·综 述·

自体动静脉内瘘内膜增生的研究进展

王秀莲,焦军东*
(哈尔滨医科大学附属第二医院肾内科,哈尔滨 150086)

【摘 要】 血管通路是血液透析患者的生命线,而自体动静脉内瘘(AVF)建立后发生血管重构,其中一部分患者的AVF在血管重构过程中可发生狭窄以致血管通路功能不良,使得透析不充分或失败。AVF狭窄机制中内膜增生是其主要的组织病理学因素,而炎症、尿毒症、低氧状态、剪切应力、血栓是内膜增生的生物学机制。本文综述了内膜增生的细胞来源,因血流动力学变化而产生的不同模式剪切应力中炎症反应、炎症介质表达和氧化应激等对内膜增生的影响,有望提出针对内膜增生的靶点治疗模式。

【关键词】 自体动静脉内瘘;内瘘狭窄;内膜增生;靶点治疗
【中图分类号】 R318.16 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.06.112

Research progress of intimal hyperplasia in autogenous arteriovenous fistula

WANG Xiu-Lian, JIAO Jun-Dong*
(Department of Nephrology, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

【Abstract】 Vascular access is the lifeblood of hemodialysis patients. Vascular remodeling develops after establishment of autogenous arteriovenous fistula (AVF), but some patients may have AVF stenosis in the vascular remodeling process, which then leads to access dysfunction and thus inadequate dialysis or failure in dialysis. Studies on the mechanism indicate that intimal hyperplasia is one of main pathological factors for AVF stenosis, while inflammation, uremia, hypoxia, shear stress and thrombus are the biological mechanism for intimal hyperplasia. In this paper, we reviewed the cell sources of intimal hyperplasia and the effects of inflammatory responses, inflammatory mediators and oxidative stress under different shear stresses produced by hemodynamic changes on intimal hyperplasia, and expected to bring forward new targets for the treatment of intimal hyperplasia.

【Key words】 autogenous arteriovenous fistula; fistula stenosis; intimal hyperplasia; target treatment

Corresponding author: *JIAO Jun-Dong*, *E-mail*: *jiaojundong@yahoo.com.cn*

自体动静脉内瘘(arteriovenous fistula,AVF)是终末期肾脏病患者进行维持性血液透析治疗时的血管通路,2008年美国国立卫生研究院透析联盟进行的一个大型随机对照试验结果表明,建立AVF 4~5个月后,60%需要维持性血液透析的患者因血管通路功能不良不能继续透析或透析不充分[1]。也有研究表明,AVF建立2年后通畅率为65%,4年后通畅率仅为48%[2]。吻合口处静脉段狭窄是AVF功能不良的主要原因,内膜增生是其狭窄的主要病理学特征。

1 自体AVF血管重构

AVF建立后静脉需要适应血流动力学及血管腔压力的变化,这种结构适应性改变称作血管重构。血管重构使AVF吻合处产生一个高顺应性、低阻力的回路,血液从动脉流入静脉时血流突然增加及产生的壁面剪切应力(wall shear stress,WSS)可产生血管扩张反应,这一反应通过一氧化氮(nitric oxide,NO)和活化的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases,MMPs)介导,促进血液流入静脉,使WSS达到基线水平[3]。适当上调MMPs水平可使血管支架的基质降解和重组,导致管腔扩张[4]。血管重构成功可使WSS达到正常水平,有助于维持管腔直径[5],这是AVF构建成功的一个关键标志。

2 自体AVF狭窄的原因

2.1 自身原因及技术条件

因糖尿病、高血压等疾病引起的尿毒症患者血

收稿日期:2016-12-29;修回日期:2017-01-11
通信作者:焦军东,E-mail:jiaojundong@yahoo.com.cn

管自身条件差,存在血管硬化、外周血管病变、内皮细胞功能氧化损伤,很容易造成 AVF 狭窄[6]。手术操作中血管的选择、手术切口位置、血管缝合技术、反复碰触血管内膜引起内膜损伤等也会影响 AVF 的成熟而使管腔狭窄。年龄、性别、吸烟、血压等是 AVF 狭窄因素,如女性较男性的血管直径小,AVF 不易成熟[7]。过早使用 AVF,血管重构不成熟,也易造成 AVF 狭窄。

2.2 内膜增生

近年研究表明炎症、尿毒症、氧化应激、WSS 是 AVF 内膜增生的生物学机制,这些机制相互作用,通过相关细胞因子的瀑布效应及可能的表观遗传学改变共同引起血管通路功能不良。

2.2.1 内膜增生的细胞来源 Evanko 等[8]认为血管平滑肌细胞是导致 AVF 内膜增生最主要的细胞来源。AVF 建立后,由于血流动力学发生变化,导致吻合口处内皮细胞损伤,激活下游信号传导通路而生成各种生长因子,它们通过与平滑肌细胞表面的受体结合,使调控下游的目的基因表达,从而促进平滑肌细胞异常增殖和迁移、细胞外基质(extracellular matrix,ECM)合成,ECM 可连接血管平滑肌细胞,控制细胞增殖、迁移和分化,使血管内膜增生[9]。研究表明阻断 Notch 信号通路可抑制平滑肌细胞增殖,减少内膜增生[10]。

也有研究表明,内膜增生细胞可能来自相邻动脉。Liang 等[11]在小鼠 AVF 模型(颈动脉与颈内静脉端端吻合)中,将颈动脉的平滑肌细胞用绿色荧光蛋白做标记,颈内静脉的平滑肌细胞不做标记,以确定狭窄的平滑肌细胞来源。近一半的颈内静脉内膜细胞中绿色荧光蛋白阳性,提示颈动脉的平滑肌细胞迁移至颈内静脉处。

2.2.2 WSS WSS 是血流施加于血管壁的摩擦力[12],可在一个生理范围波动。AVF 吻合处所形成的不同 WSS 模式对内膜增生可产生不同的影响。作用于血管内皮细胞的 WSS 模式可影响内皮细胞的活化、结构、功能及内膜增生的发展。研究表明,内皮细胞暴露于单向脉动流 WSS 时,可以下调炎症、氧化、凋亡基因的表达。Franzoni 等[13]通过 AVF 的体外循环研究,发现单向脉动流 WSS 模型使多功能转录因子 Kruppel 样因子(Kruppel-like factors-2,KLF-2)显著表达,KLF-2 可多途径调节内皮细胞功能,使内皮细胞处于功能性静止状态,具有血管保护作用。应用摆动脉动流模型中产生的低振荡 WSS 可诱导炎症、氧化、凋亡介质的表达[14], KLF-2 表达不会增加,但单核细胞趋化蛋白 - 1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)和白细胞介素 - 8(interleukin-8,IL-8)的表达增加。IL-8 可趋化单核细胞及中性粒细胞到达炎症部位,加重局部炎症。MCP-1 作为一种炎症介质,可调节单核细胞和巨噬细胞的趋化作用,活化血管内皮细胞,使平滑肌细胞增殖。在 MCP-1 基因敲除的小鼠中建立 AVF,内瘘直径明显增加,血管内膜增生减少[15]。

2.2.3 炎症反应 AVF 手术导致的局部创伤,可使巨噬细胞、淋巴细胞浸润,通过细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)及 p38 有丝分裂原激活蛋白激酶(p38 mitogen activated protein kinase,MAPK)信号传导途径上调血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)、IL-8 和 MCP-1 的表达,驱动炎症细胞向局部血管内膜聚集,并促进血管中膜和内膜细胞增生[16]。VEGF 作为白细胞的趋化因子,可促进局部炎症反应,VEGF 受体 1 可激活酪氨酸激酶,促进血管内皮细胞生长,并趋化巨噬细胞到炎症部位;VEGF 受体 2 在血管系统高度表达,可促进血管内皮细胞增殖及分化,并通过 ERK 信号传导途径促进血管平滑肌细胞增殖,已有研究表明阻断蛋白激酶 B(protein kinase B,PKB)信号途径能部分抑制静脉平滑肌细胞增殖[17]。Brahmbhatt 等[18]建立小鼠 AVF 模型,通过氯膦酸二钠使单核细胞系统耗竭,减少血循环中的单核细胞后 AVF 血管重构得到改善,说明单核细胞参与内膜增生。单核细胞可上调转化生长因子 - β1(transforming growth factor-β1,TGF-β1)的表达,促进 ECM 合成、动脉粥样硬化及血栓形成,加重内膜增生。终末期肾脏病患者尿毒症本身可引起全身炎症反应,近期研究表明尿毒症患者 AVF 增生内膜中 IL-6、TGF-β1 和肿瘤坏死因子 - α(TNF-α)表达水平明显升高[19]。局部及全身炎症反应均对内膜增生发展起重要作用。

2.2.4 氧化应激 AVF 手术使血管内皮损伤及血流动力学改变,可致氧化应激反应,减少超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和血红素氧合酶(heme oxygenase-1, HO-1),使得超氧化物阴离子、硝基酪氨酸和过氧亚硝基在 AVF 血管内皮及平滑肌细胞堆积[20]。SOD 是生物体内重要的抗氧化酶,是体内清除自由基的首要物质。硝基酪氨酸、过氧亚硝基可上调 MMPs 的表达,MMPs 中的 MMP9 可降解 ECM,使细胞迁移能力增强,广泛参与血管平滑肌细胞的表型转化、增殖和迁移等过程[21]。李泽争等[22]发现 AVF 患者增生内膜中 MMP9 表达水平明显提高,提示在维持性血液透析患者血管内膜增

生进程中,MMP9 在降解细胞外基质中起主要作用,加速内膜增生的进程。

3 治疗方式

3.1 手术调整吻合口角度

采用计算机辅助外科手术优化 AVF 的几何结构,调整动静脉吻合的角度可减少低振荡 WSS。近期的一种吻合口连接装置可以将动静脉吻合角度控制到30°~45°,对调节 WSS 分布、促进 AVF 通路的通畅有帮助[23]。

3.2 基因治疗

HO 中的 HO-1 是抗氧化代谢中的一种关键酶,具有抗氧化、抗凋亡、调节细胞增殖的作用。AVF 建立后,HO-1 通过下调 MCP-1 表达水平在适应血管血流动力学损伤方面起着至关重要的作用。在病理性 WSS 状态下,HO-1 还提供血管保护作用。在 HO-1 基因敲除小鼠身上建立 AVF,静脉内膜大量增生,MCP-1、MMP-2 和 MMP-9 表达水平显著提高[24]。通过腺病毒相关基因传递可使 HO-1 表达上调,提高 AVF 血流量,降低静脉壁的厚度[25]。局部增加 HO-1,抑制 MCP-1 激活途径,有可能为潜在的药物治疗靶点。

3.3 全身用药

Skartsis 等[26]证实酪氨酸激酶受体蛋白 c-kit 在内膜增生中起重要作用。c-kit 被认为是干细胞的识别标志,应用 c-kit 阻断剂——甲磺酸伊马替尼(格列卫)和一个特定的短发夹 RNA 可预防静脉端内膜增生,其中短发夹 RNA 可阻止干细胞因子产生。

也有实验研究表明,在建立 AVF 之前,应用贝伐单抗治疗,可降低组织中 VEGF-A 的活性,抑制成纤维细胞及平滑肌细胞增生,从而预防静脉狭窄的形成[27]。另外,脂肪来源的间充质干细胞可减少 AVF 中静脉狭窄的形成,此发现已被提出用于临床试验[28]。

一项小规模的实验研究表明,骨化三醇可作用于血管外膜,通过抑制即刻早期基因(immediate early geneX-1,IEX-1)减少静脉狭窄形成。类似结果也在 IEX-1 基因敲除小鼠 AVF 模型中被观察到[29]。Janardhanan等[30]给予 AVF 小鼠模型辛伐他汀治疗,进而评估辛伐他汀在 AVF 血管重构中的效果,结果发现辛伐他汀可通过抑制 MMP-9、MMP-2 和血管内皮生长因子(VEGF-A)的表达,减少血管平滑肌细胞活化、增殖、迁移、内膜增生和增加 AVF 管腔直径。

3.4 靶向药物输送

在研究治疗方法时,药物输送系统至关重要,血管通路功能不良主要是由于吻合口部位的局部血管损伤。最近,Lim 等[31]发明了一种新型给药系统,该系统应用纳米技术使药物、气体和分子黏附在一起(比如胰岛素、胰岛细胞、一氧化氮);同时使用仿生杂交纳米技术,可以控制药物的释放。将该技术应用于心血管系统,可以控制局部释放的药物浓度,使动静脉吻合口处达到足够高的血药浓度。

4 总 结

近年来关于 AVF 血管通路功能不良的研究机制已取得实质性进展,但机制尚未完全清楚。目前应用他汀类、骨化三醇等药物或基因治疗、干预炎症状态与特异性阻断病理性因子及其信号途径等仍处于尝试阶段,需要更多的动物实验及临床试验来证实,并为其药物靶向治疗提供理论基础,以造福维持性血液透析患者,提高他们的生存质量。

【参考文献】

[1] Dember LM, Beck GJ, Allon M, *et al*. Effect of clopidogrel on early failure of arteriovenous fistulas for hemodialysis: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2008, 299(18): 2164-2171. DOI: 10.1001/jama.299.18.2164.

[2] Kazemzadeh GH, Modaghegh MHS, Ravari H, *et al*. Primary patency rate of native AV fistula: long term follow up[J]. Int J Clin Exp Med, 2012, 5(2): 173-178.

[3] Chan CY, Chen YS, Ma MC, *et al*. Remodeling of experimental arteriovenous fistula with increased matrix metalloproteinase expression in rats[J]. J Vasc Surg, 2007, 45(4): 804-811. DOI: 10.1016/j.jvs.2006.12.063.

[4] Chang CJ, Chen CC, Hsu LA, *et al*. Degradation of the internal elastic laminae in vein grafts of rats with aortocaval fistulae: potential impact on graft vasculopathy[J]. Am J Pathol, 2009, 174(5): 1837-1846. DOI: 10.2353/ajpath.2009.080795.

[5] Dammers R, Tordoir JH, Kooman JP, *et al*. The effect of flow changes on the arterial system proximal to an arteriovenous fistula for hemodialysis[J]. Ultrasound Med Biol, 2005, 31(10): 1327-1333. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2005.03.017.

[6] Bahadi A, Hamzi MA, Farouki MR, *et al*. Predictors of early vascular-access failure in patients on hemodialysis[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2012, 23(1): 83-87.

[7] Goodkin DA, Pisoni RL, Locatelli F, *et al*. Hemodialysis vascular access training and practices are key to improved access outcomes[J]. Am J Kidney Dis, 2010, 56(6): 1032-1042. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.08.010.

[8] Evanko SP, Potter-Perigo S, Petty LJ, *et al*. Hyaluronan controls the deposition of fibronectin and collagen and modulates TGF-β1 induction of lung myofibroblasts[J]. Matrix Biol, 2015, 42: 74-92. DOI: 10.1016/j.matbio.2014.12.001.

[9] Lee T, Somarathna M, Hura A, *et al*. Natural history of venous

morphologic changes in dialysis access stenosis[J]. J Vasc Access, 2014, 15(4): 298-305. DOI:10.5301/jva.5000212.

[10] Wang Y, Liang A, Luo J, *et al*. Blocking Notch in endothelial cells prevents arteriovenous fistula failure despite CKD[J]. J Am Soc Nephrol, 2014, 25(4): 773-783. DOI: 10.1681/ASN.2013050490.

[11] Liang M, Wang Y, Liang A, *et al*. Migration of smooth muscle cells from the arterial anastomosis of arteriovenous fistulas requires Notch activation to form neointima[J]. Kidney Int, 2015, 88(3): 490-502. DOI: 10.1038/ki.2015.73.

[12] Achneck HE, Sileshi B, Li M. Surgical aspect and biological consideration of arteriovenous fistula placement[J]. Semin Dial, 2010, 23(1): 25-33. DOI: 10.1111/j.1525-139X.2009.00651.x.

[13] Franzoni M, Cattaneo I, Longaretti L, *et al*. Endothelial cell activation by hemodynamic shear stress derived from arteriovenous fistula for hemodialysis access[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2016, 310(1): H49-H59. DOI: 10.1152/ajpheart.00098.2015.

[14] Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, *et al*. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 49(25): 2379-2393. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.02.059.

[15] 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. DOI: 10.1681/ASN.2010040373.

[16] Wasse H, Huang R, Naqvi N, *et al*. Inflammation, oxidation and venous neointimal hyperplasia precede vascular injury from AVF creation in CKD patients[J]. J Vasc Access, 2012, 13(2): 168-174. DOI: 10.5301/jva.5000024.

[17] Asare Y, Schmitt M, Bernhagen J. The vascular biology of macrophage migration inhibitory factor(MIF): expression and effects in inflammation, atherogenesis and angiogenesis[J]. Thromb Haemos, 2013, 109(3): 391-398. DOI: 10.1160/TH12-11-0831.

[18] Brahmbhatt A, Remuzzi A, Franzoni M, *et al*. The molecular mechanisms of hemodialysis vascular access failure[J]. Kidney Int, 2016, 89(2): 303-316. DOI: 10.1016/j.kint.2015.12.019.

[19] 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-F1607. DOI: 10.1152/ajprenal.00449.2012.

[20] Huusko J, Merentie M, Dijkstra MH, *et al*. The effects of VEGF-R1 and VEGF-R2 ligands on angiogenic responses and left ventricular function in mice[J]. Cardiovasc Res, 2010, 86(1): 122-130. DOI:10.1093/cvr/cvp382.

[21] Wagsäter D, Zhu CY, Björkegren J, *et al*. MMP-2 and MMP-9 are prominent matrix. metalloproteinases during atherosclerosis development in the Ldlr(-/-)Apob(100/100) mouse[J]. Int J Mol Med, 2011, 28(2): 247-253. DOI: 10.3892/ijmm.2011.693.

[22] 李泽争, 王 葳, 陆 石, 等. 维持性血液透析患者自体动静脉内瘘血管内膜增生的机制研究[J]. 中国血液净化, 2016, 15(6): 330-334. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2016.06.004.
Li ZZ, Wang W, Lu S, *et al*. The mechanism of neointimal hyperplasia in autologous internal arteriovenous fistula in maintenance hemodialysis patients[J]. Chin J Blood Purif, 2016, 15(6): 330-334. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2016.06.004.

[23] Bharat A, Jaenicke M, Shenoy S. A novel technique of vascular anastomosis to prevent juxta-anastomotic stenosis following arteriovenous fistula creation[J]. J Vasc Surg, 2012, 55(1): 274-280. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.07.090.

[24] Kang L, Hillestad ML, Grande JP, *et al*. Induction and functional significance of the heme oxygenase system in pathologyical shear stress *in vivo*[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2015, 308(11): H1402-H1413. DOI: 10.1152/ajpheart.00882.2014.

[25] Kang L, Grande JP, Hillestad ML, *et al*. A new model of an arteriovenous fistula in chronic kidney disease in the mouse: beneficial effects of upregulated heme oxygenase-1[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2016, 310(6): F466-F476. DOI: 10.1152/ajprenal.00288.2015.

[26] Skartsis N, Martinez L, Duque JC, *et al*. C-kit signaling determines neointimal hyperplasia in arteriovenous fistulae[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2014, 307(9): F1095-F1104. DOI: 10.1152/ajprenal.00292.2014.

[27] Yang B, Janardhanan R, Vohra P, *et al*. Adventitial transduction of lentivirus-shRNA-VEGF-A in arteriovenous fistula reduces venous stenosis formation[J]. Kidney Int, 2014, 85(2): 289-306. DOI: 10.1152/ajprenal.00292.2014.

[28] Yang B, Brahmbhatt A, NievesTorres E, *et al*. Tracking and therapeutic value of human adipose derived mesenchymal stem cell transplantation in reducing venous neointimal hyperplasia associated with arteriovenous fistula[J]. Radiology, 2016, 279(2): 513-522. DOI:10.1148/radiol.2015150947.

[29] Sato T, Iwasaki Y, Kikkawa Y, *et al*. An efficacy of intensive vitamin D delivery to neointimal hyperplasia in recurrent vascular access stenosis[J]. J Vasc Access, 2016, 17(1): 72-77. DOI:10.5301/jva.5000469.

[30] Janardhanan R, Yang B, Vohra P, *et al*. Simvastatin reduces venous stenosis formation in a murine hemodialysis vascular access model[J]. Kidney Int, 2013, 84(2): 338-352. DOI: 10.1038/ki.2013.112.

[31] Lim DJ, Andukuri A, Vines JB, *et al*. Enhanced MIN-6 beta cell survival and function on a nitric oxide-releasing peptide amphiphile nanomatrix[J]. Int J Nanomedicine, 2014, 9(Suppl 1): 13-21. DOI:10.2147/IJN.S50873.

(编辑: 王彩霞)