

MHD患者AVF狭窄的胆汁酸谱代谢组学研究进展

张佩^{1*}, 杨灵书², 杨慧¹, 刘丽茹^{2#}

¹大理大学临床医学院, 云南 大理

²大理大学第一附属医院肾脏内科, 云南 大理

收稿日期: 2026年2月11日; 录用日期: 2026年3月4日; 发布日期: 2026年3月13日

摘要

目的: 探讨胆汁酸代谢紊乱在维持性血液透析(MHD)患者自体动静脉内瘘(AVF)狭窄中的作用机制及研究进展。方法: 广泛查阅并归纳相关文献。结果: AVF狭窄的发生涉及内皮损伤、炎症反应、氧化应激、血管钙化及新生内膜增生等多个病理生理过程。MHD患者因肾功能衰竭及透析治疗, 胆汁酸代谢谱发生显著改变, 特定的胆汁酸及其信号通路(如FXR、TGR5等)可通过调控全身炎症、血管钙化和直接影响血管内皮细胞功能参与AVF狭窄。结论: 胆汁酸代谢紊乱是连接慢性肾脏病全身状态与AVF局部血管病变的重要代谢桥梁, 其深入研究为理解AVF狭窄的机制提供了新的研究方向。未来研究需进一步明确关键致病性胆汁酸作用靶点及信号通路, 以期发现潜在的生物标志物和治疗新靶点。

关键词

自体动静脉内瘘, 维持性血液透析, 胆汁酸, 代谢组学

Research Progress on the Bile Acid Metabolome in Arteriovenous Fistula Stenosis among Maintenance Hemodialysis Patients

Pei Zhang^{1*}, Lingshu Yang², Hui Yang¹, Liru Liu^{2#}

¹School of Clinical Medicine, Dali University, Dali Yunnan

²Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 张佩, 杨灵书, 杨慧, 刘丽茹. MHD 患者 AVF 狭窄的胆汁酸谱代谢组学研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 2204-2210. DOI: 10.12677/acm.2026.1631013

Abstract

Objective: To explore the mechanism and research progress of bile acid metabolism disorder in the stenosis of autologous arteriovenous fistula (AVF) in maintenance hemodialysis (MHD) patients. **Methods:** Conduct extensive research and summarize relevant literature. **Results:** The occurrence of AVF stenosis involves multiple pathophysiological processes such as endothelial injury, inflammatory response, oxidative stress, vascular calcification, and neointimal hyperplasia. Due to renal failure and dialysis treatment, the bile acid metabolism profile of MHD patients undergoes significant changes. Specific bile acids and their signaling pathways (such as FXR, TGR5, etc.) can participate in AVF stenosis by regulating systemic inflammation, vascular calcification, and directly affecting the function of vascular endothelial cells. **Conclusion:** Bile acid metabolism disorder is an important metabolic bridge connecting the systemic state of chronic kidney disease and local vascular lesions of AVF. In-depth research provides a new research direction for understanding the mechanism of AVF stenosis. Future studies need to further clarify the key pathogenic bile acid action targets and signaling pathways in order to discover potential biomarkers and new therapeutic targets.

Keywords

Arteriovenous Fistula, Maintenance Hemodialysis, Bile Acid, Metabolomics

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. 引言

2025 年世界卫生组织已经将慢性肾脏病(Chronic kidney diseases, CKD)列为全球优先关注的重大非传染性疾病, 据统计我国成年人 CKD 患病率为 8.2% [1], 占亚洲成人患者总数的 36.8% [2]。此外 CKD 并发症的产生往往涉及多个系统[3], 维持性血液透析(Maintenance hemodialysis, MHD)是终末期肾病(End-stage renal disease, ESRD)患者最主要的肾脏替代治疗方法之一, 而自体动静脉内瘘(Autogenous arteriovenous fistula, AVF)是 MHD 患者最理想、最常用的血管通路, 但 AVF 狭窄已成为 MHD 患者 AVF 失功的主要原因, 目前 AVF 狭窄的机制尚未完全明确[4]。有研究报道[5] [6], MHD 患者因系统性炎症和肠道通透性增加, 加重体内有毒代谢产物的堆积, 使 MHD 患者体内代谢产物存在显著差异, 且大部分参与炎症反应、动脉粥样硬化形成、血栓形成、血管钙化等病理生理过程。

近年来, 随着肠肾轴研究的深入, 肠道与肾脏之间通过代谢、炎症和菌群调节等途径形成的双向调控作用日益明确, 肠道代谢物已成为揭示 CKD 代谢相关并发症机制的重要研究课题。胆汁酸是肝脏合成并分泌的生物活性分子, 在脂质代谢、炎症反应及肝脏功能中均起着重要作用[7]。研究血清胆汁酸谱在 AVF 狭窄患者中的变化, 可能为深入理解其病理机制、优化治疗方案提供新的思路和潜在的治疗靶点, 进而延长 AVF 的使用寿命。

2. 代谢组学在 CKD 临床研究中的应用

近些年, 已有许多研究通过代谢组学的方法成功发现一些与 CKD 诊断及预后相关联的生物标志物,

为相关疾病的预防、诊断和治疗提供了新的方向。

Goek 等人[8]对基线肾小球滤过率平均为 79.9 ml/(min·1.73 m²)的 1104 例实验对象进行靶向代谢物分析发现, 犬尿氨酸与色氨酸比率的变化与 CKD 的发生和临床分期显著相关, 提示这两种代谢物的比率可作为普通人群随访观察肾功能下降的预测因子。Kobayashi [9]等采用液相色谱 - 质谱联用(Liquid Chromatography-Mass Spectrometry, LC-MS)技术测定患有 CKD 与健康人群的血浆代谢物, 结果显示硫酸吡啶酚与其它多种代谢物构建成的方程可以有 81% 的准确度来预测 CKD 的临床分期。Altenbuchinger 等人[10]研究发现血浆代谢物三甲胺-N-氧化物升高是 CKD3 期患者发生不良心血管事件(如: 心律失常和心肌梗死等)的独立危险因素。

褚雷等人[11]在肾衰竭动物模型的实验中发现, 实验组胆汁酸合成的限速酶 7 α -羟化酶的活性与正常对照组之间的差异无统计学意义, 胆汁酸从头合成途径未受影响, 褚雷等人考虑胆汁酸的“从头合成”途径并未因肾衰竭而被上调, 那肾衰竭患者血浆总胆汁酸水平升高可能是肾小球对胆汁酸滤过减少造成。

Li [12]等人采用超高效液相色谱串联质谱方法对 MHD 患者与健康对照组进行血清胆汁酸的靶向定量检测, 结果发现 MHD 组鹅脱氧胆酸、脱氧胆酸、胆酸水平明显降低, 甘氨酸鹅脱氧胆酸、牛磺鹅脱氧胆酸、甘氨酸胆酸水平明显升高, CKD5 期患者代谢并发症及不良预后的发生可能与血清胆汁酸谱改变体内信号传导通路有关联; 且发现牛磺结合胆汁酸的升高与 ESRD 的预后密切相关。

Zhu [13]等人研究发现 113 例新发 CKD 患者中, 大多数初级胆汁酸(如鹅脱氧胆酸、甘氨酸胆酸、甘氨酸鹅脱氧胆酸、牛磺鹅脱氧胆酸)以及非结合型次级胆汁酸水平的升高与 CKD 发病风险显著正相关, 该研究还表明, 在 2 型糖尿病人群中, 胆汁酸谱紊乱(特别是初级和次级胆汁酸水平升高)是 CKD 发生的独立危险因素, 且这一关联受 FXR 基因遗传变异的调控。

关于 ESRD 患者总胆汁酸代谢异常的原因, 既往有大量研究表明可能与肾小球滤过率降低导致肾脏对胆汁酸的滤过减少[11]、肾小管对胆汁酸的重吸收及分泌异常[14]、肝肠循环异常[15]有关, 但具体机制尚未完全阐明, 仍需进一步研究确认。

3. AVF 狭窄的发生机制

尽管已有许多研究致力于探索 AVF 狭窄的发生机制, 但目前对其确切病理生理过程的认识仍待深化。现有研究表明, AVF 狭窄这种病理变化可能与诸多因素相关, 如低氧、血管内膜异常增生、血小板聚集和血栓形成、炎症反应、血流剪切力及遗传免疫等因素[16]。因此, 明确 AVF 狭窄的发生机制, 早期、精确地对其进行预防和治疗对改善 MHD 患者的预后至关重要。

有研究显示, CKD 患者 AVF 狭窄的主要因素是血管内膜增生[17]。血管内膜增生是一个涉及多条信号通路及细胞增生的复杂过程, 它是指外膜或中膜的肌成纤维细胞、成纤维细胞、平滑肌细胞活化、异常增殖并迁移至内膜区, 与细胞外基质结合共同使血管壁纤维肌性增厚[18] [19]。Zhao [20]等人揭示了甲基转移酶样 3 (methyltransferase-like 3, METTL3)介导的 N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A)甲基化修饰在 AVF 新生内膜增生中起到关键作用, AVF 组织中 METTL3 表达显著上调, 溶质载体家族 7 成员 11 通过 m6A 甲基化修饰被 METTL3 激活, 进而促进血管平滑肌细胞的去分化和铁凋亡抵抗, 导致血管内膜过渡增生。AVF 内膜增生发生机制主要涉及以下方面: 1、上游和下游事件的级联反应[19]: 是描述内膜增生动态过程的核心, 上游指初始损伤(如手术、缺氧、血流冲击)及随之而来的信号(如生长因子、炎症因子), 下游指血管平滑肌细胞的激活、增殖、迁移及细胞外基质沉积等具体细胞行为。这正是一个典型的信号转导与细胞响应级联反应; 2、血管重塑异常[18]: 是描述内膜增生的宏观结构后果。血管为了适应损伤和内部变化, 会发生直径和结构的变化。当这个过程失调, 就会导致管腔进行性狭窄; 3、其他

因素[21]-[23]: 主要包含血管钙化、内皮细胞功能障碍、氧化应激、炎症反应等。

4. 胆汁酸代谢组学与 AVF 狭窄机制的相关性探讨

Zhao [24]等人为明确 AVF 狭窄相关的代谢改变, 对 AVF 狭窄及非狭窄段组织进行代谢组学分析, 组织学结果证实, 狭窄组新生内膜增生显著, 并伴有明显胶原沉积; 代谢组学共鉴定出 802 种代谢物, 其中 356 种在狭窄组与对照组间存在显著差异: 差异代谢物以脂质及类脂分子为主, 六种代谢物对狭窄组具有完美的诊断效能: 烟酸、游离肉碱、3-羟基-5,7-二烯酰肉碱、3-甲基戊二酰肉碱、癸-7-烯酰肉碱、 γ -氨基丁酸。

廖露[25]等人针对 AVF 狭窄和 AVF 未狭窄的 MHD 患者采用 LC-MS 分析发现: AVF 狭窄的 MHD 患者相较未狭窄者, 存在一系列差异性代谢物, 这些差异代谢物富集于胆碱、脂质、胆汁酸、炎症介质的调节等生物代谢途径。

胆汁酸作为胆汁中的重要组成成分之一, 其生物合成主要依赖两种途径完成[26]: 一是由胆固醇 7 α -羟化酶参与引发的经典途径; 二是由类固醇 27-羟化酶启动的替代途径。结合以往研究发现, 胆汁酸可以作为信号分子, 激活体内的胆汁酸受体, 如法尼醇 X 受体(Farnesoid X Receptor, FXR) [27]、G 蛋白偶联胆汁酸受体 1 (Takeda G protein-coupled Receptor 5, TGR5, 也称为 GPBAR1) [28], 进而在调节生物炎症反应、脂质代谢、内皮细胞功能、血糖代谢、能量代谢及胆汁酸自身的合成、转运中发挥关键作用。

4.1. 炎症反应

既往研究表明 ESRD 患者血清总胆汁酸升高, 但对于胆汁酸代谢谱, 不能笼统地表示升高或是减少, Li [12]等人研究发现 ESRD 组鹅脱氧胆酸、脱氧胆酸、胆酸水平明显降低, 而甘氨酸胆酸、甘氨酸鹅脱氧胆酸、牛磺鹅脱氧胆酸水平则显著升高; 不同的胆汁酸因化学结构差异对 FXR 的亲合力也不一样[29], 不同的胆汁酸既可作为 FXR 激动剂, 也可为 FXR 拮抗剂, 非结合胆汁酸鹅脱氧胆酸、胆酸、脱氧胆酸和 FXR 具有高亲合力, 其中鹅脱氧胆酸对 FXR 的亲合力最强。现有研究[30]表明不同化学机构的胆汁酸可以作为信号分子激活 FXR、TGR5 减轻炎症反应, 具有抗炎功能, 同时其作为一种细胞毒性因子, 胆汁酸会淤积在体内, 导致体内炎症因子增加。AVF 狭窄患者血清胆汁酸谱中某些代谢物的改变可能会导致 FXR 的激活不足, 增强炎症反应, 激活内皮细胞, 使其表达更多黏附分子, 招募单核/巨噬细胞等炎症细胞聚集在 AVF 吻合口处的血管壁[31], 刺激血管平滑肌细胞增殖和迁移, 并产生大量细胞外基质, 最终导致新生内膜增生, 进一步促使 MHD 患者 AVF 狭窄的发生。

4.2. 脂质代谢

Miyazaki-Anza 等人[32]通过动物研究表明, FXR 和 TGR5 的双受体激动剂 INT-767 (化学名: 6 α -乙基-24-去甲-5 β -胆烷-3 α ,7 α ,23-三醇-23-硫酸钠盐)不但可以通过激活 FXR, 反馈性抑制胆汁酸合成限速酶胆固醇 7 α -羟化酶和类固醇 12 α -羟化酶的表达并调节脂代谢, 显著降低胆固醇与甘油三酯水平; INT-767 还可以通过激活 TGR5, 降低主动脉组织中单核细胞趋化蛋白-1 等促炎因子的表达, 并抑制核因子 κ B 信号通路的活化, 显著降低细胞对脂多糖刺激产生的炎症反应, 直接抑制血管局部的炎症反应与动脉粥样硬化斑块的形成。胆汁酸和总胆固醇与糖尿病肾病的严重程度呈负相关, 胆汁酸可能通过激活肾小球细胞中的受体和下游信号通路来缓解糖尿病肾病[33]。在 Dana Grosu 等人[34]对 174 例 MHD 患者的研究中发现 AVF 钙化的患病率可达 38%, AVF 钙化与内瘘失功风险显著增加相关, 血管内膜钙化通常会引发管腔狭窄、血管壁纤维化及弹性下降, 最终导致 AVF 失功。血清胆汁酸可能通过对 FXR 的作用, 促使血管钙化现象的发生, 使血管内膜异常增生, 进一步影响 MHD 患者 AVF 狭窄的发生和预后。

4.3. 内皮细胞功能

血管内膜异常增生是 AVF 狭窄的主要原因。在 ESRD 患者中, 毒素蓄积、氧化应激或微炎症状态均会促使血管内膜增生, 这一过程最终导致 AVF 血管堵塞, 造成血管壁的重构和狭窄, 使 AVF 失功。有研究表明[35], 氧化应激与 ESRD 患者的血管状态存在关联, 在血管内膜增生和静脉狭窄形成过程中氧化应激发挥着关键作用, 氧化应激通过影响细胞因子生成和分泌来调控内皮细胞的激活。在内皮细胞中, 一氧化氮(nitric oxide, NO)是维系血管内环境稳定的关键要素, 它可对血管张力和血流分布予以调节、抑制血小板在血管内壁的黏附和聚集, 预防血栓形成, 保障血管通畅, 并且在一定程度上, 它能促进血管内皮细胞的增殖和迁移, 对血管修复和重建发挥积极作用。AVF 建立后, 静脉段暴露于动脉压和高流量血流下, 导致流体剪切力发生剧烈变化: 由生理性的层流剪切力转变为低剪切力、湍流或震荡剪切力, 这种异常的力学微环境是触发 AVF 狭窄的始动因素之一[36]。胆汁酸的核受体 FXR 和膜受体 TGR5 均在内皮细胞中有功能性表达[37]。有研究表明[38]牛磺鹅脱氧胆酸可作为识别肥胖诱发内皮细胞功能障碍的生物标志物, 该效应由内皮细胞的 TCDCA-FXR-PHB1-ATF4 轴介导, 此发现为延缓高血压及其他心血管疾病提供了新的策略。Kida 等人[39]研究发现, 在牛主动脉内皮细胞中添加对 TGR5 具有高亲和力的牛磺石胆酸后, NO 的产生明显增加。在人脐静脉内皮细胞中, 同样能观察到牛磺石胆酸促使 NO 生成, 从而对血管内皮细胞的功能产生影响。Kida 等人[40]的另一项研究还证明牛磺石胆酸可以激活 TGR5, 进而提高血管内皮屏障功能。在生理性层流剪切力条件下, FXR 或 TGR5 的激活可以促进 NO 生成, 维持血管稳态和内皮完整性, 但是在 AVF 狭窄特有的震荡剪切力下诱导内皮细胞氧化应激, 在这种异常力学微环境中, FXR 信号可能加剧炎症反应和单核细胞黏附; 同时, TGR5 下游信号可能受损, 导致其抗炎、抗凋亡作用减弱。血清胆汁酸可能通过 FXR 或 TGR5 影响 NO 的产生, 从而参与血管内膜异常增生, 最终促使 AVF 狭窄的发生。

这一机制也体现了 AVF 狭窄与动脉粥样硬化的不同之处, 两者的发生虽均涉及内皮功能障碍、炎症反应及平滑肌细胞增殖等, 但动脉粥样硬化主要由高脂血症驱动, 病变多发生于高剪切应力区域; 而 AVF 狭窄则由局部血流动力学紊乱驱动内皮细胞功能异常, 内膜增生集中于吻合口及下游静脉段。在动脉粥样硬化中, FXR 激活可能通过调节脂质代谢发挥保护作用; 但在 AVF 狭窄中, 异常剪切力可能使 FXR/TGR5 信号从保护转向促炎/促增殖作用。

5. 结论与展望

代谢组学在 HD 领域的应用前景广阔, 然而当前国内外只有个别研究揭示血清代谢组学与 CKD 患者之间的关系, 对于 AVF 狭窄患者和 AVF 未狭窄患者二者之间的代谢差异研究有限。现有证据表明, AVF 狭窄患者存在胆汁酸代谢紊乱, 这些异常可能通过影响 FXR、TGR5 等信号通路, 在血管炎症、钙化及内膜增生等环节发挥作用, 对 AVF 狭窄的发生与预后起重要作用。未来可通过细胞实验、动物模型与临床研究相结合来进一步研究胆汁酸代谢与 AVF 狭窄发生机制的关联。

基金项目

云南省教育厅科学研究基金项目(2025Y1164); 大理大学第一附属医院第四批学科队伍建设项目(DFYYB2024024); 云南省教育厅科学研究基金项目(2021J0389)。

参考文献

- [1] Wang, L., Xu, X., Zhang, M., Hu, C., Zhang, X., Li, C., *et al.* (2023) Prevalence of Chronic Kidney Disease in China: Results from the Sixth China Chronic Disease and Risk Factor Surveillance. *JAMA Internal Medicine*, **183**, 298-310.

- <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.6817>
- [2] Liyanage, T., Toyama, T., Hockham, C., Ninomiya, T., Perkovic, V., Woodward, M., *et al.* (2022) Prevalence of Chronic Kidney Disease in Asia: A Systematic Review and Analysis. *BMJ Global Health*, **7**, e007525. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-007525>
- [3] 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)
- [4] Du, J., Liang, L., Liu, S., Yang, X., Cao, S., Zhang, H., *et al.* (2020) Neointimal Hyperplasia in the Inferior Vena Cava of Adenine-Induced Chronic Kidney Disease Rats with Aortocaval Fistulas. *Clinical and Experimental Nephrology*, **24**, 1007-1014. <https://doi.org/10.1007/s10157-020-01927-3>
- [5] 于平, 邹春波. 微炎症与维持性血液透析患者主动脉弓钙化的相关性研究[J]. 大连医科大学学报, 2022, 44(3): 218-223.
- [6] Lau, W.L., Savoj, J., Nakata, M.B. and Vaziri, N.D. (2018) Altered Microbiome in Chronic Kidney Disease: Systemic Effects of Gut-Derived Uremic Toxins. *Clinical Science*, **132**, 509-522. <https://doi.org/10.1042/cs20171107>
- [7] Evenepoel, P., Poesen, R. and Meijers, B. (2016) The Gut-Kidney Axis. *Pediatric Nephrology*, **32**, 2005-2014. <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3527-x>
- [8] Goek, O., Prehn, C., Sekula, P., Römisch-Margl, W., Döring, A., Gieger, C., *et al.* (2013) Metabolites Associate with Kidney Function Decline and Incident Chronic Kidney Disease in the General Population. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **28**, 2131-2138. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft217>
- [9] Kobayashi, T., Yoshida, T., Fujisawa, T., Matsumura, Y., Ozawa, T., Yanai, H., *et al.* (2014) A Metabolomics-Based Approach for Predicting Stages of Chronic Kidney Disease. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **445**, 412-416. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.02.021>
- [10] Altenbuchinger, M., Zacharias, H.U., Solbrig, S., Schäfer, A., Büyüközkan, M., Schultheiß, U.T., *et al.* (2019) A Multi-Source Data Integration Approach Reveals Novel Associations between Metabolites and Renal Outcomes in the German Chronic Kidney Disease Study. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 13954. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50346-2>
- [11] Chu, L., Zhang, K., Zhang, Y., Jin, X. and Jiang, H. (2014) Mechanism Underlying an Elevated Serum Bile Acid Level in Chronic Renal Failure Patients. *International Urology and Nephrology*, **47**, 345-351. <https://doi.org/10.1007/s11255-014-0901-0>
- [12] Li, R., Zeng, L., Xie, S., Chen, J., Yu, Y. and Zhong, L. (2019) Targeted Metabolomics Study of Serum Bile Acid Profile in Patients with End-Stage Renal Disease Undergoing Hemodialysis. *PeerJ*, **7**, e7145. <https://doi.org/10.7717/peerj.7145>
- [13] Zhu, K., Li, R., Qiu, Z., Yu, H., Xu, K., Li, R., *et al.* (2025) Circulating Bile Acids, Bile Acid Receptor Polymorphisms, and Risk of Chronic Kidney Disease among Individuals with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes: A Prospective Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **122**, 841-852. <https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2025.07.017>
- [14] Ghallab, A., González, D., Strängberg, E., Hofmann, U., Myllys, M., Hassan, R., *et al.* (2024) Inhibition of the Renal Apical Sodium Dependent Bile Acid Transporter Prevents Cholemic Nephropathy in Mice with Obstructive Cholestasis. *Journal of Hepatology*, **80**, 268-281. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.10.035>
- [15] Chen, W., Zhang, J., Chen, L., Byrne, C.D., Targher, G., Luo, L., *et al.* (2025) Bioactive Metabolites: A Clue to the Link between MASLD and CKD? *Clinical and Molecular Hepatology*, **31**, 56-73. <https://doi.org/10.3350/cmh.2024.0782>
- [16] 梁心议, 王桃霞, 刘晓丽, 等. 自体动静脉内瘘狭窄机制的研究进展[J]. 中国血液净化, 2024, 23(8): 609-611+640.
- [17] Alpers, C.E., Imrey, P.B., Hudkins, K.L., Wietecha, T.A., Radeva, M., Allon, M., *et al.* (2017) Histopathology of Veins Obtained at Hemodialysis Arteriovenous Fistula Creation Surgery. *Journal of the American Society of Nephrology*, **28**, 3076-3088. <https://doi.org/10.1681/asn.2016050598>
- [18] Viecelli, A.K., Mori, T.A., Roy-Chaudhury, P., Polkinghorne, K.R., Hawley, C.M., Johnson, D.W., *et al.* (2017) The Pathogenesis of Hemodialysis Vascular Access Failure and Systemic Therapies for Its Prevention: Optimism Unfulfilled. *Seminars in Dialysis*, **31**, 244-257. <https://doi.org/10.1111/sdi.12658>
- [19] Roy-Chaudhury, P. and Kruska, L. (2015) Future Directions for Vascular Access for Hemodialysis. *Seminars in Dialysis*, **28**, 107-113. <https://doi.org/10.1111/sdi.12329>
- [20] Zhao, Y., Li, Z., Ma, H., Pan, Z., Cai, B., Zhang, C., *et al.* (2025) METTL3-Mediated m⁶A mRNA Modification Facilitates Neointimal Hyperplasia in Arteriovenous Fistula. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **45**, 1124-1144. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.124.321014>
- [21] Hammes, M. (2015) Hemodynamic and Biologic Determinates of Arteriovenous Fistula Outcomes in Renal Failure Patients. *BioMed Research International*, **2015**, Article ID: 171674. <https://doi.org/10.1155/2015/171674>
- [22] Wasse, H., Huang, R., Naqvi, N., Smith, E., Wang, D. and Husain, A. (2012) Inflammation, Oxidation and Venous Neointimal Hyperplasia Precede Vascular Injury from AVF Creation in CKD Patients. *The Journal of Vascular Access*,

- 13, 168-174. <https://doi.org/10.5301/jva.5000024>
- [23] 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>
- [24] Zhao, M., Wu, Q., Zhao, Y., Nian, R., Li, W. and Lu, H. (2025) Tissue Metabolomics Reveals Metabolic Dysregulation Associated with Intimal Hyperplasia in Arteriovenous Fistula Stenosis. *Frontiers in Physiology*, **16**, Article ID: 1638179. <https://doi.org/10.3389/fphys.2025.1638179>
- [25] 廖露. 基于代谢组学分析探讨维持性血液透析患者自体动静脉内瘘狭窄的机制研究[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 南昌大学, 2023.
- [26] Shapiro, H., Kolodziejczyk, A.A., Halstuch, D. and Elinav, E. (2018) Bile Acids in Glucose Metabolism in Health and Disease. *Journal of Experimental Medicine*, **215**, 383-396. <https://doi.org/10.1084/jem.20171965>
- [27] Li, T. and Chiang, J.Y.L. (2024) Bile Acid Signaling in Metabolic and Inflammatory Diseases and Drug Development. *Pharmacological Reviews*, **76**, 1221-1253. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.124.000978>
- [28] Barbier, O., Torra, I.P., Sirvent, A., Claudel, T., Blanquart, C., Duran-Sandoval, D., *et al.* (2003) FXR Induces the UGT2B4 Enzyme in Hepatocytes: A Potential Mechanism of Negative Feedback Control of FXR Activity. *Gastroenterology*, **124**, 1926-1940. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(03\)00388-3](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(03)00388-3)
- [29] Li, T. and Chiang, J.Y.L. (2014) Bile Acid Signaling in Metabolic Disease and Drug Therapy. *Pharmacological Reviews*, **66**, 948-983. <https://doi.org/10.1124/pr.113.008201>
- [30] 白一锋, 靳春荣, 贾鸳鸯, 等. 基于胆汁酸代谢探讨动脉粥样硬化的发病机制[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2024, 22(1): 103-108.
- [31] Marchianò, S., Biagioli, M., Bordoni, M., Morretta, E., Di Giorgio, C., Vellecco, V., *et al.* (2023) Defective Bile Acid Signaling Promotes Vascular Dysfunction, Supporting a Role for G-Protein Bile Acid Receptor 1/Farnesoid X Receptor Agonism and Statins in the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of the American Heart Association*, **12**, e031241. <https://doi.org/10.1161/jaha.123.031241>
- [32] Miyazaki-Anzai, S., Masuda, M., Levi, M., Keenan, A.L. and Miyazaki, M. (2014) Dual Activation of the Bile Acid Nuclear Receptor FXR and G-Protein-Coupled Receptor TGR5 Protects Mice against Atherosclerosis. *PLOS ONE*, **9**, e108270. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108270>
- [33] Han, Y., Du, B., Zhu, X., Wang, Y., Zheng, H. and Liu, W. (2024) Lipid Metabolism Disorder in Diabetic Kidney Disease. *Frontiers in Endocrinology*, **15**, Article ID: 1336402. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1336402>
- [34] Dana Grosu, I., Stirbu, O., Gadalean, F., Bob, F., Mihaescu, A., Marc, L., *et al.* (2022) MO790: Arteriovenous Fistula Calcifications—Risk Factors and Impact on Arteriovenous Fistula Functionality. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **37**, gfac080.027. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfac080.027>
- [35] 黄文彤, 隋晓露, 谢婷妃, 等. 动静脉内瘘功能障碍机制的研究进展[J]. 中国医师杂志, 2024, 26(6): 958-960.
- [36] Bartlett, M., Bonfanti, M., Diaz-Zuccarini, V. and Tsui, J. (2024) Computationally Enhanced, Haemodynamic Case Study of Neointimal Hyperplasia Development in a Dialysis Access Fistula. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, **25**, Article No. 35. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2501035>
- [37] Fiorucci, S., Zampella, A., Cirino, G., Bucci, M. and Distrutti, E. (2017) Decoding the Vasoregulatory Activities of Bile Acid-Activated Receptors in Systemic and Portal Circulation: Role of Gaseous Mediators. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **312**, H21-H32. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00577.2016>
- [38] Lu, H., Wu, Z., Wan, M., Xiong, S., Huang, X., Liu, T., *et al.* (2025) Taurochenodeoxycholic Acid Alleviates Obesity-Induced Endothelial Dysfunction. *European Heart Journal*, ehaf766. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf766>
- [39] Kida, T., Tsubosaka, Y., Hori, M., Ozaki, H. and Murata, T. (2013) Bile Acid Receptor TGR5 Agonism Induces NO Production and Reduces Monocyte Adhesion in Vascular Endothelial Cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **33**, 1663-1669. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.113.301565>
- [40] Kida, T., Omori, K., Hori, M., Ozaki, H. and Murata, T. (2014) Stimulation of G Protein-Coupled Bile Acid Receptor Enhances Vascular Endothelial Barrier Function via Activation of Protein Kinase A and RAC1. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **348**, 125-130. <https://doi.org/10.1124/jpet.113.209288>