

尿毒素硫酸吲哚酚之生理病理角色

鄭文軒^{1,2}

¹定勢生醫科技股份有限公司，台北，台灣

²社團法人台灣分子醫學會，台北，台灣

摘要

硫酸吲哚酚 (indoxyl sulfate) 是一種親蛋白質化合物 (protein-bound solutes) 的尿毒素，主要由蛋白質中的色氨酸 (tryptophan) 經過腸道細菌以及肝臟的代謝產生。近年來的研究發現，硫酸吲哚酚可以刺激許多種細胞產生自由基 (free radicals)，因此造成細胞的氧化壓力 (oxidative stress) 增加，產生細胞毒性，這個毒性機轉可能是造成慢性腎病變疾病惡化及各種嚴重併發症的原因之一。由於目前的透析治療方式 (dialysis) 無法有效清除體內的硫酸吲哚酚，因此開發有效清除硫酸吲哚酚的治療方法刻不容緩。慢性腎病變病患體內的硫酸吲哚酚濃度並與慢性腎病變疾病惡化的速度有關，也許可以定期檢測血中硫酸吲哚酚的濃度，作為監控疾病發展及早期治療的指標。(生醫 2009;2(1):30-39)

關鍵字：尿毒素 (uremic toxins)、慢性腎病變 (chronic renal disease)、硫酸吲哚酚 (indoxyl sulfate)、氧化壓力 (oxidative stress)

前言

慢性腎病變 (chronic renal disease) 是腎臟功能逐漸喪失的一種疾病，也是台灣最嚴重的疾病之一，2007年共有高達5萬名慢性腎衰竭 (chronic renal failure) 病患必須接受定期透析治療 (dialysis)，在重大傷病的健保給付點數中排名第一^{1,2}。慢性腎病變患者失去腎功能之後，身體產生的廢物無法排除而逐漸堆積在體內，因此造成各種器官的毒性³；腎衰竭患者體內留滯的溶質 (uremic retention solutes) 指的就是會被健康腎臟排除，但是在慢性腎病變疾病發展的過程中逐漸堆積在血液或組織中的各種分子，這些

溶質分子中一部分成員會影響正常器官功能，或是造成腎臟疾病惡化，因此稱為尿毒素 (uremic toxins)³⁻⁵。對於尿毒素更精確的定義，則是由 Massry 在 1977 年提出，他認為一個確定的尿毒素應該具有以下特性：(1) 這種尿毒素的化學特性必須已經鑑定。(2) 在生物性的液體中可以定量。(3) 在尿毒症 (uremia) 病患的體內，這種尿毒素的濃度比腎功能正常者高。(4) 這種尿毒素在生物性的液體中的濃度必須與一個或多個尿毒症的症狀表現呈現相關性。(5) 當這種尿毒素的濃度降低之後，尿毒症的症狀必須有所改善。(6) 在健康的老鼠或人體中加入這種尿毒素達到尿毒症病患體內的濃度時，可以觀察到相同

通訊作者：鄭文軒研究員

電話：886-2-28092113 ext 15

傳真：886-2-28091541

地址：251 台北縣淡水鎮中正東路二段 69-7 號 4 樓 定勢生醫科技股份有限公司

電子郵件：mark@previsionmed.com

的尿毒症症狀⁶。歐洲尿毒素工作小組（European Uremic Toxin Work Group; EUTox）在2003年將已知的90種尿毒素整理及分類，區分為水溶性小分子化合物（water-soluble low-molecular-weight solutes）、親蛋白質化合物（protein-bound solutes）及中分子化合物（middle molecules）⁷，這個分類幫助醫學界進一步了解各種尿毒素的特性，以及研究發展更好的治療方式；由於長期以來醫學界都專注於水溶性小分子化合物對腎臟疾病的影響，甚至於作為評估治療的依據，然而隨著越來越多的研究發表，新的觀念認為親蛋白質化合物的尿毒素對腎臟疾病的影響更為重要，而對腎臟疾病患者治療的效果也必須重新評估⁸。

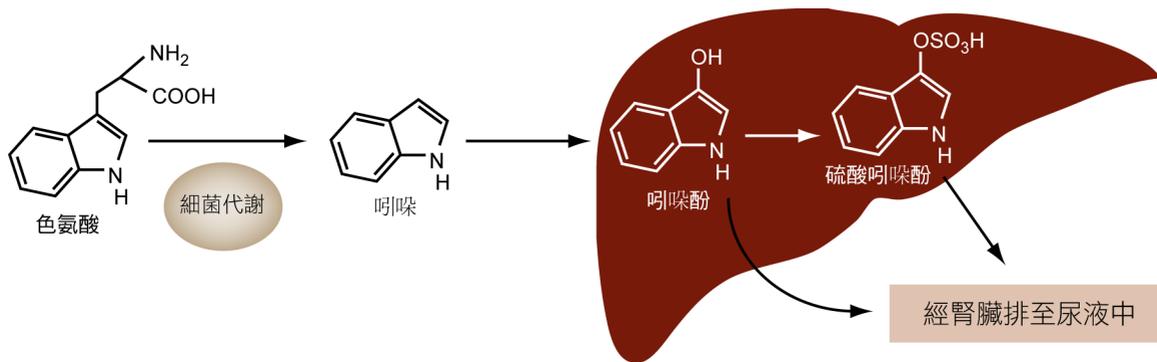
硫酸吲哚酚（indoxyl sulfate）是一種厭水性的陰離子，也是一種親蛋白質的尿毒素，其分子量為251道爾頓，主要由日常飲食中的蛋白質經過一系列代謝反應產生：蛋白質中的色氨酸（tryptophan）在腸道中被腸道細菌（例如大腸桿菌）代謝成為吲哚（indole），一部分的吲哚被腸道細胞吸收進入體內，其他則經由糞便排出；進入血液循環後，吲哚在肝臟經由細胞色素P450 2E1（cytochrome P450 2E1）轉化為吲哚酚（indoxyl），再經由芳烴基轉硫酶（aryl sulfotransferase）的硫化作用成為硫酸吲哚酚（圖一）^{4,9,10}。硫酸吲哚酚除了由食物中的色氨酸衍化產生，也可能經由服用傳統中草藥攝取，由於傳統中草藥中含有大量的尿藍素（indican），尿藍素被吸收進入體內後，也會轉化為硫酸吲哚酚¹¹。硫酸吲哚酚在體內主要分布在腎臟，其次為肺臟、心臟、肝臟等¹²。血液中90%以上的硫酸吲哚酚會和白蛋白（albumin）結合，腎功能正常時，硫酸吲哚酚經由血液循環到腎臟，接著排出至尿液中¹³；然而慢性腎衰竭病患由於腎功能不良，無法有效排除硫酸吲哚酚，所以硫酸吲哚酚會累積在體內，進而對體內各種器官產生毒性¹⁴。

硫酸吲哚酚對腎臟的影響

Niwa等人分析慢性腎病變病患及健康人的血清中硫酸吲哚酚濃度，結果顯示，慢性腎病變病患血清中的硫酸吲哚酚濃度顯著地比健康人高出許多，而接受血液透析（hemodialysis）的末期腎衰竭病患，其血清中硫酸吲哚酚濃度比慢性腎病變病患更高，並且末期腎衰竭病患接受血液透析之後，可以略微降低血清中硫酸吲哚酚濃度¹⁵。當分析慢性腎病變病患的尿液中硫酸吲哚酚濃度時，則發現尿液硫酸吲哚酚濃度較高的病患，疾病惡化的速度比濃度較低的病患快¹⁶。進一步的實驗則是在腎切除的老鼠體內注入吲哚或是硫酸吲哚酚，觀察硫酸吲哚酚對腎絲球硬化（glomerular sclerosis）的影響，實驗結果發現注入吲哚或是硫酸吲哚酚的老鼠，其腎絲球硬化的程度比未注射的老鼠高。由於腎絲球硬化是腎功能惡化的原因之一，硫酸吲哚酚可能經由促使腎絲球硬化，進而影響腎臟的功能^{15,17}。

硫酸吲哚酚除了造成腎絲球硬化，也會造成腎小管間質損傷（tubulointerstitial injury），Miyazaki等人對實驗老鼠餵食硫酸吲哚酚，發現餵食硫酸吲哚酚的老鼠，其腎臟組織中與腎小管間質損傷有關的基因如變型生長因子-β1（transforming growth factor-beta 1; TGF-β1）、組織金屬蛋白酶抑制蛋白質（tissue inhibitor of metalloproteinase-1; TIMP-1）和第一型膠原蛋白（Proα1 collagen）的mRNA表現量增加，並且發現硫酸吲哚酚會沉積在腎臟的腎小管細胞。由這些結果可以知道，硫酸吲哚酚過量累積對殘餘腎元（nephron）的影響是刺激TGF-β1的活性，導致腎組織細胞的TIMP-1及第一型膠原蛋白的表現量增加，因此造成腎臟疾病的惡化¹⁸。

因為硫酸吲哚酚是由食物中的色氨酸代謝而來，若是減少蛋白質來源，也就可以減少腸道中的吲哚，是否就可以降低體內硫酸吲哚酚的濃度？在實驗老鼠研究的結果顯示，禁食的老鼠血清與尿液中硫酸吲哚酚濃度比正常進食的老鼠顯著降低，即使只禁食1-2天也有明顯的效果；在慢



圖一、尿毒素 (uremic toxin) 硫酸吲哚酚 (indoxyl sulfate) 在體內的生成方式。

蛋白質中的色氨酸 (tryptophan) 在腸道被細菌代謝成為吲哚 (indole)，部分吲哚經腸道細胞吸收進入血液循環，接著由肝細胞 (hepatocytes) 中的細胞色素P450 2E1 (cytochrome P450 2E1) 轉化為吲哚酚 (indoxyl)，再由芳烴基轉硫酶 (aryl sulfotransferase) 的硫化作用成為硫酸吲哚酚，硫酸吲哚酚在血液中與白蛋白 (albumin) 結合，經由血液循環到腎臟，接著排出至尿液中。(彩圖詳見本刊網頁)

性腎病變的病患中，依據蛋白質攝取量分組，比較不同攝取量對血清中硫酸吲哚酚濃度的影響，也發現蛋白質攝取量最低的一組病患，血清及尿液中的硫酸吲哚酚比蛋白質攝取量較高的病患低。所以低蛋白質飲食因為可以減少慢性腎病變病患體內硫酸吲哚酚堆積，可能可以減緩慢性腎病變惡化的過程¹⁹。

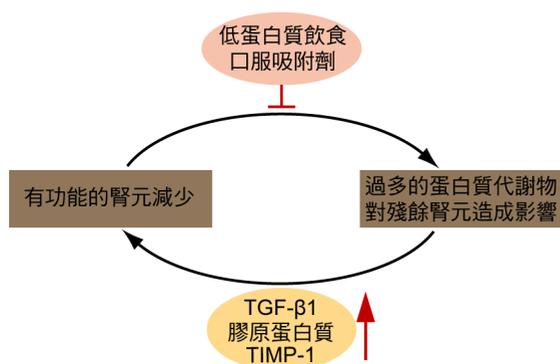
Kremezin) 減少蛋白質代謝物的堆積，就可以抑制這個惡性循環，減緩慢性腎病變的進展²⁰。

有機陰離子運轉子與硫酸吲哚酚

前述的研究說明了硫酸吲哚酚對腎臟的影響，最近的研究則發現了硫酸吲哚酚影響腎臟功能的分子機轉。在免疫化學染色法的研究中發現，硫酸吲哚酚會堆積在腎臟中近端腎小管 (proximal tubules) 及遠端腎小管處 (distal tubules)。從細胞的層次來看，近端腎小管及遠端腎小管都負責排除血清中的有機陰離子 (organic anions)，在腎小管細胞 (tubular cell) 的細胞膜上，有一些蛋白質負責將這些離子送入細胞中，另有一些蛋白質將這些離子排出細胞至集尿管 (collecting tubule) 中，這些蛋白質主要是有機陰離子運轉子 (organic anion transporter; OAT)。硫酸吲哚酚也是一種陰離子，研究中發現，在近端腎小管中，硫酸吲哚酚與OAT1及OAT3聚集在細胞的同一區；在遠端腎小管則與OAT3聚集在一起，這個發現說明OAT1

蛋白質代謝理論

Niwa等人根據前述的研究結果，提出了一個理論，稱為蛋白質代謝理論 (protein metabolite theory) (圖二)，他們認為，在慢性腎病變進展的過程中，腎臟中有功能的腎元漸漸減少，因此腎臟排除蛋白質代謝物的能力降低，蛋白質代謝物接著就堆積在血清中，這些堆積過量的蛋白質代謝物則影響剩餘有功能的腎元，造成腎細胞中的TGF-β1、TIMP-1和膠原蛋白質表現量增加，這些蛋白質造成腎小管間質損傷，使腎臟組織纖維化，導致更多腎元失去功能，因此形成一個惡性循環，造成慢性腎病變的疾病惡化。若是採用低蛋白質飲食，或是使用口服吸附劑 (AST-120,



圖二、蛋白質代謝理論。

慢性腎病變 (chronic renal disease) 病患因為有功能的腎元 (nephron) 逐漸減少，導致腎功能不良；由於蛋白質代謝物主要依賴腎臟排除，當腎功能變差時，蛋白質代謝物就無法排除而堆積在體內。對有功能的腎元而言，堆積過量的蛋白質代謝物具有毒性，會刺激腎臟細胞中的變型生長因子-β1 (transforming growth factor-beta 1; TGF-β1)、組織金屬蛋白酶抑制蛋白質 (tissue inhibitor of metalloproteinase-1; TIMP-1) 和膠原蛋白質 (collagen) 表現量增加，這些蛋白質促使腎臟組織纖維化，因此使更多腎元失去功能。如此惡性循環將導致病患最終喪失所有腎功能。若是採用低蛋白質飲食，或是使用口服吸附劑 (AST-120, Kremezin) 減少蛋白質代謝物在體內堆積，就可以抑制這個惡性循環，減緩慢性腎病變的進展。(彩圖詳見本刊網頁)

和OAT3可能負責將硫酸吡啶酚自血清中運送至腎小管細胞內等待排除^{21,22}。進一步利用老鼠腎小管S2細胞 (不表現老鼠OAT) 的研究，發現當細胞表現OAT1或OAT3時，加入硫酸吡啶酚將抑制細胞的存活率，並且存活率的下降與硫酸吡啶酚的濃度呈現相關性；硫酸吡啶酚並且會抑制OAT1、OAT3及OAT4吸收其他離子的能力，抑制的效果也與硫酸吡啶酚的濃度呈現相關性。由這些結果可以知道，OAT1、OAT3及OAT4對腎小管細胞運輸硫酸吡啶酚的功能扮演重要的角色，並且與硫酸吡啶酚引起的腎臟毒性有關，其中OAT4主要分布在腎小管細胞的管腔側膜 (luminal membrane)，所以可能是負責將硫酸吡啶酚排出

細胞的蛋白質^{21,23}。

Taki等人從這些研究的結果中提出一個假說，他們認為OAT1 (分布在近端腎小管細胞) 及OAT3 (分布在近端和遠端腎小管細胞) 會將血液中的硫酸吡啶酚吸收到腎小管細胞中，在慢性腎病變病患體內，硫酸吡啶酚就會累積在腎小管細胞裡，而高濃度的硫酸吡啶酚使細胞產生大量的自由基 (free radicals)，這些自由基造成腎小管細胞的損傷。受傷的腎小管細胞接著分泌TGF-β1以及其他化學物質。這些化學物質促使巨噬細胞 (macrophages) 進入腎臟組織中，並且釋放大量的TGF-β1；由巨噬細胞大量產生的TGF-β1，促使TIMP-1及膠原蛋白質的產生，使腎小管細胞轉形為肌纖維母細胞 (myofibroblast)，加速腎間質組織的纖維化，因此導致腎病變病情惡化²⁴。

硫酸吡啶酚造成細胞內的氧化壓力

近年來，氧化壓力 (oxidative stress) 對慢性腎病變進展的影響漸漸受到重視⁸，Motojima等人曾在人類近端腎小管細胞 (human renal proximal tubular cells; HK-2) 的實驗中，發現加入硫酸吡啶酚會刺激細胞產生自由基²⁵；Gelasco等人的研究則發現，高濃度的硫酸吡啶酚可能會經由NADPH氧化酶 (NADPH oxidase) 的作用，刺激環間質細胞 (mesangial cell) 產生細胞內的活性氧化物 (reactive oxygen species; ROS)，例如： $O_2^- \cdot$ 、 $HO \cdot$ 及 H_2O_2 ，這些ROS會導致環間質細胞的毒性；另一方面，硫酸吡啶酚可能刺激環間質細胞釋出 $O_2^- \cdot$ ，這些細胞外的ROS可能會刺激其他的環間質細胞及腎臟組織的其他細胞產生更多ROS²⁶；Dou等人則進一步研究硫酸吡啶酚對人類臍靜脈內皮細胞 (human umbilical vein endothelial cells; HUVEC) 細胞內氧化壓力的影響，他們發現硫酸吡啶酚導致內皮細胞產生大量的ROS，增加NADPH氧化酶的活性，並且減少細

胞中重要的抗氧化物質穀胱甘肽 (glutathione) 的濃度。由這些研究報導，可以知道硫酸吡啶酚改變了細胞裡的氧化與抗氧化機制的平衡，因此增加了細胞的氧化壓力²⁷。

硫酸吡啶酚與心血管疾病

心血管疾病 (cardiovascular disease) 是接受透析治療的病患主要的死亡原因，並且也有研究報導慢性腎病變病患的血管內皮功能不全^{28,29}。2004年時，Dou等人研究16種尿毒素對血管內皮細胞功能的影響，發現硫酸吡啶酚會抑制血管內皮細胞的增生及修復，因此可能與慢性腎病變病患的血管內皮功能不全 (endothelial dysfunction) 有關³⁰。Taki等人在血液透析病患之中，分析尿毒素與心血管疾病危險因子的相關性，發現硫酸吡啶酚濃度與心血管疾病的危險因子戊聚醣 (pentosidine) 及高密度脂蛋白膽固醇 (high-density lipoprotein-cholesterol; HDL-cholesterol) 的濃度具有相關性³¹。Yamamoto等人則研究硫酸吡啶酚對血管平滑肌細胞 (vascular smooth muscle cell) 的影響，他們發現硫酸吡啶酚濃度越高，刺激血管平滑肌細胞增生的情形就越明顯；若是使用分裂素活化蛋白質激酶 (mitogen-activated protein kinase; MAPK) 的抑制劑，則可以抑制MAPK磷酸化以及血管平滑肌細胞增生。這個發現說明硫酸吡啶酚經由刺激血管平滑肌細胞的MAPK活化以及下游的訊息傳遞，導致血管平滑肌細胞增生，可能是末期腎衰竭患者產生動脈粥狀硬化 (atherosclerosis) 的分子機制³²。最近的研究並發現，硫酸吡啶酚會促使主動脈血管產生鈣化和增厚的現象³³。綜合以上研究的結果，可以了解硫酸吡啶酚不只具有尿毒素的特性，因為其對血管細胞的影響，使得硫酸吡啶酚也是一種血管毒素 (vascular toxin)。慢性腎病變病患因為腎功能不良，使硫酸吡啶酚在體內堆積，可能因此導致慢性腎病變病患發生心血管疾病。

硫酸吡啶酚對骨骼系統的影響

腎臟是調節血中許多離子濃度的主要器官，包括鈣離子 (calcium) 和磷離子 (phosphorus)。慢性腎病變病患因為腎功能不良，因此維持體內離子濃度平衡的功能也逐漸喪失，所以慢性腎病變病患時常併發骨骼系統及礦物質代謝的異常，這些異常稱為腎性骨病變 (renal osteodystrophy)^{13,23,34}。然而除了腎功能不良導致病患發生腎性骨病變之外，最近的研究發現硫酸吡啶酚也是發生腎性骨病變的原因之一。慢性腎病變病患常常發生骨骼系統對副甲狀腺素 (parathyroid hormone; PTH) 產生抗性 (skeletal resistance to PTH)，Nii-Kono等人發現原因可能是骨母細胞 (osteoblast) 經由OAT3吸收硫酸吡啶酚之後，在骨母細胞內產生氧化壓力，影響骨母細胞的功能，並且降低了副甲狀腺素受體 (parathyroid hormone receptor; PTHR) 的表現量，所以導致病患發生這種症狀³⁵。Iwasaki等人的研究也發現腎衰竭老鼠體內的骨骼生成速率會降低，降低的程度與腎衰竭的程度有關³⁶。這些研究說明硫酸吡啶酚也是發生腎性骨病變的原因之一，然而詳細的分子機轉仍需要更多研究去闡明。

硫酸吡啶酚對中樞神經系統的毒性

慢性腎病變病患經常併發中樞神經系統 (central nervous system) 的異常，例如尿毒症腦病變 (uremic encephalopathy)，包括認知及注意力損傷 (cognitive and attention impairment)、抽搐 (convulsion)、精神錯亂 (delirium) 及昏迷 (coma)^{37,38}。雖然中樞神經系統併發症早已發現，然而目前對於其中的分子機制了解仍然很少，有少數的研究嘗試了解硫酸吡啶酚對中樞神經系統是否有毒性作用。例如2007年時，Iwata等人的研究發現隨著腎功能降低，血清中

硫酸吲哚酚的濃度逐漸升高，並且腦細胞中控制日韻律（circadian rhythm）的基因Per2的表現量也降低，顯示高濃度硫酸吲哚酚會影響腦細胞的功能，對中樞神經系統具有毒性³⁷。D'Hooge的研究發現，在培養的老鼠脊髓細胞中加入硫酸吲哚酚，會刺激細胞產生內向電流（inward whole-cell current），對腦細胞的功能有顯著的影響³⁸。然而也有研究發現，硫酸吲哚酚不會影響腦垂體前葉細胞（anterior pituitary cell）吸收甲狀腺素（thyroxine; T4）及三碘甲狀腺素（triiodothyronine; T3）³⁹。由於相關的研究仍然很少，硫酸吲哚酚對中樞神經系統的毒性仍需要更多研究去了解。

硫酸吲哚酚對肝臟的影響

肝臟是人體內主要的代謝器官，負責代謝諸如藥物、毒素和各種營養物。硫酸吲哚酚是在肝臟中由吲哚轉化形成，然而硫酸吲哚酚對肝臟的影響卻很少被研究。Lim等人首先研究硫酸吲哚酚對肝細胞吸收甲狀腺素T4的影響，由於人體中活性較高的三碘甲狀腺素T3主要是由肝細胞從甲狀腺素T4去碘化轉化形成，而且尿毒症病患血清中的三碘甲狀腺素T3濃度通常偏低，在Lim等人的研究中發現，硫酸吲哚酚會抑制肝細胞吸收甲狀腺素T4，因此硫酸吲哚酚可能是造成尿毒症病患血清中的三碘甲狀腺素T3濃度偏低的原因⁴⁰。Sun等人的研究則發現，硫酸吲哚酚也可以抑制肝細胞代謝紅黴素（erythromycin）的功能，然而這個機制並不是抑制肝細胞吸收紅黴素，而是抑制紅黴素代謝過程中的酵素⁴¹；最近的研究則顯示硫酸吲哚酚會抑制肝細胞代謝睪固酮（testosterone）的功能⁴²；然而，也有研究發現硫酸吲哚酚會刺激肝細胞表現白蛋白，反而可以減少發炎反應中細胞激素（cytokine）對肝細胞合成白蛋白的抑制作用⁴³。這些研究顯示，硫酸吲哚酚會影響肝細胞的正常功能，然而其所影響的範圍仍需要更多研究去釐清。

硫酸吲哚酚的清除

目前的透析治療方法主要針對水溶性小分子化合物類的尿毒素，例如尿素（urea）和肌酸酐（creatinine），然而這些方法都不能有效的清除親蛋白質的尿毒素⁸。Lesaffer等人比較三種不同的透析膜清除尿毒素的效果，結果顯示只有尿素和肌酸酐可以有效的被排除，而硫酸吲哚酚的清除率僅有35%⁴⁴；根據兩個臨床試驗的結果，有些學者認為，更多的透析治療並不能更有效的清除血中尿毒素，原因之一是許多水溶性小分子尿毒素的化學特性與尿素不同，因此限制了這類尿毒素清除的效率，此外，親蛋白質的尿毒素主要依靠殘餘的腎功能清除，目前還沒有適當的清除方式⁸。不過Abe等人發現在透析液中加入白蛋白，可能經由提供硫酸吲哚酚蛋白質結合位置，可以提高清除硫酸吲哚酚的效率，也許是未來值得發展的一種新的透析治療方式⁴⁵。

近年來有一種新的口服吸附劑藥物（AST-120, Kremezin）應用在治療慢性腎病變病患，這是一種活性碳吸附劑，不會被人體吸收，但是可以在腸道吸附吲哚，減少身體吸收吲哚的量，因此可以抑制慢性腎病變病患體內硫酸吲哚酚的堆積⁴⁶。在動物及人體實驗中，均發現使用AST-120可以減少硫酸吲哚酚的堆積，甚至可以減緩硫酸吲哚酚引起的毒性，可能是未來重要的一種治療方式⁴⁷⁻⁵⁰。Schulman等人的臨床試驗使用AST-120治療164位中度至重度慢性腎病變病患後，發現使用AST-120可以顯著降低病患體內的硫酸吲哚酚濃度⁵¹。由於目前還有其他大規模的臨床試驗正在進行⁵²，AST-120在臨床應用的最佳效果與適當劑量將可以很快知曉。

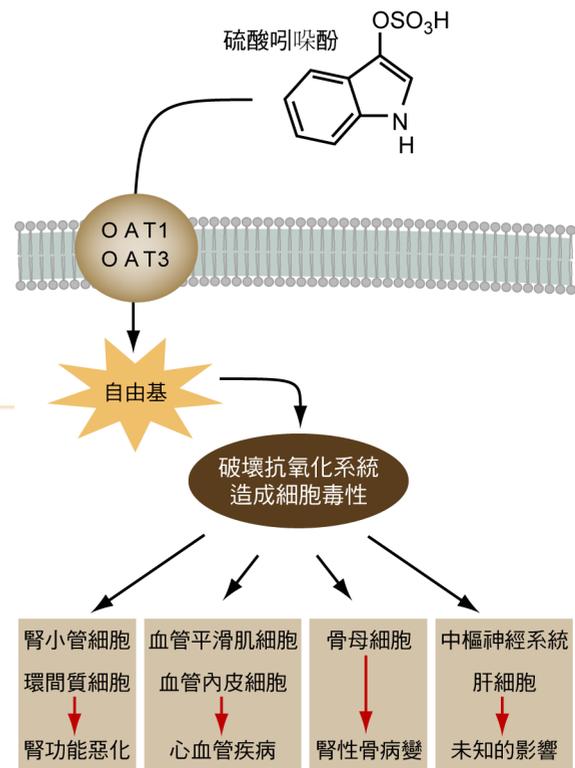
硫酸吲哚酚的檢測

硫酸吲哚酚在慢性腎病變病患體內會逐漸堆積，並且對許多器官都有毒性，然而目前醫學界

仍未把檢測硫酸吲哚酚濃度作為慢性腎病變病患的常規檢驗。主要的原因是檢測硫酸吲哚酚的設備及試劑成本太高，目前發表的文獻中，最主要的檢測方法是高效能液相層析儀搭配螢光偵測器 (high-performance liquid chromatography with fluorescence detector; HPLC-FLD)^{31,36}或是紫外光偵測器 (ultraviolet detector)⁵³，近年來則使用靈敏度更高的高效能液相層析串聯質譜儀 (HPLC with tandem mass; HPLC-MS/MS)⁵⁴，由於一般醫院檢驗單位並未設置這些設備，因此使大多數病患無法方便地接受檢測。醫師若需檢測病人硫酸吲哚酚的含量，僅能藉由醫院設有上述儀器的研究單位執行，或透過有提供硫酸吲哚酚檢測服務的生化公司。硫酸吲哚酚的檢測尚未成為常規檢驗的另一個原因，則是目前還沒有公認的一般健康人及慢性腎病變病患體內硫酸吲哚酚濃度的參考範圍。EUTox整理的資料顯示，硫酸吲哚酚在健康人血清的濃度為 $0.6 \pm 5.4 \mu\text{g/mL}$ ，而在尿毒症病患體內則平均為 $53.0 \pm 91.5 \mu\text{g/mL}$ ⁷；Atoh等人分析第一期到第四期慢性腎病變病患的血清硫酸吲哚酚濃度，平均值結果分別為第一期病患 $0.8 \mu\text{g/mL}$ 、第二期病患 $1.0 \mu\text{g/mL}$ 、第三期病患 $1.3 \mu\text{g/mL}$ 及第四期病患 $4.0 \mu\text{g/mL}$ ⁵⁵；筆者服務的機構檢測健康人 (125位) 硫酸吲哚酚的平均濃度為 $0.69 \mu\text{g/mL}$ ，慢性腎病變病患 (未分期，277位) 平均為 $4.5 \mu\text{g/mL}$ ，而洗腎的尿毒症病患 (455位) 平均為 $33.01 \mu\text{g/mL}$ ；這些結果可以提供醫師及研究人員參考，然而在作為臨床應用之前，仍需要更多研究進行確認。由於硫酸吲哚酚具有多元的毒性角色，與疾病的惡化也有顯著相關，若是能進行大規模的臨床試驗，建立慢性腎病變疾病發生與惡化的硫酸吲哚酚臨界點濃度，將可以協助臨床醫師經由監測病患體內的硫酸吲哚酚濃度，早期發現疾病惡化的徵兆並採取適當的治療。

結論

自從19世紀學者Bright定義尿毒症以後，兩個



圖三、硫酸吲哚酚 (indoxyl sulfate) 的毒性作用。

硫酸吲哚酚經由OAT1及OAT3吸收進入細胞後，將刺激細胞產生自由基 (free radicals)，導致細胞內的抗氧化系統被破壞，造成細胞毒性。硫酸吲哚酚在許多器官的細胞中都有可能造成毒性，並因而導致不同的疾病惡化。當腎小管細胞 (tubular cell) 及環間質細胞 (mesangial cell) 遭受到硫酸吲哚酚引發的毒性時，將導致腎絲球硬化及腎組織間質損傷，最後因為腎組織纖維化而失去功能。當毒性發生在血管平滑肌細胞 (vascular smooth muscle cell) 及內皮細胞 (endothelial cell) 時，將導致平滑肌細胞增生並抑制內皮細胞的增生及修復，因此導致發生心血管疾病。而骨母細胞 (osteoblast) 在高濃度的硫酸吲哚酚刺激下，會減少表現副甲狀腺素受體 (parathyroid hormone receptor; PTHR)，並且減緩骨頭的生成速率，造成腎性骨病變 (renal osteodystrophy)。硫酸吲哚酚也可能影響中樞神經系統及肝臟的功能，然而影響的層面及機制仍不清楚。名詞解釋：OAT, organic anion transporter, 有機陰離子運轉子。(彩圖詳見本刊網頁)

世紀以來有關尿毒素的研究蓬勃發展，然而直到最近才有較多的研究關注小分子水溶性化合物以外的尿毒素，例如同屬於親蛋白質尿毒素的硫酸吡啶酚及對甲酚 (*p*-cresol)⁷。硫酸吡啶酚具有多樣的細胞毒性，經由OAT1及OAT3吸收進入細胞後，影響NADPH氧化酶的作用，使細胞中的ROS增加，破壞細胞內的抗氧化系統。這種細胞毒性若發生在腎臟的腎小管細胞以及間質細胞，將造成慢性腎衰竭疾病的惡化；若是發生在血管平滑肌細胞及血管內皮細胞，則可能造成諸如動脈硬化的血管疾病；而若是發生在骨母細胞，則可能導致腎性骨病變。硫酸吡啶酚也可能影響中樞神經系統及肝臟的功能，然而相關的研究較少，因此對於影響的層面及機制均不清楚，需要更多的研究來釐清中間的關係（圖三）。

慢性腎病變病患體內的硫酸吡啶酚濃度與疾病發展的速度有相關性，所以對於尚未進展到需要透析治療的慢性腎病變病患，也許可以定期檢測其體內硫酸吡啶酚濃度，作為監控疾病發展及早期治療的指標。由於透析治療的成本很高，若能早期發現疾病惡化的徵兆，提早採用適當的治療，例如低蛋白質的飲食或服用AST-120，就可以延緩疾病惡化的進程，也減少社會福利所必須負擔的成本。然而目前還沒有研究指出需要提早治療的硫酸吡啶酚濃度的臨界點，這也是未來值得研究的課題。

引用文獻

1. National Kidney Foundation, R.O.C (Taiwan). <http://www.kidney.org.tw/> (accessed Jan 20, 2009).
2. Department of Health, Executive Yuan, R.O.C (Taiwan). http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2_2.aspx?now_fod_list_no=10387&class_no=440&level_no=4 (accessed Jan 20, 2009).
3. Vanholder R, Baurmeister U, Brunet P, Cohen G, Glorieux G, Jankowski J, Abu-Deif O, Argiles A, Baurmeister U, Beige J, Brouckaert P, Brunet P, Cohen G, De Deyn PP, Drüeke T, Fliser D, Herget-Rosenthal S, Hörl W, Jankowski J, Jörres A, Massy ZA, Mischak H, Perna A, Rodriguez M, Spasovski G, Stegmayr B, Stenvinkel P, Thornalley P, Vanholder R, Wanner C, Wiecek A, Zidek W; European Uremic Toxin Work Group. A bench to bedside view of uremic toxins. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:863-870.
4. Vanholder R, De Smet R. Pathophysiologic effects of uremic retention solutes. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1815-1823.
5. Meert N, Schepers E, De Smet R, Argiles A, Cohen G, Deppisch R, Drüeke T, Massy Z, Spasovski G, Stegmayr B, Zidek W, Jankowski J, Vanholder R. Inconsistency of reported uremic toxin concentrations. *Artif Organs* 2007;31:600-611.
6. Glasscock RJ. Uremic toxins: what are they? An integrated overview of pathobiology and classification. *J Ren Nutr* 2008;18:2-6.
7. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, Argilés A, Baurmeister U, Brunet P, Clark W, Cohen G, De Deyn PP, Deppisch R, Descamps-Latscha B, Henle T, Jörres A, Lemke HD, Massy ZA, Passlick-Deetjen J, Rodriguez M, Stegmayr B, Stenvinkel P, Tetta C, Wanner C, Zidek W; European Uremic Toxin Work Group (EUTox). Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int* 2003;63:1934-1943.
8. Raff AC, Meyer TW, Hostetter TH. New insights into uremic toxicity. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:560-565.
9. Banoglu E, Jha GG, King RS. Hepatic microsomal metabolism of indole to indoxyl, a precursor of indoxyl sulfate. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2001;26:235-240.
10. Banoglu E, King RS. Sulfation of indoxyl by human and rat aryl (phenol) sulfotransferases to form indoxyl sulfate. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2002;27:135-140.
11. Hou YC, Tsai SY, Chan SL, Yang SY, Chao PD. Indoxyl sulfate, a uremic toxin, is biotransformed from indoxyl-beta-D-glucoside (indican) in rats. *Toxicol* 2008;52:440-444.
12. Deguchi T, Nakamura M, Tsutsumi Y, Suenaga A, Otagiri M. Pharmacokinetics and tissue distribution of uraemic indoxyl sulphate in rats. *Biopharm Drug Dispos* 2003;24:345-355.
13. Iwasaki Y, Yamato H, Nii-Kono T, Fujieda A, Uchida M, Hosokawa A, Motojima M, Fukagawa M. Uremic toxin and bone metabolism. *J Bone Miner Metab* 2006;24:172-175.
14. Cohen G, Glorieux G, Thornalley P, Schepers E, Meert N, Jankowski J, Jankowski V, Argiles A, Anderstam B, Brunet P, Cerini C, Dou L, Deppisch R, Marescau B, Massy Z, Perna A, Raupachova J, Rodriguez M, Stegmayr B, Vanholder R, Hörl WH; European Uremic Toxin Work Group (EUTox). Review on uraemic toxins III: recommendations for handling uraemic retention solutes in vitro--towards a standardized approach for research

- on uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3381-3390.
15. Niwa T, Ise M. Indoxyl sulfate, a circulating uremic toxin, stimulates the progression of glomerular sclerosis. *J Lab Clin Med* 1994;124:96-104.
 16. Niwa T, Aoyama I, Takayama F, Tsukushi S, Miyazaki T, Owada A, Shiigai T. Urinary indoxyl sulfate is a clinical factor that affects the progression of renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 1999;25:118-122.
 17. Niwa T, Ise M, Miyazaki T. Progression of glomerular sclerosis in experimental uremic rats by administration of indole, a precursor of indoxyl sulfate. *Am J Nephrol* 1994;14:207-212.
 18. Miyazaki T, Ise M, Seo H, Niwa T. Indoxyl sulfate increases the gene expressions of TGF-beta 1, TIMP-1 and pro-alpha 1(I) collagen in uremic rat kidneys. *Kidney Int Suppl* 1997;62:S15-22.
 19. Niwa T, Tsukushi S, Ise M, Miyazaki T, Tsubakihara Y, Owada A, Shiigai T. Indoxyl sulfate and progression of renal failure: effects of a low-protein diet and oral sorbent on indoxyl sulfate production in uremic rats and undialyzed uremic patients. *Miner Electrolyte Metab* 1997;23:179-184.
 20. Niwa T, Nomura T, Sugiyama S, Miyazaki T, Tsukushi S, Tsutsui S. The protein metabolite hypothesis, a model for the progression of renal failure: an oral adsorbent lowers indoxyl sulfate levels in undialyzed uremic patients. *Kidney Int Suppl* 1997;62:S23-28.
 21. Enomoto A, Takeda M, Tojo A, Sekine T, Cha SH, Khamdang S, Takayama F, Aoyama I, Nakamura S, Endou H, Niwa T. Role of organic anion transporters in the tubular transport of indoxyl sulfate and the induction of its nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1711-1720.
 22. Taki K, Nakamura S, Miglinas M, Enomoto A, Niwa T. Accumulation of indoxyl sulfate in OAT1/3-positive tubular cells in kidneys of patients with chronic renal failure. *J Ren Nutr* 2006;16:199-203.
 23. Enomoto A, Niwa T. Roles of organic anion transporters in the progression of chronic renal failure. *Ther Apher Dial* 2007;11 Suppl 1:S27-31.
 24. Taki K, Nakamura S, Miglinas M, Enomoto A, Niwa T. Accumulation of indoxyl sulfate in OAT1/3-positive tubular cells in kidneys of patients with chronic renal failure. *J Ren Nutr* 2006;16:199-203.
 25. Motojima M, Hosokawa A, Yamato H, Muraki T, Yoshioka T. Uremic toxins of organic anions up-regulate PAI-1 expression by induction of NF-kappaB and free radical in proximal tubular cells. *Kidney Int* 2003;63:1671-1680.
 26. Gelasco AK, Raymond JR. Indoxyl sulfate induces complex redox alterations in mesangial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290:F1551-1558.
 27. Dou L, Jourde-Chiche N, Faure V, Cerini C, Berland Y, Dignat-George F, Brunet P. The uremic solute indoxyl sulfate induces oxidative stress in endothelial cells. *J Thromb Haemost* 2007;5:1302-1308.
 28. Anavekar NS, Pfeffer MA. Cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2004;(92):S11-15.
 29. Kari JA, Donald AE, Vallance DT, Bruckdorfer KR, Leone A, Mullen MJ, Bunce T, Dorado B, Deanfield JE, Rees L. Physiology and biochemistry of endothelial function in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 1997;52:468-472.
 30. Dou L, Bertrand E, Cerini C, Faure V, Sampol J, Vanholder R, Berland Y, Brunet P. The uremic solutes p-cresol and indoxyl sulfate inhibit endothelial proliferation and wound repair. *Kidney Int* 2004;65:442-451.
 31. Taki K, Tsuruta Y, Niwa T. Indoxyl sulfate and atherosclerotic risk factors in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2007;27:30-35.
 32. Yamamoto H, Tsuruoka S, Ioka T, Ando H, Ito C, Akimoto T, Fujimura A, Asano Y, Kusano E. Indoxyl sulfate stimulates proliferation of rat vascular smooth muscle cells. *Kidney Int* 2006;69:1780-1785.
 33. Adijiang A, Goto S, Uramoto S, Nishijima F, Niwa T. Indoxyl sulphate promotes aortic calcification with expression of osteoblast-specific proteins in hypertensive rats. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1892-1901.
 34. Fukagawa M, Hamada Y, Nakanishi S, Tanaka M. The kidney and bone metabolism: Nephrologists' point of view. *J Bone Miner Metab* 2006;24:434-438.
 35. Nii-Kono T, Iwasaki Y, Uchida M, Fujieda A, Hosokawa A, Motojima M, Yamato H, Kurokawa K, Fukagawa M. Indoxyl sulfate induces skeletal resistance to parathyroid hormone in cultured osteoblastic cells. *Kidney Int* 2007;71:738-743.
 36. Iwasaki Y, Yamato H, Nii-Kono T, Fujieda A, Uchida M, Hosokawa A, Motojima M, Fukagawa M. Administration of oral charcoal adsorbent (AST-120) suppresses low-turnover bone progression in uraemic rats. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2768-2774.
 37. Iwata K, Watanabe H, Morisaki T, Matsuzaki T, Ohmura T, Hamada A, Saito H. Involvement of indoxyl sulfate in renal and central nervous system toxicities during cisplatin-induced acute renal failure. *Pharm Res* 2007;24:662-671.
 38. D'Hooge R, Van de Vijver G, Van Bogaert PP, Marescau B, Vanholder R, De Deyn PP. Involvement of voltage- and ligand-gated Ca²⁺ channels in the neuroexcitatory and synergistic effects of putative uremic neurotoxins. *Kidney Int* 2003;63:1764-1775.
 39. Everts ME, Lim CF, Moerings EP, Docter R, Visser TJ, De Jong M, Krenning EP, Hennemann G. Effects of a furan fatty acid and indoxyl sulfate on thyroid hormone uptake in cultured anterior pituitary cells. *Am J Physiol* 1995;268:E974-979.
 40. Lim CF, Bernard BF, de Jong M, Docter R, Krenning EP,

- Hennemann G. A furan fatty acid and indoxyl sulfate are the putative inhibitors of thyroxine hepatocyte transport in uremia. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:318-324.
41. Sun H, Huang Y, Frassetto L, Benet LZ. Effects of uremic toxins on hepatic uptake and metabolism of erythromycin. *Drug Metab Dispos* 2004;32:1239-1246.
 42. Hanada K, Ogawa R, Son K, Sasaki Y, Kikkawa A, Ichihara S, Ogata H. Effects of indoxylsulfate on the in vitro hepatic metabolism of various compounds using human liver microsomes and hepatocytes. *Nephron Physiol* 2006;103:p179-186.
 43. Odamaki M, Kato A, Kumagai H, Hishida A. Counter-regulatory effects of procalcitonin and indoxyl sulphate on net albumin secretion by cultured rat hepatocytes. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:797-804.
 44. Lesaffer G, De Smet R, Lameire N, Dhondt A, Duym P, Vanholder R. Intradialytic removal of protein-bound uraemic toxins: role of solute characteristics and of dialyser membrane. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:50-57.
 45. Abe T, Abe T, Ageta S, Kakuta T, Suzuki N, Hirata H, Shouno M, Saio H, Akizawa T. A new method for removal of albumin-binding uremic toxins: efficacy of an albumin-dialysate. *Ther Apher* 2001;5:58-63.
 46. Tamada S, Asai T, Kuwabara N, Iwai T, Uchida J, Teramoto K, Kaneda N, Yukimura T, Komiya T, Nakatani T, Miura K. Molecular mechanisms and therapeutic strategies of chronic renal injury: the role of nuclear factor kappaB activation in the development of renal fibrosis. *J Pharmacol Sci* 2006;100:17-21.
 47. Tsubakihara Y, Takabatake Y, Oka K, Shoji T, Togawa M, Okada N, Takahito I, Imai E. Effects of the oral adsorbent AST-120 on tryptophan metabolism in uremic patients. *Am J Kidney Dis* 2003;41:S38-41.
 48. Miyazaki T, Aoyama I, Ise M, Seo H, Niwa T. An oral sorbent reduces overload of indoxyl sulphate and gene expression of TGF-beta1 in uraemic rat kidneys. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1773-1781.
 49. Nakamura T, Kawagoe Y, Matsuda T, Ueda Y, Shimada N, Ebihara I, Koide H. Oral ADSORBENT AST-120 decreases carotid intima-media thickness and arterial stiffness in patients with chronic renal failure. *Kidney Blood Press Res* 2004;27:121-126.
 50. Shimoishi K, Anraku M, Kitamura K, Tasaki Y, Taguchi K, Hashimoto M, Fukunaga E, Maruyama T, Otagiri M. An oral adsorbent, AST-120 protects against the progression of oxidative stress by reducing the accumulation of indoxyl sulfate in the systemic circulation in renal failure. *Pharm Res* 2007;24:1283-1289.
 51. Schulman G, Agarwal R, Acharya M, Berl T, Blumenthal S, Kopyt N. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of AST-120 (Kremezin) in patients with moderate to severe CKD. *Am J Kidney Dis* 2006;47:565-577.
 52. ClinicalTrials.gov, National Library of Medicine (NLM), National Institutes of Health (NIH), U.S. <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=ast-120> (accessed Jan 20, 2009).
 53. Vanholder R, Hoefliger N, De Smet R, Ringoir S. Extraction of protein bound ligands from azotemic sera: comparison of 12 deproteinization methods. *Kidney Int* 1992;41:1707-1712.
 54. Niwa T. Recent progress in the analysis of uremic toxins by mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2008 (in press).
 55. Atoh K, Itoh H, Haneda M. Serum indoxyl sulfate levels in patients with diabetic nephropathy: Relation to renal function. *Diabetes Res Clin Pract* 2008 (in press).



生物醫學
BIOMEDICINE JOURNAL