

慢性肾脏病患者造瘘术前凝血 - 纤溶系统功能及其对内瘘通畅性的预测价值研究

王孟格, 米永华*

重庆医科大学附属永川医院检验科, 重庆

收稿日期: 2025年12月29日; 录用日期: 2026年1月23日; 发布日期: 2026年2月2日

摘 要

慢性肾脏病患者造瘘术前常伴有凝血 - 纤溶系统功能紊乱, 这可能导致术后动静脉内瘘功能障碍。本文系统分析了尿毒症毒素、炎症反应和内皮间质转化等病理生理机制对凝血 - 纤溶平衡的影响, 并评估了常规凝血指标、血栓弹力图及特异性分子标志物在预测内瘘功能方面的应用潜力。此外, 多组学技术与人工智能预测模型的引入显著提升了风险评估的准确性, 为个体化抗凝治疗策略的制定提供了新思路。结论表明, 术前全面评估凝血 - 纤溶功能对改善内瘘长期通畅性具有重要的临床意义。

关键词

慢性肾脏病, 动静脉内瘘, 凝血, 纤溶

Study on the Preoperative Coagulation-Fibrinolysis Function in Patients with Chronic Kidney Disease before Fistula Creation and Its Predictive Value for Fistula Patency

Mengge Wang, Yonghua Mi*

Department of Clinical Laboratory, The Affiliated Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: December 29, 2025; accepted: January 23, 2026; published: February 2, 2026

*通讯作者。

文章引用: 王孟格, 米永华. 慢性肾脏病患者造瘘术前凝血-纤溶系统功能及其对内瘘通畅性的预测价值研究[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 576-585. DOI: 10.12677/acm.2026.162426

Abstract

Patients with chronic kidney disease often present with coagulation-fibrinolysis system dysfunction before fistula creation, which may contribute to postoperative arteriovenous fistula (AVF) dysfunction. This review systematically analyzes the impact of pathophysiological mechanisms—such as uremic toxins, inflammatory responses, and endothelial-mesenchymal transition—on the coagulation-fibrinolysis balance. It also evaluates the potential of conventional coagulation parameters, thromboelastography, and specific molecular biomarkers in predicting AVF outcomes. Furthermore, the integration of multi-omics technologies and artificial intelligence-based predictive models has significantly improved the accuracy of risk assessment, offering novel insights for developing individualized anticoagulation strategies. In conclusion, a comprehensive preoperative evaluation of coagulation-fibrinolysis function holds substantial clinical significance for enhancing the long-term patency of AVFs.

Keywords

Chronic Kidney Disease, Arteriovenous Fistula, Coagulation, Fibrinolysis

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 背景

慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)给全球带来了巨大的负担:全球大约 10%的成年人受到其影响,每年导致约 120 万人死亡[1] [2]。自体动静脉内瘘(arteriovenous fistula, AVF)是终末期肾病患者透析的血管通路,也是生命线,然而血栓形成等原因造成的 AVF 失功严重影响其临床可用性。传统上,AVF 功能障碍多归因于手术技术或血管结构因素,但越来越多的证据表明,术前三已存在的凝血与纤溶系统功能紊乱可能是预测内瘘通畅性的关键生物学基础[3]。

AVF 血栓形成和内膜增生是导致其功能障碍的主要原因[4] [5]。凝血因子 VIII 水平升高作为 CKD 患者高凝状态的标志之一,也被证实与静脉血栓栓塞风险增加相关,这提示其可能也在血管通路血栓形成中发挥作用[6]。早在血液透析治疗开展初期,研究就发现尿毒症患者存在凝血时间延长等异常[7]。后续对维持性血液透析患者的评估也证实,其血液凝固-纤溶系统功能存在显著改变[8]。这些异常与动脉粥样硬化性病变并存,共同构成了透析患者的高心血管风险背景[9]。

CKD 患者普遍存在凝血与纤溶系统的功能紊乱,这种紊乱状态构成了一个复杂的“血栓-出血”矛盾体,显著增加了患者发生血栓性和出血性并发症的风险[10]。这种失衡是尿毒症毒素蓄积、内皮功能障碍、慢性炎症以及血小板功能异常等多重病理生理机制共同作用的结果[11]。例如,CKD 患者常见的维生素 K 代谢异常不仅影响凝血因子 II、VII、IX、X 的羧化与活化,导致其功能下降,也与血管钙化进程密切相关,进一步加剧了心血管风险[12]。在 CKD 患者中,血小板不仅有止血的功能,而且还有调节炎症的作用,与动脉粥样硬化和糖尿病有关系[13]。作为 CKD 核心特征的慢性炎症,能够通过激活凝血系统并抑制纤溶活性,将止血系统与动脉粥样硬化等血管病变紧密联系起来[14]。动脉粥样硬化本身就是一个涉及脂质沉积、炎症反应和血栓形成的动态过程,其中凝血系统的激活扮演了关键角色[15]。这一病理

生物学机制在全身血管系统中是相通的,也必然会影响到作为血管通路的内瘘的生物学命运[16]。具体而言,手术造成的血管损伤会暴露内皮下基质,激活血小板和凝血级联反应,形成临时性止血栓。在功能正常的个体中,这一过程会随着组织修复和纤溶系统的激活而得到精确调控并逐渐消退。然而,在已存在高凝状态和纤溶受损的CKD患者中,这种血栓形成反应可能过度且持续,导致早期吻合口血栓形成。持续的血栓形成与炎症反应会刺激血管平滑肌细胞增殖和迁移,促进新生内膜增生,最终导致内瘘狭窄[17]。

高龄、糖尿病、心血管疾病等多种风险因素与内瘘功能障碍相关[18][19],但是这些临床特征背后的共同病理生理通路,如高凝状态和纤溶受损,尚未在术前评估中得到充分量化与应用。对于老年透析患者这一特殊群体,尽管自体动静脉内瘘仍被推荐为首选,但其成熟失败和失功的风险更高[20][21],更凸显了术前识别可干预的生物学风险因素(如凝血异常)的紧迫性。因此,系统性评估CKD患者造瘘术前的凝血-纤溶功能,不仅有助于揭示AVF失能的病理生理机制,更可为个体化干预提供理论依据。本研究旨在综述术前凝血-纤溶系统功能在内瘘通畅性评估中的价值,为血管通路的精准管理与有序再生提供关键依据。

2. CKD 患者凝血 - 纤溶系统的病理生理学基础

CKD 患者造瘘术前凝血 - 纤溶系统的病理生理机制呈现出高度复杂性与网络化特征,涉及尿毒症毒素积累、慢性炎症免疫激活及血管生物学重塑等多维交互作用,超越了单一因子或通路的传统认知。

尿毒症毒素不仅直接损伤血管内皮细胞,还能通过诱导并加剧前述的慢性低度炎症状态、氧化应激及代谢紊乱,对凝血与纤溶平衡产生多维度、深层次的影响。尿毒症毒素根据其分子量和蛋白结合特性可分为小分子水溶性毒素、中分子毒素和大分子毒素,它们通过不同机制干扰凝血 - 纤溶系统,如表 1 所示。小分子毒素如尿素和肌酐本身毒性相对较低,但其蓄积水平常与中分子毒素的积累相关,后者对凝血系统的影响更为显著。例如,晚期糖基化终末产物和同型半胱氨酸等毒素能够直接损伤血管内皮,破坏其抗凝和纤溶活性表面。内皮细胞受损后,其表面表达的组织因子(tissue factor, TF)增加,同时血栓调节蛋白和内皮蛋白 C 受体表达下调,导致凝血酶生成增强而抗凝的蛋白 C 系统活性减弱[22]。此外,受损内皮释放的血管性血友病因子增多,并减少一氧化氮和前列环素的合成,进一步促进血小板活化和粘附。

Table 1. Major types of uremic toxins and their mechanisms of impact on the coagulation-fibrinolysis system
表 1. 主要尿毒症毒素类型及其对凝血 - 纤溶系统的影响机制

毒素类别	代表性物质	主要作用机制	对凝血 - 纤溶系统的影响
小分子水溶性毒素	尿素、肌酐	间接反映毒素负荷,与中分子毒素积累相关;可能影响血小板功能[22]	促进高凝倾向,与出血风险增加并存
中分子毒素	β 2-微球蛋白、甲状旁腺激素、晚期糖基化终末产物	诱导内皮损伤与功能障碍;激活单核/巨噬细胞,促进炎症因子释放;刺激平滑肌细胞增殖[22][23]	增强凝血活性,抑制纤溶功能,促进血管钙化与狭窄
蛋白结合类毒素	硫酸吡啶酚、硫酸对甲酚、同型半胱氨酸	诱导氧化应激;抑制内皮一氧化氮合酶;干扰血小板功能[22]	导致内皮依赖性血管舒张障碍,促进血栓形成

高磷血症作为CKD常见的代谢紊乱,其本身即是一种“毒素”状态,对AVF的预后有独特而重要的影响。近期研究揭示了高磷血症通过诱导 β -位点淀粉样前体蛋白裂解酶2(beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme 2, BACE2)表达,导致局部淋巴管网络生成异常的新机制[23]。异常的淋巴管结构不仅无法有效引流组织液和炎症细胞,反而会加剧AVF手术局部的炎症反应。这种持续存在的炎症微环境是激活凝血系统、促进血管内膜增生和最终导致AVF失功的关键因素。因此,尿毒症毒素(如磷)对凝

血-纤溶系统的影响超越了传统的血液内环境, 延伸至局部血管及淋巴管的重塑过程。

除了对血管内皮的直接作用, 尿毒症毒素还能通过影响血细胞成分来扰乱凝血平衡。毒素环境可导致血小板功能出现复杂变化, 一方面部分毒素抑制血小板聚集功能, 增加出血风险; 另一方面, 由毒素诱导的内皮损伤和炎症状态又持续激活血小板, 使其处于高反应状态, 易于在受损的血管壁处粘附、聚集, 启动血栓形成。同时, 单核细胞在尿毒症毒素刺激下, 其表面组织因子表达上调, 成为血液循环中促凝活性的重要来源。纤溶系统同样受到抑制, 主要表现为血浆纤溶酶原激活物抑制剂-1 水平升高, 导致组织型纤溶酶原激活物活性受抑, 纤维蛋白降解能力下降[22]。这种凝血增强与纤溶抑制的双重作用, 共同构成了 CKD 患者易于形成血栓的病理基础, 对 AVF 术后的早期血栓形成和后期狭窄具有明确的预测价值。

CKD 患者普遍存在的慢性低度炎症状态是驱动凝血-纤溶系统失衡的核心病理生理机制之一。这种炎症状态并非孤立存在, 而是与免疫细胞的异常活化、功能失调及向血管壁的募集密切相关, 共同构成了一个复杂的“免疫-凝血-内皮”交互网络, 深刻影响着血管通路 AVF 的建立与长期通畅性[24]。肾脏损伤释放的损伤相关分子模式和尿毒症毒素持续激活固有免疫细胞, 特别是单核/巨噬细胞和中性粒细胞, 导致其产生大量的促炎细胞因子, 如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 和白细胞介素-6 (IL-6) [24]。这些细胞因子不仅直接损伤血管内皮, 还能上调内皮细胞和单核细胞表面的 TF 表达, 从而强烈启动外源性凝血途径。同时, 活化的中性粒细胞释放的中性粒细胞胞外诱捕网提供了富含组蛋白和 DNA 的促凝支架, 能有效捕获血小板、红细胞并局部浓缩凝血因子, 显著增强血栓形成能力。这种由固有免疫驱动的促凝状态, 为 AVF 术后早期血栓形成奠定了病理基础。

适应性免疫系统, 特别是 T 淋巴细胞亚群的失衡, 进一步加剧了凝血紊乱和血管损伤, 如表 2 所示。在 CKD 的炎症微环境下, 效应 T 细胞(如 Th1 和 Th17 细胞)过度活化, 分泌干扰素- γ 、白细胞介素-17 (IL-17) 等促炎因子, 协同固有免疫反应, 促进血管壁的炎症浸润和内膜增生[25]。与之相对, 具有免疫抑制和维持耐受功能的调节性 T 细胞在 CKD 患者中常出现数量减少或功能缺陷。调节性 T 细胞由转录因子 Foxp3 主导其发育与功能[26], 其经典功能是维持对自身抗原的免疫耐受并抑制过度的免疫反应[27]。调节性 T 细胞的缺陷导致对效应免疫细胞(包括促炎性 T 细胞和巨噬细胞)的抑制不足, 使得血管局部的炎症反应失控, 持续驱动凝血激活并损害血管修复过程, 这可能与 AVF 的进行性狭窄和失功有关。

Table 2. Role of major immune cell types in coagulation-fibrinolysis imbalance and vascular injury in CKD

表 2. 主要免疫细胞类型在 CKD 凝血-纤溶失衡及血管损伤中的作用

免疫细胞类型	主要功能/产物	在 CKD 凝血-纤溶系统中的作用	对内瘁功能的潜在影响
单核/巨噬细胞	分泌 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6; 表达 TF	启动外源性凝血途径; 促进炎症反应[24]	促进早期血栓形成; 驱动内膜增生
中性粒细胞	释放中性粒细胞胞外诱捕网	提供促凝支架, 增强局部血栓形成[24]	导致急性血栓性闭塞
效应 T 细胞 (如 Th1、Th17)	分泌 IFN- γ 、IL-17 等	放大炎症反应, 协同损伤内皮, 促进促凝状态[25]	参与慢性炎症性狭窄和内膜增生
调节性 T 细胞	由 Foxp3 调控, 发挥免疫抑制功能	功能缺陷导致炎症与凝血失控[25]-[27]	与不良血管重塑和失功风险增加相关

临床证据直接支持炎症与 AVF 功能障碍之间的紧密联系。对血栓形成的 AVF 标本的组织学分析显示, 其血管壁存在显著的炎症细胞浸润和活跃的炎症活动[28]。这种局部炎症环境不仅促进血栓形成, 也通过刺激血管平滑肌细胞增殖和细胞外基质沉积, 导致血管内膜增生和管腔狭窄, 这是 AVF 长期失功的

主要病理基础。此外, 全身性炎症指标(如高敏 C 反应蛋白)的升高与 AVF 早期失功和血栓形成风险增加相关, 这进一步在流行病学层面印证了炎症的核心地位。在危重患者中, 强烈的全身炎症反应(如脓毒症)是急性肾损伤和凝血病的重要诱因[29], 这从另一个角度揭示了炎症 - 凝血 - 器官损伤轴的存在, 其在 CKD 患者慢性血管损伤中可能以更缓和但持续的方式发挥作用。

除了免疫细胞的直接作用, 血管壁自身的细胞成分在慢性炎症等病理刺激下发生的表型转换, 同样是驱动血管重塑与功能障碍的关键机制。内皮间质转化(endothelial-to-mesenchymal transition, EndMT)是内皮细胞在特定病理生理刺激下失去其特异性标志物(如 CD144、CD31), 并获得间质细胞表型(如 α -平滑肌肌动蛋白、纤维连接蛋白)的生物学过程[30]。在 CKD 环境中, 由免疫细胞活化所驱动的、持续的炎症反应, 连同尿毒症毒素暴露及氧化应激, 共同构成了驱动 EndMT 的关键微环境[31]。这一转化过程深刻重塑了血管壁的细胞构成与功能, 成为连接前述全身性免疫 - 炎症失调与局部血管通路 AVF 功能障碍的核心环节, 如表 3 所示。

EndMT 直接参与并加剧了 AVF 术后血管重塑的核心病理改变——新生内膜增生。发生 EndMT 的内皮细胞不仅丧失了维持血管屏障和抗凝功能, 还转化为具有迁移、增殖和分泌大量细胞外基质能力的肌成纤维细胞样细胞[30]。这些细胞迁移至内膜下并持续活化, 是新生内膜中平滑肌样细胞和纤维基质的重要来源, 直接导致管腔狭窄。研究表明, 在 AVF 失败的动物模型中, 可以观察到明显的 EndMT 现象, 其程度与内膜增生正相关[30]。此外, EndMT 转化的细胞通过分泌转化生长因子- β (TGF- β)、基质金属蛋白酶(MMPs)等因子, 进一步放大大局部炎症和纤维化信号, 形成恶性循环[32]。

Table 3. Key role and regulatory factors of EndMT in AVF dysfunction
表 3. 内皮间质转化在动静脉内瘘功能障碍中的关键作用与调控因素

作用环节	具体机制	对凝血 - 纤溶系统及血管重塑的影响
细胞表型转换	内皮标志物(CD144, CD31)丢失, 获得间质标志物[30]	血管屏障功能破坏, 促凝表型增加; 转化为促纤维化的肌成纤维细胞
促进新生内膜增生	EndMT 来源的细胞迁移至内膜下, 增殖并分泌细胞外基质[30] [33]	直接导致 AVF 管腔狭窄, 是血管重塑失败的结构基础
调节局部微环境	分泌 TGF- β 、MMPs 等因子, 募集并活化免疫细胞[31] [32]	加剧局部炎症与氧化应激, 破坏凝血 - 纤溶平衡, 形成促血栓、促纤维化环境
作为治疗干预靶点	靶向抑制 EndMT 或利用间充质干细胞及其外泌体进行调节[33]-[35]	改善血管重塑, 促进 AVF 成熟, 其机制部分通过调控 EndMT 相关通路实现

尤为重要的是, EndMT 通过破坏内皮细胞的天然抗凝特性, 直接干扰凝血 - 纤溶系统的局部平衡。正常内皮细胞通过表达血栓调节蛋白、组织因子途径抑制物和分泌组织型纤溶酶原激活物等机制维持抗凝促纤溶状态。一旦发生 EndMT, 这些保护性功能减弱或丧失, 同时转化后的细胞可能表达更多促凝物质, 并分泌纤溶酶原激活物抑制物-1, 从而创造一个倾向于血栓形成和纤维蛋白沉积的局部环境[32]。这种由 EndMT 介导的血管壁“促血栓表型”转化, 与前述免疫细胞驱动的促凝状态协同作用, 共同构成了 CKD 患者 AVF 早期血栓形成和后期狭窄的重要病理基础。

鉴于 EndMT 在血管损伤中的核心地位, 针对其的调控已成为改善 AVF 预后的潜在治疗策略。研究显示, 间充质干细胞的血管周递送能够改善 AVF 的血管重塑和成熟, 其保护机制部分与调节 EndMT 相关信号通路有关[34]。间充质干细胞来源的外泌体作为细胞间通讯的关键载体, 可通过传递 miRNA、蛋白质等生物活性物质, 抑制 TGF- β /Smad 等促 EndMT 信号通路, 从而减轻内膜增生[33]。此外, 药物干预如磷酸二酯酶 5A 抑制剂, 被证实可通过增加环磷酸鸟苷水平、调节血流动力学和细胞信号, 改善 AVF

的血管重塑,其作用也可能涉及对 EndMT 过程的调节[35]。激活内源性保护通路,如血红素加氧酶 1/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 通路,则可通过减轻氧化应激和炎症反应,间接抑制 EndMT,从而保护 AVF 功能[31]。

湘雅二医院的一项动物模型研究[36],通过组织免疫荧光和蛋白质印迹法证实血清 TGF β 在 CKD 组中表达升高,然而,令人遗憾的是,目前尚无其在人体层面的相关研究,故当前研究的局限性在于缺乏可检测的循环标志物。未来可以通过前瞻性队列研究来证明在尿毒症患者造瘘术前检测某个或某组特定血清学替代指标如 IL-1 β 、血清 TGF β 水平等,可以稳定、准确地预测术后内瘘是否能够成熟或通畅。

3. 造瘘术前凝血 - 纤溶功能评估

准确评估 CKD 患者造瘘术前的凝血与纤溶系统功能,是预测血管通路长期通畅性的关键环节。这一评估不仅需要超越传统凝血指标的局限性,更需整合从整体凝血动力学到特异性分子标志物的多层次信息。

常规凝血试验仅能反映凝血级联反应中特定通路的启动情况,无法全面评估体内复杂的、动态的凝血 - 纤溶平衡。例如,凝血酶原时间和活化部分凝血活酶时间可能因尿毒症毒素对凝血因子的影响而延长,但这并不能排除体内同时存在高凝倾向,因为凝血酶的生成和纤维蛋白的形成可能通过其他途径被增强[7]。常规指标对纤溶系统的评估严重不足。D-二聚体作为纤维蛋白降解产物,是临床常用的纤溶激活标志物。然而,在 CKD 患者中,D-二聚体水平常因肾功能减退导致的清除减少而非特异性升高,其诊断和预测价值因此大打折扣[9]。更重要的是,纤溶系统是一个包含组织型纤溶酶原激活物、纤溶酶原激活物抑制剂-1 等多个调节因子的复杂网络。常规检测无法捕捉到血浆纤溶酶原激活物抑制剂-1 活性升高所导致的纤溶抑制状态,而这种状态在 CKD 患者中普遍存在,是促进血栓形成的关键因素[11]。一项针对血液透析患者的研究也指出,尽管部分患者表现出凝血激活的迹象,但纤溶系统的功能状态需要更特异的标志物来评估[8]。常规指标无法整合血小板功能、内皮细胞活性及炎症状态等多维度信息,而这些因素在 CKD 相关的止血紊乱和内瘘功能障碍中扮演着核心角色。尿毒症环境导致的内皮损伤释放血管性血友病因子并表达组织因子,同时炎症细胞因子(如 IL-6)可刺激肝脏合成急性时相反应蛋白(如纤维蛋白原、纤溶酶原激活物抑制剂-1),共同营造促凝、抗纤溶的微环境[11]。血小板虽然计数可能正常,但其粘附、聚集功能常因尿毒症毒素而异常,常规血小板计数完全无法反映这一功能变化。

与仅反映凝血级联反应某一环节的传统凝血试验不同,血栓弹力图(thromboelastography, TEG)通过描绘从纤维蛋白形成、血小板聚集、血凝块强化到最终纤溶的全过程曲线,提供了凝血与纤溶系统整体平衡状态的综合信息[37]。在 AVF 术前评估中,TEG 的多个参数具有潜在的预测价值。反映凝血启动速度的 R 时间、表征血凝块形成速率的 K 时间和 α 角,以及代表最终血凝块强度的最大振幅(MA),共同描绘了患者的凝血潜能。而反映纤溶活性的 30 分钟血凝块溶解率(LY30)和 60 分钟血凝块溶解率(LY60)则直接评估纤溶系统的功能状态。Hasuike 等的研究为 TEG 在血管通路领域的应用提供了直接证据,他们发现,在经历血管通路介入治疗后的血液透析患者中,凝血与纤溶的失衡是预测通路再次失功的重要指标[37]。这一发现提示,术前通过 TEG 评估这种失衡状态,可能有助于识别 AVF 术后早期血栓形成的高危患者。

TEG 的应用前景还体现在其指导个体化抗栓治疗的潜力上。通过区分凝血异常主要是由于凝血因子、纤维蛋白原还是血小板功能亢进引起,TEG 可为临床医生选择抗凝(如肝素)、抗血小板(如阿司匹林、氯吡格雷)或促纤溶药物提供更精准的依据。例如,对于 MA 显著增高的患者,可能需强化抗血小板治疗;而对于 LY30 明显降低、纤溶功能受抑的患者,则需评估使用促纤溶药物的风险与获益。尽管 Hasuike 等的研究聚焦于介入术后的评估,但其揭示的“凝血 - 纤溶失衡”核心机制同样适用于术前风险评估[37]。

未来研究需要在前瞻性队列中验证术前 TEG 参数(如高 MA 结合低 LY30 的组合模式)对原发性 AVF 失功的预测效能, 并建立基于 TEG 的风险分层模型, 从而在术前识别高危个体并实施针对性干预, 以改善 AVF 的长期通畅率。

凝血激活与纤维蛋白溶解的直接分子标志物也可用于评估造瘘术前患者的凝血-纤溶系统。凝血酶-抗凝血酶复合物作为凝血酶生成的直接分子标志物, 其水平升高提示凝血系统过度激活, 是血栓形成风险增加的重要信号。同样, 纤溶酶- α_2 抗纤溶酶复合物反映了纤溶系统的激活程度。在慢性肾脏病背景下, 尿毒症毒素、炎症等因素常导致凝血与纤溶系统失衡, 术前检测凝血酶-抗凝血酶复合物与纤溶酶- α_2 抗纤溶酶复合物水平有助于从分子层面识别处于高凝状态或纤溶亢进的患者, 从而预警术后早期血栓形成的风险[38]。

炎症与内皮功能障碍在动静脉内瘘失功中扮演关键角色, 相关标志物具有重要的预测价值。C 反应蛋白与白蛋白比值作为一个综合反映全身炎症状态和营养状况的指标, 可能与内瘘晚期功能障碍显著相关。术前较高的 C 反应蛋白与白蛋白比值预示着更差的长期通畅率, 强调了系统性炎症负荷对内瘘血管重塑和狭窄进程的负面影响[39]。此外, 血小板-淋巴细胞比值作为一种易于获取的炎症和血栓形成相关指标, 其升高与动静脉内瘘的狭窄和血栓形成存在关联, 进一步印证了炎症-凝血网络在内瘘病理中的核心地位[40]。

细胞外基质重塑是导致内瘘静脉段内膜增生和狭窄的中心环节, MMPs 是此过程的关键调节因子。研究表明, MMP-2 的水平是预测动静脉内瘘失败的独立危险因素。MMP-2 通过降解细胞外基质基底膜, 促进血管平滑肌细胞迁移和增殖, 驱动新生内膜形成, 最终导致管腔狭窄。术前检测 MMP-2 有助于识别血管重塑活跃的高风险个体[41]。

近期研究揭示了淋巴管系统在内瘘病理中的新作用。可溶性血管内皮生长因子受体-3 作为淋巴管生成的调节因子, 其水平变化可能反映局部淋巴管重塑状态。更为前沿的发现是, BACE2 在高磷血症条件下, 通过诱导动静脉内瘘局部形成异常的淋巴管网络, 显著加剧了炎症反应。这种异常的淋巴管生成与巨噬细胞等炎症细胞浸润密切相关, 共同构成了促进内膜增生和狭窄的局部微环境[23]。这提示可溶性血管内皮生长因子受体-3 及 BACE2 相关通路可能成为评估内瘘局部炎症和重塑风险的新型分子靶点。

对血栓形成内瘘的病理分析直接证实了局部显著的炎症活动。与通畅的内瘘相比, 血栓形成的血管壁表现出更密集的炎症细胞浸润和更高水平的炎症介质表达, 这为炎症标志物(如 C 反应蛋白/白蛋白比值、血小板-淋巴细胞比值)的预测价值提供了组织学层面的证据, 并强调了术前抗炎治疗策略的潜在必要性[28]。这些不断涌现的分子标志物, 共同描绘了从全身性凝血-炎症失衡到局部血管重塑的复杂网络, 为后续整合多组学技术与人工智能(artificial intelligence, AI)模型进行系统性预测奠定了基础。

多组学技术通过同时分析基因组、转录组、蛋白质组和代谢组数据, 可以反映尿毒症毒素累积、内皮功能障碍、慢性炎症和凝血-纤溶失衡之间复杂的互作关系。这种整合分析有助于识别驱动内瘘术后不良重塑(如过度内膜增生和血栓形成)的关键通路和枢纽分子, 为发现新型预测标志物和治疗靶点奠定基础。

AI 和机器学习模型能够从海量的临床变量和组学特征中自动学习, 识别出对预测内瘘通畅性最具信息量的特征组合, 从而建立超越传统线性模型的预测算法[42]。超声数据也被纳入到对 AVF 预后的机器学习模型研究中[43][44]。哈尔滨医科大学近期一项 AI 预测模型研究了 AVF 血栓形成风险因素[42], 虽然收集了多项凝血指标, 如血小板计数、D-二聚体、凝血酶原时间、纤维蛋白原、活化凝血酶原时间、三酰甘油, 但最终模型仅保留三酰甘油作为与血栓形成显著相关的生物标志物, 提示在维持性血液透析患者中, 血脂代谢异常可能是比传统凝血指标更敏感的血栓预测因素。该研究中比较了机器学习方法中的随机森林和传统的逻辑回归两种模型。随机森林这种模型能自动识别特征之间的复杂关系, 无需预先

设定交互项, 适合临床数据中常见的复杂病理生理网络; 传统的逻辑回归模型对数据分布和共线性敏感, 而随机森林基于树结构, 对异常值和共线性更为稳健。AI 预测模型的最终目标是实现临床转化, 服务于术前精准风险分层和个体化干预决策。例如, 对于高凝状态患者, 可研究术前短期抗凝或抗血小板治疗的时机与方案; 而对于以纤溶亢进或炎症为主导的表型, 则需探索相应的调控路径。这种基于 AI 预测的主动管理策略, 有望显著改善内瘘的初级通畅率, 降低干预成本。当前的研究方向正致力于将多组学生物标志物与 AI 模型更深度地融合, 并利用数字孪生技术构建患者血管通路的虚拟模型, 以模拟不同干预措施下的预后, 从而探索最优治疗路径。

4. 总结

术前存在的凝血-纤溶系统失衡, 与术后内瘘血栓形成、成熟失败及远期通畅率下降显著相关。未来需要在前瞻性队列中, 系统验证 TEG 等全局凝血功能评估工具, 以及凝血酶-抗凝血酶复合物、纤溶酶- α_2 抗纤溶酶复合物等特异性分子标志物对内瘘通畅性的预测效能。针对不同风险表型、特定病理环节探索靶向性术前干预策略, 如开发小分子抑制剂或单克隆抗体等靶向 BACE2 的治疗。优化细胞与生物治疗策略, 阐明外泌体在其中的作用机制。借助新型动物模型, 结合转录组学、蛋白质组学和代谢组学分析, 系统描绘不同凝血-纤溶表型下内瘘局部的分子网络特征, 识别新的生物标志物和治疗靶点, 并最终通过 AI 与机器学习算法整合临床数据与多组学数据, 构建能够动态预测内瘘命运并指导个性化干预的决策支持系统。此外, 构建 AVF 可以借助组织工程与再生医学, 例如利用生物材料或细胞疗法改造血管吻合口, 抑制新生内膜增生, 从结构上改善内瘘的长期通畅性。这些前沿技术的交叉应用, 将推动 AVF 管理从经验性、反应性模式向精准性、预防性模式深刻转型。

参考文献

- [1] Bikbov, B., Purcell, C.A., Levey, A.S., Smith, M., Abdoli, A., Abebe, M., *et al.* (2020) Global, Regional, and National Burden of Chronic Kidney Disease, 1990-2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, **395**, 709-733. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30045-3)
- [2] Kalantar-Zadeh, K., Jafar, T.H., Nitsch, D., Neuen, B.L. and Perkovic, V. (2021) Chronic Kidney Disease. *The Lancet*, **398**, 786-802. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00519-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00519-5)
- [3] Yan, R., Song, A. and Zhang, C. (2024) The Pathological Mechanisms and Therapeutic Molecular Targets in Arteriovenous Fistula Dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article No. 9519. <https://doi.org/10.3390/ijms25179519>
- [4] Montomoli, M., Candía, B.G., Barrios, A.A. and Bernat, E.P. (2024) Anticoagulation in Chronic Kidney Disease. *Drugs*, **84**, 1199-1218. <https://doi.org/10.1007/s40265-024-02077-6>
- [5] Salmela, B., Hartman, J., Peltonen, S., Aläck, A. and Lassila, R. (2013) Thrombophilia and Arteriovenous Fistula Survival in ESRD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **8**, 962-968. <https://doi.org/10.2215/cjn.03860412>
- [6] Cheung, K.L., Bouchard, B.A. and Cushman, M. (2018) Venous Thromboembolism, Factor VIII and Chronic Kidney Disease. *Thrombosis Research*, **170**, 10-19. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.07.029>
- [7] Von Kaulla, K.N., Von Kaulla, E., Wasantapruck, S., Marchioro, T.L. and Starzl, T.E. (1966) Blood Coagulation in Uremic Patients before and after Hemodialysis and Transplantation of the Kidney. *Archives of Surgery*, **92**, 184-191. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1966.01320200024004>
- [8] Ishii, Y., Yano, S., Kanai, H., *et al.* (1996) Evaluation of Blood Coagulation-Fibrinolysis System in Patients Receiving Chronic Hemodialysis. *Nephron*, **73**, 407-412.
- [9] Kushiya, F., Wada, H., Sakakura, M., Mori, Y., Gabazza, E.C., Nishikawa, M., *et al.* (2003) Atherosclerotic and Hemostatic Abnormalities in Patients Undergoing Hemodialysis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **9**, 53-60. <https://doi.org/10.1177/107602960300900107>
- [10] Saeed, Z., Sirolli, V., Bonomini, M., Gallina, S. and Renda, G. (2024) Hallmarks for Thrombotic and Hemorrhagic Risks in Chronic Kidney Disease Patients. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article No. 8705. <https://doi.org/10.3390/ijms25168705>

- [11] Lutz, J., *et al.* (2014) Haemostasis in Chronic Kidney Disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **29**, 29-40.
- [12] Kaesler, N., Schurgers, L.J. and Floege, J. (2021) Vitamin K and Cardiovascular Complications in Chronic Kidney Disease Patients. *Kidney International*, **100**, 1023-1036. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.06.037>
- [13] Corken, A.L., Ong, V., Kore, R., Ghanta, S.N., Karaduta, O., Pathak, R., *et al.* (2024) Platelets, Inflammation, and Purinergic Receptors in Chronic Kidney Disease. *Kidney International*, **106**, 392-399. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2024.03.033>
- [14] Borissoff, J.I., Spronk, H.M.H. and ten Cate, H. (2011) The Hemostatic System as a Modulator of Atherosclerosis. *New England Journal of Medicine*, **364**, 1746-1760. <https://doi.org/10.1056/nejmra1011670>
- [15] Libby, P., Buring, J.E., Badimon, L., Hansson, G.K., Deanfield, J., Bittencourt, M.S., *et al.* (2019) Atherosclerosis. *Nature Reviews Disease Primers*, **5**, Article No. 56. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z>
- [16] Libby, P. (2021) The Biology of Atherosclerosis Comes Full Circle: Lessons for Conquering Cardiovascular Disease. *Nature Reviews Cardiology*, **18**, 683-684. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00609-1>
- [17] Oe, Y. and Takahashi, N. (2022) Tissue Factor, Thrombosis, and Chronic Kidney Disease. *Biomedicines*, **10**, Article No. 2737. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10112737>
- [18] Zhang, F., Li, J., Yu, J., Jiang, Y., Xiao, H., Yang, Y., *et al.* (2023) Risk Factors for Arteriovenous Fistula Dysfunction in Hemodialysis Patients: A Retrospective Study. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 21325. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-48691-4>
- [19] Li, Y., Cui, W., Wang, J., Zhang, C. and Luo, T. (2021) Factors Associated with Dysfunction of Autogenous Arteriovenous Fistula in Patients with Maintenance Hemodialysis: A Retrospective Study. *Annals of Palliative Medicine*, **10**, 4047-4054. <https://doi.org/10.21037/apm-20-2196>
- [20] Qian, J.Z., McAdams-DeMarco, M., Ng, D.K. and Lau, B. (2020) Arteriovenous Fistula Placement, Maturation, and Patency Loss in Older Patients Initiating Hemodialysis. *American Journal of Kidney Diseases*, **76**, 480-489.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.02.449>
- [21] Bae, E., Lee, H., Kim, D.K., Oh, K., Kim, Y.S., Ahn, C., *et al.* (2018) Autologous Arteriovenous Fistula Is Associated with Superior Outcomes in Elderly Hemodialysis Patients. *BMC Nephrology*, **19**, Article No. 306. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1109-9>
- [22] Hamed, S.A. (2019) Neurologic Conditions and Disorders of Uremic Syndrome of Chronic Kidney Disease: Presentations, Causes, and Treatment Strategies. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, **12**, 61-90. <https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1555468>
- [23] Chen, K., Guan, Z., Jin, H., *et al.* (2025) BACE2-Induced Aberrant Lymphatic Network Aggravates the Local Inflammation in Arteriovenous Fistulas with Hyperphosphatemia. *Advanced Science*, **12**, e09632.
- [24] Meng, X., Wang, L., Nikolic-Paterson, D.J. and Lan, H. (2025) Innate Immune Cells in Acute and Chronic Kidney Disease. *Nature Reviews Nephrology*, **21**, 464-482. <https://doi.org/10.1038/s41581-025-00958-x>
- [25] Sakaguchi, S., Mikami, N., Wing, J.B., Tanaka, A., Ichiyama, K. and Ohkura, N. (2020) Regulatory T Cells and Human Disease. *Annual Review of Immunology*, **38**, 541-566. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042718-041717>
- [26] Hori, S., Nomura, T. and Sakaguchi, S. (2003) Control of Regulatory T Cell Development by the Transcription Factor *foxp3*. *Science*, **299**, 1057-1061. <https://doi.org/10.1126/science.1079490>
- [27] Sakaguchi, S., Yamaguchi, T., Nomura, T. and Ono, M. (2008) Regulatory T Cells and Immune Tolerance. *Cell*, **133**, 775-787. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.05.009>
- [28] Chang, C., Ko, Y., Ko, P., Hsu, L., Chen, C., Yang, C., *et al.* (2005) Thrombosed Arteriovenous Fistula for Hemodialysis Access Is Characterized by a Marked Inflammatory Activity. *Kidney International*, **68**, 1312-1319. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00529.x>
- [29] Singbartl, K. and Kellum, J.A. (2012) AKI in the ICU: Definition, Epidemiology, Risk Stratification, and Outcomes. *Kidney International*, **81**, 819-825. <https://doi.org/10.1038/ki.2011.339>
- [30] Wong, C., de Vries, M.R., Wang, Y., van der Vorst, J.R., Vahrmeijer, A.L., van Zonneveld, A.J., *et al.* (2014) Vascular Remodeling and Intimal Hyperplasia in a Novel Murine Model of Arteriovenous Fistula Failure. *Journal of Vascular Surgery*, **59**, 192-201.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.02.242>
- [31] Xie, T., Xu, Y., Ji, L., Sui, X., Zhang, A., Zhang, Y., *et al.* (2022) Heme Oxygenase 1/Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Pathway Protects Intimal Hyperplasia and Mitigates Arteriovenous Fistula Dysfunction by Regulating Oxidative Stress and Inflammatory Response. *Cardiovascular Therapeutics*, **2022**, Article ID: 7576388. <https://doi.org/10.1155/2022/7576388>
- [32] Zhang, Y., Kong, X., Liang, L. and Xu, D. (2024) Regulation of Vascular Remodeling by Immune Microenvironment after the Establishment of Autologous Arteriovenous Fistula in ESRD Patients. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1365422. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1365422>

- [33] Cao, Y., Guo, F., Chen, D., Li, L., Jie, X. and Wang, W. (2025) Exosomes in Arteriovenous Fistula Stenosis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **13**, Article 1663973. <https://doi.org/10.3389/fcell.2025.1663973>
- [34] Kilari, S., DeMartino, R.R., Nyberg, S.L., Dean, P.G., Colglazier, J.J., Takahashi, E., *et al.* (2025) Periadventitial Delivery of Mesenchymal Stem Cells Improves Vascular Remodeling and Maturation in Arteriovenous Fistulas. *Science Translational Medicine*, **17**, eadp7723. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adp7723>
- [35] Somarathna, M., Northrup, H., Ingle, K., Isayeva-Waldrop, T., Nguyen, N.T.N., Lose, B., *et al.* (2025) Vascular Remodeling in Arteriovenous Fistula Treated with PDE5A Inhibitors. *Physiological Reports*, **13**, e70331. <https://doi.org/10.14814/phy2.70331>
- [36] 张惟常. TGF β 对慢性肾衰中动静脉瘘成熟的影响及机制研究[D]: [博士学位论文]. 长沙: 中南大学, 2025.
- [37] Hasuike, Y., Kakita, N., Aichi, M., Masachika, S., Kantou, M., Ikeda Takahashi, S., *et al.* (2019) Imbalance of Coagulation and Fibrinolysis Can Predict Vascular Access Failure in Patients on Hemodialysis after Vascular Access Intervention. *Journal of Vascular Surgery*, **69**, 174-180.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.04.029>
- [38] Atasoy, M.S. and Muduroglu, A. (2025) Predictive Ability of Systemic Coagulation-Inflammation Index on Early Fistula Failure after Radiocephalic Arteriovenous Fistula Creation. *The International Journal of Artificial Organs*, **48**, 188-194. <https://doi.org/10.1177/03913988251313882>
- [39] Hu, S., Wang, R., Ma, T., Lei, Q., Yuan, F., Zhang, Y., *et al.* (2023) Association between Preoperative C-Reactive Protein to Albumin Ratio and Late Arteriovenous Fistula Dysfunction in Hemodialysis Patients: A Cohort Study. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 11184. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-38202-w>
- [40] Sarioglu, O., Capar, A.E. and Belet, U. (2019) Relationship of Arteriovenous Fistula Stenosis and Thrombosis with the Platelet-Lymphocyte Ratio in Hemodialysis Patients. *The Journal of Vascular Access*, **21**, 630-635. <https://doi.org/10.1177/1129729819894113>
- [41] Tirinescu, D.C., Tomuleasa, C., Pop, L., Bondor, C.I., Vlăduțiu, D.Ș., Pațiu, I.M., *et al.* (2017) Matrix-Metalloproteinase-2 Predicts Arteriovenous Fistula Failure in Hemodialysis Patients. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, **21**, 586-591. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12584>
- [42] 金晓瑜, 李京淑, 吴凤如, 等. 维持性血液透析患者自体动静脉内瘘血栓形成风险预测模型的构建[J]. 中国血液净化, 2024, 23(3): 209-213.
- [43] Zamboli, P., Fiorini, F., D'Amelio, A., Fatuzzo, P. and Granata, A. (2014) Color Doppler Ultrasound and Arteriovenous Fistulas for Hemodialysis. *Journal of Ultrasound*, **17**, 253-263. <https://doi.org/10.1007/s40477-014-0113-6>
- [44] 刘静, 刘爱翔, 王明铭, 孔露娇, 陈英磊. 基于血管超声特征构建机器学习模型预测终末期肾病患者自体动静脉内瘘成熟不良[J]. 中国超声医学杂志, 2025, 41(11): 1269-1273.