

血液透析患者动静脉瘘狭窄机制和防护进展

王云燕,傅丽丽,毛静,封蕾,黄龙,李云姝,周玉婷,李丽
(第三军医大学大坪医院野战外科研究所血液净化中心,重庆,400042)

[关键词] 维持性血液透析;动静脉瘘狭窄;防护

[中图分类号] R473.5 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8283(2014)12-0066-05 [DOI] 10.3969/j.issn.1671-8283.2014.12.018

Mechanisms of stenosis of arteriovenous fistula in patients with hemodialysis and preventive measures

Wang Yunyan, Fu Lili, Mao Jing, Feng Lei, Huang Long, Li Yunshu, Zhou Yuting, Li Li/Modern Clinical Nursing, -2014, 13(12);66.

[Key words] maintenance hemodialysis; stenosis of arteriovenous fistula; protection

血管通路是血液透析患者的生命线,其使用的持久性以及能够提供足够的、适应血液透析速率要求的血流量,对透析尤其长期透析患者的疗效和死亡率具有重要的影响^[1-2]。在美国和欧洲,早已明确将动静脉瘘(arteriovenous fistula, AVF)作为持续血液透析患者首选^[3],其具有安全、血流量充分(200~300 mL/min)、感染机会少、维持时间长、易于穿刺、不影响患者日常生活等优点^[4]。尽管,AVF在持续透析患者的血管通路选择中占据优势,但是AVF也面临频繁狭窄和随后血栓形成的问题^[5],这将严重影响持续透析患者的透析疗效、生活质量和提高死亡率。因此,如何监控、识别和处理AVF并发症对于持续血液透析治疗尤为重要。本文从AVF狭窄的发生机制及防护进展进行综述,现报道如下。

1 AVF狭窄发生机制

AVF的并发症主要是瘘管狭窄,随后导致血栓等形成。而目前发现影响AVF狭窄的因素很多,包括患者自身因素,如年龄的增加、糖尿病、吸烟、周围血管疾病以及透析中出现低血压、瘘管成熟度及护理人员穿刺技术不足等,均影响AVF通畅^[6]。不过,从机制上分析,通常认为瘘管狭窄是血液动力学压力作用下所产生的一个结果,也是动脉与静脉或静脉与静脉吻合处的血流动力学的应激长期增高的一个慢性作用过程,加之术后内膜损伤及炎症反应,以及各种炎性细胞因子的

释放,不仅引起内皮细胞损伤、平滑肌细胞迁移和增殖,微血管形成、迁移和细胞外基质沉积^[7],最终导致血管壁变厚,管腔面积缩小,并诱发血管内血栓形成等^[8]。

1.1 内皮细胞失功能

内皮细胞(endothelial cells, EC)位于单层血管外空间和血液之间的界面处,其所释放的放松和收缩因素在血管稳态起到至关重要的作用。机械应力和剪应力最初引起血管EC损伤而失功能:一方面可引起血管通透性增加,促进中性粒细胞和单核细胞外渗,继而导致炎症因子、内皮血管细胞粘附分子的表达增加,刺激平滑肌细胞增殖和新生EC细胞肥厚^[9],已有文献证实^[10],在长期透析患者中存在着由内皮功能障碍引起的炎症或氧化应激途径激活;另一方面,血管EC功能受到损害,因而改变血管扩张剂和血管收缩剂的产生,尤其是一氧化氮(NO)减少^[7],因为NO能够抑制血管平滑肌细胞的增殖和迁移,黏附分子的表达和血小板聚集等,其减少可引发静脉内膜和内膜中层增生、肥大,其对血管保护起着至关重要的作用。

1.2 氧化应激增加

“氧化应激”是体内氧化剂和抗氧化剂之间,因氧化剂过量导致的平衡被打破,从而造成机体的伤害。在血管损伤的实验模型研究中已经证实,氧化应激增加,且通过活性氧,增加血管狭窄的结果^[11]。Weiss等^[12]已明确在血液透析患者的动静脉瘘存在的氧化应激反应,而且证实转化生长因子- β (transforming growth factor beta, TGF- β)、血小板衍生因子(platelet derived growth factor, PDGF)参与了氧化应激反应。另外,已有研究发

[收稿日期] 2013-12-28

[作者简介] 王云燕(1980-),重庆人,护士长,主管护士,本科,主要从事血液透析工作。

现^[13],在动静脉瘘引起的 EC 细胞失功能后白细胞浸润、增生的血管内皮细胞和平滑肌细胞等都增加硝基酪氨酸及自由基的产生,从而引起氧化应激反应。硝基酪氨酸具有促进细胞产生超氧阴离子和 NO 的能力,超氧阴离子自由基损伤血管并引发血管源性效应^[14],产生脂质过氧化、抑制 NO 生物活性和促进内皮细胞凋亡等。另外,硝基酪氨酸可调控基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMPs) 的表达^[7],在内膜增生形成过程中, MMPs 可使细胞外基质蛋白 (胶原蛋白、弹力蛋白) 裂解,促使血管平滑肌细胞发生迁移。

1.3 炎症反应

炎症已经被认为是导致动脉粥样硬化的发展、血管内皮功能障碍和内膜增生的重要因素,亦有研究表明^[15],在动静脉瘘狭窄病变表现出一些炎症因子高表达,比如血小板衍生生长因子,碱性成纤维细胞生长因子,肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α), TGF- β , 胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 和白介素-6 (interleukin-6, IL-6) 在 AVF 血液透析患者中表达增加^[16]。Kaygin 等^[17]研究发现,与没有血管功能障碍的血液透析患者相比,内瘘失功的血液透析患者血液中炎症因子如 C-反应蛋白、IL-6 和 TNF- α 表达升高。而且通过血液透析临床病例分析发现,不成功的 AVF 与平均白蛋白水平低,高 C-反应蛋白和纤维蛋白原水平有显著相关性,表明炎症水平高是导致 AVF 失败的重要原因^[17]。此外,单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic and activating factor-1, MCP-1) 也被发现在引发 AVF 狭窄中具有重要作用,其激活内皮细胞迁移,促进平滑肌细胞的增殖和迁移,诱导其他组织因子及促凝反应等^[18]。Hashimoto 等^[19]采用人全基因组表达谱芯片分析 AVF 基因表达的变化发现, TGF- β 信号通路、细胞因子和炎症反应途径在 AVF 中表达显著上调,表明 AVF 血液透析患者存在着持续的慢性炎症,这也是 AVF 容易产生并发症的重要原因。

1.4 平滑肌细胞增殖

血液透析患者 AVF 狭窄的重要病理特征是内膜增生。血管平滑肌细胞增殖,迁移和细胞外基质的合成,导致内膜增生发展的重要进程。调节血管平滑肌细胞增殖的基因多态性可能在内膜增生的发展中发挥重要作用^[15]。内皮生产 NO 并

介导内皮依赖性血管舒张,抑制血管炎症,平滑肌细胞增殖和血小板聚集,而在血液透析患者 AVF 内皮功能障碍后, NO 产量受损,进而促进导致 AVF 狭窄的重要特征-内膜增生的产生^[7]。已有研究发现^[20],炎症反应导致组织 (包括炎症细胞、内皮、成纤维细胞等) 可释放许多生长因子如 TGF- β 、IGF-1 等,这些可引起平滑肌细胞增殖,这也是导致 AVF 狭窄的重要因素。另外, PDGF 也是参与平滑肌移行的重要物质。PDGF 存在于内皮细胞与平滑肌细胞中,炎症反应等因素刺激后,可产生大范围的迁移信号,介导细胞发生定向迁移。另外,最近采用人全基因组表达谱芯片分析 AVF 基因表达的变化发现,含有锌转录因子如早期生长反应蛋白 1、2、3 (early growth response protein 1、2、3, EGR1、EGR2、EGR3) 表达明显升高,这些因子可诱导多种细胞增殖^[20]。

2 AVF 狭窄的防护

尽管 AVF 狭窄是血液透析患者所要面临的一个重要问题,但是,目前有效治疗与预防静脉狭窄和血栓形成的方法还不多。一些早期维护 AVF 措施如术前超声造影,应用血管吻合器和术中观测血流量等对 AVF 通畅有利,但是应用医疗辅助治疗无明显效果^[4]。预防性和治疗性药物研究比较多,如抗血小板药物-潘生丁或阿司匹林等,已有实验表明其具有一定的疗效,但是通过多中心研究结果表明,上述药物及传统的全身性治疗的疗效并不如意^[21]。

2.1 切割球囊成形术

切割球囊成形术是一种安全、有效的介入性治疗技术,其成功率高、并发症少,已被确认为一个标准 HD 血管功能障碍治疗。切割球囊利用球囊表面的微小金属刀片,扩张时在血管内壁上预先沿血管纵轴方向切开 3 或 4 个锐性切口。以较低的最大充盈压较为规则的依次切开血管内膜、斑块纤维帽、弹力纤维和平滑肌,减少经皮冠状动脉腔内成形术时内膜螺旋形和其他不规则形状的撕裂,较好保护了切口间的组织不受侵扰^[22]。一项随机对照研究表明^[23],对于治疗血液透析患者的头静脉狭窄,虽然切割球囊成形术与传统经皮血管成形术干预治疗相比,在改善程度上相似,但是其可以降低狭窄的发生。

2.2 放射治疗

放射治疗可有效抑制平滑肌细胞、炎症细胞和内皮增殖,这些细胞也是导致 AVF 狭窄的重要因素;同时,放射治疗还可促进以上几种细胞凋亡^[24],其在 AVF 狭窄应用上具有重要意义。通过动物模型实验,已证实放射治疗可显著减少管腔狭窄,且在放射治疗的临床研究也证实了放射治疗可以有效抑制血管冠状动脉再狭窄^[7]。

近年来,通过远红外线照射可通过热和非热效应上调血红素加氧酶-1 的表达,从而抑制 E-选择素、血管细胞粘附分子 1、细胞间黏附分子 1 的表达,起到抑制增生、抗炎、抗氧化等,提高血液透析患者 AVF 血管通畅性和生存率^[25]。进一步,采用随机对照临床研究发现^[26],远红外理疗提高 AVF 的血流量,促进新创建的 AVF 成熟等作用,为动静脉瘘管通畅,提供最好的保护作用。由于远红外线疗法无创、方便,是一种具有前景的治疗 AVF 手段。

2.3 药物释放支架

虽然使用切割球囊成形术对形成的狭窄治疗是成功的,但是,长期预后仍有 30% 左右的患者可发生再狭窄^[27],这促使开发新的技术和机械辅助方法。裸金属支架是经皮冠状动脉介入治疗中使用的第一种类型的支架,旨在解决切割球囊成形术后复发问题。即使,裸金属支架减少了临床经皮冠状动脉腔内成形术及急诊冠脉搭桥手术后再狭窄率,但是应用 6 个月后仍有约 20% 再狭窄发生^[27]。随之而来,出现附带药物可局部抑制内膜增生的药物洗脱支架,这种支架显著降低了再狭窄的发生,相对于辐射和全身给药治疗安全性更好,目前,西罗莫司和紫杉醇药物洗脱支架已经应用临床实验^[27]。目前还没有在血液透析患者 AVF 中使用这种支架,但是血液透析的终末期肾病患者心脏经皮腔内血管成形术研究表明,该类手术并发症和再狭窄率很高,而药物洗脱支架的引入显著降低再狭窄率^[28]。对于这些药物洗脱支架是否是有效仍存有争议^[29],不过其在防治再狭窄方面存在很好的前景,因此如何改进、提高治疗效果仍需进一步的探索。

2.4 低温冷冻治疗

Rifkin 等^[30]将移植静脉吻合血管成形术与低温冷冻治疗结合,使动静脉移植再狭窄或血

栓形成的时间从平均 3 周延迟至 16 周以上,这表明了冷冻治疗可能是治疗患者动静脉吻合处或附近顽固性狭窄新方法。随后,在传统的血管成形术-经皮腔内血管成形术结合低温冷冻治疗的实验中,发现这种方式可以减少吻合术后内膜增生^[31],提示可以有效减轻再狭窄的发生。不过,这种治疗方法仍处于探索中,如何在血液透析 AVF 中应用还需要进一步的评估和验证。

2.5 其他

目前,倡导 AVF 用药治疗,而非全身用药(如口服),由此,有研究采用一种特殊的气囊导管,这种气囊导管有一个护套微针,当气囊充气时微针可刺穿血管壁,这样可以通过这些微针给药,无论是化学药物还是基因药物等,这种针对血管损伤点的用药治疗,将会更加有效^[21]。此外,在对合成静脉移植血管治疗中发现,补充鱼油可抑制发生再狭窄和血栓形成^[32]。虽然鱼油改善了一些 AVF 并发症症状如通畅性、血栓形成率等,但对 AVF 并发症的其他潜在好处还需要在今后的研究中探索。

3 展望

血液透析患者 AVF 狭窄的严重性是显而易见的,并且会随着透析人口的增长而日益显著。在过去的几十年中,我们已经了解到 AVF 狭窄的特点是静脉内膜增生使血管壁变厚、管腔面积缩小及并诱发血管内血栓形成等。为了进一步推动该领域的发展,我们需要更好从临床及实验中弄清导致静脉内膜增生的细胞和分子生物学机制,为研发抑制或治疗 AVF 狭窄的新疗法,并使一些有前景的治疗手段得到进一步的开发和完善,促进 AVF 狭窄的有效治疗,给血液透析患者带来福音。

参考文献:

- [1] Besarab A. Resolved: Fistulas are preferred to grafts as initial vascular access for dialysis [J]. J Am Soc Nephrol, 2008, 19 (9): 1629-1633.
- [2] Basile C, Lomonte C. Pro: The arteriovenous fistula is a blessing of God [J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27 (10): 3752-3756.
- [3] Voormolen EH, Jahrome AK, Bartels LW, et al. Nonmaturation of arm arteriovenous fistulas for hemodialysis access: A systematic review of risk factors and results of early treatment [J]. J Vasc Surg, 2009, 49 (5): 1325-1336.

- [4] Smith GE, Gohil R, Chetter IC. Factors affecting the patency of arteriovenous fistulas for dialysis access[J]. *J Vasc Surg*, 2012, 55(3):849–855.
- [5] Rose DA, Sonaike E, Hughes K. Hemodialysis access[J]. *Surg Clin North Am*, 2013, 93(4):997–1012.
- [6] Erkut B, Unlü Y, Ceviz M, et al. Primary arteriovenous fistulas in the forearm for hemodialysis: Effect of miscellaneous factors in fistula patency[J]. *Ren Fail*, 2006, 28(4):275–281.
- [7] Mima A. Hemodialysis vascular access dysfunction: Molecular mechanisms and treatment[J]. *Ther Apher Dial*, 2012, 16(4):321–327.
- [8] Allon M, Litovsky S, Young CJ, et al. Medial fibrosis, vascular calcification, intimal hyperplasia, and arteriovenous fistula maturation[J]. *Am J Kidney Dis*, 2011, 58(3):437–443.
- [9] Liang A, Wang Y, Han G, et al. Chronic kidney disease accelerates endothelial barrier dysfunction in a mouse model of an arteriovenous fistula[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013, 304(12):F1413–1420.
- [10] Ghiadoni L, Cupisti A, Huang Y, et al. Endothelial dysfunction and oxidative stress in chronic renal failure[J]. *J Nephrol*, 2004, 17(4):512–519.
- [11] Lee T, Wadehra D. Genetic causation of neointimal hyperplasia in hemodialysis vascular access dysfunction[J]. *Semin Dial*, 2012, 25(1):65–73.
- [12] Weiss MF, Scivittaro V, Anderson JM. Oxidative stress and increased expression of growth factors in lesions of failed hemodialysis access[J]. *Am J Kidney Dis*, 2001, 37(5):970–980.
- [13] Tsapenko MV, d'Uscio LV, Grande JP, et al. Increased production of superoxide anion contributes to dysfunction of the arteriovenous fistula[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, 303(12):F1601–1607.
- [14] Fukai T, Ushio-Fukai M. Superoxide dismutases: Role in redox signaling, vascular function, and diseases[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 15(6):1583–1606.
- [15] Girndt M, Heine GH, Ulrich C, et al. Gene polymorphism association studies in dialysis: Vascular access[J]. *Semin Dial*, 2007, 20(1):63–67.
- [16] Roy-Chaudhury P, Kelly BS, Zhang J, et al. Hemodialysis vascular access dysfunction: From pathophysiology to novel therapies[J]. *Blood Purif*, 2003, 21(1):99–110.
- [17] Kaygin MA, Halici U, Aydin A, et al. The relationship between arteriovenous fistula success and inflammation[J]. *Ren Fail*, 2013, 35(8):1085–1088.
- [18] Juncos JP, Grande JP, Kang L, et al. MCP-1 contributes to arteriovenous fistula failure[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(1):43–48.
- [19] Hashimoto Y, Okamoto A, Saitoh H, et al. Gene expression changes in venous segment of overflow arteriovenous fistula[J]. *Int J Nephrol*, 2013, 2013:1–8.
- [20] Chen F, Lucas R, Fulton D. The subcellular compartmentalization of arginine metabolizing enzymes and their role in endothelial dysfunction[J]. *Front Immunol*, 2013, 4:1–5.
- [21] Lee T, Roy-Chaudhury P. Advances and new frontiers in the pathophysiology of venous neointimal hyperplasia and dialysis access stenosis[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2009, 16(5):329–338.
- [22] Poncyłjusz W, Falkowski A, Safranow K, et al. Cutting-balloon angioplasty versus balloon angioplasty as treatment for short atherosclerotic lesions in the superficial femoral artery: Randomized controlled trial[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2013, 36(6):1500–1507.
- [23] Heerwagen ST, Lönn L, Schroeder TV, et al. Cephalic arch stenosis in autogenous brachiocephalic hemodialysis fistulas: Results of cutting balloon angioplasty[J]. *J Vasc Access*, 2010, 11(1):41–45.
- [24] Ahmed S, Roy-Chaudhury P. Radiation therapy for dialysis access stenosis: Unfulfilled promise or false expectations[J]. *Semin Dial*, 2012, 25(4):464–469.
- [25] Lin CC, Yang WC. Prognostic factors influencing the patency of hemodialysis vascular access: Literature review and novel therapeutic modality by far infrared therapy[J]. *J Chin Med Assoc*, 2009, 72(3):109–116.
- [26] Lin CC, Yang WC, Chen MC, et al. Effect of far infrared therapy on arteriovenous fistula maturation: An open-label randomized controlled trial[J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 62(2):304–311.
- [27] Doostzadeh J, Clark LN, Bezenek S, et al. Recent progress in percutaneous coronary intervention: Evolution of the drug-eluting stents, focus on the XIENCE V drug-eluting stent[J]. *Coron Artery Dis*, 2010, 21(1):46–56.
- [28] Ishii H, Toriyama T, Aoyama T, et al. Percutaneous coronary intervention with bare metal stent vs. drug-eluting stent in hemodialysis patients[J]. *Circ J*, 2012, 76(7):1609–1615.
- [29] Shroff GR, Solid CA, Herzog CA. Long-term survival and repeat coronary revascularization in dialysis patients after surgical and percutaneous coronary revascularization with drug-eluting and bare metal stents in the United States[J]. *Circulation*, 2013, 127(18):1861–1869.
- [30] Rifkin BS, Brewster UC, Aruny JE, et al. Percutaneous balloon cryoplasty: A new therapy for rapidly recurrent anastomotic venous stenoses of hemodialysis grafts? [J]. *Am J Kidney Dis*, 2005, 45(2):e27–32.