

氧化应激与腹膜透析患者动脉粥样硬化研究进展

张瑜媛¹, 马春慧¹, 黄 鹏^{2*}

¹右江民族医学院研究生学院, 广西 百色

²右江民族医学院附属医院肾内科, 广西 百色

收稿日期: 2024年10月6日; 录用日期: 2024年10月31日; 发布日期: 2024年11月7日

摘 要

腹膜透析(peritoneal dialysis, PD)作为慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者的重要治疗方式, 为其生存质量的改善带来了积极影响。然而, PD患者动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的发生率明显高于普通人群, 且具有较高的致残、致死率。越来越多的研究表明, 氧化应激(oxidative stress, OS)在PD患者AS的形成和演进中扮演着举足轻重的角色, 故本文旨在综合阐述氧化应激与腹膜透析患者动脉粥样硬化之间的关系及相关研究的最新进展, 为临床治疗和预防提供有价值的参考。

关键词

腹膜透析, 氧化应激, 动脉粥样硬化

Research Progress of Oxidative Stress and Atherosclerosis in Patients Undergoing Peritoneal Dialysis

Yuyuan Zhang¹, Chunhui Ma¹, Peng Huang^{2*}

¹Graduate School of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

²Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

Received: Oct. 6th, 2024; accepted: Oct. 31st, 2024; published: Nov. 7th, 2024

Abstract

As an important treatment for patients with chronic kidney disease (CKD), peritoneal dialysis (PD)

*通讯作者。

文章引用: 张瑜媛, 马春慧, 黄鹏. 氧化应激与腹膜透析患者动脉粥样硬化研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(11): 433-439. DOI: 10.12677/acm.2024.14112897

has a positive impact on the improvement of their quality of life. However, the incidence of atherosclerosis (AS) in patients with PD is significantly higher than that in the general population, and has a higher rate of disability and mortality. More and more studies have shown that oxidative stress (OS) plays an important role in the formation and evolution of AS in patients with PD. Therefore, this paper aims to comprehensively explain the relationship between oxidative stress and atherosclerosis in peritoneal dialysis patients and the latest progress of related research, so as to provide valuable reference for clinical treatment and prevention.

Keywords

Peritoneal Dialysis, Oxidative Stress, Atherosclerosis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

CKD 是一种慢性、不可逆的肾脏进行性疾病, 具有患病率高、病死率高以及难治愈等特点。慢性肾病已经成为一个全球性的健康问题。一项 meta 分析纳入了估计 CKD 患病率的观察性研究, 结果显示, 全球约 13.4% 的人口患有 CKD [1]。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)的预测指出, CKD 每年在全球范围内直接导致的死亡人数大约在 500 万到 1000 万之间[2]。其中, 我国 CKD 的发病率呈逐年增长趋势, 2019 年发病率即达到 0.028%, 已经成为严重的公共健康问题之一[3]。目前, 血液透析(hemodialysis, HD)、PD 和肾移植为治疗该病的主要方式, 其中肾移植因肾源短缺、费用高、技术难度大临床较为少用, 而在透析治疗中, 相比于 HD, PD 由于其操作简便, 在保护残余肾功能上的优势被作为临床治疗慢性肾脏病的首选方式[4]。但随着 PD 技术的广泛应用及透析时间、生存时间的延长, 其慢性并发症逐步凸显出来[5]。据相关统计数据显示, 透析患者在使用 PD 技术五年后, 慢性并发症的发生率可达到约 30%~40%, 最常见的是腹膜感染、营养不良和心血管疾病等, 其中心血管并发症发生比例为 33.4% [6]。合并 PD 相关并发症不仅缩短 PD 维持时间, 也降低了患者生活质量[7]。其中, AS 是腹膜透析患者最常见的心血管并发症之一。近年来大量的证据表明, OS 在 AS 的形成和发展中起着至关重要的作用, 本文旨在综合阐述氧化应激与腹膜透析患者动脉粥样硬化之间的关系及相关研究的最新进展, 为临床治疗和预防提供有价值的参考。

2. 腹膜透析与氧化应激

2.1. 氧化应激概述

OS 是指体内的抗氧化系统作为一种内部防御机制, 在过量的氧化自由基如活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)与这些自由基的不充分降解之间形成的一种不平衡状态[8]。在生理状态下, 细胞内部会产生少量的 ROS, 这些 ROS 在细胞信号传导过程起作用, 并且通常能够被细胞内的抗氧化防御系统迅速还原。然而, 在病理生理条件下, ROS 的生成量会显著超过抗氧化防御系统的处理能力, 进而造成细胞结构的损害甚至细胞死亡[9]。ROS 的致病机制主要分为两种类型: 一种是直接氧化生物大分子, 如膜脂、酶和结构蛋白等, 导致细胞功能异常甚至死亡; 另一种是氧化还原信号传导异常, 如非生理性产生的氧化剂如过氧化氢(hydrogen peroxide, H_2O_2)浓度达到毒性水平时可使其第二信使功能失效[10]。由于 ROS 的产生增加或抗氧化酶活性的降低、细胞内氧化还原稳态的破坏以及脂质、蛋白质或 DNA 片段的

过氧化损伤而启动各种凋亡信号通路,从而导致各种危及生命的病理状况,如心血管疾病、呼吸系统疾病、类风湿性关节炎、神经系统疾病、肝肾疾病、生殖疾病和糖尿病等[11]。

2.2. 腹膜透析概述

PD 是 CKD 患者的一种有效肾脏替代疗法。其原理在于利用患者自身的腹膜作为半透膜,将腹腔作为交换空间,通过向腹腔内灌注透析液,并借助弥散与对流机制,有效清除体内多余的水分、代谢产物及毒素,进而实现血液净化和肾脏功能的替代[12]。但长期腹膜透析可能会导致体内堆积大量毒素物质并存在于血循环中,引发机体内环境紊乱,激发全身 OS 及炎症反应,从而发生严重腹膜炎炎症反应、慢性心力衰竭、残肾功能丢失等并发症,使得 PD 效能降低而被迫中止腹膜透析[13]。

2.3. 腹膜透析患者中的氧化应激

关于 CKD 患者的 OS 的发病机制、诊断和管理的科学探索,目前主要聚焦于 HD 领域。相比之下,关于 PD 患者的 OS 数据则显得较为稀缺。然而,现有的研究迹象表明,PD 患者的 OS 相较于透析前的 CKD 受试者有所上升。与血液透析导致的 OS 不同,这种 OS 的上升现象似乎并不依赖于血液与人工材料(如管道和透析器)的接触刺激,且 PD 过程中不涉及肝素的使用,静脉内铁的应用也较少,同时避免了留置中心静脉导管或功能失调的动静脉瘘等问题[14]。因此,必须提出不同的分子机制来解释为什么 PD 患者具有高的促氧化负担。

PD 患者的氧化应激发生机制

PD 溶液的组成(低 pH 值、乳酸浓度增加、高糖、葡萄糖降解产物和晚期糖基化终产物)是氧化产物积累的原因[15]。

高糖、葡萄糖降解产物和晚期糖基化终产物:体外研究指出,在将人间皮细胞置于葡萄糖或艾考糊精透析物环境中培养一小时后,细胞会生成 ROS,这种反应会进一步加剧 OS 的累积[16]。Huh 等人提出,在含有葡萄糖的腹膜透析液中,葡萄糖的降解产物积累有可能成为 OS 产生和加剧的诱因[17]。此外,长期利用腹膜透析导致的持续炎症状态会明显影响腹膜的结构和功能,进一步促进了 OS 的发展[18]。值得注意的是,由于常规 PD 溶液的生物不相容性,即使在 PD 治疗初期,也可能迅速触发血清炎症标志物如 IL-6 的生成[19]。通过对比健康对照组和 CKD 患者在 PD 治疗前、短期及长期(超过 18 个月)PD 治疗后的腹膜活检数据,我们发现长期 PD 组的腹膜一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)活性,相比对照组增加了五倍以上。此外,这种 NOS 的过表达在长期 PD 患者中与腹膜钙化的加剧、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)活性的增强以及晚期糖基化终产物(advanced glycation end-products, AGEs)的积累有着密切的关联。因此,有人认为,一种众所周知的可导致内皮损伤的促氧化标志物一氧化氮的过量产生可能是慢性 PD 患者腹膜结构改变的基础[19]。同样, Miyata 等人表明,常规 PD 溶液的分解导致氧化羰基产物的形成,随后导致腹膜蛋白的结构和功能发生巨大变化以及 AGEs 的积累[20]。与之相同, Vassiliou 等人认为 PD 溶液热灭菌过程中, GDP 积聚在透析液中。当 PMC 暴露于高葡萄糖和葡萄糖降解产物(glucose degradation product, GDP)的 PD 流体时, GDP 进一步反应形成 AGEs。PD 液进入腹腔后, AGEs 上调 AGEs 受体表达并在腹膜周围积累。AGEs 改变腹膜细胞表面成分和受体结构,与受体紧密结合。这种结合触发 ROS 形成,激活促炎分子、细胞因子、转录和生长因子,如 NF- κ B,导致 DNA 转录异常和细胞凋亡。研究表明, ROS 可直接氧化 NF- κ B 抑制蛋白(I κ B),使其构象改变并易于被泛素化和蛋白酶体降解。一旦 I κ B 被降解, NF- κ B 二聚体得以释放并进入细胞核。同时 ROS 能够激活上游的 I κ B 激酶,使其磷酸化并降解 I κ B,从而激活 NF- κ B。NF- κ B 进入细胞核后,结合到众多促炎基因、细胞因子基因和生长因子基因的启动子区域,促进它们的转录,从而可能扰乱正常的转录调控,导

致 DNA 转录异常, NF- κ B 激活后可上调一些抗凋亡基因的表达, 但在持续高水平的 ROS 和 NF- κ B 激活下, 也可能激活促凋亡基因表达, 促进细胞凋亡[21]。同时, AGEs 与 AGEs 受体相互作用进一步上调 AGEs 的产生, 使 ROS 形成更多[22]。因此, 越来越多的证据支持, 高糖、葡萄糖降解产物和晚期糖基化终产物是慢性 PD 患者 OS 加速和腹膜纤维化的罪魁祸首。

低 pH 值: 有研究指出, 腹膜细胞在体外环境下暴露于 7.5% 的艾考糊精溶液, 以及包含 1.5%、2.5% 和 4.25% 葡萄糖的标准酸性 pH 腹膜透析溶液中时, 会显著导致 ROS 的过度产生和细胞死亡现象。但调整溶液的酸度后, 能够显著减轻 PD 衍生的 OS 以及腹膜细胞的凋亡[16]。与这些发现一致, 将 PD 溶液 pH 值从酸性 5.2 调整为中性 7.3 状态, 可以逆转酸性环境对人类腹膜细胞造成的不利影响[23]。由此可以认为, 低 pH 值也促使 PD 患者的氧化应激增加。

乳酸浓度升高: Mortier 等人认为, 与碳酸氢盐相比, 乳酸缓冲液对腹膜的生物不相容性更强, 并促进 AGEs、ROS 的产生和炎症介质的上调显著增加[24]。有实验显示, 用 PD 溶液治疗 8~12 周的动物模型中, 与乳酸缓冲液相比, 碳酸氢盐/乳酸缓冲 PD 溶液的间皮下纤维化程度显著降低[25], 血管生成减少, OS 状态降低, 腹膜性能优异[26]。为了研究 PD 液体缓冲液对腹膜功能的影响, Schmitt 等人对 37 名 PD 儿童进行了一项多中心、随机、对照试验。所有患者被随机分配到以 35 mM 乳酸或 34 mM 碳酸氢盐作为缓冲液的中性 pH 值、低 GDP PD 溶液组。10 个月后, 作者发现各组之间的酸中毒状态没有差异。然而, 与乳酸相比, 含有碳酸氢盐的 PD 生物相容性液体可长期保存腹膜功能[27]。因此可以认为 PD 溶液中乳酸浓度升高也是氧化应激增加的原因。

3. 腹膜透析衍生的氧化应激和动脉粥样硬化

经过对现有研究的综合评估, 已发现多项证据表明, 在接受透析的终末期肾病患者中, OS 的增强、炎症反应、AS 以及心血管事件之间存在显著的关联性[28]。在 PD 患者中, OS 的增强现象往往出现得较早, 甚至在透析治疗的第一年便有所体现, 且会导致内皮细胞的损伤, 这被认为是动脉粥样硬化及心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)发展的首要环节。在 PD 患者中, AGEs 的累积、氧化产物的形成、关键抗氧化剂的丧失以及慢性炎症等, 均为导致动脉僵硬、CVD 发病率及死亡率上升的相互关联因素[29]。尽管 PD 患者的 OS 已被视为严重临床不良结局的潜在风险因素, 但确切的诊断数据仍然十分有限。江等人通过研究发现, AGEs 的过度产生与 PD 患者的 CVD 发病率紧密相关, 且此关联并不受传统危险因素的影响[30]。此外, 另一项研究揭示了 PD 患者的 OS 与内皮功能障碍及高颈动脉内膜中层厚度(carotid intima-media thickness, CIMT)之间的紧密关联, 而 CIMT 已被广泛认作早期亚临床动脉粥样硬化的替代标志物[31]。Klotho 是一种在肾脏中高度表达的抗衰老基因。血浆 Klotho 水平与肾小球滤过率呈现负相关, 并随着 CKD 的进展而逐渐降低。近十年来的研究显示, Klotho 的缺乏直接导致了肾衰竭患者的血管钙化现象[32]。最近的一项研究报告指出, 在 78 例 PD 患者的队列中, 血浆 Klotho 水平与 8-异前列腺素水平呈显著负相关, 因此, Klotho 的缺乏可能与 PD 患者 OS 的加速以及血管钙化的发展密切相关[33]。尽管当前已有充足的证据表明 OS 会导致内皮损伤, 这是 CVD 发展的首要步骤, 但关于 OS 与心血管事件以及 PD 患者死亡率之间确切关联的数据仍然较为有限。

4. 腹膜透析患者动脉粥样硬化的防治策略

因为 PD 溶液的生物不相容组成(低 pH 值、乳酸浓度增加、高糖、葡萄糖降解产物和晚期糖基化终产物)是促进 OS 的主要因素, 所以需要改善 PD 溶液的生物不相容性。如通过限制饮食中的盐和水摄入量, 适当使用利尿剂, 减少高渗高葡萄糖溶液的使用[34]。采用低 GDP 腹膜透析液可能有效抑制腹膜纤维化和新生血管生成[25]。通过优化灭菌程序和双室袋设计及选择碳酸氢盐作为缓冲剂, 实现了生理 pH

值、低 GDP 和 AGE 的优质特性, 缓解酸性 pH 值、高乳酸含量及高 GDP 带来的不利影响。此类 PD 解决方案与传统腹膜透析溶液相比, 在改善腹膜 OS 方面展现出了显著的优势[35]。越来越多的证据表明, 这类溶液有助于保护腹膜完整性, 并更好地维持 RRF 和日常尿量[36]。等渗腹膜透析溶液艾考糊精, 其内含的葡萄糖聚合物和较低的 GDP 浓度亦为我们提供了新的解决方案[37]。艾考糊精显著优越的生物相容性, 被视为可能保护腹膜完整性并降低 OS 的有效手段。此外, 基于艾考糊精的解决方案与血脂、血糖和血压的最佳控制密切相关。鉴于高血压、血脂异常和高血糖是 OS 的常见前兆, 艾考糊精溶液可能为患者带来额外的全身益处, 从而优化 PD 患者的 OS 状态[38]。

尽管不同 PD 模式对患者 OS 状态的影响未见显著差异, 但可以观察到夜间间歇性腹膜透析(nocturnal intermittent PD, NIPD)患者与持续非卧床 PD 和连续周期性 PD 相比 NIPD 患者的炎性生物标志物慢性减少, 主要归因于干燥日期间的腹膜休息[39]。

与此同时, 体外补充抗氧化剂也尤为重要。已有体外和体内研究强调补充抗氧化剂对炎症、动脉粥样硬化和心血管事件的保护作用。因此, 建议对 PD 患者给予抗氧化剂, 如维生素 B、C、D 和 E、辅酶 Q10、左旋肉碱、 α -硫辛酸、姜黄素、绿茶、类黄酮、多酚、omega-3 多不饱和脂肪酸、他汀类药物、微量元素和 N-乙酰半胱氨酸等[40]。其中, N-乙酰半胱氨酸是一种强自由基清除剂, 通过提高细胞内谷胱甘肽水平增强抗氧化作用及抑制核因子 κ B (NF- κ B) 介导的多种炎症介质的表达来抗炎, 来有效降低 ROS [41], 从而可能减少腹膜中 AGEs 和炎症生物标志物的形成。在 PD 患者中, 口服 N-乙酰半胱氨酸展现出多种益处: 抑制 OS、抑制局部和全身炎症、改善 RRF 和尿量以及预防腹膜功能障碍和硬化[42]。然而, 目前关于抗氧化剂在 PD 患者中的安全性和有效性数据仍有限, 需要更多的临床研究来评估其长期效果。

5. 总结和展望

随着深入理解, 我们逐渐认识到 OS 在 PD 患者心血管并发症发展中的核心作用。未来的研究需要继续探索 OS 的确切分子机制, 开发更具低渗透压、低 GDPs 和 AGEs 水平, 以及更接近生理条件的 pH 值的 PD 溶液是降低 OS 水平的重要方向。同时在 PD 治疗中引入抗氧化剂或抗氧化疗法, 有助于中和 ROS, 减轻氧化应激对细胞和组织的损伤。然而, 目前关于抗氧化剂在 PD 患者中的安全性和有效性数据仍有限, 需要更多的临床研究来评估其长期效果。总之, 我们有望通过优化 PD 治疗、开发新型 PD 溶液和引入抗氧化疗法等措施, 来降低 PD 患者心血管并发症的风险, 提高患者的生活质量和生存率。

基金项目

2022 年广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(编号: S2022135)。

参考文献

- [1] Hill, N.R., Fatoba, S.T., Oke, J.L., Hirst, J.A., O'Callaghan, C.A., Lasserson, D.S., *et al.* (2016) Global Prevalence of Chronic Kidney Disease—A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **11**, e0158765. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158765>
- [2] Luyckx, V.A., Tonelli, M. and Stanifer, J.W. (2018) The Global Burden of Kidney Disease and the Sustainable Development Goals. *Bulletin of the World Health Organization*, **96**, 414-422. <https://doi.org/10.2471/blt.17.206441>
- [3] Lv, J. and Zhang, L. (2019) Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease. In: Liu, B.-C., Lan, H.-Y. and Lv, L.-L., Eds., *Renal Fibrosis: Mechanisms and Therapies*, Springer, 3-15. https://doi.org/10.1007/978-981-13-8871-2_1
- [4] 邱春燕, 罗翔, 敕敏. 自动腹膜透析技术治疗慢性肾脏病的临床效果研究[J]. 右江医学, 2022, 50(10): 755-758.
- [5] 唐丽婷, 杨定平. 腹膜透析相关并发症及防治研究进展[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(12): 1292-1296.
- [6] 项目组中国腹膜透析管理现状白皮书. 中国腹膜透析管理现状白皮书[J]. 中华肾脏病杂志, 2022(12): 1076-1104.
- [7] Tanaka, M. and Mise, N. (2021) Need for Evidence on Long-Term Prognosis of PD+HD: A Commentary. *BMC*

- Nephrology*, **22**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1186/s12882-020-02212-x>
- [8] Andries, A., Rozenski, J., Vermeersch, P., Mekahli, D. and Van Schepdael, A. (2020) Recent Progress in the LC-MS/MS Analysis of Oxidative Stress Biomarkers. *Electrophoresis*, **42**, 402-428. <https://doi.org/10.1002/elps.202000208>
- [9] van der Pol, A., van Gilst, W.H., Voors, A.A. and van der Meer, P. (2018) Treating Oxidative Stress in Heart Failure: Past, Present and Future. *European Journal of Heart Failure*, **21**, 425-435. <https://doi.org/10.1002/ehf.1320>
- [10] 乔莞宁, 陈虹印, 张扬. 氧化应激与动脉粥样硬化[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(4): 312-321.
- [11] Reichmann, D., Voth, W. and Jakob, U. (2018) Maintaining a Healthy Proteome during Oxidative Stress. *Molecular Cell*, **69**, 203-213. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.12.021>
- [12] Cetin, N., Sav, N.-M., Ciftci, E., et al. (2017) Foreign Body Reaction to Dialysis Catheter and Peritoneal Fluid Eosinophilia in a Child on Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, **11**, 319-321.
- [13] 许琴, 赵烨, 徐煜, 等. 血液透析、腹膜透析 2 种透析方式对慢性肾衰竭尿毒症患者微炎症状态的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(2): 155-156.
- [14] Liakopoulos, V., Roumeliotis, S., Zarogiannis, S., Eleftheriadis, T. and Mertens, P.R. (2018) Oxidative Stress in Hemodialysis: Causative Mechanisms, Clinical Implications, and Possible Therapeutic Interventions. *Seminars in Dialysis*, **32**, 58-71. <https://doi.org/10.1111/sdi.12745>
- [15] Roumeliotis, S., Eleftheriadis, T. and Liakopoulos, V. (2019) Is Oxidative Stress an Issue in Peritoneal Dialysis? *Seminars in Dialysis*, **32**, 463-466. <https://doi.org/10.1111/sdi.12818>
- [16] Kuo, H., Chen, H., Hsiao, H. and Chen, H. (2009) Heat Shock Response Protects Human Peritoneal Mesothelial Cells from Dialysate-Induced Oxidative Stress and Mitochondrial Injury. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **24**, 1799-1809. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn718>
- [17] Huh, J.Y., Seo, E., Lee, H.B. and Ha, H. (2012) Glucose-Based Peritoneal Dialysis Solution Suppresses Adiponectin Synthesis through Oxidative Stress in an Experimental Model of Peritoneal Dialysis. *Peritoneal Dialysis International: Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*, **32**, 20-28. <https://doi.org/10.3747/pdi.2009.00228>
- [18] Vostalova, J., Galandakova, A., Strebl, P., et al. (2012) Oxidative Stress in Patients on Regular Hemodialysis and Peritoneal Dialysis. *Vnitřní Lékařství*, **58**, 466-472.
- [19] Serre, A.F., Marie, C., Beaujon, G., Betail, G., Cavaillon, J.M. and Deteix, P. (1997) Variations of Cytokine Levels and Production in CAPD Patients. *The International Journal of Artificial Organs*, **20**, 614-621. <https://doi.org/10.1177/039139889702001104>
- [20] Miyata, T., Kurokawa, K. and Van Ypersele de Strihou, C. (2000) Advanced Glycation and Lipoxidation End Products: Role of Reactive Carbonyl Compounds Generated during Carbohydrate and Lipid Metabolism. *Journal of the American Society of Nephrology*, **11**, 1744-1752. <https://doi.org/10.1681/asn.v1191744>
- [21] Song, D., Fang, G., Mao, S.-Z., et al. (2018) Selective Inhibition of Endothelial NF-kappaB Signaling Attenuates Chronic Intermittent Hypoxia-Induced Atherosclerosis in Mice. *Atherosclerosis*, **270**, 68-75.
- [22] Roumeliotis, S., Dounousi, E., Salmas, M., Eleftheriadis, T. and Liakopoulos, V. (2020) Unfavorable Effects of Peritoneal Dialysis Solutions on the Peritoneal Membrane: The Role of Oxidative Stress. *Biomolecules*, **10**, Article No. 768. <https://doi.org/10.3390/biom10050768>
- [23] Witowski, J., Topley, N., Jörres, A., Liberek, T., Coles, G.A. and Williams, J.D. (1995) Effect of Lactate-Buffered Peritoneal Dialysis Fluids on Human Peritoneal Mesothelial Cell Interleukin-6 and Prostaglandin Synthesis. *Kidney International*, **47**, 282-293. <https://doi.org/10.1038/ki.1995.36>
- [24] Mortier, S., Faict, D., Lameire, N.H. and De Vriese, A. (2005) Benefits of Switching from a Conventional to a Low-GDP Bicarbonate/Lactate-Buffered Dialysis Solution in a Rat Model. *Kidney International*, **67**, 1559-1565. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00237.x>
- [25] Mortier, S., Faict, D., Schalkwijk, C.G., Lameire, N.H. and De Vriese, A.S. (2004) Long-Term Exposure to New Peritoneal Dialysis Solutions: Effects on the Peritoneal Membrane. *Kidney International*, **66**, 1257-1265. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00879.x>
- [26] Zareie, M., Keuning, E.D., ter Wee, P.M., Schalkwijk, C.G., Beelen, R.H.J. and van den Born, J. (2005) Improved Biocompatibility of Bicarbonate/Lactate-Buffered PDF Is Not Related to Ph. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **21**, 208-216. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfi188>
- [27] Schmitt, C.P., Nau, B., Gemulla, G., Bonzel, K.E., Hölttä, T., Testa, S., et al. (2013) Effect of the Dialysis Fluid Buffer on Peritoneal Membrane Function in Children. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **8**, 108-115. <https://doi.org/10.2215/cjn.00690112>
- [28] Kaya, Y., Ari, E., Demir, H., Soylemez, N., Cebi, A., Alp, H., et al. (2011) Accelerated Atherosclerosis in Haemodialysis Patients; Correlation of Endothelial Function with Oxidative DNA Damage. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **27**, 1164-1169. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr443>

- [29] Fassett, R.G., Driver, R., Healy, H., Ranganathan, D., Ratanjee, S., Robertson, I.K., *et al.* (2009) Comparison of Markers of Oxidative Stress, Inflammation and Arterial Stiffness between Incident Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients—An Observational Study. *BMC Nephrology*, **10**, Article No. 8. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-10-8>
- [30] Jiang, J., Chen, P., Chen, J., Yu, X., Xie, D., Mei, C., *et al.* (2012) Accumulation of Tissue Advanced Glycation End Products Correlated with Glucose Exposure Dose and Associated with Cardiovascular Morbidity in Patients on Peritoneal Dialysis. *Atherosclerosis*, **224**, 187-194. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.06.022>
- [31] Kocak, H., Gumuslu, S., Ermis, C., Mahsereci, E., Sahin, E., Gocmen, A.Y., *et al.* (2007) Oxidative Stress and Asymmetric Dimethylarginine Is Independently Associated with Carotid Intima Media Thickness in Peritoneal Dialysis Patients. *American Journal of Nephrology*, **28**, 91-96. <https://doi.org/10.1159/000109397>
- [32] Hu, M.C., Shi, M., Zhang, J., Quiñones, H., Griffith, C., Kuro-o, M., *et al.* (2011) Klotho Deficiency Causes Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, **22**, 124-136. <https://doi.org/10.1681/asn.2009121311>
- [33] Oh, H.J., Nam, B.Y., Lee, M.J., Kim, C.H., Koo, H.M., Doh, F.M., *et al.* (2015) Decreased Circulating Klotho Levels in Patients Undergoing Dialysis and Relationship to Oxidative Stress and Inflammation. *Peritoneal Dialysis International: Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*, **35**, 43-51. <https://doi.org/10.3747/pdi.2013.00150>
- [34] Szeto, C.C. and Johnson, D.W. (2017) Low GDP Solution and Glucose-Sparing Strategies for Peritoneal Dialysis. *Seminars in Nephrology*, **37**, 30-42. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2016.10.005>
- [35] Park, M.S., Kim, J.K., Holmes, C. and Weiss, a.M.F. (2000) Effects of Bicarbonate/lactate Solution on Peritoneal Advanced Glycosylation End-Product Accumulation. *Peritoneal Dialysis International: Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*, **20**, 33-38. <https://doi.org/10.1177/089686080002005s07>
- [36] Htay, H., Johnson, D.W., Wiggins, K.J., Badve, S.V., Craig, J.C., Strippoli, G.F., *et al.* (2018) Biocompatible Dialysis Fluids for Peritoneal Dialysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2018**, CD007554. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd007554.pub3>
- [37] Thomas, S., Schenk, U., Fischer, F., Mettang, T., Passlick-Deetjen, J. and Kuhlmann, U. (1997) *In Vitro* Effects of Glucose Polymer-Containing Peritoneal Dialysis Fluids on Phagocytic Activity. *American Journal of Kidney Diseases*, **29**, 246-253. [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(97\)90037-8](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(97)90037-8)
- [38] García-López, E., Lindholm, B. and Davies, S. (2012) An Update on Peritoneal Dialysis Solutions. *Nature Reviews Nephrology*, **8**, 224-233. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2012.13>
- [39] Cueto-Manzano, A.M., Rojas-Campos, E., Martínez-Ramírez, H.R., Valera-González, I., Medina, M., Monteón, F., *et al.* (2006) Can the Inflammation Markers of Patients with High Peritoneal Permeability on Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Be Reduced on Nocturnal Intermittent Peritoneal Dialysis? *Peritoneal Dialysis International: Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*, **26**, 341-348. <https://doi.org/10.1177/089686080602600311>
- [40] Liakopoulos, V., Roumeliotis, S., Bozikas, A., Eleftheriadis, T. and Dounousi, E. (2019) Antioxidant Supplementation in Renal Replacement Therapy Patients: Is There Evidence? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2019**, Article ID: 9109473. <https://doi.org/10.1155/2019/9109473>
- [41] Cui, Y., Zhu, Q., Hao, H., Flaker, G.C. and Liu, Z. (2023) N-Acetylcysteine and Atherosclerosis: Promises and Challenges. *Antioxidants*, **12**, Article No. 2073. <https://doi.org/10.3390/antiox12122073>
- [42] Feldman, L., Shani, M., Efrati, S., Beberashvili, I., Yakov-Hai, I., Abramov, E., *et al.* (2011) N-Acetylcysteine Improves Residual Renal Function in Peritoneal Dialysis Patients: A Pilot Study. *Peritoneal Dialysis International: Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis*, **31**, 545-550. <https://doi.org/10.3747/pdi.2009.00263>