

尿毒症蛋白结合毒素与肾性贫血的关系研究进展

陈 怡¹, 张万超^{2*}

¹成都中医药大学医学与生命科学学院, 四川 成都

²宜宾市第一人民医院肾病内科, 四川 宜宾

收稿日期: 2026年2月25日; 录用日期: 2026年3月19日; 发布日期: 2026年3月26日

摘 要

肾性贫血是慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者的常见并发症, 传统观点认为其主要由促红细胞生成素(Erythropoietin, EPO)绝对或相对不足所致。然而, 临床实践中观察到部分患者对EPO治疗反应不佳, 提示尿毒症环境中存在独立于EPO缺乏的致病因素。蛋白结合尿毒症毒素(protein-bound uremic toxins, PBUTs)因与白蛋白高亲和结合、难以通过常规透析清除, 可在体内持续蓄积并通过多种机制干扰红系生成、加重炎症与氧化应激, 成为肾性贫血研究的新热点。本文系统综述PBUTs的定义、来源、代谢特点, 阐述其直接抑制红系生成、诱导氧化应激、炎症、影响药物处置及作为远程信号分子参与多器官互作的致贫血机制, 总结临床相关性证据及现有干预策略, 并探讨未来研究方向, 旨在为深入理解PBUTs在肾性贫血中的作用及开发新型治疗策略提供理论依据。

关键词

蛋白结合类毒素, 肾性贫血, 血液净化

Research Progress on the Relationship between Uremic Protein-Bound Toxins and Renal Anemia

Yi Chen¹, Wanchao Zhang^{2*}

¹School of Medicine and Life Science, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

²Department of Nephrology, The First People's Hospital of Yibin, Yibin Sichuan

Received: February 25, 2026; accepted: March 19, 2026; published: March 26, 2026

*通讯作者。

Abstract

Renal anemia is a common complication in patients with chronic kidney disease (CKD). The traditional view holds that it is mainly caused by absolute or relative deficiency of erythropoietin (EPO). However, clinical practice has observed poor response to EPO treatment in some patients, suggesting the presence of pathogenic factors independent of EPO deficiency in the uremic environment. Protein-bound uremic toxins (PBUTs), due to their high affinity binding with albumin and difficulty in being removed by conventional dialysis, can accumulate continuously in the body and interfere with erythropoiesis through multiple mechanisms, exacerbating inflammation and oxidative stress, becoming a new hotspot in renal anemia research. This article systematically reviews the definition, sources, and metabolic characteristics of PBUTs, elaborates their mechanisms of directly inhibiting erythropoiesis, inducing oxidative stress and inflammation, affecting drug disposition, and participating in multi-organ interactions as remote signaling molecules. The article summarizes clinical correlation evidence and existing intervention strategies, and explores future research directions, aiming to provide a theoretical basis for understanding the role of PBUTs in renal anemia and developing novel therapeutic strategies.

Keywords

Protein-Bound Uremic Toxins, Renal Anemia, Blood Purification

Copyright © 2026 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

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)相关贫血传统上被归因于促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)相对不足与铁代谢紊乱,但越来越多证据提示:尿毒症环境中“难以透析清除”的毒素负荷,尤其是尿毒症蛋白结合毒素(protein-bound uremic toxins, PBUTs),通过炎症、氧化应激、免疫失衡与红细胞寿命缩短等路径,持续削弱造血与促红反应,从而解释相当比例的治疗反应不佳与“促红细胞生成素刺激剂(Erythropoiesis-Stimulating Agents, ESA)低反应”现象[1]。在研究版图上,尿毒症毒素与肾性贫血分别形成快速增长的知识网络,而“肠道微生物群-毒素-炎症-贫血/ESA反应”正成为两者交汇的热点方向[2] [3]。

PBUTs以吲哚硫酸(indoxyl sulfate, IS)、对甲酚硫酸(p-cresyl sulfate, pCS)、吲哚-3-乙酸(indole-3-acetic acid, IAA)等为代表,主要来源于肠道菌群对膳食成分的代谢,经肝脏转化后进入循环。其最显著的特征是与白蛋白呈高亲和力结合,形成难以通过常规血液透析清除的大分子复合物,导致在体内持续蓄积。这种“生成易、清除难”的特性,使PBUTs成为尿毒症毒素谱系中最为棘手且最具系统毒性潜能的类别之一。

近年来,PBUTs与肾性贫血的关系日益受到关注。机制研究提示,PBUTs可通过直接抑制红系祖细胞增殖分化、诱导氧化应激与慢性炎症、加速红细胞程序性死亡以及参与免疫衰老重塑等多重路径,从“造血不足”与“破坏过快”两个维度共同加剧贫血状态。临床研究亦发现,PBUTs水平与ESA反应性、炎症指标、铁调素水平及患者症状负担存在关联,提示其可能作为ESA低反应人群的潜在干预靶点。与此同时,干预策略研究正从透析端的吸附/置换技术创新,延展至生成端的饮食调控与肠道微生态干预,

为将“降低 PBUT 暴露”转化为贫血临床获益提供了多元路径。

然而, 当前研究仍面临诸多挑战: 临床相关性证据尚不一致, PBUT 暴露的量化指标(总浓度、游离分数、清除率)有待标准化, 贫血终点在 PBUT 干预试验中未得到充分重视, 多器官互作背景下的混杂因素控制亦需强化。基于此, 本文系统综述 PBUTs 的定义、来源与清除特点, 阐述其致贫血的分子机制与临床证据, 总结现有干预策略, 并探讨未来研究方向, 旨在为深入理解尿毒症蛋白结合毒素在肾性贫血中的作用、推动新型诊疗策略的研发提供理论依据。

2. 蛋白结合类毒素概述

尿毒症毒素研究经历了从按分子量/蛋白结合特性分类, 到纳入临床结局、清除技术与精准医学要素的多维框架演进; PBUTs 因与白蛋白强结合而成为“透析难点”, 也是跨心血管、免疫、神经并发症的重要候选驱动因子[4]。计量学分析进一步显示, 吡啶硫酸(indoxyl sulfate, IS)与对甲酚硫酸(p-cresyl sulfate, pCS)长期占据研究中心, 而与肠道微生物群相关的主题近年呈现强烈“突现”增长, 提示 PBUTs 的“肠源性”与可干预性正在重塑研究策略[2]。

大量 PBUTs 来自肠道菌群对膳食蛋白/氨基酸及食源性前体的代谢(如吡啶、酚类、马氏反应产物等), 再经宿主肝脏转化为硫酸化/葡萄糖醛酸化产物进入循环; 因此饮食结构、加工食品暴露与膳食纤维摄入会显著影响 PBUTs 生成强度[5]。在肾衰进展中, PBUTs 累积不仅是“结果”, 也可能通过促炎、促纤维化与细胞衰老相关分泌表型等机制反过来推动肾脏结构性恶化, 形成“毒素-肾损伤-更高毒素”的正反馈[6]。

PBUTs 之所以难以通过常规血液透析清除, 核心在于其与人血清白蛋白高亲和力结合, 形成大分子复合物, 导致透析膜可透过的“游离分数”极低; 同时 PBUTs 还可能改变白蛋白构象并竞争药物/内源性配体结合位点, 使毒性及药代风险叠加。因此, 理解 PBUT 与白蛋白相互作用位点与热力学特征, 是发展“竞争置换”“高亲和吸附材料”等新策略的前提[7]。

PBUTs 研究从“能否测到”走向“如何连续监测并指导治疗”。新型分析与监测技术(如微流控、表面增强拉曼等)正在补足传统质谱质谱在床旁可及性与动态监测方面的不足, 并为个体化透析参数优化与毒素谱分型提供工具基础[8]。与此同时, 前瞻性队列研究开始用“肾脏对 PBUT 的清除率”而非单点血浓度来预测结局, 提示 PBUT 动力学指标可能更贴近真实暴露与风险分层需求[9]。

3. 蛋白结合类毒素影响肾性贫血的机制

肾性贫血可被重新表述为: EPO 驱动的红细胞生成无法抵消尿毒症环境下红细胞破坏(尤其是红细胞程序性死亡)与炎症/氧化应激造成的“功能性造血抑制”, 从而出现生成-破坏失衡[1]。在这一框架中, 尿毒症毒素被视为触发或放大红细胞程序性死亡的重要上游因素之一, 并与铁稳态紊乱、继发性甲旁亢等共同降低 ESA 反应性[1][10]。

3.1. 直接抑制造血: 受体与信号通路的介导作用

PBUTs 可通过特异性受体直接作用于红系祖细胞。例如, 吡啶硫酸(IS)是芳香烃受体(AHR)的经典配体。AHR 激活后一方面通过诱导 CYP1A1 等代谢酶加重细胞内氧化负荷, 另一方面与缺氧诱导因子(HIF)竞争共同的芳烃核转运子(ARNT), 干扰 HIF 介导的 EPO 基因转录。此外, IS 还可激活 p38 MAPK 和 NF- κ B 通路, 诱导红系祖细胞凋亡。对甲酚硫酸(pCS)则可通过激活表皮生长因子受体(EGFR)及下游 PI3K/AKT 通路, 促进 TGF- β 表达, 抑制红系集落形成单位(CFU-E)的增殖。这些信号通路的交汇构成了 PBUTs “多靶点”抑制造血的分子基础。

3.2. 肠道失衡 - 毒素 - 炎症 - ESA 低反应

CKD 常伴随肠道菌群失衡与肠屏障通透性增加, 导致肠源性尿毒症毒素生成上升并诱发慢性炎症; 炎症又通过抑制红系分化、上调铁调素造成铁限制性造血, 最终表现为贫血加重与 ESA 低反应[11]。因此, PBUTs 并非仅是“血中代谢物”, 而是肠 - 肾 - 骨髓轴中的可调节节点, 干预肠道生态(饮食、益生元/益生菌/合生元等)被提出为改善贫血控制的可行路径。

3.3. 免疫衰老与免疫耗竭

在血液透析人群中, PBUTs 水平与淋巴细胞免疫衰老/耗竭表型存在相关: 例如马尿酸(HA)与吡啶硫酸(IS)与初始/早期分化淋巴细胞减少相关, 而 pCS 与耗竭性 CD4 表型相关, 提示 PBUTs 可能通过免疫重塑维持慢性炎症环境, 从而间接抑制造血与促红反应[12]。进一步的随访研究显示, PBUTs(如游离 IS、总/游离 HA 等)与死亡、心血管事件等硬结局相关, 说明其不仅是“实验室异常”, 而是与临床风险同向变化的暴露指标[13]。

3.4. 红细胞程序性死亡

红细胞程序性死亡以细胞缩小、膜起泡与磷脂酰丝氨酸外翻为特征, 可显著缩短 CKD 患者红细胞寿命; 尿毒症毒素、氧化应激与炎症因子均可加速该过程, 使红细胞寿命从正常约 120 天缩短至 60~90 天, 成为“贫血难纠正”的重要原因[10]。将肾性贫血从“生成不足”扩展为“生成不足 + 破坏过快”, 为解释部分患者在补铁与 ESA 治疗下仍难达标提供了机制闭环[1]。

3.5. 现有研究的局限性与批判性评估

尽管大量体外与动物实验证实了 PBUTs 的致贫血效应, 但临床研究仍存在显著异质性与混杂因素。首先, 多数研究以 PBUTs 的总血浆浓度作为暴露变量, 而游离分数可能更具生物活性, 但因测量复杂, 现有数据有限。其次, PBUTs 与贫血的关联多为横断面设计, 难以确立因果时序; 且高水平的 PBUTs 往往伴随更差的肾功能与更程度的炎症, 后者是贫血的强混杂因素。此外, 不同研究中 PBUTs 的检测方法(液相色谱 - 质谱联用 vs. 免疫法)及样本预处理(去蛋白 vs. 超滤)差异较大, 可能导致测量偏差。因此, 未来需更多采用纵向设计、游离分数测定及动态暴露指标(如肾脏清除率)的研究, 以厘清 PBUTs 在肾性贫血中的独立作用。

4. PBUTs 相关并发症与贫血的耦合

PBUTs 与心衰事件风险的关联在非透析 CKD 队列中已有证据: 游离 IS、pCS 与 pCG 等的升高与心衰住院/死亡复合终点独立相关, 提示“游离分数”可能比总量更贴近毒性效应[14]。在动脉粥样硬化层面, IS 可诱导巨噬细胞氧化应激、慢性炎症与脂代谢异常, 构成 CKD 相关动脉粥样硬化的可干预毒性通路之一, 而这些炎症与氧化应激同样会反向加重贫血与 ESA 低反应[15]。此外, PBUTs 可能参与血脑屏障功能扰动与神经并发症的“肾 - 脑串扰”, 提示其系统毒性背景会影响患者整体功能状态与治疗耐受, 从而间接影响贫血管理策略的选择与目标设定[16]。在肾脏本体上, 系统生物学研究显示“不可透析毒素”可激活肾小管细胞多条病理通路并提出潜在靶点, 为理解 PBUTs 如何通过小管损伤与纤维化推动 CKD 进展提供了分子线索, 而 CKD 进展又会进一步恶化贫血[17]。

5. 干预策略

5.1. 血液净化策略

常规透析对 PBUTs 清除不足已是共识, 研究因此转向三类增强路径: 更高效的对流/在线血液透析滤

过、吸附材料/吸附膜、以及通过竞争置换提高游离分数后再透析清除[18]。材料与工程层面, 血液灌流吸附剂、具吸附功能的透析膜、透析液再生系统等被系统总结为提升 PBUTs 清除的关键方向, 但也面临吸附容量、选择性、白蛋白丢失与临床可验证终点不足等挑战[19]。在具体技术路线对比中, 中截留膜在小型临床试验中未显示对蛋白结合毒素优于高通量膜, 反而强化了“仅靠膜孔径升级可能不够, 仍需吸附、置换等机制补位”的判断[20]。

吸附与置换被视为 PBUTs 清除的两大核心策略: 一方面开发混合基质膜、竞争结合膜等实现对 PBUT 更高亲和力的捕获; 另一方面通过输注能与白蛋白竞争结合位点的分子, 提高 PBUT 游离分数以增强透析清除, 但其安全性与药物相互作用风险需要系统评估[21]。在分子设计层面, 基于白蛋白结合位点的结构设计与虚拟筛选已能发现新型“结合竞争者”骨架, 并在体外微透析实验中显示较传统置换剂更高的透析效率, 为“可药用置换剂”提供了先导化合物路径[22]。更进一步的证据显示, 中链脂肪酸(如辛酸盐/癸酸盐)可作为白蛋白强配体竞争 Sudlow 位点, 显著提高 IS 与 pCS 游离分数, 并在模拟透析中将两者去除率提升至接近 90% 的量级, 提示“透析中短时置换”可能成为成本较低且效果突出的策略候选[23]。与此同时, 对 PBUT 与白蛋白相互作用机制的精细解析(热力学、构象变化、位点竞争)为上述置换与吸附材料的理性设计提供了方法学底座[7]。

在透析患者中, 带高吸附性的聚甲基丙烯酸甲酯膜用于血液透析滤过的初步观察提示: 在不增加白蛋白丢失的前提下, 可降低 C 反应蛋白并增强铁调素清除, 同时对 IS 浓度有一定下降效果; 尽管血红蛋白未必立即改善, 但该结果把“PBUT 清除 - 炎症/铁调素 - 贫血控制”这条链条在临床操作层面连接起来[24]。

5.2. 饮食、纤维与肠道生态干预策略

由于多数 PBUTs 为肠源性, 饮食结构(低蛋白、减少加工食品、增加膳食纤维)被认为是降低毒素生成的基础策略之一, 并与现行 CKD 营养原则具有一致性[5]。从贫血角度, 改善肠道失衡可降低肠源性毒素与炎症, 从而可能改善 ESA 反应与贫血控制, 尤其适用于 ESA 低反应人群的综合管理框架[11]。与患者中心结局相呼应, 较高纤维摄入与较低 PBUT 水平及较低症状负担相关, 也为长期依从性与生活方式处方提供了现实依据[25]。

5.3. 其他干预路径

Table 1. Comparison of major PBUTs intervention strategies

表 1. 主要 PBUTs 干预策略对比

策略类别	具体技术/方法	代表研究/材料	清除/降低效率	优势	局限性/挑战	贫血终点证据等级
血液净化增强	高吸附膜 (PMMA)	FabbriNi, 2024 [24]	IS 下降约 15%~20%, CRP、铁调素下降	临床可用, 兼具抗炎	吸附容量有限, 需 4 小时透析	低(仅观察性研究)
竞争置换	中链脂肪酸 (辛酸盐)	Raillon, 2025 [23]	IS、pCS 游离分数提高, 透析清除率~90%	效率极高, 无需改造透析机	安全性、剂量、长期代谢影响待评估	极低(体外/动物)
肠道生态干预	膳食纤维/益生元	Malaweera, 2025 [25]	降低总 IS、pCS 约 10%~30%	符合 CKD 基础治疗, 依从性好	效应个体差异大, 起效慢	中等(观察性)
吸附材料	混合基质膜/活性炭灌流	Wang, 2025 [19]	体外清除率 > 80%, 体内数据有限	可设计性强, 选择性高	白蛋白丢失、生物相容性、成本	极低(临床前)
酶促降解	漆酶分解 IAA	Daneshamouz, 2025 [26]	IAA 显著分解, IS 无效	特异性强, 产物毒性低	代谢回路风险, 体内再转化不可控	无(体外)

除清除与置换外, 酶促降解被探索为“在透析过程中分解毒素”的思路。以漆酶为例, 其可分解 IAA 并生成毒性更低的产物, 但对 IS 无效, 且存在代谢回路(如产物在肝内再转化)导致策略可能不适用的风险; 这类研究虽未达预期, 却为“毒素-酶相互作用”“产物毒性评估”“体内再转化”提供了关键约束条件, 避免未来路径重复踩坑[26], 见表 1。

6. 展望

当前 PBUTs 研究大量聚焦心血管与死亡等终点[13] [14], 而肾性贫血作为高患病率、可量化且与生活质量强相关的结局, 应更系统地被纳入 PBUT 降低策略的临床试验: 例如以 ESA 剂量需求、网织红细胞反应、铁调素/炎症指标与红细胞凋亡标志物作为中介终点, 建立“毒素降低→机制改善→贫血获益”的因果链验证框架[10] [24]。

PBUTs 毒性更可能由游离分数驱动[14], 而暴露强度又受肾脏清除率影响[9]; 结合多毒素谱与新型监测技术的发展[8], 未来更可行的路径是建立“毒素谱分型 + 动力学参数 + 临床表型(贫血/炎症/ESA 反应)”的精准分层, 从而决定患者更适合生成端干预、置换增强透析, 还是吸附强化方案。

尿毒症毒素管理的未来被明确提出应超越透析场景, 更多关注早期 CKD 阶段的肾功能保护、抗炎/抗纤维化、胃肠道干预与药物学策略, 并与体外清除技术形成组合拳, 以实现更可持续的疾病负担降低[27]。在此框架下, 把 PBUTs 作为心-肾-代谢综合征的治疗靶点也正在形成跨学科叙事: 通过降低 PBUT 暴露或阻断其下游通路, 可能同时影响心血管风险、肾脏进展与代谢异常[28], 而贫血改善可作为其中一个可测量、可解释的临床获益窗口。

参考文献

- [1] Yuan, M., Chen, X., Ou, R., Luo, R., Fan, W., Wang, X., *et al.* (2024) Renal Anemia: From Relative Insufficiency of EPO to Imbalance of Erythropoiesis and Eryptosis. *International Urology and Nephrology*, **56**, 3559-3568. <https://doi.org/10.1007/s11255-024-04146-x>
- [2] Hardjo, M., Wakamatsu, T., Watanabe, K., Yamazaki, S. and Yamamoto, S. (2025) Comprehensive Bibliometric Analysis of Uremic Toxin Research. *Toxins*, **17**, Article 537. <https://doi.org/10.3390/toxins17110537>
- [3] Niu, Y., Wang, Y., Huo, C. and Fang, Y. (2025) Global Research Trends in Renal Anemia: A Multidimensional Bibliometric Study. *Renal Failure*, **47**, Article ID: 2580457. <https://doi.org/10.1080/0886022x.2025.2580457>
- [4] Cozzolino, M., Magagnoli, L. and Ciceri, P. (2025) From Physicochemical Classification to Multidimensional Insights: A Comprehensive Review of Uremic Toxin Research. *Toxins*, **17**, Article 295. <https://doi.org/10.3390/toxins17060295>
- [5] Lauriola, M., Farré, R., Evenepoel, P., Overbeek, S.A. and Meijers, B. (2023) Food-Derived Uremic Toxins in Chronic Kidney Disease. *Toxins*, **15**, Article 116. <https://doi.org/10.3390/toxins15020116>
- [6] Yang, Y., Mihajlovic, M. and Masereeuw, R. (2023) Protein-Bound Uremic Toxins in Senescence and Kidney Fibrosis. *Biomedicines*, **11**, Article 2408. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11092408>
- [7] Dehghan Niestanak, V. and Unsworth, L.D. (2023) Detailing Protein-Bound Uremic Toxin Interaction Mechanisms with Human Serum Albumin in the Pursuit of Designing Competitive Binders. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 7452. <https://doi.org/10.3390/ijms24087452>
- [8] Lee, H., Liu, K., Yang, Y., Liao, J., Lin, B., Wu, Z., *et al.* (2024) Advances in Uremic Toxin Detection and Monitoring in the Management of Chronic Kidney Disease Progression to End-Stage Renal Disease. *The Analyst*, **149**, 2784-2795. <https://doi.org/10.1039/d4an00057a>
- [9] Xie, D., Jiang, M., Li, J., Chen, Y., Ding, F. and Wang, W. (2025) Kidney Clearances of Protein-Bound Uremic Toxins Predict Outcomes in Chronic Kidney Disease: A Prospective Cohort Study. *Renal Failure*, **47**, Article ID: 2578418. <https://doi.org/10.1080/0886022x.2025.2578418>
- [10] Deng, X., Gong, X., Huang, Y., Zhou, J. and Ren, S. (2025) Eryptosis in Renal Anemia: Mechanisms, Clinical Implications, and Therapeutic Targeting. *Frontiers in Pharmacology*, **16**, Article 1718803. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1718803>
- [11] Coll, E., Cigarran, S., Portolés, J. and Cases, A. (2024) Gut Dysbiosis and Its Role in the Anemia of Chronic Kidney Disease. *Toxins*, **16**, Article 495. <https://doi.org/10.3390/toxins16110495>

- [12] Tourountzis, T., Lioulios, G., Van Laecke, S., Ginikopoulou, E., Nikolaidou, V., Moysidou, E., *et al.* (2023) Immunosenescence and Immune Exhaustion Are Associated with Levels of Protein-Bound Uremic Toxins in Patients on Hemodialysis. *Biomedicines*, **11**, Article 2504. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11092504>
- [13] Tourountzis, T., Lioulios, G., Stai, S., Laecke, S.V., Moysidou, E., Christodoulou, M., *et al.* (2025) Lymphocyte Phenotypes and Protein-Bound Uremic Toxins as Determinants of Clinical Outcomes in Hemodialysis Patients. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article 10376. <https://doi.org/10.3390/ijms262110376>
- [14] Zwaenepoel, B., De Backer, T., Glorieux, G. and Verbeke, F. (2023) Predictive Value of Protein-Bound Uremic Toxins for Heart Failure in Patients with Chronic Kidney Disease. *ESC Heart Failure*, **11**, 466-474. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14566>
- [15] Wakamatsu, T., Yamamoto, S., Yoshida, S. and Narita, I. (2024) Indoxyl Sulfate-Induced Macrophage Toxicity and Therapeutic Strategies in Uremic Atherosclerosis. *Toxins*, **16**, Article 254. <https://doi.org/10.3390/toxins16060254>
- [16] Faucher, Q., van der Made, T.K., De Lange, E. and Masereeuw, R. (2023) Blood-Brain Barrier Perturbations by Uremic Toxins: Key Contributors in Chronic Kidney Disease-Induced Neurological Disorders? *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **187**, Article ID: 106462. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2023.106462>
- [17] Asadi, R., Shadpour, P. and Nakhaei, A. (2024) Non-Dialyzable Uremic Toxins and Renal Tubular Cell Damage in CKD Patients: A Systems Biology Approach. *European Journal of Medical Research*, **29**, Article No. 412. <https://doi.org/10.1186/s40001-024-01951-z>
- [18] Sánchez-Ospina, D., Mas-Fontao, S., Gracia-Iguacel, C., Avello, A., González de Rivera, M., Mujika-Marticorena, M., *et al.* (2024) Displacing the Burden: A Review of Protein-Bound Uremic Toxin Clearance Strategies in Chronic Kidney Disease. *Journal of Clinical Medicine*, **13**, Article 1428. <https://doi.org/10.3390/jcm13051428>
- [19] Wang, S., Chen, Y., Tong, D., Li, Y., Su, B. and Zhao, W. (2025) Adsorption Removal of Protein-Bound Uremic Toxins: Material Strategies, Dissociation Mechanisms, and Clinical Challenges. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **17**, 61626-61646. <https://doi.org/10.1021/acsami.5c18435>
- [20] Aranda, F., Segovia-Hernández, B., Verdugo, C., Pedreros-Rosales, C., Rojas, A. and Ramírez-Guerrero, G. (2025) Protein-Bound Uremic Toxins Removal with Medium Cut-Off Membranes: A Pilot Study Showing No Superiority over High-Flux Dialysis. *Blood Purification*, **54**, 513-516. <https://doi.org/10.1159/000546721>
- [21] Rodrigues, F.S.C. and Faria, M. (2023) Adsorption- And Displacement-Based Approaches for the Removal of Protein-Bound Uremic Toxins. *Toxins*, **15**, Article 110. <https://doi.org/10.3390/toxins15020110>
- [22] Wang, P., Liu, S., Zhao, S. and Wang, Y. (2024) Structure-Based Discovery of a New Type of Scaffold Compound as Binding Competitors for Protein-Bound Uremic Toxins. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 28152. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-78766-9>
- [23] Raillon, L., Florens, N., Payelle, F., Martin, M., Soullère, L., Yi, D., *et al.* (2025) Medium Chain Fatty Acids Are Potent Binding Competitors to Improve Protein-Bound Uremic Toxin Clearance during Hemodialysis. *Kidney International*, **108**, 411-426. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2025.06.004>
- [24] Fabbrini, P., Vergani, D., Malinverno, A., Pieruzzi, F., Marengo, M., Merlotti, G., *et al.* (2024) Protein-Bound Uremic Toxins and Inflammation Process in Hemodialysis Patients: Is There a Role for Adsorption Hemodiafiltration? *Blood Purification*, **52**, 85-94. <https://doi.org/10.1159/000540402>
- [25] Malaweera, A., Huang, L.L. and McMahon, L.P. (2025) Well-Being, Protein-Bound Toxins, and Dietary Fibre in Patients with Kidney Disease: Have We Been Missing the Obvious? *Toxins*, **17**, Article 548. <https://doi.org/10.3390/toxins17110548>
- [26] Daneshamouz, S., Saadati, S., Zhu, S., Kalugin, D., Shoker, A. and Abdelrasoul, A. (2025) Investigation on the Detoxification of Indoxyl Sulfate (IS) and Indole-3-Acetic Acid (IAA) Protein-Bound Uremic Toxins (PBUTs) Using Trametes Versicolor Biocompatible Laccase: *In Situ* Synchrotron Imaging, Experimental and Computational Studies. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, **197**, 5017-5041. <https://doi.org/10.1007/s12010-025-05235-y>
- [27] Vanholder, R., Snauwaert, E., Verbeke, F. and Glorieux, G. (2024) Future of Uremic Toxin Management. *Toxins*, **16**, Article 463. <https://doi.org/10.3390/toxins16110463>
- [28] Zhang, S., Tang, S., Liu, Y., Xue, B., Xie, Q., Zhao, L., *et al.* (2025) Protein-Bound Uremic Toxins as Therapeutic Targets for Cardiovascular, Kidney, and Metabolic Disorders. *Frontiers in Endocrinology*, **16**, Article 1500336. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1500336>