

自体动静脉瘘失功影响因素的研究现状

鲁 萍 李 俊

昆明医科大学第一附属医院肾内科 云南昆明 650021

摘 要: 目前自体动静脉内瘘 (autogenous arteriovenous fistula, AVF) 是维持性血液透析 (maintenance hemo dialysis, MHD) 患者血管通路的最佳选择。拥有血流充足、易于穿刺的 AVF 是维持良好血液透析的前提。临床中尽可能掌握影响内瘘成熟及长期通畅的影响因素并及时给予干预尤其重要。本文就目前国内外对 AVF 失功的影响因素分析进行综述。

关键词: 自体动静脉瘘; 动静脉瘘失功; 血液透析

根据最新的中国 CNRDS 数据显示: 截止 2022 年 12 月底, 中国大陆在线血液透析患者人数为 844265 人, 血透患者数量较 2011 年相比增长了 3.6 倍。在透腹膜透析患者 140544 人。肾脏替代治疗人数已突破 100 万。随着我国慢性肾脏病患者人数逐年增加, 越来越多的终末期肾脏病 (End stage renal disease, ESRD) 患者面临着肾脏替代治疗 (renal replacement therapy, RRT)。目前肾脏替代治疗的方式包括血液透析、腹膜透析、肾移植。在我国选择血液透析的患者占大多数。选择适合的血管通路是一切血液透析的前提。目前血管通路包括: 自体动静脉内瘘、移植动静脉瘘、带涤纶套的中心静脉导管 (tunnel-cuffed catheter, TCC)、不带涤纶套的中心静脉导管 (non-cuffed catheter, NCC)。其中, TCC、NCC 适合于临时透析过渡使用及预估生存期短的患者使用。因 AVF 相较其他血管通路具有花费少、并发症少、使用寿命相对长等优势, 是血液透析患者首选。AVF 失功将直接影响透析的顺利进行, 并给患者的心理造成伤害, 同时带来严重的经济负担。AVF 失功判断标准^[1]: (1) 动静脉内瘘处听诊无血管杂音, 触摸震颤或搏动减弱或消失; (2) 内瘘处表皮温度明显降低; (3) 体外循环透析时管路抽动, 血流量不足; (4) 血流量 < 180 mL/min, 难以满足透析需要; (5) 血管彩超检查内瘘处动脉舒张期

无血流信号, 无侧支循环形成且动静脉内瘘阻塞。本文根据近年来国内外对影响 AVF 失功因素的相关研究进行系统综述。旨在指导临床医师尽可能干预可控的影响因素, 延长 AVF 使用寿命。

一、营养状态

慢性肾衰竭患者皆存在不同程度的营养不良情况, 这与慢性肾衰竭早期提倡优质低蛋白饮食限制蛋白质的摄入, 后期透析过程中营养物质随毒素排出体外、体内微炎症状态及毒素堆积影响营养物质吸收等因素有关。目前多项研究表明营养不良与炎症反应密切相关, 可导致炎症标志物如 IL-6、TNF- α 和 IL-8 水平显著升高, 同时抑制白蛋白的合成^[2]。炎性介质上调促使血管内皮功能障碍。而血管内皮损害容易引起血小板聚集, 导致血栓形成, 导致内瘘失功。由刘海燕等人研究证实“ESRD 患者血液透析 AVF 晚期失功与中重度营养不良有关”^[3]。该研究使用营养控制状态 (controlling nutritional status, CONUT) 评分进行营养情况评估, 此评估方法主要包括 3 个项目 (ALB、Lym、TC), 研究证明^[3] CONUT 评分升高提示机体营养状态不佳, 营养不良者机体免疫功能也会下降, 容易发生炎症反应, 影响 AVF 术后血管内皮受损修复过程, 在血管钙化基础上再加上营养不良, 患者出现 AVF 功能不良后再失功的可能性更高。与 AVF 晚期失功的机制可能是: ①血管内皮表面层与“内皮糖萼”有关, 主要由蛋白多糖、糖胺聚糖链、糖蛋白和粘附的血浆蛋白组成, ALB 可通过加强糖萼、抗氧化等作用保护血管内皮细胞^[4]; ALB 低表达导致血管内皮细胞的修复和再生功能障碍, 促使血管内皮下组织暴露和凝血系统被迫激活, 从而导致血液高凝状态, AVF 晚期失

作者简介:

1. 鲁萍, 女, 彝族, 出生于 1994 年 7 月, 籍贯为云南省普洱市, 昆明医科大学研究生在读, 住院医师, 研究方向为肾脏病学, 单位为昆明医科大学第一附属医院肾内科。
2. 通信作者: 李俊, Email: 2780457815@qq.com

功风险增加^[5]。②总胆固醇过低时常导致皮质激素合成减少,机体应激能力降低、免疫力下降,可进一步扩大血液透析患者的炎症状态,损伤血管内皮细胞。同时TC低表达提示血清脂蛋白与从胃肠道吸收的内毒素结合减少,促使促炎细胞因子和内毒素浓度升高,导致内皮细胞功能障碍、大小动脉结构改变、组织低灌注和缺氧,进而影响AVF通畅^[6]。③淋巴细胞是一种免疫细胞,维持着机体免疫功能稳定,当淋巴细胞凋亡,淋巴细胞的分化及增殖程度下调,导致机体免疫功能紊乱,促使白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 等炎症介质产生,导致血管出现钙化样结构改变,影响血流的通畅性^[7]。此外,T淋巴细胞及B淋巴细胞数量下降,细胞免疫和体液免疫受抑制,对外界侵入的细菌的吞噬及杀伤能力被削弱,易发生血流感染,导致AVF不畅。

二、合并糖尿病

糖尿病患者机体代谢功能紊乱,血液黏稠度增加,维持性血液透析过程中血小板可粘附聚集,从而在动静脉内瘘形成血栓,致使内瘘失效,降低临床治疗效果^[8]。对于维持性血液透析糖尿病肾病患者给予阿司匹林治疗,可有效改善患者凝血功能,有利于预防动静脉内瘘血栓的形成^[9]。血糖控制不佳可以加剧糖尿病患者的脂代谢紊乱^[10],而脂代谢紊乱是血管粥样硬化的重要因素,同样可能使得AVF更易形成血栓。

三、吸烟史

吸烟是血管疾病和动脉硬化的影响因素之一。烟草中的尼古丁对血管钙化起促进作用。长期吸烟可能会损害血管内皮细胞的抗凝性能,降低纤溶活性,从而可能会增加血栓形成的风险^[11-12]。此外越来越多的证据表明,吸烟可能调节内皮依赖性血管舒张,引起一氧化氮合成和释放的显著变化,不仅能增加血管平滑肌细胞的收缩,还能造成其增殖和迁移增多,最终导致AVF血管狭窄失功,且多项研究也报道吸烟与AVF血栓形成直接相关^[13-14]。

四、中心静脉置管史

我国目前仍有绝大部分血液透析患者使用中心静脉导管(central venous catheter, CVC)作为初始血管通路。CVC存在导管功能不良、导管感染以及中心静脉狭窄/闭塞等并发症^[15]。中心静脉置管时直接导致血管内皮损伤、留置的导管随机体活动、呼吸运动反复摩擦导致血管内皮损伤、导管占据血管管腔致血液瘀滞等多重因素可导致血栓形成^[16]。导管相关性纤维蛋白鞘的长期堆积、血管壁损伤机化可促进中心静脉狭窄的发生。目前国内

有多项研究支持颈部透析用中心静脉导管留置时间 ≥ 3 个月是CVS的独立危险因素,中重度CVS是动静脉内瘘初级通畅的独立危险因素。且表明临时CVC置管时间与AVF长期生存率有关,临时导管置管时间 ≤ 42 天的患者AVF长期生存率更高,初级通畅时间、初级功能通畅时间更长^[17]。

五、微炎症状态

尿毒症患者普遍存在微炎症状态,当规律透析且随透析时间延长后,微炎症状态可进一步加重,营养不良、透析膜致炎作用、疾病本身、氧化应激等因素均参与了微炎症发生及发展过程中^[18]。尿毒症毒素会诱发ESRD患者的炎症及氧化应激反应,这将上调肿瘤坏死因子- α 、炎症因子如白介素-6和增殖细胞因子如转化生长因子- β 的表达,从而使平滑肌细胞增殖,最终导致血管内膜增生,血管管腔狭窄^[19-20]。王明哲和杨枫等对AVF晚期失功研究发现,AVF失功患者的C反应蛋白水平明显高于对照组,差异具有统计学意义,这再次证实微炎症状态会增加AVF晚期失功的风险^[21]。

六、钙磷沉积

MHD患者普遍存在继发性甲状旁腺功能亢进,低钙血症、高磷血症明显,钙磷代谢紊乱后钙磷乘积升高可导致血管平滑肌细胞增殖且成骨样转化,从而加速血管钙化^[22]及桡动脉血管钙化,收缩功能受到影响,顺应性下降,从而极易导致内瘘闭塞。另一方面,血管顺应性下降,增加手术难度,血管闭塞处术后易发生损伤坏死,增加了再失功风险^[23]。

七、血红蛋白

尿毒症患者因全身微炎症状态、EPO分泌不足、毒素堆积、饮食欠佳等因素常出现贫血发生。杨玲和牛洪艳等研究发现,血红蛋白水平与AVF的使用寿命密切相关,血红蛋白水平过低或过高,都会增加血栓形成风险,影响AVF通畅率^[24-25]。其机制可能包括^[26]:(1)贫血时血小板计数继发性增加,促进内瘘血栓发生,进而导致AVF早期失功。(2)严重贫血导致血液涡流可损害血管内膜并且使血小板聚集,这也可能会导致AVF早期失功^[26]。(3)血红蛋白过高,导致血液黏滞度增加,容易导致血栓形成。所以过高或过低的血红蛋白均不利于内瘘手术的成功,术前应将患者血红蛋白控制在合理范围,以此减少AVF失功的风险。

八、ALB、CRP、Lp-PLA2等指标对内瘘影响

CRP可诱导血小板黏附在内皮细胞上,增加血栓形

成风险,其还可通过增加组织因子表达,使组织因子抑制物减少,进而增加血液促凝活性,促进血栓形成,而血栓形成为导致动静脉内瘘失功的常见原因^[27]。血清白蛋白(ALB)水平是反映机体营养状态的重要指标,其水平下降表示患者营养不良,血管内皮细胞修复、再生受到直接影响,易造成血管内皮下组织显露,激活凝血系统,易发生血栓,增加AVF栓塞的可能性^[28]。Lp-PLA2是临床常用的血管内皮损伤标志物,可通过抑制氧化卵磷脂活性,促进溶血卵磷脂生成,从而诱导血管炎症反应、损伤血管内皮细胞,导致血栓形成^[29]。

九、全段甲状旁腺素

血清全段甲状旁腺素(Intact Parathyroid Hormone, iPTH)是由甲状旁腺主细胞分泌的一种碱性单链多肽类激素,它的主要功能是调节体内钙和磷的代谢,使血钙水平升高,血磷水平下降。血清iPTH升高促进成骨细胞活性及增加破骨细胞数量,促使骨钙入血,减少动脉扩张性和动静脉血管顺应性,导致血管钙化,改变血管重塑过程^[30-31]。研究证明高甲状旁腺激素血症与AVF失功相关^[32]。马伟华^[33]等人发现iPTH水平过低,AVF失功的风险增加。可能与当低动力骨病出现时,血清中过量的钙磷无法通过骨代谢来缓冲,最终沉积于血管等软组织导致血管钙化形成或加重。另外术后低动力骨病患者需要术后长时间及大剂量的口服钙剂及活性维生素D来维持钙磷水平。这些因素均可导致血管钙化的进展等因素有关。

十、穿刺方法、止血压迫时间

纽扣式穿刺法与绳梯式穿刺法相比会增加血管壁损伤风险^[34],同样长时间的止血压迫会逐渐降低血管内血液流速,增加受压部位组织内皮细胞损伤、酸中毒、缺氧等不良事件发生风险,引发血管闭塞,从而导致AVF失功^[35-36]。国内一项研究^[37]通过多因素Logistic回归分析显示,透析中低血压、纽扣式穿刺法、止血压迫时间 $\geq 30\text{min}$ 、血清Lp-PLA2水平 $>1177.55\text{ng/mL}$ 、血清hs-CRP水平 $>5.65\text{mg/L}$ 均为CKD III~IV期维持性血液透析患者发生AVF失功的危险因素。

十一、透析因素

超滤量、透析低血压;低血压可使血管充盈度降低,减缓血液流速,提高血压黏稠度、凝固性,增加血栓发生风险,从而引发内瘘闭塞导致AVF失功^[38]。透析中过多的超滤量极易引起低血压,低血压导致AVF吻合口处血流量不足,影响内瘘扩张,会出现AVF成熟不良,且

易促进血栓形成,使AVF的使用时间缩短^[38]。

十二、内瘘使用时间

自体动静脉内瘘使用时间长,加大内瘘管理的难度,内瘘血管可因为局部牵拉变性或局部粘连,引起自体动静脉内瘘失功^[39]。2、动静脉平均直径。相关研究指出,动静脉内径同内瘘成熟情况存在关联,通常是内瘘直径越大表明内瘘成熟度越高,而因此发生自体动静脉内瘘失功的可能性也更高^[40]。

十三、药物

高剂量促红细胞生成素药物的使用:研究发现促红细胞生成素可以刺激血管平滑肌细胞并诱发新生内膜增生,最终导致内膜增厚和管腔狭窄^[41-42]。临床上有些患者存在促红细胞生成素抵抗,高剂量促红细胞生成素的使用可能加剧血管内膜增生,影响AVF的使用时长。

综上所述,营养不良、全身炎症状态、血糖控制差、钙磷代谢紊乱等因素均能影响AVF的使用时间,临床上应积极识别患者营养状况、炎症情况,及时干预,积极控制血压、血糖,充分透析延缓尿毒症相关并发症发生。同时将血红蛋白控制在一定范围,避免高剂量EPO的使用可减少患者血管内膜增生,延缓动静脉内瘘狭窄失功的进程。因有置管史患者中心静脉可能存在不同程度狭窄。对于近期将面临血液透析治疗的慢性肾衰竭患者加强宣教,争取在透析前建立AVF,减少使用CVC作为初次透析通路,可有效避免因中心静脉狭窄所致AVF失功的发生。应加强对血透室工作人员的培训,尽可能避免纽扣式穿刺法,对于内瘘血管穿刺困难者,建议超声定位穿刺透析,减少反复穿刺对血管造成损害。

参考文献

- [1] 欧月秀, 秦曙光, 林昌平, 等. 血液透析病人自体动静脉内瘘失功能危险因素的logistic回归分析[J]. 安徽医药, 2019, 23(1): 72-75.
- [2] Nakagomi A, Kohashi K, Morisawa T, et al. Nutritional status is associated with inflammation and predicts a poor outcome in patients with chronic heart failure[J]. J Atheroscler Thromb, 2016, 23(6): 713-727.
- [3] 刘海燕, 赵娜新, 向攀等. 营养控制状态对终末期肾病患者动静脉内瘘晚期失功的影响[J]. 中国血液净化, 2023, 22(07): 542-556.
- [4] Iba T, Levy JH. Derangement of the endothelial glyco lyxin sepsis[J]. J Thromb Haemost, 2019, 17(2): 283-

294.

[5] 陈静. 血液透析患者钙磷水平变化及与SGA、血清白蛋白、血脂水平的相关性研究[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2020, 17(3): 186-189.

[6] Phillips CM, Shivappa N, Hébert JR, et al. Dietary inflammatory index and biomarkers of lipoprotein metabolism, inflammation and glucose homeostasis in adults[J]. *Nutrients*, 2018, 10(8): 1033.

[7] Yuan Q, Wang J, Peng Z, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and incident end-stage renal disease in Chinese patients with chronic kidney disease: results from the Chinese Cohort Study of Chronic Kidney Disease (C-STRIDE)[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 86.

[8] 李季, 于忠慧, 郭继东, 等. 脑梗死患者阿司匹林二级预防效果与血栓弹力图AA抑制率的关系[J]. 中国保健营养, 2017, 27(35): 10-11.

[9] 安鑫, 王振华, 丁仕艳, 等. 采用血栓弹力图评价缺血性卒中患者规范使用阿司匹林及氯吡格雷后血小板抑制率的变化[J]. 中国医药指南, 2017, 15(33): 28-29.

[10] Maahs D, Ogden L, Dabelea D, et al. Association of glycaemia with lipids in adults with type 1 diabetes: modification by dyslipidaemia medication. *Diabetologia*, 2010, 1-8.

[11] Langn, Gudmundsdottir J, boonna, et al. Marked impairment of protease-activated receptor type 1-mediated vasodilation and fibrinolysis in cigarette smokers: smoking, thrombin, and vascular responses in vivo[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(1): 33-39.

[12] Stolicrv, Trajkovicgz, Kostic mm, et al. Factors affecting the patency of arteriovenous fistulas for hemodialysis: Single center experience[J]. *Hemodial Int*, 2018, 22(3): 328-334.

[13] Gameiro, Ibeas. Factors affecting arteriovenous fistula dysfunction: a narrative review[J]. *J Vasc Access*, 2020, 21(2): 134-147.

[14] Smith, Gohil, Chetter. Factors affecting the patency of arteriovenous fistulas for dialysis access[J]. *J Vasc Surg*, 2012, 55(3): 849-855.

[15] 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, 2019, 18(06).

[16] Thomas D. Venous thrombogenesis[J]. *Br Med*

Bull, 1994, 50: 803-812.

[17] 贺晓婷, 张文等. 临时中心静脉置管对自体动静脉内瘘长期生存率的影响[J]. 中国血液净化, 2023, 22(01): 56-72.

[18] 王爽, 毛英丽, 孙秀梅, 等. 维持性血液透析患者自体动静脉内瘘失功的影响因素[J]. 中国医药, 2020, 15(3): 423-426.

[19] Chen T C, Wang C Y, Hsu C Y, et al. Free p-cresol sulfate is associated with survival and function of vascular access in chronic hemodialysis patients[J]. *Kidney & Blood Pressure Research*, 2012, 35(6): 583-588.

[20] Brahmbhatt A, Misra S. The Biology of Hemodialysis Vascular Access Failure[J]. *Seminars in Interventional Radiology*, 2016, 33(1): 15-20.

[21] 王明哲, 杨枫, 于秀峙. 血液透析患者动静脉内瘘晚期失功的临床分析[J]. 福建医药杂志, 2013, 35(2): 16-18.

[22] Gardezi A, Karim M, Rosenberg J, et al. Markers of mineral metabolism and vascular access complications: the Choices for Healthy Outcomes in Caring for ESRD(CHOICE) study[J]. *Hemodial Int*, 2020, 24(1): 43-51. DOI: 10.1111/hdi.12798.

[23] Tatum PS, Anderson E, Kravtsova A, et al. Rapid cognitive decline secondary to CSF venous fistula with postoperative rebound intracranial hypertension and a hyperintense paraspinal vein sign seen retrospectively[J]. *Mil Med*, 2021, 186(1/2): e265-e269. DOI: 10.1093/milmed/usaa204.

[24] 杨玲, 刘斌, 于俊超, 等. 维持性血液透析患者自体动静脉内瘘血栓影响因素观察[J]. 临床肾脏病杂志, 2016, 16(2): 96-99.

[25] 牛洪艳, 刘金凤, 杨凤妹, 等. 血液透析患者动静脉内瘘晚期失功影响因素的分析[J]. 中国血液净化, 2016, 15(9): 498-500.

[26] Khavanin ZM, Gholipour F, Hadipour R. The effect of hemoglobin level on arteriovenous fistula survival in Iranian hemodialysis patients. *Journal of Vascular Access*, 2008, 9(2): 133.

[27] 陈靖. 维持性血液透析患者自体动静脉内瘘失功的影响因素研究[J]. 健康大视野, 2019, 28(13): 22-23.

[28] 韦玲, 方立明, 胡泳, 等. 血液透析患者动静脉

脉内瘘闭塞的危险因素及干预措施[J].临床内科杂志, 2018, 35(11): 747-748.

[29]叶美玲, 丁新国, 陈志松, 等.维持性血液透析患者血清脂蛋白相关磷脂酶A2、细胞间黏附因子1与其发生自体动静脉内瘘失功的关系研究[J].临床合理用药杂志, 2021, 14(33): 18-21.

[30]周瑀, 王鹏军, 吴红燕, 等.血清甲状旁腺激素水平对血液透析患者动静脉内瘘血管损伤的影响[J].全科医学临床与教育, 2019, 17(10): 924-925, 931.

[31]肖有文, 潘红霞, 鲍永强, 等.血液透析患者动静脉内瘘血管壁改变与钙磷代谢的相关性研究[J].西部医学, 2017, 29(2): 226-229.

[32]汪朋瑞, 陈华茜, 杨涛等.血清全段甲状旁腺激素水平对自体动静脉内瘘成熟的影响[J].2020(12)3: 220-225.

[33]马伟华, 杜书同, 白伟伟等.尿毒症患者甲状旁腺切除术后动静脉内瘘失功的危险因素研究[J].中国中西医结合肾病杂志, 2024, 25(2): 162-164.

[34]张爽.动静脉内瘘维持血液透析治疗中锐针绳梯穿刺法和钝针扣眼穿刺法的应用效果对比[J].吉林医学, 2022, 43(5): 1417-1418.

[35]李红, 杨娴, 章春艳.糖尿病肾病血液透析患者AVF失功的危险因素分析[J].中国医学创新, 2022, 19(12): 168-171.

[36]张宇涵, 彭宇, 蒲丛珊, 等.自体动静脉内瘘血栓危险因素及预防策略研究进展[J].护理研究, 2021, 35(15): 2698-2701.

[37]刘如静, 李荣.慢性肾脏病Ⅲ~Ⅳ期维持性血液透析患者发生动静脉内瘘失功的影响因素[J].中国民康医学, 2023, 35(5): 17-20.

[38]王汝娟.维持性血液透析患者自体动静脉内瘘失功的危险因素分析及预防对策[J].护理实践与研究, 2020, 17(13): 24-26.

[39]田淋, 蔡明玉, 唐利.维持性血液透析患者自体动静脉内瘘术后早期失功影响因素的调查研究[J].护理实践与研究, 2019, 16(23): 15-17.

[40]王爽, 毛英丽, 孙秀梅, 等.维持性血液透析患者自体动静脉内瘘失功的影响因素[J].中国医药, 2020, 15(3): 423-426.

[41]Akimoto T, Kusanoe F, Fujita N, et al. Erythropoietin modulates angiotensin II- or noradrenaline-induced Ca^{2+} mobilization in cultured rat vascular smooth-muscle cells[J]. Nephrol Dial Transplant, 2001, 16(3): 491-499.

[42]Janmaat ML, Heerkens JLT, DeBruinam, et al. Erythropoietin accelerates smooth muscle cell-rich vascular lesion formation in mice through endothelial cell activation involving enhanced PDGF BB release[J]. Blood, 2010, 115(7): 1453-1460.