生理学报 *Acta Physiologica Sinica*, December 25, 2018, 70(6): 657–662
DOI: 10.13294/j.aps.2018.0090 http://www.actaps.com.cn

综 述

硫酸吲哚酚在终末期肾病心血管并发症中的研究进展

郭楚楚，夏薇薇，张爱华*

南京医科大学附属儿童医院肾脏内科，南京 210008

摘 要：心血管疾病是慢性肾脏病患者最常见的并发症之一，也是慢性肾脏病患者死亡的主要原因。尿毒症毒素是肾功能不全时导致心血管疾病发生的重要因素。在慢性肾脏病患者中，以硫酸吲哚酚为代表的蛋白结合性尿毒症毒素，是一类很难通过常规透析方式清除的物质，且毒性极大。近年来，已有研究证实慢性肾脏病诱导心血管疾病的发生与硫酸吲哚酚的蓄积密切相关。硫酸吲哚酚可通过诱导氧化应激导致内皮损伤，平滑肌细胞增殖和迁移，促进动脉粥样硬化发生，从而影响全身多个系统。本文就尿毒症毒素硫酸吲哚酚在终末期肾病心血管并发症中的研究进展作一综述。

关键词：慢性肾脏病；尿毒症毒素；硫酸吲哚酚；心血管疾病
中图分类号：R334+.1；R692

Research progress of the uremic toxin indoxyl sulfate in cardiovascular complication of end-stage renal diseases

GUO Chu-Chu, XIA Wei-Wei, ZHANG Ai-Hua*

Department of Nephrology, Children's Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China

Abstract: Cardiovascular disease is one of the most common complications and the main cause of death in patients with chronic kidney disease. Uremic toxins are the primary cause of cardiovascular disease in renal insufficiency. In patients with chronic kidney disease, the protein-bound uremic toxins represented by indoxyl sulfate are difficult to be removed by conventional dialysis and are extremely toxic. In recent years, studies have confirmed that the occurrence of cardiovascular disease induced by chronic kidney disease is closely related to the accumulation of indoxyl sulfate. Indoxyl sulfate can induce oxidative stress to cause endothelial injury, smooth muscle cell proliferation and migration, and promote the occurrence of atherosclerosis, thereby affecting multiple systems throughout the body. This article reviews the research progress of uremic toxin indoxyl sulfate in end-stage renal diseases associated cardiovascular diseases.

Key words: chronic kidney disease; uremic toxin; indoxyl sulfate; cardiovascular disease

尿毒症也称为慢性肾衰竭，是一组临床综合征，其特征在于可引起代谢产物蓄积、水和电解质平衡紊乱、酸碱失衡等全身症状的发生。尿毒症毒素是慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 患者尤其是终末期肾病患者因肾功能减退、肾清除率下降导致在血液中不断蓄积的有毒物质，是导致 CKD 患者发生心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 的主要因素，CVD 为 CKD 患者的主要死因。与肾功能正常人群相比，CKD 患者的 CVD 相对发生较早，且预后较差。硫酸吲哚酚 (indoxyl sulfate, IS) 是重要的蛋白结合性小分子尿毒症毒素，可诱导机体处于持续氧化应激状态，并造成心血管系统损害。本

Received 2018-11-11 Accepted 2018-11-28

Research form the corresponding author's laboratory was supported by the Key Program of the National Natural Science Foundation of China (No. 81830020, 81530023).

*Corresponding author. E-mail: zhaihua@njmu.edu.cn

文主要针对尿毒症毒素 IS 的心血管毒性及其机制进行综述。

1 尿毒症毒素

在 CKD 患者中，尿毒症毒素随着肾损伤的进展潴留于体内，进而对机体产生不利影响。尿毒症毒素依据其理化性质及清除方式可分为三类 [1]：(1) 小分子水溶性、不与蛋白质结合的毒素：分子质量通常小于 500 Da，如尿素、尿酸、肌酐、胍类等，此类物质易经血液透析清除；(2) 中分子毒素：分子质量通常大于 500 Da，如甲状旁腺素、β2 微球蛋白、瘦素等，此类物质经传统透析方式清除效率不高；(3) 蛋白结合性毒素：大部分分子质量小于 500 Da，如 IS、硫酸对甲酚 (p-cresol sulfate, PCS)、晚期糖基化产物 (advanced glycation end products, AGEs) 等，此类物质为毒性最强的尿毒症毒素，与血浆蛋白如白蛋白结合后很难通过传统透析方式清除。研究证明，蛋白结合性尿毒症毒素与 CKD 的并发症 CVD 病变紧密相关 [2]。

IS 具有心血管毒性，体内 IS 的蓄积可诱导氧化应激、炎症反应等病理改变的发生，IS 是预测 CKD 患者心血管事件和肾损伤进展的重要指标之一 [3]。

2 IS的代谢

IS 来源于色氨酸代谢，相对分子质量为 251.3 Da，膳食中色氨酸在结肠中经微生物分解生成吲哚，并被吸收进入血液循环，吲哚在肝脏被氧化和硫酸化，进而形成 IS [4]。IS 属于有机阴离子尿毒素，进入血液后很快与白蛋白结合，血液循环中 90% 以上的 IS 都与白蛋白非共价结合 [5]。IS 是尿毒症患者体内潴留的、与心血管病变密切相关的吲哚类化合物。IS 的蓄积会诱导氧化应激、炎性反应等多种病理改变的发生，造成多个系统功能失调，引起代谢紊乱等临床并发症的发生。

由于 IS 与血浆蛋白大量结合，肾小球滤过不能有效清除 IS，转运介导的肾小管分泌作用在 IS 排泄过程中起重要作用，该作用可清除体内大部分的 IS，而尿毒症患者因肾功能受损，肾脏对 IS 的清除下降，体内 IS 大量蓄积。肾小管分泌由两个必要的跨膜途径组成，其促进从血液到肾小管细胞、从肾小管细胞到管腔 (尿液) 的转运。迄今为止，两个公认的介导血液 - 细胞转运的转运体已经明确，即有机阴离子转运体 -1 (organic anion transporter 1, OAT1)/ SLC22A6 和 OAT3/SLC22A85 [6]。OAT 位于近端管状细胞的基底外侧膜上，在肾功能正常的患者中，IS 可在肾脏内通过 OAT 摄取并排泄，肾功能受损时会加重 IS 蓄积、加速 CKD 进展 [7]。目前用于测定体液中 IS 浓度的方法较少，临床常用的测定血和尿中 IS 浓度的方法为高效液相色谱 (high performance liquid chromatography, HPLC)、液质联用等 [7]。在基础科研中，主要用 ELISA 方法检测血中 IS 浓度。

血液透析为临床常用的肾脏替代治疗方式之一，能有效清除 CKD 患者体内蓄积的毒素、代谢废物等物质，可调节酸碱平衡，纠正电解质紊乱等临床并发症。血液透析只能清除循环中游离的、未与白蛋白结合的 IS，但该部分 IS 含量非常低，而 IS- 白蛋白复合物太大，难以通过透析膜孔径，所以血液透析对 IS 的清除率较正常肾脏对 IS 的清除率明显低下，腹膜透析与血液透析对 IS 的清除疗效相近，清除率无明显增高。综上所述，血液透析和腹膜透析后，血液循环中总的 IS 水平并无明显降低，肾脏替代治疗对 IS 的清除无明显成效，且透析疗法不能代替肾脏的内分泌和代谢功能。

3 IS的心血管毒性

我们前期研究显示 IS 引起系膜细胞的增殖，IS 可以通过环氧化酶 2 (cyclooxygenase-2, COX-2)/ 微粒体前列腺素 E 合酶 -1 (microsomal prostaglandin E synthase-1, mPGES-1)/ 前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 信号级联通路促进系膜细胞的增殖 [8, 9]。近年来的研究显示，IS 不仅在 CKD 进展中发挥重要作用，还同时介导了 CKD 心血管并发症的发生和发展 [10]。研究表明，血清 IS 含量是预测 CVD 的发生、发展及预后的重要指标 [11]。氧化应激是 CVD 发生的共同机制，IS 在不同器官和多种细胞中均发挥促氧化作用，包括肾小管细胞、系膜细胞、心肌细胞、心肌成纤维细胞、内皮细胞、平滑肌细胞、成骨细胞。IS 诱导的氧化应激可能导致 CKD 患者发生 CVD [12]。CKD 患者由于 IS 蓄积，其冠状动脉粥样硬化、心肌梗死、左室肥厚的发生率增加，且猝死风险也显著升高 [13]。

3.1 IS的心脏毒性

IS 在血液循环中大量蓄积时，心肌组织中的心肌细胞和间质均发生不同程度的改变。Fujii 等的研究显示，IS 蓄积可促进机体持续氧化应激的发生、同时降低抗氧化保护作用、诱导心肌肥厚和间质

纤维变性等病理改变，刺激心肌细胞增生、加速心肌损伤的进程[14]。Lekawanvijit 等发现 IS 可通过 OAT1/3 进入心脏成纤维细胞中，通过诱导 p38、p42/44 胶原激活蛋白等表达，显著增加胶原蛋白合成，诱导心肌重塑，促进心肌纤维化，加重心脏损伤，循环中 IS 浓度的增高和慢性炎症密切相关，高浓度 IS 可以促进 IS 相关的促炎症因子如 TNF-α、IL-6 和 IL-1β 等释放，这些促炎症因子的激活可以导致左心室肥厚和心肌纤维化的发生[15]。IS 的蓄积提高了 CKD 患者发生房颤、室上性心律不齐等心律失常的风险，增加了 CKD 患者的心源性猝死率[16]。内质网应激相关凋亡作为 IS 诱导的心肌细胞毒性的新机制，可能与 CCAAT- 增强子 - 结合蛋白同源蛋白以及 c-Jun 氨基末端激酶信号转导途径相关[17]。以上研究均证实 IS 有明确的心脏毒性，使心肌组织发生病理改变，进而造成心脏损伤。

3.2 IS与血管损伤

3.2.1 IS与内皮细胞损伤

IS 诱导内皮细胞凋亡：IS 可诱导内皮细胞中 NADPH 氧化酶 (NADPH oxidase, Nox)，尤其是 Nox4 的表达，Nox 是血管内皮细胞 ROS 形成的主要来源[18]，故 IS 可通过诱导 ROS 产生来促进内皮细胞凋亡；有研究显示，在 CKD 患者中，单核细胞通过芳基烃类受体 (arylhydrocarbon receptor, AhR) 对 IS 起反应并使 TNF-α 表达增加，受到 TNF-α 刺激，人血管内皮细胞产生大量 CX3CL1，CX3CL1 是 CX3CR1 的趋化因子配体，其在 $CD4^+$ $CD28^-$ T 细胞上高度表达，活化的 $CD4^+$ $CD28^-$ T 细胞具有细胞毒性和衰老特性，可诱导血管内皮细胞凋亡[19]。

IS 诱导炎症损伤内皮细胞：IS 为 AhR 的配体，可激活 AhR 表达，AhR 激活与氧化应激、血管炎症、白细胞激活等有关，可促进 ICAM-1 和 VCAM-1 等黏附因子的表达、诱导趋化因子分泌、增加白细胞黏附性，诱导炎症反应发生，致内皮功能障碍，进而引发心血管事件[20]。

IS 诱导内皮细胞损伤的其它机制：ROS 是 RhoA/ROCK 信号通路的上游调节剂，异常活化的 RhoA/ROCK 通路可通过诱导内皮依赖性血管舒张和血管收缩反应的失衡来引起内皮细胞的损伤[21]。IS 亦可通过抑制一氧化氮的合成、降低抗氧化物谷胱甘肽的表达，进而抑制内皮细胞增殖和修复，导致内皮细胞功能障碍[22]。故 IS 可以通过以上机制引起血管内皮细胞损伤。

3.2.2 IS与血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)损伤

VSMC 是正常血管壁中间层的细胞成分，其主要作用是调节管腔直径，从而维持血压的动态平衡[23]。在健康的年轻血管中，VSMC 主要表现出收缩表型，越来越多实验证明，IS 可直接影响 VSMC 的生理功能。在尿毒症条件下，IS 在体内蓄积，可导致 VSMC 由收缩表型转变为合成表型，并发生异常增殖、迁移、衰老、凋亡和钙化，导致动脉重塑，进而加速 CVD 进展[24]。

IS 诱导平滑肌细胞增殖和迁移：研究证实，在体外培养的大鼠胚胎主动脉 A7r5 VSMCs 中，急性暴露于 IS 可通过 Akt/TSC2/mTOR/S6K 信号转导途径诱导 GLUT1 表达，利于 VSMC 增殖。这种作用与促增殖细胞周期蛋白 D1 和 p21 mRNA 的表达增加和抗凋亡 p53 mRNA 的减少有关[25]。实验表明，IS 可诱导 Nox、促进 ROS 的产生，激活 ERK 和 p38 MAPK，促进体外培养的大鼠 VSMC 的迁移，并使细胞对 PDGF-BB 诱导的迁移敏感[26]。

IS 诱导平滑肌细胞凋亡：IS 可以通过上调 Nox4 和诱导 VSMC 中成骨细胞特异性蛋白 (如核心结合因子、碱性磷酸酶和骨桥蛋白) 的表达来刺激 ROS 的产生，促进 VSMC 凋亡[27]。

IS 诱导平滑肌细胞钙化：研究证实 IS 通过 Wnt/β-catenin 信号通路 (可被 microRNA-29b 抑制) 加速 VSMC 钙化[28]。IS 亦可激活 JNK/Pit-1 通路，从而刺激 Pit-1 表达和钙沉积的发生，进而促进 VSMC 的钙化[29]。血管钙化是 CKD 患者常见现象，血管钙化增加了 CVD 的发生率及 CKD 患者的死亡率。在 CKD 患者中，血清 IS 水平和主动脉钙化呈正相关[30]。实验证实，在高血压大鼠中，IS 给药诱导可引起主动脉壁增厚和主动脉钙化，并伴有成骨细胞特异性蛋白的表达[31]。同时通过免疫组化可显示 IS、核心结合因子、碱性磷酸酶、骨桥蛋白、骨钙蛋白等共定位于大鼠主动脉区钙化细胞内，亦可证实 IS 促进主动脉钙化和主动脉壁增厚等血管病变的发生[32]。故 IS 可诱导以血管钙化、主动脉壁增厚为病理特征的血管损伤的发生。因此，IS 可以通过以上机制引起血管损伤。

4 减少IS的途径

4.1 低蛋白饮食

食物中的色氨酸为 IS 的主要来源，高色氨酸饮

食会使 IS 产生增加，低色氨酸膳食可有效减少 IS 的产生。故减少含色氨酸食物如牛奶、小米、豆类、鸡蛋等的摄入，是减少 IS 产生的有效途径之一。

4.2 控制肠道微生物代谢

IS 为色氨酸在结肠经肠道细菌分解产生，因此细菌在 IS 合成过程中发挥着重要作用。William 等的研究显示，经过肠道无菌化处理的小鼠血清中检测不到 IS，而未经肠道无菌化处理的小鼠血清中可检测到 IS 的存在，该实验进一步证明肠道细菌在 IS 的合成过程中不可或缺 [33]。血液透析患者口服双歧杆菌制剂可通过抑制对膳食中色氨酸的分解，降低循环中 IS 浓度，亦有实验证实口服益生菌组合可能会通过干扰肠道其他细菌的生长等途径，降低循环中IS水平[34, 35]。因此控制肠道中微生物代谢，是减少 IS 的有效途径之一。

4.3 减少肠道吸收

活性炭已被广泛用于清除胃肠道内各种毒素，克里美净胶囊 (kremezin, AST-120) 是一种有效的口服炭吸附剂，对清除 IS 有较好的特异性，其通过在小肠减少对前体吲哚的吸收，进而减少毒素来源，降低血液循环和尿液中 IS 浓度。研究证实在高 IS 水平的重症 CKD 患者中应用 AST-120 可以显著降低心肌纤维化、TGF-β 蛋白、NF-κB 磷酸化的发生，进而发挥心血管保护作用 [36]。Fujii 等研究亦证实在肾部分切除术大鼠模型中，给予 AST-120 可减少氧化应激、心脏纤维化和左心室肥厚的发生 [14]。此外，AST-120 可通过抑制肾间质纤维化的发生，进而降低尿蛋白含量，从而延缓 CKD 的进展 [37]。以上研究均证实，AST-120 可减少 IS 产生，延缓 CKD 进展并降低死亡率。

4.4 中医疗法

有研究表明，中药结肠透析、中药灌肠疗法、中药制剂口服等可有效降低 CKD 患者体内 IS 水平。因中药结肠透析方中含有大黄，起到通腑泄浊作用，有利于增加IS从肠道排出，但具体机制尚不明确[38]。以上四种方式均对降低 IS 含量有效。

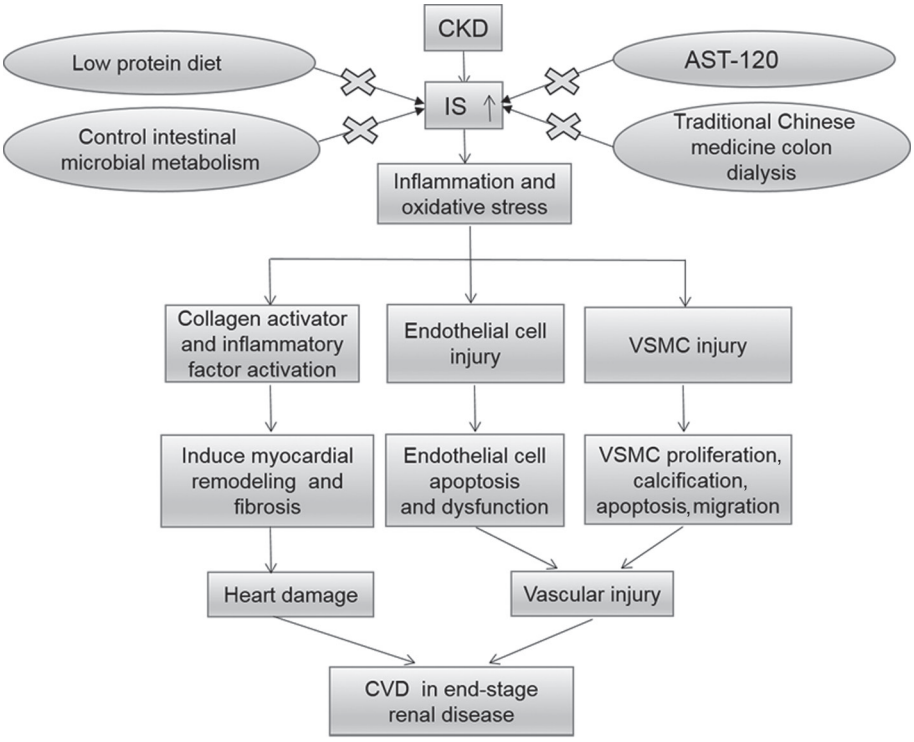

图 1. 硫酸吲哚酚引起心血管损伤的机制及有效降低途径

Fig. 1. Mechanism of cardiovascular damage caused by indoxyl sulfate (IS) and ways to lower the level of IS. Chronic kidney disease (CKD) causes the accumulation of IS, which induces inflammation and oxidative stress, both leading to myocardial fibrosis, endothelial cells and vascular smooth muscle cells injury. Finally, these cause cardiovascular disease (CVD) in end-stage renal disease. IS concentration can be reduced by intaking low protein diet, controlling intestinal microbial metabolism, taking AST-120 and using Traditional Chinese medicine colon dialysis.

5 总结与展望

综上所述，IS 具有明确心血管毒性 (如图 1 所示)，直接影响 CKD 患者的进展和预后，增加患者并发 CVD 的风险，故 IS 的危害极大。IS 水平是预测 CKD 患者 CVD 发生和肾功能下降的一个有价值的指标。加深对 IS 的认识和理解、进一步探讨其清除模式及如何有效防治其毒性作用，可有效延缓 CKD 进展、降低 CVD 风险，将为 CKD 患者 CVD 的防治提供新的靶点，对预防 CKD 患者 CVD 的发生、发展具有重要意义。

参考文献

1 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(5): 1934–1943.

2 Dou L, Sallée M, Cerini C, Poitevin S, Gondouin B, Jourde-Chiche N, Fallague K, Brunet P, Calaf R, Dussol B, Mallet B, Dignat-George F, Burtey S. The cardiovascular effect of the uremic solute indole-3 acetic acid. J Am Soc Nephrol 2015; 26(4): 876–887.

3 Vanholder R, Schepers E, Pletinck A, Nagler EV, Glorieux G. The uremic toxicity of indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate: a systematic review. J Am Soc Nephrol 2014; 25(9): 1897–1907.

4 Fukagawa M, Watanabe Y. Role of uremic toxins and oxidative stress in chronic kidney disease. Ther Apher Dial 2011; 15(2): 119.

5 de Loor H, Meijers BK, Meyer TW, Bammens B, Verbeke K, Dehaen W, Evenepoel P. Sodium octanoate to reverse indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate albumin binding in uremic and normal serum during sample preparation followed by fluorescence liquid chromatography. J Chromatogr A 2009; 1216(22): 4684–4688.

6 Deguchi T, Kusuhara H, Takadate A, Endou H, Otagiri M, Sugiyama Y. Characterization of uremic toxin transport by organic anion transporters in the kidney. Kidney Int 2004; 65(1): 162–174.

7 Sirich TL, Aronov PA, Plummer NS, Hostetter TH, Meyer TW. Numerous protein-bound solutes are cleared by the kidney with high efficiency. Kidney Int 2013; 84(3): 585–590.

8 Li S, Sun Z, Ding G, Gong W, Yu J, Xia W, Huang S, Zhang A, Zhang Y, Jia Z. mPGES-1-derived PGE2 contributes to indoxyl sulfate-induced mesangial cell proliferation. Cell Physiol Biochem 2017; 43(1): 271–281.

9 Li S, Cheng S, Sun Z, Mungun HK, Gong W, Yu J, Xia W, Zhang Y, Huang S, Zhang A, Jia Z. Indoxyl sulfate induces mesangial cell proliferation via the induction of COX-2. Mediators Inflamm 2016; 2016: 5802973.

10 Liabeuf S, Drüeke TB, Massy ZA. Protein-bound uremic toxins: new insight from clinical studies. Toxins 2011; 3(7): 911–919.

11 Lin CJ, Liu HL, Pan CF, Chuang CK, Jayakumar T, Wang TJ, Chen HH, Wu CJ. Indoxyl sulfate predicts cardiovascular disease and renal function deterioration in advanced chronic kidney disease. Arch Med Res 2012; 43(6): 451–456.

12 Fujii H, Nakai K, Fukagawa M. Role of oxidative stress and indoxyl sulfate in progression of cardiovascular disease in chronic kidney disease. Ther Apher Dial 2011; 15(2): 125–128.

13 Tumlin JA, Costanzo MR, Chawla LS, Herzog CA, Kellum JA, McCullough PA, Ronco C. Cardiorenal syndrome type 4: insights on clinical presentation and pathophysiology from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). Contrib Nephrol 2013; 182: 158–173.

14 Fujii H, Nishijima F, Goto S, Sugano M, Yamato H, Kitazawa R, Kitazawa S, Fukagawa M. Oral charcoal adsorbent (AST-120) prevents progression of cardiac damage in chronic kidney disease through suppression of oxidative stress. Nephrol Dial Transplant 2009; 24(7): 2089–2095.

15 Lekawanvijit S, Adrahtas A, Kelly DJ, Kompa AR, Wang BH, Krum H. Does indoxyl sulfate, a uraemic toxin, have direct effects on cardiac fibroblasts and myocytes? Eur Heart J 2010; 31(14): 1771–1779.

16 Aoki K, Teshima Y, Kondo H, Saito S, Fukui A, Fukunaga N, Nawata T, Shimada T, Takahashi N, Shibata H. Role of indoxyl sulfate as a predisposing factor for atrial fibrillation in renal dysfunction. J Am Heart Assoc 2015; 4(10): e002023.

17 Tan X, Cao XS, Zhang P, Xiang FF, Teng J, Zou JZ, Ding XQ. Endoplasmic reticulum stress associated apoptosis as a novel mechanism in indoxyl sulfate-induced cardiomyocyte toxicity. Mol Med Rep 2018; 18(6): 5117–5122.

18 Singh J, Kumar S, Krishna CV, Rattan S. Aging-associated oxidative stress leads to decrease in IAS tone via RhoA/ROCK downregulation. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2014; 306(11): 983–991.

19 Kim HY, Yoo TH, Hwang Y, Lee GH, Kim B, Jang J, Yu HT, Kim MC, Cho JY, Lee CJ, Kim HC, Park S, Lee WW. Indoxyl sulfate (IS)-mediated immune dysfunction provokes endothelial damage in patients with end-stage renal disease

(ESRD). Sci Rep 2017; 7(1): 3057.

20 Lee CT, Lee YT, Ng HY, Chiou TT, Cheng CI, Kuo CC, Wu CH, Chi PJ, Lee WC. Lack of modulatory effect of simvastatin on indoxyl sulfate-induced activation of cultured endothelial cells. Life Sci 2012; 90(1–2): 47–53.

21 Chu S, Mao X, Guo H, Wang L, Li Z, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Zhang X, Peng W. Indoxyl sulfate potentiates endothelial dysfunction via reciprocal role for reactive oxygen species and RhoA/ROCK signaling in 5/6 nephrectomized rats. Free Radic Res 2017; 51(3): 237–252.

22 Tumur 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(6): 551–557.

23 Lacolley P, Regnault V, Segers P, Laurent S. Vascular smooth muscle cells and arterial stiffening: relevance in development, aging, and disease. Physiol Rev 2017; 97(4): 1555–1617.

24 Owens GK. Regulation of differentiation of vascular smooth muscle cells. Physiol Rev 1995; 75(3): 487–517.

25 Lin CY, Hsu SC, Lee HS, Lin SH, Tsai CS, Huang SM, Shih CC, Hsu YJ. Enhanced expression of glucose transporter-1 in vascular smooth muscle cells via the Akt/tuberous sclerosis complex subunit 2 (TSC2)/mammalian target of rapamycin (mTOR)/ribosomal S6 protein kinase (S6K) pathway in experimental renal failure. J Vasc Surg 2013; 57(2): 475–485.

26 Shimizu H1, Hirose Y, Nishijima F, Tsubakihara Y, Miyazaki H. ROS and PDGF-beta [corrected] receptors are critically involved in indoxyl sulfate actions that promote vascular smooth muscle cell proliferation and migration. Am J Physiol Cell Physiol 2009; 297(2): C389–C396.

27 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(7): 2051–2058.

28 Zhang H, Chen J, Shen Z, Gu Y, Xu L, Hu J, Zhang X, Ding X. Indoxyl sulfate accelerates vascular smooth muscle cell calcification via microRNA-29b dependent regulation of Wnt/β-catenin signaling. Toxicol Lett 2018; 284: 29–36.

29 Wu Y, Han X, Wang L, Diao Z, Liu W. Indoxyl sulfate promotes vascular smooth muscle cell calcification via the JNK/Pit-1 pathway. Ren Fail 2016; 38(10): 1702–1710.

30 Barreto FC, Barreto DV, Liabeuf S, Meert N, Glorieux G, Temmar M, Choukroun G, Vanholder R, Massy ZA; European Uremic Toxin Work Group (EUTox). Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4(10): 1551–1558.

31 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(6): 1892–1901.

32 Aigner E, Theurl I, Theurl M, Lederer D, Haufe H, Dietze O, Strasser M, Datz C, Weiss G. Pathways underlying iron accumulation in human nonalcoholic fatty liver disease. Am J Clin Nutr 2008; 87(5): 1374–1383.

33 Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, Schultz PG, Lesley SA, Peters EC, Siuzdak G. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. Proc Natl Acad Sci U S A 2009; 106(10): 3698–3703.

34 Segata N, Waldron L, Ballarini A, Narasimhan V, Jousson O, Huttenhower C. Metagenomic microbial community profiling using unique clade-specific marker genes. Nat Methods 2012; 9(8): 811–814.

35 Mende DR, Sunagawa S, Zeller G, Bork P. Accurate and universal delineation of prokaryotic species. Nat Methods 2013; 10(9): 881–884.

36 Lekawanvijit S1Kompa AR, Manabe M, Wang BH, Langham RG, Nishijima F, Kelly DJ, Krum H. Chronic kidney disease-induced cardiac fibrosis is ameliorated by reducing circulating levels of a non-dialysable uremic toxin, indoxyl sulfate. PLoS One 2012; 7(7): e41281.

37 Schulman G. A nexus of progression of chronic kidney disease: tryptophan, profibrotic cytokines, and charcoal. J Ren Nutr 2012; 22(1): 107–113.

38 Zheng YH (郑艳辉), Kong W, Zhang LX, Wang MQ, Zhao X, Zhu CY, Cao WB, Dai MH, Ni B. Effect of colon dialysis with traditional Chinese medicine on clearance of protein-bound toxins in chronic kidney patients. J Guiyang Coll Tradit Chin Med (贵阳中医学院学报) 2014; 36(2): 27–29 (in Chinese).