

自体动静脉内瘘功能障碍的病理机制研究进展

刘 茜, 巴应贵

青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年5月29日; 录用日期: 2022年6月23日; 发布日期: 2022年6月30日

摘 要

自体动静脉内瘘(autogenous arteriovenous fistula, AVF)是目前维持性血液透析患者首选的血管通路, 相比较其他血管通路, 它有着相对更多的优势, 然而多种机制导致的AVF功能障碍同样困扰着临床工作者, 同样也是血液透析患者透析质量不充分及住院的重要原因之一, 本文就引起AVF功能障碍的几大主要病理机制展开综述。

关键词

维持性血液透析, 自体动静脉内瘘, 功能障碍, 病理机制

Progress in Pathologic Mechanism of Autogenous Arteriovenous Fistula Dysfunction

Xi Liu, Yinggui Ba

Qinghai University Affiliated Hospital, Xining Qinghai

Received: May 29th, 2022; accepted: Jun. 23rd, 2022; published: Jun. 30th, 2022

Abstract

Autogenous arteriovenous internal fistula is the maintenance of choice in patients receiving hemodialysis vascular access; compared to other vascular access, it has the advantage of relatively more, but an AVF dysfunction caused by a variety of mechanisms of clinical workers, is also inadequate quality of hemodialysis patients with dialysis and one of the important reasons of being

in hospital. In this paper, several main pathological mechanisms of AVF dysfunction are reviewed.

Keywords

Maintenance Hemodialysis, Autogenous Arteriovenous Fistula, Dysfunction, Pathological Mechanisms

Copyright © 2022 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

随着人口老龄化的不断发展, 慢性疾病逐渐演变成威胁人类健康的主要问题, 其中慢性肾脏疾病困扰着全球范围 10% 以上的成年人[1], 尽管无论是在实验以及临床研究方面均取得了重要进展, 但目前仍有大量慢性肾脏病患者最终进展至尿毒症期, 无法避免的进入肾脏替代治疗阶段, 目前临床上常用的肾脏替代治疗主要分为三种: 血液透析、腹膜透析、肾脏移植, 其中有超过 80% 的患者接受血液透析治疗[2], 而功能性的透析血管通路对于长期成功有效的血液透析来说至关重要, 目前常用的血管通路主要有: 自体动静脉内瘘(autogenous arteriovenous fistula, AVF)、移植动静脉内瘘(arteriovenous graft, AVG)、血液透析导管, KDOQI 血管通路指南[3]推荐使用 AVF 作为血管通路的首选, 因为其与另外两种血管通路相比, 它的并发症更少、感染率更低、生存期更长[4]。

自体动静脉内瘘是一种将动脉与静脉直接吻合(最常见的为桡动脉-头静脉吻合), 使静脉“动脉化”, 在进行动静脉吻合后, 动脉和静脉直径会增加, 导致血流量、压力、剪切应力的提高, 并使静脉暴露于富含氧的环境中, 从而促进代偿性血管向外重塑、血管扩张和管壁增厚[5]。AVF 位置的选择原则通常是先上肢后下肢; 先远心后近心; 先非惯用侧后惯用侧。当测定静脉自然血流量 $> 500 \text{ ml/min}$, 穿刺部位静脉内径 $\geq 5 \text{ mm}$, 距皮深度小于 6 mm 可判定为内瘘成熟, 通常建议在 AVF 成形术 8~12 周后再进行穿刺使用[6]。然而, 即使各大指南均推荐将 AVF 作为血管通路的首选, 大约只有 60% 的 AVF 会在 12 个月时完整的发挥作用[7], AVF 失败的主要原因是初始时瘘管的成熟失败以及后来的静脉狭窄并伴随着血栓的形成[8]。有学者将失败的多因素过程描述为上游事件和下游事件的组合, 上游事件包括手术创伤、血流动力学剪切应力、穿刺等损伤原因, 而下游事件则是指氧化应激、炎症、细胞增殖及迁移等针对损伤的反应, 这些因素使得静脉新内膜增生(neointimal hyperplasia, NIH)及血管向外重塑不足, 最终导致内瘘功能障碍[9] [10] [11]。鉴于 AVF 功能障碍与透析患者预后显著相关, 本文就引起 AVF 功能障碍的常见发病机制研究进展进行综述。

2. 血流动力学

血管内皮细胞是位于血管上的单层扁平上皮细胞, 其形成了血管的内壁, 同时也直接与流动的血液相接触, 可以直接感受血流动力学的变化, 随着对其研究的加深, 目前我们认识到血管内皮细胞不仅仅起到了屏障作用, 同时也具备了许多生物学功能, 如参与免疫调节、物质转运、凝血、血管直径调节[12]。AVF 建立后, 局部的血流动力学发生了变化, 并伴有两种血管壁面剪切应力(wall shear stress, WSS), 即流速较高单向层状 WSS 和流速较低的振荡性 WSS, 从而使血管发生重塑改变, 而内皮细胞起到感受并调控该动力学变化的作用[13]。而 WSS 的变化则是血管重塑于扩张的主要因素, 当 WSS 水平升高后,

内皮细胞会产生使血管平滑肌松弛的调节物,一方面可以引起肌源性反应使血管发生舒张,另一方面该调节物可以诱导平滑肌细胞的延伸及增殖,同时平滑肌细胞重塑了细胞外基质,导致血管直径的扩大[14]。

有研究表明当内皮细胞暴露于较高水平的 WSS 时,在 AVF 的动静脉血管中由内皮细胞分泌的 NO 以及 KLF-2 的表达将会增加[15]。高水平单向 WSS 刺激内皮细胞一氧化氮合酶(endothelial cell nitric oxide synthase, ENOS)反应,使得 NO 释放增加,作为一种舒血管物质,NO 可以抑制血栓形成以及促进血管舒张,同时可以与氧自由基结合形成过氧亚硝酸盐,进而刺激基质金属蛋白酶(MMP-2、MMP-9)的产生起到进一步舒张血管的作用,而永久性的血管壁外向重塑同样需要基质金属蛋白酶来降解弹性蛋白纤维[16]。Kruppel 样因子(Kruppel-Like Factor, KLF)家族的转录因子起到调控细胞的生长与分化的作用,其中 KLF-2 在内皮细胞中显著表达,主要受到血管壁面剪切应力的调控,既往的研究表明其拥有抗氧化、抗炎、调节血管张力及血管重塑的作用[17],国外的一项研究使用内皮 KLF-2 表达缺陷型小鼠,证实了终末期肾病患者 KLF-2 的丢失会导致内皮功能发生障碍从而使 AVF 成熟失败[18]。

而随着时间的推移,WSS 水平可能会因为血管的向外重塑而降低,同样 AVF 的局部血管壁也会形成流速较低的振荡性 WSS [19]。有研究表明当内皮细胞感受到低流速的振荡性 WSS 时,前述的 NO 及 KLF-2 的表达均会降低[20],同时可以使得自分泌增殖激活,从而上调丝裂原活化蛋白激酶、使核因子- κ B 发生核转位,最终的整体效应为旁分泌增殖信号表达增加(即 IL-8、MCP-1 水平增加)、促进内皮细胞氧化、促进炎症[21],综合上述各种机制,此时的内皮细胞炎症和氧化应激调节受损会导致肌成纤维细胞、成纤维细胞以及平滑肌细胞在静脉壁活化与增殖,从而促进内膜增生,使血管向内重塑而非向外重塑[22]。

3. 炎症

AVF 患者的炎症可以分为全身及局部两个方面,首先是尿毒症状态的患者炎症细胞因子产生增多并伴随着清除减少,处于一种全身高炎症水平及高氧化应激水平状态,相关细胞因子如 IL-6、TNF- α 、TGF- β 1 水平均增高[23],同时已有研究证实了较高的炎症水平与内膜增生密切相关[24],而全身较高的 IL-6 水平也被证明与 AVF 血流量有相关性[25]。其次由于动静脉内瘘形成所导致的局部创伤及缺氧会引起局部的炎症,这种局部的炎症状态一方面可以促进局部血栓形成导致内瘘功能障碍[26],其病理改变主要表现为动静脉内瘘手术局部创伤会引起血管新生内膜的增生,进一步使血管腔狭窄,继而导致 AVF 血流量下降以及局部的血栓形成。另外手术后创伤刺激会加重体内炎症反应,血液中炎症因子及氧化应激状态参与血管损伤的病理生理学层面,炎症会加快尿毒症患者动脉粥样硬化的发展的进程,同时对 AVF 的血管造成损伤,进而导致内瘘功能障碍[27]。另一方面局部因炎症而伴有巨噬细胞及淋巴细胞浸润,在 AVF 发生狭窄的血管壁模型中可见大量 CD68+和 CD3+阳性细胞,这可能是由巨噬细胞迁移抑制因子介导,并上调 VEGF-A、IL-8、MCP-1,进而使炎症细胞向血管内膜聚集,并最终导致内膜增生[28]。盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptor, MR)除了在肾远端小管中表达,起到调节水和电解质平衡作用外,同样在内皮细胞、血管平滑肌细胞、巨噬细胞上有所表达,大多数尿毒症患者循环内均有可以将其激活的醛固酮浓度,激活后导致血管炎症反应及氧化应激,进而使得血管增生及纤维化[29]。在特异性的敲除髓样细胞 MR 表达的小鼠身上可以观察到促炎细胞因子、MCP-1 分泌受到抑制,从而减少了巨噬细胞的募集,改善了内膜的增生与纤维化水平[30]。

4. 缺氧

AVF 患者在外科手术时可能损伤滋养血管或在透析过程中长期反复穿刺所导致局部缺氧,缺氧作为一种信号可以使多种缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)活化,并与上述的剪切应力与炎症反应相互协同使血管产生负性重塑。目前以 HIF-1 α 和 HIF-2 α 研究较多。AVF 失败患者的静脉标本中 HIF-1 α

显著增加, 其可以进一步上调下游分子如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGFs)与血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)的水平[31]。VEGF 可能介导了静脉动脉化, 其亚型 VEGF-A 过表达会导致血管的内向重塑与内膜增生[32]。PDGF 可作用于磷酸化的血小板衍生生长因子 β 并通过 ERK 和 Akt 通路使肌成纤维细胞增加, 最终导致内膜增生[31]。HIF-2 α 通常在血管内皮中表达较多, 国外的一项临床前瞻性队列研究了 ESKD 患者 HIF-2 α 与 AVF 瘘管成熟之间的关联, 这项研究提出了预测尿毒症患者 AVF 成熟的三个主要发现。首先, 与健康受试者相比, 尿毒症患者的 HIF-2 α 水平增加, 推测其差异可能源于尿毒症人群中存在贫血。其次, 尿毒症患者中 AVF 失败者的 HIF-2 α 水平升高。第三, AVF 成熟的持续时间越长, HIF-2 α 水平越高[33]。

5. 其他因素

除了上述因素外, AVF 的功能障碍还与多种原因相关。尿毒症患者常因多种原因发生钙磷代谢紊乱, 异常升高的钙磷会使平滑肌细胞增殖, 从而引起血管壁弹性功能减退, 有研究证实继发于钙磷代谢紊乱的桡动脉钙化、顺应性及血流量的下降是 AVF 功能障碍的独立危险因素[34]。低钙血症会上调 C 反应蛋白、IL-6 等炎症因子, 从而增加 AVF 功能障碍的风险[35]。糖尿病患者血糖控制情况同样可以影响 AVF 的使用时间, 有研究证实糖化血红蛋白 < 7% 的患者 AVF 的血栓发生率更低, 这可能因为如果长期血糖控制不佳, 会引起氧化应激及加重钙磷代谢紊乱, 从而影响内皮细胞功能[36]。

综上所述, 引起 AVF 功能障碍的机制复杂, 各种因素不但独立存在, 而且彼此之间相互作用最终导致血管向外重塑功能障碍和静脉内膜增生, 从而使内瘘发生狭窄, AVF 复杂的失功机制使得这条血透患者赖以生存的“生命线”犹如悬在医生及患者头上的“达摩克利斯之剑”, 因此针对不同机制采取相应的应对措施对延长尿毒症患者生命至关重要, 如针对血流动力学采取计算机辅助手术来优化 AVF 的吻合部位从而减少低流速振荡性 WSS 的产生已经在国外取得了一定的临床进展, 在 AVF 的血流当中并不是只有高剪切力的层流, 通过计算机血流动态模拟后发现, 在 AVF 的静脉侧的某些部位存在低血流或者震荡血流。这些低血流或者震荡流存在的部位为内膜增生的高发部位。调整解剖动静脉血管的夹角能够改善血流速和血路类型, 并影响增生的形成, 30 度的夹角具有最好的预后[12]。而应用血管紧张素转化酶抑制剂、他汀类药物、抗血栓药物同样有一定的效果, 但仍需进一步的临床研究, 在未来针对更多靶点的治疗手段仍需进一步探索。

参考文献

- [1] Caputo, B.C., Leong, B., Sibona, A., *et al.* (2021) Arteriovenous Fistula Maturation: Physical Exam vs Flow Study. *Annals of Vascular Surgery*, **77**, 16-24. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2021.05.022>
- [2] Liyanage, T., Ninomiya, T., Jha, V., *et al.* (2015) Worldwide Access to Treatment for End-Stage Kidney Disease: A Systematic Review. *The Lancet*, **385**, 1975-1982. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61601-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61601-9)
- [3] Bylsma, L.C., Gage, S.M., Reichert, H., *et al.* (2017) Arteriovenous Fistulae for Haemodialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety Outcomes. *European Journal of Vascular & Endovascular Surgery*, **54**, 513-522. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2017.06.024>
- [4] Schmidli, J., *et al.* (2018) Editor's Choice—Vascular Access: 2018 Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, **55**, 757-818. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2018.02.001>
- [5] Almasri, J., Alsawas, M., Mainou, M., *et al.* (2016) Outcomes of Vascular Access for Hemodialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Vascular Surgery*, **64**, 236-243. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2016.01.053>
- [6] 金其庄, 王玉柱, 叶朝阳, 等. 中国血液透析用血管通路专家共识(第 2 版) [J]. 中国血液净化, 2014, 13(8): 549-558.
- [7] Zachara, B.A. (2015) Selenium and Selenium-Dependent Antioxidants in Chronic Kidney Disease. *Advances in Clinical Chemistry*, **68**, 131-151. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2014.11.006>

- [8] Duque, J.C., Tabbara, M., Martinez, L., *et al.* (2019) Similar Degree of Intimal Hyperplasia in Surgically Detected Stenotic and Non-Stenotic Arteriovenous Fistula Segments: A Preliminary Report. *Surgery*, **163**, 866-869. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.10.038>
- [9] Viecegli, A.K., Mori, T.A., Roy-Chaudhury, P., *et al.* (2017) The Pathogenesis of Hemodialysis Vascular Access Failure and Systemic Therapies for Its Prevention: Optimism Unfulfilled. *Seminars in Dialysis*, **31**, 244-257. <https://doi.org/10.1111/sdi.12658>
- [10] Kokubo, T., Ishikawa, N., Uchida, H., *et al.* (2009) CKD Accelerates Development of Neointimal Hyperplasia in Arteriovenous Fistulas. *Journal of the American Society of Nephrology*, **20**, 1236-1245. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007121312>
- [11] Ene-Iordache, B. and Remuzzi, A. (2017) Blood Flow in Idealized Vascular Access for Hemodialysis: A Review of Computational Studies. *Cardiovascular Engineering & Technology*, **8**, 295-312. <https://doi.org/10.1007/s13239-017-0318-x>
- [12] 于海波. 剪切力对动静脉内瘘血管内皮细胞的影响[D]: [博士学位论文]. 天津: 天津医科大学, 2016.
- [13] Huang, T.H., Chen, Y.T., Sung, P.H., *et al.* (2015) Peripheral Blood-Derived Endothelial Progenitor Cell Therapy Prevented Deterioration of Chronic Kidney Disease in Rats. *American Journal of Translational Research*, **7**, 804-824.
- [14] Fernandes, D.C., Araujo, T., Laurindo, F., *et al.* (2018) Hemodynamic Forces in the Endothelium: From Mechano-transduction to Implications on Development of Atherosclerosis. In: Da Luz, P.L., Libby, P., Chagas, A.C.P. and Laurindo, F.R.M., Eds., *Endothelium and Cardiovascular Diseases: Vascular Biology and Clinical Syndromes*, Academic Press, Cambridge, 85-95. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812348-5.00007-6>
- [15] Brahmabhatt, A., Remuzzi, A., Franzoni, M., *et al.* (2016) The Molecular Mechanisms of Hemodialysis Vascular Access Failure. *Kidney International*, **89**, 303-316. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2015.12.019>
- [16] Rokosny, S. and Balaz, P. (2017) Arteriovenous Fistula Aneurysm.
- [17] Novodvorsky, P. and Chico, T.J.A. (2014) The Role of the Transcription Factor KLF2 in Vascular Development and Disease. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, **124**, 155-188. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386930-2.00007-0>
- [18] Saum, K.L., Campos-Naciff, B., Celdran-Bonafonte, D., *et al.* (2018) Abstract 690: Endothelial-Specific Kruppel-Like Factor 2 Inactivation Promotes Endothelial Dysfunction in the Setting of Uremia. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, **38**, A690. https://doi.org/10.1161/atvb.38.suppl_1.690
- [19] Sellin, L., Kielstein, J.T. and Groot, K.D. (2015) Hyperuricemia—More than Gout: Impact on Cardiovascular Risk and Renal Insufficiency. *Zeitschrift Fur Rheumatologie*, **74**, 322-328. <https://doi.org/10.1007/s00393-014-1481-1>
- [20] Chevalier, R.L. (2015) Congenital Urinary Tract Obstruction: The Long View. *Advances in Chronic Kidney Disease*, **22**, 312-319. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2015.01.012>
- [21] Zaniew, M., Zachwieja, J., Warzywoda, A., *et al.* (2005) Influence of Vitamin E and N-Acetylcysteine on Intracellular Oxidative Stress in T Lymphocytes in Children Treated with Dialysis. *Wiadomosci Lekarskie*, **58**, 58-65.
- [22] Mustafa, F.A., *et al.* (2009) Induction of the Cytoprotective Enzyme Heme Oxygenase-1 by Statins Is Enhanced in Vascular Endothelium Exposed to Laminar Shear Stress and Impaired by Disturbed Flow. *Journal of Biological Chemistry*, **284**, 18882-18892.
- [23] Satish, M., *et al.* (2019) Pro-Inflammatory and Pro-Resolving Mechanisms in the Immunopathology of Arteriovenous Fistula Maturation. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, **17**, 369-376. <https://doi.org/10.1080/14779072.2019.1612745>
- [24] Machowska, A., Carrero, J.J., Lindholm, B., *et al.* (2016) Therapeutics Targeting Persistent Inflammation in Chronic Kidney Disease. *Translational Research*, **167**, 204-213. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2015.06.012>
- [25] Hu, Z., Zhu, F., Zhang, N., *et al.* (2017) Impact of Arteriovenous Fistula Blood Flow on Serum il-6, Cardiovascular Events and Death: An Ambispective Cohort Analysis of 64 Chinese Hemodialysis Patients. *PLOS ONE*, **12**, e0172490. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172490>
- [26] Cunha, M.D., Ottoni, M.H.F., da Silva, N.C., Araújo, S.J.T., Duarte, R.C.F. and Lucas, T.C. (2022) Hemostatic Changes in Patients Undergoing Hemodialysis: Differences between Central Venous Catheters and Arterio-Venous Fistulas. *Artificial Organs*. <https://doi.org/10.1111/aor.14268>
- [27] 程艺, 王卉, 刘辉, 张艺, 陈文莉. 血液透析自体动静脉内瘘失功患者血浆 Lp-PLA₂ 水平变化及意义[J]. 临床肾脏病杂志, 2020, 20(1): 42-46.
- [28] Cai, C., Kilari, S., Singh, A.K., Zhao, C., Simeon, M.L., Misra, A., Li, Y. and Misra, S. (2020) Differences in Transforming Growth Factor- β 1/BMP7 Signaling and Venous Fibrosis Contribute to Female Sex Differences in Arteriovenous Fistulas. *Journal of the American Heart Association*, **9**, e017420. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017420>
- [29] Brem, A.S., Morris, D.J., Li, X., *et al.* (2013) Adrenalectomy Amplifies Aldosterone Induced Injury in Cardiovascular

Tissue: An Effect Attenuated by Adrenally Derived Steroids. *Steroids*, **78**, 347-355.

<https://doi.org/10.1016/j.steroids.2012.12.007>

- [30] Bcabb, C., Pei, W.A., *et al.* (2019) Mineralocorticoid Receptor: A Hidden Culprit for Hemodialysis Vascular Access Dysfunction. *EBioMedicine*, **39**, 621-627. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.11.054>
- [31] Chan, J.S., Hsiao, P.J., Chiang, W.F., *et al.* (2021) The Role of Oxidative Stress Markers in Predicting Acute Thrombotic Occlusion of Haemodialysis Vascular Access and Progressive Stenotic Dysfunction Demanding Angioplasty. *Antioxidants*, **10**, 569. <https://doi.org/10.3390/antiox10040569>
- [32] Kikuchi, R., Nakamura, K., Maclauchlan, S., *et al.* (2014) An Antiangiogenic Isoform of VEGF-A Contributes to Impaired Vascularization in Peripheral Artery Disease. *Nature Medicine*, **20**, 1464-1471.
- [33] Eroglu, E., Kocyit, I., Karakucu, C., *et al.* (2020) Hypoxia Inducible Factors in Arteriovenous Fistula Maturation: A Prospective Cohort Study. *European Journal of Clinical Investigation*, **50**, e13350. <https://doi.org/10.1111/eci.13350>
- [34] 郑雯雯, 鲁春红, 戴小梅, 等. 维持性血液透析患者自体动静脉内瘘失功危险因素的 Meta 分析[J]. 中国血液净化, 2019, 18(10): 705-709.
- [35] 王琴, 王颖, 卜丽梅, 等. 维持性血液透析患者自体动静脉内瘘闭塞原因分析[J]. 包头医学, 2016, 40(3): 138-139.
- [36] 冯文菊, 徐海燕, 陈璐. 血液透析患者自体动静脉内瘘狭窄发生高危因素分析[J]. 中国现代医生, 2021, 59(29): 49-52.