

硫酸吲哚酚对心血管毒性作用的研究进展

唐小芳, 刘虹

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号:81770714,81470947); 中关村血液净化诊疗技术创新联盟 CKD-MBD 青年研究基金项目(编号:NBPIA-2018-CKDMBD)

作者单位: 410011 长沙,中南大学湘雅二医院肾内科,中南大学肾脏病研究所肾脏疾病与血液净化学湖南省重点实验室

作者简介: 唐小芳(1992-),女,在读硕士研究生,研究方向:血液净化与 IgA 肾病的诊断和治疗。E-mail:2279066115@qq.com

通讯作者: 刘虹(1971-),女,医学博士,教授,博士生导师,研究方向:血液净化与 IgA 肾病的诊断和治疗。E-mail:liuhong618@csu.edu.cn



刘虹,女,教授,主任医师,博士生导师。湖南医科大学临床医学 7 年制专业毕业,获本科及硕士学位;2003 年获内科学医学博士学位,2012~2013 年在美国哈佛大学 Brigham and Women's Hospital 做访问学者。现任中南大学湘雅二医院肾内科主任、血液净化中心主任,中国研究型医院学会血液净化专委会副主任委员、中华医学会肾脏病分会第八届青年委员会副主任委员、中国医院协会血液净化管理分会副主任委员、世界华人肾脏病医师协会委员、中国女医师肾脏病协会常委、中国中西医结合肾脏病委员会委员、中华肾脏病学会血液净化专家组成员、湖南省医师协会肾脏病分会副会长、湖南省血液净化学会候任主任委员、湖南省

血液透析质量控制中心主任、湖南省医学会肾脏病专业委员会常委、中关村血液净化创新技术联盟副理事长。目前发表科研论文 50 余篇,以第一作者或通讯作者发表 SCI 论文 25 篇。主编、副主编肾脏病著作 6 部,参编著作 7 部。主持国家自然科学基金、教育部课题、省部级课题等 7 项。承担国家自然科学基金重点项目 1 项,十二五科技支撑计划 2 项。目前担任 *Kidney International* 等杂志审稿人,*AJN*、*AJKD* 等杂志中文版编委。

【摘要】慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)患者心血管疾病(cardiovascular disease,CVD)的发生率高且预后极差,了解 CKD 患者中 CVD 发生发展的病理生理变化有助于制定相关治疗策略以降低其发病率和死亡率。一般人群的传统心血管危险因素,如糖尿病、高血压和血脂异常等,在 CKD 患者中更为常见,但这仍然不足以完全解释其心血管事件高风险的特点。随着肾功能下降,积聚在体内的尿毒症毒素被认为在 CKD 患者 CVD 的发生与发展过程中起关键的促进作用,而硫酸吲哚酚(indoxyl sulfate,IS)是当前研究最多的肠源性尿毒素之一。该文就 IS 对心血管毒性作用的相关研究进展作一综述。

【关键词】硫酸吲哚酚; 慢性肾脏病; 心血管疾病

【中图分类号】R 692; R 54 【文献标识码】A 【文章编号】1674-3806(2019)07-0697-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.07.01

Research progress in the toxic effect of indoxyl sulfate on cardiovascular system TANG Xiao-fang, LIU Hong.
Department of Nephrology, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Key Laboratory of Kidney Disease and Blood Purification in Hunan Province, Central South University, Changsha 410011, China

【Abstract】The incidence of cardiovascular diseases(CVD) is increased in patients with chronic kidney disease(CKD) and the prognosis is extremely poor. Understanding the pathophysiological changes in the development of CVD in patients with CKD helps to develop relevant treatment strategies to reduce the high morbidity and mortality. Traditional cardiovascular risk factors of CVD such as diabetes, hypertension and dyslipidemia in the general population are more common than those in CKD patients, but these factors are still not sufficient to fully explain their increased cardiovascular risks. As renal function declines, uremic toxins accumulating in the body are thought to play a key role in the development and progression of CVD in patients with CKD, and indoxyl sulfate(IS) is one of the most studied enterogenous urinary toxins. In this paper, we review the research progress in the toxic effect of IS on the cardiovascular system.

【Key words】Indoxyl sulfate; Chronic kidney disease(CKD); Cardiovascular diseases(CVD)

随着肾功能的下降,慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者体内代谢废物逐渐积聚,其中尿毒症毒素之一的硫酸吲哚酚(indoxyl sulfate, IS)被认为是与发生率极高的心血管疾病密切相关的非传统危险因素。IS可以通过促进内皮细胞氧化应激,血管平滑肌细胞转化,心肌细胞纤维化肥大等病理改变参与动脉硬化、血管钙化、心力衰竭等心血管疾病的发生发展。本文就IS对心血管毒性作用的国内外相关研究进展作一综述。

1 IS的概述

1.1 IS的来源 随着肾功能的下降,患者体内尿毒症毒素积聚增多,传统上尿毒症毒素根据其在透析期间清除的理化特征分为3类:(1)不能与蛋白质结合的水溶性小分子,一般分子量 <500 Da,如肌酐、尿酸等,可轻易通过血液透析的方式清除;(2)蛋白质结合型物质,相对分子量较小,如IS、硫酸对甲酚,通过常规血液透析的方式难以清除;(3)中分子物质,一般分子量 ≥ 500 Da,如甲状旁腺素、 β_2 微球蛋白等,常规血液透析的方式清除效果不佳^[1]。其中IS是研究较广泛,对心血管毒性作用较强的一种疏水的有机阴离子高蛋白结合型尿毒症毒素。IS主要产生于肠道,相对分子质量为251,在循环的血液中蛋白结合率达90%以上。通常食物中的色氨酸到达结肠之后,经大肠埃希菌等肠道菌群分解转化成吲哚,吲哚经门静脉被吸收入血液,并且经肝脏摄取,在肝脏细胞内进一步被相关酶羟化后形成了3-羟基吲哚,再经硫酸化作用后生成硫酸吲哚,肾功能正常时,IS可通过肾小管有机阴离子转运蛋白(organic anion transporters, OAT)分泌清除^[2-4]。一篇综述总结并指出至少有85种可以产生吲哚的细菌存在于肠道,常见的有大肠埃希菌、肠杆菌和肠球菌等^[5]。广谱抗生素的使用导致IS的尿排泄量降低,这可能与形成吲哚的肠道微生物群减少有关^[6]。Aronov等^[7]的研究进一步比较了有结肠和无结肠血液透析患者体内血浆中IS的含量,发现没有结肠的患者几乎不存在IS。这些研究证明了结肠的肠道微生物群是产生IS的主要来源。

1.2 IS的清除 肾功能正常时,IS的清除主要通过肾小管的分泌实现,且清除效率高,血清中IS含量几乎为0。当IS随血液经过近端肾小管的毛细血管处,部分未结合蛋白质的IS经上皮细胞基底侧膜的OAT转运入细胞基质^[3,8,9],之后肾小管管腔侧的转运体将细胞质内的IS转入肾小管的腔,随后IS可通过尿液等排泄物排出体外。血清中的IS存在

单独游离和结合蛋白质两种状态并在其中保持一定的动态平衡,当未结合蛋白质的游离IS被分泌至尿液时,蛋白结合型的IS则可分离成游离形式,这样IS就可以被不断地排出体外。当肾功能不全,特别是肌酐水平较高的时候,患者尿液IS的排泄量减少,体内的IS可逐步积累增多。由于IS与白蛋白结合率较高,游离部分浓度较低,血液透析及腹膜透析等肾脏替代治疗只能清除未与蛋白结合的部分游离IS,导致透析后IS总的水平减低不明显^[10]。Marquez等^[11]对25例长期行血液透析治疗且尚有残余肾功能的患者进行研究,结果表明,就比较清除IS的作用而言,残余肾功能比血液透析方式更佳。无残余肾功能患者间断性血液透析方式对IS呈间歇性地清除,而残余肾功能对IS的排泄是连续不断的,因此有残余肾功能患者体内IS水平会相对较低。因此,对于肾功能不全的患者而言,保护其残余肾功能非常重要。

2 IS对心血管毒性作用

2.1 IS对心血管毒性作用的临床研究 心血管病死亡是CKD患者尤其是维持性血液透析患者死亡的主要原因^[12],CKD患者体内血清IS水平随肾脏分泌排泄功能下降而逐渐升高,越来越多的临床研究已经证实了IS对CKD及终末期肾病(ESRD)患者心血管疾病的发生、发展有促进作用。雒华等^[13]对190例血液透析患者左心室肥厚的相关危险因素进行分析,发现血液透析患者血浆IS与左心室质量指数呈正相关,提示血浆IS是左心室肥厚的独立危险因素。潘海林等^[14]针对503例冠心病患者的血清IS水平与冠心病严重程度指标以及多种心血管风险因素之间的关系进行了研究,发现血清IS水平在冠心病患者中明显升高,并与其严重程度有关,升高的血清IS水平可能参与了冠状动脉粥样硬化的病理过程。Barreto等^[15]检测了139例不同CKD分期患者血清中IS的水平,发现IS与主动脉钙化和脉搏波速度(pulse wave velocity, PWV)呈显著正相关,而且生存分析结果提示高水平的IS能够预测CKD患者全因死亡及心血管死亡,这说明了IS在CKD患者血管疾病的发展及预后中扮演重要的角色。此外,Lin等^[16]对70例血液透析治疗前的晚期CKD患者进行长达36个月的随访观察,测量了血清中IS的含量,并对随访期间的血液透析治疗情况、心血管疾病发生情况(主要包括心肌缺血、非致命性心肌梗死、缺血性中风或外周新发血管疾病等)及死亡情况进行记录,结果表明血清IS水平是预测晚期CKD患者心血管疾病和肾功能下降的重

要标志物。同样, Fan 等^[17]对 147 例 CKD 1~5 期的患者进行了超过 3 年的随访观察研究, 结果显示 IS 可作为预测 CKD 患者后期心血管疾病发生的预测因子。Cao 等^[18]对 258 例维持性血液透析的患者进行了一项前瞻性研究(中位随访时间 48 个月), 探讨了血液透析患者中 IS 与心力衰竭的关系, 发现血浆高 IS 水平与血液透析患者首次发生心力衰竭风险增加有关, 且在调整一些常规危险因素后这个结果仍然成立。另外, Wu 等^[19]在 3 年期间前瞻性地招募了因透析通路功能障碍而接受血管成形术治疗的患者, 其中 175 例患者接受了人工血管动静脉移植(arteriovenous graft, AVG)手术, 131 例行动静脉瘘术, 中位随访 32 个月, 86% 的患者出现症状性再狭窄, 50% 有血栓形成, 8% 失访。经血管内介入治疗后 AVG 血栓形成的患者血清中游离和总 IS 含量较高, 而且绝对的游离 IS 水平可作为 AVG 后血栓形成的预测因子。因此, 这项结果说明血清中 IS 水平可以作为预测血管内介入治疗后移植血管血栓形成的因素。

2.2 IS 对心血管毒性作用的基础研究

2.2.1 动脉硬化 动脉硬化程度可通过测定主动脉 PWV 来评估, 它是血液透析患者全因死亡和心血管事件死亡的独立预测因子。一般而言, CKD 患者中动脉硬化主要表现为早期动脉衰老、弥漫性血管增厚和动脉壁僵硬^[20,21]。血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)是血管壁中间层中唯一的细胞类型, 而 VSMC 增殖及其内侧钙化是 CKD 动脉硬化的主要原因。在评估 IS 对 VSMC 增殖的影响的相关研究中, Yamamoto 等^[22]首先描述了 IS 在体外可直接刺激大鼠 VSMC 增殖并激活丝裂原活化蛋白激酶。Muteliefu 等^[23]报道 IS 可通过诱导氧化应激浓度依赖性方式显著促进人主动脉平滑肌细胞(human aortic smooth muscle cells, HASMCs)的增殖。此外, Adijiang 等^[24]在体内证实了 IS 可促进高血压大鼠的主动脉钙化和主动脉壁增厚。同样 Muteliefu 等^[25]在体外进一步证明了 IS 使 VSMC 自由基产生等病理变化诱导 VSMC 向成骨细胞表型转分化。IS 对 VSMC 产生的一系列病理改变将促使动脉硬化的发生与发展。

2.2.2 血管钙化 血管钙化在 CKD 患者中很常见, 是在血液透析患者中发生率很高的一类血管病变, 其与患者心血管事件发生密切相关。在造成血管钙化的病理过程中, VSMC 起着重要的作用。VSMC 氧化应激、衰老、凋亡等可促进动脉粥样硬化形成、斑块

不稳定、内膜钙化和平滑肌细胞内侧钙化的发生^[20,21], 通常平滑肌细胞凋亡小体或者分化成成骨细胞样细胞产生的基质囊泡可充当钙磷酸盐沉积的成核结构, 由此促进血管钙化的发生发展^[21]。Adijiang 等^[24]在对盐敏感的高血压大鼠中进行 IS 给药喂养, 结果发现 IS 给药可诱导主动脉壁增厚、主动脉钙化及成骨细胞特异性蛋白的表达。在体外实验中, Wu 等^[26]用不同浓度的 IS 刺激 VSMC, 并检测其成骨转化及 Pit-1(Pi 转运蛋白载体, Pi 的转运是钙化形成中的关键步骤)的表达水平, 结果发现 IS 可呈时间及剂量依赖性诱导细胞成骨分化并促进了 Pit-1 的表达。此外, Muteliefu 等^[25]用 IS 干预了 HASMCs, 结果显示 IS 可通过上调 Nox4 诱导活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生, 并且使细胞表达 Cbfa1、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)和骨桥蛋白等成骨特殊蛋白。同样, Muteliefu 等^[23]又证实了 IS 可通过 VSMC 内氧化应激而上调衰老相关蛋白(如 p53、p21 等)促进细胞的衰老。

2.2.3 心力衰竭 患者 CKD 状态可通过血压超负荷、容量超负荷和心肌病等导致心力衰竭。尿毒症患者往往最后发展成以心脏舒张功能障碍、左心室肥大、心脏纤维化和全身氧化应激为特征的尿毒症性心肌病^[27]。尿毒症心肌病与 CKD 患者的高发病率和高死亡率相关^[28]。Lekawanvijit 等^[29]在体外对分离的新生大鼠心肌细胞、成纤维细胞以及人类白血病单核细胞系进行实验, 证实了 IS 有促进炎症反应、心肌细胞纤维化和心肌细胞肥大的作用, 表明 IS 可对肾功能不全患者心脏结构的重塑造成不利的影响。Fujii 等^[30]证明了尿液中 IS 的排泄量与心肌组织氧化应激标志物存在正线性关系, 而 Giam 等^[31]进一步证明了氧化应激可诱发心脏损伤。一项研究证实了 IS 具有促进心肌细胞纤维化、肥大以及促进炎症反应的作用, 并提示了 IS 可能通过活化 p38 MAPK、p42/p44 MAPK 和 NF- κ B 等信号通路介导心脏重塑, 其中被激活的白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子对左心室肥大和心脏纤维化有直接的刺激作用^[29]。为了进一步证实 IS 对左心室肥大的作用, Yang 等^[32]对小鼠连续 8 周腹腔注射 IS, 发现其可诱导左心室肥大的发生并伴随着肾脏 Klotho 蛋白的下调, 而补充 Klotho 后可缓解 IS 诱导产生的心室肥大, 这些结果表明针对 IS 诱导的左心室肥大, Klotho 是内源性保护剂, 而 Klotho 和 IS 之间的不平衡可能导致 CKD 患者左心室肥大的发展。

2.2.4 心律失常 透析患者心源性猝死是其死亡的主要因素,占全因死亡的20%~30%^[33]。室性心律失常是心源性猝死的危险因素,而体内的尿毒症毒素使得CKD患者更容易发生室性心律失常^[34]。Tang等^[35]在临床上对早期CKD患者进行观察,发现血浆IS水平与患者心肌QTc间期延长相关,并进一步在体外实验证实了IS是通过抑制心肌细胞Ik通道导致心脏复极延迟和QT间期延长而诱发心律失常。随着CKD的进展,IS的致心律失常作用可能随着交感神经张力的持续增加^[36]、左心室肥厚^[37]和电解质不平衡^[38]而不断加强。心房纤颤(atrial fibrillation, AF)是CKD患者最常见的心律失常,并且与患者卒中发生、血栓栓塞和死亡率增加相关^[39]。有报道显示非透析状态的CKD患者房颤发生率为8%~18%,而一般普通人群仅为0.4%~1.0%^[40]。Chen等^[41]使用常规微电极记录了给予IS刺激前后离体兔左心房、右心房、肺静脉和窦房结的动作电位,结果发现IS可通过氧化应激增加肺静脉的压力及房性心律失常。除此之外,心脏纤维化可破坏心脏组织的正常电连接并增加心律失常的风险^[42]。IS在心脏纤维化中的促使作用已经得到证实^[43,44]。

2.2.5 血管通路血栓形成 血管通路功能障碍仍然是导致血液透析患者死亡的主要因素之一。而血栓形成是AVG后功能障碍的最常见原因。虽然血栓形成可能继发于静脉吻合处的内膜增生,但它也可以在没有任何明显的结构异常的情况下发生。IS诱导的高凝状态可能在促血栓形成的发病机理中起重要作用。有研究结果表明IS可单独作为判断血管内是否存在血栓的一种因子^[19]。而且越来越多的证据表明,IS可增加内皮细胞和VSMC组织因子(tissue factor, TF)的产生^[45,46],而TF是损伤介导血栓形成的重要物质。Chitalia等^[45]将人VSMC暴露于处理过的尿毒症血清(用ESRD患者血液透析获得血清预处理得到)并模拟动脉样血流,结果发现尿毒症环境可促进血栓形成,并可通过增加TF稳定性和减少其泛素化上调了VSMC中TF水平。Gondouin等^[46]也证实了在CKD患者中的循环TF浓度和活性均升高,并且与血浆中的IS呈正相关。这些研究结果表明,IS可作为ESRD血液透析患者经血管介入手术后血管通路血栓形成的一种生物标志物或危险预测因子。

3 展望

CKD患者较一般人群更加容易发生心血管疾病,除了传统的危险因素外,尿毒症环境下的肠源性

毒素IS在心血管疾病发生发展的病理过程中起着重要的促进作用。大量临床及基础研究已经证实了IS与心血管疾病的相关性,在一定程度上说明了IS增加了CKD患者心血管疾病发生和死亡风险。降低血清中IS的水平可能是改善CKD相关的心血管疾病发生的新型治疗方法。希望将来有更多广泛与深入的临床及基础研究为CKD患者心血管疾病的防治提供坚实的理论基础。

参考文献

- 1 Duranton F, Cohen G, De Smet R, et al. Normal and pathologic concentrations of uremic toxins[J]. J Am Soc Nephrol, 2012, 23(7): 1258-1270.
- 2 Dou L, Bertrand E, Cerini C, et al. The uremic solutes p-cresol and indoxyl sulfate inhibit endothelial proliferation and wound repair[J]. Kidney Int, 2004, 65(2):442-451.
- 3 Deguchi T, Ohtsuki S, Otagiri M, et al. Major role of organic anion transporter 3 in the transport of indoxyl sulfate in the kidney[J]. Kidney Int, 2002, 61(5):1760-1768.
- 4 Vaziri ND, Zhao YY, Pahl MV. Altered intestinal microbial flora and impaired epithelial barrier structure and function in CKD: the nature, mechanisms, consequences and potential treatment[J]. Nephrol Dial Transplant, 2016, 31(5):737-746.
- 5 Ellis RJ, Small DM, Vesey DA, et al. Indoxyl sulphate and kidney disease: Causes, consequences and interventions[J]. Nephrology (Carlton), 2016, 21(3): 170-177.
- 6 Leong SC, Sirich TL. Indoxyl Sulfate-Review of Toxicity and Therapeutic Strategies[J]. Toxins (Basel), 2016, 8(12): pii :E358.
- 7 Aronov PA, Luo FJ, Plummer NS, et al. Colonic contribution to uremic solutes[J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(9):1769-1776.
- 8 Nigam SK, Wu W, Bush KT, et al. Handling of Drugs, Metabolites, and Uremic Toxins by Kidney Proximal Tubule Drug Transporters[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2015, 10(11):2039-2049.
- 9 Wikoff WR, Nagle MA, Kouznetsova VL, et al. Untargeted metabolomics identifies enterobiome metabolites and putative uremic toxins as substrates of organic anion transporter 1 (Oat1)[J]. J Proteome Res, 2011, 10(6):2842-2851.
- 10 Pretorius CJ, McWhinney BC, Sipinkoski B, et al. Reference ranges and biological variation of free and total serum indoxyl- and p-cresyl sulphate measured with a rapid UPLC fluorescence detection method[J]. Clin Chim Acta, 2013, 419:122-126.
- 11 Marquez IO, Tambra S, Luo FY, et al. Contribution of residual function to removal of protein-bound solutes in hemodialysis[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6(2):290-296.
- 12 叶正华,许 获. 维持性血液透析患者死亡原因及相关危险因素分析[J]. 中国临床新医学,2009,2(10):1049-1052.
- 13 雒 华,贺晓莉,杨小娟,等. 血液透析患者血浆硫酸吡哆酚与左心室肥厚的相关性[J]. 实用药物与临床,2018,21(4):399-405.
- 14 潘海林,李锋进,郭 凯. 血清硫酸吡哆酚水平与冠心病严重程度的关系研究[J]. 实用医学杂志,2018,34(3):385-389.

- 15 Barreto FC, Barreto DV, Liabeuf S, et al. Serum indoxyl sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4(10):1551–1558.
- 16 Lin CJ, Liu HL, Pan CF, et al. Indoxyl sulfate predicts cardiovascular disease and renal function deterioration in advanced chronic kidney disease[J]. *Arch Med Res*, 2012, 43(6):451–456.
- 17 Fan PC, Chang JC, Lin CN, et al. Serum indoxyl sulfate predicts adverse cardiovascular events in patients with chronic kidney disease[J]. *J Formos Med Assoc*, 2019, 118(7):1099–1106.
- 18 Cao XS, Chen J, Zou JZ, et al. Association of indoxyl sulfate with heart failure among patients on hemodialysis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(1):111–119.
- 19 Wu CC, Hsieh MY, Hung SC, et al. Serum Indoxyl Sulfate Associates with Postangioplasty Thrombosis of Dialysis Grafts[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(4):1254–1264.
- 20 Clarke MC, Littlewood TD, Figg N, et al. Chronic apoptosis of vascular smooth muscle cells accelerates atherosclerosis and promotes calcification and medial degeneration[J]. *Circ Res*, 2008, 102(12):1529–1538.
- 21 Proudfoot D, Skepper JN, Hegyi L, et al. Apoptosis regulates human vascular calcification in vitro: evidence for initiation of vascular calcification by apoptotic bodies[J]. *Circ Res*, 2000, 87(11):1055–1062.
- 22 Yamamoto H, Tsuruoka S, Ioka T, et al. Indoxyl sulfate stimulates proliferation of rat vascular smooth muscle cells[J]. *Kidney Int*, 2006, 69(10):1780–1785.
- 23 Muteliefu G, Shimizu H, Enomoto A, et al. Indoxyl sulfate promotes vascular smooth muscle cell senescence with upregulation of p53, p21, and prelamin A through oxidative stress[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2012, 303(2):C126–C134.
- 24 Adijiang A, Goto S, Uramoto S, et al. Indoxyl sulphate promotes aortic calcification with expression of osteoblast-specific proteins in hypertensive rats[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(6):1892–1901.
- 25 Muteliefu G, Enomoto A, Jiang P, et al. Indoxyl sulphate induces oxidative stress and the expression of osteoblast-specific proteins in vascular smooth muscle cells[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(7):2051–2058.
- 26 Wu Y, Han X, Wang L, et al. Indoxyl sulfate promotes vascular smooth muscle cell calcification via the JNK/Pit-1 pathway[J]. *Ren Fail*, 2016, 38(10):1702–1710.
- 27 Kennedy DJ, Malhotra D, Shapiro JL. Molecular insights into uremic cardiomyopathy: cardiotonic steroids and Na/K ATPase signaling[J]. *Cell Mol Biol(Noisy-le-grand)*, 2006, 52(8):3–14.
- 28 Alhaj E, Alhaj N, Rahman I, et al. Uremic cardiomyopathy: an under-diagnosed disease[J]. *Congest Heart Fail*, 2013, 19(4):E40–E45.
- 29 Lekawanvijit S, Adrahtas A, Kelly DJ, et al. Does indoxyl sulfate, a uraemic toxin, have direct effects on cardiac fibroblasts and myocytes? [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(14):1771–1779.
- 30 Fujii H, Nishijima F, Goto S, et al. Oral charcoal adsorbent (AST-120) prevents progression of cardiac damage in chronic kidney disease through suppression of oxidative stress[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(7):2089–2095.
- 31 Giam B, Kaye DM, Rajapakse NW. Role of Renal Oxidative Stress in the Pathogenesis of the Cardiorenal Syndrome[J]. *Heart Lung Circ*, 2016, 25(8):874–880.
- 32 Yang K, Wang C, Nie L, et al. Klotho Protects Against Indoxyl Sulphate-Induced Myocardial Hypertrophy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(10):2434–2446.
- 33 Herzog CA, Mangrum JM, Passman R. Sudden cardiac death and dialysis patients[J]. *Semin Dial*, 2008, 21(4):300–307.
- 34 Saravanan P, Davidson NC. Risk assessment for sudden cardiac death in dialysis patients[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2010, 3(5):553–559.
- 35 Tang WH, Wang CP, Chung FM, et al. Uremic retention solute indoxyl sulfate level is associated with prolonged QTc interval in early CKD patients[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3):e0119545.
- 36 Schlaich MP, Socratous F, Hennebry S, et al. Sympathetic activation in chronic renal failure[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(5):933–939.
- 37 Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention[J]. *Circulation*, 2003, 108(17):2154–2169.
- 38 Bleyer AJ, Hartman J, Brannon PC, et al. Characteristics of sudden death in hemodialysis patients[J]. *Kidney Int*, 2006, 69(12):2268–2273.
- 39 Di Lullo L, Ronco C, Cozzolino M, et al. Nonvitamin K-dependent oral anticoagulants (NOACs) in chronic kidney disease patients with atrial fibrillation[J]. *Thromb Res*, 2017, 155:38–47.
- 40 Szczech LA. Atrial fibrillation: the beat is faster than the answers [J]. *Kidney Int*, 2012, 81(5):432–433.
- 41 Chen WT, Chen YC, Hsieh MH, et al. The uremic toxin indoxyl sulfate increases pulmonary vein and atrial arrhythmogenesis[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2015, 26(2):203–210.
- 42 Nguyen TP, Qu Z, Weiss JN. Cardiac fibrosis and arrhythmogenesis: the road to repair is paved with perils[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2014, 70:83–91.
- 43 Yisireyili M, Shimizu H, Saito S, et al. Indoxyl sulfate promotes cardiac fibrosis with enhanced oxidative stress in hypertensive rats [J]. *Life Sci*, 2013, 92(24–26):1180–1185.
- 44 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[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7):e41281.
- 45 Chitalia VC, Shivanna S, Martorell J, et al. Uremic serum and solutes increase post-vascular interventional thrombotic risk through altered stability of smooth muscle cell tissue factor[J]. *Circulation*, 2013, 127(3):365–376.
- 46 Gondouin B, Cerini C, Dou L, et al. Indolic uremic solutes increase tissue factor production in endothelial cells by the aryl hydrocarbon receptor pathway[J]. *Kidney Int*, 2013, 84(4):733–744.