

硫酸吲哚酚及其吸附劑AST-120

吳青芳^{1,2}、黃政文^{2,3}

¹亞東紀念醫院腎臟內科，台北，台灣

²台灣腎臟醫學會，台北，台灣

³國立台灣大學醫學院附設醫院腎臟內科，台北，台灣

摘要

硫酸吲哚酚 (indoxyl sulfate) 屬於小分子親蛋白質的尿毒素 (small molecular weight protein-bounded uremic toxin)，由食物中的色氨酸 (tryptophan) 經腸胃道細菌分解，被人體吸收後經肝細胞作用形成，正常腎功能的人可以將之藉由尿液完全排出體外，但在慢性腎衰竭病人血液中的濃度會上升。在動物模式中，硫酸吲哚酚藉由目前尚未完全了解的機制調控基因，增加氧化壓力 (oxidative stress)，導致腎絲球硬化和腎間質纖維化而發展成腎衰竭。針對慢性腎衰竭病人，硫酸吲哚酚可藉由高透量血液透析器 (high flux dialyzer) 進行血液透析進行部份移除，臨床上已研發出一種稱為AST-120的口服吸附劑能顯著降低血清硫酸吲哚酚濃度，甚至可改善慢性腎衰竭病人的尿毒症狀，延後透析時間點。(生醫 2009;2(1):42-46)

關鍵字：硫酸吲哚酚 (indoxyl sulfate)、小分子親蛋白質尿毒素 (small molecular weight protein-bounded uremic toxin)、AST-120

前言

臨床上腎衰竭引起的「尿毒症」並不是由單一分子所造成，這些分子，也就是所謂的尿毒素，因為無法被腎臟排除或代謝而累積於身體內。尿毒素 (uremic toxins) 到目前為止已發現幾十種，由於近年來陸續發現尿毒素不只是因腎功能低下而被動地累積，本身也有主動損害腎臟之機制，因此關於這些尿毒素的致病機制和如何減少體內尿毒素含量的研究如雨後春筍般發表。台灣的慢性腎衰竭盛行率是世界排行前幾名的國家，身為台灣臨床醫師和研究者的我們實在有需

要了解相關議題，所以藉由這篇文章介紹屬於小分子親蛋白質尿毒素的硫酸吲哚酚 (indoxyl sulfate) 及其所發展出的藥物AST-120。

硫酸吲哚酚的產生和血清濃度

硫酸吲哚酚分子量為251道爾頓。吃下的食物分解出的色氨酸 (tryptophan) 在腸道中被腸內菌如大腸桿菌 (*Escherichia coli*; *E. coli*) 的色氨酸酶 (tryptophanase) 分解為吲哚 (indole)，再被腸黏膜吸收，經血液流至肝臟後，在肝細胞中經羥化作用 (hydroxylation) 和硫酸鹽化 (sulfation)

通訊作者：黃政文臨床助理教授

電話：886-2-23123456 ext 63288

傳真：886-2-23929629

地址：100台北市中山南路7號國立台灣大學醫學院附設醫院腎臟內科

電子郵件：jenqwen@gmail.com

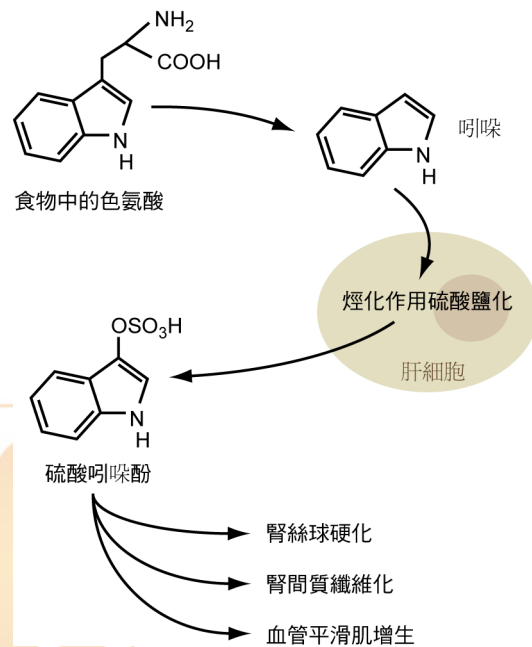
2008年12月16日來稿；2009年2月12日修改；2009年2月16日同意刊登

形成硫酸吲哚酚（圖一）。正常腎功能下，硫酸吲哚酚會被腎臟全部排泄，所以血液中幾乎測不到。不過在慢性腎衰竭的病人，血液中的硫酸吲哚酚濃度會增加；而且腎功能越差，硫酸吲哚酚的濃度越高¹；血清肌酸酐若超過3 mg/dl，血清硫酸吲哚酚往往會超過0.8-1.0 mg/dl²。

硫酸吲哚酚的生理機制

硫酸吲哚酚會造成生理上的變化，包括抑制肝細胞對甲狀腺素（thyroxin; T4）的去碘作用（deiodination）³，和偏酸性藥物（acidic drug）競爭與蛋白質結合的位置，從而抑制腎小管主動分泌這些藥物⁴。最重要的是它會透過目前尚未完全了解的機制，增加細胞內自由基（free radicals）的製造，傷害腎絲球（glomerulus）細胞、腎小管細胞（renal tubular cell）和環間質細胞（mesangial cell），最終造成腎衰竭。目前已知硫酸吲哚酚進出細胞是要靠細胞膜上的有機陰離子運轉子（organic anion transporter），這種運轉子也存在於血腦屏障（blood-brain barrier）的微血管上皮細胞和肌細胞細胞膜，因此一些學者推測硫酸吲哚酚會藉由這些運轉子影響中樞神經系統和肌肉⁵。

關於硫酸吲哚酚引起腎臟傷害的機轉，近20年來在動物模式上已有一些重要的發現。在5/6腎臟切除的大鼠模式中，硫酸吲哚酚會引起腎絲球硬化（glomerular sclerosis）^{6,7}，促進一些基因的轉錄如β1轉型生長因子（transforming growth factor-β1; TGF-β1）、第一型金屬蛋白酶組織抑制劑（tissue inhibitor of metalloproteinase 1; TIMP1）和α1前膠原蛋白（pro-α1 collagen），這些基因都和腎間質纖維化息息相關^{8,9}；在細胞實驗中，硫酸吲哚酚會促進環間質細胞和腎小管細胞自由基的生成，腎小管細胞自由基形成後會活化轉錄因子「細胞核因子κB（nuclear factor κB）」，正向調控胞漿素原活化劑抑制劑（plasminogen activator inhibitor）的表現，這些



圖一、硫酸吲哚酚（indoxyl sulfate）的生成及其可能之生理病理。

食物中的色氨酸經腸道細菌分解成吲哚，被人體吸收至肝細胞中行羟化作用和硫酸鹽化後形成硫酸吲哚酚；硫酸吲哚酚藉由目前尚未完全了解的機制造成腎絲球硬化、腎間質纖維化和血管平滑肌增生，終而導致腎衰竭和血管鈣化。（彩圖詳見本刊網頁）

變化也和腎間質纖維化有關^{10,11}。近5年來，在大鼠模式中更發現硫酸吲哚酚也會促進血管平滑肌的增生¹²，一篇最近的研究報告甚至指出，在高血壓大鼠注射硫酸吲哚酚30週後會引發主動脈鈣化及主動脈壁增厚。這些發現更告訴我們硫酸吲哚酚不只是尿毒素，還是血管毒素（vascular toxin），對於慢性腎衰竭的主動脈鈣化可能佔有部分角色¹³。

硫酸吲哚酚之移除

由於在動物模式中證實硫酸吲哚酚會造成腎功能惡化，部分學者已開始著手探討如何降低慢性腎衰竭病人血液中硫酸吲哚酚的含量，並評估

可能的療效。在一篇研究中得知，使用大孔洞三級醋酸纖維（cellulose triacetate）做成的高透量血液透析器（high flux dialyzer）進行血液透析，硫酸吡啶酚的清除率（dialytic clearance）為 24 ± 6 ml/min，約為尿素氮清除率的1/10，和其他小分子親蛋白質尿毒素（small molecular weight protein-bounded uremic toxin），如馬尿酸相比仍較低，相對於三醋酸纖維做成的低透量血液透析器則有更好的清除率（ 20 ± 5 ml/min），也符合一般的概念¹⁴。最近更發展出一種稱為AST-120的口服吸附劑，不同於血液或腹膜透析從血液或腹膜將毒素排除，而是由腸胃道將毒素排除，研究也顯示AST-120可有效降低血中硫酸吡啶酚，延後透析開始時間。

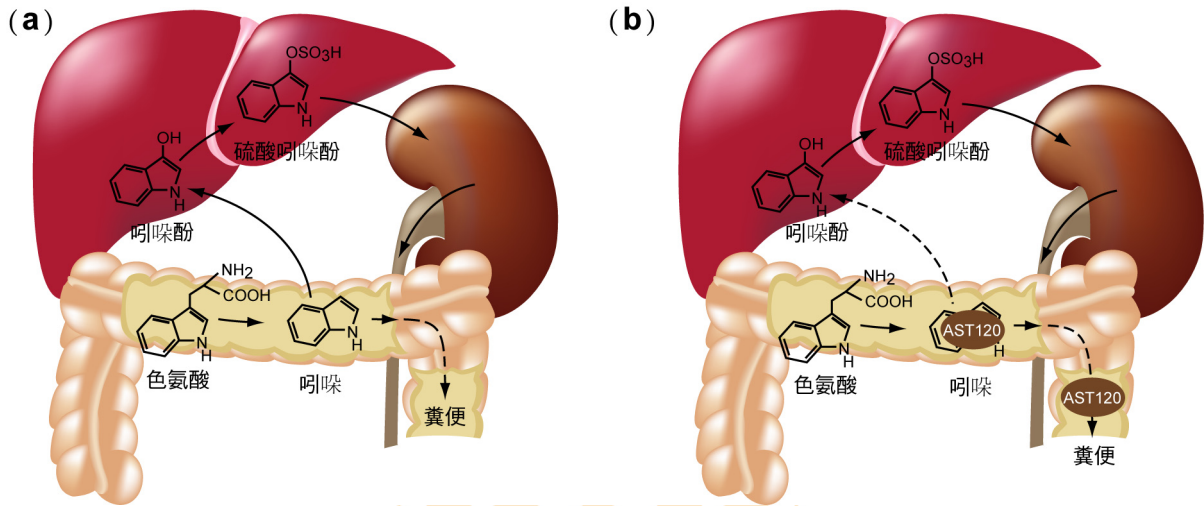
AST-120

AST-120主要成分是活性炭，但和傳統的活性炭不同的是作成細小的球體，並在球體中有奈米大小的孔洞，可以吸附一定大小的分子。目前在日本已使用在慢性腎衰竭尚未透析的病人，用來吸附尿毒素或其前驅物，包括吡啶（圖二），進而阻止腎衰竭的進展，延後開始透析的時間點。

在腎衰竭大鼠模式，證實服用AST-120可以在不影響腎素-血管緊張素（renin-angiotension）系統和蛋白質攝取的情況下減緩腎衰竭的進展，進而減少氧化壓力（oxidative stress），降低血液和尿液中的硫酸吡啶酚含量，從而減少腎臟 $\beta 1$ 轉型生長因子、第1型金屬蛋白酶組織抑制劑和 $\alpha 1$ 前膠原蛋白的基因表現，減少腎絲球硬化和間質纖維化，也可以防止蛋白尿和腎絲球肥大。由此證明，AST-120藉由不同於血管緊張素轉換酶抑制劑（angiotensin converting enzyme inhibitor; ACEI）或血管緊張素接受體阻斷劑（angiotensin receptor blocker; ARB）的機制保護腎臟¹⁵。此外也發現，AST-120合併血管緊張素轉換酶抑制劑比單獨使用任一種藥物更有保護腎臟的效果^{16,17}。

除了在動物模式外，一些人體的臨床研究也如火如荼地展開；早在80到90年代日本就發表一系列AST-120的臨床實驗結果，其中一篇針對22位慢性腎衰竭尚未透析的病人服用1個月每天6克的AST-120，血清硫酸吡啶酚可降低38.5%¹⁸，另一篇針對13位慢性腎衰竭尚未透析的病人服用6個月每天6克的AST-120搭配低蛋白飲食，血清硫酸吡啶酚可降低34%¹⁹，還有一篇臨床研究證實口服AST-120可以壓抑增加的肌酸酐指數，減輕尿毒症症狀如貧血、噁心、食慾不振、皮膚瘙癢和口臭，最後能延緩開始透析的時間^{20,21}，不過這些大多屬於小規模第二階段試驗。而2006年美國發表的一個AST-120多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照及不同劑量（dose-ranging）的第二階段（phase II）研究，針對中重度慢性腎衰竭病人，分成4組分別給予安慰劑、每天2.7公克、6.3公克和9.0公克AST-120共12週後，發現給予越多劑量的AST-120，血清硫酸吡啶酚有更明顯的下降趨勢（每天服用9.0公克12週有39.3%的下降），每天給予6.3公克和9.0公克的實驗組中也發現可以改善病人虛弱的症狀²²；這些發現都和日本的研究結果類似。甚至最近有研究初步證實，AST-120使用在糖尿病腎病變的病人也能減緩腎臟功能變差²³。

目前日本有一項簡稱為CAP-PD（Carbonaceous Oral Adsorbent's Effects on Progression of Chronic Kidney Disease）的第四階段臨床試驗已收案完成。也有一項橫跨美洲、歐洲的跨國性第三階段臨床試驗，簡稱為EPPIC-1（Evaluating Prevention of Progression In Chronic Kidney Disease）正在收案中，這些大規模研究針對已接受低蛋白飲食和服用ACEI或ARB治療一年下，腎功能還是在下降的中重度腎衰竭成年病人，隨機分成實驗組（服用AST-120）和對照組（沒服用AST-120），希望能得知加上AST-120的治療，腎功能指數是否真能延緩下降。和之前研究不同的是，特別針對觀察一年經積極現今治療下，腎功能仍持續下降的病人，好處是希望在



圖二、AST120之作用模式。

(a) 在腎衰竭病人體內，吲哚 (indole) 經腸道吸收後經肝細胞合成的硫酸吲哚酚 (indoxyl sulfate) 無法由腎臟完全排泄而累積於體內，引發腎衰竭相關症狀；(b) 口服的AST-120會於腸道中吸附硫酸吲哚酚的前驅物如吲哚，減少被人體吸收的機會，體內的硫酸吲哚酚含量因而降低，進而減輕腎衰竭相關症狀甚至延緩開始透析的時間點。(彩圖詳見本刊網頁)

這確定腎功能還會下降的病人中證實AST-120還有加成療效。其中兩項試驗不同處在於CAP-PD採取開放 (open-label) 實驗，而EPPIC-1則採雙盲 (double-blinded) 試驗。

結論

最近關於小分子親蛋白質尿毒素的相關研究逐漸增加，都告訴我們尿毒素和腎功能降低形成一惡性循環，其中屬於小分子親蛋白質尿毒素的硫酸吲哚酚也已在動物模式中證實會造成腎臟傷害，引發腎衰竭。目前發展出AST-120這種口服吸附劑可以降低慢性腎衰竭病人血清硫酸吲哚酚的濃度，減輕尿毒症症狀，進一步延後開始透析的時間。AST-120已經在日本上市並正在進行第四階段臨床試驗，其他國家目前也正進行大規模第三階段試驗，希望藉由這些研究，能在一般血液或腹膜透析外，找到新的有效方法排除尿毒素如硫酸吲哚酚。

引用文獻

1. Niwa T, Takeda N, Tatematsu A, Maeda K. Accumulation of indoxyl sulfate, an inhibitor of drug-binding, in uremic serum as demonstrated by internal-surface reversed-phase liquid chromatography. *Clin Chem* 1988;34:2264-2267.
2. Niwa T, Ise M. Indoxyl sulfate, a circulating uremic toxin, stimulates the progression of glomerular sclerosis. *J Lab Clin Med* 1994;124:96-104.
3. Lim CF, Bernard BF, de Jong M, Docter R, Krenning EP, Hennemann G. A furan fatty acid and indoxyl sulfate are the putative inhibitors of thyroxine hepatocyte transport in uremia. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:318-324.
4. Depner TA. Suppression of tubular anion transport by an inhibitor of serum protein binding in uremia. *Kidney Int* 1981;20:511-518.
5. Enomoto A, Niwa T. Roles of organic anion transporters in the progression of chronic renal failure. *Ther Apher Dial* 2007;11 Suppl 1:S27-31.
6. Motojima M, Nishijima F, Ikoma M, Kawamura T, Yoshioka T, Fogo AB, Sakai T, Ichikawa I. Role for "uremic toxin" in the progressive loss of intact nephrons in chronic renal failure. *Kidney Int* 1991;40:461-469.
7. Niwa T, Ise M, Miyazaki T. Progression of glomerular sclerosis in experimental uremic rats by administration of indole, a precursor of indoxyl sulfate. *Am J Nephrol*

- 1994;14:207-212.
8. 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.
 9. Miyazaki T, Ise M, Hirata M, Endo K, Ito Y, Seo H, Niwa T. Indoxyl sulfate stimulates renal synthesis of transforming growth factor-beta 1 and progression of renal failure. *Kidney Int Suppl* 1997;63:S211-214.
 10. 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;63:1671-1680.
 11. Gelasco AK, Raymond JR. Indoxyl sulfate induces complex redox alterations in mesangial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290:F1551-1558.
 12. Yamamoto H, Tsuruoka S, Ioka T, Ando H, Ito C, Akimoto T, Fujimura A, Asano Y, Kusano E. Indoxyl sulfate stimulates proliferation of rat vascular smooth muscle cells. *Kidney Int* 2006;69:1780-1785.
 13. 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;23:1892-1901.
 14. De Smet R, Dhondt A, Eloit S, Galli F, Waterloos MA, Vanholder R. Effect of the super-flux cellulose triacetate dialyser membrane on the removal of non-protein-bound and protein-bound uraemic solutes. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2006-2012.
 15. Okada K, Takahashi S. Correction by oral adsorbent of abnormal digestive tract milieu in rats with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:671-676.
 16. Aoyama I, Shimokata K, Niwa T. Combination therapy with benazepril and oral adsorbent ameliorates progressive renal fibrosis in uremic rats. *Nephron* 2002;90:297-312.
 17. Okada K, Okawa E, Shibahara H, Maruyama T, Maruyama N, Matsumoto K, Takahashi S. Combination therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor and oral adsorbent of uremic toxins can delay the appearance of glomerular sclerosis and interstitial fibrosis in established renal failure. *Kidney Blood Press Res* 2004;27:218-225.
 18. Niwa T, Tsukushi S, Ise M, Miyazaki T, Tsubakihara Y, Owada A, Shiigai T. Indoxyl sulfate and progression of renal failure: effects of a low-protein diet and oral sorbent on indoxyl sulfate production in uremic rats and undialyzed uremic patients. *Miner Electrolyte Metab* 1997;23:179-184.
 19. Owada A, Nakao M, Koike J, Ujiie K, Tomita K, Shiigai T. Effects of oral adsorbent AST-120 on the progression of chronic renal failure: a randomized controlled study. *Kidney Int Suppl* 1997;63:S188-190.
 20. Koide K, Toyama J, Inoue N, Koshikawa S, Akizawa T, Takahashi K, Hidaka S, Yamane Y, Nakao M, Ono S, et al. [Effect of an oral sorbent (AST-120) on the clinical course of uremic peak 2a in chronic renal failure]. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1987;29:1003-1011.
 21. Sanaka T, Sugino N, Teraoka S, Ota K. Therapeutic effects of oral sorbent in undialyzed uremia. *Am J Kidney Dis* 1988;12:97-103.
 22. Schulman G, Agarwal R, Acharya M, Berl T, Blumenthal S, Kopyt N. 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;47:565-577.
 23. Konishi K, Nakano S, Tsuda S, Nakagawa A, Kigoshi T, Koya D. 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.