

# 外周血 Klotho 水平对超声引导下 PTA 术后 AVF 再狭窄的预测价值

武亮<sup>1</sup>, 祁桢楠<sup>1</sup>, 焦文翠<sup>2</sup>, 严鹏<sup>3</sup>, 温会欣<sup>1</sup>, 郑慧霄<sup>1\*</sup>

(1.邢台医学高等专科学校第二附属医院肾内科,河北邢台 054000;2.邢台医学高等专科学校第二附属医院功能科,河北邢台 054000;3.邢台医学高等专科学校第二附属医院医务科,河北邢台 054000)

**[摘要]** 目的 探讨外周血 Klotho 蛋白对终末期肾脏病(end stage renal disease, ESRD)患者经皮腔内血管成形术(percutaneous transluminal angioplasty, PTA)后发生动静脉内瘘(arteriovenous fistula, AVF)再狭窄的预测价值。方法 选取邢台医学高等专科学校第二附属医院行 PTA 手术的 240 例 ESRD 患者为研究对象,随访截止时间为 2022 年 12 月,根据是否发生 AVF 再狭窄分为狭窄组和非狭窄组。检测并比较 2 组的外周血 Klotho 水平,分析外周血 Klotho 与 AVF 再狭窄的相关性和预测价值,并收集 2 组的临床资料,进行单因素分析和多元 Logistic 回归分析,探究 AVF 再狭窄的独立危险因素。结果 狭窄组外周血 Klotho 显著低于非狭窄组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),外周血 Klotho 与 AVF 再狭窄呈负相关关系( $r = -0.039, P < 0.001$ ),外周血 Klotho 对 AVF 再狭窄预测的 ROC 曲线下面积为 0.866(95%CI:0.823~0.909),截断值 1.35 ng/L。多元 Logistic 回归分析表明,年龄 $\geq 75$ 岁(OR=2.425,95%CI:1.054~5.579)、糖化血红蛋白 $\geq 6.5\%$ (OR=2.570,95%CI:1.328~4.975)、血清白蛋白 $< 40$  g/L(OR=3.105,95%CI:1.040~9.269)、钙磷乘积 $> 50$  mmol/L(OR=3.804,95%CI:1.155~12.524)、Klotho 蛋白 $< 1.35$  ng/L(OR=2.863,95%CI:1.272~6.446)是 ESRD 患者 PTA 术后发生再狭窄的独立危险因素( $P < 0.05$ )。结论 外周血 Klotho 水平与 ESRD 患者 PTA 术后发生 AVF 再狭窄具有负相关性,具有较高的预测价值,外周血 Klotho 水平下降与高龄、糖化血红蛋白水平升高、血清白蛋白水平下降以及钙磷乘积升高是 AVF 再狭窄的独立危险因素。

**[关键词]** 肾功能衰竭,慢性;经皮腔内血管成形术;动静脉内瘘 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.09.017

**[中图分类号]** R692.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)09-1079-06

## The predictive value of Klotho level in peripheral blood for AVF restenosis after ultrasound-guided PTA

WU Liang<sup>1</sup>, QI Ya-nan<sup>1</sup>, JIAO Wen-cui<sup>2</sup>, YAN Peng<sup>3</sup>,  
WEN Hui-xin<sup>1</sup>, ZHENG Hui-xiao<sup>1\*</sup>

(1.Department of Nephrology, the Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College, Hebei Province, Xingtai 054000, China; 2.Department of Function, the Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College, Hebei Province, Xingtai 054000, China; 3.Department of Medical Administration, the Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College, Hebei Province, Xingtai 054000, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the predictive value of Klotho protein in peripheral blood for arteriovenous fistula (AVF) restenosis in patients with end-stage renal disease (ESRD) after percutaneous transluminal angioplasty (PTA). **Methods** A total of 240 ESRD patients undergoing PTA in the Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College were selected as the

[收稿日期]2023-07-28

[基金项目]邢台市重点研发计划项目(2022ZC241)

[作者简介]武亮(1983-),男,河北邢台人,邢台医学高等专科学校第二附属医院副主任医师,医学硕士,从事肾脏疾病诊治研究。

\* 通信作者。E-mail:qiyanan319@sina.com

research subjects. The follow-up deadline was December 2022, and they were divided into stenosis group and non-stenosis group based on occurrence of AVF restenosis. The peripheral blood Klotho levels of two groups were detected and compared, and the correlation between peripheral blood Klotho and AVF restenosis and predictive value of peripheral blood Klotho for AVF restenosis were analyzed. Clinical data of the two groups were collected for univariate analysis and multiple logistic regression analysis to explore independent risk factors for VAF restenosis. **Results** The peripheral blood Klotho in the stenosis group was significantly lower than that in the non-stenosis group, with a significant difference ( $P < 0.05$ ). There was a negative correlation between peripheral blood Klotho and AVF restenosis ( $r = -0.039$ ,  $P < 0.001$ ). The area under the receiver operating characteristic (ROC) of peripheral blood Klotho for predicting AVF restenosis was 0.866 (95%CI: 0.823–0.909), with a cutoff value of 1.35 ng/L. Multiple logistic regression analysis showed that age  $\geq 75$  years (OR=2.425, 95%CI: 1.054–5.579), glycosylated hemoglobin  $\geq 6.5\%$  (OR=2.570, 95%CI: 1.328–4.975), serum albumin  $< 40$  g/L (OR=3.105, 95%CI: 1.040–9.269), calcium phosphorus product  $> 50$  mmol/L (OR=3.804, 95%CI: 1.155–12.524), and Klotho protein  $< 1.35$  ng/L (OR=2.863, 95%CI: 1.272–6.446) were independent risk factors for postoperative restenosis in ESRD patients undergoing PTA ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The level of peripheral blood Klotho has a negative correlation with the occurrence of AVF restenosis in ESRD patients after PTA, which has a high predictive value. The decrease in peripheral blood Klotho level, the advanced age, the increase in glycosylated hemoglobin level, the decrease in serum albumin level, and the increase in calcium phosphorus product are independent risk factors for AVF restenosis.

**[Key words]** kidney failure, chronic; percutaneous transluminal angioplasty; arteriovenous fistula

动静脉内瘘(arteriovenous fistula, AVF)是终末期肾脏病(end stage renal disease, ESRD)患者进行血液透析的主要通道<sup>[1-3]</sup>, AVF 血管通畅是其进行血液透析的治疗基础,也是影响治疗效果的关键因素<sup>[4-5]</sup>。但是 ESRD 患者常伴随多器官代谢异常,在血液透析过程中常发生 AVF 狭窄或闭塞,经皮腔内血管成形术(percutaneous transluminal angioplasty, PTA)是减轻 AVF 的常用术式,但是这种人造通道最终仍会失功能。研究<sup>[6-7]</sup>表明 AVF 的 5 年狭窄率为 30%~50%,是 ESRD 患者血液透析过程中的常见并发症之一。在早期识别并预测 AVF 风险,尽早进行干预对维护和挽救 ESRD 患者的血管资源、保证血液透析的治疗效果具有重大意义。Klotho 是一种“抗衰老”基因,该基因编码的 Klotho 蛋白高表达于肾脏,是调控人体钙磷平衡的关键蛋白,外周血中可溶性 Klotho 水平是潜在的肾损伤标志物<sup>[8-9]</sup>。但关于 Klotho 与 ESRD 患者 PTA 术后 AVF 再狭窄之间的关系尚不清楚,本研究拟检测 ESRD 患者外周血 Klotho 水平,并探究其对 PTA 术后 AVF 再狭窄的预测价值,以期为临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2020 年 1 月—2021 年 12 月在我院进行 PTA 手术的 ESRD 患者 240 例,其中男性 133 例,女性 107 例,年龄 32~78 岁,平均(56.59±5.28)岁;其中糖尿病肾病 91 例、高血压肾病 60 例、慢性肾小球肾炎 57 例、其他类型肾病 23 例;透析病程 6~24 个月,平均(57.65±3.27)个月。术后随访时间截止至 2022 年 12 月,根据是否发生 AVF 再狭窄分为狭窄组(68 例)和非狭窄组(172 例),再狭窄率 28.33%。纳入标准:①所有患者均被确诊为 ESRD<sup>[10-11]</sup>;②在我院进行血液透析时间不短于 6 个月,每周进行 3 次规律透析;③生命体征平稳,无其他严重并发症;④签署知情同意。排除标准:①伴有严重凝血功能障碍;②合并感染;③不能按时进行规律透析的患者;④伴有严重脏器病变,不能完成研究和随访。VAF 再狭窄诊断标准:患者在体格检查时 AVF 血管震颤消失或减弱,听诊杂音消失,在进行超声检测时显示其内瘘血管的管径狭窄程度超过其周围正常血管的 50%且狭窄处血流速度明显增快,同时伴有以下临床症状:①患者内瘘

的自然血流量不足 500 mL/min;②患者透析过程中静脉压明显升高,穿刺困难;③不能满足患者透析所需要的血流量;④患者的透析充分性下降。

本研究获得医院医学伦理委员会批准。

## 1.2 研究方法

**1.2.1 PTA 手术方法** 所有患者由同一组医师实施 PTA 手术。术前先使用美国 GE 彩色多普勒超声仪对患者的 AVF 进行详细检查和评估,明确 AVF 的吻合方式、管径、狭窄部位及狭窄长度,使用记号笔对其血管走向进行绘制并对狭窄部位进行标记。常规铺巾消毒,将超声探头套上无菌薄膜,局部麻醉成功后在超声引导下血管穿刺,并置入 5F 动脉鞘,放入导丝,沿导丝方向将球囊导管送至患者的狭窄部位,以球囊的直径大小为狭窄处旁边的正常血管直径的 1.1 倍为宜,并缓慢进行球囊扩张至工作压进行充分扩张,保持 30 s 然后往回抽,重复 3 次上述操作。超声下对患者的血管部位进行评估,观察狭窄处是否有回缩,若管腔狭窄 $\geq 30\%$ ,可选择直径更大的球囊再次进行扩张操作,直至血管管腔狭窄 $< 30\%$ ,确认管腔通畅后拔出血管鞘,压迫止血。PTA 手术成功标准:与患者狭窄处的周围血管内径相比较,残余狭窄 $< 30\%$ ,AVF 血流量 $> 500$  mL/min,术后患者可进行充分血液透析,透析血流量可以达到 200~250 mL/min。

**1.2.2 外周血 Klotho 检测** 在 PTA 术前空腹采集外周静脉血 5 mL,室温静置 30 min 后 3 000 r/min 离心 10 min 取上清,采用 ELISA 法检

测血清 Klotho 水平,试剂盒购自武汉默克生物,所有操作严格按照说明书进行。

**1.2.3 相关资料收集** 在 PTA 术前收集所有患者的临床资料,包括性别、年龄、透析龄、原发病类型、动静脉内瘘狭窄部位、AVF 位置、颈动脉硬化、体重指数(body mass index, BMI)、糖化血红蛋白、血红蛋白、血清白蛋白、尿素、肌酐、血钙、血磷、钙磷乘积、尿酸、甲状旁腺激素、白细胞计数、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、Klotho 蛋白。

**1.3 统计学方法** 应用 SPSS 22.0 统计软件分析数据。计量资料比较采用  $t$  检验,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,以采用 Spearman 相关性分析分析外周血 Klotho 蛋白与 VAF 再狭窄的相关性,采用受试工作者特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线评估周血 Klotho 蛋白对 AVF 的预测价值。采用多元 Logistic 回归分析探究影响 PTA 术后发生 AVF 再狭窄的独立危险因素。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 临床资料及 Klotho 蛋白比较** 狭窄组和非狭窄组在年龄、原发病、颈动脉硬化、糖化血红蛋白、血红蛋白、血清白蛋白、血钙、血磷、钙磷乘积、甲状旁腺激素、CRP 水平、Klotho 蛋白水平比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),性别、透析龄、动静脉内瘘狭窄部位、AVF 位置、BMI、肌酐、尿素、血钙和白细胞计数上比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 狭窄组和非狭窄组临床资料及 Klotho 蛋白比较

Table 1 Comparison of clinical data and Klotho protein between the stenosis group and the non-stenosis group

组别	例数	性别(例数,%)		年龄(例数,%)		透析龄(例数,%)			颈动脉硬化(例数,%)	
		男性	女性	<75岁	$\geq 75$ 岁	<3年	3~5年	$\geq 5$ 年	是	否
狭窄组	68	38(55.88)	30(44.12)	40(58.82)	28(41.18)	21(30.88)	19(27.94)	28(41.18)	24(35.29)	44(64.71)
对照组	172	102(59.30)	70(40.70)	125(72.67)	47(27.33)	63(36.63)	53(30.81)	56(32.56)	33(19.19)	139(80.81)
$\chi^2/t$ 值		0.235		4.352		1.631			6.982	
$P$ 值		0.628		0.037		0.443			0.008	
组别	例数	原发病(例数,%)				动静脉内瘘狭窄部位(例数,%)				
		糖尿病肾病	高血压肾病	慢性肾小球肾炎	其他	供血动脉	吻合口	引流静脉	吻合口-近端静脉前 3 cm	
狭窄组	68	40(58.82)	12(17.65)	13(17.12)	3(4.41)	44(64.71)	18(26.47)	39(57.35)	40(58.82)	
对照组	172	51(29.65)	48(27.91)	44(25.58)	29(16.86)	92(53.49)	54(31.40)	78(45.35)	79(45.93)	
$\chi^2/t$ 值		19.510				2.497	0.563	2.811	3.241	
$P$ 值		0.002				0.114	0.453	0.094	0.072	
组别	例数	AVF 位置(例数,%)		BMI( $\bar{x} \pm s$ )	糖化血红蛋白 ( $\bar{x} \pm s, \%$ )	血红蛋白 ( $\bar{x} \pm s, \text{g/L}$ )	血清白蛋白 ( $\bar{x} \pm s, \text{g/L}$ )			
		左	右							
狭窄组	68	30(44.12)	38(55.88)	23.88 $\pm$ 1.44	7.08 $\pm$ 1.36	108.47 $\pm$ 12.14	35.59 $\pm$ 3.21			
对照组	172	77(44.77)	95(55.23)	24.06 $\pm$ 1.07	6.16 $\pm$ 0.94	113.59 $\pm$ 8.36	38.80 $\pm$ 3.77			
$\chi^2/t$ 值		0.008		0.934	5.116	3.191	6.188			
$P$ 值		0.927		0.353	<0.001	0.002	<0.001			

表 1 (续)

组别	例数	尿素	肌酐	血钙	血磷	钙磷乘积
		( $\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$ )	( $\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$ )	( $\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$ )	( $\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$ )	( $\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$ )
狭窄组	68	23.21±4.94	834.36±78.12	2.36±0.32	2.20±0.46	58.71±7.22
对照组	172	22.47±3.88	823.48±49.77	2.13±0.39	1.87±0.51	46.69±5.18
$\chi^2/t$ 值		1.108	1.066	4.322	4.641	12.514
<i>P</i> 值		0.271	0.289	<0.001	<0.001	<0.001

组别	例数	尿酸	甲状旁腺激素	白细胞计数	CRP	Klotho 蛋白
		( $\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$ )	( $\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$ )	( $\bar{x} \pm s, \times 10^9/\text{L}$ )	( $\bar{x} \pm s, \text{mg/L}$ )	( $\bar{x} \pm s, \text{ng/L}$ )
狭窄组	68	366.28±69.93	189.85±60.22	6.77±1.44	6.60±1.14	1.05±0.23
对照组	172	357.24±57.70	212.34±48.56	6.38±1.61	5.97±1.10	1.73±0.38
$\chi^2/t$ 值		0.990	2.747	1.741	3.957	16.908
<i>P</i> 值		0.325	0.007	0.083	<0.001	<0.001

2.2 预测价值 采用 Spearman 相关性分析外周血 Klotho 蛋白与 ESRD 患者 PTA 术后 AVF 再狭窄的相关性, 显示呈现负相关 ( $r = -0.039, P < 0.001$ )。采用 ROC 曲线评估外周血 Klotho 蛋白对 ESRD 患者 PTA 术后再狭窄的预测价值, 其曲线下面积为 0.866, 标准差 0.022, 95%CI: 0.823~0.909,  $P < 0.05$ , 截断值为 1.35 ng/L; 见图 1。

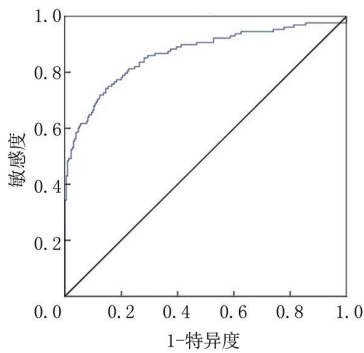


图 1 外周血 Klotho 蛋白对 ESRD 患者 PTA 术后 AVF 再狭窄的预测价值

Figure 1 The predictive value of Klotho protein in peripheral blood for AVF restenosis after PTA in ESRD patients

2.3 多元 Logistic 回归分析 表 1 中差异有统计学意义的指标为自变量, 赋值情况见表 2, 以发生 AVF 再狭窄 (是=0, 否=1) 为因变量, 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果表明, 年龄  $\geq 75$  岁、糖化血红蛋白  $\geq 6.5\%$ 、血清白蛋白  $< 40 \text{ g/L}$ 、钙磷乘积  $> 50 \text{ mmol/L}$ 、Klotho 蛋白  $< 1.35 \text{ ng/L}$  是 ESRD 患者 PTA 术后发生再狭窄的独立危险因素 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 2 赋值表  
Table 2 Assignment table

分组	赋值
年龄	$< 75$ 岁=0, $\geq 75$ 岁=1
原发病	其它=0, 糖尿病肾病=1
颈动脉硬化	无=0, 有=1
糖化血红蛋白	$< 6.5\%$ =0, $\geq 6.5\%$ =1
血红蛋白	$\geq 110 \text{ g/L}$ =0, $< 110 \text{ g/L}$ =1
血清白蛋白	$\geq 40 \text{ g/L}$ =0, $< 40 \text{ g/L}$ =1
血磷	$\leq 1.78 \text{ mmol/L}$ =0, $> 1.78 \text{ mmol/L}$ =1
钙磷乘积	$\leq 50 \text{ mmol/L}$ =0, $> 50 \text{ mmol/L}$ =1
甲状旁腺激素	$\leq 300 \text{ ng/L}$ =0, $> 300 \text{ ng/L}$ =1
CRP	$\leq 5.8 \text{ mg/L}$ =0, $> 5.8 \text{ mg/L}$ =1
Klotho 蛋白	$\geq 1.35 \text{ ng/L}$ =0, $< 1.35 \text{ ng/L}$ =1

表 3 ESRD 患者 PTA 术后发生 AVF 再狭窄的多元 Logistic 回归分析

Table 3 Multiple Logistic regression analysis of AVF restenosis after PTA in ESRD patients

自变量	回归系数	标准误	Wald $\chi^2$ 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
年龄 $\geq 75$ 岁	0.886	0.425	4.346	0.037	2.425	1.054~5.579
原发病为糖尿病肾病	0.634	0.387	2.684	0.101	1.885	0.883~4.025
颈动脉硬化	0.591	0.440	1.804	0.179	1.806	0.762~4.278
糖化血红蛋白 $\geq 6.5\%$	0.944	0.337	7.847	0.005	2.570	1.328~4.975
血红蛋白 $< 110 \text{ g/L}$	0.705	0.483	2.131	0.144	2.024	0.785~5.216
血清白蛋白 $< 40 \text{ g/L}$	1.133	0.558	4.123	0.042	3.105	1.040~9.269
血磷 $> 1.78 \text{ mmol/L}$	0.779	0.480	2.634	0.105	2.179	0.851~5.583
钙磷乘积 $> 50 \text{ mmol/L}$	1.336	0.608	4.828	0.028	3.804	1.155~12.524
甲状旁腺激素 $> 300 \text{ ng/L}$	0.841	0.533	2.490	0.115	2.319	0.816~6.591
CRP $> 5.8 \text{ mg/L}$	0.662	0.356	3.458	0.063	1.939	0.965~3.895
Klotho 蛋白 $< 1.35 \text{ ng/L}$	1.052	0.414	6.457	0.011	2.863	1.272~6.446

### 3 讨 论

血液透析是 ESRD 患者最重要的肾脏替代疗法, AVF 是国家指南和专家共识所共同推荐的首选血管通路, 是 RESD 患者进行血液透析的重要基石, AVF 狭窄是导致其失功的最主要原因。PTA 术因创伤小、操作简单、术后通畅率高是临床治疗 AVF 狭窄的常用方法。但 AVF 在 PTA 术后仍然可能发生再次狭窄, 发生再次狭窄患者往往需要进行再次或多次的外科手术干预。AVF 发生术后再狭窄是一个非常复杂的过程, 寻找并确立 AVF 再狭窄的风险因素对维持 ESRD 患者的 AVF 血管通畅性具有积极意义。

本研究对 PTA 术后狭窄和非狭窄的 ESRD 患者的临床资料和外周血 Klotho 水平进行调查, 结果显示狭窄组和非狭窄组外周血 Klotho 水平差异有统计学意义, 狭窄组显著低于非狭窄组。外周血 Klotho 对 PTA 术后 AVF 再狭窄具有较高的预测价值, ROC 曲线下面积 0.866 (95% CI: 0.823 ~ 0.909), 且外周血 Klotho 水平与 AVF 再狭窄呈负相关关系 ( $P < 0.05$ ), 经单因素分析和多元 Logistic 回归分析显示, 年龄  $\geq 75$  岁、糖化血红蛋白  $\geq 6.5\%$ 、血清白蛋白  $< 40$  g/L、钙磷乘积  $> 50$  mmol/L、Klotho 蛋白  $< 1.35$  ng/L 是 ESRD 患者 PTA 术后发生再狭窄的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。AVF 再狭窄是一个十分复杂的过程, 内膜损伤和增生是其病理基础, 但炎症反应、血管钙化和血管的顺应性等众多因素也参与了 AVF 狭窄的整个过程<sup>[12]</sup>。Klotho 被称为抗衰老基因, 肾脏是表达同时也是代谢 Klotho 蛋白的最主要器官。已有基础研究<sup>[13]</sup>在缺血再灌注诱导的急性肾损伤动物模型中检测到 Klotho 蛋白表达下降, 并显示在解除梗阻后 Klotho 蛋白表达回升。同时还有研究<sup>[14]</sup>显示给予肾脏疾病动物外源性 Klotho 可以减轻肾脏损伤, 发挥肾脏保护功能。临床研究<sup>[15]</sup>也表明慢性肾脏病患者外周血中 Klotho 蛋白水平下降, 以上研究都表明 Klotho 与肾脏功能之间有密切联系, 被认为是肾脏的保护因子。Klotho 蛋白还有一个重要的作用, 即对钙磷代谢紊乱的调节作用, 是调节钙磷稳态的关键。动物实验<sup>[16]</sup>显示 Klotho 基因敲除的小鼠伴有钙磷代谢异常, Klotho 蛋白可以通过与  $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATP}$  酶结合增加促进钙离子重吸收, 也可以通过抑制纤维生长因子 23 的表达降低血磷浓度。临床普遍认为钙磷代谢紊乱是慢性肾脏病患者预后良好的危险因素, 有临床研究<sup>[17]</sup>报道 Klotho 蛋白与钙

磷代谢具有显著相关性, Klotho 蛋白不仅可以参与血磷代谢, 还能抑制血管钙化和甲状旁腺激素的分泌, 调节体内内分泌平衡, 减轻血管内皮细胞功能失调, 改善血管僵硬, 降低 AVF 再狭窄风险<sup>[18]</sup>。

既往研究<sup>[19]</sup>表明, 高龄和糖尿病是导致血栓形成, 同时也是导致血管狭窄的危险因素。本研究中年龄  $\geq 75$  岁和糖化血红蛋白  $\geq 6.5\%$  是患者发生 VAF 再狭窄的独立危险因素。有临床研究<sup>[20]</sup>表明高龄患者 PTA 术后的 AVF 通畅率低于低龄患者, 高龄患者血管弹性下降, 具有更高的动脉硬化风险和外周血管病变风险, 这会增加 AVF 狭窄风险。糖化血红蛋白升高表明患者在过去 3~6 个月内血糖水平较高, 高血糖可以诱发 ESRD 患者体内的氧化应激反应, 激活炎症状态, 并诱导矿物质代谢紊乱, 加重钙磷代谢紊乱和血管钙化, 导致血管内皮功能障碍和血管的顺应性降低, 增加 VAF 再狭窄风险<sup>[21]</sup>。

血清白蛋白  $< 40$  g/L 也是 ESRD 患者 PTA 术后发生 AVF 再狭窄的独立危险因素。血清白蛋白水平下降意味着营养不良风险, ESRD 患者由于毒素蓄积, 本身消化系统能力比较弱, 是营养不良高风险人群。有横断面研究<sup>[22]</sup>表明血清白蛋白水平低的患者的生存期短于白蛋白水平较高的患者。血清白蛋白水平过低会影响血管内皮的修复, 加重 AVF 狭窄风险, 同时血清白蛋白水平下降可能导致低蛋白血症, 会使得血液浓缩, 增加血栓形成风险。

钙磷代谢紊乱不仅是慢性肾脏疾病患者不良预后的危险因素, 也是影响 AVF 通畅性的独立危险因素<sup>[23]</sup>。钙磷乘积是反映钙磷代谢稳态的重要指标, ESRD 患者血磷水平比正常人群明显升高, 钙磷代谢异常会加重血管微钙化, 导致血管弹性下降。内膜增生是 AVF 发生再狭窄的重要病理变化, 在进行 PTA 手术时, 球囊扩张会不可避免损伤内膜和内皮细胞, 导致血管平滑肌迁移、内膜增生和细胞外基质沉淀, 而钙磷代谢紊乱会加重内膜增生, 同时血管钙化会导致血管内平滑肌细胞成骨化, 增加 AVF 再狭窄风险。

综上所述, 外周血 Klotho 水平与 ESRD 患者 PTA 术后发生 AVF 再狭窄具有负相关性, 外周血 Klotho 水平下降与高龄、糖化血红蛋白水平升高、血清白蛋白水平下降以及钙磷乘积升高是 AVF 再狭窄的独立危险因素。

#### [参考文献]

[1] Mafra D, Cardozo LFMF, Moraes C, et al. Coronavirus disease

- 2019:quick diet and nutrition guide for patients with chronic kidney disease[J]. *J Ren Nutr*,2021,31(1):39-42.
- [2] Wilkinson TJ, McAdams-DeMarco M, Bennett PN, et al. Advances in exercise therapy in predialysis chronic kidney disease, hemodialysis, peritoneal dialysis, and kidney transplantation[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*,2020,29(5):471-479.
- [3] Chuasuwana A, Pooripussarakul S, Thakkestian A, et al. Comparisons of quality of life between patients underwent peritoneal dialysis and hemodialysis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Health Qual Life Outcomes*,2020,18(1):191.
- [4] Golper TA. The arteriovenous fistula and progression of kidney disease[J]. *Kidney360*,2021,2(1):4-6.
- [5] Gedney N. Arteriovenous fistula or dialysis catheter: a patient's perspective[J]. *Kidney360*,2022,3(6):1109-1110.
- [6] Baharvahdat H, Ooi YC, Kim WJ, et al. Updates in the management of cranial dural arteriovenous fistula[J]. *Stroke Vasc Neurol*,2019,5(1):50-58.
- [7] Chen CH, Tao TH, Chou YH, et al. Arteriovenous fistula flow dysfunction surveillance: early detection using pulse radar sensor and machine learning classification [J]. *Biosensors (Basel)*,2021,11(9):297.
- [8] Buchanan S, Combet E, Stenvinkel P, et al. Klotho, aging, and the failing kidney[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*,2020,11:560.
- [9] Yu LX, Li SS, Sha MY, et al. The controversy of klotho as a potential biomarker in chronic kidney disease [J]. *Front Pharmacol*,2022,13:931746.
- [10] 上海市肾内科临床质量控制中心专家组.慢性肾脏病早期筛查,诊断及防治指南(2022年版)[J].*中华肾脏病杂志*,2022,38(5):453-464.
- [11] 中国医院协会血液净化中心分会和中关村肾病血液净化创新联盟“血液净化模式选择工作组”.血液净化模式选择专家共识[J].*中国血液净化*,2019,18(7):442-472.
- [12] Gameiro J, Ibeas J. Factors affecting arteriovenous fistula dysfunction: A narrative review[J]. *J Vasc Access*,2020,21(2):134-147.
- [13] Junho CVC, González-Lafuente L, Neres-Santos RS, et al. Klotho relieves inflammation and exerts a cardioprotective effect during renal ischemia/reperfusion-induced cardiorenal syndrome[J]. *Biomed Pharmacother*,2022,153:113515.
- [14] Yuan Q, Ren Q, Li L, et al. Klotho-derived peptide protects against kidney fibrosis by targeting TGF- $\beta$  signaling[J]. *Nat Commun*,2022,13(1):438.
- [15] Neyra JA, Hu MC, Moe OW. Klotho in clinical nephrology: diagnostic and therapeutic implications [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*,2020,16(1):162-176.
- [16] Li WQ, Tan SL, Li XH, et al. Calcitonin gene-related peptide inhibits the cardiac fibroblasts senescence in cardiac fibrosis via up-regulating klotho expression [J]. *Eu J Pharmacol*,2019,843:96-103.
- [17] 沈赵楠,曹丹,桂巧巧,等.维持性血液透析肾功能不全患者血清 Sfrp5 和 Klotho 水平变化及其与钙磷代谢的关系[J].*临床和实验医学杂志*,2023,22(2):130-133.
- [18] Copur S, Ucku D, Cozzolino M, et al. Hypoxia-inducible factor signaling in vascular calcification in chronic kidney disease patients[J]. *J Nephrol*,2022,35(9):2205-2213.
- [19] Barbu E, Popescu MR, Popescu AC, et al. Inflammation as a precursor of atherothrombosis, diabetes and early vascular aging[J]. *Int J Mol Sci*,2022,23(2):963.
- [20] 周宇,张辉,王洁,等.年龄是影响桡动脉-头静脉内瘘成熟的危险因素[J].*肾脏病与透析肾移植杂志*,2020,29(4):307-311.
- [21] Yang J, Liu Z. Mechanistic pathogenesis of endothelial dysfunction in diabetic nephropathy and retinopathy [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*,2022,13:816400.
- [22] 王国伟,刘思逸,周静,等.单中心维持性血液透析患者生存现状的横断面研究[J].*上海医学*,2020,43(12):740-744.
- [23] Pazianas M, Miller PD. Osteoporosis and chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD): back to basics[J]. *Am J Kidney Dis*,2021,78(4):582-589.

(本文编辑:何祯)