

8 木拉提·马合木提, 张李晓, 阿里木·太来提, 等. 高尿酸血症与泌尿系结石的关系研究[J]. 中国全科医学, 2012, 15(11B): 3787-3788

9 韩亮, 周焱. 痛风患者肾结石发病情况及其影响因素的分析[J]. 中国医药指南, 2013, 11(36): 108-109

10 于清, 李长贵, 韩琳. 痛风患者肾结石发病情况及其影响因素分析[J]. 山东医药, 2011, 51(5): 71-72

11 Scales C, Smith A, Hanley J, *et al.* Prevalence of kidney stones in the United States[J]. *Eur Urol*, 2012, 62(1): 160-165

12 Shimizu T. Urolithiasis and nephropathy complicated with gout[J]. *Nihon Rinsho*, 2008, 66(4): 717-722

13 Marchini GS, Sarkissian C, Tian D, *et al.* Gout, stone composition and urinary stone risk: a matched case comparative study[J]. *J Urol*, 2013, 189(4): 1334-1339

14 梁叶萍, 吴文起, 曾国华. 24h 尿液成分与泌尿系统结石形成相关性的研究进展[J]. 东南大学学报: 医学版, 2011, 30(4): 666-670

15 Shimizu T, Kitada H, Umeyama M, *et al.* Novel evaluation of nephrolithiasis as a complication of gout: a cross-sectional study using helical computerized tomography[J]. *J Urol*, 2013, 189(5): 1747-1752

16 Stansbridge EM, Griffin DG, Walker V. Who makes uric acid stones and why - observations from a renal stones clinic[J]. *J Clin Pathol*, 2013, 66(5): 426-431

17 Marickar YM. Calcium oxalate stone and gout[J]. *Urol Res*, 2009, 37(6): 345-347

18 Perez-Ruiz F, Hernandez-Baldizon S, Herrero-Beites AM, *et al.* Risk factors associated with renal lithiasis during uricosuric treatment of hyperuricemia in patients with gout[J]. *Arthritis Care Res*, 2010, 62(9): 1299-1305

19 Xu Y, Lyu J, Chen X. Metabolic evaluation in stone formation with hyperuricemia[J]. *Chin Med J: Engl*, 2014, 127(8): 1582-1584
(收稿日期: 2016-04-15)
(修回日期: 2016-05-02)

动静脉内瘘狭窄的放射治疗

曾 平 陈 铖

摘 要 血液透析是提高终末期肾病(ESKD)患者生活质量的重要方式之一,透析血管通路是血液透析患者的生命线,也是影响 ESKD 患者发生率及病死率的主要原因。功能良好的透析血管通路是实现充分透析,提高透析患者生活质量的必要条件。但血管通路狭窄发生率高,尽管目前尝试用多种方法治疗血管通路狭窄,但疗效都不甚令人满意。放射治疗作为众多治疗方法中的一种,其治疗原理及疗效独特,受到了广泛关注,现就动静脉内瘘狭窄的放射治疗研究进展做一综述。

关键词 动静脉内瘘 血管通路狭窄 远红外线治疗 近距离放射治疗

中图分类号 R4 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.12.042

全球有超过 150 万人罹患终末期肾病(end-stage kidney disease, ESKD),且人数在不断增加^[1]。统计结果显示,ESKD 患者的年均病死率较普通人群高 10~20 倍^[2]。血液透析是 ESKD 患者的有效治疗方法。透析通路包括内瘘血管及中心静脉导管(central venous catheter, CVC)。其中内瘘血管分为两种:自体动静脉内瘘(arteriovenous fistula, AVF)和人工血管动静脉内瘘(arteriovenous graft, AVG)^[3]。由于聚四氟乙烯(PTFE)材质的人工血管血栓形成率低,抗反复穿刺能力强,易与不同大小的血管进行吻合,

所以当 ESKD 患者血管条件差,无法构建合适的自体血管通路时,通常利用 PTFE 材料的人工血管建立 AVG^[4]。AVF、AVG、CVC 三者的优缺点比较见表 1^[1,4,5]。基于以下原因及大量临床研究,AVF 常作为血液透析血管通路的首选^[1,5]。详见表 1。

表 1 3 种血液透析通路的比较

通路名称	优点	缺点
AVF	血流量好,成熟内瘘远期通畅率高,感染率低,使用寿命长,患者耐受性好	血管成熟前通路失败的可能性较 AVG 大,需反复穿刺
AVG	无法构建 AVF 时的替代方法无穿刺疼痛,抗反复穿刺能力强	医疗花费高,远期通畅率较 AVF 低感染率较 AVF 高
CVC	可即刻使用,无需反复穿刺不发生动脉窃血及动静脉短路	感染率高,易形成中心静脉血管狭窄易出现透析不充分,存在一定置管风险

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30900688,81470912);中华医学会临床研究专项基金资助项目(14050470584)

作者单位:430061 武汉大学人民医院肾内科

通讯作者:陈铖,副教授,硕士生导师,电子信箱:chenchengc2001@aliyun.com

动静脉内瘘的历史超过了 50 年,但血管通路狭窄是血液透析患者的常见问题,有调查显示,AVF 血管的 1 年通畅率仅有 60%^[1]。通路失败患者约 80%~85% 有通路血栓形成,其中超过 80% 由内瘘血管狭窄所致。血管通路狭窄引起 ESKD 患者的住院率上升,统计显示,美国超过 30% 的维持性血液透析患者,其住院原因与血管通路相关,每年用于治疗通路并发症的费用高达 10 亿美元,给患者及社会带来沉重的经济负担^[6]。但目前仍缺乏极为有效的治疗方法,经皮支架置入术、球囊扩张术、取栓术、药物治疗等治疗效果都不令人满意^[7]。

一、动静脉内瘘狭窄的病理学改变及发生机制

内膜增生是透析通路血管狭窄及通路失败的主要原因。AVG 静脉移植结合部及 AVF 血管吻合口是常见的血管狭窄部位^[6]。血管内膜增生与平滑肌细胞、肌成纤维细胞、成纤维细胞、内膜微血管内皮细胞、巨噬细胞等有关^[1]。内瘘血管的中层和外膜是上述细胞的主要来源^[8]。中层的平滑肌细胞增殖并迁移至内膜,引起细胞外基质的过度沉积,最终导致内瘘血管狭窄^[9]。

导致上述病理学变化的原因主要包括炎症、尿毒症、内瘘血管的相对缺氧、剪切力及血栓形成^[1]。氧化应激普遍存在于慢性肾脏病患者中,是慢性肾脏病的重要发病机制。氧化应激是组织修复、炎症及防御的机制,但在病理情况下,如尿毒症中,氧化应激显著增加,与内膜增生相关的细胞因子及氧化损伤增多,导致细胞内钙超载,引起纤维化、血管壁钙磷沉积等,最终导致细胞和组织损伤^[1,2]。血流动力学改变对血管壁弹性及炎症也起着重要作用。AVF 和 AVG 狭窄主要发生在静脉端,此处的内皮细胞(ECs)经历着高流速血流的冲击,且其流速并不稳定,这导致血管壁的剪切力不同,血管舒张、抗氧化、抗炎物质-血红素加氧酶减少,ECs 增生^[1]。此外,在建立血管通路的手术过程中会损伤血管,影响内膜血管的血液供应,使血管内环境处于相对缺氧状态,从而加重炎症、氧化应激等病理过程。

二、动静脉内瘘狭窄的放射治疗

放射治疗是治疗肿瘤的有效方法之一。由于内瘘狭窄与血管内膜增生及平滑肌细胞、内皮细胞、巨噬细胞等增殖有关,多种基础及临床研究证实,放射治疗可抑制平滑肌细胞、内皮细胞、巨噬细胞的增殖,增加细胞凋亡,遂该疗法被逐渐用于治疗内瘘血管狭窄^[10]。

1. 远红外线治疗:众多动物实验及临床研究均证明,远红外线(far infrared ray, FIR)疗法是一种可提高血液透析患者内瘘血管血流速度,提高血管通畅率的无创、便利的新方法^[9]。FIR 是一种比可见光波长更长的不可见电磁波,波长为 5.6~1000.0 μm ,在众多领域都得到广泛应用。FIR 发射器可产生波长为 3~25 μm 的电磁波,它能传递热量,改善内皮细胞功能及冠状动脉的血流动力学,降低某些心血管疾病的发生率^[8,11]。多种动物实验发现,FIR 放射治疗能加快皮肤血流,对于创伤、糖尿病、外周血管阻塞性疾病等引起的缺血性损伤、皮肤组织坏死等具有治疗性作用^[9]。Lin^[9]通过随机对照实验评估 FIR 的治疗效果,该实验在透析过程中对患者进行 FIR 照射 40min,1 年后分析观察,发现该疗法能提高透析血流量,延长 AVF 的使用时间。Choi 等^[8]进行的随机对照研究也发现,FIR 治疗 3 个月即能有效改善透析血流量,并减轻内瘘穿刺点疼痛。经皮腔内血管成形术(PTA)是治疗血管通路狭窄的一线方法,但术后易发生内膜增生,引起血管再狭窄,其狭窄发生率高达 40%~60%,是临床上的常见问题^[3]。为此,Lai 等^[3]探索了 FIR 放射治疗对 PTA 术后血液透析通路的作用。实验利用 FIR 在狭窄处皮肤上方约 20~25cm 进行照射,血液透析前、透析时和透析后进行 FIR 治疗,1 年后随访观察,发现该疗法能提高 AVG 的血管通畅率,虽然对 AVF 血管的通畅有作用,但差异无统计学意义,该试验证明,FIR 治疗 AVF 和 PTA 术后的 AVG 是安全且有效的。

FIR 放射治疗的作用机制包括热力效应和非热力效应。FIR 通过热力效应引起血管舒张,增加血流量。有报道称,FIR 能将能量转移至皮下约 2~3cm 的组织,使皮肤下方 10mm 部位升高 4 $^{\circ}\text{C}$,但不会引起皮肤灼伤、感染、通路失功、穿刺后出血等不良反应^[9]。FIR 放射治疗更重要的机制是非热力效应,主要包括抑制内膜增生、减少氧化应激、抑制炎症反应、改善内皮细胞功能^[9,12]。血红素加氧酶-1(HO-1)是一种控制反应速率的诱导性同工酶,能催化血红素氧化降解为等摩尔量的胆绿素、游离铁及一氧化碳(CO),胆绿素随后被代谢生成胆红素,HO-1 通过 CO 和胆红素发挥抗炎、抗氧化、抗凋亡作用,抑制平滑肌细胞增殖、血小板聚集及血管痉挛^[11-13]。据基因组制定的标准,HO-1 等位基因启动子基因型按鸟苷二核苷酸(GT)重复次数进行如下分类:(GT) $n \leq 24$ 为 S 类,25 \leq (GT) $n \leq 33$ 为 M 类,(GT) $n \geq 34$

为L类^[14]。人类HO-1基因启动子区域GT重复的长度多态性可调节HO-1的转录及表达水平,GT重复次数越少,HO-1的表达及活性越高,临床研究发现,HO-1启动子区域GT的重复与多种心血管疾病有关,如冠心病、冠状动脉支架置入术(PCI)术后再狭窄、腹主动脉瘤等^[13]。同样有研究发现^[12],HO-1启动子GT重复次数 $n \geq 30$ 的ESKD患者,其内瘘血管损伤的易感性增加,血管通路失败次数增多,血管通畅率下降,这表明HO-1对调节AVF的生存起重要作用。FIR能通过抗氧化反应元件/NF-E2相关因子-2复合物来增加HO-1启动子活性,从而增加HO-1,抑制血液透析患者内皮细胞黏附分子的表达^[15]。Lin等^[12]发现,FIR能提高透析血流量,促进血管成熟,提高AVF的通畅率,其中对S/S HO-1基因型的血液透析患者疗效最好,其次为S/L基因型,L/L基因型的疗效最差。

2. 近距离放射治疗:随着基础及临床研究的发展,近距离放射治疗(brachytherapy, BT)取得了令人瞩目的成功。BT利用放射性同位素衰减产生的光子或粒子的能量作用于靶目标,其衰减速度快,只在短距离内传播,所以对周围组织损伤小,是一种安全的治疗方法^[10,16]。2000年11月BT被FDA正式批准用于治疗PCI后再狭窄,血管内近距离放射治疗(endovascular brachytherapy, EVBT)是目前应用较为广泛的BT,该疗法在1994年首次报道用于治疗外周动脉再狭窄,PTA及支架植入术可导致血管弹性内膜破裂,平滑肌细胞从血管中层向内膜迁移,最后增殖并产生细胞外基质,引起内膜增生及血管狭窄,低剂量EVBT能显著降低上述细胞的有丝分裂,但很少引起细胞坏死^[17]。研究发现,EVBT治疗PTA术后血管狭窄,其6个月和12个月的血管通畅率分别为95.5%和79.8%^[18]。在美国,Roy-chaudhury等^[19]进行了BRAVO-II试验,即 β 射线对动静脉移植物流出道狭窄(BRAVO-I)的试验,这项研究是截至当时对AVF和AVG血管狭窄进行放射治疗的最大随机对照研究。试验对95例ESKD患者进行研究(50例接受放射治疗,45例进行对照),其中69例患者接受了为期3个月的随访。该研究显示,EVBT对有血栓形成的AVG安全性好,但并未对该治疗的最终有效性给出答案,未能证明该治疗有明显统计学意义,可能是由于该研究观察的时间太短。由于缺乏AVF和AVG成熟的动物模型及临床实验方法,很多血管通路狭窄的研究集中在冠状动脉狭窄上。Popma

等^[7]进行了PCI术后再狭窄的首次多中心随机对照实验,实验利用90S/90 γ 射线进行PCI术后冠脉放射治疗并取得了成功,该治疗能有效降低再次狭窄的发生。Leon等^[20]在2001探讨了 γ 射线(放射源为铯-192)EVBT对PCI术后再狭窄的治疗效果。该治疗降低冠脉狭窄部位血管再重建的发生率,但增加了晚期冠脉栓塞的发生率及心肌梗死的发生率,可能是由于放射导致支架内皮化延迟,影响了内皮细胞功能。猪的动脉从大小及组织学结构上均与人类相似,研究者探索EVBT是否能抑制内膜增生,采用了猪血液透析通路模型,该实验将PTFE人工血管连接于颈总动脉与颈外静脉之间,2天之后进行血管造影,之后进行 γ 射线(来源于铯-192)对静脉吻合端进行放射治疗,6周后再次评价血管内瘘狭窄情况发现,静脉吻合端狭窄的发生比例显著降低,组织病理学检查提示平滑肌细胞的增殖及平均内膜厚度显著降低。最近,Silverman等^[17]进行的回顾性研究也证实,EVBT治疗肾动脉狭窄支架置入术后再狭窄是安全的。

β 和 γ 射线放射治疗在上述实验中显示了不同的疗效,但由于放射的时间、使用的放射源、放射频率及患者选择上均有差异,目前来说,并不能证明哪种射线治疗效果更好。众多研究均显示出BT疗法的安全性及有效性,由于动静脉内瘘动物模型少,且动物实验存在部分局限性,血管狭窄的治疗大多在心血管领域,但仍显示了其独特的治疗效果。

3. 外照射治疗:外照射治疗(external-beam radiation therapy, EBRT)是放射治疗的一种,与EVBT相比,其在皮肤的衰减程度大,用于深部组织放疗时,骨骼吸收射线多,浅表组织更易损伤^[16]。但其操作过程较简单,且动静脉内瘘血管位置表浅,使得EBRT成为另一种治疗透析血管通路狭窄的潜在方法。Silverman等^[17]利用外照射进行试点研究,发现EBRT能将PTFE材料的AVG血管狭窄率降低23%,但无统计学意义。该研究主要显示了EBRT治疗AVG血管通路狭窄的安全及技术的可行性,但需要进行更大样本的随机对照临床研究。

综上所述,放射治疗作为多种治疗血管通路狭窄方法中的一种,其疗效已在众多细胞、动物和临床试验中得到证实。由于该疗法较为特殊,治疗过程中需操作人员经过特殊的训练,且实验的观察时间、涉及的样本量、安全性评估尚未达成共识,所以,未来还需进行大样本、多中心研究将该疗法规范化、程式化。

相信随着基础及临床医学的发展,放射疗法会日渐成熟,为解决血管通路狭窄、提高 ESKD 血液透析患者生活质量的有效方法。

参考文献

- 1 Brahmbhatt A, Remuzzi A, Franzoni M, Misra S, *et al.* The molecular mechanisms of hemodialysis vascular access failure [J]. *Kidney Int*, 2016, 89(2): 303–316
- 2 Modaresi A, Nafar M, Sahraei Z. Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease [J]. *Iranian J Kidney Dis*, 2015, 9(3): 165–179
- 3 Lai CC, Fang HC, Mar GY. Post-angioplasty far infrared radiation therapy improves 1-year angioplasty-free hemodialysis access patency of recurrent obstructive lesions [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2013, 46(6): 726–732
- 4 Khoshnevis J, Sobhiyeh MR, Lotfolahzadah S, *et al.* Upper extremity axillary loop grafts: an opportunity in hemodialysis access [J]. *Nephrourol Mon*, 2013, 5(1): 697–701
- 5 Dember LM, Beck GJ, Allon M, Delmez JA, *et al.* Effect of clopidogrel on early failure of arteriovenous fistulas for hemodialysis: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2008, 299(18): 2164–2171
- 6 Leivaditis K, Panagoutsos S, Roumeliotis A, *et al.* Vascular access for hemodialysis: postoperative evaluation and function monitoring [J]. *Inte Urol and Nephrol*, 2014, 46(2): 403–409
- 7 Ahmed S, Roy-Chaudhury P. Radiation therapy for dialysis access stenosis: unfulfilled promise or false expectations [J]. *Semin Dial*, 2012, 25(4): 464–469
- 8 Choi SJ, Cho EH, Jo HM, Min C, *et al.* Clinical utility of far-infrared therapy for improvement of vascular access blood flow and pain control in hemodialysis patients [J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2016, 35(1): 35–41
- 9 Lin CC. Far-infrared therapy: a novel treatment to improve access blood flow and unassisted patency of arteriovenous fistula in hemodialysis patients [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(3): 985–992
- 10 Roy-Chaudhury P, Duncan HJ, Zuckerman D, *et al.* External beam radiation therapy for PTFE dialysis grafts: a pilot study [J]. *J Vasc Access*, 2012, 13(3): 329–331

(上接第 137 页)

- 11 Wichmann JL, Katzberg RW, Litwin SE, *et al.* Contrast-induced nephropathy [J]. *Circulation*, 2015, 132(20): 1931–1936
- 12 Nazıroğlu M, Yoldaş N, Uzgu EN, *et al.* Role of contrast media on oxidative stress, Ca²⁺ signaling and apoptosis in kidney [J]. *J Membr Biol*, 2013, 246(2): 91–100
- 13 Rundback JH, Nahl D, Yoo V. Contrast-induced nephropathy [J]. *J Vasc Surg*, 2011, 54(2): 575–579
- 14 Hogstrom B, Ikei N. Physicochemical properties of radiographic contrast media, potential nephrotoxicity and prophylaxis [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2015, 42(12): 1251–1257
- 15 Malik A. Prevention of contrast-induced acute kidney injury [J]. *Br J Hosp Med*; Lond, 2015, 76(12): 685–689
- 16 王琳,李文华,陈静,等. N-乙酰半胱氨酸对低渗对比剂急性肾损伤模型大鼠肾组织的影响 [J]. *中国循环杂志*, 2015, 2(30): 168–171

- 11 Bashar K, Healy D, Browne LD, Kheirelseid EA, *et al.* Role of far infra-red therapy in dialysis arterio-venous fistula maturation and survival: systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e104931
- 12 Lin CC, Chung MY, Yang WC, *et al.* Length polymorphisms of heme oxygenase-1 determine the effect of far-infrared therapy on the function of arteriovenous fistula in hemodialysis patients: a novel physiogenomic study [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(5): 1284–1293
- 13 Hu YF, Lee KT, Wang HH, *et al.* The association between heme oxygenase-1 gene promoter polymorphism and the outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e56440
- 14 Kaplan M, Renbaum P, Hammerman C, *et al.* Heme oxygenase-1 promoter polymorphisms and neonatal jaundice [J]. *Neonatology*, 2014, 106(4): 323–329
- 15 Lin CC, Liu XM, Peyton K, *et al.* Far infrared therapy inhibits vascular endothelial inflammation via the induction of heme oxygenase-1 [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(4): 739–745
- 16 Skowronek J. Brachytherapy in the treatment of skin cancer: an overview [J]. *Post Dermatol Alergol*, 2015, 10(5): 362–367
- 17 Silverman SH, Exline JB, Silverman LN, *et al.* Endovascular brachytherapy for renal artery in-stent restenosis [J]. *J Vasc Surg*, 2014, 60(6): 1599–1604
- 18 Elens M, Verbist J, Keirse K, *et al.* Which is currently the best strategy for treatment of SFA in-stent restenosis? [J]. *J Cardiovasc Surg*; Torino, 2014, 55(4): 477–81
- 19 Roy-Chaudhury P, Arnold P, Seigel J, *et al.* From basic biology to randomized clinical trial: the beta radiation for arteriovenous graft outflow stenosis (BRAVO II) [J]. *Semin Dial*, 2013, 26(2): 227–232
- 20 Leon MB, Teirstein PS, Moses JW, *et al.* Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(4): 250–256

(收稿日期:2016-04-27)

(修回日期:2016-05-07)

- 17 Gupta SC, Patchva S, Koh W, *et al.* Discovery of curcumin, a component of golden spice, and its miraculous biological activities [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2012, 39(3): 283–299
- 18 Hanai H, Sugimoto K. Curcumin has bright prospects for the treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Curr Pharm Design*, 2009, 15(18): 2087–2094
- 19 Hatcher H, Planalp R, Cho J, *et al.* Curcumin: From ancient medicine to current clinical trials cell [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2008, 65(11): 1631–1652
- 20 芦琨,尤丽菊,沈永杰,等. 姜黄素对糖尿病肾病大鼠肾脏的保护作用及机制 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2015, 31(8): 1100–1102
- 21 Hallows WC, Yu W, Denu JM. Regulation of glycolytic enzyme phosphoglycerate mutase-1 by SIRT protein-mediated deacetylation [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(6): 3850–3858

(收稿日期:2016-04-16)

(修回日期:2016-05-04)