

引用格式:邹行健,张 春,高 盼. 动静脉内瘘成熟机制的研究进展[J]. 巴楚医学,2026,9(3):1-11. DOI: 10. 3969/j. issn. 2096—6113. 2026. 03. 001

Cite as: Zou Xingjian, Zhang Chun, Gao Pan. Research Progress in the Maturation Mechanisms of Arteriovenous Fistula[J]. Bachu Medical Journal, 2026, 9(3): 1-11. DOI: 10. 3969/j. issn. 2096—6113. 2026. 03. 001

张春,华中科技大学同济医学院附属协和医院大内科主任、肾内科主任、肾脏病研究室主任。国家优秀青年科学基金获得者,担任中华医学会肾脏病学分会常委、中国医师协会肾脏内科医师分会常委、中国医院协会血液净化中心分会常委、中国药理学学会肾脏药理专业委员会副主委、中国研究型医院学会血液净化专业委员会常委、湖北省医院协会血液净化管理专业委员会主委、湖北省肾脏病学会副主委、湖北省医师协会肾脏内科医师分会副主委。担任 *Chin Med J*、*Front Physiol*、*Curr Med Sci*、中华肾脏病杂志、临床肾脏病杂志、内科急危重症杂志等专业学术刊物编委。主要致力于足细胞损伤机制与糖尿病肾病发病机理研究。作为项目负责人,先后承担国家自然科学基金项目 9 项,省部级课题多项。2013 年获得湖北省杰出青年科学基金资助,2015 年获得国家优秀青年科学基金资助。截至 2023 年,以第一或通讯作者发表 SCI 论文 100 余篇,论文被他引 3 000 余次。



动静脉内瘘成熟机制的研究进展

邹行健 张 春 高 盼

(华中科技大学 同济医学院[武汉协和医院] 肾病内科,湖北 武汉 430022)

摘要:动静脉内瘘(AVF)是终末期肾病患者血液透析的首选血管通路,但其较高的成熟失败率构成严峻临床挑战。本文系统综述 AVF 成熟机制的研究进展,核心聚焦于血管平滑肌细胞(VSMC)在成熟过程中的双重关键作用。AVF 成熟依赖于静脉流出道在动脉血流动力学刺激下发生适应性外向重塑(管腔扩张、管壁增厚)以支持透析所需血流量。然而,VSMC 的异常增殖、迁移及表型转换(从收缩型向合成型转变)既是促进有益外向重塑的必要过程,也是导致病理性内膜增生和管腔狭窄(内向重塑)进而引发晚期成熟失败的核心细胞事件。本文深入剖析了影响 AVF 成熟的患者因素与生物物理因素如何共同调控 VSMC 行为,决定成熟结局。尽管“六法则”等评估标准及超声监测技术被应用,但预测模型缺乏、分子机制不明及有效转化干预不足仍是当前研究的主要局限。未来研究应着力于优化手术技术以改善血流动力学、开发靶向调控 VSMC 表型转换及病理性重塑的分子治疗策略,并建立整合多模态评估(如先进影像、生物标志物)的预测体系,以期提高 AVF 成熟率及长期通畅率,减轻患者及医疗系统负担。

关键词:动静脉内瘘; 慢性肾脏疾病; 外向重塑; 血管平滑肌细胞; 增殖和迁移

中图分类号: R692.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 2096-6113(2026)03-0001-11

Research Progress in the Maturation Mechanisms of Arteriovenous Fistula

Zou Xingjian Zhang Chun Gao Pan

(Department of Nephrology, Wuhan Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China)

作者简介:邹行健,E-mail: U201610427@hust.edu.cn
通信作者:张 春,主任医师,E-mail: drzhangchun@126.com

Abstract Arteriovenous fistula (AVF) is the preferred vascular access for hemodialysis in patients with end-stage renal disease. However, its relatively high rate of maturation failure poses a severe clinical challenge. This article systematically reviews the research progress on the mechanisms underlying AVF maturation, with a central focus on the dual critical roles of vascular smooth muscle cell (VSMC) during this process. AVF maturation relies on the adaptive outward remodeling (lumen dilation and wall thickening) of the venous outflow tract in response to arterial hemodynamic stimulation to support the blood flow required for dialysis. Nevertheless, abnormal proliferation, migration, and phenotypic switching (from contractile to synthetic phenotype) of VSMC are not only necessary processes that promote beneficial outward remodeling but also core cellular events that lead to pathological intimal hyperplasia and luminal stenosis (inward remodeling), thereby contributing to late maturation failure. This article thoroughly analyzes how patient factors and biophysical factors influencing AVF maturation collectively regulate VSMC behavior and determine the outcome of maturation. Although evaluation criteria such as the “rule of six” and ultrasound monitoring techniques are applied, the lack of predictive models, unclear molecular mechanisms, and insufficient effective translational interventions remain the main limitations of current research. Future studies should focus on optimizing surgical techniques to improve hemodynamics, developing molecular therapeutic strategies that target the regulation of VSMC phenotypic switching and pathological remodeling, and establishing predictive systems that integrate multimodal assessments (such as advanced imaging and biomarkers), with the expectation of improving AVF maturation rate and long-term patency rate, thereby reducing the burden on patients and the healthcare systems.

Keywords arteriovenous fistula (AVF); chronic kidney disease; outward remodeling; vascular smooth muscle cell (VSMC); proliferation and migration

慢性肾脏病(chronickidney disease, CKD)已成为影响人类健康的主要疾病之一。近年来,随着生活方式和环境因素的变化,CKD 的发病率显著上升。据统计,全世界 CKD 患病率约为 13.4%,已成为威胁人类健康的重要公共卫生问题^[1]。CKD 是因各种原因导致的肾脏结构和功能的慢性进展性损害,其病程通常超过 3 个月,CKD 常表现为不同程度的蛋白尿、高血压、水肿及肾功能损伤等^[2-4]。肾脏的基本功能单位是肾单位,当少量肾单位受损时,其他健康的肾单位可以代偿行使正常肾脏功能;但当肾脏持续受损时,剩余正常的肾单位无法代偿,从而导致维持生命所必需的血液滤过、代谢废物排泄等功能的逐渐丧失,最终引发 CKD 相关病症的出现^[5-6]。

CKD 的终末阶段,即终末期肾病(end stage renal diseases, ESRD)。近年来,ESRD 的患病率呈急剧上升趋势,并预计在未来十年内持续增长^[7]。2019 年,中国约有 147 万患者估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR) < 30 mL/(min · 1.73 m²),需要开始或准备开始肾脏替代治疗^[8]。由于肾移植供体难求且价格昂贵,大多数 ESRD 患者会选择血液透析。进入 ESRD 阶段后,患者往往会面临一系列严重的并发症,这些并发症不仅严重影响生活质量,还可能危及生命:①贫血:

肾脏功能受损后,促红细胞生成素的分泌减少,导致红细胞生成不足,患者因此可能出现虚弱、皮肤苍白、疲倦等症状^[4];②电解质紊乱:当肾脏无法清除多余化学物质(如钾、磷和尿酸)时,患者可能出现心律不齐、肌肉无力及其他相关疾病;③尿毒症综合征:随着有害代谢产物在血液中积累,患者可能出现疲倦、恶心、呕吐、食欲下降或睡眠障碍等症状,当这些毒素达到较高水平时,会对身体各大器官(包括肠道、神经系统和心脏)造成广泛影响;④心血管疾病:CKD 会加速动脉硬化的进程(即动脉粥样硬化),增加脑卒中、心脏病发作和心衰的风险,在肾衰竭患者中,心血管疾病是最常见的死亡病因^[9];⑤骨骼疾病(肾性骨营养不良):CKD 会导致体内钙、磷和维生素 D 等水平异常,进而导致骨骼疾病;⑥浮肿:当肾功能恶化时,液体和盐会在人体内积聚,过多的液体会导致心脏衰竭和肺水肿等严重并发症。

CKD 是一种进展性疾病,其严重程度的评估与分期对于临床管理至关重要,医生通过检测肾小球滤过率对肾功能进行评估进而对 CKD 进行分期。依据改善全球肾脏病预后组织发布指南,将 CKD 分为五个阶段:按照 eGFR ≥ 90 mL/(min · 1.73 m²), 60 ~ 89 mL/(min · 1.73 m²), 45 ~ 59 mL/(min · 1.73 m²), 30 ~ 44 mL/(min · 1.73 m²), 15 ~ 29 mL/(min ·

1.73 m²) 分别划分为 G1、G2、G3 期(G3a、G3b)、G4、G5 期。

1 AVF 的建立

对于 ESRD 患者,自体动静脉内瘘(arteriovenous fistula, AVF)是最为理想的血管通路选择。与动静脉移植物(arteriovenous graft, AVG)和中心静脉导管(central venous catheter, CVC)相比,AVF 具有较低的感染风险、死亡风险和再干预率^[10]。基于这些优势,美国国家肾脏基金会指南支持使用自体 AVF^[11]。当患者的 eGFR ≤ 10 mL/(min $\cdot$ 1.73 m²)(非糖尿病患者)或 ≤ 15 mL/(min $\cdot$ 1.73 m²)(糖尿病患者),或者接近这个临界值的时候,应当密切监测以便早期识别体征和症状,并提前做好透析准备^[12-14]。相较于 CVC 或者 AVG,AVF 通畅率表现更佳,并发症更少,且显著降低患者死亡风险^[15]。然而尽管具备诸多优势,仍然有 60% 的 AVF 未能成熟,且只有 50% 在一年内可成熟使用,这为患者及医疗保健系统带来了沉重的医疗负担和经济成本。这是由于在 AVF 建立后,静脉流出道需要适应骤增的灌注压和血流量,其管腔直径会扩大,管壁会增厚,而这个过程是由血管向外重塑与内膜增生(intimal hyperplasia, IH)之间的复杂平衡决定的^[16-17]。

若 AVF 成熟失败,则无法提供稳定且足够的血流量以满足透析需求,其失败分为早期和晚期两种类型。早期成熟失败是指在 AVF 建立后的数月内,流出道静脉未能成功完成外向重塑,导致管壁无法正常增厚和管腔不扩张;而晚期失败则是指尽管短期内成功完成了外向重塑,但长期处于高增殖状态的静脉流出道细胞引发持续性 IH,即血管内向重塑,最终导致管腔狭窄,AVF 失去功能^[18-19]。由此可见,AVF 的成熟对于维持透析患者的长期生存至关重要,不仅关系到新建 AVF 是否能够及时用于血液透析,还需确保其长期保持通畅,以满足患者的持续治疗需求^[20-21]。

1.1 AVF 成熟标准

AVF 成熟的定义具有一定的复杂性,其核心在于确保 AVF 能够支持两根针头的插入,并为学生提供充足的血流,同时将再循环率降至最低。根据临床实践,AVF 大多在术后 3 个月内成熟并可进行穿刺。2006 年肾脏病预后质量倡议(kidney disease outcome quality initiative, KDOQI)指南首次标准化成熟 AVF 的主要特征,具体包括:体格检查时可触及明显的震颤和杂音,同时可见 AVF 的明显隆起,拟

定了美国血管通路领域广泛接受的“六法则”(瘘管创建后 6 周内,直径扩张至 ≥ 6 mm,距离皮肤 6 mm 以内,维持 600 mL/min 的流量,6 英寸的流出静脉可用于插管)^[22]。2019 年 KDOQI 指南更新了内瘘成熟的相关建议,不同患者的个体差异不可忽视,标准化仅供参考,更应该根据临床使用情况来评估成熟度^[11]。值得注意的是,不同地区的临床标准可能存在显著差异。例如,在欧洲、中国和日本,血液透析通常采用较低的血流速度和更长的透析时间。透析结果与实践模式研究显示^[23],较长的透析时间和较高的透析剂量对降低死亡率具有协同作用,而快速的超滤速率则与更高的死亡率和并发症风险相关。截至 2012 年,许多欧洲国家的透析平均血流速度为 300~350 mL/min,中国的血流速度为 200~300 mL/min,而日本的血流速度最低,接近 200 mL/min^[23]。尽管较低的血流速度可能提高患者的耐受性,但同时也增加了血栓形成和内瘘失败的风险。但是否应在血液透析开始前采用较低血流速度来评估 AVF 的成熟度,目前仍无明确结论。因此,未来的研究需进一步探讨如何平衡这些因素,以制定更为科学和个性化的评估标准。

1.2 AVF 成熟检测方法

多普勒超声作为一种非侵入性的检查工具,可有效预测 AVF 的透析效率,帮助评估 AVF 的成熟。通过整合更多影响因素,可以进一步优化血管通路的结果,并为术前评估提供关键数据支持。一项纳入 101 名参与者的前瞻性研究得出结论:第 7 天流量 ≥ 657.51 mL/min 可成功预测瘘管成熟,敏感性为 85%,特异性为 100%;多因素分析显示,女性、年龄 >75 岁、糖尿病及腕部通路为 AVF 成熟失败的独立危险因素^[24]。一项纳入 532 名 AVF 患者的回顾性研究得出结论:吻合口直径、静脉流出道内径、术后 1 个月和 3 个月的肱动脉血流可有效预测 AVF 的无辅助成熟^[25]。此外,独立的预测标志物有助于简化评估流程,避免昂贵或侵入性的检测手段^[26-27]。然而,目前针对下肢内瘘和上肢内瘘成熟的预测标志物尚未形成统一共识,主要原因是研究设计、成熟度定义、临床因素及样本选择存在较大差异。这使得血管通路医生在分类风险因素并决定具体评估参数时面临一定挑战^[28]。

2 AVF 成熟机制研究进展

2.1 影响 AVF 成熟的患者因素

尽管 AVF 在临床应用中比例较高,但目前对于

新建立的 AVF 是否能够在正常周期内顺利成熟,仍缺乏可靠的预测手段。若能制定明确的标准以评估哪些 AVF 更可能在无需额外干预的情况下达到成熟状态,则可显著减少 AVF 维护或重建的需求。当前已发表的相关研究涉及预测性标志物或参数,但由于定义、设计、样本规模及临床因素等方面的差异,研究结果存在较大异质性。因此,医疗人员亟需明确潜在风险因素,并确定可用于评估 AVF 成熟成功率的关键参数。以下将重点探讨部分关注度较高的患者相关因素及其研究现状。

2.1.1 年龄

老年患者是 CKD-ESRD 的主要群体,接受透析治疗的比例较高。关于高龄是否与 AVF 的成熟失败更具有相关性,目前的研究结论尚不一致。一项包含 13 项队列研究的荟萃分析显示^[29],头静脉-桡动脉 AVF 老年患者的原发失败率更高,且通畅率更低。2020 年,一项纳入 353 例首次建立 AVF 的回顾性队列研究表明,AVF 的成熟失败风险随着年龄增加显著升高^[30]。然而,也有研究不支持高龄与 AVF 通畅率之间存在相关性。例如,某个单中心回顾性分析纳入了 440 多例 AVF 患者数据,结果显示年龄并非影响 AVF 成熟的风险因素^[31]。还有一项研究表明^[32],≥70 岁和<70 岁的两组患者在晚期并发症、AVF 位置偏好、二次干预率、初级通畅率和次级通畅率方面无明显差异。

2.1.2 性别

此前,主流观点认为 AVF 的成熟与性别有关。研究表明^[33],女性患者在 AVF 成熟过程中面临更多挑战,包括面临更长的成熟时间、更低的通畅率以及更高的早期血栓形成风险。具体而言,女性患者的 AVF 成熟率较低(31%)且晚期失败率较高(78%),需要更多的干预挽救措施(42%)^[34-35]。研究认为^[32],性激素是导致这种性别差异的重要机制之一,睾酮可能在早期血管重塑过程中发挥保护作用并降低剪切应力(wall shear stress, WSS),而雌激素则可能因为增加免疫细胞募集而导致 AVF 早期成熟失败。

2.1.3 静脉直径

随着动脉血液进入 AVF 的静脉流出道,血管壁 WSS 将随着血流速度和管腔直径的增加而增加。通常情况下,静脉将会发生外向重塑使 WSS 恢复至正常水平。研究显示^[36],AVF 的血流速度与 AVF 静脉流出道的直径之间存在显著相关性,表明流量是决定最终静脉直径的主要因素。静脉流出道的血管重塑程度可能受血流动力学刺激、血管刚度和内皮衍生

介质的共同影响^[36]。2023 年,一项回顾性队列研究揭示了基于年龄调整后的静脉直径与 AVF 成熟的相关性,首次证明了年龄调整后的静脉扩张指标可以预测 AVF 成熟^[37]。

2.1.4 吸烟

早期有两项研究分别探讨了吸烟对血管通路后期内皮功能障碍发病率的影响,但未能得出明确结论^[38-39]。然而,后续的一项多中心研究表明^[40],吸烟者的 AVF 通畅率显著低于不吸烟者,这可能与吸烟者的早期外周血管损害触发急性 AVF 阻塞相关。一项横断面研究纳入了 141 例晚期肾功能衰竭患者,旨在分析吸烟和嗜酸性粒细胞计数对于 AVF 成熟的影响,结果显示吸烟与高水平的嗜酸性粒细胞共同作用可能导致 AVF 的成熟失败^[41]。该研究由于是单中心的回顾性研究,可能存在一定局限性。鉴于吸烟者常伴随的血管损害,内皮细胞(endothelial cell, EC)功能障碍成为不可忽视的因素。

2.1.5 糖尿病

目前普遍认为,糖尿病与 AVF 的失败结局之间存在关联。研究指出^[42],糖尿病伴随血栓形成、内皮受损、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)沉积和生长因子失调等异常情况。2020 年一项纳入了 381 622 例患者的回顾性队列研究结果表明,糖尿病患者的 AVF 成熟率显著低于非糖尿病患者^[43]。另一项荟萃分析也支持这一观点^[44]。糖尿病患者内皮功能失调表现为血小板聚集增加和抗凝功能异常,一氧化氮生成减少^[45]。AVF 成熟过程中,血流动力学的改变会诱导血管重塑,而 EC 可以调控血流变化的病理生理反应^[46]。在 AVF 构建过程中静脉受损时,如果伴随糖尿病环境下的 EC 受损,将会影响静脉的重塑。

2.1.6 肥胖

2 型糖尿病合并肥胖的 ESRD 患者数量持续增加,此类患者的 AVF 失败率较高,主要与其易患动脉粥样硬化以及脂肪组织较厚而难以触及前臂血管有关。这不仅增加了进行 AVF 手术的难度,而且增加后期使用时的穿刺难度^[47]。研究显示^[48],接受头静脉-桡动脉 AVF 的严重肥胖患者功能成熟率显著低于正常体重和超重患者。研究显示^[49],肥胖与早期及晚期 AVF 成熟较差之间存在显著关联。肥胖也与较低的初级通畅率及更高再干预率密切相关。一项前瞻性研究^[50]得出结论,肥胖患者的瘦素水平升高会导致 AVF 的成熟失败。另一项研究表明^[51],肥胖患者常常伴随着高水平的 C 反应蛋白,这可能促进血管 IH,从而进一步解释了肥胖患者 AVF 失败率

较高的原因。

2.1.7 高血压

已知高血压患者的内皮功能受损,引发血管内壁的炎症反应,表现为血管舒张能力下降及炎性细胞浸润增加。炎症反应从 EC 向平滑肌细胞传导,并伴随结缔组织沉积及新生血管形成^[52]。2024 年,一项研究采用流体结构相互作用建模研究血流动力学和机械应力如何影响 AVF 成熟,其结论提到高血压对于 AVF 的成熟失败构成重大风险^[53]。然而,也有部分研究不支持高血压是 AVF 成熟的主要危险因素。例如,一项单中心队列研究评估了多种患者因素与 AVF 成熟之间的联系,结果未发现 AVF 成熟与高血压之间存在相关性^[54]。

2.1.8 术前及术后干预

临床工作中,医师在建立 AVF 前后经常会教育患者进行上肢运动训练,以改善血管条件,促进 AVF 成熟。一项荟萃分析纳入了 6 项术前运动疗法和 3 项术后运动疗法的结果,得出结论:现有的上肢运动疗法在促进远端区域 AVF 的成熟方面有一定效果,而对近端区域瘵管的影响则不确定。该研究术后运动训练显示,等张运动训练对超声成熟的影响微乎其微($RR = 1.09, 95\%CI: 0.94, 1.25$),但可能改善临床成熟($RR = 1.14, 95\%CI: 1.02, 1.27$);与等张运动训练相比,等长运动训练可能显著改善超声成熟和临床成熟。此外,红外线治疗也是常见的术后维护手段,红外线治疗作为一种新兴的治疗方法,能够有效促进 AVF 成熟,增加静脉直径,提高透析期间的泵控血流量及肱动脉血流量,并延长 AVF 的使用寿命^[55]。AVF 再干预普遍存在,对于 AVF 的成熟和功能通畅具有促进作用^[56]。研究表明^[57-58],与未辅助成熟的 AVF 相比,辅助成熟的 AVF 表现出较低的初级通畅率,但最终的通畅率无明显差异。

2.2 影响 AVF 成熟的生物与物理因素

2.2.1 血流动力学刺激及其对血管重塑的影响

众所周知,AVF 的建立会导致血流量显著增加及静脉血压升高,这会导致血管内血流动力学的改变。AVF 管腔内的血流动力学可以用一些物理参数来描述,例如前文提及的血管壁 WSS。WSS 是由管腔表面的速度梯度引起,是牵引应力的重要来源,血流速率的提升导致 WSS 迅速增加。一项纳入 602 名患者的多中心研究证明,WSS 的提升与 AVF 内径及管腔扩张呈正相关^[59]。此外,微循环的分流使 AVF 静脉暴露于高于生理水平的血压,从而导致静脉拉伸应力的上升,可以理解为 AVF 建立之后瘵静脉内的血流动力学变得更加接近动脉,这会诱导 AVF 流出

道静脉壁发生血管重塑的适应性反应(包括结构和功能重组)^[60]。理论建模方法表明^[61],血流动力学刺激的改变会导致血管壁结构和管腔直径的变化,以此来恢复拉伸应力和 WSS 的基础水平。内部血压升高是血管扩张的主要决定因素之一,垂直于血管壁作用的血流动力学压力在血管壁中产生圆周应力,从而抵消腔内压。研究表明^[60],在头静脉-桡动脉 AVF 中动脉腔内压力值为 40~80 mmHg,这比正常值高 10 倍以上。常态血压升高会导致血管重塑,表现为代偿性的管壁增厚和管径增大。这些改变主要是靠血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)在调节血管壁增厚方面起关键作用。另一方面,WSS 变化是血管重塑和扩张的主要驱动因素^[62]。当 WSS 突然升高时,EC 会释放诱导 VSMC 松弛的介质,从而引起肌源性反应^[63]。随着时间推移,EC 分泌的介质进一步诱导 VSMC 的增殖。同时 VSMC 通过重塑 ECM,逐渐扩大血管直径并实现血管扩张。

2.2.2 AVF 血管壁重塑中 VSMC 的双重作用

研究表明^[64-65],VSMC 在 AVF 成熟中的功能具有双重性,分化的 VSMC 促进静脉管壁增厚,促进瘵静脉成熟,而去分化的 VSMC 则与过度的 IH 相关。在 AVF 建立初期,静脉管壁的增厚主要是静脉流出道中膜平滑肌细胞层增厚,通常被认为是静脉血管壁对动脉血流动力学环境的适应性改变^[66]。关于增厚平滑肌层中的细胞溯源问题,有假说认为是来自瘵静脉的 VSMC 表型转换及增殖,或者是来自瘵动脉的平滑肌层细胞迁移,目前尚无明确答案,因为缺乏能够区分静脉和动脉 VSMC 的 Cre 标记工具。

而 AVF 发展到后期,成熟失败表现为新生内膜增厚,许多证据表明^[66-67],VSMC 通过表型转换实现的增殖和迁移是新生内膜形成过程中的关键细胞事件。VSMC 的表型转换通常与其收缩表型标志物基因的表达降低有关,从而导致 VSMC 增殖、迁移能力增强,进而导致 AVF 的晚期成熟失败。研究者在携带 Cre 重组酶依赖性报告基因的转基因小鼠中发现,新生内膜中的绝大多数细胞来自先前分化的血管中膜的 VSMC^[28]。

综上所述,VSMC 在 AVF 建立后的成熟与失败中发挥双重作用。作为静脉管壁的主要成分,VSMC 有分化和收缩两种可互相转化的表型状态,当转化为分化表型时,增殖迁移能力显著增强^[68]。AVF 建立后,流出道静脉壁中膜 VSMC 发生增殖和迁移,中膜由单层演变为多层,表现为管腔面积扩大和中膜增厚,即静脉壁的外向重塑过程,促进 AVF 的成熟。然而,若 AVF 成熟之后,VSMC 层的增殖迁移活动

未终止,VSMC 在各种信号通路的介导下发生表型转换,从收缩表型转换为分化表型,向内膜迁移后恢复收缩表型,不断增殖、迁移、积累,最终导致 IH,进而导致静脉流出道的狭窄甚至闭塞,引起 AVF 的晚期成熟失败^[17,68]。现阶段许多研究着眼于一些可调控 VSMC 表型转换的分子,进而调控 AVF 成熟,未来这个方向的基础研究或许会有突破性的发现^[17,68]。

2.2.3 AVF 成熟过程中 EC 对 VSMC 的调控

AVF 的病理生理过程中,EC 对 VSMC 的调控起着至关重要的作用。EC 直接接触血液,暴露于血管腔中,因此当机械损伤或 WSS 变化发生时,EC 能够第一时间感受这些信号。在这些刺激下,EC 会释放出各种趋化因子、细胞因子、生长因子等,从而引发内皮发生功能障碍,并推动心血管疾病(如动脉粥样硬化、高血压、IH 等)的发生与进展。与 EC 协同作用的是 VSMC,后者作为血管的主要组成成分,具有显著的表型可塑性,能够在收缩状态与合成状态之间动态转换^[69-70]。通过调节 VSMC 的表型,可以进一步影响其增殖与迁移能力,这一过程在血管重塑中发挥核心作用^[71]。此外,内膜层中的 EC 与中膜层中的 VSMC 之间的通讯是病理性血管重塑启动与进展的关键环节。

在生理条件下,VSMC 通常保持收缩表型,这种状态有利于脉管系统实现收缩和舒张的功能,尤其在低阻力动脉中对血流的调节至关重要。血管对生理或病理刺激的反应,在很大程度上依赖于管腔侧 EC 与血管壁内 VSMC 之间的调控机制。在生理状态下,EC 与 VSMC 之间通过多途径对话以维持血管稳态,具体包括以下两种主要方式:①直接的细胞接触;②通过 ECM、细胞外囊泡(extracellular vesicle, EV)或可溶性分泌分子实现间接相互作用。为确保 VSMC 保持功能性收缩状态,EC 需持续释放血管活性物质(如一氧化氮、前列腺素类、花生四烯酸)^[71]。然而,在病理状态下(如发生机械/化学损伤或内皮损伤时),EC 与 VSMC 之间的交互作用可能被破坏,进而诱发 VSMC 的表型转换(从收缩型向增殖型转变)、ECM 沉积以及炎症反应,上述过程共同导致血管壁重塑的发生^[72]。以下将对 AVF 成熟与失败进程中,EC 调控 VSMC 的具体机制进行简要阐述。

旁分泌通讯在 EC 与 VSMC 的相互作用中起着关键作用。EC 可通过释放可溶性因子和 EV 调控 VSMC 的增殖、迁移及其他多种细胞功能。在生理状态下,EC 释放的一氧化氮、前列环素等可溶性细胞因子来影响 VSMC 的行为,从而调节血管的舒张与收缩。在病理条件下的血管重塑过程中,这些可溶性

因子同样发挥重要作用。例如,研究表明^[73],EC 释放的一氧化氮参与了与血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)负向调节相关的血流依赖性血管重塑过程;此外,EC 能够响应机械刺激,并进一步调控 VSMC 的生长。具体而言,血流动力学的变化可能通过调节 EC 分泌可溶性硫酸乙酰肝素蛋白聚糖来影响 VSMC 的增殖活动。另有研究证实^[74],在 WSS 作用下,功能失调的 EC 会将信号转化为 PDGF-BB 的上调,这一细胞内信号能够触发 VSMC 的迁移和增殖活动;在 EC-VSMC 的共培养模型中,EC 表达的转化生长因子- β 1 被证实可调节病理性血管重塑,同时参与 VSMC 表型转换及 ECM 合成的调控。此外,EC 的分泌构成了 EC 与 VSMC 之间通讯的重要机制,无论是在稳态的血管中,还是在血管重塑过程中,EC 均展现出关键作用^[75]。作为细胞间信息传递的媒介,EV 可根据其大小、脂质组成等特征进一步细分为外泌体、微泡及凋亡小体三类。在血管重塑进程中,外泌体可能通过调控 VSMC 增殖、脂质摄取与流出、细胞黏附以及炎症反应等多种途径发挥作用^[76]。前文中我们已讨论,在 AVF 成熟的血管重塑过程中,VSMC 的表型变换具有重要意义。最近研究发现,EC 可以通过炎性小体依赖性的 EV 调节 VSMC 表型^[77],由此推测,在血管重塑过程中,EC 可能也发挥此作用。

通过与 ECM 的相互作用,EC 和 VSMC 均可分泌基质成分,这不仅有助于维持血管特性,还能够影响邻近细胞的功能。研究表明^[78],某些分子,例如猫肽酶 G 可能通过刺激 VSMCs 分泌基质金属蛋白酶 2(matrix metalloproteinase 2, MMP2)和 MMP9,并抑制胶原 I 和胶原 III 的分泌,从而促进 AVF 的成熟,减少 AVF 静脉的中层纤维化程度。此外,ECM 作为信号传导介质的来源与储存库,其组成和结构会随着血管壁状态的变化而动态调整。ECM 和周围细胞之间的关系存在双向互动关系:机械信号的变化可通过 ECM 结合细胞受体,并在细胞内信号转导中实现机械刺激的生物学转化^[79]。在 ECM 中,胶原蛋白是诱导血管壁发生形态变化的关键分子之一,它能够与 VSMC 和 EC 的基底膜与其他 ECM 结构连接起来。胶原蛋白对 VSMC 表型具有多效调控作用,在血管重塑中发挥重要作用^[80]。

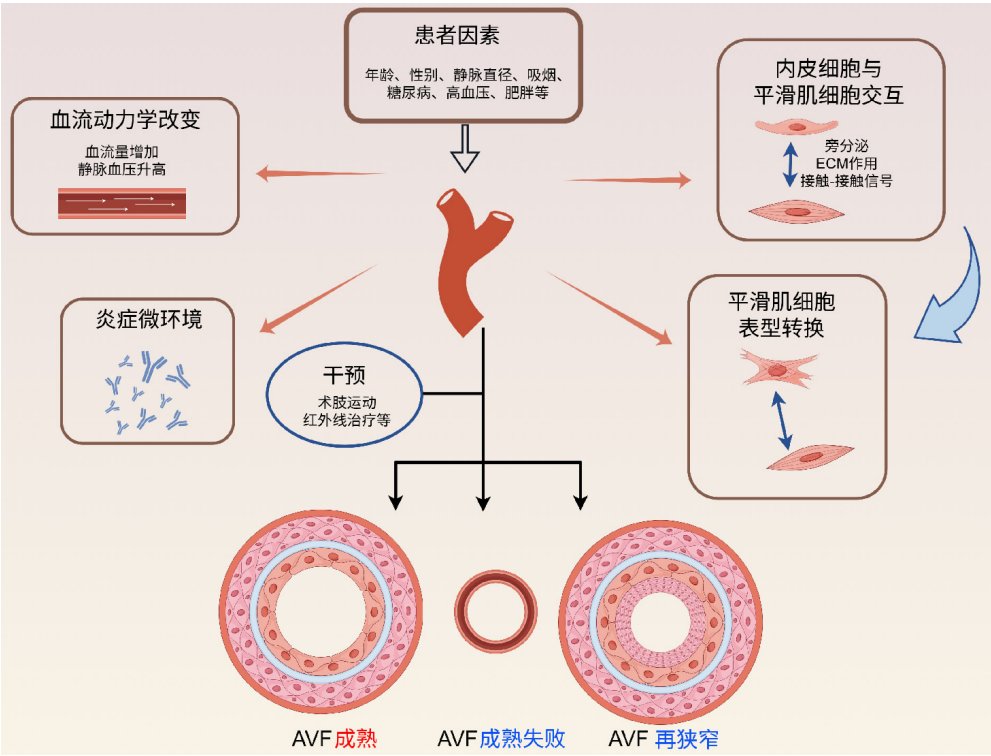
在超微结构研究领域,关于接触-接触信号的描述表明,EC 与 VSMC 在血管中存在紧密接触。这种直接接触促进了 EC 与 VSMC 之间信号分子的运输,并通过特定接触位点实现相邻细胞间分子和离子的双向通信,从而作为协调血管功能的关键机制^[81]。

现有证据强有力地证明了 Notch 信号通路在 EC-VSMC 相互作用中的重要作用^[82]。作为一种细胞间信号传导机制,Notch 信号在血管发育中具有重要作用,包括动脉、静脉以及毛细血管的形成。Notch 信号的激活依赖于膜上的 Notch 受体与相邻细胞膜上 Notch 配体的结合^[83]。值得注意的是,EC 和 VSMC 均普遍表达 Notch 相关元件。研究表明^[84],VSMC-EC 的共培养实验中,VSMC 可通过 Notch 信号调控响应血管生成刺激的 EC 生长。在生理条件下,Notch 信号参与 EC-VSMC 之间的通讯,并与病理状态下血管重塑过程密切相关。EC 中 Notch 信号的激活在动脉粥样硬化中表现出保护作用^[85],并在调控血管重塑过程中 VSMC 的表型转换方面发挥关键作用^[86]。此外,EC-VSMC 相互作用的另一重要实例是膜结合型 Eph 受体酪氨酸激酶与其配体之间的相互作用。研究表明^[80],该机制在胚胎血管发育、血管重塑以及病理性血管形成过程中具有不可或缺的作用。

2.2.4 炎症对血管重塑的影响

AVF 从建立到成熟或失败的整个过程中,炎症浸润发挥了重要作用,这一过程不仅反映了 AVF 所处的微环境状态,还可能进一步影响 VSMC 的表型转换、ECM 重塑和 AVF 的整体结局^[87-89]。有学者认为^[90],急性炎症有利于 AVF 成熟,而慢性炎症则

导致 AVF 成熟失败。现有研究表明^[91],AVF 成熟过程中存在两类关键炎症调控机制:其一为血流动力学改变引发的内皮损伤所触发的经典炎症级联反应,其二为 CKD 背景下以损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)为核心的无菌性炎症反应。在 AVF 建立初期,EC 在 WSS 的作用下会分泌大量细胞因子,其中包括 PDGF^[91]。PDGF 可诱导单核细胞分化为巨噬细胞,产生各种促炎介质,促使白细胞与 EC 结合,并形成促炎微环境。同时,CKD 患者特有的氧化应激环境和尿毒症毒素蓄积会放大 DAMPs 介导的固有免疫反应,通过激活 NOD 样受体 3 炎症小体和 Toll 样受体 4/晚期糖基化终产物等通路,持续释放白细胞介素-1 β 、肿瘤坏死因子- α 等细胞因子,形成炎症循环^[91]。与 ECM 重塑类似,AVF 成熟过程中,炎症反应通常需要在促炎和抗炎之间达到动态平衡,以促进向外重塑。然而,若持续存在促炎微环境,则可能导致一系列不良事件。例如 VSMC 增殖和迁移到内膜,以及 ECM 和脂质的过度沉积,最终引发 AVF 功能障碍。值得注意的是,这种炎症失衡不仅源于局部血管损伤,更与系统性慢性炎症状态密切相关,后者可通过加速内皮间充质转化和促纤维化信号传导,协同促进 IH 的发展。AVF 成熟进展机制见图 1。



注:AVF:动静脉内瘘;ECM:细胞外基质。

图1 AVF成熟进展机制

3 总结与展望

在患者因素和预测方法上, AVF 成熟的影响因素尚未明确, 且可靠的预测手段仍在探索中。成熟机制研究虽已勾勒大致路径, 但具体分子机制和可临床转化的治疗策略仍十分有限。此外, AVF 成熟后因 IH 导致晚期功能丧失的机制及其向失败转化的原因, 仍有待深入阐明。AVF 成熟是血流动力学刺激、VSMC 表型转换、EC-VSMC 交互及炎症微环境共同调控的“双向重塑”过程——适度外向重塑即成熟, 过度内向重塑则失败。当前缺乏精准预测模型与靶向干预手段。未来应整合手术优化、血流动力学计算、分子靶向药物及多模态影像-生物标志物体系, 以提升成熟率与长期通畅率。新的设备、手术技术以及非侵入性成像方式有望助力研究实验动物和患者在 AVF 形成后血管壁的动态变化。为探讨血流动力学变化与患者血管重塑程度之间的关系, 可采用磁共振成像和多普勒超声等现代成像方案, 并结合计算机流体动力学建模进行分析。此类研究或将更清晰地揭示局部血流条件与促进 AVF 成熟的血管变化之间的关联。此外, 这些技术的临床应用可能有助于识别具有特定流动特征的 AVF, 从而判断患者是否存在较高的 AVF 失败风险。通过上述评估手段, 可以实现对高风险患者的深入监测, 进而提升 AVF 的成熟率及长期通畅率。

参考文献:

- [1] Matsushita K, Ballew S H, Wang A Y, et al. Epidemiology and risk of cardiovascular disease in populations with chronic kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2022, 18(11): 696-707.
- [2] Charles C, Ferris A H. Chronic kidney disease[J]. *Prim Care Clin Off Pract*, 2020, 47(4): 585-595.
- [3] Drawz P, Rahman M. Chronic kidney disease[J]. *Ann Intern Med*, 2015, 162(11): ITC1-ITC16.
- [4] Inker L A, Grams M E, Levey A S, et al. Relationship of estimated GFR and albuminuria to concurrent laboratory abnormalities: an individual participant data meta-analysis in a global consortium[J]. *Am J Kidney Dis*, 2019, 73(2): 206-217.
- [5] Chen T K, Knicely D H, Grams M E. Chronic kidney disease diagnosis and management: a review [J]. *JAMA*, 2019, 322(13): 1294-1304.
- [6] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD)[J]. *Kidney Int Suppl*, 2017, 7(1): 1-59.
- [7] Wouk N. End-stage renal disease: medical management [J]. *Am Fam Physician*, 2021, 104(5): 493-499.
- [8] Wang L M, Xu X, Zhang M, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: results from the sixth China chronic disease and risk factor surveillance[J]. *JAMA Intern Med*, 2023, 183(4): 298-310.
- [9] Masson P, Webster A C, Hong M, et al. Chronic kidney disease and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30(7): 1162-1169.
- [10] Allon M, Al-Balas A, Young C J, et al. Effects of a more selective arteriovenous fistula strategy on vascular access outcomes[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2023, 34(9): 1589-1600.
- [11] Lok C E, Huber T S, Lee T, et al. KDOQI clinical practice guideline for vascular access: 2019 update[J]. *Am J Kidney Dis*, 2020, 75(4 Suppl 2): S1-S164.
- [12] Himmelfarb J, Ikizler T A. Hemodialysis[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(19): 1833-1845.
- [13] 陈昊路, 冯 剑. 血管通路的建立与维护现状简述[J]. *临床肾脏病杂志*, 2018, 18(3): 132-134.
- [14] 袁艳艳, 杨玉金, 郑春艳, 等. 预行动静脉内瘘手术患者血管保护的研究进展[J]. *实用临床医学*, 2022, 23(1): 120-124.
- [15] Ghasemi-Rad M, Trinh K, Ahmadzade M, et al. The alpha to omega of dialysis access: arteriovenous fistula and graft (part 1)[J]. *Vasc Endovascular Surg*, 2025, 59(5): 513-527.
- [16] Vazquez M A. Vascular access for dialysis: recent lessons and new insights [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2009, 18(2): 116-121.
- [17] Laboyrie S L, de Vries M R, de Jong A, et al. Von willebrand factor: a central regulator of arteriovenous fistula maturation through smooth muscle cell proliferation and outward remodeling[J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(16): e024581.
- [18] Hu H D, Patel S, Hanisch J J, et al. Future research directions to improve fistula maturation and reduce access failure[J]. *Semin Vasc Surg*, 2016, 29(4): 153-171.
- [19] Wang K M, Gelabert H, Jimenez J C, et al. Short-term mortality and revisions to promote maturation after arteriovenous fistula creation[J]. *J Vasc Surg*, 2024, 79(4): 918-924.
- [20] 杨邦兰, 周 洁. 血液透析患者的“生命线”——动静脉

- 内瘘[J]. 食品与健康, 2024, 36(2): 60-61.
- [21] Cristino D, Neves J R, Melo R, et al. Patency and maturation rates after forearm arteriovenous fistulas: systematic review with meta-analysis[J]. J Nephrol, 2025, 38(8): 2111-2127.
- [22] Foundation N K. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for 2006 updates: hemodialysis adequacy, peritoneal dialysis adequacy and vascular access[J]. Am J Kidney Dis, 2006, 48(1): S1-S322.
- [23] Zuo L, Wang M. Current status of maintenance hemodialysis in Beijing, China[J]. Kidney Int Suppl (2011), 2013, 3(2): 167-169.
- [24] Giannikouris I E, Spiliopoulos S, Giannakopoulos T, et al. Evaluation of arteriovenous fistula maturation and early prediction of clinical eligibility, using ultrasound: the Fistula Maturation Evaluation (FAME) Study[J]. J Vasc Access, 2025, 26(3): 926-936.
- [25] Zhao B, Wang H, Wang Y Z, et al. Nomogram-based prediction of the risk of AVF maturation: a retrospective study[J]. Front Med (Lausanne), 2024, 11: 1432437.
- [26] Correia A L, Silva A R, Mira F, et al. Predictive factors for arteriovenous fistula maturation: a prospective study[J]. Hemodial Int, 2025, 29(1): 24-30.
- [27] Liu J, Zhang D Y, Brahmandam A, et al. Bioinformatics identifies predictors of arteriovenous fistula maturation[J]. J Vasc Access, 2024, 25(1): 172-186.
- [28] Herring B P, Hoggatt A M, Burlak C, et al. Previously differentiated medial vascular smooth muscle cells contribute to neointima formation following vascular injury[J]. Vasc Cell, 2014, 6: 21.
- [29] Lazarides M K, Georgiadis G S, Antoniou G A, et al. A meta-analysis of dialysis access outcome in elderly patients[J]. J Vasc Surg, 2007, 45(2): 420-426.
- [30] Wan Z M, Hu B, Lai Q Q, et al. Radial artery diameter and age related functional maturation of the radio-cephalic arteriovenous fistula[J]. BMC Nephrol, 2020, 21(1): 234.
- [31] Lok C E, Oliver M J, Su J D, et al. Arteriovenous fistula outcomes in the era of the elderly dialysis population[J]. Kidney Int, 2005, 67(6): 2462-2469.
- [32] Ersoy G G, Tamtekin B, Taskent I. Experience with arteriovenous fistula in elderly patients with chronic kidney disease[J]. Hemodial Int, 2025, 29(4): 544-550.
- [33] Al Hashmi S, Al Hudar S, Stephen E, et al. Factors affecting the early maturation of arteriovenous fistulae created at a tertiary centre in Oman[J]. Sultan Qaboos Univ Med J, 2024, 24(1): 37-43.
- [34] Voorzaat B M, van der Bogt K E A, Janmaat C J, et al. Arteriovenous fistula maturation failure in a large cohort of hemodialysis patients in the Netherlands[J]. World J Surg, 2018, 42(6): 1895-1903.
- [35] Bashar K, Zafar A, Elsheikh S, et al. Predictive parameters of arteriovenous fistula functional maturation in a population of patients with end-stage renal disease[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0119958.
- [36] Owens C D, Wake N, Kim J M, et al. Endothelial function predicts positive arterial-venous fistula remodeling in subjects with stage IV and V chronic kidney disease[J]. J Vasc Access, 2010, 11(4): 329-334.
- [37] Sun J, Hu P P, Zhan S, et al. Model and online calculator for prediction of fistula maturation based on vein dilation and age: a retrospective cohort study in a single-center[J]. Asian J Surg, 2023, 46(10): 4267-4276.
- [38] Churchill D N, Taylor D W, Cook R J, et al. Canadian hemodialysis morbidity study[J]. Am J Kidney Dis, 1992, 19(3): 214-234.
- [39] Brunner H, Cockcroft J R, Deanfield J, et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the working group on endothelins and endothelial factors of the European Society of Hypertension[J]. J Hypertens, 2005, 23(2): 233-246.
- [40] Kler A, Khambalia H, Pondor Z, et al. Smoking is associated with a higher complication and failure rate in arteriovenous grafts for haemodialysis: a multi-centre experience[J]. J Vasc Access, 2023, 24(4): 747-753.
- [41] Ozdemir F N, Akcay A, Bilgic A, et al. Effects of smoking and blood eosinophil count on the development of arteriovenous fistulae thrombosis in hemodialysis patients[J]. Transplant Proc, 2005, 37(7): 2918-2921.
- [42] Conte M S, Nugent H M, Gaccione P, et al. Influence of diabetes and perivascular allogeneic endothelial cell implants on arteriovenous fistula remodeling[J]. J Vasc Surg, 2011, 54(5): 1383-1389.
- [43] Arhuidese I J, Purohit A, Elemuo C, et al. Outcomes of autogenous fistulas and prosthetic grafts for hemodialysis access in diabetic and nondiabetic patients[J]. J Vasc Surg, 2020, 72(6): 2088-2096.
- [44] Yan Y, Ye D, Yang L, et al. A meta-analysis of the association between diabetic patients and AVF failure in dialysis[J]. Ren Fail, 2018, 40(1): 379-383.

- [45] Al-Isa A N, Thalib L, Akanji A O. Circulating markers of inflammation and endothelial dysfunction in Arab adolescent subjects; reference ranges and associations with age, gender, body mass and insulin sensitivity[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 208(2): 543-549.
- [46] Dammers R, Tordoir J H M, Kooman J P, 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.
- [47] Kats M, Hawxby A M, Barker J, et al. Impact of obesity on arteriovenous fistula outcomes in dialysis patients[J]. *Kidney Int*, 2007, 71(1): 39-43.
- [48] Anderson L, Kraiss L W, Sarfati M R, et al. Predictors of arteriovenous fistula maturation among patients with severe obesity[J]. *Ann Vasc Surg*, 2023, 97: 82-88.
- [49] Lee S H T, Ng J J, Choong A M T L. The effect of obesity on outcomes after arteriovenous fistulae creation; a systematic review [J]. *Ann Vasc Surg*, 2023, 92: 304-312.
- [50] Kim J K, Choi S R, Lee W Y, et al. Leptin, pre-existing vascular disease, and increased arteriovenous fistula maturation failure in dialysis patients[J]. *J Vasc Surg*, 2016, 64(2): 402-410.
- [51] Ramkumar N, Cheung A K, Pappas L M, et al. Association of obesity with inflammation in chronic kidney disease: a cross-sectional study[J]. *J Ren Nutr*, 2004, 14(4): 201-207.
- [52] Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Endothelial dysfunction in hypertension [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2001, 38: S11-S14.
- [53] Wongchadakul P, Lohasammakul S, Rattanadecho P. Comparative analysis of RADAR vs. conventional techniques for AVF maturation in patients with blood viscosity and vessel elasticity-related diseases through fluid-structure interaction modeling; anemia, hypertension, and diabetes[J]. *PLoS One*, 2024, 19(1): e0296631.
- [54] Bashar K, Conlon P J, Kheirleiseid E A H, et al. Arteriovenous fistula in dialysis patients; factors implicated in early and late AVF maturation failure[J]. *Surgeon*, 2016, 14(5): 294-300.
- [55] Huang J Q, Zheng P L, Chen X B, et al. Effect of far-infrared therapy device on arteriovenous fistula maturation and lifespan in hemodialysis patients; a randomized controlled clinical trial [J]. *Front Surg*, 2023, 10: 1260979.
- [56] Mirabella D, Dinoto E, Rodriquenz E, et al. Improved ultrasound-guided balloon-assisted maturation angioplasty using drug-eluting balloons in the first autogenous arteriovenous fistula procedure: early experience[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(5): 1005.
- [57] Anderson E M, Huber T S, Neal D, et al. The impact of reintervention on arteriovenous fistula maturation and functional patency in the hemodialysis fistula maturation study[J]. *Kidney Med*, 2025, 7(8): 101036.
- [58] Wu C F, Yeh T P, Lin T C, et al. Effects of far infrared therapy in hemodialysis arterio-venous fistula maturation; a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2024, 19(8): e0307586.
- [59] He Y, Wei G, Greene T, et al. Hemodynamics are associated with subsequent lumen remodeling and clinical maturation of hemodialysis arteriovenous fistula [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 6131.
- [60] Rajabi-Jagahrgh E, Krishnamoorthy M K, Wang Y, et al. Influence of temporal variation in wall shear stress on intima-media thickening in arteriovenous fistulae[J]. *Semin Dial*, 2013, 26(4): 511-519.
- [61] Pries A R, Secomb T W. Control of blood vessel structure; insights from theoretical models[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 288(3): H1010-H1015.
- [62] Remuzzi A, Bozzetto M, Brambilla P. Is shear stress the key factor for AVF maturation? [J]. *J Vasc Access*, 2017, 18(Suppl. 1): 10-14.
- [63] Zurek M, Aavik E, Mallick R, et al. Epigenetic regulation of vascular smooth muscle cell phenotype switching in atherosclerotic artery remodeling; a mini-review[J]. *Front Genet*, 2021, 12: 719456.
- [64] Zhao J J, Jourd'heuil F L, Xue M, et al. Dual function for mature vascular smooth muscle cells during arteriovenous fistula remodeling [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(4): e004891.
- [65] Shankman L S, Gomez D, Cherepanova O A, et al. KLF4-dependent phenotypic modulation of smooth muscle cells has a key role in atherosclerotic plaque pathogenesis[J]. *Nat Med*, 2015, 21(6): 628-637.
- [66] Liang M, Wang Y, Liang A L, 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.
- [67] Liang M, Liang A L, Wang Y, et al. Smooth muscle cells from the anastomosed artery are the major precursors for neointima formation in both artery and vein grafts[J]. *Basic Res Cardiol*, 2014, 109(5): 431.
- [68] Rai V, Singh H, Agrawal D K. Targeting the crosstalk of immune response and vascular smooth muscle cells phenotype switch for arteriovenous fistula maturation [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 12012.

- [69] Chakraborty A, Li Y M, Zhang C, et al. Epigenetic induction of smooth muscle cell phenotypic alterations in aortic aneurysms and dissections[J]. *Circulation*, 2023, 148(12): 959-977.
- [70] Cao G M, Xuan X Z, Hu J, et al. How vascular smooth muscle cell phenotype switching contributes to vascular disease[J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1): 180.
- [71] Li M N, Qian M, Kyler K, et al. Endothelial-vascular smooth muscle cells interactions in atherosclerosis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2018, 5: 151.
- [72] Lilly B. We have contact: endothelial cell-smooth muscle cell interactions [J]. *Physiology (Bethesda)*, 2014, 29(4): 234-241.
- [73] Zeng Y. Endothelial glycocalyx as a critical signalling platform integrating the extracellular haemodynamic forces and chemical signalling [J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(8): 1457-1462.
- [74] Han X B, Sakamoto N, Tomita N, et al. Influence of TGF- β 1 expression in endothelial cells on smooth muscle cell phenotypes and MMP production under shear stress in a co-culture model[J]. *Cytotechnology*, 2019, 71(2): 489-496.
- [75] Loyer X, Vion A C, Tedgui A, et al. Microvesicles as cell-cell messengers in cardiovascular diseases[J]. *Circ Res*, 2014, 114(2): 345-353.
- [76] Feinberg M W, Moore K J. microRNA regulation of atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2016, 118(4): 703-720.
- [77] Yuan X X, Bhat O M, Samidurai A, et al. Reversal of endothelial extracellular vesicle-induced smooth muscle phenotype transition by hypercholesterolemia stimulation: role of NLRP3 inflammasome activation [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 597423.
- [78] Hu L M, Zheng C Q, Kong Y, et al. Cathepsin G promotes arteriovenous fistula maturation by positively regulating the MMP2/MMP9 pathway[J]. *Ren Fail*, 2024, 46(1): 2316269.
- [79] Ngai D, Lino M, Bendeck M P. Cell-matrix interactions and matricrine signaling in the pathogenesis of vascular calcification[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2018, 5: 174.
- [80] Méndez-Barbero N, Gutiérrez-Muñoz C, Blanco-Colio L M. Cellular crosstalk between endothelial and smooth muscle cells in vascular wall remodeling[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7284.
- [81] Sandow S L, Senadheera S, Bertrand P P, et al. Myoendothelial contacts, gap junctions, and microdomains: anatomical links to function [J]. *Microcirculation*, 2012, 19(5): 403-415.
- [82] Baeten J T, Lilly B. Notch signaling in vascular smooth muscle cells[J]. *Adv Pharmacol*, 2017, 78: 351-382.
- [83] Artavanis-Tsakonas S, Rand M D, Lake R J. Notch signaling: cell fate control and signal integration in development[J]. *Science*, 1999, 284(5415): 770-776.
- [84] Yang K, Proweller A. Vascular smooth muscle Notch signals regulate endothelial cell sensitivity to angiogenic stimulation[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(15): 13741-13753.
- [85] Nus M, Martínez-Poveda B, MacGrogan D, et al. Endothelial Jag1-RBPJ signalling promotes inflammatory leucocyte recruitment and atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 112(2): 568-580.
- [86] Miyagawa K, Shi M Y, Chen P N, et al. Smooth muscle contact drives endothelial regeneration by BMPR2-Notch1-mediated metabolic and epigenetic changes[J]. *Circ Res*, 2019, 124(2): 211-224.
- [87] Wong C, Bezhaeva T, Rothuizen T C, et al. Liposomal prednisolone inhibits vascular inflammation and enhances venous outward remodeling in a murine arteriovenous fistula model [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 30439.
- [88] DeMarco N, Rai V, Wilson D R, et al. Oncostatin M, serpins, and oxidative stress in extracellular matrix remodeling and arteriovenous fistula maturation [J]. *Cardiol Cardiovasc Med*, 2023, 7(2): 129-140.
- [89] Kaller R, Russu E, Arbănași E M, et al. Intimal CD31-positive relative surfaces are associated with systemic inflammatory markers and maturation of arteriovenous fistula in dialysis patients[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(13): 4419.
- [90] Samra G, Rai V, Agrawal D K. Innate and adaptive immune cells associate with arteriovenous fistula maturation and failure[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2022, 100(8): 716-727.
- [91] Nguyen M, Thankam F G, Agrawal D K. Sterile inflammation in the pathogenesis of maturation failure of arteriovenous fistula[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2021, 99(6): 729-741.

[收稿日期 2025-04-25]