

親蛋白質尿毒素一 對甲酚 (p-cresol) 的病理生理學角色

林承叡¹、吳志仁^{1,2,3}、陳逸洲¹、陳漢湘^{1,2}

¹馬偕紀念醫院腎臟內科，台北，台灣

²馬偕醫護管理專科學校，台北，台灣

³台北醫學大學醫學研究所，台北，台灣

摘要

當腎臟功能衰退，身體無法維持正常的新陳代謝，導致體內的廢物無法充分的由尿液中排出時，這些存在體內的代謝物稱之為尿毒素 (uremic toxins)。尿毒素的累積會造成人體種種症狀及併發症，依據其生理及化學特性可區分為三群：(1) 水溶性小分子非親蛋白質的化合物 (small, water-soluble non-protein-bound compounds)；(2) 中分子化合物 (middle molecules) 及 (3) 小分子親蛋白質的化合物 (small, protein-bound compounds)。目前大部份的學者都致力於水溶性小分子尿毒素及中分子毒素的研究，例如：尿素 (urea)、肌酸酐 (creatinine)、同型半胱氨酸 (homocysteine)、 β 2微球蛋白 (β 2-microglobulin) 及副甲狀腺素 (parathyroid hormone; PTH) 等。而親蛋白質尿毒素 (protein-bound uremic toxins) 則是長期被忽視的一群。這群尿毒素的成員包括對甲酚 (p-cresol)，硫酸吲哚酚 (indoxyl sulfate)、瘦素 (leptin)、同型半胱氨酸 (homocysteine)、精胺 (spermine)、馬尿酸 (hippuric acid) 等共25種。對甲酚，一種源自於酪氨酸 (tyrosine) 經由腸道細菌發酵 (bacterial fermentation) 後的代謝產物，主要由尿液排泄。當腎臟功能下降時，血中對甲酚的濃度會明顯上升。大約90 %的對甲酚會與蛋白質結合 (total p-cresol)，只有少數以游離形式 (free p-cresol) 存在，而此游離形式之對甲酚被認為具有生物活性。回顧早期至近年來的文獻報告，有充份證據顯示，對甲酚具有多元的生理生理活性，其濃度升高時，除了會導致肝臟毒性 (hepatotoxicity)、內皮細胞 (endothelial cell) 及白血球 (leukocyte) 功能異常之外，特別重要的是，它與透析病患的死亡率有關。這項嶄新的發現除了部份揭開親蛋白質尿毒素一對甲酚的神秘面紗外，也讓我們正視親蛋白質尿毒素在臨床上的重要性。(生醫 2008;1(1):5-13)

關鍵字：親蛋白質尿毒素 (protein-bound uremic toxin)、血液透析 (hemodialysis)、對甲酚 (p-cresol)、硫酸吲哚酚 (indoxyl sulfate)

通訊作者：陳漢湘醫師

地址：104台北市中山區中山北路二段92號馬偕紀念醫院腎臟內科

電話：886-2-2543-3535

傳真：886-2-2543-3642

電子郵件：lincj@ms1.mmh.org.tw

前言

慢性腎病變 (chronic renal disease) 患者因腎元 (nephron) 之不可逆的傷害，使得腎絲球 (glomerulus) 過濾率逐漸降低，導致體內代謝廢物或其他化合物堆積產生毒素，並干擾細胞的代謝及功能，最後造成各器官的功能異常¹。尿毒素 (uremic toxin) 的種類大約有數十種，其在人體內扮演著什麼樣的角色，長期以來就像謎一般。雖然許多研究揭露了部分尿毒素的生物毒性，但是目前仍然無法完全解釋這些毒素在尿毒患者體內造成的影響。

早期的學者 Bergstrom 認為尿毒素須符合以下四個條件²：(1) 該物質之名稱及其在體內的濃度為已知的；(2) 其濃度在尿毒病人體內應高於正常人；(3) 其濃度應與特定尿毒症狀成正比，且其濃度下降後此症狀應消失；(4) 該物質在尿毒症患者的組織或血漿中濃度之高低，可預測其是否可在細胞組織造成毒性。符合上述條件的物質如：尿素 (urea)、磷離子 (phosphate ion)、 β 2微球蛋白 (β 2-microglobulin) 及同型半胱氨酸 (homocysteine) 等。這些毒素在體內造成毒性的機制如下：尿素除了會抑制人類紅血球細胞 (erythrocyte) 之鈉鉀二氯離子共同運輸通道 (NaK2Cl cotransport) 外，也可分解成氨 (ammonia)、碳酸鹽 (carbonate) 及氰酸鹽 (cyanate)。而氰酸鹽可和蛋白質的氨基 (amino) 結合，造形成氨基碳酸化 (carbamylation)，進而改變蛋白質三級結構並影響其功能。血中磷離子滯留會引起低血鈣並刺激副甲狀腺素 (parathyroid hormone; PTH) 的分泌，導致次級性副甲狀腺機能亢進 (secondary hyperparathyroidism)，引起腎性骨病變 (renal osteodystrophy)。此外，持續的鈣及磷離子不平衡也會引發異位性副甲狀腺瘤 (ectopic

hyperparathyroid adenoma)³。 β 2微球蛋白濃度之上升，除了與透析相關的類澱粉沉積 (dialysis related amyloidosis) 及腕隧道症候群 (carpal tunnel syndrome) 有關以外¹，也可形成糖基化終產物 (advanced glycosylation end products; AGE)，加強單核球 (monocyte) 的移動及細胞激素 (cytokines) 的分泌，引起發炎反應 (inflammation) 導致骨關節破壞。血中同型半胱氨酸濃度升高可形成毒性物質—S-腺核同型半胱氨酸 (S-adenosyl homocysteine)，而抑制甲基轉移酶 (methyltransferase)。同型半胱氨酸也與血管硬化有關⁴，因損傷血管內壁以致形成血塊而導致中風 (stroke)、心肌梗塞 (myocardial infarction) 和肺動脈栓塞 (pulmonary embolism)。

直到2001年，學者 Vanholder 才將腎衰竭患者體內滯留的溶質，根據其生理及化學特性區分為三群⁵：(1) 水溶性小分子非親蛋白質的化合物 (small, water-soluble non-protein-bound compounds)，其分子量 (molecular weight) 小於300道爾頓 (dalton)，如尿素；(2) 中分子化合物 (middle molecules)，其分子量介於300至12000道爾頓，如胜肽類 (peptides) 及 β 2微球蛋白；(3) 小分子親蛋白質化合物 (small, protein-bound compounds)，如對甲酚 (p-cresol)、硫酸吲哚酚 (indoxyl sulfate)、馬尿酸 (hippuric acid) 等。然而，在2003年，歐洲尿毒素工作小組 (European Uremic Toxin Work Group; EUTox) 集合了數十位專家，將已確認可能致病及非致病性的尿毒素加以分類整理，發表一回顧性文章⁶。其中，共列出22種中分子物質、45種水溶性低分子量溶質及25種親蛋白質的溶質。長期以來，大部份的學者都致力於水溶性小分子尿毒素及中分子毒素之研究^{2,7,8}，甚至評估透析患者是否達到適當透析也是根據尿素或肌酸酐 (creatinine)

的清除來決定。而親蛋白質的小分子尿毒素則是長期被遺忘的一群。對甲酚、硫酸吲哚酚、馬尿酸及同型半胱氨酸（圖一）均是這群尿毒素的成員之一（表一）。早期的文獻報導顯示，對甲酚具多元的病理生理活性，直到近年來的研究證實，對甲酚與血液透析（hemodialysis; HEMO）病患的死亡率有正相關，這些證據均說明對甲酚在臨床上的重要性。

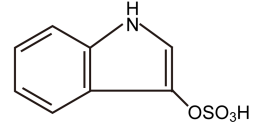
對甲酚的產生

對甲酚的分子量為108.1道爾頓，是具有揮發性的小分子，屬於酚類（phenols）家族的一員，對甲酚主要是來自酪氨酸（tyrosine）經由腸道細菌發酵（bacterial fermentation）後的代謝產物。少數是由苯丙氨酸（phenylalanine）經由腸道細菌轉化成4-羥基苯乙酸（4-hydroxyphenylacetic acid），而後再經由去羧基化（decarboxylate）成對甲酚⁹。這些腸道細菌主要是需氧菌（aerobe），少數的厭氧菌（anaerobe）如產氣莢膜芽胞梭菌（*Clostridium perfringens*）或類桿菌屬（*Bacteroides*）也扮演一定的角色¹⁰。對甲酚具有高度親脂性（lipophilic）及親蛋白質的特性，在正常狀態下可與蛋白質緊密結合，其代謝經由接合（conjugation）、硫化（sulphation）及葡萄糖醛酸化（glucuronization）等作用。當對甲酚經由腸道黏膜吸收時，也會被細胞質（cytoplasm）中的硫化轉移酶（sulphotransferase）轉化成硫化對甲酚（p-cresyl sulphate）。在人體血清中，有90%的對甲酚係與蛋白質結合或以硫化化合物的形式存在。至於未與蛋白質結合的對甲酚，主要經由尿液排泄¹¹。因此，一旦腎臟功能下降，這些毒素會堆積在體內。由於對甲酚是蛋白質分解後的終產物，若增加營養蛋白質的攝取，會導致對甲酚濃度上升，當然其尿液排除率亦會增加¹¹。

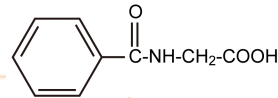
(a) 對甲酚
(p-cresol)



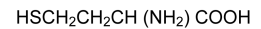
(b) 硫酸吲哚酚
(indoxyl sulfate)



(c) 馬尿酸
(hippuric acid)



(d) 同型半胱氨酸
(homocysteine)



圖一、常見的蛋白質結合尿毒素（protein-bound uremic toxin）之化學結構式。

蛋白質結合尿毒素—對甲酚（p-cresol）、硫酸吲哚酚（indoxyl sulfate）、馬尿酸（hippuric acid）及同型半胱氨酸（homocysteine）的化學結構式。

在尿毒患者，由於腸道的菌落改變，使特殊菌種過度生長，以致於對甲酚濃度升高。當給予尿毒患者抗生素¹²或低蛋白飲食，可降低血中對甲酚濃度¹³。在日本，有些學者指出，在動物模式（animal model）下，使用活性炭吸附劑（AST-120, Kremezin），可藉由其在腸道吸附對甲酚，而降低血中濃度¹⁴。此外，使用氫離子幫浦抑制劑（proton pump inhibitor）降低胃酸分泌，也會加速蛋白質吸收異常及發酵，導致對甲酚的產生及排泄增加¹⁵。另有許多環境因子也會影響體內對甲酚的濃度，例如甲苯（toluene）就是一種常用的有機溶劑，肝臟中的代謝酵素（enzyme）—cytochrome P-450會將其代謝成苯甲醇（benzyl alcohol）、鄰甲酚（o-cresol）及對甲酚¹⁶。雜酚油（wood tar creosote）在日本被當作傳統的藥劑，其為對甲酚的前驅物，在體內也容易代謝成對甲酚¹⁷。R (+) pulegone是來自植物—*Mentha pulegium*及 *Hedeoma pulegioides*的萃取物，常被製成薄荷油或薄荷茶，其最終也可代謝成對甲酚¹⁸。這些

表一、二十五種親蛋白質尿毒素的名稱及其分子量。

尿毒素名稱	分子量 (道爾頓)
聚氨 (polyamines)	
精胺 (spermine)	202
亞精胺 (spermidine)	145
腐胺 (putrescine)	88
胜肽 (peptides)	
視黃醇結合蛋白 (retinol bound protein)	21,200
瘦素 (leptin)	16,000
馬尿酸鹽類 (hippurates)	
馬尿酸 (hippuric acid)	179
P-OHhippuric acid	195
吲哚類 (indoles)	
吲哚-3-乙酸 (indole-3-acetic acid)	175
硫酸吲哚酚 (indoxyl sulfate)	251
Kinurenine	208
犬尿喹啉酸 (kynurenic acid)	189
喹啉酸 (quinolinic acid)	167
褪黑激素 (melatonin)	126
酚類 (phenols)	
酚 (phenol)	94
對甲酚 (p-cresol)	108
2-methoxyresorcinol	140
對苯二酚 (hydroquinone)	110
糖基化終產物 (advanced glycosylation end products; AGE)	
3-脫氧葡萄糖醛酮 (3-deoxyglucosone)	162
Fructoselysine	308
乙二醛 (glyoxal)	58
甲基乙二醛 (methylglyoxal)	72
N-carboxyl-lysine	204
戊糖素 (pentosidine)	342
其他 (Others)	
同型半胱氨酸 (homocysteine)	135
3-羧-4-甲-5-丙基呋喃戊酮酸 (CMPF)	240

萃取物常被用於傳統草藥製劑及添加物，由於這些物質很容易取得，對於尿毒患者的健康而言自然是一大負擔。

對甲酚的血中濃度

在人體中，大部份的對甲酚 (>90%) 會與蛋白質結合，形成總對甲酚 (total p-cresol)，只有少數以游離形式的對甲酚 (free p-cresol) 存在，而此游離形式的對甲酚被認為與其生物活性有關。對甲酚的檢測方法，從早期的液相層析儀 (high-

performance liquid chromatography; HPLC) 定量分析，直到近年來，發展出利用氣相層析質譜儀 (gas chromatography/mass spectrometry) 做為定量分析的方法。尿毒患者血清之對甲酚濃度由早期學者所發表的文獻資料可知，其血清中的總濃度大約為 $108 \pm 53 \mu\text{mol/l}$ ，最高可達到 $248 \mu\text{mol/l}$ ¹³。另外也發現，總對甲酚濃度隨著腎功能惡化而上升，但是其與蛋白質結合率卻下降。若以健康人為對照，游離形式的對甲酚濃度十分低，甚至低至測不到的程度，而在血液透析患者，對甲酚與蛋白質的結合率也只有大約90%左右。

De Smet等人在1998年，利用液相層析儀方法，測試血液透析患者血中總對甲酚及游離形式對甲酚的濃度，分別為： $89 \pm 49 \mu\text{mol/l}$ 及 $11 \pm 9 \mu\text{mol/l}$ ，與早期所發表的數據差別不大¹⁹。Vanholder等學者於2003年整理的文獻顯示，尿毒患者體內的對甲酚濃度為 $20 \pm 10.3 \text{ mg/l}$ ，而正常人體內的濃度則為 $0.6 \pm 0.2 \text{ mg/l}$ 。這些資料顯示，隨著血液透析技術的進展，對甲酚的清除並未獲得明顯的改善。此外，與血液透析患者比較，腹膜透析 (continuous ambulatory peritoneal dialysis) 患者體內的對甲酚濃度似乎有較低的趨勢，顯示殘餘腎功能的保存，在清除對甲酚及 β_2 微球蛋白也扮演重要的角色²⁰。

對甲酚的生物毒性

回顧早期的研究文獻可知，對甲酚具有多元的病理生理活性。1966年，Lascelles (1966) 證實，在老鼠模式下，對甲酚會降低大腦皮質的氧氣攝取量 (oxygen uptake)²¹，以及會誘發老鼠肝臟細胞乳酸脫氫酵素 (lactic dehydrogenase) 的滲透²²。也有報導指出，對甲酚會增加血清中殺鼠寧 (warfarin) 及

丹祈屏錠 (diazepam) 的活性濃度²³及促進細菌細胞膜的通透性²⁴。對於電位依賴性鉀離子通道 (voltage dependent RCK1 channel)，對甲酚也會有抑制的作用²⁵。對甲酚的濃度越高，越容易造成尿毒病患昏迷及出血。由比利時學者Vanholder等人 (1995) 早期的研究發現，對甲酚可以抑制多形核球細胞 (polymorphonuclear granulocytes) 的活化，而此抑制反應與其濃度呈現正相關²⁶。1997年，Abreo等人在活體外 (*in vitro*) 研究中證實，對甲酚會導致肝臟毒性 (hepatotoxicity)。隨著對甲酚濃度愈高，肝細胞攝取鋁 (aluminum) 的量也會增加，最後造成細胞生長減緩²⁷。此外，對甲酚也會抑制老鼠腹膜巨噬細胞 (macrophage) 釋放血小板活化因子 (platelet activating factor)²⁸。

近年來的研究報告指出，由營養不良 (malnutrition)、慢性發炎 (inflammation) 及粥狀動脈硬化 (atherosclerosis) 三者所構成的MIA症候群 (MIA syndrome)，與血液透析族群的死亡率有極密切的關係^{29,30}。而心血管疾病也與透析患者的臨床預後息息相關。對甲酚會改變內皮細胞 (endothelial cells) 的功能，這些改變包括：減少細胞激素誘導的附著因子 (adhesion molecules) 的表現、細胞骨骼 (cytoskeleton) 的再組織化 (reorganization) 及 VE-cadherin的表現下降等^{31,32}，最後導致內皮細胞通透性改變。研究也顯示，內皮細胞通透性改變是藉由 Rho kinase-dependent pathway來達成。De Smet等人在2003年發表的論文顯示，游離形式的對甲酚具有生物毒性，其濃度與總對甲酚濃度成正比。研究也顯示，血清中白蛋白 (albumin) 濃度降低，會使對甲酚與蛋白質結合下降，導致游離形式的對甲酚濃度上升。此外，對甲酚亦會影響白血球 (leukocyte) 的功能及抑制其活化³³。隔年，Dou等人測試不同尿

毒素對內皮細胞的影響，並在活體外試驗中，證實對甲酚會抑制人類臍靜脈內皮細胞 (umbilical vein endothelial cell) 的增生及傷口的癒合，這種抑制的效應隨著對甲酚濃度的上升而增加³⁴。然而，在同一類型的尿毒素硫酸吡嗪吩也有類似的效應存在，可能與改變內皮細胞肌動蛋白細胞骨骼的組織化 (actin cytoskeleton organization) 有關。

此外，臨床上依據尿毒患者的臨床症狀及問卷調查，可得到尿毒症症狀分數 (uremic symptom score)，此分數的高低與對甲酚濃度成正比關係²⁰。換句話說，對甲酚濃度愈高，尿毒患者愈容易出現尿毒症狀。也有文獻指出，對甲酚濃度與因感染而住院的住院率有關³³。這些證據顯示，對甲酚在尿毒症的病理生理上扮演重要的角色。為了更具體證實對甲酚對尿毒患者在臨床上的意義，Bammens等比利時學者於2006年發表一項前瞻性世代研究 (prospective observational cohort study)³⁵，該研究從2003至2005年，針對175位血液透析患者，共追蹤了34個月。期間分析各項指標如：白蛋白、血磷 (phosphorus)、血色素 (hemoglobin)、尿素、肌酸酐、 β_2 微球蛋白、C-反應蛋白 (C-reactive protein) 及對甲酚等，並以Cox proportional hazards analysis分析相對的死亡風險。研究期間共有60位患者死亡，佔總人數的34%。若以游離形式的對甲酚濃度—1.97 mg/l為界限，將病患分為兩組，其中游離形式的對甲酚濃度較高 (>1.97 mg/l) 的透析患者之死亡率為濃度較低患者 (<1.97 mg/l) 的2.28倍。在多變數分析 (multivariable analysis) 中，若游離形式的對甲酚使用連續性的變項 (continuous variable)，則風險預測 (risk prediction) 無法達到統計意義。然而若以二元變數 (binary variable) 分析，則可顯示出二者的差別。雖然此項風險預測的檢定力 (power) 不是非常強，但

卻是紮實的。該研究的發現也提供了相關人員對於對甲酚的新思維。

綜合上述關於對甲酚的研究，由於腎衰竭患者體內的對甲酚持續地產生且無法有效地排除，導致其濃度上升，進而造成內皮細胞及白血球功能異常，同時也併發慢性發炎及產生肝毒性，這一連串的反應最終增加透析病患死亡率。圖二說明對甲酚在體內造成生物毒性的假設作用模式。

對甲酚的移除

大部分體外溶質清除的方法都無法有效地降低對甲酚濃度。在一般4小時的血液透析中，可有效清除70%的尿毒及肌酸酐，然而對於對甲酚的清除卻是有限的，這可能是因為對甲酚具有很高的蛋白質親合性，而且在血清中，對甲酚大部分以硫化化合物形式存在，導致其無法被有效清除³⁶。另一方面，若將血液透析患者與腹膜透析患者比較，雖然目前並無充分的證據，說明對甲酚濃度在這兩種透析病患間究竟相差多少，但有文獻指出，腹膜透析患者血清中對甲酚的濃度似乎有較低的趨勢，這可能與腹膜透析病患保有較佳的殘餘腎功能，及其接受長時間的透析有關²⁰。

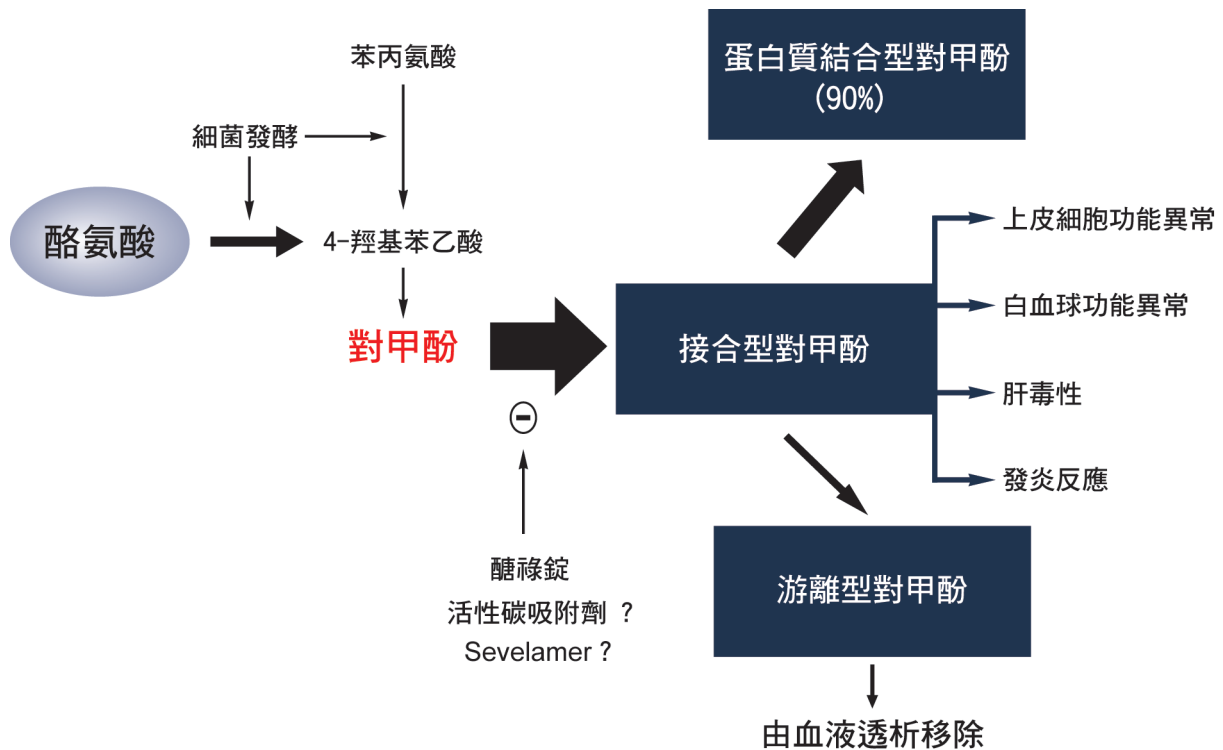
至於是否有其他方法可降低或清除對甲酚？使用高透量透析（high-flux dialysis）或血液透析過濾術（hemodiafiltration）等透析方式，對清除中分子毒素有很好的效果，但Evenepoel等學者研究發現³⁷，血液透析患者使用高透量透析比腹膜透析病患，更能有效降低血清中的對甲酚及 β_2 微球蛋白。然而，由於此研究的病人數太少，這些結果是否具有代表性，仍須更大規模的研究來證實。也有學者指出，利用富含白蛋白的透析液與血液中親蛋白質尿毒素進行

置換，也許可降低對甲酚的濃度³⁸。若是無法有效清除對甲酚，那只有從降低對甲酚的產生著手。目前有三種化合物可能具有降低對甲酚濃度的潛力：（1）AST-120 (Kremezin)，一種活化的碳化合物，經由特殊製程做成球形顆粒，可有效地於腸道吸附毒素。在尿毒動物模式下，可以有效降低血中對甲酚濃度¹⁴。早期AST-120只侷限在日本使用，雖然目前韓國及國內衛生署（Department of Health, Executive Yuan, R.O.C (Taiwan)）已核准使用，但仍須更多的研究來證實其臨床效果；（2）sevelamer chloride (renagel)，一種磷結合劑，其作用係在腸道與磷結合，有學者認為，其對於吸附腸道尿毒素可能也有助益。（3）另一種磷結合劑—lanthium carbonate (fosrenol)，可有效降低腸道磷離子的吸收，是否亦可降低血中的對甲酚濃度，則須更多的研究來證實。此外，藉由給予抗生素改變腸道的菌種¹²，可減少每天尿液中對甲酚的分泌，因此改變其在血清中的濃度。再者，限制每天動物蛋白質的攝取³⁹及補充乳酸菌（*Lactobacillus*），也會有類似效果⁴⁰。

以上的方法是否可以有效降低人體血液中的對甲酚，仍是值得更進一步探討的問題。2006年，Evenepoel等人在一項針對9位健康受試者進行的一項前導性研究（pilot study）顯示⁴¹，利用醣祿錠（acarbose）可以降低血清中的對甲酚濃度，其作用機制是藉由增加未分解的碳水化合物（carbohydrates）到達大腸，而降低腸道親蛋白質分子的產生。

對甲酚在腎臟照護中的角色

綜合以上的文獻結果，可以清楚了解對甲酚具有多元的病理生理活性。對腎臟科醫師而言，焦點會放



圖二、親蛋白質尿毒素 (protein-bound uremic toxin) 一對甲酚 (p-cresol) 的生物毒性假設作用模式。

對甲酚主要是來自於酪氨酸 (tyrosine) 經由大腸內的細菌發酵 (bacterial fermentation) 後，產生的代謝產物。在尿毒患者體內，對甲酚不斷產生，且無法有效經由血液透析 (hemodialysis) 排除，導致血清內的對甲酚濃度上升，進而造成內皮細胞 (endothelial cell) 及白血球 (leukocyte) 功能異常 (dysfunction)，同時也併發慢性發炎 (inflammation) 及產生肝毒性 (hepatotoxicity)。這一連串的反应最終增加透析病患的死亡率。醣祿錠 (acarbose) 可有效降低血清中的對甲酚濃度，至於活性炭吸附劑 (AST-120) 與 sevelamer 的效果，仍需更多研究來證實。(彩圖請見本刊網站)

其在腎臟所扮演的角色為何？以及在臨床上如何應用？目前的證據顯示，對甲酚的濃度高低與血液透析患者死亡率有密切關係。但是在慢性腎病變的患者，是否有相同的功能，而且不同階段的慢性腎病變患者之對甲酚濃度為何？都是很重要的課題。因為慢性腎病變患者人數眾多，且全球皆在推廣慢性腎病變的防治，若是藉由降低對甲酚的濃度，可以改善尿毒症狀或是減緩病患進入透析的時間，那麼對於慢性腎臟病的防治，會有重大的助益。目前國內的學者也積極地投入於這方面的研究⁴²，相信在不久的將來，對於對甲酚在腎臟中所扮演的角色，會有更清楚的瞭解。

結論

長久以來，親蛋白質尿毒素是被遺忘的一群，綜合早期的文獻至近年來的研究證實，小分子親蛋白質尿毒素具有生物毒性。其中，對甲酚及硫酸吡啶酚即是25種已知的親蛋白質尿毒素成員之一，並具有類似的病理生理活性。直到最近二、三年才有較強的證據指出對甲酚在臨床上的重要性。它不但具有多元的病理生理活性，也可以預測血液透析病患的死亡率。至於造成尿毒患者血清中對甲酚濃度持續上升的原因即：腸道不斷地產生對甲酚，且絕大部份的對甲酚與蛋白質具有高度親合性，導致無法有效地經由血液透

析移除。而累積在體內的毒素終究對人體造成傷害。

目前適當透析的準則是根據尿素或肌酸酐的清除來決定，並非依據其所造成的尿毒毒性而定，且一般認為，尿素無法代表所有的尿毒素。根據血液透析⁴³，及在墨西哥進行的腹膜透析適量性（adequacy of peritoneal dialysis in Mexico; ADEMEX）⁴⁴的研究結果顯示，提高水溶性小分子及中分子的清除率，並無法有效改善尿毒患者的預後。這意味著仍有其他尿毒素在尿毒患者的預後扮演重要的角色。

雖然目前的研究提醒臨床醫師，應該要正視親蛋白質尿毒素一對甲酚在臨床上的重要性，但目前仍需要更大型的前瞻性研究，來證實對甲酚在血液透析及腹膜透析病患體內所扮演的角色。目前檢測對甲酚的設備成本太高，是未能將對甲酚列為常規檢測的原因之一。無論如何，對甲酚的研究只是尿毒素研究冰山裡的一角，對於親蛋白質尿毒素的研究，仍有許多值得我們努力及開發的地方。

引用文獻

1. Abe T, Uchita K, Orita H, Kamimura M, Oda M, Hasegawa H, Kobata H, Fukunishi M, Shimazaki M, Abe T, Akizawa T, Ahmad S. Effect of β 2-microglobulin adsorption column on dialysis-related amyloidosis. *Kidney Int* 2003;64:1522-1528.
2. Bergstrom J, Furst P, Zimmerman L. Uremic middle molecules exist and are biologically active. *Clin Nephrol* 1979;11:229-238.
3. Lin CJ, Wu CJ, Chen YC, Liu HC, Chen HH. Mediastinal ectopic parathyroid adenoma in a hemodialysis patient. *Kidney Int* 2007;72:902-903.
4. Ringoir S. An update on uremic toxins. *Kidney Int* 1997;62:S2-4.
5. Vanholder R, De Smet R, Lameire N. Protein-bound uremic solutes: the forgotten toxins. *Kidney Int Suppl* 2001;78:S266-270.
6. 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.
7. Cheung A, Rocco M, Yan G, Leypoldt J, Levin N, Greene T, Agodoa L, Bailey J, Beck G, Clark W, Levey A, Ornt D, Schulman G, Schwab S, Teehan B, Eknoyan G for the HEMO Study Group. Serum β -2 microglobulin levels predict mortality in dialysis patients: results of the HEMO Study. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:546-555.
8. Canaud B, Morena M, Cristol JP, Krieter D. β -2-microglobulin, a uremic toxin with a double meaning. *Kidney Int* 2006;69:1297-1299.
9. Curtius HC, Mettler M, Ettlinger L. Study of the intestinal tyrosine metabolism using stable isotopes and gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr* 1976;126:569-580.
10. Hida M, Aiba Y, Sawamura S, Suzuki N, Satoh T, Koga Y. Inhibition of the accumulation of uremic toxins in the blood and their precursors in the feces after oral administration of *Lebenin*, a lactic acid bacteria preparation, to uremic patients undergoing hemodialysis. *Nephron* 1996;74:349-355.
11. Geypens B, Claus D, Evenepoel P, Hiele M, Maes B, Peeters M, Rutgeerts P, Ghooys Y. Influence of dietary protein supplements on the formation of bacterial metabolites in the colon. *Gut* 1997;41:70-76.
12. Yokoyama MT, Tabori C, Miller ER, Hogberg MG. The effects of antibiotics in the weanling pig diet on growth and the excretion of volatile phenolic and aromatic bacterial metabolites. *Am J Clin Nutr* 1982;35:1417-1424.
13. Wengle B, Hellström K. Volatile phenols in serum of uraemic patients. *Clin Sci* 1972;43:493-498.
14. Niwa T, Ise M, Miyazaki T, Maeda K. Suppressive effect of an oral sorbent on the accumulation of p-cresol in the serum of experimental uremic rats. *Nephron* 1993;65: 82-87.
15. Evenepoel P, Claus D, Geypens B, Maes B, Hiele M, Rutgeerts P, Ghooys Y. Evidence for impaired assimilation and increased colonic fermentation of protein, related to gastric acid suppression therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1011-1019.
16. Sequeira DJ, Eyer CS, Cawley GF, Nick TG, Backes WL. Ethylbenzene-mediated induction of cytochrome P450 isoenzymes in male and female rats. *Biochem Pharmacol* 1992;44:1171-1182.
17. Anderson IB, Mullen WH, Meeker JE, Khojasteh-Bakht SC, Oishi S, Nelson SD, Blanc PD. Pennyroyal toxicity: measurement of toxic metabolite levels in two cases and review of the literature. *Ann Intern Med* 1996;124:726-734.
18. Gordon WP, Huitric AC, Seth CL, MacClanahan RH, Nelson SD. The metabolism of the abortifacient terpene, (R)-(+)-pulegone, to a proximate toxin, menthofuran. *Drug Metab Dispos* 1987;15:589-594.
19. De Smet R, David F, Sandra P, Van Kaer J, Lesaffer G, Dhondt A, Lameire N, Vanholder R. A sensitive HPLC method

- for the quantification of free and total p-cresol in patients with chronic renal failure. *Clin Chim Acta* 1998;278:1-21.
20. 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;64:2238-2243.
 21. Lascelles PT, Taylor WH. The effect upon tissue respiration in vitro of metabolites which accumulate in uraemic coma. *Clin Sci* 1966;31:403-413.
 22. Thompson DC, Perera K, Fisher R, Brendel K. Cresol isomers: comparison of toxic potency in rat liver slices. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994;125:51-58.
 23. MacNamara PJ, Lalka D, Gibaldi M. Endogenous accumulation products and serum protein binding in uremia. *J Lab Clin Med* 1981;98:730-740.
 24. Keweloh H, Diefenbach R, Rehm HJ. Increase of phenol tolerance of *Escherichia coli* by alterations of the fatty acid composition of the membrane lipids. *Arch Microbiol* 1991;157:49-53.
 25. Elliott AA, Elliott JR. Voltage-dependent inhibition of RCK1 K⁺ channels by phenol, p-cresol, and benzyl alcohol. *Mol Pharmacol* 1997;51:475-483.
 26. Vanholder R, De Smet R, Waterloos MA, Van Landschoot N, Vogeleere P, Hoste E, Ringoir S. Mechanisms of uremic inhibition of phagocyte reactive species production: characterization of the role of p-cresol. *Kidney Int* 1995;47:510-517.
 27. Abreo K, Sella M, Gautreaux S, De Smet R, Vogeleere P, Ringoir S, Vanholder R. P-cresol, a uremic compound, enhances the uptake of aluminum in hepatocytes. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:935-942.
 28. Wratten ML, Tetta C, De Smet R, Neri R, Sereni L, Camussi G, Vanholder R. Uremic ultrafiltrate inhibits platelet-activating factor synthesis. *Blood Purif* 1999;17:134-141.
 29. Qureshi AR, Alvestrand A, Divino-Filho JC, Gutierrez A, Heimbürger O, Lindholm B, Bergström J. Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:S28-36.
 30. Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O, Barany P, Wang K, Pecoits-Filho R, Stenvinkel P, Lindholm B. Serum albumin, c-reactive protein, interleukin 6, and fetuin A as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2006;47:139-148.
 31. Cerini C, Dou L, Anfosso F, Sabatier F, Moal V, Glorieux G, De Smet R, Vanholder R, Dignat-George F, Sampol J, Berland Y, Brunet P. P-cresol, a uremic retention solute, alters the endothelial barrier function in vitro. *Thromb Haemost* 2004;92:140-150.
 32. Dou L, Cerini C, Brunet P, Guilianelli C, Moal V, Grau G, De Smet R, Vanholder R, Sampol J, Berland Y. P-cresol, a uremic toxin, decreases endothelial cell response to inflammatory cytokines. *Kidney Int* 2002;62:1999-2009.
 33. De Smet R, Van Kaer J, Van Vlem B, De Cubber A, Brunet P, Lameire N, Vanholder R. Toxicity of free p-cresol: a prospective and cross-sectional analysis. *Clin Chem* 2003; 49:470-478.
 34. 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.
 35. 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;69:1081-1087.
 36. Martinez AW, Recht NS, Hostetter TH, Meyer TW. Removal of p-cresol sulfate by hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1-7.
 37. Evenepoel P, Bammens B, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Superior dialytic clearance of β 2-microglobulin and p-cresol by high-flux hemodialysis as compared to peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2006;70:794-799.
 38. Stange J, Ramlow W, Mitzner S, Schmidt R, Klinkmann H. Dialysis against a recycled albumin solution enables the removal of albumin-bound toxins. *Artif Organs* 1993;17:809-813.
 39. Ling WH, Hänninen O. Shifting from a conventional diet to an uncooked vegan diet reversably alters fecal hydrolytic activities in humans. *J Nutr* 1992;122:924-930.
 40. Ling WH, Korpela R, Mykkänen H, Salminen S, Hänninen O. *Lactobacillus* strain GG supplementation decreases colonic hydrolytic and reductive enzyme activities in healthy female adults. *J Nutr* 1994;124:18-23.
 41. Evenepoel P, Bammens B, Verbeke K, Vanrenterghem Y. Acarbose treatment lowers generation and serum concentrations of the protein-bound solute p-cresol: a pilot study. *Kidney Int* 2006;70:192-198.
 42. Huang JW, Hung KY, Lee WY, Chiang CK, Wu KD, Tsai TJ. Residual renal function determines indoxyl sulfate among peritoneal dialysis patients as well as nutrition, oxidative stress and inflammation. In: 3rd Asian Chapter Meeting of ISPD, 2007, Hiroshima. [Poster]
 43. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, Allon M, Bailey J, Delmez JA, Depner TA, Dwyer JT, Levey AS, Levin NW, Milford E, Ornt DB, Rocco MV, Schulman G, Schwab SJ, Teehan BP, Toto R; Hemodialysis (HEMO) Study Group. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *New Engl J Med* 2002; 347:2010-2019.
 44. Paniagua R, Amato D, Vonesh E, Correa-Rotter R, Ramos A, Moran J, Mujais S. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1307-1320.

親蛋白質尿毒素一對甲酚（p-cresol）的病理生理學角色

引言人：徐永勳醫師（台北市立聯合醫院仁愛院區）

參與討論之學者專家：曾嶽元醫師（馬偕紀念醫院）

徐永勳醫師：謝謝您參加本專題的討論。這篇論文的主題一對甲酚（p-cresol）是很新的話題，最近有相當多的論文在討論它。您認為本文最重要的一點是什麼？

曾嶽元醫師：本文提到一項令人很感興趣的要點—游離形式的對甲酚（free p-cresol），文中引述第35篇文獻的發現，提到「若血中濃度超過1.97 mg/L的話，透析患者有較高的死亡率。」我認為這是很重要的發現。

徐永勳醫師：是的，不過我認為有一項要點也很值得討論，亦即對甲酚的升高是否只是一個標記（marker）而已？Bammens等人認為，血中游離的對甲酚濃度高低和透析患者的存活率有關，但是文章中卻沒有提到「殘餘腎功能（residual renal function; RRF）」這項變項。

曾嶽元醫師：您的考量是什麼？

徐永勳醫師：「殘餘腎功能」是決定透析患者死亡率（mortality rate）的一項重要因素。「殘餘腎功能」高的患者對甲酚排除較多，因此血液中的對甲酚濃度自然會較低。所以，此處所謂的存活率較好，反映應該是「殘餘腎功能」較佳。換句話說，有沒有可能對甲酚只是腎功能的另一種指標而已？

曾嶽元醫師：腎臟病病人的存活率當然和腎臟還有多少殘餘功能有關，這是任何維持生命必要的器官（vital organ）致病時，一定會存在的因果關係。問題是，除了評估器官殘餘的功能外，是否還有其他更精確和簡單的方式來評估存活率？假使現在有A、B、C三種指標，它們都可以反映腎臟殘餘的功能，那麼，它們在評估病人的存活率上是不是也一樣好？如果A和B可以拿來評估病人的存活率，但是C不行，那麼，C只是評估「殘餘腎功能」的指標，而不是評估「存活率」的指標。

徐永勳醫師：以肌酸酐（creatinine）為例，它被當作是尿毒素（uremic toxin），並被拿來作尿毒症（uremia）的指標。但在透析病人方面，在清除率足夠的條件下，肌酸酐高反而代表病人的營養好，因此其存活率也是好的。此時，肌酸酐代表毒素的原意，在開始透析以後，有了截然不同的解讀意義。故肌酸酐屬於指標C。至於您假設的指標A和B，雖然它們可用來評估病人的存活率，但不見得都和「存活率」有因果關係。

曾嶽元醫師：是的。統計學只能指出兩者的相關性，而因果關係則需要進一步在實驗上加以證實。例如，加入甲因子會造成乙現象，去除甲因子以後，乙現象消失，再加入甲因子，乙現象又再次出現，那麼，我們即可初步認為甲和乙之間有因果關係。然而，在做這類實驗以前，我們還是可以先觀察甲因子，如果它有明顯的生物活性，才值得讓人懷疑它有產生因果關係的可能。否則，對一個沒有生物活性或毒性的物質，我們何需考慮這麼多。例如您剛才提到的肌酸酐，其實沒有太大的生物活性，因此，沒有必要考慮它是否會有因果關係的可能性。基於這個論點，如果指標B只是正好和「存活率」出現平行變化，卻沒有生物學上的影響力（impact），那麼B只是一個標記而已。相反地，如果指標A本身即有生物學上的毒性，就不能忽略存在於它與存活率的相關性中的因果關係。

徐永勳醫師：那麼，您認為「對甲酚」是指標A還是指標B？

曾嶽元醫師：這篇論文提到「對甲酚」的生物活性或毒性，在圖二也簡要標示了其不良的生物活性。然而，在此應該先澄清我們的用詞。事實上，本文所提的「對甲酚的生物活性」其實應該是「接合型對甲酚（coujugated p-cresol）的生物活性」才對。會有用詞上的混淆，主要是因為早期文獻所測的「對甲酚」其實都是「接合型對甲酚」。但是由於大家一直都沿襲過去的用詞，把「接合型對甲酚」誤稱為「對甲酚」，才會產生這樣的混淆。

徐永勳醫師：是的。96%接合型對甲酚以硫化對甲酚（p-cresyl sulfate）的形式存在，4%以葡萄糖醛對甲酚（p-cresyl glucuronide）的形式存在¹。血中未接合的（uncoujugated）對甲酚濃度很低，實際上是測不到的^{1,2}。許多文獻並未明察，而誤把「接合型對甲酚」稱為「對甲酚」。本文的作者在此文章中也未加以細分，希望不要造成混淆才好。用語的部分就討論到這裡，不再細究。繼續方才的問題，您認為「對甲酚」是指標A，還是指標B？

曾嶽元醫師：本文列了不少「對甲酚」的不良生物活性，因此，我認為「對甲酚」似乎比較像是指標A。

徐永勳醫師：可是也有學者認為「對甲酚」具有抗氧化力，因此，當「對甲酚」被透析移除以後，透析過後的過濾液（ultrafiltrate）的抗氧化力便減少了⁷。這應該算是「對甲酚」的「良性生物活性」吧！

曾嶽元醫師：關於「對甲酚」的這項「良性生物活性」目前仍有爭議。有的學者並不承認此一觀察⁸。我想，在沒有其他實驗室證實「對甲酚」的抗氧化現象以前，我們還是先避開這個問題，不把此現象列入考慮。

徐永勳醫師：是的，但是即便如此，難道本文表一系列的25個指標中，只有「對甲酚」有生物學上的不良作用嗎？

曾嶽元醫師：並不是這樣。「對甲酚」有可能是指標A，但絕不是唯一的。日本名古屋大學的丹羽利充博士（Dr Toshimitsu Niwa）認為硫酸吡啶酚的不良生物活性更大。

徐永勳醫師：我同意。因此，我認為「對甲酚」還不足以成為尿毒症患者存活率絕對的指標。目前，「殘餘腎功能」和「營養指標」一白蛋白（albumin）等，還是尿毒症患者死亡率和MIA症候群（MIA syndrome）較明確的指標³⁻⁶。所以，我較保守地認為，「對甲酚」是指標B，亦即只是一個標記而已。

曾嶽元醫師：具有不良生物活性的「對甲酚」可以反映「殘餘腎功能」，但並非唯一的，甚至也可能不是毒性最強的尿毒素，所以不能代表「殘餘腎功能」。在可以「反映」，但不能「代表」的情況下，要把它歸在指標A或指標B，只是語意學上的問題。

徐永勳醫師：沒錯，不管是見仁還是見智，血中游離「接合型對甲酚」濃度超過1.97 mg/L的透析患者有較高的死亡率，此一事實還是值得重視。或許我們應該在透析患者的常規檢查中包括此項目。

曾嶽元醫師：我認為也應該包括硫酸吡啶酚。如果我們能把大部分具有不良生物活性的尿毒素全部加以評估，或許就能夠找出真正可以代表「透析患者死亡率」的生物學指標。

徐永勳醫師：沒錯，我們是應該朝這個方向進行，更何況台灣的洗腎率在全世界算是數一數二的。非常謝謝您參加這個主題的討論，謝謝。

引用文獻

1. de Loor H, Bammens B, Evenepoel P, De Preter V, Verbeke K. Gas chromatographic-mass spectrometric analysis for measurement of p-cresol and its conjugated metabolites in uremic and normal serum. *Clin Chem* 2005;51:1535-1538.
2. Martinez AW, Recht NS, Hostetter TH, Meyer TW. Removal of P-cresol sulfate by hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3430-3434.
3. Shemin D, Bostom AG, Laliberty P, Dworkin LD. Residual renal function and mortality risk in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38:85-90.
4. Chung SH, Heimbürger O, Stenvinkel P, Qureshi AR, Lindholm B. Association between residual renal function, inflammation and patient survival in new peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:590-597.
5. Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Bárány P, Suliman M, Fehrman-Ekholm I, Lindholm B, Stenvinkel P. Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1212-1218.
6. Wang AY, Sea MM, Ip R, Law MC, Chow KM, Lui SF, Li PK, Woo J. Independent effects of residual renal function and dialysis adequacy on actual dietary protein, calorie, and other nutrient intake in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2450-2457.
7. Ujhelyi L, Balla G, Jeney V, Varga Z, Nagy E, Vercellotti GM, Agarwal A, Eaton JW, Balla J. Hemodialysis reduces inhibitory effect of plasma ultrafiltrate on LDL oxidation and subsequent endothelial reactions. *Kidney Int* 2006;69:144-151.
8. Meijers BK, de Loor H, Verbeke K, Evenepoel P. p-Cresol for better or worse: but what are we measuring? *Kidney Int* 2006;70:232.