

# 血管周围脂肪细胞因子对动静脉内瘘的影响

李杰 董萍 \* 通讯作者

南京大学医学院附属苏州医院 江苏 苏州 215153

**【摘要】**目的: 本文旨在研究自体动静脉内瘘 (AVF) 血管周围脂肪组织 (PVAT) 中细胞因子对 AVF 成熟的影响。方法: 选择 2022 年 8 月至 2023 年 8 月在我院治疗的 80 例 AVF 患者参与研究, 采集患者 PVAT 组织, 并测定了 6 种相关的细胞因子。结果: 白细胞介素 -6 和单核细胞趋化蛋白 -1 的水平增加与患者术后 1 天至 4 周 AVF 静脉内径的减小相关, 但在血管重塑后期两种因子的差异不明显 ( $P > 0.05$ )。当 IL-6 浓度、MCP-1 浓度与瘦素浓度位于第 25 百分位和第 75 百分位时, 静脉内径变化具有显著性 ( $P < 0.05$ )。结论: PVAT 相关细胞因子在一定时间段内会影响 AVF 的成熟, 这将为后续以 PVAT 为干预靶点提高 AVF 成熟率提供指导。

**【关键词】**血液透析; 血管周围脂肪组织; 动静脉内瘘; 细胞因子

自体动静脉内瘘是终末期肾脏病患者 (ESRD) 进行血液透析的首选血管通路<sup>[1]</sup>。然而, AVF 的成熟率仍然较低, 内瘘成熟失败率高达 20%-60%。近年来的研究显示, 脂肪组织血管周围脂肪组织 (PVAT) 不仅仅是一种惰性储能器官, 它还具有内分泌、旁分泌和自分泌功能<sup>[2]</sup>。最近的一项前瞻性研究发现, PVAT 中的一些细胞因子与 AVF 的血管直径变化密切相关<sup>[3]</sup>。因此, 本研究旨在探索 PVAT 相关细胞因子与 AVF 成熟之间的潜在联系, 以期为提高 AVF 成熟率提供新的干预靶点。具体内容如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2022 年 8 月至 2023 年 8 月在我院治疗的 80 例 AVF 患者参与研究。男性 45 例, 女性 35 例, 年龄 43-78 岁, 平均年龄 ( $52.45 \pm 12.86$ ) 岁。所有患者的一般资料比较 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

### 1.2 方法

(1) 局部脂肪组织获取和蛋白成分分析: 在禁食 8 小时后进行 AVF 手术, 在上肢动静脉吻合口处采集 50-500mg 脂肪组织, 并立即放入液氮中快速冷冻。使用 Luminex 多抗原流式微球测定法对蛋白质进行定量分析, 并测定脂联素、IL-6、IL-8、瘦素、MCP-1 和 TNF- 等 6 种细胞因子。

(2) 血管超声检查<sup>[4]</sup>: 在 AVF 术后的第 1 天、第 4 周、第 8 周和首次透析日进行彩色多普勒超声检查, 评估 AVF

的静脉内径和血流情况。在离吻合口 2、5、10、15cm 处的 4 个位置测量静脉参数。

### 1.3 疗效观察

内瘘成熟不良的定义为: AVF 术后 12 周内瘘发育不良, 主要表现为穿刺困难和 (或) 血流量不足 ( $< 200\text{ml}/\text{min}$ )。AVF 成熟的标准包括: 物理检查: 吻合口震颤良好, 无异常增强、减弱或消失; 瘘体段静脉走行平直、表浅、容易穿刺, 粗细均匀, 有足够的可供穿刺的区域, 瘘体血管壁弹性良好, 可以触及到震颤, 无搏动增强或减弱、消失。

测定自然血流量  $> 500\text{ml}/\text{min}$ , 穿刺段静脉内径  $5\text{mm}$ , 距离皮肤厚度  $< 6\text{mm}$ , 在整个透析过程中能够提供足够的血流量, 满足每周进行 3 次以上透析的需求。

### 1.4 统计学方法

利用 SPSS20.0 对研究数据进行计算处理, 计量资料用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 计数资料用率 (%) 表示, 采用 t 和  $\chi^2$  检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 脂肪相关细胞因子与 AVF 静脉内径变化的关系

每增加 10 倍的 IL-6 和 MCP-1 水平, 平均静脉内径分别减少 4.30% 和 8.10%。当 IL-6 和 MCP-1 浓度处于第 25 和第 75 个百分位数时, 静脉内径的变化分别为 14.8% 和 13.50%, 16.70% 和 13.90%。见表 1。

表 1 细胞因子与 AVF 术后静脉内径变化的混合效应回归模型

细胞因子 (log 对数转换后)	值	静脉内径变化(细胞因子在 25%-75% 间)	P 值
脂联素	-0.025	11.3%-11.8%	0.99
IL-6	-0.051	14.8%-13.5%	0.004**
IL-8	-0.049	14.3%-13.1%	0.10
瘦素	-0.030	12.9%-12.1%	0.19
MCP-1	-0.081	16.7%-13.9%	0.02*
TNF-	-0.034	15.3%-13.1%	0.51

注: \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ; IL-6 及 MCP-1 均经以 10 为底的对数转换

2.2 不同时间段内经对数转换后的 IL-6 及 MCP-1 与血管内径变化的线性回归分析

每增加 10pg/ml 的 IL-6 和 MCP-1, AVF 静脉内径的变化分别减少 8.30% 和 11.30% ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 不同时间段内经对数转换后的 IL-6 及 MCP-1 与血管内径变化的线性回归分析

变量 (log 对数转换后)	第 1 天至第 4 周			第 4 周至第 8 周			第 8 周至内瘘成熟		
	R <sup>2</sup> 值	值	P 值	R <sup>2</sup> 值	值	P 值	R <sup>2</sup> 值	值	P 值
IL-6	0.06	-0.079	0.01**	0.009	-0.031	0.49	0.006	-0.025	0.57
MCP-1	0.04	-0.121	0.02*	0.02	-0.054	0.25	0.01	-0.055	0.42

注: \*P<0.05, \*\* P<0.01; IL-6 及 MCP-1 均经以 10 为底的对数转换

### 2.3 脂肪相关细胞因子与 AVF 术后静脉血流变化的关系

每增加 10 倍的瘦素浓度, AVF 血流量下降 15.30%。瘦素仅在 AVF 建立后 4-8 周显著影响 AVF 血流量( P=0.01 )。

### 3 讨论

血液透析是 ESRD 患者最主要的肾脏替代治疗方式之一, 而 AVF 的成熟程度对于血液透析的成功进行起着重要的作用传统观念认为, 以血管相关的血流动力学驱动的“由内向外”的信号模式是影响 AVF 血管。重塑的根本原因。但最新证据表明, 由功能失调的 PVAT 触发的“从外向内”的细胞因子信号可能占据更加重要的地位<sup>[4]</sup>。PVAT 包围除肺部及脑血管外的大部分循环系统, 除支撑作用外, 还具有代谢和血管保护作用, 是血管稳态的重要调节者。近年来, 越来越多的学者关注其在血管相关疾病中的免疫调节作用<sup>[5]</sup>。本文在前人研究的基础上探讨六种 PVAT 相关细胞因子在 AVF 血管重塑中的调节作用, 并在 AVF 术后的特定时间窗内得出部分相似结论, 这提示虽然 PVAT 的部位不同, 但其免疫微环境的改变对血管平滑肌功能及血管内皮细胞的影响却有着相似之处。

本研究通过前瞻性调查评估了 PVAT 相关细胞因子与 AVF 成熟间的关系, 由于瘘管成熟是一个相对缓慢的过程, 所以我们将此过程分为 3 个时间窗, 分别为术后 1 天至 4 周、术后 4 周至 8 周、术后 8 周至使用 AVF 透析前。结果发现, IL-6 和 MCP-1 浓度增加可使术后早期 ( 术后 1 天至 4 周 ) AVF 静脉内径扩张能力下降。瘦素升高会引起 AVF 术后 4-8 周静脉血流速度降低。因此, 特定的细胞因子可能对 AVF 血管重构 ( 例如调节平滑肌细胞的迁移和增值 ) 有显著作用, 而另一些细胞因子则可能通过影响 AVF 血流量 ( 例如促进血管扩张 ) 继而影响 AVF 成熟。综上所述,

PVAT 作为一种活跃的内分泌器官, 可分泌多种脂肪因子及细胞因子, 以“双向信号”的方式与邻近血管壁相互作用, 参与血管的生理调节。在瘘管成熟早期, IL-6 及 MCP-1 可限制 AVF 静脉段扩张, 在瘘管成熟中期, 瘦素可致 AVF 静脉血流量增长速度减缓。若此结论在大样本、多中心的研究中得以证实, 未来可通过干预脂肪组织类型或代谢过程来促进 AVF 成熟。

### 参考文献

- [1]Hicks C W, Wang P, Kernodle A, et al. Assessment of Use of Arteriovenous Graft vs Arteriovenous Fistula for First-time Permanent Hemodialysis Access[J]. JAMA surgery, 2019, 154(9):844-851.
- [2]Saxton SN, Withers SB, Heagerty AM. Emerging Roles of Sympathetic Nerves and Inflammation in Perivascular Adipose Tissue[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2019, 33(2):245-259.
- [3]Sharma G, Kuppler C, Yong H, et al. Local Adipose-Associated Mediators and Adaptations Following Arteriovenous Fistula Creation[J]. Kidney Int Rep, 2018, 3(4):970-978.
- [4]Ahmadieh S, Kim HW, Weintraub N. Potential role of perivascular adipose tissue in modulating atherosclerosis[J]. Clin Sci, 2020, 134(1):3-13.
- [5]Farias-itao DS, Pasqualucci CA, Nishizawa A, et al. B Lymphocytes and macrophages in the perivascular adipose tissue are associated with coronary atherosclerosis: an autopsy study [J]. J Am Heart Assoc, 2019, 8(24): e013793.

基金项目: 2022 年北京健康促进会《中国血液透析血管通路青年医师研究项目》

苏州科技城医院 2022 年度院级中青年骨干预研基金项目 ( szkjcyy2022007 )