

# 尿毒素吸附劑 (AST-120) 於慢性腎臟病治療的多重角色

劉文治<sup>1,2,3</sup> 盧國城<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> 台北醫學大學

<sup>2</sup> 永和耕莘醫院 內科部

<sup>3</sup> 耕莘健康管理專科學校

<sup>4</sup> 耕莘醫院 腎臟科

<sup>5</sup> 輔仁大學 醫學院

## 摘要

慢性腎臟病患者腎功能的惡化和尿毒素息息相關，尿毒素能誘發炎症反應與增加氧化壓力，而促使腎絲球的硬化與間質的纖維化，更加重腎功能的衰退。研究發現尿毒素中硫酸吲哚酚 (Indoxyl sulfate; IS)，對硫甲酚 (P-cresol or p-cresyl sulfate; PCS) 對於慢性腎臟病患者腎功能的惡化及預後不良，有著重要的影響。硫酸吲哚酚及對硫甲酚為親蛋白質的尿毒素，能與血清白蛋白結合，因此經由血液透析也無法有效地清除。AST-120 是一種口服的尿毒素吸附劑，可在腸道中吸附胺基酸代謝所產生硫酸吲哚酚及對硫甲酚的前驅物，減少尿毒素在慢性腎病患者體內的堆積，延緩慢性腎臟病患者病程的進展。本文除探討硫酸吲哚酚或對硫甲酚等尿毒素對身體所產生病理傷害外，並討論 AST-120 在慢性腎臟病患者治療上所扮演的角色。

**關鍵詞：**慢性腎臟病 (Chronic kidney disease)

硫酸吲哚酚 (Indoxyl sulfate)

對硫甲酚 (P-cresyl sulfate)

尿毒素吸附劑 (AST-120)

## 前言

慢性腎臟病為一種尿毒素排除功能逐漸喪失的疾病，隨著病程的進展，最後將導致損傷的腎臟無法排出尿毒素，此時稱為末期的慢性腎臟病 (End-Stage Renal Disease; ESRD)<sup>1</sup>。慢性腎臟病患者，由於腎絲球過濾率的下降，直接或間接導致各種尿毒素堆積在身體內，而產生尿毒症。因此尿毒症是指腎臟在逐漸衰竭的同時，伴有多項血液生化指標異常及生理功能惡化的

狀況，造成臨床上複雜且變化多端的病症<sup>2,3</sup>。尿毒素依其生化特性及物理性質，可以分成三類，第一類、水溶性非蛋白質結合的小分子化合物，如：尿素 (Urea)、肌酸酐 (creatinine)；第二類、可與蛋白質結合的小分子化合物，如：硫酸吲哚酚 (Indoxyl sulfate; IS)，對硫甲酚 (P-cresol or p-cresyl sulfate; PCS)，酚類 (phenols)；第三類、較大或稱為中分子化合物，如：β<sub>2</sub>-微球蛋白 (beta<sub>2</sub>-microglobulin)。在諸多尿毒素中，硫酸吲哚酚和對硫甲酚，可加重腎臟惡化、導致心臟

血管系統損害及骨骼異常。因此，減緩或預防慢性腎臟病惡化的治療方式，除了控制導致慢性腎臟病的其他病因（如：高血壓、糖尿病等），以及利用腎素-血管張力素-醛固酮系統 (renin-angiotensin-aldosterone system; RAA system) 的拮抗劑，以緩解蛋白尿和腎絲球、腎臟間質的纖維化<sup>4</sup>，另還可考慮使用尿毒素吸附劑 (AST-120) 來吸附腸道中因代謝氨基酸所產生的硫酸吲哚酚和對硫甲酚的前驅物，減少此二種物質進入體內的機會，而減輕尿毒素所引發的症狀。

## 硫酸吲哚酚、對硫甲酚的病理生理學

### 一、硫酸吲哚酚、對硫甲酚的代謝

硫酸吲哚酚是一種親蛋白質的尿毒性物質，為食物內色胺酸 (tryptophan) 經過腸道菌種（主要為大腸桿菌）的代謝，產生吲哚 (indole)，經由腸道吸收後，再隨血液循環至肝臟，在肝臟時，吲哚透過羥基化及硫酸化後，形成硫酸吲哚酚進入血液中。當腎臟功能正常時，血清硫酸吲哚酚藉由近曲腎小管細胞基底膜 (basolateral membrane) 的有機陰離子傳輸器 1 (organic anion transporter 1; OAT1) 及有機陰離子傳輸器 3 (organic anion transporter 3; OAT3) 進入腎小管細胞，再藉由頂膜 (Apical membrane) 的有機陰離子傳輸器 4 (organic anion transporter 4; OAT4) 離開腎小管細胞，排出至尿液中<sup>5</sup>。慢性腎臟病時，因清除硫酸吲哚酚的能力下降及慢性發炎反應，將導致其血清濃度的上升，而體內高濃度的硫酸吲哚酚將增加氧化壓力，並促使游離自由基的產生，提升細胞發炎基因的表現<sup>6</sup>。血清中 90% 的硫酸吲哚酚能與蛋白質結合，因此血液透析的方式不容易將此尿毒素除去。

另一種尿毒素：對硫甲酚，也能與蛋白質高度結合，為酪胺酸 (tyrosine) 及苯丙胺酸 (phenylalanine) 經過腸道菌種代謝所形成，正常情況下，也是由腎臟排出體外<sup>7</sup>。酪胺酸及苯丙胺酸是人體的必需胺基酸，存在肉類、乳製品、蛋、大豆製品及堅果類等富含蛋白質的食物中。已有實驗證明，對硫甲酚濃度的高低和臨床疾病癒後的指標息息相關，癒後指標包括住院率（特別是指感染造成的住院機率）<sup>8</sup>、尿毒症的臨床症

狀<sup>9</sup>、死亡率<sup>10</sup>、和心血管疾病<sup>11,12</sup>。在慢性腎臟病第 2-4 期的患者<sup>13</sup>，也發現對硫甲酚濃度明顯的上升，與心臟血管疾病預後有相關性<sup>14,15</sup>。

### 二、硫酸吲哚酚、對硫甲酚的致病機轉（見圖一）

#### （一）硫酸吲哚酚、對硫甲酚誘發氧化壓力

當硫酸吲哚酚經過有機陰離子傳輸器 1 或有機陰離子傳輸器 3 進入腎小管細胞後，刺激纖維化細胞激素產生轉型生長因子 - $\beta$ 1 (transforming growth factor-beta 1; TGF- $\beta$ 1)；亦在腎小管細胞和腎絲球間質細胞 (glomerular mesangial cell) 產生自由基，引發氧化壓力，加強細胞激素和發炎反應的表現<sup>6</sup>，造成細胞損傷<sup>16</sup>。自由基能增強細胞核因子 kappa-B (nuclear factor kappa B; NF- $\kappa$ B) 和金屬蛋白酶組織拮抗劑 -1 (tissue inhibitor of metalloproteinases-1; TIMP-1) 的活性，提升胞漿素原活化拮抗劑 -1 (plasminogen activator inhibitor-1; PAI-1) 的表現<sup>17,18</sup>。此外，自由基能造成間質細胞成為氧化還原狀態 (redox status)，而活化促分裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases) 和助長細胞的增生<sup>16</sup>；在尿毒症的老鼠亦證明，注射硫酸吲哚酚後，將減少其腎臟的超氧自由基清除活性 (superoxide scavenging activity)，最終造成腎臟間質纖維化及腎絲球硬化<sup>19</sup>，使尿毒素更不易排出，加速腎臟的惡化。（見圖一）

#### （二）硫酸吲哚酚、對硫甲酚降低一氧化氮的合成

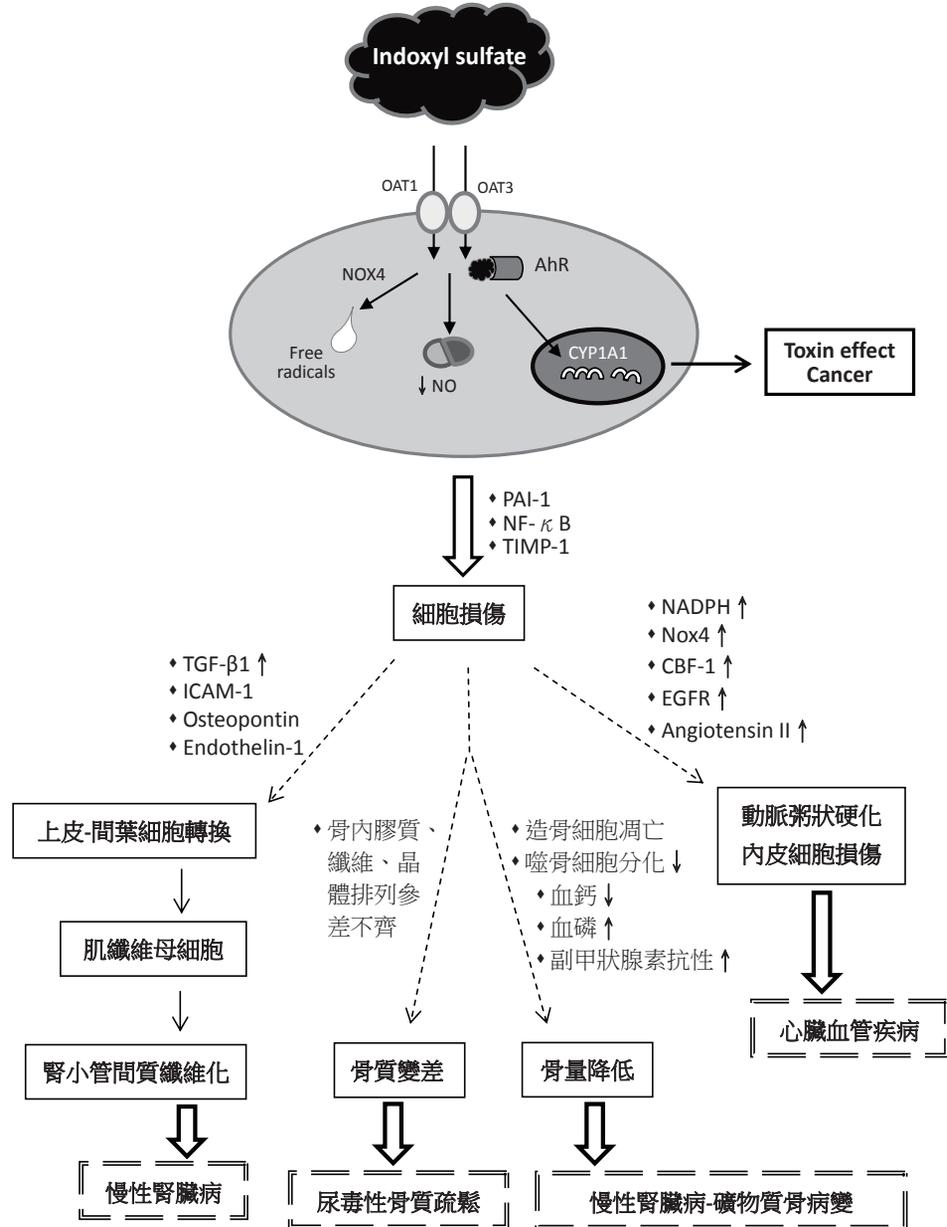
實驗發現，以硫酸吲哚酚刺激人類臍帶血管內皮細胞後，可改變細胞之間的緊密連接 (tight junction)，減弱內皮細胞一氧化氮合成酶 (endothelial nitric oxide synthase; eNOS) 和血管內皮細胞鈣粘蛋白 (Vascular endothelial-cadherin; VE-cadherin) 的表現<sup>20</sup>。另外發現，硫酸吲哚酚刺激細胞的時間越久，細胞增生的能力越差，細胞老化的程度越嚴重，因而降低細胞產生一氧化氮 (Nitric Oxide) 的能力，造成細胞許多不良的影響<sup>21</sup>。

#### （三）硫酸吲哚酚、對硫甲酚活化芳香烴受體

當硫酸吲哚酚進入細胞，和細胞內芳香烴受體 (Aryl hydrocarbon Receptor; AhR) 結合後，進入細胞核影響去氧核糖核酸 (DNA)；

芳香烴受體本身也是戴奧辛 (dioxin) 或 TCDD (Tetrachlorodibenzo-p-dioxin) 的受體，由小鼠實驗得知，當硫酸吡啶酚和芳香烴受體結合進入細胞核內，還會影響細胞色素 P450 (cytochrome P450; CYP 450)，特別在毒性環境下，增加其細胞色素 P450 的 CYP1A1 (Cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 1)，把多種毒素

代謝成造成癌症的物質<sup>22,23</sup>。另外，當 CYP1A1 被誘發後，還會代謝各種多環芳烴 (Polycyclic aromatic hydrocarbons; PAHs) 成為有毒的反應物<sup>24</sup>。硫酸吡啶酚亦會增加芳香烴受體的活性，而增加芳香烴受體表現所造成的傷害<sup>25</sup>，所以囤積在慢性腎臟患者體內的硫酸吡啶酚，如同於戴奧辛堆積在一般人的體內。



PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1; EGFR: epidermal growth factor receptor; TIMP-1: tissue inhibitor of metalloproteinases-1; NF-κB: nuclear factor kappa B; NADPH: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; CBF-1: core binding factor 1; ICAM-1: intercellular adhesion molecule-1

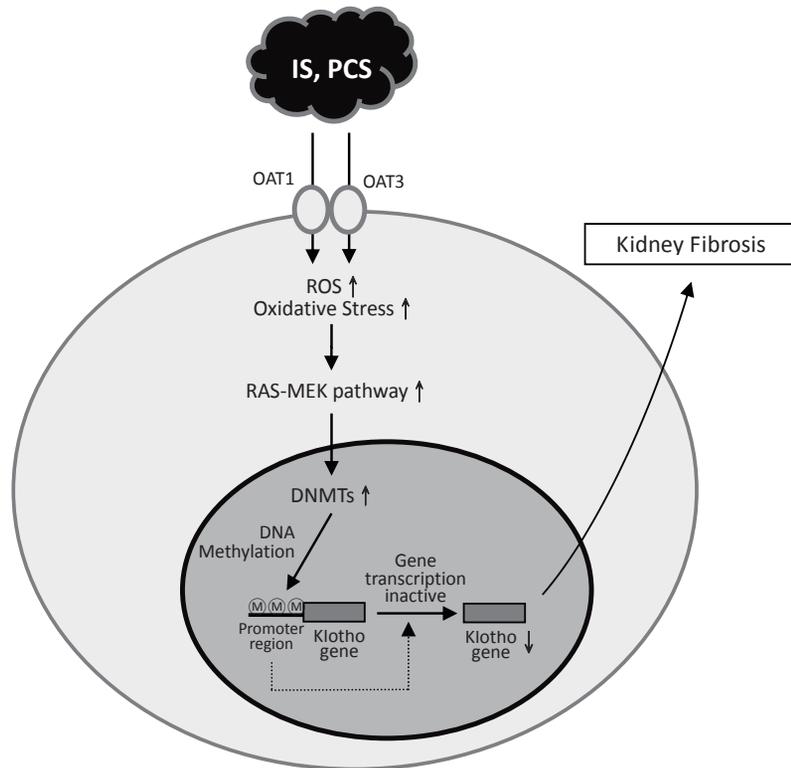
圖一：硫酸吡啶酚的致病機轉。

(四) 尿毒素對表基因 (epigenetics) 之影響

目前對於尿毒素的研究，大多著重於基因的表現型 (phenotype)，只有少數的實驗對分子生物學的影響，特別是表基因 (epigenetics) 的機轉有所探討。慢性腎臟病造成的發炎反應、氧化壓力、尿毒素等，能使 DNA 甲基化而影響表基因 (epigenetic)，並導致腎臟功能持續的損壞<sup>26</sup>。Stenvinkel 等學者亦證明慢性腎臟病患者發炎反應和 DNA 甲基化之間有著相關聯性<sup>27</sup>。DNA 甲基轉化蛋白酶 (DNA methyltransferase; DNMT)，是調控 DNA 甲基化的重要酵素<sup>28</sup>。Sun 等人在體外 (in vitro) 實驗中發現，硫酸吡啶酚和對硫甲酚可增加 DNMT 1、3a、和 3b 的表現<sup>26</sup>，其中數量最多的 DNMT 1 是哺乳動物 DNA 甲基化的關鍵因素<sup>28,29</sup>，因此 DNA 甲基化即是一種表基因的表現。

近期文獻指出，當腎功能持續惡化，尿毒素過量所誘發的氧化壓力，能引起 DNA 甲基轉化蛋白酶的表現增強，使 Klotho 基因高

度甲基化，最終導致 Klotho 基因的選擇性剪接 (alternative splicing)，而失去生理上功能<sup>30</sup>。Klotho 本身為 FGF-23 接受體的共受體 (co-receptor)。雖然目前尚未十分清楚 Klotho 的生理功能，有文獻指出，Klotho 不但是腎臟的保護因子<sup>31</sup>，並且在抗老化、礦物質代謝和維生素 D 代謝上有重要的角色<sup>30</sup>。Klotho 是一種跨膜性蛋白，主要分布在腎臟、心臟和副甲狀腺體。在轉基因小鼠的實驗中發現，將 Klotho 的基因過度表現，其腎臟功能較佳，且鈣化較少<sup>32</sup>。另外，Klotho 作用在轉型生長因子 β (Transforming Growth Factor β; TGF-β) 而抑制胰島素樣生長因子 -1 (insulin-like growth factor-1; IGF-1) 信號傳導的途徑，如此可降低腎臟纖維化的作用<sup>33</sup>。研究發現硫酸吡啶酚和對硫甲可經由 Ras-MEK 路徑，加強 DNMT 的表現，並進而促使 Klotho 基因的甲基化，使腎功能更加的惡化 (見圖二)<sup>30</sup>。另實驗亦發現，如使用 DNMT 抑制劑 (decitabine; 5-aza-2'-deoxycytidine) 可減少 Klotho



DNMTs: DNA methyltransferase

ROS: Reactive oxygen species

圖二：尿毒素對表基因 (epigenetics) 之影響。

基因的高度甲基化，因而能恢復 Klotho 的正常生理功能<sup>34</sup>。

## 尿毒素對身體器官的影響

### 一、尿毒素對於腎臟的傷害

血清尿酸吡啶的濃度，會隨著腎功能變差而上升，在腎臟功能正常時，尿酸吡啶濃度為 0 mg/dL，當血清肌酸酐到達 3.0 mg/dL，尿酸吡啶濃度將超過 0.8-1.0 mg/dL<sup>35</sup>，所以在慢性腎臟病時，尿酸吡啶的濃度和腎臟病的嚴重程度，有明顯的正相關性<sup>2</sup>。當腎小管細胞受損時，將釋放轉型生長因子 -β1 和細胞間黏附分子 -1 (intercellular adhesion molecule-1)、單核細胞趨化蛋白 -1 (monocyte chemoattractant protein-1)、骨橋蛋白 (osteopontin)、內皮素 -1 (endothelin-1) 等的趨化因子 (chemokines)，這些趨化因子促使巨噬細胞增生並分泌轉型生長因子 -β1<sup>19</sup>。轉型生長因子 -β1 將刺激金屬蛋白酶組織拮抗劑 -1 和膠原的產生。受損的腎小管細胞藉著上皮 - 間葉細胞轉換 (epithelial-to-mesenchymal transition; EMT)<sup>36</sup>，變性成為肌纖維母細胞 (myofibroblasts)，形成間質的纖維化；因此，堆積在體內的尿酸吡啶，能夠促使腎小管細胞的損傷，引起間質的纖維化<sup>19</sup>。

另外，在老鼠腎小管細胞，發現尿酸吡啶和對硫甲酚亦會活化腎素 - 血管張力素 - 醛固酮系統<sup>37</sup>，尿酸吡啶讓腎素、血管張力素 2 的第一型受體 (angiotensin II, type I receptor-associated protein; AT1 receptor)、血管張力素原 (angiotensinogen) 的活性都增強，造成局部的腎素 - 血管張力素 - 醛固酮系統活性增加，且減少血管張力素 2 的第二型受體 (AT2 receptor) 數目，而降低其血管舒張的作用。

在臨床觀察研究發現，慢性腎臟病患者如果血液中含較高濃度的尿毒素，其累積腎臟存活率 (cumulative renal survival) 將明顯低於尿毒素濃度較低的患者。如此可知，尿毒素對於腎臟的危害有重大影響<sup>38</sup>。

### 二、尿毒素對於心臟血管系統的傷害

由體外實驗得知，尿酸吡啶在慢性腎臟

病患者的內皮細胞和血管平滑肌細胞的功能障礙上，扮演著重要角色。更進一步發現，血清中尿酸吡啶的濃度和戊糖 (pentosidine) 及高密度脂蛋白膽固醇 (high-density lipoprotein cholesterol) 有關，這些是血液透析患者動脈粥狀硬化的危險因子<sup>39</sup>，因此，尿酸吡啶可能涉及動脈粥狀硬化的病理機轉。尿酸吡啶在血管平滑肌細胞，可以強化尼古丁酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; NADPH) 氧化酶 (oxidase)，如 Nox4 的作用，而引發自由基的超氧化 (superoxide) 過程，並且也增加核心結合因子 -1 (core binding factor 1)、鹼性磷酸酶 (Alkaline Phosphate; ALP)、骨橋蛋白等造骨蛋白的表現<sup>40</sup>。Nox4 本身源自 NADPH 氧化酶的自由基，是引起人類主動脈平滑肌細胞轉變成類造骨細胞的重要因素。

另有實驗證明，尿酸吡啶在血管平滑肌細胞可藉著增強表皮生長因子受體 (epidermal growth factor receptor; EGFR) 磷酸化的表現，而加強血管張力素 2 (angiotensin II) 的訊息<sup>41</sup>；此實驗亦發現，尿酸吡啶和血管張力素 2 具有協同效應，都可增加血管平滑肌上的表皮生長因子受體，而增強細胞移行作用和細胞外信號調節酶 (extracellular signal-regulated kinases; ERK) 的活性<sup>41</sup>，促使慢性腎臟病患者的血管易有動脈血管粥狀硬化的傾向。從高血壓老鼠也發現，尿酸吡啶因為具有造骨細胞蛋白質的特性，可促使主動脈的鈣化和主動脈壁增厚<sup>40,42</sup>。

已有實驗證明尿酸吡啶在細胞內，經由有機陰離子傳輸器 3 / 芳香烴受體 / 訊號傳感及轉錄活化劑 3 的路徑 (OAT3 / AhR / Stat3 pathway; Signal Transducer And Activator Of Transcription 3)，減少血管張力素 1-7 的 Mas 受體數目，Mas 具有降血壓、抗發炎等效果，能夠與血管張力素 2 的作用相抗衡，所以尿酸吡啶的堆積會增強血管張力素 2 的效應，讓腎素 - 血管張力素 - 醛固酮系統的作用變得更強烈<sup>43</sup>，進而加重血管的鈣化。

此外，胎球蛋白 -A (fetuin-A) 也是一種和血管鈣化有關的因子，因為胎球蛋白 -A 和鈣結合可形成一種膠體物質 (colloid)，此物質具有保護

血管不至於產生鈣化，所以胎球蛋白 -A 和血管鈣化呈現負相關。而有研究發現，硫酸吡啶酚會造成胎球蛋白 -A 濃度下降，加重血管鈣化<sup>44</sup>；有趣的是，硫酸吡啶酚可經由芳香烴受體而減少胎球蛋白 -A 的產生，因此，如果加入芳香烴受體拮抗劑後，再給予硫酸吡啶酚，胎球蛋白 -A 的濃度並沒有降低，顯示硫酸吡啶酚減少胎球蛋白 -A 濃度的作用，可能和芳香烴受體的活性有關<sup>44</sup>。

在心率方面，由於尿毒素將激發甲基轉移酶 (Methyltransferase) 的活性，增加 Klotho 基因的甲基化，降低血液中 klotho 的表現，破壞血管平滑肌細胞、血管內皮細胞和心臟肌肉細胞，而影響心臟竇房結功能<sup>45</sup>。

### 三、尿毒素對內皮細胞的傷害

由於硫酸吡啶酚經由 NADPH 氧化酶的 Nox4 產生自由基後，降低一氧化氮的產生，而引起人類血管內皮細胞超氧化作用的可能性<sup>46</sup>。另有實驗發現硫酸吡啶酚刺激脂肪細胞後，能增加脂肪的氧化，釋放更多的氧游離基，使動脈更易粥狀硬化<sup>47</sup>，動脈粥狀硬化亦會傷害血管內皮細胞，進而造成血管平滑肌細胞受傷，所以不僅是發生動脈粥狀硬化，也形成動脈硬化 (arteriosclerosis)<sup>42</sup>。硫酸吡啶酚能夠刺激內皮細胞膜及白血球細胞膜上分泌的組織因子 (tissue factor)，組織因子和血栓的形成有關；小鼠動物實驗發現，給予硫酸吡啶酚後，若再給予芳香烴受體的拮抗劑，組織因子明顯減少。如果進一步把芳香烴受體阻斷 (knockdown) 後，將會使組織因子因泛素化 (ubiquitinate) 和不穩定 (destabilize) 的作用而減少，可抑制硫酸吡啶酚所造成的血管堵塞<sup>25</sup>。

### 四、尿毒素對骨骼的影響

#### (一) 尿毒素減少骨量

尿毒素對慢性腎臟病患者骨骼的影響甚鉅，硫酸吡啶酚可削弱造骨細胞的活性，促使造骨細胞的凋亡。在動物實驗中，以硫酸吡啶酚培養造骨細胞，可發現鹼性磷酸酶、黏骨素 (osteonectin)、膠原質 -1(collagen-1) 的下降，足

見硫酸吡啶酚可抑制造骨細胞分化的功能<sup>48</sup>；尿毒素也阻止噬骨細胞的分化與成熟，降低骨骼再吸收的功能，所以尿毒素同時抑制造骨細胞及噬骨細胞<sup>49</sup>。硫酸吡啶酚也會減少副甲狀腺素的受體，阻礙副甲狀腺素刺激造骨細胞產生 cAMP，鈍化副甲狀腺素對骨骼的作用<sup>50</sup>，因而慢性腎臟病初期的骨骼置換率，呈現偏低的情況。

但是當患者腎臟功能越來越差，持續的血磷升高、血鈣降低、活性維生素 D 減量，將刺激副甲狀腺功能亢進，並助長發炎反應，增強噬骨細胞的活性，骨骼再吸收的功能超過骨骼形成的功能，此時，骨骼呈現高置換率的狀態，骨骼釋放出大量的鈣與磷，因而骨量 (bone mineral density; BMD) 下降，呈現骨質疏鬆，此時，軟組織及血管易出現骨化現象。從分析骨量的動物實驗知道，在骨骼置換率過高時，骨量可在短時間 (8 週) 內，立即下降<sup>51</sup>。在臨床上，為治療副甲狀腺功能亢進，使用內科藥物或外科手術把副甲狀腺摘除，此時雖可降低骨骼置換率，但是低骨置換率導致造骨功能不彰，鈣和磷仍然無法進入骨骼細胞內，依舊是骨骼再吸收的功能大於骨骼形成的功能，所以慢性腎臟病不論是副甲狀腺功能過高或過低，都是面臨著骨骼礦物質流失，骨量偏低，但應該分別針對高骨置換率或低骨置換率的骨骼，給予適當的治療<sup>52</sup>。

#### (二) 尿毒素破壞骨骼品質

慢性腎臟病患者常伴隨有骨質疏鬆問題，依照世界衛生組織 (World Health Organization; WHO) 的定義：骨質疏鬆是以雙能 X 線骨密度器 (Dual-energy X-ray absorptiometry; DXA) 檢測骨量，低於正常人的標準差 (T-score) 2.5 或以下者<sup>53</sup>。簡言之，骨質疏鬆就是骨骼強度降低，併有骨骼耐受力減少<sup>53</sup>。事實上，骨骼的強度不僅是由骨量的高低決定，還要參考骨骼品質 (quality) 的好壞，但在臨床上，容易把骨質疏鬆的焦點放在骨量，一般都認為加強骨量後，能改善骨骼強度，卻疏忽骨骼的品質<sup>54,55</sup>。所以，常看到骨量正常的初期慢性腎臟病患者，雖尚未出現慢性腎臟病合併骨骼礦物質病變 (CKD-Mineral Bone Disorder; CKD-MBD)，如：低血鈣、高血磷、血管鈣化等相關的身體系統變化

或生化標記改變之前，仍然會發生骨折<sup>56</sup>。因此，這類慢性腎臟病患者的骨量雖是正常，但因尿毒素過高造成骨骼強度不夠，骨骼品質不佳的骨質疏鬆。日本學者 Fukagawa M. 提出，因為尿毒素濃度過高造成骨骼品質的損害，但骨量卻不降低的狀況，稱為尿毒性骨質疏鬆症 (uremic osteoporosis)<sup>57,58</sup> (見圖三)。至於，慢性腎臟病 - 礦物質骨病變和尿毒性骨質疏鬆症的差異，見表一。

慢性腎臟病的骨骼品質不佳，是因硫酸吡啶酚和對硫甲酚破壞骨骼內的礦物質或是蛋白質的結構，在部分腎臟摘除老鼠的模型實驗中，利用共軛雷射拉曼光譜分析儀 (confocal laser Raman spectroscopy analysis) 的不同波長光線偵測骨骼內的結構<sup>59</sup>，顯示在其骨骼內戊糖 / 基質 (pentosidine/matrix) 的比值、礦物化 / 基質 (mineral/matrix) 的比值、碳酸鹽 / 磷酸鹽 (carbonate/phosphate) 的比值，均呈現升高，且與骨骼的儲存模數 (storage modulus) 為負相關，表示其骨骼彈性減弱。骨骼結構在正常的狀況時，骨骼內膠質、纖維、晶體等的排列規則，即是生物磷灰石結晶的方向 (Biological apatite orientation; BAP) 一致性很高，代表耐受力很強，不易骨折；但是在尿毒症患者，其膠質、纖維、晶體的排列參差不齊，生物磷灰石結晶方向缺乏一致性，骨骼品質不佳，骨骼受到壓力時容易斷裂，因此骨折發生率偏高<sup>57,58</sup>。

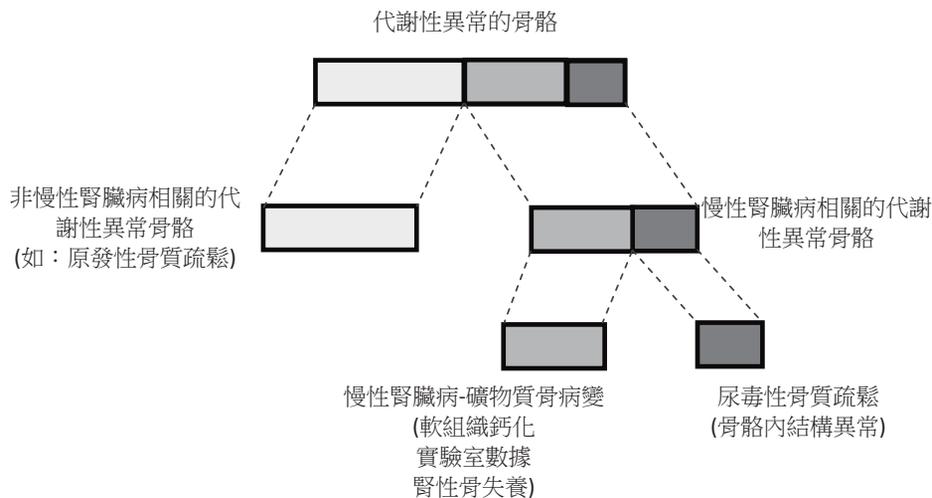
慢性腎臟病初期的骨骼病變主要是骨質的改變，且呈現低骨骼置換率，隨著慢性腎臟病的惡化，副甲狀腺素增高時，骨骼呈現高骨骼置換率，逐漸出現骨量流失，此時骨量流失對骨骼的傷害嚴重於骨質的改變<sup>60</sup>。

### 五、硫酸吡啶酚對維生素 D 合成的影響

實驗發現，初期慢性腎臟病人的硫酸吡啶酚，不影響 1 $\alpha$ - 羥化酶 (1 $\alpha$ -hydroxylase) 的作用<sup>61</sup>，但當慢性腎臟病的程度加重時，偏高的纖維母細胞生長因子 -23 (Fibroblast growth factor-23; FGF-23)，會削弱 1 $\alpha$ - 羥化酶的活性，而減少活性維生素 D 的合成。但硫酸吡啶酚，可以刺激維生素 D-24 羥化酶 (25-Hydroxyvitamin

表一：慢性腎臟病 -- 礦物質骨病變和尿毒性骨質疏鬆症的差異

疾病	表徵
慢性腎臟病 -- 礦物質骨病變 (軟組織鈣化、實驗室數據異常、腎性骨失養)	骨骼對副甲狀腺素的鈍化 造骨細胞凋亡的增加 噬骨細胞分化功能的降低 骨骼皮質變薄 骨骼置換率異常 續發性礦物化異常
尿毒性骨質疏鬆症 (與副甲狀腺素代謝無關)	骨骼內戊糖 / 基質及礦物化 / 基質比值的下降 骨骼彈性減弱 骨骼內膠質、纖維、晶體的排列不齊 骨骼內不成熟結晶物的增加 骨骼內的纖維呈現病理性交叉鏈接



圖三：代謝性異常的骨骼種類。

D-24-hydroxylase; CYP24A1) 的活性增強，引發水解 (degradation) 25-羥基維生素 D (25-Hydroxyvitamin D) 和活性維生素 D 的作用，因而減少活性維生素 D 的數量<sup>62</sup>。

## 六、尿毒素對於免疫系統的影響

硫酸吡啶酚藉由有機陰離子轉運器 3 進入 T 細胞內<sup>63</sup>，活化細胞質內芳香烴受體，使 T 細胞的分化路徑偏往與後天免疫有關的 Th17 方向進展，引起 T 細胞產生發炎作用的不良效應；因此，慢性腎臟病患者的心臟血管病變，如：內皮細胞發炎機制、氧化壓力作用等，多數因尿毒素激活芳香烴受體，與免疫系統異常產生的連串反應有關連性<sup>63</sup>。

## 尿毒素吸附劑 (AST-120) 對慢性腎臟病的益處

### 一、尿毒素吸附劑 (AST-120) 吸附尿毒素的機轉

日本於 1991 年間即已證實，AST-120 可以延緩慢性腎臟病患者 (腎絲球過濾率：20-70 mL/min) 進入血液透析的時間，並且改善尿毒症狀。韓國於 2005 年，菲律賓於 2010 年，也都認同 AST-120 的上述功能<sup>1</sup>。AST-120 是一種口服腸道球形碳吸附劑，由多孔的碳粒子組成，直徑約 0.2-0.4 mm，不溶於水和一般的有機溶劑<sup>64</sup>。AST-120 經研究證實，可吸附至少 6 種帶負電和至少 17 種帶正電的尿毒素，包括硫酸吡啶酚和對硫甲酚的前驅物<sup>65</sup>，因此減少硫酸吡啶酚和對硫甲酚的產量。臨床研究顯示，慢性腎臟病患者 (18 歲以上，肌酸酐值：3.0-6.0 mg/dL，血清硫酸吡啶酚值：≥ 0.50 mg/dL) 使用 AST-120 後，體內的硫酸吡啶酚和對硫甲酚濃度會隨 AST-120 的劑量增加而下降<sup>66,67</sup>，延緩腎臟功能惡化的速度<sup>68</sup>。它與活性炭不同，由成分均勻物質組成，且對澱粉酶 (amylase)、胃蛋白酶 (pepsin)、脂肪酶 (lipase)、胰凝乳蛋白酶 (chymotrypsin) 的吸附力都不如活性炭<sup>69</sup>。

### 二、尿毒素吸附劑 (AST-120) 對身體的多效用

#### (一) 尿毒素吸附劑 (AST-120) 降低發炎反應

慢性腎臟病患者之免疫細胞常處於激活的

狀態，且活性氧化物質 (Reactive oxygen species; ROS) 也有較強的活性反應<sup>70</sup>，因此增加誘發游離基的氧化壓力。隨著慢性腎臟病的惡化，升高的硫酸吡啶酚，導致 IFN- $\gamma$ 、IL-6 等發炎激素的增多，而穀胱甘肽 (glutathione) 等抗發炎激素的減少。此時，若是給予適當的 AST-120，降低硫酸吡啶酚所引起的免疫細胞激活作用，活性氧化物質跟著減低活性，降低氧化壓力，因而可緩解發炎反應<sup>71</sup>。

#### (二) 尿毒素吸附劑 (AST-120) 改善內皮細胞的功能

血管內皮細胞受到硫酸吡啶酚引起的氧化壓力影響，使其內皮細胞保護血管的功能喪失，並且誘發內皮細胞的衰老。一個的前瞻性研究，以 flow-mediated endothelium-dependent vasodilatation (FMD) 檢測 40 位慢性腎臟病患者內皮細胞影響血管舒張的反應時間，實驗組的患者服用 AST-120 約 24 週左右，再檢測內皮細胞舒張血管的反應時間，發現這組患者的內皮細胞舒張血管反應時間有縮短，主要因為 AST-120 降低慢性腎臟病患者硫酸吡啶酚的濃度，恢復細胞抗氧化壓力的能力，進而改善內皮細胞的功能<sup>21</sup>。

另有動物實驗，發現動物因慢性腎臟病本身造成主動脈不容易舒張，而硫酸吡啶酚等尿毒素會讓血管張力素更為增強，且內皮細胞的 ICAM-1 及 VCAM-1 表現活躍，意謂著血管內皮細胞變得更易受刺激而不穩定，血管常處於收縮狀態，不易放鬆<sup>72</sup>。在使用 AST-120 後，內皮細胞的 ICAM-1 及 VCAM-1 表現都明顯下降，代表內皮細胞的激活狀況有所改善<sup>72</sup>。

#### (三) 尿毒素吸附劑 (AST-120) 對於心臟血管系統的保護作用

以切除 5/6 腎臟的老鼠做研究，發現主動脈常有嚴重的粥狀硬化，從組織染色可見硫酸吡啶酚沉澱在主動脈壁上，給與 AST-120 後，沉澱在主動脈壁上的硫酸吡啶酚數量因而減少，且改善粥狀硬化的程度，因此知道使用 AST-120 後，可減輕血管鈣化的程度<sup>73</sup>。臨床實驗證實，慢性腎臟病第 4 期或第 5 期患者的腹主動脈鈣化指數 (aortic calcification index;

ACI)，在使用六個月的 AST-120 後，與未使用 AST-120 的患者相較下，腹主動脈鈣化指數有所改善<sup>74</sup>。另一實驗，也從切除 5/6 腎臟的老鼠，發現其心臟肌肉易有纖維化的情況，如果使用 AST-120 後，纖維化會降低<sup>75</sup>。

在動物血管彈性實驗顯示，使用 24 個月的 AST-120 後，其脈波傳導速度 (pulse wave velocity; PWV) 明顯減緩，意謂著血管彈性有所改善，並且減少頸動脈內膜中層厚度 (intima-media thickness; IMT)，因而減輕主動脈粥狀硬化的程度<sup>76</sup>。並從心肌梗塞的老鼠動物身上，發現牠們的腎臟功能也會受到傷害，可以看到心臟蛋白質，例如：轉型生長因子-β1 和腫瘤壞死因子-α (tumor necrosis factor-α; TNF-α) 等表現都會增加<sup>75,77</sup>，但當使用 AST-120 後，不僅能減低轉型生長因子-β1 和腫瘤壞死因子-α 的表現，而且組織受傷所釋放的物質，例如：膠原質-1 和金屬蛋白酶組織拮抗劑-1 也隨著下降<sup>78</sup>，代表心臟及腎臟所受的傷害已獲得改善。

利用霍氏轉換紅外光譜儀 (Fourier transform infrared spectroscopy; FTIR) 的不同波長紅外線，觀察慢性腎臟病併有心肌肥厚老鼠的心肌組織切片，檢視脂肪、胺基酸、蛋白質的改變，發現其心肌的脂肪和胺基化合物 I (Amide I) 的量呈現增加，但若使用 AST-120 後，可以降低脂肪和胺基化合物 I 的量<sup>79</sup>。

根據臨床研究，在長期血液透析病人，當血清中硫酸吡啶酚濃度越高，左心室肥大越嚴重，越易引起心臟衰竭，所以硫酸吡啶酚和心臟衰竭屬於正相關<sup>80</sup>；給在腎臟功能不佳的病人使用 AST-120，收縮壓和心跳都可改善<sup>81</sup>；另在動物實驗發現，腎臟功能不佳的老鼠，硫酸吡啶酚是促使心房顫動的因子之一，而使用 AST-120 後，心房顫動的發生率和持續時間都能降低<sup>81</sup>。

#### (四) 尿毒素吸附劑 (AST-120) 對腎功能的改善

實驗指出糖尿病腎病變患者，如果能持續保持較高的血紅素數值和較低的收縮壓，使用 AST-120 減緩腎功能惡化的效果會比較明顯<sup>82</sup>；Miyazaki 等人的實驗，證明 AST-120 可以減少慢性腎臟病老鼠的腎絲球硬化，同時也指出

AST-120 能減緩人類慢性腎臟病的惡化<sup>83</sup>。數據顯示，慢性腎臟病患者越早開始給予 AST-120，開始進入透析的時間可越延後。AST-120 除可預防腎絲球肥厚、腎臟間質纖維化、蛋白尿，保護日益嚴重的腎衰竭，也會吸收其他降低腎臟功能的可能毒素。

糖尿病腎病變患者的蛋白尿越嚴重，其進入末期腎臟病的機會越大，且因心血管疾病死亡的機會也亦大，因此糖尿病腎病變的治療，除應阻止腎功能的惡化外，更應降低蛋白尿的產生<sup>84</sup>。也有實驗指出，糖尿病腎病變初期的病患 (肌酐值小於 1.5 mg/dL，蛋白尿大於 0.5 克/天) 使用 AST-120 後，能減緩腎臟病的進展<sup>85</sup>。

#### (五) 尿毒素吸附劑 (AST-120) 減少骨骼的病變

初期慢性腎臟病患者，造骨細胞和噬骨細胞功能受到尿毒素的影響而改變，雖然此時血鈣和血磷仍維持正常，但因漸漸失去骨骼內生物磷灰石結晶方向的一致性，骨骼的品質開始改變，出現尿毒性骨質疏鬆症<sup>56</sup>，此時雖然骨量正常，卻是容易骨折。因此，在初期的慢性腎臟病，若適當地給予 AST-120 可降低硫酸吡啶酚對骨骼內礦物質的傷害，因此改善骨骼品質。隨著慢性腎臟病的惡化，當副甲狀腺素增高時，骨骼呈現高骨骼置換率，此時將產生嚴重的骨量流失<sup>60</sup>；從動物實驗知道，給予 AST-120 後，可減輕尿毒素對於副甲狀腺的影響，降低骨骼對於副甲狀腺的抗性，因而能減少造骨細胞的凋亡，並增進其活性，及有助於噬骨細胞的分化和成熟，改善骨骼置換率，增加骨量，減少骨折的發生<sup>57</sup>。

#### (六) 尿毒素吸附劑 (AST-120) 對腸胃道的功能

慢性腎臟病患者，腸胃道上皮細胞的緊密結合將會改變，因而增加硫酸吡啶酚或其他尿毒素及重金屬經由腸胃道吸收至體內，使用 AST-120 後，可增加 ZO1/occluding/claudin-1 的分泌，回復緊密結合的功能<sup>86</sup>。

#### (七) 尿毒素吸附劑 (AST-120) 幫助造血的功能

體內缺氧時，身體應會增加缺氧誘導因子 (Hypoxia Inducible Factor; HIF) 的數量，進而增加促紅血球生成素 (Erythropoietin; EPO) 的活性<sup>87</sup>。從肝細胞的細胞株 (HepG2 cell) 實

驗發現，當硫酸吡啶酚濃度過高時，硫酸吡啶酚可透過芳香烴受體，抑制缺氧誘導因子的活化及阻擋促紅血球生成素訊息核糖核酸 (MessengerRNA; mRNA) 的表現，造成血紅素下降<sup>88</sup>，但在使用芳香烴受體的拮抗劑後，除增加缺氧誘導因子的活性，促紅血球生成素訊息核糖核酸的表現也增強，可知硫酸吡啶酚是藉由芳香烴受體控管缺氧誘導因子的功能<sup>89</sup>。在慢性腎臟病第5期患者，硫酸吡啶酚越多，缺氧誘導因子將會越減少，但使用 AST-120 後，促紅血球生成素的活性又可增強<sup>87</sup>。

#### (八) 尿毒素吸附劑 (AST-120) 改善肌肉的功能

由切除 5/6 腎臟老鼠的實驗知道，尿毒素能降低牠們運動能力，而給予 AST-120 後，可改善其運動能力<sup>90</sup>。另也發現，肌肉的運動量與粒線體的功能有關，尿毒素偏高者，將減少粒線體產生腺核苷三磷酸 (adenosine triphosphate; ATP) 的量，且降低其電子傳遞系統的活性，給予 AST-120 後，將改善粒線體產生能量的作用，運動能力也因此增強<sup>90</sup>。

#### (九) 尿毒素吸附劑 (AST-120) 減輕憂鬱的情緒

慢性腎臟病患者，易出現憂鬱、焦慮等現象，以及大腦認知功能的改變，從臨床實驗瞭解到，使用 AST-120 後，可降低患者的尿毒素，進而能改善其憂鬱狀態<sup>91</sup>。

## 尿毒素吸附劑 (AST-120) 相關的臨床試驗研究 (見表二)

### 一、尿毒素吸附劑 (AST-120) 的前瞻性研究

延緩腎臟惡化方面，Nakamura T. 等人，以 50 位非糖尿病慢性腎臟病患者為研究對象，以非隨機分配方式，將患者分成對照組及實驗組，對照組僅給予傳統的降血壓、降血脂、抗血栓等藥物治療，而實驗組除傳統藥物治療外，加入 AST-120 (6 克/天)，以評估其對腎臟衰竭進展速度的影響。在追蹤一年後，發現服用 AST-120 的實驗組可減緩其血清肌酸酐 (serum creatinine; sCr) 升高的速度，並且減輕蛋白尿，降低血清 IL-6 等，令人遺憾的是這二組的患者在腎絲球過濾率的區別上沒有統計學上的差異<sup>92</sup>。

對腎絲球過濾率研究，Akizawa T. 等人的 CAP-KD (The Carbonaceous Oral Adsorbent's Effects on Progression of CKD) 研究，收集 45 個醫療機構，收案的對象為血清肌酸酐 <5.0 mg/dL 的慢性腎臟病患者，共計 460 位，隨機抽樣的實驗組為使用 AST-120 和常規的藥物治療，控制組僅為常規的藥物治療。主要療效指標 (Primary Composite End Point) 為患者血清肌酸酐值增加一倍、血清肌酸酐值增加超過 6.0 mg/dL、進入血液透析、腎臟移植、或是死亡。經過 56 週後，實驗組和控制組達到主要療效指標的人數沒有明顯差異，但實驗組的腎絲球過濾率和肌酸酐清除率的衰退速度，於統計學上有有意義的低於控制組<sup>68</sup>。

對糖尿病腎病變方面，日本學者 Konishi K. 等人將 16 位糖尿病腎病變初期患者，以隨機抽樣方式，分成常規治療加入 AST-120 的實驗組和僅接受常規治療的控制組，經過一年後，發現實驗組的血清肌酸酐和尿液硫酸吡啶酚濃度於統計學上有有意義的低於控制組，顯示糖尿病腎病變初期的患者，AST-120 確實有保護腎功能的效益<sup>85</sup>。

AST-120 不同劑量對於腎功能的影響，Schulman G. 等人收集 157 位中度到重度的慢性腎臟病患者 (血清肌酸酐值為 3.0-6.0 mg/dL，且硫酸吡啶酚濃度 > 0.50 mg/dL)，以隨機、雙盲試驗分組，分成給予不同劑量的 AST-120 (2.7 克/天、6.3 克/天、9.0 克/天) 或是安慰劑共四組，主要療效指標是血清硫酸吡啶酚濃度的降低，次要療效指標是腎功能及尿毒素造成身體不適症狀的改善。12 週後，發現服用 6.3 克/天和 9.0 克/天 AST-120 的組別，主要療效指標的改變明顯優於服用安慰劑的對照組，但次要療效指標的差異不明顯<sup>67</sup>。

### 二、尿毒素吸附劑 (AST-120) 的回溯性研究

針對 AST-120 減緩開始進入血液透析時間上所做研究，Hatakeyama S. 等人收集 560 位血液透析患者，審視其血液透析前是否有服用 AST-120 做回顧性的匹配分析 (pair-matched analysis)，發現在開始血液透析前 1 年和前 2

表二：尿毒素吸附劑 (AST-120) 相關的前瞻性與回朔性研究

作者 (年; 研究名稱)	研究對象 (個案數)	研究方法 (時間) 組別	觀察指標	研究結果
Nakamura T 等人 (2011)	非糖尿病慢性 腎臟病患者 (50 人)	前瞻性研究非隨機分配 (1 年) 實驗組：傳統藥物加入 AST-120 對照組：傳統藥物	腎臟衰竭進展的速度	實驗組血清肌酸酐升高的速度較為緩慢、蛋白尿較減少、血清 IL-6 較低 腎絲球過濾率的區別，二組沒有統計學上的差異
Akizawa T 等人 (2009; CAP-KD)	血清肌酸酐小 於 5.0 mg/dL 的慢性腎臟病 患者 (460 人)	前瞻性研究隨機抽樣 (56 週) 實驗組：傳統藥物加入 AST-120 對照組：傳統藥物	主要療效：血清肌酸酐值增加一倍、血清肌酸酐值增加超過 6.0 mg/dL、進入血液透析、腎臟移植、或是死亡	主要療效指標：沒有差異 實驗組的腎絲球過濾率和肌酸酐清除率的衰退速度，低於控制組
Konishi K 等人 (2008)	糖尿病腎病變 初期患者 (16 人)	前瞻性研究隨機抽樣 (1 年) 實驗組：傳統藥物加入 AST-120 對照組：傳統藥物	血清肌酸酐和尿液硫酸吡吩的濃度	實驗組的二者濃度於統計學上有有意義的低於控制組
Schulman G 等人 (2006)	中度到重度的 慢性腎臟病患 者 (1157 人)	前瞻性研究隨機、雙盲 (12 週) 實驗組：給予不同量的 AST-120： 2.7 克/天、6.3 克/天、9.0 克/天 對照組：安慰劑	主要療效：血清硫酸吡吩濃度的降低 次要療效：腎功能及尿毒素造成身體不適症狀的改善	服用 AST-120 6.3 克/天和 9.0 克/天的病人 主要療效指標的改變明顯優於對照組 次要療效指標的差異不明顯
Hatakeyama S 等人 (2012)	血液透析患者 (560 人)	回顧性匹配分析透析前是否服用 AST-120	減緩開始進入血液透析時間 3 年、5 年和 10 年的存活率	服用 AST-120 比起未服用 AST-120 的患者， 不論為糖尿病或心血管疾病，有較高的機率 不會進展到透析階段 二組存活率的差異不明顯
Ueda H 等人 (2007)	常規治療的患 者 (156 人)	回顧性兩兩匹配分析 使用 AST-120，78 人 未使用 AST-120，78 人	評估 AST-120 減緩慢性腎臟 病患者進入血液透析的效果	服用 2 年 AST-120 的初期慢性腎臟病患者， 免於血液透析的機率遠大於只接受常規治療 的患者

年，服用 AST-120 比起未服用 AST-120 的患者有較高的機率不會進展到透析階段，即使次分析是否為糖尿病腎病變或有心血管疾病狀況的患者，也有同樣的結果。但是在比較 3 年、5 年和 10 年的存活率時，服用 AST-120 比起未服用 AST-120，沒有明顯差異<sup>93</sup>。

Ueda H. 等人的研究也有相類似的發現，並建議應儘早使用 AST-120。研究以回顧性兩兩匹配分析 (retrospective pairwise-matching analysis) 方式，收集常規治療的患者，並區分成使用和未使用 AST-120 的二組各 78 位，評估 AST-120 減緩慢性腎臟病患者進入血液透析的效果。結果發現服用 2 年 AST-120 的組別，免於血液透析的機率 (hemodialysis-free rate) 遠大於只接受常規治療的組別，而且服用 AST-120 患者的半數不須透析機率的期間 (50% hemodialysis-free period) 為 9.0 個月，而未服用 AST-120 的患者只有 4.1 個月，且糖尿病或非糖尿病患者都有相類似的結果。進一步分析，當血清肌酸酐 < 3 mg/dL 的初期腎臟病患者服用 AST-120，2 年免於血液透析的機率也超過未服用 AST-120 的患者，此結果建議常規治療加上早期服用 AST-120，有益於延緩腎臟病的進展<sup>94</sup>。

### 三、尿毒素吸附劑 (AST-120) 的大規模跨國觀察性研究

近期發表的 EPPIC-1 (Evaluating Prevention of Progression In Chronic Kidney Disease-1) 和 EPPIC-2 臨床試驗，其研究本身為多國性，隨機，收案對象為慢性腎臟病第 3 期至第 5 期病患為主，分成雙盲對照劑組和實驗組，以評估 AST-120 在預防及延緩慢性腎臟病惡化的速度。共計納入 2035 位病患做研究 (EPPIC-1 有 1020 人，EPPIC-2 有 1015 人)。這些男性病患的肌酸酐值約從 2.0-5.0 mg/dl，女性約從 1.5-5.0 mg/dl，實驗組每天接受 9 g 的 AST-120，此研究的主要療效指標是當受測者開始進入透析、接受腎臟移植、或是血清肌酸酐值升高一倍等三種情況。研究收案大約進行 3.5 年後，結果發現從 EPPIC-1 和 EPPIC-2 的研究，給予 AST-120 後，都無法看出其延緩腎臟惡化的功效 (EPPIC-1:

HR, 1.03; 95% CI, 0.84 to 1.27; P=0.78 ; EPPIC-2: HR, 0.91; 95% CI, 0.74 to 1.12; P=0.37)，但是日本先前所做類似的實驗有明顯的功效。

因而，Schulman G. 等學者推論這次臨床試驗無顯現延緩惡化功效的原因可能為：(1) 此實驗的受測者實際的表現曲線和預估的表現曲線有所差異，(2) 主要療效指標：開始進入透析的條件，不同國家，不同地區，沒有取得彼此一致性，(3) 受測者腎臟疾病的惡化程度和該疾病嚴重度的客觀指標，失去相同的連貫性，而且當繼續追蹤這些組別，才有差異性表現出來，表示追蹤時間不夠久，亦或是有些受測者狀況還不穩定，(4) 受測者服藥的遵從性不良，而在後續的次分析也確實顯示 AST-120 用藥遵從率達到 80% 的族群，可明顯減少主要療效指標事件的發生，並且在減緩腎絲球過濾率下降的速度，具統計學意義<sup>95</sup>。如把 EPPIC-1 和 EPPIC-2 臨床試驗再做次分析，以尿液中蛋白質 (urine protein) 和尿液肌酸酐 (urine creatinine) 的比值 (UP/Ucr) 和血尿的數據做研究，發現腎功能衰退快速的族群相較於腎功能衰退較緩的族群，有較高的蛋白尿和血尿。在日本的臨床試驗證實，這群腎臟疾病進展快速的患者在服用 24 週的 AST-120 後，出現腎功能惡化減緩的效果，但這種觀察周期不同於 EPPIC-1 和 EPPIC-2 大群組的研究。因此，對於 UP/UCr  $\geq$  1.0、血尿、腎臟病惡化進展快速的群組，AST-120 的效果可能須更進一步的研究<sup>95</sup>。

## 結 論

在慢性腎臟病的患者，常因尿毒素堆積在身體內，而產生尿毒症。然而與蛋白質結合的尿毒素如硫酸吡啶酚或對硫甲酚，當腎臟功能正常時可排出至尿液中，但當腎功能逐漸降低時，硫酸吡啶酚的血清濃度亦將上升。蓄積在體內的硫酸吡啶酚或對硫甲酚將會增強細胞激素和發炎反應的表現，而促使腎小管上皮細胞和腎間質細胞變性，最終造成腎臟間質纖維化及腎絲球硬化，並且惡性循環，使尿毒素更不易排出，加速腎臟的惡化。其所誘發的發炎反應，將分泌許多激素，造成動脈血管硬化及其

他心臟血管疾病。此外，硫酸吡啶酚或對硫甲酚不僅將促進造骨細胞的凋亡並能抑制分化及增生的能力，改變骨骼的置換率，破壞骨骼礦物化的密度，同時亦改變骨骼內膠質、纖維、晶體的排列方向，且生物磷灰石結晶方向參差不齊，造成骨品質的下降，而容易發生骨折。

AST-120 為尿毒素吸附劑，除可降低慢性腎臟病的發炎反應，並能改善血管內皮細胞的功能，達到保護心臟血管系統的作用，亦能減少骨骼的病變且降低骨折發生的機率及其他多重效用。目前已有許多研究指出，AST-120 能會延緩開始透析的時間，幫助慢性腎臟病患者改善生活的品質。

## 參考文獻

- Schulman G, Vanholder R, Niwa T. AST-120 for the management of progression of chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014; 7: 49-56.
- Durantou F, Cohen G, De Smet R, et al. Normal and pathologic concentrations of uremic toxins. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1258-70.
- Vanholder R, Baurmeister U, Brunet P, et al. A bench to bedside view of uremic toxins. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 863-70.
- Kdoqi. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: S12-154.
- Deguchi T, Ohtsuki S, Otagiri M, et al. Major role of organic anion transporter 3 in the transport of indoxyl sulfate in the kidney. *Kidney Int* 2002; 61: 1760-8.
- Sun CY, Hsu HH, Wu MS. p-Cresol sulfate and indoxyl sulfate induce similar cellular inflammatory gene expressions in cultured proximal renal tubular cells. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 70-8.
- Yavuz A, Tetta C, Ersoy FF, et al. Uremic toxins: a new focus on an old subject. *Semin Dial* 2005; 18: 203-11.
- De Smet R, Van Kaer J, Van Vlem B, et al. Toxicity of free p-cresol: a prospective and cross-sectional analysis. *Clin Chem* 2003; 49: 470-8.
- Bammens B, Evenepoel P, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Removal of middle molecules and protein-bound solutes by peritoneal dialysis and relation with uremic symptoms. *Kidney Int* 2003; 64: 2238-43.
- Bammens B, Evenepoel P, Keuleers H, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Free serum concentrations of the protein-bound retention solute p-cresol predict mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 69: 1081-7.
- Meijers BK, Bammens B, De Moor B, et al. Free p-cresol is associated with cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2008; 73: 1174-80.
- Meijers BK, Claes K, Bammens B, et al. p-Cresol and cardiovascular risk in mild-to-moderate kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1182-9.
- Massy ZA, Barreto DV, Barreto FC, Vanholder R. Uraemic toxins for consideration by the cardiologist-Beyond traditional and non-traditional cardiovascular risk factors. *Atherosclerosis* 2010; 211: 381-3.
- Liabeuf S, Barreto DV, Barreto FC, et al. Free p-cresylsulphate is a predictor of mortality in patients at different stages of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1183-91.
- Wang CP, Lu LF, Yu TH, et al. Serum levels of total p-cresylsulphate are associated with angiographic coronary atherosclerosis severity in stable angina patients with early stage of renal failure. *Atherosclerosis* 2010; 211: 579-83.
- Gelasco AK, Raymond JR. Indoxyl sulfate induces complex redox alterations in mesangial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: F1551-8.
- 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: 1671-80.
- 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: 1773-81.
- Niwa T. Indoxyl sulfate is a nephro-vascular toxin. *J Ren Nutr* 2010; 20: S2-6.
- Lu Z, Lu F, Zheng Y, et al. Grape seed proanthocyanidin extract protects human umbilical vein endothelial cells from indoxyl sulfate-induced injury via ameliorating mitochondrial dysfunction. *Ren Fail* 2016; 38: 100-8.
- Yu M, Kim YJ, Kang DH. Indoxyl sulfate-induced endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease via an induction of oxidative stress. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 30-9.
- Fritz WA, Lin TM, Cardiff RD, Peterson RE. The aryl hydrocarbon receptor inhibits prostate carcinogenesis in TRAMP mice. *Carcinogenesis* 2007; 28: 497-505.
- Moennikes O, Loeppen S, Buchmann A, et al. A constitutively active dioxin/aryl hydrocarbon receptor promotes hepatocarcinogenesis in mice. *Cancer Res* 2004; 64: 4707-10.
- Murray IA, Patterson AD, Perdew GH. Aryl hydrocarbon receptor ligands in cancer: friend and foe. *Nat Rev Cancer* 2014; 14: 801-14.
- Shivanna S, Kolandaivelu K, Shashar M, et al. The Aryl Hydrocarbon Receptor is a Critical Regulator of Tissue Factor Stability and an Antithrombotic Target in Uremia. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 189-201.
- Young GH, Wu VC. KLOTHO methylation is linked to uremic toxins and chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012; 81: 611-2.
- Stenvinkel P, Karimi M, Johansson S, et al. Impact of inflammation on epigenetic DNA methylation - a novel risk factor for cardiovascular disease? *J Intern Med* 2007; 261: 488-99.
- Turek-Plewa J, Jagodzinski PP. The role of mammalian DNA methyltransferases in the regulation of gene expression. *Cell Mol Biol Lett* 2005; 10: 631-47.
- Ting AH, Jair KW, Schuebel KE, Baylin SB. Differential requirement for DNA methyltransferase 1 in maintaining

- human cancer cell gene promoter hypermethylation. *Cancer Res* 2006; 66: 729-35.
30. Sun CY, Chang SC, Wu MS. Suppression of Klotho expression by protein-bound uremic toxins is associated with increased DNA methyltransferase expression and DNA hypermethylation. *Kidney Int* 2012; 81: 640-50.
31. Haruna Y, Kashihara N, Satoh M, et al. Amelioration of progressive renal injury by genetic manipulation of Klotho gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 2331-6.
32. Nagasu H, Satoh M, Kuwabara A, et al. Overexpression of klotho protein modulates uninephrectomy-induced compensatory renal hypertrophy by suppressing IGF-I signals. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 407: 39-43.
33. Lindberg K, Amin R, Moe OW, et al. The kidney is the principal organ mediating klotho effects. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 2169-75.
34. Issa JP. Optimizing therapy with methylation inhibitors in myelodysplastic syndromes: dose, duration, and patient selection. *Nat Clin Pract Oncol* 2005; 2 Suppl 1: S24-9.
35. Niwa T, Ise M. Indoxyl sulfate, a circulating uremic toxin, stimulates the progression of glomerular sclerosis. *J Lab Clin Med* 1994; 124: 96-104.
36. D'Apolito M, Du X, Zong H, et al. Urea-induced ROS generation causes insulin resistance in mice with chronic renal failure. *J Clin Invest* 2010; 120: 203-13.
37. Sun CY, Chang SC, Wu MS. Uremic toxins induce kidney fibrosis by activating intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system associated epithelial-to-mesenchymal transition. *PLoS One* 2012; 7: e34026.
38. Wu IW, Hsu KH, Lee CC, et al. p-Cresyl sulphate and indoxyl sulphate predict progression of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 938-47.
39. Taki K, Tsuruta Y, Niwa T. Indoxyl sulfate and atherosclerotic risk factors in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2007; 27: 30-5.
40. Muteliefu G, Enomoto A, Jiang P, Takahashi M, Niwa T. Indoxyl sulphate induces oxidative stress and the expression of osteoblast-specific proteins in vascular smooth muscle cells. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2051-8.
41. Shimizu H, Hirose Y, Goto S, et al. Indoxyl sulfate enhances angiotensin II signaling through upregulation of epidermal growth factor receptor expression in vascular smooth muscle cells. *Life Sci* 2012; 91: 172-7.
42. 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: 1892-901.
43. Ellis RJ, Small DM, Vesey DA, et al. Indoxyl sulphate and kidney disease: Causes, consequences and interventions. *Nephrology (Carlton)* 2016; 21: 170-7.
44. Ochi A, Mori K, Nakatani S, et al. Indoxyl sulfate suppresses hepatic fetuin-A expression via the aryl hydrocarbon receptor in HepG2 cells. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 1683-92.
45. Chen WT, Chen YC, Hsieh MH, et al. The uremic toxin indoxyl sulfate increases pulmonary vein and atrial arrhythmogenesis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015; 26: 203-10.
46. Tumor Z, Niwa T. Indoxyl sulfate inhibits nitric oxide production and cell viability by inducing oxidative stress in vascular endothelial cells. *Am J Nephrol* 2009; 29: 551-7.
47. Stockler-Pinto MB, Saldanha JF, Yi D, et al. The uremic toxin indoxyl sulfate exacerbates reactive oxygen species production and inflammation in 3T3-L1 adipose cells. *Free Radic Res* 2016; 50: 337-44.
48. Kim YH, Kwak KA, Gil HW, Song HY, Hong SY. Indoxyl sulfate promotes apoptosis in cultured osteoblast cells. *BMC Pharmacol Toxicol* 2013; 14: 60.
49. Mozar A, Louvet L, Godin C, et al. Indoxyl sulphate inhibits osteoclast differentiation and function. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 2176-81.
50. Iwasaki Y, Yamato H, Nii-Kono T, et al. Insufficiency of PTH action on bone in uremia. *Kidney Int Suppl* 2006; S34-6.
51. Iwasaki Y, Kazama JJ, Yamato H, et al. Altered material properties are responsible for bone fragility in rats with chronic kidney injury. *Bone* 2015; 81: 247-54.
52. Lu KC, Wu CC, Yen JF, Liu WC. Vascular calcification and renal bone disorders. *Scientific World Journal* 2014; 2014: 637065.
53. West SL, Patel P, Jamal SA. How to predict and treat increased fracture risk in chronic kidney disease. *J Intern Med* 2015; 278: 19-28.
54. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone* 2008; 43: 222-9.
55. Miller PD. Bone disease in CKD: a focus on osteoporosis diagnosis and management. *Am J Kidney Dis* 2014; 64: 290-304.
56. Kazama JJ, Matsuo K, Iwasaki Y, Fukagawa M. Chronic kidney disease and bone metabolism. *J Bone Miner Metab* 2015; 33: 245-52.
57. Iwasaki Y, Kazama JJ, Yamato H, Shimoda H, Fukagawa M. Accumulated uremic toxins attenuate bone mechanical properties in rats with chronic kidney disease. *Bone* 2013; 57: 477-83.
58. Kazama JJ, Iwasaki Y, Fukagawa M. Uremic osteoporosis. *Kidney Int Suppl* (2011) 2013; 3: 446-450.
59. Boskey AL. Bone composition: relationship to bone fragility and antiosteoporotic drug effects. *Bonekey Rep* 2013; 2: 447.
60. Zheng CM, Zheng JQ, Wu CC, et al. Bone loss in chronic kidney disease: Quantity or quality? *Bone* 2016; 87: 57-70.
61. Viaene L, Evenepoel P, Meijers B, et al. Uremia suppresses immune signal-induced CYP27B1 expression in human monocytes. *Am J Nephrol* 2012; 36: 497-508.
62. Wang L, Gao Z, Wang L, Gao Y. Upregulation of NF-kappaB activity mediates CYP24 expression and ROS production in indoxyl sulfate-induced chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2015;
63. Sallee M, Dou L, Cerini C, et al. The aryl hydrocarbon receptor-activating effect of uremic toxins from tryptophan metabolism: a new concept to understand cardiovascular complications of chronic kidney disease. *Toxins (Basel)* 2014; 6: 934-49.
64. Niwa T, Emoto Y, Maeda K, et al. Oral sorbent suppresses accumulation of albumin-bound indoxyl sulphate in serum of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 105-9.

65. Akiyama Y, Takeuchi Y, Kikuchi K, et al. A metabolomic approach to clarifying the effect of AST-120 on 5/6 nephrectomized rats by capillary electrophoresis with mass spectrometry (CE-MS). *Toxins (Basel)* 2012; 4: 1309-22.
66. Niwa T, Nomura T, Sugiyama S, et al. 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: S23-8.
67. Schulman G, Agarwal R, Acharya M, et al. 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: 565-77.
68. Akizawa T, Asano Y, Morita S, et al. Effect of a carbonaceous oral adsorbent on the progression of CKD: a multicenter, randomized, controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 459-67.
69. Kanai F, Takahama T, Yamazaki Z, Idezuki Y, Koide K. Effects of oral adsorbent on experimental uremic rats. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 1986; 28: 1249-59.
70. Ito S, Higuchi Y, Yagi Y, et al. Reduction of indoxyl sulfate by AST-120 attenuates monocyte inflammation related to chronic kidney disease. *J Leukoc Biol* 2013; 93: 837-45.
71. Rossi M, Campbell KL, Johnson DW, et al. Protein-bound uremic toxins, inflammation and oxidative stress: a cross-sectional study in stage 3-4 chronic kidney disease. *Arch Med Res* 2014; 45: 309-17.
72. Six I, Gross P, Remond MC, et al. Deleterious vascular effects of indoxyl sulfate and reversal by oral adsorbent AST-120. *Atherosclerosis* 2015; 243: 248-56.
73. Yamamoto S, Zuo Y, Ma J, et al. Oral activated charcoal adsorbent (AST-120) ameliorates extent and instability of atherosclerosis accelerated by kidney disease in apolipoprotein E-deficient mice. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 2491-7.
74. Goto S, Kitamura K, Kono K, et al. Association between AST-120 and abdominal aortic calcification in predialysis patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17: 365-71.
75. Lekawanvijit S, Kompa AR, Manabe M, et al. Chronic kidney disease-induced cardiac fibrosis is ameliorated by reducing circulating levels of a non-dialysable uremic toxin, indoxyl sulfate. *PLoS One* 2012; 7: e41281.
76. Nakamura T, Kawagoe Y, Matsuda T, et al. Oral ADSORBENT AST-120 decreases carotid intima-media thickness and arterial stiffness in patients with chronic renal failure. *Kidney Blood Press Res* 2004; 27: 121-6.
77. Lekawanvijit S, Kompa AR, Wang BH, Kelly DJ, Krum H. Cardiorenal syndrome: the emerging role of protein-bound uremic toxins. *Circ Res* 2012; 111: 1470-83.
78. Lekawanvijit S, Kumfu S, Wang BH, et al. The uremic toxin adsorbent AST-120 abrogates cardiorenal injury following myocardial infarction. *PLoS One* 2013; 8: e83687.
79. Kuwahara M, Bannai K, Segawa H, Miyamoto K, Yamato H. Cardiac remodeling associated with protein increase and lipid accumulation in early-stage chronic kidney disease in rats. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842: 1433-43.
80. Cao XS, Chen J, Zou JZ, et al. Association of indoxyl sulfate with heart failure among patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 111-9.
81. Aoki K, Teshima Y, Kondo H, et al. Role of Indoxyl Sulfate as a Predisposing Factor for Atrial Fibrillation in Renal Dysfunction. *J Am Heart Assoc* 2015; 4: e002023.
82. Sanaka T, Akizawa T, Koide K, Koshikawa S. Protective effect of an oral adsorbent on renal function in chronic renal failure: determinants of its efficacy in diabetic nephropathy. *Ther Apher Dial* 2004; 8: 232-40.
83. 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.
84. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003; 63: 225-32.
85. Konishi K, Nakano S, Tsuda S, et al. AST-120 (Kremezin) initiated in early stage chronic kidney disease stunts the progression of renal dysfunction in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 81: 310-5.
86. Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 799-809.
87. Wu IW, Hsu KH, Sun CY, et al. Oral adsorbent AST-120 potentiates the effect of erythropoietin-stimulating agents on Stage 5 chronic kidney disease patients: a randomized crossover study. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 1719-27.
88. Chiang CK, Tanaka T, Inagi R, Fujita T, Nangaku M. Indoxyl sulfate, a representative uremic toxin, suppresses erythropoietin production in a HIF-dependent manner. *Lab Invest* 2011; 91: 1564-71.
89. Asai H, Hirata J, Hirano A, et al. Activation of aryl hydrocarbon receptor mediates suppression of hypoxia-inducible factor-dependent erythropoietin expression by indoxyl sulfate. *Am J Physiol Cell Physiol* 2016; 310: C142-50.
90. Nishikawa M, Ishimori N, Takada S, et al. AST-120 ameliorates lowered exercise capacity and mitochondrial biogenesis in the skeletal muscle from mice with chronic kidney disease via reducing oxidative stress. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 934-42.
91. Basted AC, Logan AC, Selhub EM. Intestinal microbiota, probiotics and mental health: from Metchnikoff to modern advances: part III - convergence toward clinical trials. *Gut Pathog* 2013; 5: 4.
92. Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, et al. Oral adsorbent AST-120 ameliorates tubular injury in chronic renal failure patients by reducing proteinuria and oxidative stress generation. *Metabolism* 2011; 60: 260-4.
93. Hatakeyama S, Yamamoto H, Okamoto A, et al. Effect of an Oral Adsorbent, AST-120, on Dialysis Initiation and Survival in Patients with Chronic Kidney Disease. *Int J Nephrol* 2012; 2012: 376128.
94. Ueda H, Shibahara N, Takagi S, Inoue T, Katsuoka Y. AST-120, an oral adsorbent, delays the initiation of dialysis in patients with chronic kidney diseases. *Ther Apher Dial* 2007; 11: 189-95.
95. Schulman G, Berl T, Beck GJ, et al. Randomized Placebo-Controlled EPPIC Trials of AST-120 in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 1732-46.

# The Pleiotropic Effects of Uremic Oral Sorbent AST-120 in Chronic Kidney Disease

Wen-Chih Liu<sup>1,2,3</sup>, and Kuo-Cheng Lu<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>*Graduate Institute of Clinical Medicine, College of Medicine, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan;*

<sup>2</sup>*Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Yonghe Cardinal Tien Hospital, New Taipei City, Taiwan;*

<sup>3</sup>*Cardinal Tien College of Healthcare and Management, New Taipei City, Taiwan;*

<sup>4</sup>*Division of Nephrology, Cardinal-Tien Hospital, New Taipei City, Taiwan;*

<sup>5</sup>*School of Medicine, Fu-Jen Catholic University, New Taipei City, Taiwan*

Uremic toxins are related with the deterioration of Chronic Kidney Disease (CKD). Uremic toxins can induce inflammatory reaction and enhance oxidative stress, which prompt the glomerular sclerosis and interstitial fibrosis to aggravate a decline in renal function. Some studies have approved uremic toxins: Indoxyl sulfate (IS) and P-cresol or p-cresyl sulfate (PCS) play an important impact for worsening renal function and poor prognosis in CKD patients. IS and PCS attach to serum albumin with high protein binding affinity, therefore they cannot be effectively removed via hemodialysis. AST-120, an orally administered intestinal sorbent, adsorbs the precursors of IS/PCS, produced from amino acid metabolism. Accordingly, AST-120 reduces uremic toxins accumulate in serum and slows the progression of CKD. This article will discuss how IS/PCS cause pathological damage in body and the role of AST-120 in CKD treatment. (J Intern Med Taiwan 2016; 27: 317-332)