

自体动静脉内瘘成熟不良的发病机制及治疗进展研究

谭岁赛¹ 冯亮² 吴卫红¹ 石阳¹ 刘辉^{1*}

1. 益阳市中心医院血管外科 湖南益阳 413000

2. 吉首大学 湖南吉首 416000

摘要: 自体动静脉内瘘 (AVF) 是终末期肾病 (ESRD) 患者血液透析的首选血管通路, 但其成熟不良发生率高达 25%–65%, 严重影响透析效果与患者预后。本文系统综述 AVF 成熟不良的发病机制及治疗进展: 发病机制涵盖血流动力学异常、血管重构障碍及内皮功能紊乱, 并受患者血管条件、全身状态及手术技术等多因素影响。治疗方面, 传统手术干预与腔内介入治疗是主流手段, 新型材料、基因治疗及药物干预展现出潜在应用价值。当前研究面临成熟标准不统一、生物力学模型转化效率低等挑战, 未来需聚焦个体化评估体系构建及干细胞治疗、智能监测技术的创新探索。本综述为临床精准干预 AVF 成熟不良提供理论依据与研究方向。

关键词: 自体动静脉内瘘; 成熟不良; 发病机制; 治疗进展; 血液透析通路

在全球范围内, 慢性肾脏病 (CKD) 的发病率呈上升趋势, 导致终末期肾病 (ESRD) 患者数量不断增加。血液透析作为 ESRD 患者主要的肾脏替代治疗方式, 对于维持患者生命和提高生活质量起着关键作用。建立长期稳定且有效的血管通路是保证血液透析顺利进行的首要条件^[1]。自体动静脉内瘘 (AVF) 因其具有高通畅率、低感染率、并发症相对较少以及医疗费用较低等诸多优势, 被美国肾脏病预后质量倡议 (KDOQI) 指南以及中国血管通路专家共识一致推荐为血液透析患者的首选血管通路。

然而, 临床实践中发现相当比例的 AVF 存在成熟不良的问题。据统计, AVF 成熟不良的发生率在 25%–65% 之间。AVF 成熟不良是指内瘘建立 3 个月后, 尽管经过适当干预, 仍无法成功用于血液透析, 主要表现为穿刺困难和 (或) 内瘘血流量不足^[2]。这不仅严重影响了血液透析的充分性, 降低了患者的透析质量, 还增加了患者的痛苦和医疗成本。长期透析不充分可导致毒素在体内蓄积, 引发一系列并发症, 对患者的生存和生活质量造成严重威胁^[3]。因此, 深入探究 AVF 成熟不良的发病机制, 并寻找有效的治疗方法, 对于提高血液透析患者的治疗效果和生活质量具有至关重要的意义。

1. 发病机制

AVF 的成熟是一个涉及血流动力学改变、血管重构、内皮细胞功能调节以及多种细胞因子和信号通路参与的复

杂过程。目前认为, AVF 成熟不良的发病机制主要与血流动力学异常、血管重构障碍以及内皮功能紊乱密切相关。

1.1 血流动力学异常

在 AVF 建立后, 局部血流动力学发生显著改变, 这种改变在 AVF 成熟过程中起着关键作用, 同时也是导致 AVF 成熟不良的重要因素之一。血流动力学异常主要包括剪切应力失衡和血管壁应力分布异常两个方面。

剪切应力失衡: AVF 术后, 由于动脉血直接流入静脉, 血流量会骤然增加, 这使得血管壁所承受的剪切应力 (WSS) 急剧升高。血管内皮细胞作为血液与血管壁之间的重要屏障, 能够敏锐地感知 WSS 的变化, 并通过激活一系列机械信号转导通路, 对血管的生理功能进行调节^[4]。在生理情况下, 适度升高的 WSS 可刺激内皮细胞产生一氧化氮 (NO) 等血管舒张因子。NO 具有强大的舒张血管作用, 它能够通过激活鸟苷酸环化酶, 使细胞内的环磷酸鸟苷 (cGMP) 水平升高, 从而导致血管平滑肌舒张, 血管扩张, 以适应增加的血流量。

然而, 当 WSS 长期处于异常水平时, 就会对血管产生不利影响^[5]。如果 WSS 持续低于正常范围或出现湍流, 会导致内皮细胞活化, 诱导炎症因子如白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等的表达增加。这些炎症因子可激活炎症细胞, 引发炎症反应, 导致血管内膜增厚, 促进血管平滑肌细胞增殖和迁移, 进而引起血管内膜增生, 最

终导致血管狭窄^[6]。

血管壁应力分布：在 AVF 吻合口处，由于血管几何形状的突然改变，血流动力学发生复杂变化，导致该部位成为高应力集中区。在高应力作用下，血管内皮细胞容易受到损伤，使其完整性遭到破坏。受损的内皮细胞会释放一些促凝物质，如组织因子等，同时表达一些黏附分子，如血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 和细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 等，这些黏附分子可促使血小板和白细胞黏附、聚集在受损部位。血小板聚集后会激活凝血系统，形成血小板血栓，进一步发展成纤维蛋白血栓，导致血管狭窄或闭塞^[7]。

1.2 血管重构障碍

血管重构是 AVF 成熟过程中的一个重要生理过程，它包括外向重构和内向重构两个方面。外向重构主要表现为血管扩张，以适应增加的血流量；内向重构则主要表现为血管壁增厚，以维持血管的结构和功能^[8]。正常情况下，AVF 术后，血管通过外向重构和内向重构的协调作用，实现内瘘的成熟。然而，当血管重构过程出现障碍时，就会导致 AVF 成熟不良。

外向重构不足：静脉动脉化过程中，静脉需要经历一系列的结构和功能改变，以适应动脉血流和压力^[9]。其中，弹性纤维的断裂和平滑肌细胞的肥大是静脉外向重构的重要机制。弹性纤维是维持血管弹性的重要结构成分，在 AVF 术后，随着血流量和压力的增加，弹性纤维会逐渐断裂，使血管能够扩张。同时，平滑肌细胞会发生肥大，增加血管壁的厚度和张力，以维持血管的稳定性。然而，在一些情况下，静脉的外向重构会受到限制。研究表明^[10]，术前静脉中层钙化和纤维化程度越严重，AVF 术后外向重构不足的发生率就越高，AVF 成熟不良的风险也就越大。

内向重构过度：在 AVF 成熟过程中，适度的内向重构有助于维持血管的结构和功能。然而，当内向重构过度时，会导致血管壁过度增厚，管腔狭窄。内向重构过度的主要病理改变是平滑肌细胞的增殖和迁移。在血流动力学改变、炎症因子以及生长因子等多种因素的刺激下，血管中膜的平滑肌细胞会发生表型转换，从收缩型转变为合成型。合成型平滑肌细胞具有较强的增殖和迁移能力，它们会迁移至内膜下，并大量增殖，同时分泌细胞外基质 (ECM)，如胶原蛋白、纤维连接蛋白等。这些 ECM 的过度沉积会形成纤维性斑块，导致血管壁增厚，管腔狭窄^[11]。

1.3 内皮功能紊乱

血管内皮细胞不仅是血液与血管壁之间的物理屏障，还具有重要的内分泌和旁分泌功能，能够合成和释放多种生物活性物质，参与血管舒缩、凝血、炎症等多种生理和病理过程。在 AVF 成熟过程中，内皮细胞功能的正常发挥对于维持血管的正常结构和功能至关重要。然而，当内皮细胞受到各种因素的损伤时，会导致内皮功能紊乱，进而影响 AVF 的成熟^[12]。内皮功能紊乱主要表现为舒缩因子失衡和氧化应激损伤两个方面。

舒缩因子失衡：正常情况下，血管内皮细胞能够合成和释放多种舒缩因子，如一氧化氮 (NO)、前列环素 (PGI₂) 等舒张因子，以及内皮素-1 (ET-1)、血管紧张素 II 等收缩因子。这些舒缩因子之间保持着动态平衡，共同调节血管的舒缩功能^[13]。在 AVF 成熟不良的患者中，常出现舒缩因子失衡的情况。研究发现，AVF 成熟不良患者的血管内皮细胞分泌 ET-1 等收缩因子明显增加，而 NO 等舒张因子的分泌则显著减少。舒缩因子失衡会导致血管舒功能紊乱，影响 AVF 的血流量和通畅性，从而导致 AVF 成熟不良。

氧化应激损伤：氧化应激是指机体在遭受各种有害刺激时，体内氧化与抗氧化系统失衡，导致活性氧 (ROS) 产生过多，从而对细胞和组织造成损伤的病理过程^[14]。在 AVF 成熟过程中，氧化应激损伤也是导致内皮功能紊乱的重要因素之一。慢性肾病患者常存在氧化应激状态，这与肾功能减退、体内毒素蓄积、炎症反应等多种因素有关。在 AVF 术后，由于血流动力学改变、炎症反应等因素的影响，会进一步加重氧化应激^[15]。

2. 影响因素

AVF 成熟不良受多种因素影响，主要包括患者自身相关因素和手术相关因素两个方面。深入了解这些影响因素，对于预测 AVF 成熟不良的发生风险，采取针对性的预防和干预措施具有重要意义。

2.1 患者相关因素

血管条件：患者的血管条件是影响 AVF 成熟的重要因素之一。糖尿病和高血压患者常存在血管病变，如动脉粥样硬化和血管钙化^[16]。糖尿病患者由于长期高血糖状态，会导致血管内皮细胞损伤，促进炎症反应和氧化应激，进而加速动脉粥样硬化的发展。血管钙化在糖尿病患者中也较为常见，其发生机制与多种因素有关，如钙磷代谢紊乱、炎症反

应、氧化应激以及一些血管活性物质的异常表达等。高血压患者由于长期血压升高,会导致血管壁承受的压力增大,而引起血管平滑肌细胞增生、肥厚,血管壁增厚,管腔狭窄,血管弹性降低。

全身状态: 患者的全身状态也与 AVF 成熟密切相关。贫血是慢性肾病患者常见的并发症之一,它会导致组织缺氧,影响血管内皮细胞的功能和血管的修复能力^[17]。营养不良也是影响 AVF 成熟的重要因素之一,它会导致机体免疫力下降,影响血管平滑肌细胞的增殖和迁移,从而影响 AVF 的成熟。炎症状态在慢性肾病患者中也较为常见,炎症因子会激活炎症细胞,促进炎症反应,导致血管内皮细胞损伤,抑制血管的修复和重构,从而增加 AVF 成熟不良的风险。

2.2 手术相关因素

吻合技术: 吻合技术是影响 AVF 成熟的关键手术因素之一。不同的吻合方式对 AVF 的血流动力学和血管重构有不同的影响。端侧吻合和侧侧吻合是临床上常用的两种吻合方式。端侧吻合是将静脉的一端与动脉的侧面进行吻合,这种吻合方式保留了动脉的远端血流,使得血流动力学相对稳定,有利于维持内瘘的血流量和通畅性。侧侧吻合是将动脉和静脉的侧面进行吻合,这种吻合方式虽然增加了血流量,但由于血流动力学改变较大,容易导致血管狭窄和血栓形成,从而影响 AVF 成熟。端侧吻合的 AVF 成熟率高于侧侧吻合。在吻合过程中,缝合技术也非常重要。精细的缝合技术可以减少血管内膜的损伤,降低血栓形成的风险,提高 AVF 的成熟率。采用连续缝合或间断缝合时,应注意缝合的间距和深度,避免过紧或过松,以确保吻合口的通畅和稳定。

血管选择: 血管选择也是影响 AVF 成熟的重要手术因素之一。临床上常用的血管组合有桡动脉-头静脉和尺动脉-贵要静脉等。桡动脉-头静脉内瘘是最常用的 AVF 类型,由于其解剖位置表浅,手术操作相对简单,且该部位血管条件相对较好,因此成熟率较高。对于血管条件较差的患者,可以选择血管移植或转位等方法来建立 AVF。

3. 治疗进展

针对 AVF 成熟不良,目前临床上主要采用传统手术干预、腔内介入治疗、新型材料与技术以及药物干预等多种治疗方法,每种方法都有其独特的优势和适用范围。

3.1 传统手术干预

吻合口重建: 吻合口重建是治疗 AVF 成熟不良的传统手术方法之一,主要适用于吻合口狭窄导致的 AVF 成熟不良^[18]。手术过程中,医生会切除狭窄段的血管,然后重新进行吻合,以恢复血管的通畅性。然而,该手术方法也存在一些局限性,如手术创伤较大,需要消耗一定的血管资源,且术后可能会出现吻合口再狭窄等并发症。

静脉浅表化: 静脉浅表化主要适用于静脉位置较深,难以进行穿刺的 AVF 成熟不良患者^[19]。手术时,医生会通过皮下隧道将深层静脉移位至穿刺易达位置,以方便穿刺和血液透析。但该手术也可能导致一些并发症,如皮下血肿、感染等,需要在手术过程中加以注意。

3.2 腔内介入治疗

球囊扩张术 (PTA): 球囊扩张术是目前临床上治疗 AVF 成熟不良的常用腔内介入方法之一。该方法是在超声引导下,将球囊导管插入到狭窄的血管段,然后通过充盈球囊,对狭窄段进行扩张,以恢复血管的通畅性。与传统手术相比,球囊扩张术具有创伤小、恢复快、可重复性强等优点^[20]。同时,由于该方法是在超声引导下进行操作,避免了使用造影剂,从而降低了造影剂肾病的发生风险。然而,球囊扩张术也存在一定的局限性,如术后可能会出现血管弹性回缩、再狭窄等问题^[21]。

支架植入: 对于一些复杂病变,如长段狭窄、球囊扩张术后再狭窄等,支架植入是一种有效的治疗方法。支架可以支撑血管壁,保持血管通畅。近年来,药物涂层支架的应用逐渐增多,其通过在支架表面涂覆抗增殖药物,如紫杉醇等,能够有效抑制内膜增生,降低再狭窄的发生率。然而,支架植入也存在一些风险,如支架内血栓形成、血管穿孔等,需要在手术过程中严格掌握适应证和操作技巧。

3.3 新型材料与技术

Optiflow™ 吻合装置: Optiflow™ 吻合装置是一种新型的内瘘吻合装置,它通过优化血流模式,减少湍流,从而降低术后狭窄的发生率。该装置的工作原理是通过特殊的设计,使血流在吻合口处更加均匀地分布,减少了血流对血管壁的冲击,从而降低了血管内膜增生和狭窄的风险。

基因治疗: 基因治疗是一种新兴的治疗方法,它通过局部递送抗增殖基因,如 siRNA 等,来抑制平滑肌细胞的增殖,从而预防和治疗 AVF 成熟不良。研究表明,siRNA 可以特

异性地抑制平滑肌细胞增殖相关基因的表达,减少平滑肌细胞的增殖和迁移,从而有效抑制血管内膜增生。然而,基因治疗目前仍处于研究阶段,其安全性和有效性还需要进一步的临床研究来验证。

3.4 药物干预

抗血小板治疗: 抗血小板治疗是预防和治疗 AVF 成熟不良的重要药物干预措施之一。氯吡格雷和阿司匹林是常用的抗血小板药物,它们通过抑制血小板的聚集,降低血栓形成的风险,从而有助于维持 AVF 的通畅性。然而,抗血小板治疗也可能会增加出血的风险,因此在使用过程中需要密切监测患者的凝血功能。

他汀类药物: 他汀类药物不仅具有降脂作用,还具有抗炎、抗氧化等多种作用。他汀类药物可以通过抑制炎症反应和氧化应激,改善血管内皮功能,从而有助于预防和治疗 AVF 成熟不良。此外,他汀类药物还可以降低心血管疾病的发生风险,对于合并心血管疾病的 AVF 患者具有重要治疗意义。

4. 挑战与展望

尽管目前在 AVF 成熟不良的发病机制研究和治疗方法探索方面取得了一定进展,但仍存在诸多问题亟待解决。

在 AVF 成熟标准方面,目前临床上缺乏统一明确的标准,不同研究和临床实践中对 AVF 成熟的判断存在差异。这使得在评估 AVF 成熟情况以及研究 AVF 成熟不良的发生率和影响因素时,缺乏一致性和可比性^[22]。建立一个全面、客观且个体化的 AVF 成熟评估体系是当前亟待解决的问题。生物力学模型在研究 AVF 血流动力学和血管重构方面具有重要作用,但目前生物力学模型与临床实践之间的转化效率较低^[23]。

随着科技的不断进步,未来 AVF 成熟不良的研究和治疗有望取得新的突破。开发智能监测系统实时评估内瘘功能是一个重要的发展方向。借助物联网、人工智能和大数据分析等技术,可实现对 AVF 的血流动力学参数、血管壁力学特性以及患者的生命体征等进行实时监测和分析。干细胞治疗作为一种新兴的治疗方法,在促进血管修复和再生方面展现出了巨大的潜力。结合基因编辑技术,对干细胞进行基因修饰,使其表达特定的生长因子或细胞因子,增强其促进血管修复的能力。

综上所述,AVF 成熟不良是血液透析领域中一个亟待

解决的重要问题。虽然目前在发病机制和治疗方面取得了一定进展,但仍面临诸多挑战。未来,通过深入研究发病机制,建立统一的评估标准,加强基础研究与临床实践的结合,开发新的治疗技术和方法,有望提高 AVF 的成熟率和长期通畅率,改善血液透析患者的治疗效果和生活质量。

参考文献:

- [1] 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). 中国血液净化, 2019, 18(06):365-381.
- [2] Huber TS, Berceli SA, Scali ST, et al. Arteriovenous fistula maturation, functional patency, and intervention rates[J]. JAMA Surg, 2021, 156(12): 1111-1118.
- [3] Li Y, Cui W, et al. Factors associated with dysfunction of autogenous arteriovenous fistula in patients with maintenance hemodialysis: aretrospective study[J]. Annals of Palliative Medicine, 2021(4).
- [4] Lok CE, Huber TS, Lee T, et al. KDOQI clinical practice guideline for vascular access: 2019 update[J]. Am J Kidney Dis, 2020, 75(4 Suppl 2): S1-S164.
- [5] 张倩, 张丽红, 王保兴. 自体动静脉内瘘成熟的临床研究进展 [J]. 中国血液净化, 2011,10(9): 507-511.
- [6] Matsubara Y, Kiwan G, Liu J, et al. Inhibition of T-cells by cyclosporine a reduces macrophage accumulation to regulate venous adaptive remodeling and increase arteriovenous fistula maturation[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2021, 41(3): e160-e174.
- [7] Chen J, Zhou M, et al. The risk factors of autogenous arteriovenous fistula dysfunction in maintenance hemodialysis patients and the curative effect of personalized nursing[J]. American Journal of Translational Research, 2021, 13(5):5107-5116.
- [8] Xie T, Xu Y, Ji L, et al. Heme oxygenase 1/peroxisome proliferator-activated receptor gamma pathway protects intimal hyperplasia and mitigates arteriovenous fistula dysfunction by regulating oxidative stress and inflammatory response[J]. Cardiovasc Ther, 2022, 2022: 7576388.
- [9] Venkatnarayanan R, Dogra P M, et al. Primary Failure of Autogenous Arteriovenous Fistula: Critical Analysis[J]. Indian

Journal of Nephrology, 2020, 30(6):382.

[10] Giuffre E, Giuffre E, et al. Office-Based Tunneled Hemodialysis Catheter Removals: Evaluating Safety, Quality, and Cost[J]. Annals of Vascular Surgery, 2021, 76:576–577.

[11] Chan C, Ochoa CJ, Katz SG. Prognostic Factors for Arteriovenous Fistula Maturation[J]. Ann Vasc Surg, 2018, 49:273–276.

[12] 何强, 李贵森, 康志敏, 等. 影响动静脉内瘘成熟的因素探讨 [J]. 中国血液净化, 2009, 8(7): 369–371.

[13] Ouyang B, Zhang H, et al. Clinical study of three vascular saturation techniques in autogenous arteriovenous fistula operation[J]. China Medical Herald, 2018.

[14] Huang X, Guan J, Sheng Z, et al. Effect of local antivasculer endothelial growth factor therapy to prevent the formation of stenosis in outflow vein in arteriovenous fistula[J]. J Transl Int Med, 2021, 9(4): 307–317.

[15] Wang X L, Jiao J D, Nephrology D O. Research progress of intimal hyperplasia in autogenous arteriovenous fistula[J]. Chinese Journal of Multiple Organ Diseases in the Elderly, 2017.

[16] 徐元恺. 自体动静脉内瘘建立后血管重构的研究进展及意义 [J]. 中国血液净化, 2013, 12(8): 446–450.

[17] Li W, Wen L, Rathod B, et al. Kindlin2 enables EphB/ephrinB bi-directional signaling to support vascular development[J]. Life Sci Alliance, 2023, 6(3): e202201800.

[18] Gregory T, Eleni C, et al. Network meta-analysis of trials comparing first line endovascular treatments for arteriovenous

fistula stenosis[J]. Journal of Vascular Surgery, 2020, 73(10).

[19] Liu F, Yao Z, Lü P, et al. Pathophysiologic role of molecules determining arteriovenous differentiation in adult life[J]. J Vasc Res, 2020, 57(5): 245–253.

[20] 周文静, 叶红, 吴限, 等. 经皮腔内血管成形术用于动静脉内瘘促成成熟治疗的效果及术后初级通畅时间的影响因素分析. 中国医药, 2021, 16(8): 1223–1226.

[21] 倪其泓, 赵意平, 吕磊, 等. 超声引导下经皮腔内血管成形术治疗动静脉瘘成熟不良的日间模式与临床疗效. 中华医学杂志, 2021, 101(6): 416–420.

[22] Yin Y, Shi Y, Cui T, et al. Efficacy and safety of paclitaxel-coated balloon angioplasty for dysfunctional arteriovenous fistulas: a multicenter randomized controlled trial[J]. Am J Kidney Dis, 2021, 78(1): 19–27.

[23] Gregory T, Eleni C, et al. Network meta-analysis of trials comparing first line endovascular treatments for arteriovenous fistula stenosis[J]. Journal of Vascular Surgery, 2020, 73(10).

作者简介: 第一作者: 谭岁赛 (1989—), 男, 汉, 湖南省益阳市人, 硕士, 益阳市中心医院, 主治医师, 血管外科相关疾病诊治。

通讯作者: 刘辉 (1986—), 男, 汉, 湖南省益阳市人, 硕士, 益阳市中心医院, 副主任医师, 血管外科相关疾病诊治。

基金项目: 2024 年湖南中医药大学校院联合课题 (2024XYLH274): 球辅助成熟与束臂锻炼对早期成熟不良自体动静脉内瘘的有效性对照研究