2019; 30(2): 216–227.
 - 23 Fan L, Wang X, Zhang D, Duan X, Zhao C, Zu M, Meng X, Zhang C, Su XT, Wang MX, Wang WH, Gu R. Vasopressin-induced stimulation of the Na⁺-activated K⁺ channels is responsible for maintaining the basolateral K⁺ conductance of the thick ascending limb (TAL) in EAST/SeSAME syndrome. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852(11): 2554–2562.
 - 24 Paulais M, Bloch-Faure M, Picard N, Jacques T, Ramakrishnan SK, Keck M, Sohet F, Eladari D, Houillier P, Lourdel S, Teulon J, Tucker SJ. Renal phenotype in mice lacking the Kir5.1 (Kcnj16) K⁺ channel subunit contrasts with that observed in SeSAME/EAST syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108(25): 10361–10366.
 - 25 Cuevas CA, Su X T, Wang M X, Terker AS, Lin DH, McCormick JA, Yang CL, Ellison DH, Wang WH. Potassium sensing by renal distal tubules requires Kir4.1. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(6): 1814–1825.
 - 26 Wang MX, Cuevas CA, Su XT, Wu P, Gao ZX, Lin DH, McCormick JA, Yang CL, Wang WH, Ellison DH. Potassium intake modulates the thiazide-sensitive sodium-chloride cotransporter (NCC) activity via the Kir4.1 potassium channel. *Kidney Int* 2018; 93(4): 893–902.
 - 27 Palygin O, Kharade SV, Kurata H, Bender AM, Blobaum

- AL, Figueroa EE, Duran A, Kramer M, Days E, Vinson P, Flores D, Satlin LM, Meiler J, Weaver CD, Lindsley CW, Hopkins CR, Denton JS. Discovery, characterization, and effects on renal fluid and electrolyte excretion of the Kir4.1 potassium channel pore blocker, VU0134992. *Mol Pharmacol* 2018; 94(2): 926–937.
- 28 Cheng WJ (程文静), Zheng YF, Zheng C, Liu B, Wang MX. Effect of high potassium intake on blood pressure in spontaneously hypertensive rat. *J Zunyi Med Univ (遵义医科大学学报)* 2020; 43(2): 131–136 (in Chinese).
- 29 Hennings J C, Andrini O, Picard N, Paulais M, Huebner AK, Cayuqueo IK, Bignon Y, Keck M, Cornière N, Böhm D, Jentsch TJ, Chambrey R, Teulon J, Hübner CA, Eladari D. The CIC-K2 chloride channel is critical for salt handling in the distal nephron. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(1): 209–217.
- 30 Nomura N, Shoda W, Wang Y, Mandai S, Furusho T, Takahashi D, Zeniya M, Sohara E, Rai T, Uchida S. Role of CIC-K and barttin in low potassium-induced sodium chloride cotransporter activation and hypertension in mouse kidney. *Biosci Rep* 2018; 38(1): BSR20171243.
- 31 Su X T, Klett N J, Sharma A, Allen CN, Wang WH, Yang CL, Ellison DH. Distal convoluted tubule Cl^- concentration is modulated via K^+ channels and transporters. *Am J Physiol Renal Physiol* 2020; 319(3): F534–F540.
- 32 Penton D, Czogalla J, Wengi A, Himmerkus N, Löffing-Cueni D, Carrel M, Rajaram RD, Staub O, Bleich M, Schweda F, Löffing J. Extracellular K^+ rapidly controls NaCl cotransporter phosphorylation in the native distal convoluted tubule by Cl^- -dependent and independent mechanisms. *J Physiol* 2016; 594(21): 6319–6331.
- 33 Shoda W, Nomura N, Ando F, Mori Y, Mori T, Sohara E, Rai T, Uchida S. Calcineurin inhibitors block sodium-chloride cotransporter dephosphorylation in response to high potassium intake. *Kidney Int* 2017; 91(2): 402–411.
- 34 Kamel KS, Schreiber M, Halperin ML. Renal potassium physiology: integration of the renal response to dietary potassium depletion. *Kidney Int* 2018; 93(1): 41–53.
- 35 Hadchouel J, Ellison DH, Gamba G. Regulation of renal electrolyte transport by WNK and SPAK-OSR1 kinases. *Annu Rev Physiol* 2016; 78: 367–389.
- 36 Murillo-de-Ozores AR, Gamba G, Castañeda-Bueno M. Molecular mechanisms for the regulation of blood pressure by potassium. *Curr Top Membr* 2019; 83: 285–313.
- 37 Brown A, Azlan NFM, Wu Z, Zhang J. WNK-SPAK/OSR1-NCC kinase signaling pathway as a novel target for the treatment of salt-sensitive hypertension. *Acta Pharmacol Sin* 2021; 42(4): 508–517.