

Mechanism Study of Vascular Intimal Hyperplasia at Arteriovenous Fistula Site

Yuechao Wang¹ Shuzhong Duan^{1,2*}

1. Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

2. Key Laboratory of Pan-vascular Diseases of Hebei Province, Chengde, Hebei, 067000, China

Abstract

Arteriovenous fistula is the lifeline of end-stage hemodialysis patients with chronic kidney disease. Dysmaturation of arteriovenous fistula is an important clinical issue faced by maintenance hemodialysis patients, which is closely related to their prognosis. However, the specific formation mechanism has not been fully revealed, and its complexity and diversity make current research still in the exploratory stage, unable to be transformed into more direct and effective treatment measures, and thus develop more specific treatment methods. Among them, intimal hyperplasia is the main cause of stenosis and thrombosis in arteriovenous fistulas. This paper aims to review the relevant pathophysiological mechanisms, clinical research progress, and new advances in treatment plans for arteriovenous fistula maturation disorders, laying a solid theoretical foundation for clinical prevention and treatment.

Keywords

arteriovenous fistula; vascular intimal hyperplasia; vascular smooth muscle

动静脉内瘘处血管内膜增生的机制研究

王悦超¹ 段书众^{1,2*}

1. 承德医学院附属医院肾脏内科, 中国·河北承德 067000

2. 河北省泛血管疾病重点实验室, 中国·河北承德 067000

摘要

动静脉内瘘是慢性肾脏病终末期血液透析患者的生命线, 动静脉内瘘成熟障碍是维持性血液透析患者面临的重要临床问题, 与其预后息息相关。然而具体形成机制尚未完全被揭示, 其复杂性和多样性使得目前的研究仍处于不断探索阶段, 无法转换为更直接、更有效的治疗措施, 进而开发更特异的治疗方法。其中, 血管内膜增生是导致动静脉内瘘狭窄和血栓形成的主要原因。论文旨在综述动静脉内瘘成熟障碍的相关病理生理学机制及临床研究进展及治疗方案的新进展, 为临床预防与治疗奠定坚实的理论基础。

关键词

动静脉内瘘; 血管内膜增生; 血管平滑肌

1 引言

血液透析是世界范围内终末期肾脏病 (CKD) 的流行治疗方法, 动静脉瘘 (AVF) 被广泛认为是最佳的血液透析入路方法, 但是在多达三分之二的病例中未能成熟并投入使用^[1]。目前, 有关 AVF 功能障碍的原因尚未清晰明了并受多种因素的影响, 包括患者人口特点、手术技术、术后功能锻炼等, 同时研究发现, 新生内膜增生 (IH) 是导致 AVF 狭窄失功的主要组织学病因^[2]。然而, 目前的研究仍未对新

生内膜增生的机制有明确的结论。现有研究表明, 新生内膜增生是由上游和下游事件联合导致的, 上游事件是指异常剪切应力、解剖结构、静脉直径和手术技术等, 下游事件是指血管对损伤的反应, 包括氧化应激、炎症、内皮失功、血管平滑肌细胞表型转换、增值与迁移等, 最终导致血管狭窄, 动静脉内瘘失功^[3], 因此论文就动静脉内瘘处血管内膜增生的机制研究展开综述。

2 血流动力学的影响

在动静脉吻合形成后, 由于血流量、压力增加, 流体剪切应力 (FSS), 即来自流动血液的单位面积的摩擦力增加, 导致内皮细胞 (EC) 和血管平滑肌细胞 (VSMCs) 向血管壁正常伸展, 启动了血管重塑过程^[4]。一项研究发现, 内皮细胞会持续受到层流 (LF) 和湍流 (TF) 机械刺激, 并证实与层流相关的高剪切应力具有动脉粥样硬化保护作用

【作者简介】王悦超 (1999-), 女, 中国河北沧州人, 在读硕士, 住院医师, 从事肾脏病学研究。

【通讯作者】段书众 (1980-), 男, 中国河北沧州人, 博士, 副主任医师, 从事动静脉内瘘血管内膜增生研究。

用,而湍流会产生低或振荡的剪切应力,可使内皮细胞功能出现障碍,从而诱导内皮功能障碍,在这一系列病理变化中,AMP活化蛋白激酶(AMPK)位于中心,不仅作为代谢传感器的中心,又具有机械敏感性,将机械感觉与代谢适应联系起来^[5]。几项计算流体力学的研究表明,AVF在术后6个月内大量动脉和静脉扩张,从而出现血流量增加和不稳定的血流。在6个月至1年之间,吻合口静脉狭窄,并在1.5年时导致AVF失败,这表明不稳定血流在诱导内膜增生和AVF狭窄方面具有潜在作用^[6]。由此可见,血流动力学的改变对于内膜的增生具有一定的影响。

3 氧化应激

氧化应激是指活性氧(ROS)的产生与机体抗氧化防御机制之间存在不平衡时所出现的现象。在相对较低的水平,ROS可以帮助维持细胞环境的稳定。然而,过量的ROS会破坏平衡,导致不可逆的细胞损伤和死亡^[7]。对于如何预防这一因素引起的内膜增生,多项研究均有进展。Ya等人的研究表明,维生素D受体(VDR)的激活可以通过抑制Pin1介导的线粒体P66Shc的易位,从而降低线粒体的ROS,从而减轻静脉内皮细胞功能障碍,因此选择性维生素D受体激活剂帕立骨化醇可以抑制这一应激反应^[8]。锌指蛋白Zic家族成员3(ZIC3)是锌指蛋白家族的重要成员。最新一项研究发现,在尿毒症患者血清中,ZIC3表达降低,用过氧化氢(H₂O₂)处理小鼠血管平滑肌细胞,Zic3水平显著降低,为CKD静脉新生内膜增生提供新的治疗靶点^[9]。生酮饮食通过抑制氧化应激和炎症来抑制VSMC的增殖和迁移,从而减轻新生内膜增生,可能是一种很有前途的非药物疗法,用于治疗新内膜增生相关疾病^[10]。因此可以通过研究作用于相对应靶位的药物来延缓内膜增生速度。

4 炎症反应

组织损伤和修复是一个涉及炎症和再生的动态过程。在炎症反应中,免疫细胞分泌各种趋化因子和细胞因子来调节修复损伤,如果这个过程失调,可能导致纤维化,以及器官功能障碍^[11]。据现有研究可知,某些炎细胞(如巨噬细胞和淋巴细胞)和细胞因子转化生长因子β(TGF-β)、内皮素1(ET-1)、胰岛素样生长因子1(IGF-1)、单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)、白细胞介素6(IL-6)、干扰素γ(IFNγ)和血小板衍生生长因子(PDGF)等均参与AVF内膜增生过程。又有最新研究发现一些因子同样也可以促进内膜形成。Xia等人先后发现泛素特异性肽酶10(USP10)通过稳定s期激酶相关蛋白2(Skp2)的表达来促进新内膜的形成^[12];泛素特异性肽酶14(USP14)通过减少Skp2的降解来促进血管损伤后的新生内膜形成^[13]。

5 内皮细胞功能障碍

EC位于血管壁最内侧,在调节血管稳态中起着关键作

用,主要为抑制血栓形成及调节血管收缩和舒张。术后EC的丢失会引起血小板聚集和炎症细胞的募集、激活,募集的血小板和免疫细胞分泌细胞因子和趋化因子,刺激血管平滑肌细胞(VSMCs)和成纤维细胞的许多细胞内信号通路。这些因子的分泌和EC产生的递质一氧化氮(NO)和硫化氢(H₂S)的缺乏共同促进了血管重塑和重编程^[14]。如何修复损伤的血管内皮细胞,最近研究认为,内皮祖细胞外泌体(EPC-Exo)可通过对Bcl2/Bax/Caspase-3信号通路的调节,来促进内膜损伤区域内皮细胞的修复,增强内皮功能^[15]。

6 血管平滑肌细胞表型转换、增殖、迁移

AVF狭窄部位的组织病理学显示,进展性IH主要由平滑肌α肌动蛋白阳性、波形蛋白阳性、结蛋白阴性的肌成纤维细胞构成,后者迁移到损伤血管的内膜。在VSMCs中,人参皂苷Rg2可以抑制血小板衍生生长因子-BB诱导的VSMCs的增殖、迁移和表型转化,减少损伤后的内膜增生,调节炎症通路以减少炎症反应,还可以抑制VSMCs的表型转化^[16]。也有研究发现去整合素金属蛋白酶10(ADAM10)在AVF狭窄处血管组织中含量丰富,沉默ADAM10基因表达,可能通过阻断Notch信号通路从而抑制脂多糖诱导的VSMCs增殖和迁移^[17]。XU等人发现血小板反应蛋白-2(Tsp2)是细胞外基质中的糖蛋白,在PDGF刺激VSMCs中表现出Tsp2表达升高并增强迁移和增殖,可作为IH的治疗靶点^[18]。由此可见,可以通过抑制多个靶点来抑制血管平滑肌细胞表型转换、增殖、迁移。

7 细胞外基质

参与血管外向重构的主要血管细胞外基质(ECM)成分是胶原蛋白和弹性蛋白,它们的降解依赖多种基质金属蛋白酶的激活。弹性蛋白是血管平滑肌细胞和各种纤维母细胞分泌的弹性蛋白单体交联的不溶性聚合物,其稳态是一个重要决定因素。G等人发现弹性蛋白诱导抑制性信号通路激活,涉及抑制性细胞受体信号调节蛋白α(SIRPα)和Src同源结构域蛋白酪氨酸磷酸酶1(SHP1)的蛋白,这些分子的激活导致细胞粘附和增殖调节信号机制失活,具有抗炎和抗血栓形成特性^[19]。Lin等人发现,Eln的缺失或弹性纤维完整性的变化会影响SMC的生物生态位,从而导致细胞表型的改变^[20]。

MMPs是参与ECM降解的主要分子,它们的活性水平在正常情况下较低,但在血管修复或重塑过程中会增加。最新研究表明,血清几丁质酶-3样蛋白1(CH13L1)表达水平高,与基质金属蛋白酶2(MMP-2)和血管内皮生长因子-A(VEGF-A)的表达呈正相关^[21]。其他研究发现,MMP-9也参与内膜增生处细胞外基质的变化过程。因此,针对MMPs,有多种因子及通路可参与细胞外基质作用,为研究内瘘狭窄处血管内膜增生部位机制研究开辟了一条宽阔的道路。

8 自体动静脉内瘘功能障碍的防治进展

8.1 血管腔内治疗

经皮腔内血管成形术 (percutaneous transluminal angioplasty, PTA) 定义为使用充气球囊导管扩张未成熟的 AVF, 是克服静脉狭窄缺损最常用的工具。最新荟萃分析药物涂层球囊 (DCBs) 与经皮腔内血管成形术 (PTA) 治疗 AVF 狭窄的临床疗效和安全性, 发现 DCB 在一期通畅率方面优于 PTA, 且不增加死亡率^[22]。目前最常见的药物涂层球囊为紫杉醇涂层球囊, 通过作用于血管壁抑制内膜增生。D 等人发现在 AVF 创建期间使用多普勒超声 (DUS) 引导球囊辅助成熟 (BAM) 与药物洗脱球囊 (DEB) 的病例中, 内瘘成熟并很快投入使用, 且相关并发症发生率极低, 从而限制 AVF 患者的再干预^[23]。无论 DCB, 还是 DEB, 现有研究均提示其相比 PTA 而言均有较高的安全性及成功率。

血管内碎石术 (IVL) 是一种治疗动脉钙化的新方法, 该技术可以挽救由于钙化动脉延长而不能成熟的 AVF。T 等人报告一例 43 岁男性患者, 前臂中部 AVF 不能成熟, 桡动脉完全钙化, 肱动脉血流量低, 采用 IVL 治疗后流量增加。因此对于功能正常但由于动脉钙化扩散导致瘘管不能成熟的患者, 该手术可代表一种有效的上臂 AVF 手术替代方案^[24], 但在远期疗效及并发症方面仍需进一步研究对比。

8.2 影像学辅助检查的最新进展

在一项三维超声 (Freehand 3D) 与多普勒超声在 PTA 治疗动静脉瘘管狭窄的对比研究中, 前者可提供高分辨率和高清晰度的三维图像, 清楚界定病变部位和血管结构, 能显著缩短导丝插入时间和手术时间, 减少术后恢复时间^[25], 可认为是诊断、治疗和 AVF 狭窄患者的一种新方法。多层螺旋 CT 血管造影 (MSCTA) 可以检测血管通路狭窄、血管通路管腔狭窄、动静脉直径、血流和血流动力学指标, Y 等人通过 Logistic 回归分析得出结论, MSCTA 可用于评价血液透析患者自体动静脉瘘功能障碍^[26], 可为患者制定最佳治疗方案提供重要信息。

9 结语

综上, 内膜增生与异常剪切应力、损伤后血管的氧化应激、炎症、内皮失功、平滑肌细胞表型转换、增殖与迁移等密切相关。但每种因素如何具体作用于血管壁, 导致血管结构破坏、重建并最终形成狭窄的详细过程, 尚缺乏清晰认识。此外, 不同个体间, 甚至同一患者体内不同部位 AVF 的形成机制也可能存在显著差异, 这进一步增加了研究的难度。为了更深入地理解 AVF 的机制, 未来研究需要从多个层面展开。

参考文献

[1] Pushevski V, Dejanov P, Rambabova-Bushljetikj I, et al. Pathohistomorphometric and Immuno-Histologic Changes in Early Arteriovenous Fistula Failure in Patients with Chronic

Kidney Disease[J]. Prilozi (Makedonska akademija na naukite i umetnostite Oddelenie za medicinski nauki), 2024, 45(2): 13-20.

[2] 李旭峰,冷冬月.活血通络方对5/6肾切除大鼠Hippo/YAP通路及血管内膜增生的影响[J].中国老年学杂志,2023,43(7):1716-1721.

[3] GAMEIRO J, IBEAS J. Factors affecting arteriovenous fistula dysfunction: A narrative review[J]. The journal of vascular access, 2020, 21(2): 134-47.

[4] HAHN C, SCHWARTZ M A. Mechanotransduction in vascular physiology and atherogenesis[J]. Nature reviews Molecular cell biology, 2009, 10(1): 53-62.

[5] HAUGER P C, HORDIJK P L. Shear Stress-Induced AMP-Activated Protein Kinase Modulation in Endothelial Cells: Its Role in Metabolic Adaptions and Cardiovascular Disease[J]. International journal of molecular sciences, 2024, 25(11).

[6] SOLIVERI L, BOZZETTO M, BRAMBILLA P, et al. Hemodynamics in AVF over time: A protective role of vascular remodeling toward flow stabilization[J]. The International journal of artificial organs, 2023, 46(10-11): 547-554.

[7] LADAK S S, MCQUEEN L W, LAYTON G R, et al. The Role of Endothelial Cells in the Onset, Development and Modulation of Vein Graft Disease[J]. Cells, 2022, 11(19).

[8] HAN Y C, LIU Y T, ZHANG H, et al. VDR alleviates endothelial cell injury in arteriovenous fistula through inhibition of P66Shc-mediated mitochondrial ROS[J]. Scientific reports, 2023, 13(1): 11088.

[9] GAO J, LIU L, WU Z, et al. Zic family member 3 attenuates oxidative stress-induced vascular smooth muscle cell apoptosis in patients with chronic kidney disease[J]. Tissue & cell, 2024, 86: 102286.

[10] XU X, XIE L, CHAI L, et al. Ketogenic diet inhibits neointimal hyperplasia by suppressing oxidative stress and inflammation[J]. Clinical and experimental hypertension (New York, NY : 1993), 2023, 45(1): 2229538.

[11] DEMARCO N, RAI V, WILSON D R, et al. Oncostatin M, Serpins, and Oxidative Stress in Extracellular Matrix Remodeling and Arteriovenous Fistula Maturation[J]. Cardiology and cardiovascular medicine, 2023, 7(2): 129-140.

[12] XIA X, LIU X, CHAI R, et al. USP10 exacerbates neointima formation by stabilizing Skp2 protein in vascular smooth muscle cells[J]. The Journal of biological chemistry, 2021, 297(5): 101258.

[13] XIA X, LIU X, XU Q, et al. USP14 deficiency inhibits neointima formation following vascular injury via degradation of Skp2 protein[J]. Cell death discovery, 2024, 10(1): 295.

[14] MA S, DUAN S, LIU Y, et al. Intimal Hyperplasia of Arteriovenous Fistula[J]. Annals of vascular surgery, 2022, 85: 444-53.

[15] TAN W, LI Y, MA L, et al. Exosomes of endothelial progenitor

- cells repair injured vascular endothelial cells through the Bcl2/Bax/Caspase-3 pathway[J]. Scientific reports, 2024, 14(1): 4465.
- [16] XUE Q, YU T, WANG Z, et al. Protective effect and mechanism of ginsenoside Rg2 on atherosclerosis[J]. Journal of ginseng research, 2023, 47(2): 237-245.
- [17] 孙利军,冯杰,刘小明,等. ADAM10在人动静脉内瘘狭窄处血管组织中的表达及其对血管平滑肌细胞增殖和迁移的影响[J]. 吉林大学学报(医学版),2023,49(2):482-491.
- [18] LI X, DING Y, ZHOU M, et al. Deficiency of thrombospondin-2 alleviates intimal hyperplasia in mice by modulating vascular smooth muscle cell proliferation and migration[J]. FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology, 2023, 37(2): e22743.
- [19] GOLDMAN J, LIU S Q, TEFFT B J. Anti-Inflammatory and Anti-Thrombogenic Properties of Arterial Elastic Laminae [J]. Bioengineering (Basel, Switzerland), 2023, 10(4).
- [20] LIN C J, HUNKINS B M, ROTH R A, et al. Vascular Smooth Muscle Cell Subpopulations and Neointimal Formation in Mouse Models of Elastin Insufficiency[J]. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2021, 41(12): 2890-2905.
- [21] ZHANG L, WANG Z, LI S, et al. The Potential Roles of CHI3L1 in Failed Autologous Arteriovenous Fistula in End-Stage Renal Disease[J]. The Tohoku journal of experimental medicine, 2023, 259(3): 253-261.
- [22] LEE H, CHOI H, HAN E, et al. Comparison of Clinical Effectiveness and Safety of Drug-Coated Balloons versus Percutaneous Transluminal Angioplasty in Arteriovenous Fistulae: A Review of Systematic Reviews and Updated Meta-Analysis[J]. Journal of vascular and interventional radiology : JVIR, 2024, 35(7): 949-962.
- [23] MIRABELLA D, DINOTO E, RODRIQUENZ E, et al. Improved Ultrasound-Guided Balloon-Assisted Maturation Angioplasty Using Drug-Eluting Balloons in the First Autogenous Arteriovenous Fistula Procedure: Early Experience[J]. Biomedicine, 2024, 12(5).
- [24] MARCO T, ANDREA M, FILOMENA D. Percutaneous ecoguided endovascular lithotripsy to recruit failed-to-mature arteriovenous fistula due to completely calcified radial artery[J]. The journal of vascular access, 2024, 25(2): 637-641.
- [25] GE G, ZHU X, ZHU K, et al. Application of Freehand 3D Ultrasound Guidance in Percutaneous Transluminal Angioplasty for Autogenous Arteriovenous Fistula Stenosis[J]. Heart Surgery Forum, 2024, (No.3): E230-E239.
- [26] WANG Y, QIN Y, HUANG X, et al. MSCTA imaging analysis of autologous arteriovenous fistula dysfunction in maintenance hemodialysis patients[J]. American journal of translational research, 2024, 16(3): 955-963.