

요 산성화 능 검사

가톨릭대학교 의과대학 신장내과

장 윤 식

Urinary pH is lower than the arterial pH in normal subjects, which means the urine excretes acids. The daily amount of acids excretion are 50-100 mM, and which mostly come from the metabolism of the protein we take in. We can measure the amounts of urinary acids by using net acid excretion formula that is titratable acidity plus ammonium minus bicarbonate with the collection of 24-hour specimen of urine. The net acid excretion has the same value with the regenerated bicarbonate in the renal tubules in the steady state, since a bicarbonate is formed with the secretion of a proton for the titratable acidity and with the production of the ammonium ion that contains the proton. Proximal urinary acidification is mainly associated with the reclamation of the filtered bicarbonate and 80-90% of it takes place in the proximal tubule. The main mechanism of the H^+ secretion is performed by Na^+-H^+ antiporter in the luminal membrane. The remainders are reclaimed in the thick ascending limb of Henle and outer medullary collecting tubules where carbonic anhydrase type IV is present on the luminal membrane. The reclaimed and regenerated bicarbonates enter the blood via $Na^+-3HCO_3^-$ cotransporter in the proximal tubule. Distal nephron is the main site of the urinary acidification. $H^+-ATPase$ pump in the luminal membrane of the cortical and medullary collecting tubules plays exclusive role. It works with epithelial sodium channel, $H^+-K^+-ATPase$, and $Na^+-K^+-ATPase$ under influence of aldosterone in the cortical collecting tubules and is a major mechanism of the urinary acidification in the medullary collecting tubules with minor contribution of $H^+-K^+-ATPase$. The bicarbonates are regenerated in simultaneous with the secretion of H^+ on molar base. The regenerated bicarbonates enter the blood via Cl^-/HCO_3^- exchanger in the basolateral membrane in the collecting tubule. To test the proximal acidification defects, the fractional excretion of the bicarbonate with the normalization of the blood bicarbonates level is useful. There are several methods to test distal acidification defects including ammonium chloride loading test, sodium sulfate infusion test, sodium phosphate infusion test, sodium bicarbonate infusion with measurement of urine to blood total carbon dioxide gradient, and furosemide/fludrocortisone test.

우리 몸의 정상 동맥혈 pH는 7.35-7.45 사이에서 유지되고 있다. 반면, 요 pH는 대체로 4.5-6.5 사이에서 변한다. 이와 같이 요 pH가 혈액의 pH보다 낮게 유지된다는 것은 요를 통하여 산(acid, H^+)이 배설되고 있음을 의미한다. 정상 성인이 평균적인 식이를 할 때 요를 통하여 배설되는 산의 양은 0.8 mM/kg이고 범위는 하루에 50-100 mM이다. 섭취하는 음식 중에 포함된 성분 중에서 탄수화물과 지방은 완전 산화되면 CO_2 와 H_2O 로 되고 이들은 폐를 통하여 체외로 배출된다. 이렇게 폐를 통하여 배출되는 산을 휘발성 산(volatile acid)이라고 하며, 그 양은 하루에 15,000 mM이다. 한편 단백질은 아미노

산의 산화 과정에서 아미노산의 종류에 따라 상반된 양상을 보인다. Methionine이나 cysteine 같이 sulfur를 함유하는 아미노산, arginine이나 lysine 같은 양이온성(cationic) 아미노산 등은 산화 과정에서 산을 생성한다. 또한 음식 중의 phosphate도 hydrolysis 되는 과정에서 산을 생성한다. 이에 반해 glutamate나 aspartate 같은 음이온성(anionic) 아미노산 등은 대사과정에서 H^+ 과 결합하여 gluconeogenesis에 이용된다. 아미노산 이외에 섭취되는 citrate나 lactate 같은 유기산은 체내에서 HCO_3^- 로 전환될 수 있다. 이와 같이 단백질이나 그 외의 여러 물질들에 의한 대사의 결과, 즉 생성된 산에서 생성된 알칼리를 빼면, 하루에 50-100 mM의 H^+ 가 생산된다. 이 산은 비휘발성 산(non-volatile acid)으로서 신장을 통하여 배설된다¹⁾.

책임저자: 장윤식, 가톨릭의대 성모병원 내과
Tel: 02)3779-1259 Fax: 02)786-7725
E-mail: ysc543@unitel.co.kr

정상 성인에서는 요의 pH를 최하 4.5 까지 낮출 수 있다. 이 pH를 $[H^+]$ 로 계산하면 0.0316 mM/L이다. 그러나 하루에 배설되는 H^+ 은 50-100 mM이므로 유리된 형태의 H^+ 로만 배설된다면 요의 pH는 1보다 훨씬 적을 것이고, 이 pH에서는 신세관의 세포는 생존할 수 없다²⁾. 결론적으로 배설되는 H^+ 는 대부분 결합된 형태로 존재하고 유리된 H^+ 의 농도는 무시할 수 있을 정도이다. 그러므로 요의 pH 만으로 요의 산성화 능을 판단하는 것은 옳지 않다. 하루에 배설되는 산의 양은 유효 산 배설량 (Net Acid Excretion, NAE)으로 표현할 수 있다.

$$NAE = \text{적정 가능 산도 (titratable acidity, TA)} + \text{암모니아} (\text{NH}_4^+) - \text{요 HCO}_3^-$$

즉 H^+ 은 TA와 NH_4^+ 의 형태로 배설된다. 정상 성인의 경우 요의 HCO_3^- 는 무시할 수 있으므로, 실제로는 TA와 NH_4^+ 의 양을 합한 값이 H^+ 의 일일 배설량과 일치한다.

대사 과정에서 생성된 산은 우선 세포 내 외의 완충제 (buffer)에 의해 중화된다. 이 과정에서 생성된 CO_2 는 폐를 통하여 배출되고, 소모된 완충제, 즉 HCO_3^- 는 신 세관 세포에서 재생(regeneration)되어 혈액으로 들어가 재 충전된다. 결국 정상 상태에서 NAE는 재생된 HCO_3^- 의 양과 같다. 신 세관에서의 H^+ 의 분비는 여과된 HCO_3^- 의 재흡수(reclamation) 및 소모된 HCO_3^- 의 재생 과 항상 연계(coupling)되어 있다.

적정 가능 산

사구체에서 여과된 몇 가지 약산 중에서 HPO_4^{-2} 가 주

된 요 완충제이다. HPO_4^{-2} 는 요 배설량이 비교적 많고 $\text{pKa}=6.8$ 이므로 가장 효율적으로 작용한다. 정상 상태에서 하루에 10-40 mM의 H^+ 이 H_2PO_4^- 의 형태로 배설된다. HPO_4^{-2} 는 신 세관 내강의 Na^+-H^+ antiporter를 통하여 분비된 H^+ 와 결합하여 H_2PO_4^- 의 형태로 배설된다. 이때 세관 세포내의 OH^- 는 CO_2 와 결합하여 HCO_3^- 가 되어 혈액으로 유입되는데, 이때 형성된 HCO_3^- 는 재생된 것이다(Fig. 1). 이 완충제는 근위부 신 세관에서 가장 많은 양이 작용하는데, 그 이유는 근위부 신 세관의 끝부분의 pH가 약 6.8로서 이곳에서 $\text{HPO}_4^{-2}/\text{H}_2\text{PO}_4^-$ 의 비율이 여과된 직후의 4:1에서 1:1로 되기 때문이다. 신 세관을 따라 내려가면서 요 pH가 점점 낮아지면 H_2PO_4^- 가 증가한다. 수집 세관에서는 H^+-ATPase 에 의해 분비된 H^+ 가 나머지 HPO_4^{-2} 와 결합하여 H_2PO_4^- 의 형태로 배설된다. 이때에도 역시 같은 양의 HCO_3^- 가 혈액으로 유입된다. 최종 요의 pH가 4.8이라면, 전체 phosphate의 99%가 H_2PO_4^- 의 형태로 존재한다. 이렇게 H_2PO_4^- 의 형태로 배설된 H^+ 의 양은 NaOH를 사용하여 요 pH를 7.4 까지 올리면 적정에 사용된 NaOH의 양과 같게 된다. 이렇게 적정이 가능한 이유는 일단 H_2PO_4^- 로 되면 이 반응은 비가역적이기 때문이다.

암모니아($\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$)

H^+ 의 NH_4^+ 를 통한 요 배설은 요 산성화 즉 H^+ 배설의 가장 중요한 부분이다. 암모니아는 근위부 신세관 세포가 glutamine을 deamination 시키는 과정에서 생성된다^{3, 4)}.

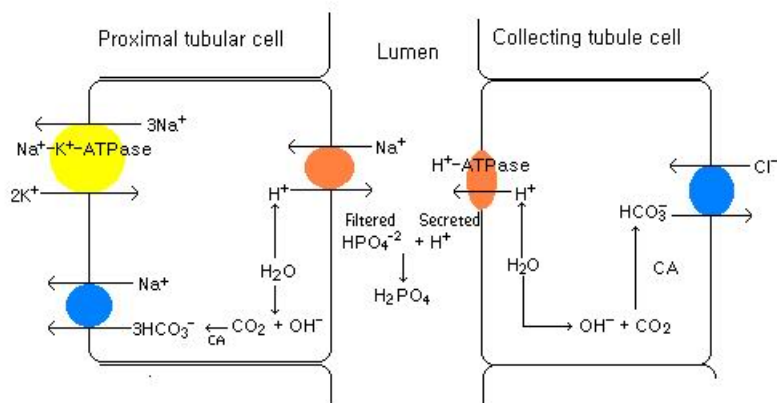
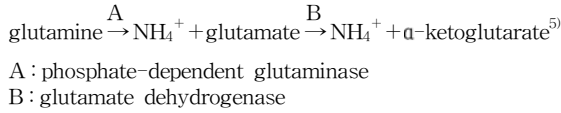


Fig. 1. Formation of titratable acidity. Note that a regenerated (new) HCO_3^- is returned to the blood for every H^+ that is secreted. CA: carbonic anhydrase.



NH_4^+ 는 $\text{Na}^+ \text{-H}^+$ antiporter의 H^+ 를 치환하여 내강으로 분비된다⁶⁻⁸⁾. 한편 $\alpha\text{-ketoglutarate}$ 는 H^+ 과 반응하여 glucose를 생성시키는 과정에서 2분자의 HCO_3^- 를 생산하고 이 HCO_3^- 는 기저 외막 (basolateral membrane)의 $\text{Na}^+ \text{-3HCO}_3^-$ cotransporter를 통하여 혈액으로 들어간다. 이때 생성된 HCO_3^- 도 재생된 것이다(Fig. 2). 분비된 NH_4^+ 는 전기적 부하 때문에 신 세관 내강에 ‘trapping’된 상태로 내려오다가 헨레 고리의 굵은 오름 부분 (thick ascending limb of Henle, TAL)의 내강 막에 존재하는 $\text{Na}^+ \text{-K}^+ \text{-2Cl}^-$ cotransporter (NKCC2)의 K^+ 을 치환하여 흡수된다^{9,10)}. 일부는 K^+ channel을 통해서도 흡수된다¹⁰⁾. 흡수된 NH_4^+ 는 신 간질의 pH가 신세뇨관 내강 보다 높기 때문에 NH_3 의 농도가 상대적으로 증가하게 된다. 이유는 암모니아의 $\text{pKa}=9.0$ 이므로 pH가 높을수록 $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ 의 비율은 증가하기 때문이다. NH_3 는 전하를 띄지 않고 지용성이므로 수질의 간질 조직으로 쉽게 확산되어 농도가 증가하게 된다. TAL은 NH_3 에 대해 투과성이 없으므로¹¹⁾, NH_3 는 근위부 신 세관의 S3 분절과 수질 수집 세관 (medullary collecting tubule)에서 확산에 의해 내강으로 분비된다. S3 분절로 분비된 것은 다시 NH_4^+ 의 형태로 TAL에서 재흡수 된다. 이와 같이 신

세관내의 NH_4^+ 의 75% 이상이 재순환 된다. TAL에서 흡수된 NH_4^+ 에서 유리된 H^+ 는 TAL의 내강막의 $\text{Na}^+ \text{-H}^+$ antiporter에 의해 분비되어 TAL에서의 HCO_3^- 의 재흡수에 이용된다^{11,12)}. 수질 수집 세관으로 분비된 것은 이곳의 내강 막의 $\text{H}^+ \text{-ATPase}$ 에 의해 분비된 H^+ 과 결합하여 NH_4^+ 의 형태로 ‘trapping’된 채 배설된다(Fig. 3). 최종 요의 pH가 5라면 $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ 의 비율은 1 : 10,000이 될 것이다.

이상을 요약하면 적정 가능 산과 암모니아는 H^+ 을 배설시키는 중요한 요 완충제이며, 이들이 결합하는 H^+ 와 같은 양의 HCO_3^- 가 재생되어 혈액으로 재충전된다. 즉 NAE는 재생된 HCO_3^- 의 양을 의미한다.

근위부 신 세관에서의 요 산성화
(Proximal urinary acidification)

근위부 신 세관에서의 H^+ 의 분비는 주로 $\text{Na}^+ \text{-H}^+$ antiporter에 의해 일어난다¹³⁻¹⁶⁾. 분비된 H^+ 는 많은 양이 여과된 HCO_3^- 와 결합하여 H_2CO_3 가 되고, H_2CO_3 는 근위부 신 세관의 내강 막에 존재하는 carbonic anhydrase type IV (CA IV)에 의해 CO_2 와 H_2O 로 된다. 이 CO_2 는 내강 막을 통하여 확산되어 세포 내에서 carbonic anhydrase type II (CA II)에 의해 OH^- 와 결합하여, HCO_3^- 가 되고 이 HCO_3^- 는 주로 기저 외측 막의 $\text{Na}^+ \text{-3HCO}_3^-$ cotransporter를 통하여 혈액으로 들어간다. 이

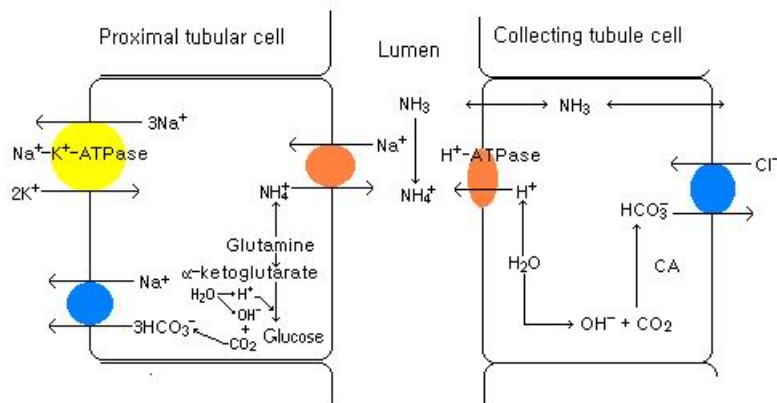


Fig. 2. Formation of urinary ammonium. The ammonium that is formed from glutamine secreted directly into the lumen by substitution for H^+ on the $\text{Na}^+ \text{-H}^+$ antiporter $\alpha\text{-ketoglutarate}$, which is another metabolite from glutamine, turned to glucose by using H^+ which results in the regeneration of HCO_3^- in the proximal tubule. In the collecting tubule, non-polar, lipid-soluble NH_3 diffused from the interstitium into the lumen. CA: carbonic anhydrase.

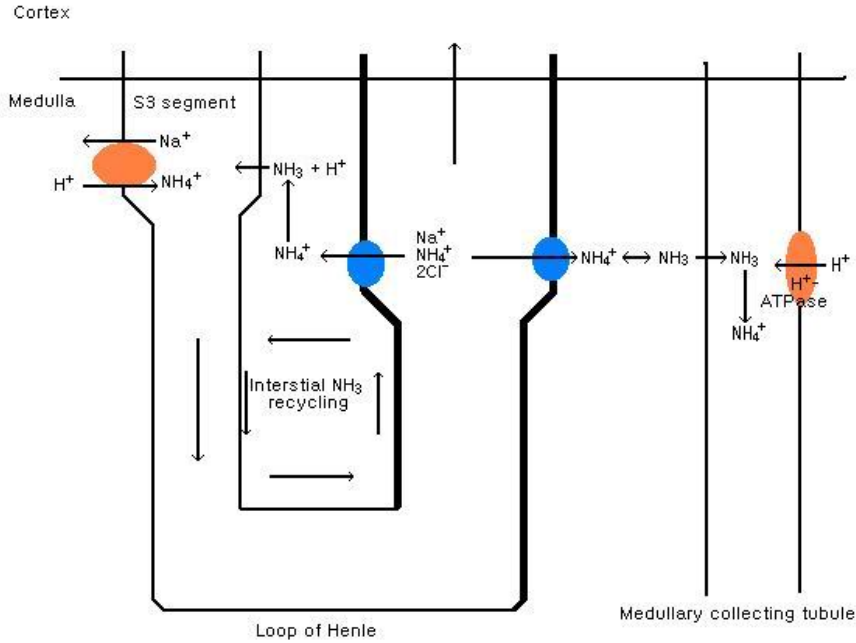


Fig. 3. Ammonium recycling within the renal medulla. Although ammonium production occurs predominantly in the proximal tubule, most of the ammonium is reabsorbed in the thick ascending limb of Henle by substitution for K^+ on the $Na^+-K^+-2Cl^-$ cotransporter in the luminal membrane. The NH_3 diffuses into the medullary interstitium, where it reaches high concentrations. It then diffuses back into the segments that have the lowest pH, those are medullary collecting tubule and S3 segment of the proximal tubule that have the most favorable pH gradient.

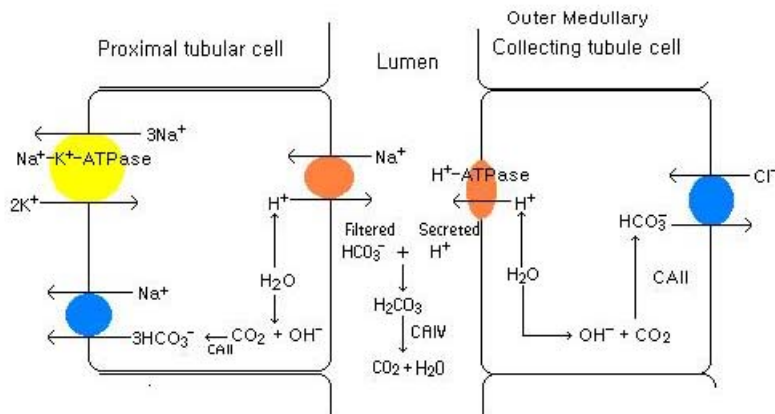


Fig. 4. Bicarbonate reclamation in the proximal tubule and the collecting tubule. Luminal carbonic anhydrase (carbonic anhydrase type IV) facilitate the formation of CO_2 . In the proximal tubule, the H^+ is secreted into the lumen by the Na^+-H^+ antiporter and the entry of the bicarbonate into the blood takes place by $Na^+-3HCO_3^-$ cotransporter. The H^+ is secreted into the lumen mainly by $H^+-ATPase$ and the bicarbonate reclamation is mediated by Cl^-/HCO_3^- exchanger in the basolateral membrane of mid-segment of outer medullary collecting tubule. CA II: carbonic anhydrase type II, CA IV: carbonic anhydrase type IV.

과정이 여과된 HCO_3^- 의 재흡수 (reclamation)이다 (Fig. 4). 근위부 신 세관에서는 여과된 HCO_3^- 의 80-90%가 재흡수 된다. 근위부 신 세관에도 내강 막에 H^+ -ATPase가 존재하는데¹⁷⁾, H^+ 분비의 약 1/3을 맡는다¹⁸⁾. 나머지 HCO_3^- 의 재흡수는 각각 TAL에서 10-15%, 수질 외측 수집관 (outer medullary collecting duct, OMCD)의 중간 부위에서 5% 일어난다. 즉 여과된 HCO_3^- 의 재흡수는 CA IV가 있는 부위에서만 일어난다. TAL에서의 HCO_3^- 재흡수를 위한 H^+ 분비는 근위부 신 세관과 마찬가지로 Na^+ - H^+ antiporter에 의한다. Na^+ - H^+ antiporter가 Na^+ 을 재흡수하고 H^+ 를 분비하게 하는 에너지는 기저 외측 막의 Na^+ - K^+ -ATPase의 지속적 작용에 의한 세포내의 낮은 Na^+ 농도 (10-30 meq/L)에 기인한다.

근위부 신 세뇨관에서의 요 산성화는 주로 HCO_3^- 의 재흡수와 관련된다.

근위부 요 산성화 능 검사

근위부 요 산성화의 대부분이 HCO_3^- 의 재흡수와 관련되고, 근위부 신 세관성 산증(proximal renal tubular acidosis, type 2 RTA)의 기본 장애가 여러 원인에 의한 HCO_3^- 재흡수의 결함이므로, 근위부 요 산성화 능 검사

는 HCO_3^- 부하 검사이다.

Type 2 RTA가 의심되는 환자에서 HCO_3^- 를 정맥 내 주입하여 혈장 HCO_3^- 농도를 정상으로 유지하면서 측정된 중탄산 분획 배설율 (fractional excretion of HCO_3^- , FE HCO_3^-)이 15% 이상이면 type 2 RTA로 진단한다¹⁹⁾.

원위부 신 세관에서의 요 산성화 (Distal urinary acidification)

원위부 신 세관은 요 산성화의 가장 중요한 부위이다. 이 부위에서의 H^+ 의 분비는 피질 수집관 (cortical collecting duct, CCD)과 수질 수집관 (medullary collecting duct, MCD)의 α -사이 세포 (α -intercalated cell, A-세포)의 내강 막에 있는 H^+ -ATPase와 H^+ - K^+ -ATPase에 의해 일어난다²⁰⁾. CCD에는 A 세포와 인접하여 주세포 (principal cells)가 있으며, 주세포의 내강 막에 있는 Na^+ channel (epithelial sodium channel, ENaC)은 Na^+ 의 재흡수를 담당한다(Fig. 5). CCD에서의 요 산성화의 기전을 요약하면, 우선 Na^+ 이 ENaC을 통하여 재흡수 되면 CCD의 내강은 음 전위를 띄게 되고, 이 음 전위는 H^+ -ATPase를 통한 H^+ 의 분비를 더욱 촉진시킨다. 분비된 H^+ 는 NH_3 와 결합하여 NH_4^+ 가 되어 'luminal

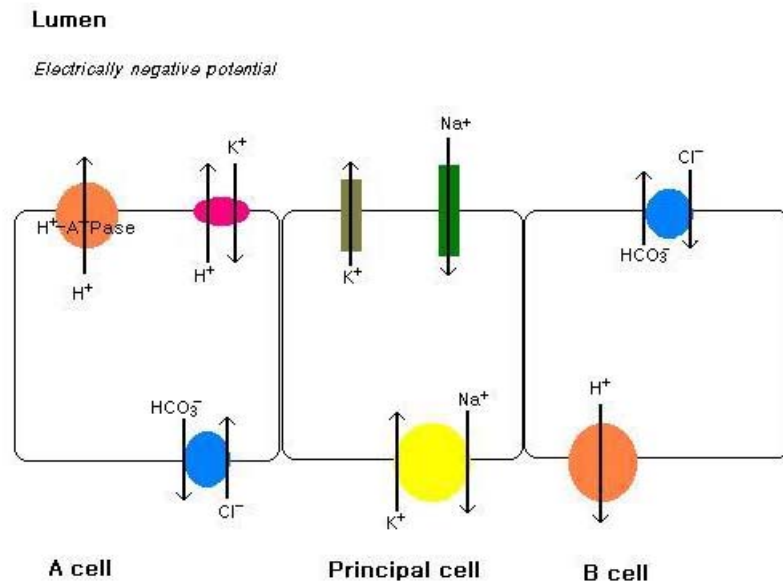


Fig. 5. Acidification mechanisms in the cortical collecting tubule cells. Note that the lumen has negative potential difference by the movement of the sodium from the lumen into the cell through the epithelial sodium channel of the principal cell. A cell: α -intercalated cell, B cell: β -intercalated cell.

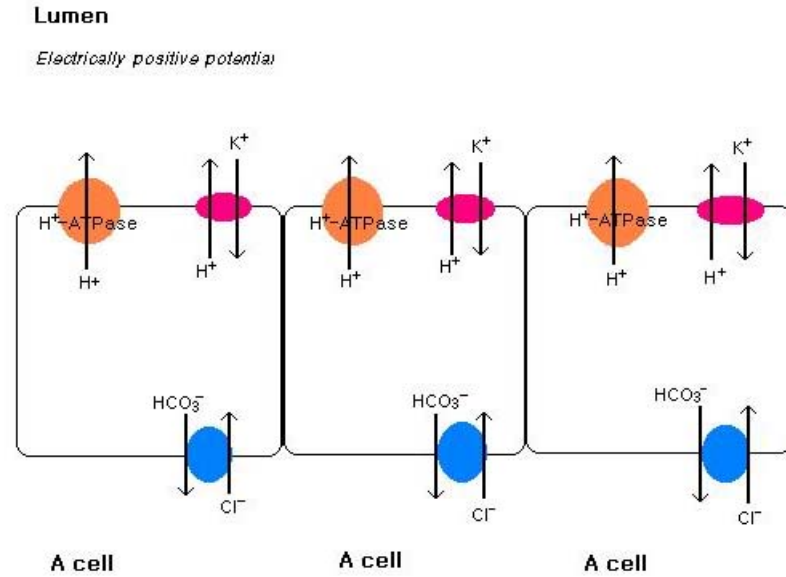


Fig. 6. Acidification mechanisms in the medullary collecting tubule cells. The lumen has positive potential difference. Note that virtually all cells are α -intercalated cell. A cell: β -intercalated cell.

trapping' 되어 역 확산이 억제된다. CCD 내강의 음 전위 또한 H^+ 의 역 확산을 억제한다. MCD에는 주세포가 없고 A 세포만으로 되어 있으므로 내강은 양 전위를 띠고 있으며(Fig. 6), 이 부위에서는 H^+ 이 CCD 보다 능동적으로 분비되며, 원위부 요 산성화의 주된 부위이다. Aldosterone은 ENaC을 통한 Na^+ 의 재흡수, H^+ -ATPase의 활성화, $Na^+-K^+-ATPase$ 의 활성화 등을 통하여 원위부 요 산성화에 중요한 역할을 한다. CCD와 MCD에서 H^+ 이 분비되는 과정에서 함께 생긴 OH^- 는 CA II에 의해 CO_2 와 결합되어 HCO_3^- 가 되어 기저 외측 막의 Cl^-/HCO_3^- exchanger에 의해 혈액으로 들어간다²¹⁾. 이때의 HCO_3^- 도 재생된 것이다.

원위부 요 산성화 능 검사

원위부 신 세뇨관성 산증 (distal renal tubular acidosis, type 1 RTA)은 H^+ 의 분비 장애, CCD 내강의 음 전위 유지의 장애, epithelial tightness의 결함, 기저 외측 막의 Cl^-/HCO_3^- exchanger의 장애, CA II의 결함 등에 의해 발생할 수 있다.

1. NH_4Cl 부하 검사²²⁾

NH_4Cl 을 0.1 gram/kg 경구 투여 후 최소 6-8시간 지난 후의 요 pH가 5.5 이상일 때 type 1 RTA를 진단할

수 있다. 다른 방법으로, 같은 양의 NH_4Cl 을 3일간 계속 투여한 후 요 pH를 측정할 수도 있는데, 이 방법은 1회 투여 후의 결과가 확실하지 않을 때 사용하고, 또 하나의 장점은 암모니아 배설 능력도 함께 측정할 수 있다는 것이다. 정상에서는 암모니아 생산이 3-5배 증가한다.

2. Na_2SO_4 주입 검사²³⁾

SO_4^{2-} 는 수집관에서 잘 흡수되지 않는 성질의 음이온이므로 Na_2SO_4 를 주입하여 요 SO_4^{2-} 의 농도를 높이면 내강의 음전하가 지속되어 H^+ 을 분비하게 하는 강한 자극이 된다. 동시에 분비된 H^+ 의 'back-leak'도 최소화 된다. 방법은 우선 9-fludrocortisone 1 mg을 경구 투여한 후 4% Na_2SO_4 용액 500 mL을 1시간 동안 주입한다. 요 pH가 5.5 이상이면 H^+ 의 분비 장애가 있는 것이다.

3. $NaHCO_3$ 주입 검사²⁴⁾

$NaHCO_3$ 용액을 주입하여 요를 충분히 알칼리화 시키면 정상에서는 요와 혈액 사이의 PCO_2 차이가 40 mmHg 이상 된다. 그 이유는 수집관의 내강 막에는 CA IV가 없으므로 분비된 H^+ 가 HCO_3^- 와 반응하여 H_2CO_3 가 된 후 CO_2 로 되지 못하고 그대로 요로 배설된다. 따라서 요의 총 CO_2 양은 증가하게 된다. 만약 H^+ 분비의 장애가 있으면 요 PCO_2 가 낮고, 다른 기전에 의한 장애

가 있을 때에는 정상을 보인다.

4. Na_2HPO_4 주입 검사²³⁾

생리 식염수 180 mL에 1 mM/kg의 Na_2HPO_4 를 용해시켜 1 mL/min의 속도로 2-3시간 동안 주입한 후 요 PCO_2 를 측정한다. 이때 요 pH는 6.8에 가깝도록 유지된다. 이 pH에서는 아직 HCO_3^- 가 어느 정도 남아 있으므로 분비된 H^+ 와 결합하여 H_2CO_3 를 형성하여 요로 배설될 것이다. 만약 H^+ 분비 장애가 있으면 요 PCO_2 는 낮다.

5. Furosemide/fludrocortisone 검사²⁾

Fludrocortisone 1 mg을 경구 투여한 1시간 후 furosemide 40-80 mg을 경구 투여한다. 이때부터 5시간 동안 시간별로 요를 수집하여 요의 pH가 5.5 이상이면 type 1 RTA를 진단한다. 원리는 furosemide가 TAL에서 Na^+ 의 흡수를 억제하여 원위부로의 Na^+ 부하를 증가시키고, 강력한 mineralocorticoid인 fludrocortisone은 원위부 신원 (nephron)에서 Na^+ 의 흡수를 증가시켜 내강의 음 전하를 증가시켜 H^+ 의 분비를 촉진 시키고, 또한 직접적으로 H^+ 의 분비를 자극한다.

이상의 검사들을 몇 가지 함께 시행하면 type I RTA의 아형(subtype)의 감별 진단에도 활용할 수 있다.

최근에는 생리적인 검사법은 아니지만 RTA의 진단을 위해 H^+ -ATPase, $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ exchanger, carbonic anhydrase 등의 직접적 측정이나, 면역조직화학 염색법 (immunohistochemical staining) 등이 시행되고 있다.

참 고 문 헌

- Rose BD, Post TW: Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders. Boston, McGraw-Hill, 2001
- Unwin RJ, Shirley DG, Capasso G: Urinary acidification and distal renal tubular acidosis. *J Nephrol* **15**(Suppl 15):S142-S150, 2002
- Good DW, Burg MB: Ammonia production by individual segments of the nephron. *J Clin Invest* **73**: 602-610, 1984
- Buerkert J, Martin D, Trigg D: Segmental analysis of renal tubule in buffer production and net acid formation. *Am J Physiol* **244**:F442-F454, 1983
- Attmane-Elakerb A, Amlal H, Bichara M: Ammonium carriers in medullary thick ascending limb. *Am J Physiol* **280**:F1-F9, 2001
- Preisig PA, Alpern RJ: Pathways for apical and basolateral membrane NH_3 and NH_4^+ movement in rat proximal tubule. *Am J Physiol* **259**:F587-F593, 1990
- Simon E, Merli C, Herndon J, Cragoe EJ, Hamm LL: Effects of barium and 5-(N-ethyl-N-isopropyl)-amiloride on proximal tubule ammonium transport. *Am J Physiol* **262**:F36-F39, 1992
- Knepper MA, Packer R, Good DW: Ammonium transport in the kidney. *Physiol Rev* **69**:179-249, 1989
- DuBose TD Jr, Good DW, Hamm LL, Wall SM: Ammonium transport in the kidney: New physiological concepts and their clinical applications. *J Am Soc Nephrol* **1**:1193-1203, 1991
- Garvin JL, Burg MB, Knepper MA: Active NH_4^+ reabsorption by the medullary thick ascending limb. *Am J Physiol* **255**:F57-F65, 1988
- Kikeri D, Sun A, Zeidel MA, Hebert SC: Cell membranes impermeable to NH_3 . *Nature* **339**:478-480, 1989
- Halperin ML: How much "new" bicarbonate is formed in the distal nephron in the process of net acid excretion. *Kidney Int* **35**:1277-1281, 1989
- Malnic G, Robert F: Hydrogen secretion in renal cortical tubule: Kinetic aspects. *Kidney Int* **32**:136-150, 1987
- Kinsella JL, Aronson PS: Properties of the Na^+-H^+ exchanger in renal microvillous membrane vesicles. *Am J Physiol* **238**:F461-F469, 1980
- Preisig PA, Ives HE, Cragoe EJ Jr, Alpern RJ, Rector FC Jr: Role of the Na^+/H^+ antiporter in rat proximal tubule bicarbonate absorption. *J Clin Invest* **80**:970-978, 1987
- Goldfarb G, Nord EP: Asymmetric affinity of Na^+-H^+ antiporter for Na^+ at the cytoplasmic versus external transport site. *Am J Physiol* **253**:F959-F968, 1987
- Maddox DA, Barnes WD, Gennari FJ: Effect of acute increases in filtered HCO_3^- on renal hydrogen transporters: II. H^+ -ATPase. *Kidney Int* **52**:446-453, 1997
- Schultheis PJ, Clarke LL, Meneton P, Miller ML, Soleimani M, Gawenis LR, Duffy JJ, Doetschman T, Wang T, Giebisch G, Aronson PS, Lorenz JN, Shull GE: Renal and intestinal absorptive defects in mice lacking the NHE_3 Na^+-H^+ exchanger. *Nat Genet* **19**:282-285, 1998
- Koeppen BM, Steinmetz PR: Basic mechanisms of urinary acidification. *Med Clin N Am* **67**:753-770, 1983
- Garg LC: Respective roles of H^+ -ATPase and H^+-K^+ -ATPase in ion transport in the kidney. *J Am Soc Nephrol* **2**:949-960, 1991

- 21) DuBose TD: Autosomal dominant distal renal tubular acidosis and the AE1 gene. *Am J Kid Dis* **33**:1190-1193, 1999
- 22) Wrong O, Davies HEF: The excretion of acid in renal disease. *Q J Med* **28**:259-313, 1959
- 23) Batlle D: Renal tubular acidosis. *Med Clin N Am* **67**:859-878, 1983
- 24) Halperin ML, Goldstein MB, Haig AJ, Stinebaugh BJ: Studies on the pathogenesis of type 1 (distal) renal tubular acidosis as revealed by the urinary PCO₂ tensions. *J Clin Invest* **53**:669-677, 1974