

腹膜透析相关性腹膜纤维化发生机制的研究进展

王 凤 方敬爱

〔摘 要〕 腹膜透析(PD)广泛应用于终末期肾脏病(ESKD)患者的临床治疗,而腹膜纤维化(PF)是PD最严重的并发症,使得透析充分性降低、腹膜功能衰竭,是患者退出PD治疗的原因之一。本文就细胞因子、基质蛋白酶/金属蛋白酶组织抑制剂、腹膜炎症、氧化应激、肾素-血管紧张素-醛固酮系统、NLRP3炎症小体、内皮-间质转分化在PF的作用进行综述。

〔关键词〕 腹膜透析;腹膜纤维化;发生机制

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.03.023

腹膜透析(peritoneal dialysis,PD)是维持终末期肾病(end-stage renal disease,ESKD)患者的有效肾脏替代疗法之一。PD的原理是利用腹膜作为半透膜,将含葡萄糖的PD液(peritoneal dialysis fluid,PDF)注入腹腔产生渗透梯度,促进血管内多余的水、尿毒症毒素和代谢废物的清除^[1],具有保护残余肾功能、适应范围广、方便、花费低等优点。然而,腹膜在长时间接触生物学不相容性的PDF,以及受腹膜炎症、尿毒症毒素等因素影响下可导致腹膜形态和功能发生改变,引起腹膜纤维化(peritoneal fibrosis,PF),最终导致腹膜超滤功能丧失,增加PD患者的死亡率。目前,对于PF的发生机制尚未完全阐明。本文就细胞因子、基质蛋白酶/金属蛋白酶组织抑制剂、腹膜炎症、氧化应激、肾素-血管紧张素-醛固酮系统、NLRP3炎症小体、内皮-间质转分化在PD相关性PF中的研究进展进行综述,以期能为抑制或防治PF、延长PD时间提供理论依据。

1 腹膜的病理变化

腹膜是排列在腹腔腔内的浆膜。腹膜的大小接近体表面积,成人腹膜面积约为1~2 m²。腹膜由间皮细胞(mesothelial cells,MCs)及少量结缔组织构成,薄而光滑,其中MCs在PD发

展过程中起关键作用^[2]。长时间暴露于生物学不相容性(高糖、葡萄糖降解产物、乳酸缓冲液、酸性pH值和高渗)的PDF、腹膜炎症、尿毒症毒素等均可刺激腹膜间皮细胞(peritoneal mesothelial cells, PMCs)发生上皮-间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT),从而转化为成纤维细胞并产生大量细胞外基质(extracellular matrix, ECM),ECM过度沉积可导致腹膜损伤;或者是受损的PMCs分泌大量的细胞因子如转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等,过度表达的细胞因子可进一步促进腹膜组织发生纤维化^[3-5]。在发生PF时,PD患者腹膜组织明显增厚,可见MCs丢失、间皮下层胶原纤维沉积及炎症细胞浸润和血管生成^[6]。在PF大鼠模型中也有相同表现,且大鼠腹膜组织中的纤维化标志物如胶原蛋白Ⅲ(Col Ⅲ)、 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)以及信号通路蛋白的表达明显增加^[7]。

2 PF的发生机制

2.1 细胞因子的过度表达与PF

作者单位:030000 山西太原 山西医科大学第一临床医学院(王凤)
030000 山西太原 山西医科大学第一医院肾内科(方敬爱)
通信作者:方敬爱,fja3455001@126.com

[41] GUILLEMETTE L, DURKSEN A, RABBANI R, et al. Intensive gestational glycemic management and childhood obesity: a systematic review and meta-analysis [J]. Int J Obes (Lond), 2017, 41 (7): 999-1004.
[42] ROZENBERG P. In case of fetal macrosomia, the best strategy is the induction of labor at 38 weeks of gestation [J]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2016, 45 (9): 1037-1044.
[43] NGUYENGU M T, OUZOUNIAN J G. Evaluation and management of fetal macrosomia [J]. Obstet Gynecol Clin North Am, 2021, 48 (2): 387-399.

[44] 肖淑兰, 薛海霞, 刘丽莉, 等. HbA1c、C肽、胰岛素、IGF-1对巨大儿诊断的临床价值 [J]. 宁夏医科大学学报, 2020, 42 (8): 827-829.
[45] RAO J, FAN D, WU S, et al. Trend and risk factors of low birth weight and macrosomia in south China, 2005-2017: a retrospective observational study [J]. Sci Rep, 2018, 8 (1): 3393.
[46] KOMINIAREK M A, PEACEMAN A M. Gestational weight gain [J]. Am J Obstet Gynecol, 2017, 217 (6): 642-651.

(2022-04-22 收稿)
(本文编校:张迪,崔月婷)

2.1.1 TGF- β TGF- β 具有多种作用,是参与PD相关PF的一个关键的纤维化因子。TGF- β 有三种亚型,即TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3。其中TGF- β 1及其受体TGF- β RI和TGF- β RII在EMT和纤维化过程中起关键作用。目前认为TGF- β 1通过激活Smad2、Smad3信号从而触发促纤维化基因过表达是PF形成的主要途径^[8]。TGF- β 也可以诱导PMCs分化为成纤维细胞,产生大量ECM,参与PF^[9]。研究^[10]指出,PD患者PDF中TGF- β 1表达水平呈时间依赖性上调,且与腹膜溶质转移功能有一定相关性,可用于评估腹膜的损伤程度。Duan等^[11]连续8周给大鼠腹腔注射4.25%葡萄糖浓度的PDF,可见大鼠腹膜厚度增加,超滤量显著降低,且大鼠腹膜组织中TGF- β 1、Smad2、Smad3水平显著升高,证明高糖可通过TGF- β 1/Smads信号通路诱发PF进展。Lho等^[12]用TGF- β 处理人腹膜间皮细胞(human peritoneal mesothelial cells, HPMCs)发现,TGF- β 降低了上皮细胞标志物E-钙粘蛋白的水平,增加了间质细胞标志物 α -SMA和纤连蛋白的水平,而TGF- β RI抑制剂可阻断TGF- β 1诱导的Smad磷酸化以及减弱HPMCs发生EMT,从而抑制PF进展。

2.1.2 CTGF CTGF是CCN(CTGF/Cyr61/Nov)家族的一种多功能蛋白,可诱导ECM的合成以及调节EMT,与多种组织器官纤维化的发生和发展有关,也是TGF- β 1关键的下游调节因子^[13]。研究^[14]发现,腹膜溶质转运高的患者,腹腔液中CTGF的表达增加,腹膜活检组织分析显示,超滤衰竭患者腹膜CTGF mRNA的表达是透析前的11.4倍,且与腹膜厚度呈正相关。Li等^[15]通过研究证实随着PD时间的延长,PD患者透出液中CTGF的表达随之上调,PD大鼠壁层腹膜间皮下致密层也随之增厚,提示CTGF是PF的重要调节因子。Toda等^[16]发现CTGF基因缺失的PF小鼠腹膜的CTGF表达较对照组减少,厚度较对照组薄,成纤维化细胞标志物 α -SMA、细胞增殖蛋白的表达均减少,巨噬细胞在间皮下区域的聚集程度也降低,提示CTGF的缺失可以通过抑制纤维化、炎症和血管生成来改善PF,同时还可以改善腹膜的高溶质转运。此外,最新研究^[17]指出,PF可能与腹膜淋巴管大量增生有关,腹腔中大量的淋巴管吸收透析液,使得PD的超滤量减少,进而导致超滤衰竭。VEGF-C是促进淋巴管生成的主要细胞因子,其与PD患者PDF中CTGF的浓度以及腹膜组织活检样本中CTGF的表达呈正相关,用TGF- β 1处理HPMCs,发现TGF- β 1提高了CTGF mRNA与VEGF-C mRNA的表达,且两者表达增加的倍数呈正相关;在葡萄糖氯己定诱导的小鼠PF模型中也有相同表现,结果表明CTGF的表达与淋巴管的生成密切相关;而在敲除CTGF基因的小鼠及使用CTGF小干扰RNA的HPMCs中,腹膜淋巴管及VEGF-C的表达减少,提示抑制CTGF可达到减轻PF作用^[18]。

2.1.3 VEGF 腹膜新生毛细血管形成是PF常见的结构变化之一,而VEGF作为一种高效的促血管内皮细胞生长因子,参与PD相关的新生血管生成^[19]。非生理性PDF的持续性刺激可促进PMCs释放VEGF^[20]。VEGF的大量产生可导致血管扩

张,增加毛细血管壁通透性,并导致高腹膜溶质转运和超滤衰竭。PD合并PF患者腹膜组织中VEGF的表达明显高于无PF的PD患者。王路路等^[21]通过研究证明随着透析龄增加,PD患者PDF中VEGF的浓度随之增加,超滤量随之减少,表明VEGF参与PF进展的同时还影响腹膜的超滤功能。而VEGF也可通过肿瘤生长因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、Wnt/ β -连环蛋白、Notch和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)/信号转导和转录激活因子3等信号通路参与腹膜新生血管生成^[22]。因此,抑制VEGF表达或阻断VEGF有关的信号通路也成为抑制PF的靶点。

2.2 基质金属蛋白酶/金属蛋白酶组织抑制剂比例失衡与PF

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是一组通过蛋白水解、细胞粘附和细胞因子调节ECM的蛋白酶,与其调节剂之一——组织抑制剂金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitors of matrix metalloproteinases, TIMPs)结合发挥其降解ECM的作用^[23]。MMPs/TIMPs之间的不平衡会导致蛋白水解活性失调和ECM重塑,参与多种肾病的发生进展^[24]。李淑华等^[25]研究发现PF患者PDF中MMP-2浓度低于未发生PF患者,而TIMP-1、IL-6水平较未发生PF患者高,提示MMPs/TIMPs失衡可能与PF的发生进展有关。国外有研究^[26]表明,PDF中MMP-2水平可作为腹膜损伤、溶质转运增加和PF发展的标志物。

2.3 腹膜炎与PF 细菌、真菌、其他微生物感染或操作不当引起的急性腹膜炎,以及腹膜长期接触生物不相容性的PDF引起的腹腔内微炎症状态,是导致长期PD患者发生PF的重要原因。PD相关性腹膜炎是PD最普遍且严重的并发症,同时也是大约16%的PD患者直接或主要致死因素^[27]。反复发生的腹膜炎可导致MCs损伤和纤维化。Yu等^[28]使用人腹膜炎流出物腹腔注射雄性C57BL/6小鼠6周,可见小鼠腹膜较对照组明显增厚,免疫组化可见腹膜中纤维化标志物(α -SMA、胶原蛋白I、TGF- β 1等)、中性粒细胞、巨噬细胞表达增加以及炎症标志物(IL-1 β 、IL-6等)表达显著升高,且小鼠的超滤量明显降低,提示腹膜炎可引起腹膜发生纤维化,改变小鼠的腹膜转运功能,影响腹膜超滤。由于长期PD,PDF中的葡萄糖以及尿毒症毒素等因素使得PD患者腹腔处于慢性非细菌性炎症中。Fang等^[29]研究证明,PDF使得PD大鼠腹膜巨噬细胞和中性粒细胞浸润显著增加,同时促进腹膜中炎症因子如IL-6、TNF- α 、CXCL1、CXCL2和CCL2表达显著增加。而慢性炎症可驱动腹膜发生MCs的丧失、血管病变和纤维化变化^[30]。有研究^[31]表明,PMCs因处于各种急慢性炎症状态下而受损,单核巨噬细胞系统被激活,分泌多种炎症因子、生长因子、基质蛋白等,诱导EMT,引起PF,损害腹膜功能。

2.4 氧化应激的增强及氧化产物的累积与PF 尿毒症毒素、腹膜炎、PDF及其降解产物等可诱发氧化应激(oxidative stress, OS)的发生。OS是促氧化能力增强与抗氧化能力不足之间失调所导致的组织破坏与全身性损害^[32]。在众多氧化产物中,活性氧(reactive oxygen species, ROS)是最常见的,而抗氧化剂

可以是内源合成或外源给药的分子。Dias 等^[33]研究发现,尿毒症毒素硫酸吡啶酚通过有机阴离子转运蛋白 2 和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶活性依赖性途径刺激 ROS 的产生。高糖可通过激活蛋白激酶 C、NADPH 氧化酶活性来诱导 HPMCs 产生 ROS,ROS 在 HPMCs 的损伤及细胞凋亡中起重要作用,补充抗氧化剂在一定程度上可通过抑制 ROS 产生来改善细胞凋亡并减轻纤维化病变^[34]。在 PDF 的热灭菌过程中,葡萄糖降解产物在腹膜中积累并引发过量的晚期糖基化终产物,高浓度葡萄糖降解产物和高浓度晚期糖基化终产物的 PDF 可诱导 HPMCs 产生 ROS 并增强 OS,损伤腹膜。晚期糖基化终产物也可与内皮细胞、巨噬细胞的多配体跨膜受体结合,触发 ROS 形成;ROS 可进一步激活促炎细胞因子、转录生长因子等表达,引起 DNA 损伤和凋亡;ROS 又可上调晚期糖基化终产物的产生,形成恶性循环。腹膜长期暴露于晚期糖基化终产物中,可表现出高 OS 状态,全身和局部炎症增加,所有腹膜细胞凋亡,引起 PF,最终导致超滤失败^[35]。

2.5 肾素-血管紧张素-醛固酮系统的激活与 PF 肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)的激活已被证实各组织器官纤维化的发病机制和进展中起核心作用。血管紧张素 II(Angiotensin II, Ang II)已被证实与 TGF- β 信号通路具有协同作用,可促进炎症细胞浸润、ROS 和纤维化因子产生,并参与 EMT 过程。PDF 中的高葡萄糖浓度、低 pH 值和葡萄糖降解产物的存在都与腹膜 RAAS 的调节有关^[36]。高糖可增加血管紧张素原、血管转化酶、AngII 等蛋白的表达,而 AngII 可诱导 TGF- β 1 及纤维蛋白的上调。Liu 等^[37]使用高糖处理 C57BL/6 小鼠诱导 PF 模型,给予血管紧张素 II 受体抑制剂缬沙坦灌胃,于第 4、8 周处死小鼠观察其腹膜组织的变化,发现高糖组小鼠腹膜下可见胶原纤维沉积,腹膜的通透性和 ECM 标志物以及腹膜组织中雷帕霉素复合物 1 途径成分(p-mTOR, p-4EBP1 和 p-S6K1)蛋白质的表达增加,而缬沙坦可呈剂量依赖性减轻小鼠腹膜厚度、胶原蛋白累积以及腹膜的损伤,减少 ECM 累积,同时可抑制高糖诱导或 AngII 诱导的雷帕霉素复合物 1 途径成分(p-mTOR, p-4EBP1 和 p-S6K1)的上调。以上研究均提示 RAAS 在 PF 发生发展过程中起重要作用,抑制 RAAS 可达到减轻腹膜损伤及纤维化的作用。

2.6 NLRP3 炎症小体的表达与 PF NLRP3 炎症小体由 NLRP3 蛋白、凋亡相关斑点样蛋白(包含半胱天冬酶激活和招募域)和半胱天冬酶-1(Caspase-1)组成^[38]。NLRP3 炎症小体通过调节 Caspase-1 依赖性 IL-1 β 、IL-18 的释放介导各种疾病的炎症过程^[39],如心血管、免疫系统和肾脏疾病等^[40-42]。越来越多的证据表明,NLRP3 炎症小体在 PF 中起关键作用。Hishida 等^[43]通过实验证明,NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白和 IL-1 β 的缺乏会减弱甲基乙二醛治疗后的炎症和纤维化反应,从而在 PD 相关 PF 和包裹腹膜硬化小鼠模型中减弱纤维化程度。刘谊蓉等^[44]通过体内实验研究发现,高糖使得大鼠腹膜

组织受损以及 NLRP3、TGF- β 1 表达增加,而体外实验也证明抑制 NLRP3 炎症小体,可以减轻 HPMCs 自噬程度及明显降低 NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白、Caspase-1 及 TGF- β 1 蛋白表达,表明 NLRP3 炎症小体可成为防治 PF 及保护腹膜完整性的新靶点。

2.7 内皮-间质转分化与 PF EMT 被认为是 PF 过程中的触发和起始因素,而近年来,越来越多的研究表明,内皮-间质转分化(endothelial-mesenchymal transition, EndMT)可能也参与 PF 的发生发展。EndMT 是指内皮细胞在各种刺激下失去其内皮细胞的特性并产生间充质细胞的特征,如合成 ECM 成分以及促炎和促血管生成因子的能力,这个过程可由 TGF- β 1 诱导,在各种器官间质纤维化发病过程中发挥重要作用^[45]。高糖、炎症、OS、缺氧等均可促进内皮细胞发生 EndMT,而多条信号通路(如骨形态蛋白/TGF- β 、Wnt/ β -catenin 和 Notch 通路)可激活 EndMT,从而促进 PF^[46]。Yu 等^[47]发现通过抑制 EndMT 可改善肺纤维化,表明抑制 EndMT 以及其信号通路可作为改善 PF 的靶点之一。

3 小结

综上所述,PF 可导致腹膜的结构及功能发生改变,影响 PD 患者的毒素、水分等滤过,导致超滤衰竭。细胞因子、MMPs/TIMPs、腹膜炎、OS、RAAS、NLRP3 炎症小体、EndMT 等参与或促进 PF 进展。随着人们对 PF 机制深入的研究,有望能找到保护腹膜功能,延长透析龄以及防治 PF 的新治疗方案。

参考文献

- [1] BALZER M S, RONG S, NORDLOHNE J, et al. SGLT2 inhibition by intraperitoneal dapagliflozin mitigates peritoneal fibrosis and ultrafiltration failure in a mouse model of chronic peritoneal exposure to high-glucose dialysate[J]. *Biomolecules*, 2020,10(11):1573.
- [2] KUNIN M, BECKERMAN N P. The peritoneal membrane-a potential mediator of fibrosis and inflammation among heart failure patients on peritoneal dialysis[J]. *Membranes (Basel)*, 2022,12(3):318.
- [3] SCHMITT C P, AUFRICHT C. Is there such a thing as bio-compatible peritoneal dialysis fluid? [J]. *Pediatr Nephrol*, 2017,32(10):1835-1843.
- [4] HE Q, WEN L, WANG L, et al. miR-15a-5p suppresses peritoneal fibrosis induced by peritoneal dialysis via targeting VEGF in rats[J]. *Ren Fail*, 2020,42(1):932-943.
- [5] LIU Y, MA Z, HUANG Z, et al. MiR-122-5p promotes peritoneal fibrosis in a rat model of peritoneal dialysis by targeting Smad5 to activate Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Ren Fail*, 2022,44(1):191-203.
- [6] ZHANG Z, JIANG N, NI Z. Strategies for preventing peritoneal fibrosis in peritoneal dialysis patients: new insights

- based on peritoneal inflammation and angiogenesis[J]. *Front Med*, 2017, 11(3): 349–358.
- [7] 杨小燕, 黄朝晖, 刘方, 等. 大蒜素对葡萄糖氯己定诱导的大鼠腹膜纤维化的影响[J]. *临床内科杂志*, 2021, 38(2): 123–127.
 - [8] HU H H, CHEN D Q, WANG Y N, et al. New insights into TGF- β /Smad signaling in tissue fibrosis[J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 292: 76–83.
 - [9] HEO J Y, DO J Y, LHO Y, et al. TGF- β 1 receptor inhibitor SB525334 attenuates the epithelial to mesenchymal transition of peritoneal mesothelial cells via the TGF- β 1 signaling pathway[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(7): 839.
 - [10] 化宝军, 汤嘉敏, 杨榭, 等. 腹膜透析患者腹透液中转化生长因子 β_1 、血管内皮生长因子、结缔组织生长因子水平可预测远期腹膜溶质转运功能改变[J]. *内科急危重症杂志*, 2022, 28(1): 37–41.
 - [11] DUAN Z, YAO J, DUAN N, et al. Sulodexide prevents peritoneal fibrosis by downregulating the expression of TGF- β 1 and its signaling pathway molecules[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 2052787.
 - [12] LHO J Y, DO J Y, LHO J Y, et al. Effects of TGF- β 1 receptor inhibitor GW788388 on the epithelial to mesenchymal transition of peritoneal mesothelial cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 4739.
 - [13] FU M, PENG D, LAN T, et al. Multifunctional regulatory protein connective tissue growth factor (CTGF): a potential therapeutic target for diverse diseases[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(4): 1740–1760.
 - [14] MIZUTANI M, ITO Y, MIZUNO M, et al. Connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) is increased in peritoneal dialysis patients with high peritoneal solute transport rate[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2010, 298(3): F721–F733.
 - [15] LI X, LIU H, SUN L, et al. MicroRNA-302c modulates peritoneal dialysis-associated fibrosis by targeting connective tissue growth factor[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(4): 2372–2383.
 - [16] TODA N, MORI K, KASAHARA M, et al. Deletion of connective tissue growth factor ameliorates peritoneal fibrosis by inhibiting angiogenesis and inflammation[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2018, 33(6): 943–953.
 - [17] KINASHI H, ITO Y, SUN T, et al. Roles of the TGF- β VEGF-C pathway in fibrosis-related lymphangiogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(9): 2487.
 - [18] KINASHI H, TODA N, SUN T, et al. Connective tissue growth factor is correlated with peritoneal lymphangiogenesis[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 12175.
 - [19] SHI Y, NI J, TAO M, et al. Elevated expression of HDAC6 in clinical peritoneal dialysis patients and its pathogenic role on peritoneal angiogenesis[J]. *Ren Fail*, 2020, 42(1): 890–901.
 - [20] MASOLA V, BONOMINI M, ONISTO M, et al. Biological effects of xylocore, a glucose sparing PD solution, on mesothelial cells: focus on mesothelial-mesenchymal transition, inflammation and angiogenesis[J]. *Nutrients*, 2021, 13(7): 2282.
 - [21] 王路路, 吕玉敏, 聂莹霞, 等. 腹膜透析患者体内水通道蛋白1、转化生长因子- β 1及血管内皮生长因子与腹膜转运功能的关系[J]. *中国血液净化*, 2022, 21(1): 25–28.
 - [22] SHI Y, HU Y, CUI B, et al. Vascular endothelial growth factor-mediated peritoneal neoangiogenesis in peritoneal dialysis[J]. *Perit Dial Int*, 2022, 42(1): 25–38.
 - [23] CUI N, HU M, KHALIL R A. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2017, 147: 1–73.
 - [24] MORA-GUTIÉRREZ J M, RODRÍGUEZ J A, FERNÁNDEZ-SEARA M A, et al. MMP-10 is increased in early stage diabetic kidney disease and can be reduced by renin-angiotensin system blockade[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 26.
 - [25] 李淑华, 张旭帆, 何詠, 等. 腹膜透析患者腹膜纤维化与腹膜透析液中MMP-2、TIMP-1及IL-6水平的相关性研究[J]. *解放军医药杂志*, 2021, 33(5): 48–50, 55.
 - [26] HAO N, CHIOU T T, WU C H, et al. Longitudinal changes of PAI-1, MMP-2, and VEGF in peritoneal effluents and their associations with peritoneal small-solute transfer rate in new peritoneal dialysis patients[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 2152584.
 - [27] ALQAEDI A, PARAMESWARI P J, ALNASSER B, et al. The prevalence of peritonitis among pediatric peritoneal dialysis patients at large Saudi center[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2021, 32(4): 973–978.
 - [28] YU F, CHEN J, WANG X, et al. Establishment of a novel mouse peritoneal dialysis-associated peritoneal injury model[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2022, 26(7): 649–658.
 - [29] FANG J, TONG Y, JI O, et al. Glycoprotein 96 in peritoneal dialysis effluent-derived extracellular vesicles: a tool for evaluating peritoneal transport properties and inflammatory status[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 824278.
 - [30] KREDIET R T, PARIKOVA A. Relative contributions of pseudohypoxia and inflammation to peritoneal alterations with long-term peritoneal dialysis patients[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2022, 17(8): 1259–1266.
 - [31] STRIPPOLI R, MORENO-VICENTE R, BATTISTELLI C, et al. Molecular mechanisms underlying peritoneal EMT and fibrosis[J]. *Stem Cells Int*, 2016, 2016: 3543678.
 - [32] LIAKOPOULOS V, ROUMELIOTIS S, GORNY X, et al. Oxidative stress in patients undergoing peritoneal dialysis: a

- current review of the literature[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017,2017:3494867.
- [33] DIAS G F, BONAN N B, STEINER T M, et al. Indoxyl sulfate, a uremic toxin, stimulates reactive oxygen species production and erythrocyte cell death supposedly by an organic anion transporter 2 (OAT2) and NADPH oxidase activity – dependent pathways [J]. *Toxins (Basel)*, 2018, 10(7):280.
- [34] ZHOU Y, HE W, SUN W, et al. Sulfotanshinone IIA sodium ameliorates glucose peritoneal dialysis solution – induced human peritoneal mesothelial cell injury via suppression of ASK1 – P38 – mediated oxidative stress [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018,46(6):2434 – 2444.
- [35] ROUMELIOTIS S, DOUNOUI E, SALMAS M, et al. Unfavorable effects of peritoneal dialysis solutions on the peritoneal membrane: the role of oxidative stress [J]. *Biomolecules*, 2020,10(5):768.
- [36] LIU J, FENG Y, LI N, et al. Activation of the RAS contributes to peritoneal fibrosis via dysregulation of low – density lipoprotein receptor [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2021, 320(3):273 – 284.
- [37] LIU J, FENG Y, SUN C, et al. Valsartan ameliorates high glucose – induced peritoneal fibrosis by blocking mTORC1 signaling [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2020,245(11):983 – 993.
- [38] ANTON – PAMPOLS P, DIAZ – REQUENA C, MARTINEZ – VALENZUELA L, et al. The role of inflammasomes in Glomerulonephritis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022,23(8):4208.
- [39] HE Y, HARA H, NÚÑEZ G. Mechanism and regulation of NLRP3 inflammasome activation [J]. *Trends Biochem Sci*, 2016,41(12):1012 – 1021.
- [40] LIAO Y, LIU K, ZHU L. Emerging roles of inflammasomes in cardiovascular diseases [J]. *Front Immunol*, 2022,13:834289.
- [41] WU C, LI F, ZHANG X, et al. Epicatechin ameliorates monosodium urate – induced acute gouty arthritis through inhibiting NLRP3 inflammasome and the NF – κ B signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022,13:799552.
- [42] QU X, ZHAI B, LIU Y, et al. Pyrroloquinoline quinone ameliorates renal fibrosis in diabetic nephropathy by inhibiting the pyroptosis pathway in C57BL/6 mice and human kidney 2 cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022,150:112998.
- [43] HISHIDA E, ITO H, KOMADA T, et al. Crucial role of NLRP3 inflammasome in the development of peritoneal dialysis – related peritoneal fibrosis [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):10363.
- [44] 刘菡蓉, 黄振兴. NLRP3 炎症小体对腹膜透析相关性腹膜纤维化的作用 [J]. *贵州医科大学学报*, 2022,47(4):404 – 411, 425.
- [45] PIERA – VELAZQUEZ S, LI Z, JIMENEZ S A. Role of endothelial – mesenchymal transition (EndoMT) in the pathogenesis of fibrotic disorders [J]. *Am J Pathol*, 2011,179(3):1074 – 1080.
- [46] 廖梦, 陈思洁, 汤日宁, 等. 内皮 – 间充质转分化在腹膜透析相关腹膜纤维化中的研究进展 [J]. *临床肾脏病杂志*, 2021,21(10):848 – 855.
- [47] YU W K, CHEN W C, SU V Y, et al. Nintedanib inhibits endothelial mesenchymal transition in bleomycin – induced pulmonary fibrosis via focal adhesion kinase activity reduction [J]. *Int J Mol Sci*, 2022,23(15):8193.

(2022 – 05 – 12 收稿)

(本文编校:刘菲,胡欣)