

尿毒素硫酸吲哚酚之生理病理角色

李建德（長庚紀念醫院高雄院區內科部副部長、腎臟科副教授）

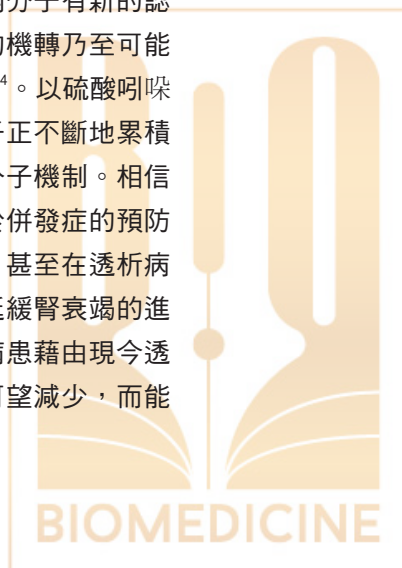
硫酸吲哚酚（indoxyl sulfate）是近年來逐漸受到重視的眾多尿毒素（uremic toxins）之一。依定義，尿毒素乃因腎功能減低而產生，會造成一定程度的細胞或器官功能受損，甚至直接與尿毒的臨床症狀出現有關。尿毒症候群（uremic syndrome）的致病機轉為何、分子機制為何，都仍有待更多的科學研究來發掘¹；反之，許多於腎衰竭情況下的細胞失能或傷害，發生的原因是因特定的尿毒素或是許多續發加乘的效應則仍不得而知。以硫酸吲哚酚做為研究尿毒素的題材是一很好、也有潛力的例子。除了最基本的細胞學研究外，臨床的研究也發現此分子與透析病患的長期預後有關。就研究的觀點來看，硫酸吲哚酚已同時具備基礎與臨床的研究重點特徵。

在本篇論文中，作者詳述了硫酸吲哚酚在身體各主要器官/系統造成的各種有害影響。一如Glasscock在最近的一篇文章中所言，有關尿毒素的特性中，不同的屬性，如所謂的致病向性（tropisms）有必要釐清²。氧化壓力（oxidative stress）似乎是硫酸吲哚酚造成許多細胞病變或傷害的早期共同變化；除了腎小管細胞、環間質細胞（mesangial cell）外，內皮細胞及骨骼母細胞都有類似的作用；許多研究都發現氧化壓力是慢性腎臟病患者共同的特徵，也是許多併發症的可能致病原因之一。因此，硫酸吲哚酚的直接作用與氧化壓力引發的傷害提供了重要的訊息：意味著此種尿毒素扮演許多慢性腎臟病併發症的可能角色。不過，因氧化壓力增加引發的下游變化仍有待更多的研究資料證實，包括訊號傳遞、細胞傷害以及可能的炎症反應（inflammation）或細胞激素的活化等等。此外，在其他的器官或細胞是否也有類似的作用及影響，將是研究硫酸吲哚酚及其它尿毒素重要的議題。

研究硫酸吲哚酚的重要方向之一即是這種尿毒素引發許多後繼的傷害中，對於已經出現腎臟疾病的殘存腎元或腎臟細胞是否有進一步損害的作用。若有的話，其機制究竟為何？Niwa等人利用動物實驗證實，外加的硫酸吲哚酚會有增加腎臟纖維化的現象，也惡化殘存的腎臟功能；反之，利用AST-120治療後，則可見腎功能惡化的速度減緩。而進一步的研究發現，可能是透過抑制nuclear factor- κ B而達到抗發炎的效果³。從細胞模型的研究推測，最可能影響的是近端腎小管細胞。在許多慢性腎臟病進行的病程中，不論在疾病的起始階段（initiation stage）或進行期（progression stage），近端腎小管細胞都扮演重要的角色，而硫酸吲哚酚對於此腎小管細胞的作用，近年的研究有進一步的突破。硫酸吲哚酚可能藉由有機陰離子轉運子（organic anion transporter; OAT）進入腎小管，堆積於細胞內因而引起對細胞的傷害，並引發後續對腎臟其餘細胞的影響。不過，直接的證據仍需進一步的研究，如利用基因剔除（gene knockout）動物或阻斷這些運送分子表現或抑制其功能，將可確認對近端腎小管細胞的細胞內傷害機制。目前除了氧化壓力外，進一步的損害機轉並不十分清楚。而遠端腎小管可能受到的影響及是否有後續的效應也都有待其他的研究來瞭解。而根據目前已發表的研究，似乎對慢性腎臟病的進行有初步一致的結果，但對腎臟包括內皮細胞在內的其它細胞之影響研究仍有限。在慢性腎臟病進行的同時，這些細胞各有不等程度的變化並產生各自不同的局部乃至全身的效應，因此這些可能的作用值得進一步探討。另外在解讀這些研究結果時，值得注意的是，許多細胞模型乃是利用一般正常的細胞，而在腎衰竭的情況下，腎小管細胞對於如硫酸吲哚酚的反應是否與正常細胞一致或有不一樣的作

用則不得而知。細胞處於腎衰竭情況下，除了硫酸吡啶酚的影響外，其它尿毒素的可能效應及不同尿毒素間的交互作用都是必須考慮的。尿毒素在急性腎衰竭的角色較少被探討，發生急性腎臟損傷時，尿毒素是否與併發症的產生甚至與腎臟功能恢復有關，目前研究非常有限。

在Vanholder等人將尿毒素重新分類並利用精確的方式找出新的尿毒素的同時，讓吾人對此類早已被認知的臨床常見疾病之相關分子有新的認識，因而對其產生的來源、致病的機轉乃至可能的治療的方式有迥異於過去的看法⁴。以硫酸吡啶酚為例，可預見的是此尿毒素分子正不斷地累積科學證據，以確立其特殊的致病分子機制。相信在不久的將來，將這些知識應用於併發症的預防及治療，不僅在慢性腎臟病病患，甚至在透析病患都可以達到治療的目的。一來延緩腎衰竭的進行並減少併發症；二則慢性透析病患藉由現今透析治療仍無法完全清除的尿毒素可望減少，而能真正有效改善長期的預後。



引用文獻

1. Raff AC, Meyer TW, Hostetter TH. New insights into uremic toxicity. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:560-565.
2. Glassock RJ. Uremic toxins: what are they? An integrated overview of pathology and classification. *J Ren Nutr* 2008;18:2-6.
3. 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- κ B activation in the development of renal fibrosis. *J Pharmacol* 2006;100:17-21.
4. Vanholder R, Baurmeister U, Brunet P, Cohen G, Glorieux G, Jankowski J; European Uremic Toxin Work Group. A bench to bedside view of uremic toxins. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:863-870.

生物醫學
BIOMEDICINE JOURNAL