

· 临床研究 ·

心血管疾病相关蛋白结合毒素在高通量血液透析中的清除

杜邱娜 高嘉元 朱铭力 陆任华 戴慧莉 张伟明 蒋蓉 王咏梅
钱家麒 倪兆慧 严玉澄

【摘要】目的 探讨终末期肾病患者高通量血液透析对体内心血管疾病相关蛋白结合毒素的清除情况。**方法** 选择应用高通量透析器进行维持性血液透析的患者 23 例。HPLC-MS-MS(高效液相色谱-串联质谱)法测定透析前后血浆内的对甲酚硫酸盐(PCS)、吲哚硫酸盐(IS)和同型半胱氨酸(Hcy)浓度,计算这些物质的下降率。连续部分透析液收集法收集透析过程中的透析废液,测定透析废液中相应溶质的清除总量(TR)作为血透中溶质清除的金标准。分析这些溶质的清除情况与尿素氮、肌酐清除率及透前溶质血浆水平的关系。**结果** 透后 PCS、IS 和 Hcy 的总体血浆浓度较透前有所下降,下降率分别为 $(32.43 \pm 11.41)\%$ 、 $(37.38 \pm 10.99)\%$ 和 $(57.16 \pm 10.43)\%$,明显低于 BUN 或 Scr 的下降率(均 $P < 0.05$),且与 BUN 和 Scr 的下降率之间无相关性。游离 PCS、IS 和 Hcy 的血浆下降率分别为 $(55.54 \pm 20.75)\%$ 、 $(55.33 \pm 19.49)\%$ 和 $(74.63 \pm 11.45)\%$,较总体部分略高(均 $P < 0.05$)。游离 PCS 和 IS 的下降率仍不及 BUN 或 Scr 的下降率(均 $P < 0.05$)。清除后进入透析废液中的总体和游离 PCS 的 TR 分别是 (60.58 ± 39.41) mg 和 (34.87 ± 23.64) mg;总体和游离 IS 的 TR 分别为 (72.47 ± 45.18) mg 和 (33.82 ± 24.28) mg;总体和游离 Hcy 的 TR 分别为 (5.27 ± 3.31) mg 和 (3.73 ± 1.68) mg。透前血浆 PCS、IS 和 Hcy 浓度与清除后进入透析废液中溶质 TR 均呈正相关(均 $P < 0.05$)。**结论** 高通量血液透析可以部分清除心血管疾病相关蛋白结合毒素,其透前血浆浓度与透析清除总量呈正相关,但其清除行为不同于小分子水溶性物质,仍需进一步探索更为有效的蛋白结合毒素的清除方式。

【关键词】 肾透析; 心血管疾病; 高通量; 蛋白结合毒素

Clearance of protein-bound uremic toxins associated with cardiovascular disease in high-flux hemodialysis DU Qiu-na, GAO Jia-yuan, ZHU Ming-li, LU Ren-hua, DAI Hui-li, ZHANG Wei-ming, JIANG Rong, WANG Yong-mei, QIAN Jia-qi, NI Zhao-hui, YAN Yu-cheng. Renal Division, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China
Corresponding author: YAN Yu-cheng, Email: yucheng.yan@163.com

【Abstract】Objective To investigate protein-bound uremic toxins clearance in high-flux hemodialysis patients. **Methods** Twenty-three high-flux hemodialysis patients from Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine were enrolled. Concentrations of p-cresyl sulfate (PCS), indoxylsulfate (IS) and homocysteine (Hcy) were tested by HPLC-MS-MS. Reduction ratios (RRs) and the amount of these toxins in drained dialysate were determined. The relationship of clearance of PCS, IS and Hcy with BUN or Scr was analyzed. **Results** Plasma levels of the protein-bound toxins were decreased in high-flux hemodialysis. The RRs of total PCS, IS and Hcy

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2012.01.006

基金项目: 上海市科委自然科学基金(10ZR1419100,09411964100); 上海市科委重大项目(08DZ1900500)

作者单位: 200127 上海交通大学医学院附属仁济医院肾脏科

通信作者: 严玉澄, Email: yucheng.yan@163.com

were $(32.43 \pm 11.41)\%$, $(37.38 \pm 10.99)\%$ and $(57.16 \pm 10.43)\%$, respectively, which were significantly lower than those of BUN or Scr (all $P < 0.05$). Moreover, no correlation was found between the RRs of the total protein-bound compounds and BUN or Scr. The RRs of free PCS, IS and Hcy were $(55.54 \pm 20.75)\%$, $(55.33 \pm 19.49)\%$ and $(74.63 \pm 11.45)\%$, respectively. Although RRs of free protein-bound toxins were slightly higher than that of their total, RRs of free PCS and free IS were still inferior to those of BUN or Scr (all $P < 0.05$). Elimination of protein-bound toxins assessed by their mass in dialysate was (60.58 ± 39.41) mg, (34.87 ± 23.64) mg for total and free PCS; (72.47 ± 45.18) mg, (33.82 ± 24.28) mg for total and free IS; (5.27 ± 3.31) mg, (3.73 ± 1.68) mg for total and free Hcy, respectively. The total and free protein-bound uremic toxins mass in dialysate were positively correlated with the pre-treatment plasma concentrations (all $P < 0.05$).

Conclusions Protein-bound toxins PCS, IS and Hcy can be partly removed by high-flux hemodialysis, and the elimination of these compounds into dialysate can be predicted by the levels of pre-treatment plasma concentrations. Additionally, the behavior of the protein-bound toxins under study during hemodialysis may be different from water-soluble substances like BUN and Cr. Alternative efficient therapy forms should be explored.

【Key words】 Renal dialysis; Cardiovascular disease; High-flux; Protein-bound toxin

心血管疾病是终末期肾病(ESRD)患者死亡的首要原因^[1-2],一些尿毒症毒素特别是蛋白结合毒素在其中可能发挥着重要的作用^[3-4]。研究显示蛋白结合毒素对甲酚硫酸盐(p-cresyl sulfate, PCS)^[5]、吲哚硫酸盐(indoxyl sulfate, IS)^[3]和同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)^[6]血浓度的增高均与血透患者心血管事件的发生和死亡密切相关。

血液透析作为一种重要的肾替代治疗手段,可有效清除尿毒症毒素,从而减少毒素在体内的滞留,减轻患者相应的尿毒症症状。常用的低通量血液透析由于其透析膜孔径较小,故对蛋白结合毒素的清除能力有限。高通量透析器拥有较大的透析膜孔径和较高的超滤系数,有利于提高中大分子毒素的清除效率,从而可能改善患者的预后。但目前有关 PCS、IS 和 Hcy 等心血管疾病相关蛋白结合毒素在高通量血液透析中清除行为的研究不多。本研究通过观察透析过程对血液和透析液中这些毒素浓度的影响,了解高通量血液透析对这类蛋白结合毒素的清除能力,为探讨更有效的毒素清除方式、改善尿毒症患者的预后提供依据。

对象与方法

一、研究对象

选择在上海交通大学医学院附属仁济医院血液净化中心进行维持性高通量血液透析治疗且透析处方稳定不变 3 个月以上、无残余肾功

能、血管通路采用自体动静脉内瘘并且临床资料完整的患者。排除合并糖尿病、恶性肿瘤、新近感染、系统性红斑狼疮、血管炎等免疫系统疾病或严重营养不良的患者。所有患者均采用标准碳酸氢盐透析液,费森尤斯 4008S 容量超滤透析机,透析液流量 500 ml/min,血流量 250 ml/min,透析温度 36℃,透析器为费森尤斯公司生产的 FX60 (膜面积 1.4 m²,超滤系数 40 ml·h⁻¹·mm Hg⁻¹),所有患者透析时间均为 4 h/次,3 次/周,超滤量以达到干体质量为目标。所有患者签署知情同意书。本研究获得上海交通大学医学院附属仁济医院伦理委员会批准。

二、研究方法

1. 标本采集: 试验当日受试者分别在透析开始前及结束时于内瘘动脉端处采血 5 ml,置于肝素钠抗凝管内,1000×g 离心 10 min,取血浆-80℃保存直至检测。透析结束采血时要求血流量减至 50 ml/min,超滤设置为零,停泵 10 s 后采血。同时应用透析液部分收集法^[7]连续匀速地收集整个透析过程中的透析废液。透析结束后将收集的透析废液充分混匀,称重,取 5 ml 置于-80℃保存。

2. 生化检测: 常规生化法分别检测患者透析前血浆中的血球压积(HCT)、白蛋白(Alb)、尿素氮(BUN)和血肌酐(Scr),以及透析后血浆及透析废液中的 BUN 和 Scr 水平。

3. HPLC-MS-MS 法测定蛋白结合毒素的浓度: 参照文献[8-9]应用 HPLC-MS-MS 法检测透

析前后血浆和透析废液中的 PCS、IS 和 Hcy 浓度。取样本于超滤离心管(美国 Pall)中进行离心过滤,分别取上下层样品加入内标,混匀后用 3 倍体积的甲醇去除样本中的血浆蛋白,15 000×g 离心 10 min,取上清进行测定。超滤管上层溶液的样品浓度作为溶质的总体浓度,下层滤液的浓度作为溶质游离部分的浓度。PCS 标准品由复旦大学药学院合成,对甲酚(p-cresol)、IS 和 Hcy 标准品均购自美国 Sigma 公司。

4. 蛋白结合毒素的清除和蛋白结合率的计算:

(1)溶质的血浆下降率(RR):根据透前透后的血浆 BUN、Cr、PCS、IS 和 Hcy 浓度,按以下公式计算 BUN、Cr、PCS、IS 和 Hcy 的血浆下降率。为避免透析超滤所致的血液浓缩对计算溶质下降率的影响,参考文献[10]透后溶质的血浆浓度用透析前后体质量的变化值进行校正。

$$RR=(1-C_{\text{post-corr}}/C_{\text{pre}})\times 100\%$$

$$C_{\text{post-corr}}=C_{\text{post}}/\{1+[(BW_{\text{pre}}-BW_{\text{post}})/0.2\times BW_{\text{post}}]\}$$

(mg/L)。

C_{post} (mg/L):血液透析前溶质浓度; C_{pre} (mg/L):透析后的血中溶质浓度; $C_{\text{post-corr}}$ (mg/L):校正透后溶质浓度; BW_{pre} (kg):透前体质量; BW_{post} (kg):透后体质量。

(2)溶质清除量(TR):参考文献[10]透析过程中透析废液中清除的溶质量可通过透析废液中的浓度与透析废液总量的乘积得出: $TR=C_D\times V_D=C_D\times(Q_D+Q_{\text{UF}})\times T$ (mg),其中 C_D 为透析废液中溶质的浓度; V_D (ml)为透析废液总量; Q_D (ml/min)为透析液流速; Q_{UF} (ml)为全程平均超滤率; T (min)为全程透析时间。

(3)溶质蛋白结合率:参考文献[11],蛋白结合率=(溶质总浓度-游离浓度)/溶质总浓度。

三、统计学方法

正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,非正态分布计量资料用中位数 $M(Q1, Q3)$ 表示。溶质下降率间比较使用非参数统计,溶质下降率的相关性使用 Spearman 秩相关检验,溶质透前血浆浓度与透析液侧的溶质清除量的相关性使用 Pearson 相关检验。所有的数据均以 SPSS 16.0 软件包处理。

结 果

一、患者的基础资料

共入选 23 例血透患者,患者的一般情况见表 1。

表 1 患者的一般情况($\bar{x}\pm s, n=23$)

项目	结果
年龄(岁)	52.78±10.35
性别(男/女)	13/10
干体质量(kg)	62.60±15.51
BMI(kg/m ²)	22.08±4.12
透析龄(月)	97.68±49.41
超滤量(ml)	3097.48±784.96
慢性肾小球肾炎(%)	43.48
Kt/V	1.61±0.35
URR(%)	72.34±7.25
Hb(g/L)	118.22±21.15
Alb(g/L)	40.05±2.63

二、透析前后血浆 PCS、IS 和 Hcy 的浓度及蛋白结合率

PCS、IS 和 Hcy 3 种物质在血浆中的蛋白结合率均较高,透前分别达到(95.24±2.29)%、(95.75±1.98)%和(79.58±4.53)%,透析后分别为(96.69±2.11)%、(96.95±2.18)%和(87.49±10.85)%。透析对 3 种物质的蛋白结合率影响不大(均 $P>0.05$)。血浆 PCS 在高通量血液透析前、后的总浓度分别为(27.47±14.60)mg/L 和(18.37±10.11)mg/L,游离浓度分别为(1.40±1.22)mg/L 和(0.65±0.63)mg/L,总浓度和游离浓度与透析前相比均有所下降(均 $P<0.05$)。透析前后 IS 和 Hcy 的血浆浓度变化情况与 PCS 类似,见表 2。

三、PCS、IS 和 Hcy 的清除情况

1. 血浆溶质下降率比较:透析后血浆 BUN 和 Scr 的下降率分别为(76.92±6.63)%和(68.57±15.60)%。透析后血浆游离 PCS、IS 和 Hcy 下降率分别为(55.54±20.75)%、(55.33±19.49)%和(74.63±11.45)%。游离 Hcy 下降率与 BUN 和 Scr 的下降率相似($P>0.05$),但 PCS 和 IS 的下降率稍低(均 $P<0.05$)。透析后总体 PCS、IS 和 Hcy 的血浆下降率分别为(32.43±11.41)%、(37.38±10.99)%和(57.16±10.43)%,明显低于其游离部分的下降率以及 BUN 和 Scr 下降率(均 $P<$

表 2 透析对血浆溶质浓度的影响($\bar{x} \pm s, n=23$)

项目	总体				游离			
	透前	透后	t 值	P 值	透前	透后	t 值	P 值
BUN(mmol/L)	26.3±6.5	6.1±2.3	18.25	<0.01	-	-	-	-
Scr(μmol/L)	1015.7±237.8	298.4±108.7	16.27	<0.01	-	-	-	-
PCS(mg/L)	27.47±14.60	18.37±10.11	6.74	<0.01	1.40±1.22	0.65±0.63	5.25	<0.01
IS(mg/L)	27.81±10.33	17.13±7.16	9.29	<0.01	1.24±0.87	0.53±0.40	6.75	<0.01
Hcy(mg/L)	3.85±2.47	1.59±0.93	7.07	<0.01	0.84±0.67	0.19±0.20	5.56	<0.01

表 3 透析对血浆溶质的清除情况($\bar{x} \pm s, n=23$)

项目	总体						游离					
	TR(mg)	血浆 RR(%)	Z1 值	Z2 值	P1 值	P2 值	TR(mg)	血浆 RR(%)	Z1 值	Z2 值	P1 值	P2 值
BUN	11057.00±4834.87	76.92±6.63	-2.32	-	0.02	-	-	-	-	-	-	-
Scr	635.81±295.88	68.57±15.60	-2.32	-	0.02	-	-	-	-	-	-	-
PCS	60.58±39.41	32.43±11.41	-5.81	-5.04	<0.01	<0.01	34.87±23.64	55.54±20.75	-4.75	-3.11	<0.01	<0.01
IS	72.47±45.18	37.38±10.99	-5.81	-4.99	<0.01	<0.01	33.82±24.28	55.33±19.49	-4.08	-2.40	<0.01	0.02
Hcy	5.27±3.31	57.16±10.43	-5.55	-3.99	<0.01	<0.01	3.73±1.68	74.63±11.45	-1.71	-3.35	0.08	0.06

注: Z1、P1: 与血浆 BUN 下降率相比; Z2、P1: 与血浆 Scr 下降率相比

0.05), 见表 3。

2. 透析废液中溶质的清除总量: 透析废液中的总体和游离 PCS 的清除量分别为 (60.58±39.41) mg 和 (34.87±23.64) mg, 总体和游离 IS 的清除量分别为 (72.47±45.18) mg 和 (33.82±24.28) mg, 总体和游离 Hcy 的清除量分别为 (5.27±3.31) mg 和 (3.73±1.68) mg。见表 3。

四、溶质清除量和透前血浆溶质浓度的关系
透析废液中总体 PCS 和游离 PCS 的溶质清除量与透前血浆 PCS 浓度呈正相关 (分别为 $r=0.63$ 和 $r=0.64$, 均 $P < 0.01$)。同样, 总体和游离 IS 和 Hcy 的清除量与透前血浆浓度也呈正相关 (IS 分别为 $r=0.55$ 和 $r=0.53$, Hcy 分别为 $r=0.32$ 和 $r=0.37$, 均 $P < 0.05$)。但是 PCS、IS 和 Hcy 的透析清除总量与这些物质的血浆下降率无关 (均 $P > 0.05$)。

五、PCS、IS 和 Hcy 的清除与 BUN、Scr 溶质清除的相关性

BUN 和 Scr 的下降率高度相关 ($r = 0.943, P < 0.01$), 而 BUN 和 Scr 的下降率与 PCS、IS 和 Hcy 下降率之间的关系显示, 除总体 IS 的下降率与 BUN 呈弱相关 ($r = 0.29, P < 0.05$) 外, 其余无论是总体还是游离部分的下降率均与 BUN 或 Scr 的下降率无关 (均 $P > 0.05$)。此外, 相关分析显示 PCS、IS 和 Hcy 透析清除总量与 BUN 或 Scr 的

下降率无关 (均 $P > 0.05$)。

讨 论

ESRD 患者体内代谢毒素的蓄积导致患者出现各种尿毒症症状, 并影响患者的预后。HEMO 试验^[12]和 ADMEX 研究^[13]均发现当小分子溶质的清除达到一定目标后, 继续增加小分子水溶性物质的清除并不能降低透析患者的病死率, 提示尿毒症毒素中不只小分子水溶性毒素对患者的预后发挥作用^[14]。近年一些蛋白结合毒素在肾脏疾病的进展及患者预后中的作用越来越引起人们的关注^[4, 15-16]。由于亲水性以及分子量的不同, 蛋白结合毒素的透析清除行为很可能与水溶性小分子物质不同^[6]。本研究结果发现, 高通量血液透析可以部分清除心血管疾病相关的蛋白结合毒素 PCS、IS 和 Hcy, 但清除能力显著低于小分子水溶性物质; 其透析清除总量与患者透析前的血浓度相关, 但透析后的血浆这些物质的下降率与小分子溶质 BUN 或 Scr 的下降率无关。

体内 PCS、IS 和 Hcy 浓度的增高被认为与 ESRD 患者的心血管疾病有关。研究也已证明 PCS 可能在心血管疾病的发生发展中起促进作用。PCS 是对甲酚(p-cresol)在循环中的主要形式^[17], 高 p-cresol 水平与血透患者的死亡及心血管事件

的发生密切相关,可能是心血管疾病的新型危险因素^[4,18]。PCS 通过增加淋巴细胞的氧化爆发活性,引起机体氧化应激反应可能是其心血管毒性的作用机制^[19]。高 IS 水平与血透患者心血管疾病的标志物如钙磷乘积、LDL、AGE 等相关^[3]。高浓度的 Hcy 水平可促进血管平滑肌细胞增生引起动脉粥样硬化^[6],Hcy 血浓度每增加 1 $\mu\text{mol/L}$, ESRD 患者心血管疾病发生的相对风险可增加 1%^[20]。

溶质下降率是评价透析过程对尿毒症毒素清除能力的一个指标。从我们的研究结果可看出,高通量透析后总 PCS、IS 和 Hcy 的血浆浓度有所下降,但其溶质下降率在 32%~57%,显著低于水溶性小分子 BUN 和 Cr 的下降率。蛋白结合率高可能是其清除有限的主要原因^[10,21]。我们的研究发现 PCS 和 IS 的蛋白结合率均在 95%左右,而 Hcy 的蛋白结合率也近 80%。蛋白结合毒素在循环中主要是与白蛋白结合^[22],白蛋白的相对分子质量约为 66 000,常规透析器清除 1000~60 000 的大分子已较为困难,难以有效清除这些毒素的蛋白结合部分^[23],而仅仅能清除这些毒素中相对分子质量较小的游离部分。Krieter 等^[10]发现高通量血液透析中 PCS 和 IS 的血浆下降率为 40%~50%,与我们的研究结果相似。进一步与后稀释血液透析滤过比较发现,后者并未带来这类物质清除上的明显收益,而增加透析器膜面积和透析液流速有助于改善清除^[11]。这些研究提示蛋白结合毒素的清除机制可能主要以弥散为主。

值得注意的是,尽管游离的 PCS 和 IS 相对分子质量分别为 188 和 213,属于小分子物质的范畴,但其清除率仍低于水溶性小分子物质 BUN 和 Scr,并且在相关分析中发现游离 PCS 和 IS 的清除与 BUN 和 Scr 的清除无关。这些结果提示,尽管均为小分子溶质,但 PCS 和 IS 在血液透析中的清除行为可能不同于 BUN 和 Scr。这可能与这些物质的腔室效应不同有关^[24]。透析过程中尽管血液中蛋白结合毒素的游离部分不断被清除,但分布于组织中的蛋白质结合毒素不断与结合的白蛋白分离成为游离毒素,并在高浓度梯度差的驱动下释放入血液。由于发挥心血管毒性和肾脏毒性作用的主要是蛋白结合毒素的游离部分^[16,18],游离 PCS 和 IS 血浆下降率的不理想可能部分解释 ESRD 患者中的高心血管疾病病死率。

此外,体内分布容积大也可能是蛋白结合毒素清除不佳的原因之一。正常人群中,60%的白蛋白分布于脉管系统外,蛋白结合毒素在体内的分布容积可能是血浆容积的 2~2.5 倍^[21],但只有血浆中的毒素才能通过透析得到清除。

目前临床上常用的血透充分性评估指标主要是基于小分子水溶性物质的动力学模型,至于蛋白结合毒素在透析中的清除行为是否类似并不清楚。比较减慢流速的长时间血液透析与常规透析对 Hcy 和 IS 的清除也发现,前者在增加中小分子溶质清除的同时,并不影响对蛋白结合毒素如 Hcy 和 IS 等的清除,提示血透对中小分子毒素与蛋白结合毒素清除行为的差异性^[25]。本研究结果显示小分子溶质的下降率与 PCS、Hcy 和 IS 的下降率基本无关,也进一步提示蛋白结合毒素在透析中的行为可能不同于小分子水溶性物质。

尽管蛋白结合毒素的清除机制尚未完全明确,但作为 ESRD 患者心血管疾病可能的新型危险因素,如何提高它们的清除已成为许多研究的重点。Fagugli 等^[26]比较每日透析和常规透析的溶质清除情况,发现增加透析频率只能轻微减少 p-cresol 的透前水平。而增加透析器膜面积和透析液流速有助于增加蛋白结合毒素的清除^[11],这可能与提高游离部分的清除有关,但提高程度较为有限。Meyer 等^[27]在透析液中添加吸附剂发现可增加一些蛋白结合毒素的清除,但这种非特异的吸附是否同时会对体内的一些营养物质的丢失产生不利影响仍需进一步研究。

本研究还存在一些不足,如样本量还比较小,没有与低通量透析器进行比较,没有观察不同透析模式对这类心血管相关蛋白结合毒素的清除影响,这类毒素清除能力的改善与患者心血管事件的发生和预后的关系也还值得进一步探讨。

总之,本研究显示高通量血液透析可以部分清除心血管疾病相关蛋白结合毒素,其透前血浆浓度与透析清除总量呈正相关,但其清除行为不同于小分子水溶性物质,仍需进一步探索更为有效的蛋白结合毒素的清除方式,以期提高透析患者的长期预后。

参 考 文 献

- [1] Shiotsu Y, Mor Y, Nishibori M, et al. Plasma S100A12

- level is associated with cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6: 718-723.
- [2] Vanholder R, Glorieux G, Lameire N. Uraemic toxins and cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2003,18: 463-466.
- [3] Taki K, Tsuruta Y, Niwa T. Indoxyl sulfate and atherosclerotic risk factors in hemodialysis patients. *Am J Nephrol*, 2007, 27: 30-35.
- [4] Meijers BK, Bammens B, De Moor B, et al. Free p-cresol is associated with cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2008, 73: 1174-1180.
- [5] Schepers E, Meert N, Glorieux G, et al. P-cresylsulfate, the main in vivo metabolite of p-cresol, activates leucocyte free radical production. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22: 592-596.
- [6] Vanholder R, De Smet R, Lameire N. Protein-bound uremic solutes: the forgotten toxins. *Kidney Int Suppl*, 2001,78: S266-S270.
- [7] Cheng YL, Shek CC, Wong FK, et al. Determination of the solute removal index for urea by using a partial spent dialysate collection method. *Am J Kidney Dis*, 1998, 31: 986-990.
- [8] Rafii M, Elango R, Courtney-Martin G, et al. High-throughput and simultaneous measurement of homocysteine and cysteine in human plasma and urine by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *Anal Biochem*, 2007, 371: 71-81.
- [9] de Loor H, Meijers BK, Meyer TW, et al. 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: 4684-4688.
- [10] Krieter DH, Hackl A, Rodriguez A, et al. Protein-bound uraemic toxin removal in haemodialysis and post-dilution haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25: 212-218.
- [11] Meyer TW, Leeper EC, Bartlett DW, et al. Increasing dialysate flow and dialyzer mass transfer area coefficient to increase the clearance of protein-bound solutes. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15: 1927-1935.
- [12] Eknoyan G, Beck G, Cheung A. Hemodialysis (HEMO) Study Group. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*, 2002, 347: 2010-2019.
- [13] Paniagua R, Amato D, Vonesh E. 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.
- [14] Vanholder R, Smet R, Glorieux G, et al. Review on uremic toxins Classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int*, 2003, 63: 1934-1943.
- [15] 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: 938-947.
- [16] Liabeuf S, Barreto D, Barreto F, et al. Free p-cresylsulfate is a predictor of mortality in patients at different stages of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25: 1183-1191.
- [17] de Loor H, Bammens B, Evenepoel P, et al. 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.
- [18] Bammens B, Evenepoel P, Keuleers H. Free serum concentration of the protein-bound retention solute P-cresol predict mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2006, 69: 1081-1087.
- [19] Raff AC, Meyer TW, Hostetter TH. New insights into uremic toxicity. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2008, 17: 560-565.
- [20] Moustapha A, Naso A, Nahlawi M. Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. *Circulation*, 1998, 87: 138-141.
- [21] Martinez AW. Removal of P-Cresol Sulfate by Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16: 3430-3436.
- [22] Meijers BK, Bammens B, Verbeke K, et al. A review of albumin binding in CKD. *Am J Kidney Dis*, 2008,51:839-850.
- [23] Cheung A. Quantification of dialysis. *Blood Purif*, 1994, 12: 42-53.
- [24] Eloit S, Torremans A, Smet R, et al. Kinetic behavior of urea is different from that of other water-soluble compounds the case of the guanidino compounds. *Kidney Int*, 2005, 67: 1566-1575.
- [25] Basile C, Libutti P, Di Turo AL, et al. Removal of uraemic retention solutes in standard bicarbonate haemodialysis and long-hour slow-flow bicarbonate haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26: 1296-1303.
- [26] Fagugli R, Desmet R, Buoncristiani U, et al. Behavior of non-protein-bound and protein-bound uremic solutes during daily hemodialysis. *Am J Kidney Dis*, 2002, 40: 339-347.
- [27] Meyer TW, Peattie JW, Miller JD, et al. Increasing the clearance of protein-bound solutes by addition of a sorbent to the dialysate. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18: 868-874.

(收稿日期:2011-08-17)

(本文编辑:王欣)