

腹膜透析患者血清蛋白结合毒素水平及影响因素分析

阮梦娜, 陈旭娇, 陈思秀, 杨博, 许晶, 张彤, 邢小红, 毛志国*

第二军医大学长征医院肾内科, 上海 200003

[摘要] **目的** 比较腹膜透析(PD)患者与健康人群血清蛋白结合毒素(PBT)代表物质硫酸吡啶酚(IS)和硫酸对甲酚(PCS)水平的差异,并探讨影响IS及PCS水平的因素。**方法** 纳入2015年2月至7月第二军医大学长征医院腹透中心符合入选标准的72例PD患者及同期体检中心的24例健康志愿者,采集空腹静脉血3 mL。采用高效液相色谱-电喷雾电离串联质谱法(HPLC-ESI-MS/MS)检测血清中总IS、PCS以及游离IS、PCS浓度,采用简单线性相关及多元线性回归方法分析IS、PCS与年龄、性别、小分子毒素、腹透充分性、残余肾功能、营养及C-反应蛋白(CRP)等因素的相关性。**结果** PD患者血清总IS及总PCS浓度高于健康志愿者($P<0.001$)。无残肾功能PD患者血清总IS浓度高于有残肾功能者($P=0.001$)。血清总IS与血清游离IS($r=0.719, P<0.01$)、透析龄($r=0.306, P<0.01$)呈正相关,与残肾尿素清除指数($Kt/V; r=-0.372, P<0.01$)、残肾肌酐清除率($Ccr; r=-0.515, P<0.01$)、残肾肾小球滤过率估计值($eGFR; r=-0.495, P<0.01$)呈负相关。血清游离IS与残肾Ccr($r=-0.430, P<0.01$)、残肾eGFR($r=-0.431, P<0.01$)负相关。血清总IS和游离IS均与年龄、血红蛋白、CRP无明显相关性。**结论** PD患者血清IS水平与患者残肾功能呈负相关,与年龄、性别和CRP无明显相关性,提示保护残肾功能有利于PD患者清除血清中的IS。

[关键词] 蛋白结合毒素;硫酸吡啶酚;硫酸对甲酚;腹膜透析;影响因素

[中图分类号] R 459.51 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2017)10-1238-06

Analysis of serum protein-bound toxins levels in patients undergoing peritoneal dialysis and its influencing factors

RUAN Meng-na, CHEN Xu-jiao, CHEN Si-xiu, YANG Bo, XU Jing, ZHANG Tong, XING Xiao-hong, MAO Zhi-guo*

Department of Nephrology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Abstract] **Objective** To compare the levels of indoxyl sulfate (IS) and *p*-cresyl sulfate (PCS), representative substances of serum protein-bound toxins, between patients undergoing peritoneal dialysis (PD) and healthy volunteers, and to explore the factors influencing the levels of serum IS and PCS. **Methods** Limosis vein blood (3 mL) were collected from 72 PD patients in Peritoneal Dialysis Center and 24 healthy volunteers in Physical Examination in Changzheng Hospital of Second Military Medical University from Feb. 2015 to Jul. 2015. The concentrations of serum total IS, total PCS, free IS and free PCS were detected by high-performance liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry (HPLC-ESI-MS/MS) method. The relationship between IS, PCS and age, gender, small molecule toxins, adequacy of PD, residual renal function, nutritional status and C-reaction protein (CRP) in PD patients were analyzed by simple correlation and multivariable linear regression analysis. **Results** The concentrations of serum total IS and total PCS in PD patients were significantly lower than those in healthy volunteers ($P<0.001$). Compared with PD patients without residual renal function (RRF), the concentration of serum total IS was significantly lower in PD patients with RRF ($P=0.001$). Serum total IS was positively correlated with free IS ($r=0.719, P<0.01$) and dialysis duration ($r=0.306, P<0.01$), while it was negatively correlated with residual renal Kt/V ($r=-0.372, P<0.01$), residual renal creatinine clearance rate (Ccr) ($r=-0.515, P<0.01$), and residual renal estimated glomerular filtration rate (eGFR) ($r=-0.495, P<0.01$). Serum free IS was negatively correlated with residual renal Ccr ($r=-0.430, P<0.01$) and residual renal eGFR ($r=-0.431, P<0.01$). Serum total IS and free IS were not related to age, hemoglobin or

[收稿日期] 2017-06-27 **[接受日期]** 2017-09-22

[基金项目] 国家自然科学基金(81570621). Supported by National Natural Science Foundation of China (81570621).

[作者简介] 阮梦娜, 硕士生. E-mail: ruanmengna523@126.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-81885394, E-mail: maozhiguo93@126.com

CRP. **Conclusion** Serum IS level is negatively correlated with RRF, but not with age, hemoglobin or CRP, suggesting that protection of RRF is conducive to the removal of serum IS in patients undergoing PD.

[**Key words**] protein-bound toxins; indoxyl sulfate; *p*-cresyl sulfate; peritoneal dialysis; related factors

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2017, 38(10): 1238-1243]

腹膜透析(peritoneal dialysis, PD)是肾脏替代治疗的重要方式之一,利用自身腹膜等半透膜的作用,缓慢持续清除体内滞留的代谢产物和过多的水分,达到肾脏替代或支持治疗的目的。越来越多的研究表明,蛋白结合毒素(protein-bound toxins, PBT)对终末期肾脏病患者预后具有非常大的影响^[1-2]。然而目前针对 PD 患者 PBT 的研究较少,可能影响血清 PBT 浓度的相关因素尚不明确。因此,本研究利用高效液相色谱-电喷雾电离串联质谱技术(high-performance liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry, HPLC-ESI-MS/MS)对第二军医大学长征医院收治的 PD 患者及健康志愿者的血清 PBT 代表物质硫酸吲哚酚(indoxyl sulfate, IS)和硫酸对甲酚(*p*-cresyl sulfate, PCS)水平进行比较分析,探讨影响 PD 患者 IS 和 PCS 水平的可能因素。

1 资料和方法

1.1 研究对象 纳入第二军医大学长征医院腹透中心 2015 年 2 月至 7 月符合入选标准的 72 例 PD 患者和体检中心 24 例健康志愿者。PD 患者入选标准:(1)慢性肾衰竭腹膜透析治疗的患者;(2)年龄 18~75 岁,性别不限;(3)规律维持性 PD 治疗 \geq 1 个月;(4)未使用自动腹膜透析机;(5)未合并血液透析治疗;(6)已签署书面知情同意书。具有下列情况之一者不入选本研究:(1)慢性自身免疫疾病(类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等)活动期或活动性感染;(2)哺乳期或妊娠期;(3)合并晚期恶性肿瘤;(4)1 个月内曾发生心血管事件;(5)拒绝参与本研究者;(6)其他不适宜入选本研究者。健康志愿者入选标准:(1)年龄 18~75 岁,性别不限;(2)已签署书面知情同意书。排除标准同 PD 患者。此临床试验已通过第二军医大学长征医院生物医学研究伦理委员会审批(批件编号:2014SL027)。

1.2 资料收集 收集 PD 患者及健康志愿者性别、年龄等一般资料,PD 患者还需收集透析龄、肾脏原发病等资料。所有 PD 患者及健康志愿者均于采血前 1 日 19:00 后禁食,次日 6:00 空腹静脉采血 3 mL。血样分别做血常规、C-反应蛋白(C-reaction protein,CRP)、肝肾功能、电解质等检查。PD 患者需进行腹膜透析充分性及转运特性评估,主要包括临床评估、溶质清除指标[尿素清除指数(Kt/V)、肌酐清除率(creatinine clearance rate,Ccr)]以及腹膜平衡试验(peritoneal equilibration test, PET)。Kt/V、Ccr、PET、肾小球滤过率估计值(estimated glomerular filtration rate,eGFR)根据上海市慢性肾脏病及透析患者登记系统在线计算软件(<http://www.cnrd.s.org/>)得出。

1.3 检测方法 利用 HPLC-ESI-MS/MS 技术测定血清 IS 和 PCS 浓度。其检测条件包括色谱条件和质谱条件。色谱条件:色谱柱为 Agilent Zorbax SB C₁₈ 柱(100 mm \times 2.1 mm, 3.5 μ m);柱温:30 $^{\circ}$ C;流速 0.3 mL/min;进样体积 5 μ L;流动相为 10% 乙腈+90% 水(10 mmol/L 醋酸铵),等度洗脱;分析时间 4 min。质谱条件:采用 ESI 离子源、负离子模式,喷雾电压 4 000 V,源温度为 105 $^{\circ}$ C,多反应监测(multiple reaction monitoring,MRM)模式。各检测成分的质谱参数见表 1。雾化气和干燥气均为氮气;碰撞气为高纯氮气,压力为 0.1 MPa。其他质谱参数优化后如下:雾化压力为 275.8 kPa(40 psi);干燥气温度为 350 $^{\circ}$ C,流速为 10 L/min^[3]。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,服从正态分布且两组间方差相等者采用独立样本 *t* 检验,不满足以上任一条件采用非参数检验。单因素相关性分析采用 Pearson 相关性分析,多因素相关性分析采用多元线性回归分析方法。检验水准(α)为 0.05。

表 1 待测化合物和内标化合物的质谱检测参数

Tab 1 Parameters of mass spectrometric detection of analytes and internal standard compounds

Analyte	Precursor ion	Fragmentor U/V	Collision energy Q/eV	Product ion
Indoxyl sulfate	212.2	130	20	80.0
<i>p</i> -Cresyl sulfate	187.0	100	18	107.1
Hydrochlorothiazide	296.0	180	25	205.1

2 结果

2.1 一般资料 符合本研究纳入条件的PD患者有72例,男42例、女30例,年龄(44.94±14.70)岁,透析龄(10.49±12.97)个月,平均Kt/V为2.23±1.00,总Ccr为(77.82±28.66) mL/min(总Ccr=残肾Ccr+腹膜Ccr)。原发性慢性肾小球肾炎29例,糖尿病肾病4例,高血压肾病17例,痛风性肾病2例,常染色体显性遗传(成年型)多囊肾病(autosomal dominant polycystic kidney disease,ADPKD)5例,狼疮性肾病1例,肾发育不良2例,胡桃夹综合征1例,乙肝相关性肾损害2例,原因不明9例。健康志愿者24例,男

15例、女9例,年龄(39.79±10.40)岁。两组年龄($t'=1.880, P=0.065$)、性别($\chi^2=0.130, P=0.719$)差异均无统计学意义。

2.2 PD患者及健康志愿者血清IS和PCS浓度的比较 24例健康志愿者的血清游离IS和游离PCS浓度均在HPLC-ESI-MS/MS最小检测限之下。PD患者血清总IS及总PCS浓度均高于健康志愿者,差异有统计学意义($P<0.001$)。见表2。

2.3 PD患者血清IS和PCS浓度的性别差异分析 PD患者按性别分组,比较总IS、游离IS、总PCS及游离PCS浓度,组间差异均无统计学意义。见表3。

表2 PD患者与健康志愿者血清IS和PCS浓度

Tab 2 Concentration of serum IS and PCS in PD patients and healthy volunteers

Index	PD patients $n=72$	Control $n=24$	Statistic	$\rho_B/(mg \cdot mL^{-1}), \bar{x} \pm s$
				P value
Total IS	17.96±11.31	1.26±0.56	$t'=12.481$	<0.001
Free IS	1.40±1.21	-		
Total PCS	17.17±12.99	2.17±2.44	$t'=9.310$	<0.001
Free PCS	1.18±1.17	-		

“-” indicates that the data are lower than detection limit of HPLC-ESI-MS/MS. HPLC-ESI-MS/MS: High-performance liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry; PD: Peritoneal dialysis; IS: Indoxyl sulfate; PCS: *p*-Cresyl sulfate

表3 PD患者血清IS和PCS浓度的性别差异

Tab 3 Concentrations of serum IS and PCS in male and female patients undergoing PD

Index	Male $n=42$	Female $n=30$	Statistic	$\rho_B/(mg \cdot mL^{-1}), \bar{x} \pm s$
				P value
Total IS	18.79±12.17	16.80±10.08	$t=0.733$	0.466
Free IS	1.40±1.30	1.42±1.08	$t=-0.075$	0.940
Total PCS	16.22±14.34	18.49±10.94	$t=-0.729$	0.469
Free PCS	1.23±1.36	1.12±0.86	$t=-0.373$	0.711

PD: Peritoneal dialysis; IS: Indoxyl sulfate; PCS: *p*-Cresyl sulfate

2.4 有无残肾功能的PD患者血清IS和PCS浓度的比较 将PD患者根据有残肾功能和无残肾功能(腹透患者尿量<100 mL为无残肾功能)分为2个亚组,无残肾功能的PD患者血清总IS浓度高于有残肾功能者,差异有统计学意义($P=0.001$),见表4。

2.5 PD患者血清IS和PCS浓度影响因素分析 单因素相关性研究显示,血清总IS与血清游离IS、游离PCS、透析龄、血肌酐、腹膜Kt/V、总蛋白、白蛋白呈正相关($P<0.05, P<0.01$),与24 h尿量、总Kt/V、残

肾Kt/V、总Ccr、残肾Ccr、残肾eGFR呈负相关($P<0.05, P<0.01$)。总PCS与游离PCS呈正相关($P<0.01$)。血清游离IS与总IS、游离PCS、血肌酐、腹膜Kt/V、腹膜Ccr呈正相关($P<0.01$),与24 h尿量、总Ccr、残肾Ccr、残肾eGFR呈负相关($P<0.05, P<0.01$)。游离PCS与总IS、总PCS、游离IS呈正相关($P<0.01$),与天冬氨酸转氨酶(AST)呈负相关($P<0.05$)。总IS、游离IS以及总PCS、游离PCS均与年龄、血红蛋白、CRP等指标无明显相关性。见表5。

表4 有无残肾功能的PD患者血清IS和PCS浓度的差异

Tab 4 Difference of serum IS and PCS concentrations in PD patients with RRF or not

Index	With RRF $n=64$	Without RRF $n=8$	Statistic	$\rho_B/(mg \cdot mL^{-1}), \bar{x} \pm s$
				P value
Total IS	16.43±9.98	30.25±14.40	$t=-3.509$	0.001
Free IS	1.31±1.19	2.18±1.08	$t=-1.975$	0.052
Total PCS	16.92±11.06	19.12±24.65	$t'=-0.968$	0.333
Free PCS	1.14±1.01	1.52±2.14	$Z=-0.806$	0.420

PD: Peritoneal dialysis; RRF: Residual renal function; IS: Indoxyl sulfate; PCS: *p*-Cresyl sulfate

表 5 PD 患者血清 IS 和 PCS 单因素相关性分析

Tab 5 Simple correlation analysis of serum IS and PCS in PD patients

Variable	Total IS	Total PCS	Free IS	Free PCS
Total IS		0.146	0.719**	0.310**
Total PCS	0.146		0.185	0.695**
Free IS	0.719**	0.185		0.606**
Free PCS	0.310**	0.695**	0.606**	
Age	-0.124	-0.001	-0.155	-0.174
Dialysis duration	0.306**	0.131	0.144	0.139
Serum urea	0.142	-0.048	0.015	0.035
Serum creatinine	0.501**	-0.047	0.452**	0.179
Serum uric acid	-0.075	-0.086	-0.205	-0.154
24-Hour urine volume	-0.290*	0.051	-0.277*	-0.044
Total Kt/V	-0.251*	-0.027	-0.061	0.055
Peritoneal Kt/V	0.260*	0.113	0.362**	0.185
Residual renal Kt/V	-0.372**	-0.074	-0.210	-0.015
Total Ccr	-0.476**	-0.050	-0.351**	-0.103
Peritoneal Ccr	0.226	0.077	0.325**	0.191
Residual renal Ccr	-0.515**	-0.071	-0.430**	-0.156
Residual renal eGFR	-0.495**	-0.077	-0.431**	-0.159
WBC	0.149	0.141	0.106	0.181
Hb	0.079	0.099	-0.116	-0.070
PLT	-0.051	0.140	-0.077	0.094
TP	0.328**	-0.009	0.040	-0.014
Albumin	0.299*	0.112	0.083	0.112
AST	-0.091	-0.200	-0.187	-0.264*
ALT	0.083	-0.030	-0.120	-0.105
TB	0.108	-0.107	0.107	-0.084
CRP	-0.113	-0.204	-0.108	-0.161

PD: Peritoneal dialysis; IS: Indoxyl sulfate; PCS: *p*-Cresyl sulfate; Kt/V: Urea clearance index; Ccr: Creatinine clearance rate; eGFR: Estimated glomerular filtration rate; WBC: White blood cell; Hb: Hemoglobin; PLT: Platelet; TP: Total protein; AST: Aspartate aminotransferase; ALT: Alanine aminotransferase; TB: Total bilirubin; CRP: C-reactive protein. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

筛选单因素相关性研究中 $P < 0.3$ 的因素为自变量, 采用逐步线性回归方法进行分析, 结果(表 6)显示: 血清总 IS 与游离 IS、总 Ccr、总蛋白独立相关 ($P < 0.01$); 总 PCS 与总 IS、游离 IS、游离 PCS 独立

相关 ($P < 0.01$); 血清游离 IS 与总 IS、总 PCS、游离 PCS、腹膜 Kt/V 独立相关 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 血清游离 PCS 与总 IS、总 PCS、游离 IS 独立相关 ($P < 0.01$)。

表 6 以血清 IS 和 PCS 为因变量的多元线性回归分析

Tab 6 Multivariable linear regression analysis of serum IS and PCS as dependent variables

Variable	Total IS			Total PCS			Free IS			Free PCS		
	β	β'	<i>P</i> value	β	β'	<i>P</i> value	β	β'	<i>P</i> value	β	β'	<i>P</i> value
Total IS				0.389	0.316	0.008	0.056	0.527	<0.001	-0.031	-0.275	0.003
Total PCS							0.704	0.683	<0.001	0.055	0.609	<0.001
Free IS	5.920	0.631	<0.001	-6.870	-0.638	<0.001				0.682	0.702	<0.001
Free PCS				0.772	0.972	<0.001	-0.305	-0.382	<0.001			
Peritoneal Kt/V							0.451	0.141	0.023			
Total Ccr	-0.086	-0.220	0.006									
TP	0.369	0.275	<0.001									

Take the variables that $P < 0.3$ in the simple linear regression analysis as candidates, multivariable linear regression analysis has been done. Then we adopted stepwise regression, taking $P < 0.05$ as inclusion criteria and $P > 0.10$ as exclusion criteria. β : Unstandardized coefficients; β' : Standardized coefficients. IS: Indoxyl sulfate; PCS: *p*-Cresyl sulfate; Kt/V: Urea clearance index; Ccr: Creatinine clearance rate; TP: Total protein

3 讨论

肾脏病患者机体内的代谢废物不能经尿液正常清除而在体内滞留,滞留的成分中引起尿毒症症状的物质称为尿毒症毒素。根据分子的大小及物理化学性质可将尿毒症毒素分为3类^[4]:(1)小分子水溶性毒素如肌酐、尿素等,相对分子质量 <500 ,透析时容易被清除;(2)中分子毒素如 β_2 -微球蛋白、瘦素等,相对分子质量 ≥ 500 ,部分可以通过腹膜透析和高通量血液透析清除;(3)PBT,大部分为与蛋白结合的小分子毒素如IS、PCS等,由于和蛋白结合率高,难以通过传统透析清除。随着研究的深入以及实验技术的发展,越来越多的研究表明PBT直接或间接地对心、脑、肾等重要脏器造成严重损害^[1-2]。PBT通过影响血管内皮功能^[5]、增强氧化应激反应^[6],促进血管平滑肌细胞增殖,诱导肌成纤维细胞转化为成骨细胞,导致大动脉血管增厚和钙化^[7]。此外,PBT还可加速肾脏纤维化,影响骨矿物质代谢,产生胰岛素抵抗等一系列危害^[8]。PD缓慢持续的清除作用在保护残余肾功能、提高患者生活质量方面优势明显。本研究主要证实PD患者血清IS、PCS浓度较健康人群升高,并对其影响因素进行分析。

3.1 PD患者血清IS、PCS浓度升高 食物中的色氨酸、酪氨酸和苯丙氨酸等经肠道细菌的代谢产生吲哚和对甲酚^[9-10],在肠道上皮或者肝脏中硫酸化,成为IS和PCS。肾功能正常时,IS和PCS从肾脏排泄。患者肾功能受损时,PD并不能有效清除体内IS和PCS,导致其在体内蓄积,因此PD患者血清IS和PCS水平远高于健康志愿者。比较残肾功能在清除PBT中的作用,结果显示无残肾功能患者血清IS浓度较有残肾功能患者升高,提示残肾功能对降低血清IS浓度起到重要作用。有研究证实高浓度血清IS可加速残肾功能的丢失^[9],而残肾功能丢失进一步提高血清IS浓度,两者呈相互促进的恶性循环,导致患者预后不良。降低血清PBT有可能延缓肾功能的丧失,对于PD患者意义重大。

研究报道eGFR为 $4\text{ mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$ 的PD患者,残肾PCS清除率占总PCS清除率的 $2/3$ 以上^[11]。理论上随着残肾功能下降,残肾对PCS清除率降低,血清PCS水平随之上升,然而本研究中血清PCS浓度在有或无残肾功能患者中并无明显

差异。Lee等^[12]的研究获得相似的结果,即无残肾功能和有残肾功能的PD患者血PCS浓度无明显差异,但是作者并未对此现象进行讨论。Pham等^[13]也曾有类似报道,无尿的PD患者PCS清除率虽然下降,但患者血液中PCS浓度却未见明显上升,作者猜想可能与无尿患者肠道内的对甲酚产生减少有关,也有可能是机体存在某种调节或者平衡机制抑制了PCS浓度的增加。我们猜想此现象可能与PCS浓度升高后抑制肠道上皮吸收并硫酸化对甲酚有关,但具体原因还有待进一步探索。

3.2 PD患者血清IS、PCS相关影响因素分析 本研究发现血清总IS与游离IS、血清总PCS与游离PCS密切相关,游离IS和PCS约占总IS和PCS的10%,与之前研究^[12-14]结果相似。

当白蛋白浓度升高时,与白蛋白结合的IS浓度可能也随之升高,所以总IS浓度与白蛋白浓度呈正相关;另一方面由于IS是由蛋白中的氨基酸在肠道内代谢产生,当患者膳食摄入蛋白含量增加时,血液中白蛋白和IS水平可能同时升高^[15];PD患者随着残肾功能减退尿中蛋白漏出可能减少,与此同时,残肾对IS清除率也减少^[14],从而导致白蛋白与IS呈正相关。以上猜测认为白蛋白可能是血清总IS的独立影响因素,但具体机制仍需进一步研究。值得注意的是,白蛋白浓度与IS浓度对于患者预后的意义相反^[16],两者之间是否有某个平衡点可使患者获益最大目前仍不清楚。

本实验中血清总IS与血肌酐呈正相关,而与残肾Kt/V、残肾Ccr、残肾eGFR、24h尿量呈负相关,说明残肾功能对于降低血清IS意义重大。而血清总PCS与腹透充分性及残肾功能并未显示相关,猜想可能有以下几个原因:(1)由于PCS前体对甲酚是由肠道上皮吸收并进行硫酸化,当残肾功能丧失时,可能通过抑制肠道硫酸化对甲酚或吸收入血抑制PCS浓度升高;(2)IS和PCS在血液中竞争性结合白蛋白,当IS持续升高时抑制了PCS与蛋白结合,两者之间可能存在某种平衡。游离IS由于相对分子质量小,可通过腹膜清除^[17],因此游离IS与腹膜Kt/V呈正相关。IS和PCS与年龄、性别、血红蛋白、CRP等未显示明显的相关性。

综上,PD患者的血清IS和PCS较健康志愿者升高,差异均有统计学意义。PD患者血清IS水平与患者残肾功能呈负相关,而与年龄、性别和CRP

无明显相关性,提示保护残肾功能有利于 PD 患者清除血清中的 IS。

[参考文献]

- [1] ADIJIANG A, GOTO S, URAMOTO S, NISHIJIMA F, NIWA T. Indoxyl sulphate promotes aortic calcification with expression of osteoblast-specific proteins in hypertensive rats [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23: 1892-1901.
- [2] BARRETO F C, BARRETO D V, LIABEUF S, MEERT N, GLORIEUX G, TEMMAR M, et al. Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4: 1551-1558.
- [3] SHU C, CHEN X, XIA T, ZHANG F, GAO S, CHEN W. LC-MS/MS method for simultaneous determination of serum *p*-cresyl sulfate and indoxyl sulfate in patients undergoing peritoneal dialysis [J]. *Biomed Chromatogr*, 2016, 30: 1782-1788.
- [4] VANHOLDER R, DE SMET R, GLORIEUX G, ARGILÉS A, BAURMEISTER U, BRUNET P, et al; European Uremic Toxin Work Group (EUTox). Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability [J]. *Kidney Int*, 2003, 63: 1934-1943.
- [5] HELLER A, WESTPHAL S E, BARTSCH P, HAASE M, MERTENS P R. Chronic kidney disease is associated with high abdominal incisional hernia rates and wound healing disturbances [J]. *Int Urol Nephrol*, 2014, 46: 1175-1181.
- [6] WATANABE H, MIYAMOTO Y, ENOKI Y, ISHIMA Y, KADOWAKI D, KOTANI S, et al. *p*-Cresyl sulfate, a uremic toxin, causes vascular endothelial and smooth muscle cell damages by inducing oxidative stress [J/OL]. *Pharmacol Res Perspect*, 2015, 3: e00092. doi: 10.1002/prp2.92.
- [7] DOU L, JOURDE-CHICHE N, FAURE V, CERINI C, BERLAND Y, DIGNATGEOGE F, et al. The uremic solute indoxyl sulfate induces oxidative stress in endothelial cells [J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5: 1302-1308.
- [8] SUN C Y, HSU H H, WU M S. *p*-Cresol sulfate and indoxyl sulfate induce similar cellular inflammatory gene expressions in cultured proximal renal tubular cells [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28: 70-78.
- [9] NIWA T, ISE M. Indoxyl sulfate, a circulating uremic toxin, stimulates the progression of glomerular sclerosis [J]. *J Lab Clin Med*, 1994, 124: 96-104.
- [10] WING M R, PATEL S S, RAMEZANI A, RAJ D S. Gut microbiome in chronic kidney disease [J]. *Exp Physiol*, 2016, 101: 471-477.
- [11] BAMMENS B, EVENEPOEL P, VERBEKE K, VANRENTERGHEM Y. Removal of middle molecules and protein-bound solutes by peritoneal dialysis and relation with uremic symptoms [J]. *Kidney Int*, 2003, 64: 2238-2243.
- [12] LEE C T, KUO C C, CHEN Y M, HSU C Y, LEE W C, TSAI Y C, et al. Factors associated with blood concentrations of indoxyl sulfate and *p*-cresol in patients undergoing peritoneal dialysis [J]. *Perit Dial Int*, 2010, 30: 456-463.
- [13] PHAM N M, RECHT N S, HOSTETTER T H, MEYER T W. Removal of the protein-bound solutes indican and *p*-cresol sulfate by peritoneal dialysis [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3: 85-90.
- [14] LIN C J, PAN C F, CHUANG C K, LIU H L, SUN F J, WANG T J, et al. Gastrointestinal-related uremic toxins in peritoneal dialysis: a pilot study with a 5-year follow-up [J]. *Arch Med Res*, 2013, 44: 535-541.
- [15] ROSSI M, JOHNSON D W, XU H, CARRERO J J, PASCOE E, FRENCH C, et al. Dietary protein-fiber ratio associates with circulating levels of indoxyl sulfate and *p*-cresyl sulfate in chronic kidney disease patients [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2015, 25: 860-865.
- [16] UNSAL A, KOC Y, BASTURK T, SAKACI T, AHBAP E, SINANGIL A, et al. Clinical outcomes and mortality in peritoneal dialysis patients; a 10-year retrospective analysis in a single center [J]. *Clin Nephrol*, 2013, 80: 270-279.
- [17] VIAENE L, MEIJERS B K, BAMMENS B, VANRENTERGHEM Y, EVENEPOEL P. Serum concentrations of *p*-cresyl sulfate and indoxyl sulfate, but not inflammatory markers, increase in incident peritoneal dialysis patients in parallel with loss of residual renal function [J]. *Perit Dial Int*, 2014, 34: 71-78.