DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2026.22.010
文章编号：1005-8982（2026）22-0066-13

临床研究·论著

维持性血液透析患者动静脉内瘘狭窄的胆汁酸谱代谢组学研究*

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 671000；2. 大理大学第一附属医院肾脏内科，云南 大理 671000）

摘要：目的 探讨维持性血液透析（MHD）患者自体动静脉内瘘（AVF）狭窄的血清胆汁酸代谢物差异，为识别AVF狭窄诊断的生物标志物及潜在治疗靶点奠定临床基础。**方法** 采用液相色谱-质谱联用技术对2024年11月—2025年11月大理大学第一附属医院20例AVF狭窄及20例未狭窄患者进行血清胆汁酸的靶向代谢组学分析，通过多元统计分析筛选出差异代谢物，绘制受试者工作特征曲线找出具有诊断价值的潜在生物标志物，并进行孟德尔随机化（MR）分析胆汁酸代谢与AVF狭窄的潜在因果关系。**结果** 狭窄组与未狭窄组尿素氮、血清磷、血清钾、总胆汁酸、β2微球蛋白、超滤量、超滤率、透析龄和尿素清除指数比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。与未狭窄组相比，狭窄组血清肌酐、白蛋白、血清钙、血红蛋白、甲状旁腺激素、前白蛋白、透析间期体重增长量、透析血流量、尿素下降率均降低（$P<0.05$），CRP升高（$P<0.05$）。石胆酸（LCA）、别胆酸（ACA）、正胆酸、鹅去氧胆酸-葡糖醛酸结合物（CDCA-G）、7α-羟基-3-氧代-4-胆甾烯酸（7OH3OCholA）、甘氨胆酸-3-硫酸酯（GCA-3S）联合模型的诊断价值最高，曲线下面积（AUC）为0.938（95% CI：0.869，1.000），CDCA-G的单独诊断价值最高，AUC为0.780（95% CI：0.633，0.927），7OH3OCholA次之，AUC为0.768（95% CI：0.614，0.921）。KEGG富集分析结果显示，初级胆汁酸生物合成（Count=5，Impact=0.028）、胆固醇代谢（Count=3，Impact=0.300）和胆汁分泌（Count=7，Impact=0.040）三条通路富集的代谢物数量最多，且经FDR校正后仍显著（FDR<0.05）。Spearman相关性分析结果显示，LCA与白蛋白、总胆固醇、透析前舒张压、尿素下降率、吻合口内径、平直段平均时间峰值流速、肱动脉血流量均呈正相关（r_s=0.370、0.321、0.345、0.339、0.397、0.338、0.313，均$P<0.05$），与尿素氮呈负相关（r_s=−0.367，$P<0.05$）；CDCA-G与透析前舒张压、平直段血管内径均呈负相关（r_s=−0.330、−0.422，均$P<0.05$）；GCA-3S与透析前舒张压、平直段血管内径、肱动脉血流量均呈负相关（r_s=−0.384、−0.342、−0.351，均$P<0.05$）；ACA与平直段血管内径、平直段平均时间峰值流速均呈正相关（r_s=0.319、0.348，均$P<0.05$）；7OH3OCholA与肱动脉血流量呈负相关（r_s=−0.351，$P<0.05$）。双向MR分析结果显示：CRP与TLCS之间存在反向因果关联［$\hat{OR}$=0.93（95% CI：0.86，1.00），$P<0.05$］；GCDCA与营养不良风险之间存在正向因果关联［$\hat{OR}$=4.59（95% CI：1.09，19.40），$P<0.05$］；营养不良与HDCA之间存在反向因果关联［$\hat{OR}$=0.99（95% CI：0.98，1.00），$P<0.05$］。**结论** AVF狭窄患者存在特征性的胆汁酸代谢谱，CDCA-G、7OH3OCholA具有较高的诊断价值。炎症和营养不良可通过调控特定的胆汁酸代谢通路参与AVF狭窄的发生。

关键词： 慢性肾脏病；维持性血液透析；自体动静脉内瘘狭窄；胆汁酸；代谢组学；孟德尔随机化
中图分类号： R692.5　　**文献标识码：** A

Bile acid metabolomics study in maintenance hemodialysis patients with arteriovenous fistula stenosis*

收稿日期：2026-05-21
* 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）；蔗糖羟基氧化铁咀嚼片（维福瑞）治疗中国成人慢性肾脏病透析患者高磷血症的多中心、真实世界研究（PB-HP-24001,20240528）
［通信作者］刘丽茹，E-mail：liuliru369@163.com

Zhang Pei[1], Yang Ling-shu[2], Yang Hui[1], Liu Li-ru[2]
(1. Clinical Medical College, Dali University, Dali, Yunnan 671000, China; 2. Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali, Yunnan 671000, China)

Abstract: Objective To compare serum bile-acid metabolites between maintenance hemodialysis (MHD) patients with and without autogenous arteriovenous fistula (AVF) stenosis and provide a clinical basis for identifying diagnostic biomarkers and potential therapeutic targets for AVF stenosis. **Methods** Targeted metabolomic analysis of serum bile acids was performed using liquid chromatography-mass spectrometry in 20 patients with arteriovenous fistula (AVF) stenosis and 20 patients without stenosis at the First Affiliated Hospital of Dali University from November 2024 to November 2025. Differential metabolites were screened via multivariate statistical analysis. Receiver-operating characteristic curves were plotted to screen potential biomarkers with diagnostic value. Mendelian randomization (MR) analysis was further conducted to explore the potential causal relationship between bile-acid metabolism and AVF stenosis. **Results** There were no statistically significant differences in blood urea nitrogen, albumin, serum phosphorus, serum potassium, total bile acid, β2-microglobulin, ultrafiltration volume, ultrafiltration rate, dialysis vintage and urea clearance index between the stenosis group and the non-stenosis group ($P > 0.05$). Compared with the non-stenosis group, serum creatinine, albumin, serum calcium, hemoglobin, parathyroid hormone, pre-albumin, interdialytic weight gain, dialysis blood flow and urea reduction rate decreased, while C-reactive protein (CRP) increased in the stenosis group ($P < 0.05$). The serum concentrations of lithocholic acid (LCA) and allocholic acid (ACA) were reduced in patients with AVF stenosis. The six-metabolite model (LCA, ACA, CA, CDCA-G, 7OH3OCholA, and GCA-3S) had the highest diagnostic value, with an AUC of 0.938 (95% CI: 0.869, 1.000)]. CDCA-G showed the best single-marker diagnostic performance [AUC = 0.780 (95% CI: 0.633, 0.927)], followed by 7OH3OCholA [AUC = 0.768 (95% CI: 0.614, 0.921)]. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analysis identified three significantly enriched pathways with abundant metabolites and robust statistical significance after false-discovery-rate (FDR) correction (FDR < 0.05): primary bile-acid biosynthesis (Count = 5, Impact = 0.028), cholesterol metabolism (Count = 3, Impact = 0.300) and bile secretion (Count = 7, Impact = 0.040). Spearman correlation analysis demonstrated that LCA was positively correlated with albumin, total cholesterol, predialysis diastolic blood pressure, urea reduction rate, anastomotic lumen diameter, mean time-averaged peak velocity of the straight segment and brachial artery blood flow (r_s = 0.370, 0.321, 0.345, 0.339, 0.397, 0.338, 0.313, all $P < 0.05$), and negatively correlated with blood urea nitrogen (r_s =-0.367, $P < 0.05$). CDCA-G was negatively correlated with predialysis diastolic blood pressure and vascular lumen diameter of the straight segment (r_s =-0.330, -0.422, all $P < 0.05$). GCA-3S was negatively correlated with predialysis diastolic blood pressure, vascular lumen diameter of the straight segment and brachial artery blood flow (r_s =-0.384, -0.342, -0.351, all $P < 0.05$). ACA showed positive correlations with vascular lumen diameter and mean time-averaged peak velocity of the straight segment (r_s = 0.319, 0.348, all $P < 0.05$). 7OH3OCholA was negatively correlated with brachial artery blood flow (r_s =-0.351, $P < 0.05$). Bidirectional MR analyses revealed an inverse causal association between CRP and TLCS [$\hat{OR}$ = 0.93 (95% CI: 0.86, 1.00), $P < 0.05$], a positive causal association between GCDCA and malnutrition risk [$\hat{OR}$ = 4.59 (95% CI: 1.09, 19.40), $P < 0.05$], and an inverse causal association between malnutrition and HDCA [$\hat{OR}$ = 0.99 (95% CI: 0.98, 1.00), $P < 0.05$]. **Conclusion** Patients with AVF stenosis present a characteristic bile-acid metabolic profile. CDCA-G and 7OH3OCholA possess favorable diagnostic performance. Inflammation and malnutrition may participate in the pathogenesis of AVF stenosis by regulating specific bile-acid metabolic pathways.

Keywords: chronic kidney disease; maintenance hemodialysis; autogenous arteriovenous fistula stenosis; bile acids; metabolomics; mendelian randomization

终末期肾病（end-stage renal disease, ESRD）患者最主要的肾脏替代治疗是维持性血液透析（maintenance hemodialysis, MHD），自体动静脉内瘘（autogenous arteriovenous fistula, AVF）是最理想的血管通路[1]，但其狭窄已成为AVF失功的主要原因，机制尚未完全明确[2]。静脉内膜增生是其主要诱因[3]。胆汁酸作为内源性信号分子，可通过激活法尼醇X受体（farnesoid X receptor, FXR）[4]、孕烷X

受体及G蛋白偶联胆汁酸受体1（takeda G protein-coupled receptor 5, TGR5）[5]调节炎症与代谢，并可通过FXR对血管钙化有直接作用[6]。既往胆汁酸与肾脏病的研究多聚焦于慢性肾脏病（chronic kidney disease, CKD）5期，MHD患者AVF狭窄与血清代谢组学的关联尚不明确。本研究通过靶向代谢组学分析AVF狭窄者与非狭窄者胆汁酸代谢差异，筛选相关生物标志物，并采用孟德尔随机化（mendelian randomization, MR）探讨潜在因果关系，为早期诊断与靶向治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取在2024年11月—2025年11月大理大学第一附属医院血液透析中心规律接受透析并完善超声检查明确诊断AVF狭窄或因AVF狭窄存在临床症状与体征、血流动力学指标异常在本院接受经皮腔内血管成形术治疗的MHD患者20例作为AVF狭窄组，超声检查明确诊断AVF无狭窄的MHD患者20例作为AVF未狭窄组。AVF狭窄的超声诊断标准依据《中国血液透析血管通路超声介入治疗专家共识（2024版）》[7]测量AVF自然血流量、阻力指数、收缩期峰值流速比等指标。本研究采用横断面研究方法，经大理大学第一附属医院医学伦理审查委员会审核并获得批准（DFY20251103069）。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①年龄≥18岁；规律接受血液透析治疗方案且透析龄≥3个月；②3个月内无感染及抗生素使用史；③超声检查完善；④签署透析及试验知情同意书。

1.2.2 排除标准 ①年龄<18岁；②存在以下情况之一：伴有急性心力衰竭、急性脑血管意外，或有恶性肿瘤病史、肾移植后排斥反应病史等；③临床及随访资料缺失或不完整；④有胆汁淤积或肝功能异常，有病毒性肝炎、酒精性肝病或可能导致肝损害的脂肪性肝炎病史，有胆囊疾病或胆囊切除史、重大胃肠疾病（克罗恩病、溃疡性结肠炎等）；⑤无法遵守规律透析方案或拒绝签署知情同意书。

1.3 样本收集

收集研究对象的基本资料、常见生化指标、透析数据、超声数据等资料。采集研究对象透析前清晨空腹静脉血，室温静置30～45 min后，4 ℃、以3 000 r/min离心10 min。离心后取上清液200 μL，置于-80 ℃保存。

1.4 试剂与仪器

甲醇（美国赛默飞世尔科技公司，Thermo Fisher Scientific）、乙腈（美国赛默飞世尔科技公司，Thermo Fisher Scientific）、甲酸（日本东京化成工业株式会社，TCI）、高速台式冷冻离心机（中国湖南湘仪实验室仪器开发有限公司，型号：H1850-R）、多管涡旋混匀仪（中国江苏省海门市麒麟贝尔仪器有限公司，型号：BE-2600）、真空浓缩仪（德国艾本德股份公司，Eppendorf，型号：5305）等。

1.5 靶向代谢组学检测

采用液相色谱-质谱联用（liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS）技术进行靶向胆汁酸定量分析。色谱分离在Waters ACQUITY UPLC系统（美国Waters公司）上进行，使用BEH C18色谱柱（2.1 mm×100 mm，1.7 μm），以标准品绘制标准曲线，质控样本评估稳定性。

1.6 MR分析

1.6.1 数据来源 基于全基因组关联研究（genome-wide association study, GWAS）汇总数据，采用双向MR分析探究胆汁酸代谢与AVF狭窄的潜在因果关系。MR的有效性依赖于3个核心假设：工具变量（instrumental variable, IV）与暴露强相关、独立于混杂因素、仅通过暴露影响结局。

由于缺乏特定胆汁酸的直接GWAS数据，选取其代谢通路中的关键节点分子作为替代暴露：①猪去氧胆酸（Hyodeoxycholate, HDCA）是石胆酸（lithocholic acid, LCA）的常见结构类似物；②甘氨鹅去氧胆酸（Glycochenodeoxycholate, GCDCA）是鹅去氧胆酸（chenodeoxycholic acid, CDCA）与甘氨酸结合形成的产物；③甘氨胆酸是甘氨胆酸-3-硫酸酯（glycocholic acid 3-sulfate, GCA-3S）的直接前体；④牛磺石胆酸3-硫酸盐（taurolithocholate 3-sulfate, TLCS）是一种强疏水性次级胆汁酸，用作对照。见表1。

因缺乏AVF狭窄的直接GWAS数据，选取以下替代结局（见表1）：①C反应蛋白（C-reactive protein, CRP）作为炎症指标，与AVF新生内膜增生密切相关[8]；②静脉血栓栓塞（venous thromboembolism, VTE）为AVF狭窄的常见并发症，

反映局部高凝状态[9]；③CKD 构成 AVF 狭窄的上游疾病基础，其状态可加剧术后内膜增生[10]；④营养不良（Malnutrition）与 AVF 通畅度密切相关[11]。

表 1　MR 分析中使用的 GWAS 数据信息汇总

表型	Taurolithocholate 3-sulfate	Glycochenodeoxycholate	Glycocholate	Hyodeoxycholate
数据来源	IEU OpenGWAS	IEU OpenGWAS	IEU OpenGWAS	IEU OpenGWAS
人种	欧洲	欧洲	欧洲	欧洲
年份	2014	2014	2014	2014
样本量	6 904	7 087	5 995	6 025
单核苷酸多态性个数	2 545 827	2 545 325	2 545 954	2 544 532
性别	男女混合	男女混合	男女混合	男女混合
GWAS ID	met-a-740	met-a-470	met-a-404	met-a-447

表型	Chronic kidney disease	Venous thromboembolism	C-reactive protein levels	Malnutrition
数据来源	IEU OpenGWAS(CKDGen)	IEU OpenGWAS	IEU OpenGWAS	IEU OpenGWAS
人种	混合	欧洲	欧洲	欧洲
年份	2015	2018	2022	2021
样本量	117 165	361 194	575 531	218 792
单核苷酸多态性个数	2 191 877	11 901 177	10 713 245	16 380 466
性别	男女混合	男女混合	男女混合	男女混合
GWAS ID	ieu-a-1102	ukb-d-I9_VTE	ebi-a-GCST90029070	Finn-b-e4_MALNUTRITION

1.6.2　工具变量的选择　筛选与暴露因素及结局变量均具有显著关联的单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism, SNP）作为 IV。IV 的筛选标准包括：①全基因组显著性阈值（$P<5\times10^{-8}$，部分放宽至 $P<5\times10^{-5}$、$P<5\times10^{-6}$）；②连锁不平衡校正（$r^2<0.001$ 和遗传距离>10 000 kb）；③F>10；④排除可能产生混杂效应的 SNP。

1.6.3　MR 统计分析　MR 分析主要采用逆方差加权法（inverse variance weighting, IVW）估计因果效应，并通过加权中位数法和 MR-Egger 回归、加权众数法对结果的稳健性进一步验证。使用留一法、Cochran’s Q 检验、MR-PRESSO 进行敏感性分析。

1.7　统计学方法

数据分析采用 SPSS 27.0 和 R4.4.2 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）或中位数（下四分位数，上四分位数）[M（P_{25}，P_{75}）]表示，比较用 t 检验或秩和检验；采用主成分分析法（principal component analysis, PCA）发现和剔除异常样品；偏最小二乘判别分析（partial least squares-discriminantanalysis, PLS-DA）和正交-偏最小二乘判别分析（orthogonal partial least squares discriminant analysis, OPLS-DA）分析区分两组样本的关键变量，分析明确二者的拟合情况；以 $P<0.05$ 且变量权重值（variable important in projection, VIP）>1 作为鉴别胆汁酸差异表达的标准；绘制受试者工作特征（receiver operator characteristic curve, ROC）曲线；采用 KEGG Mapper 可视化工具进行通路分析；相关性分析用 Spearman 法。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　狭窄组与未狭窄组临床资料比较

狭窄组与未狭窄组尿素氮、血清磷、血清钾、总胆汁酸、β2 微球蛋白、超滤量、超滤率、透析龄和尿素清除指数比较，经 t/Z 检验，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。狭窄组与未狭窄组血清肌酐、白蛋白、血清钙、血红蛋白、甲状旁腺激素、前白蛋白、CRP、透析间期体重增长量、透析血流量、尿素下降率比较，经 t/Z 检验，差异均有统计学意义（$P<0.05$）；与未狭窄组相比，狭窄组血清肌酐、白蛋白、血清钙、血红蛋白、甲状旁腺激素、前白蛋白、透析间期体重增长量、透析血流量、尿素下降率均降低，CRP 升高。见表 2。

表 2　狭窄组与未狭窄组临床资料比较　（n=20）

组别	血清肌酐/(μmol/L, $\bar{x}\pm s$)	尿素氮/(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	白蛋白/[g/L, M(P_{25},P_{75})]	血清钙/[mmol/L, M(P_{25},P_{75})]	血清磷/(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	血清钾/(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	总胆汁酸/[μmol/L, M(P_{25},P_{75})]
狭窄组	1 009.15 ± 407.66	22.81 ± 6.71	40.15(36.13,43.40)	2.12(2.04,2.20)	1.69 ± 0.42	5.10 ± 0.75	4.15(3.28,5.55)
未狭窄组	1 261.25 ± 298.24	25.13 ± 5.22	43.35(39.93,45.63)	2.23(2.11,2.35)	1.96 ± 0.78	5.25 ± 0.82	4.15(3.50,5.15)
t/Z 值	2.232	1.219	−2.259	−2.653	1.350	0.618	−0.311
P 值	0.032	0.230	0.023	0.007	0.187	0.541	0.758

组别	血红蛋白/[g/L, M(P_{25},P_{75})]	甲状旁腺激素/[pg/mL, M(P_{25},P_{75})]	前白蛋白/(mg/L, $\bar{x}\pm s$)	β2 微球蛋白/(mg/L, $\bar{x}\pm s$)	CRP/[mg/L, M(P_{25},P_{75})]	透析间期体重增长/(kg, $\bar{x}\pm s$)
狭窄组	102.50(92.00,107.00)	179.60(107.20,383.48)	316.90 ± 94.72	39.73 ± 15.84	3.00(2.03,4.25)	1.97 ± 0.84
未狭窄组	124.50(106.50,135.25)	405.00(195.58,804.10)	400.00 ± 90.61	37.33 ± 10.97	1.95(1.50,3.08)	2.66 ± 0.78
t/Z 值	−3.234	−2.543	2.835	−0.558	−2.154	2.689
P 值	0.000	0.010	0.007	0.581	0.030	0.011

组别	超滤量/(mL, $\bar{x}\pm s$)	超滤率/[mL/(kg·h), $\bar{x}\pm s$]	透析龄/[月, M(P_{25},P_{75})]	透析血流量/[mL/min, M(P_{25},P_{75})]	尿素清除指数[M(P_{25},P_{75})]	尿素下降率/[%, M(P_{25},P_{75})]
狭窄组	2 074.50 ± 775.33	9.65 ± 3.35	16.50(11.00,51.50)	189.00(175.75,220.00)	1.18(0.51,1.43)	62.57(30.49,68.80)
未狭窄组	2 475.00 ± 928.43	10.95 ± 4.32	35.00(16.50,51.00)	228.05(205.00,230.00)	1.33(1.16,1.50)	66.18(63.85,74.00)
t/Z 值	1.481	1.067	−1.502	−3.557	−1.570	−2.083
P 值	0.147	0.293	0.134	0.000	0.121	0.038

2.2　血清胆汁酸代谢谱的变化

采用 LC-MS 对 AVF 狭窄组与未狭窄组进行血清胆汁酸靶向代谢组学分析（定量 54 种，剔除缺失>50% 的代谢物，检出 37 种）。

血清胆汁酸代谢谱的多元统计分析结果显示，PCA 得分图、载荷图示 PC1 与 PC2 累计解释 41.2% 的总变异[R^2X(cum)=0.412]；PLS-DA 得分图、载荷图示两组样本呈现清晰分离趋势，模型累计解释率[R^2Y(cum)=0.603]与预测能力[Q^2(cum)=0.356]良好，经 200 次置换检验证实模型可靠（见图 1、2）。OPLS-DA 进一步增强组间分离[R^2Y(cum)=0.788，Q^2(cum)=0.285]，置换检验支持模型的有效性（Q^2截距=−0.64）。以 OPLS-DA VIP>1 且 P<0.05 为标准，筛选出 6 种差异代谢物：LCA、正胆酸（norcholic acid, NorCA）、别胆酸（allocholic acid, ACA）、鹅去氧胆酸-葡糖醛酸结合物（chenodeoxycholic acid glucuronide, CDCA-G）、7α-羟基-3-氧代-4-胆甾烯酸（7α-hydroxy-3-oxochol-4-en-24-oic acid, 7OH3OCholA）和 GCA-3S（见表 3、图 3）。

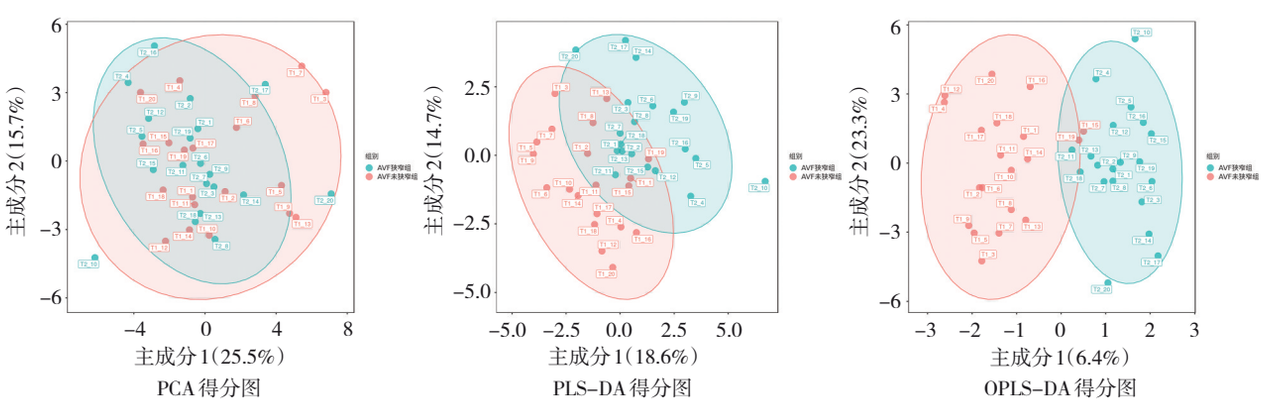


图 1　血清胆汁酸代谢谱的多元统计分析得分图

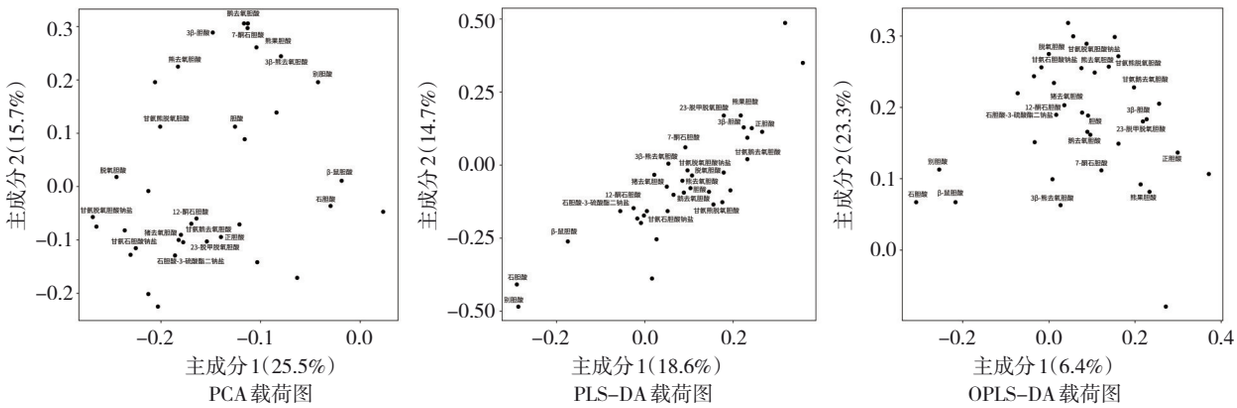


图2　血清胆汁酸代谢谱的多元统计分析载荷图

表 3　各生物标志物的VIP值

指标	趋势	FC	log2FC	*P* 值	−log10(*P*)	FDR	VIP-PLS-DA	VIP-OPLS-DA
LCA	↓	0.75	−0.42	0.012	1.93	0.121	1.61	1.87
NorCA	↑	1.52	0.60	0.024	1.62	0.179	1.29	1.79
ACA	↓	0.54	−0.88	0.013	1.88	0.121	1.76	1.55
CDCA-G	↑	2.63	1.40	0.002	2.74	0.067	1.77	2.22
7OH3OCholA	↑	1.64	0.71	0.006	2.21	0.114	1.85	1.63
GCA-3S	↑	7.50	2.91	0.044	1.35	0.248	1.17	1.40

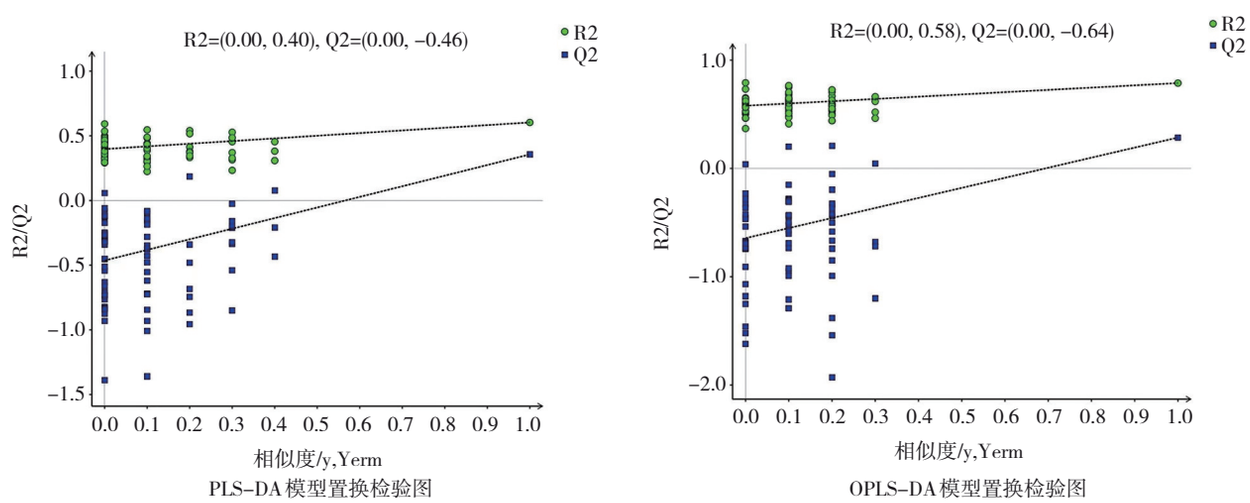


图3　血清胆汁酸代谢谱的多元统计分析置换检验图

2.3　差异胆汁酸的诊断效能评估

通过计算各差异代谢物的ROC曲线的曲线下面积（area under the curve, AUC）值及其95% CI评估6种差异代谢物的诊断价值，6种差异代谢物的联合模型的诊断价值最高，AUC为0.938（95% CI：0.869，1.000）。这6种胆汁酸单独AUC介于0.690～0.780（95% CI的下限均>0.5），其中CDCA-G的诊断价值最高，AUC为0.780（95% CI：0.633，0.927），7OH3OCholA次之，AUC为0.768（95% CI：0.614，0.921），LCA中等，AUC为0.723（95% CI：0.563，0.882），而GCA-3S的AUC为0.703（95% CI：0.537，0.868），ACA的AUC为0.695（95% CI：0.529，0.861），NorCA的AUC为0.690（95% CI：0.523，0.857），诊断价值相对较低。见图4。

2.4　胆汁酸代谢通路分析

KEGG富集分析结果显示，差异代谢物主要参

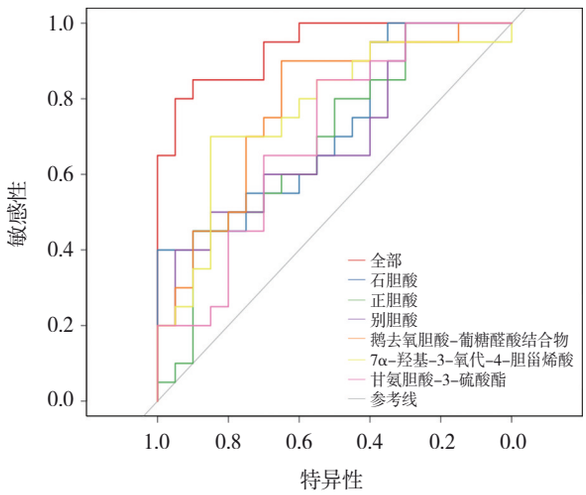
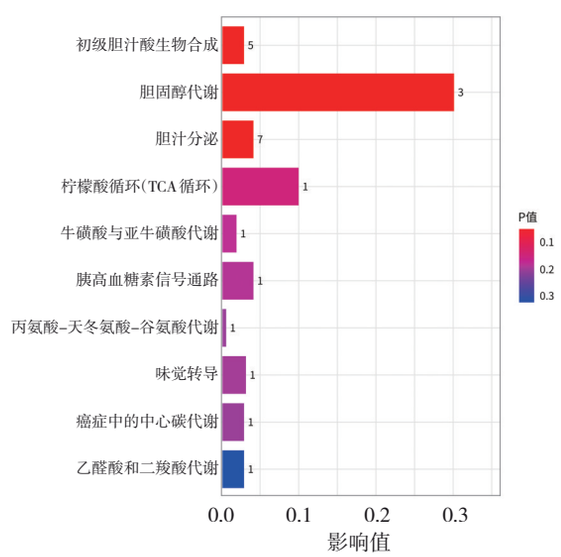


图4　胆汁酸差异代谢物的ROC曲线

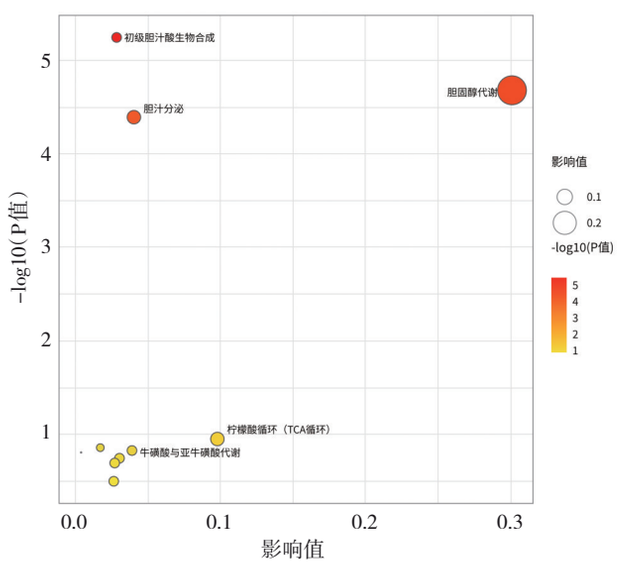
与初级胆汁酸生物合成、胆固醇代谢、胆汁分泌、柠檬酸循环、牛磺酸与亚牛磺酸代谢、胰高血糖素信号通路等通路（P<0.05）。其中，初级胆汁酸生物合成（Count=5，Impact=0.028）、胆固醇代谢（Count=3，Impact=0.300）和胆汁分泌（Count=7，Impact=0.040）三条通路富集的代谢物数量最多，且经FDR校正后仍显著（FDR<0.05）。见图5。

2.5　AVF狭窄组胆汁酸差异代谢物与临床指标的相关性分析

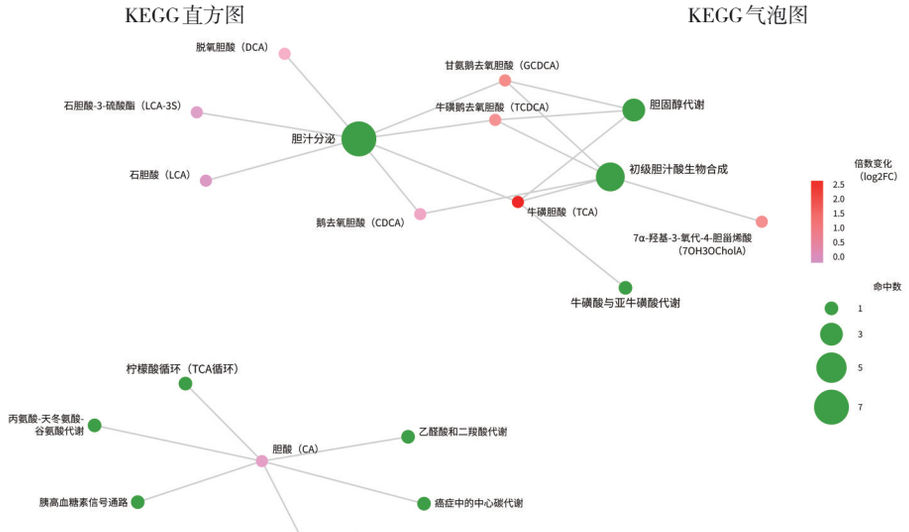
Spearman相关性分析结果显示，LCA与白蛋白、总胆固醇、透析前舒张压、尿素下降率、吻合口内径、平直段平均时间峰值流速、肱动脉血流量均呈正相关（r_s=0.370、0.321、0.345、0.339、



KEGG直方图



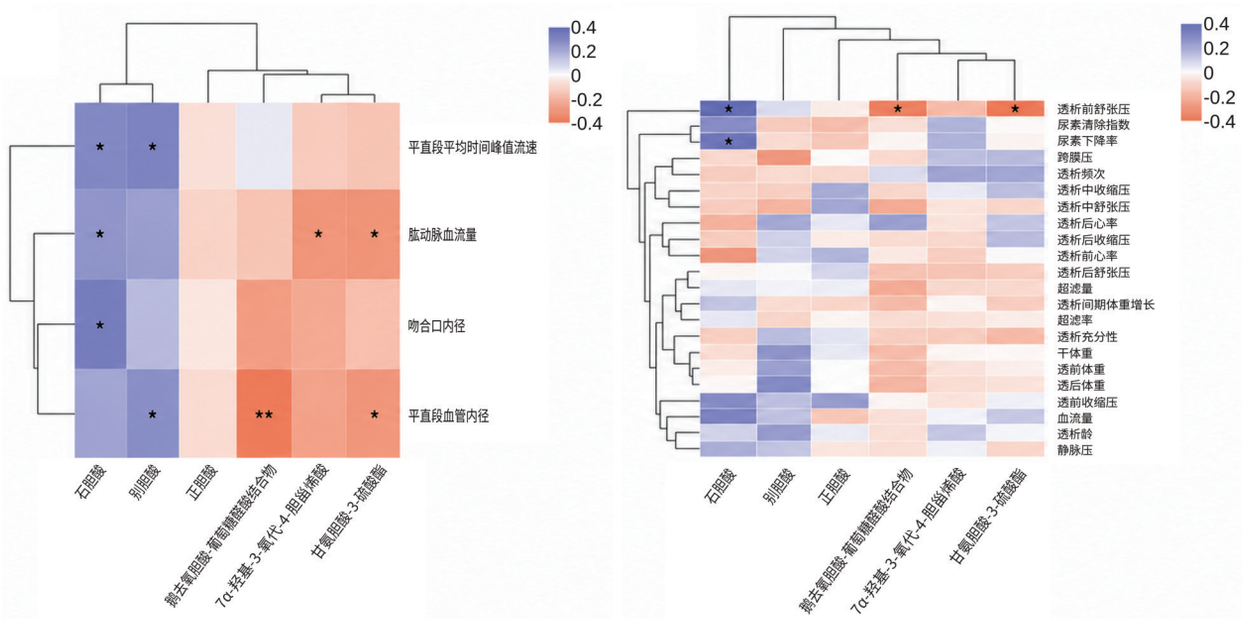
KEGG气泡图



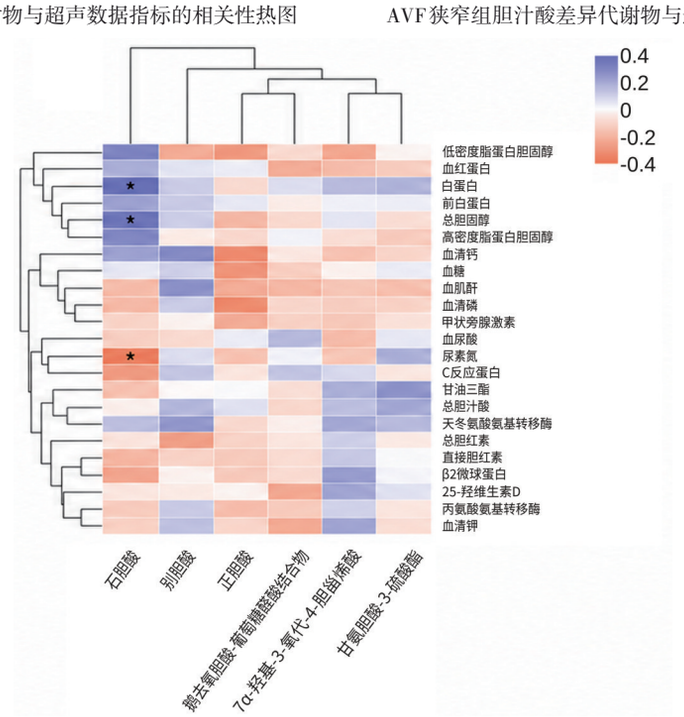
KEGG代谢物分子网络图

图5　通路分析结果图

0.397、0.338、0.313，P =0.019、0.044、0.029、0.033、0.011、0.033、0.049），与尿素氮呈负相关（r_s =–0.367，P =0.020）；CDCA–G 与透析前舒张压、平直段血管内径均呈负相关（r_s =–0.330、–0.422，P =0.037、0.007）；GCA–3S 与透析前舒张压、平直段血管内径、肱动脉血流量均呈负相关（r_s =–0.384、–0.342、–0.351，P =0.014、0.031、0.027）；ACA 与平直段血管内径、平直段平均时间峰值流速均呈正相关（r_s =0.319、0.348，P =0.045、0.028）；7OH3OCholA 与肱动脉血流量呈负相关（r_s =–0.351，P =0.027）。见图 6。



AVF 狭窄组胆汁酸差异代谢物与超声数据指标的相关性热图　　AVF 狭窄组胆汁酸差异代谢物与透析数据指标的相关性热图



AVF 狭窄组胆汁酸差异代谢物与生化指标的相关性热图

A：AVF 狭窄组胆汁酸差异代谢物与超声数据指标的相关性热图；B：AVF 狭窄组胆汁酸差异代谢物与透析数据指标的相关性热图；C：AVF 狭窄组胆汁酸差异代谢物与生化指标的相关性热图。

图 6　AVF 狭窄组胆汁酸差异代谢物与临床指标的相关性热图

2.6　MR 分析结果

对 4 种替代暴露与 4 种替代结局开展双向 MR 分析，共纳入 32 组进行因果推断，以 IVW 为主要分析方法，结果显示：CRP 与 TLCS 之间存在反向因果关联[$\hat{OR}$ = 0.93（95% CI：0.86，1.00），P = 0.038]；GCDCA 与营养不良风险之间存在正向因果关联[$\hat{OR}$ = 4.59（95% CI：1.09，19.40），P = 0.038]；营养不良与 HDCA 之间存在反向因果关联[$\hat{OR}$ = 0.99（95% CI：0.98，1.00），P =0.005]（见图 7）。其余 29 组未发现显著关联（校正后 P > 0.05）。敏感性分析表明上述关联无异质性、无水平多效性，留一法及漏斗图提示结果稳健，未受个别工具变量或小样本效应影响（见图 8~11）。

暴漏因素	结局	SNP数量	方法	OR(95% CI)	P值
甘氨鹅去氧胆酸	营养不良	9	逆方差加权法	4.59 (1.09 to 19.40)	0.038
			MR-Egger回归	8.73 (0.46 to 165.11)	0.192
			加权中位数法	5.59 (0.78 to 39.85)	0.086
			加权众数法	6.29 (0.72 to 55.32)	0.136
营养不良	猪去氧胆酸	9	逆方差加权法	0.99 (0.98 to 1.00)	0.005
			MR-Egger回归	0.97 (0.94 to 1.00)	0.138
			加权中位数法	0.99 (0.97 to 1.00)	0.070
			加权众数法	0.99 (0.97 to 1.01)	0.255
C反应蛋白水平	牛磺石胆酸3-硫酸盐	53	逆方差加权法	0.93 (0.86 to 1.00)	0.038
			MR-Egger回归	0.82 (0.70 to 0.96)	0.014
			加权中位数法	0.86 (0.78 to 0.96)	0.007
			加权众数法	0.83 (0.74 to 0.94)	0.005

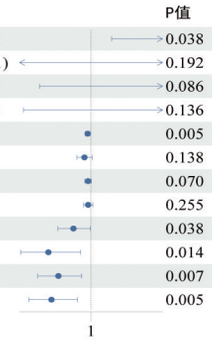
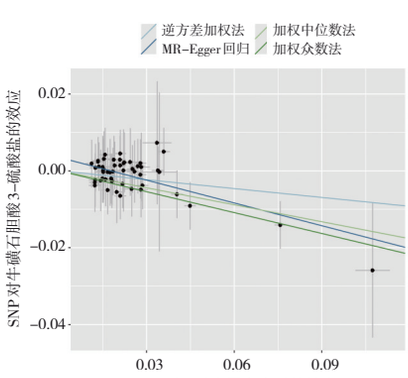
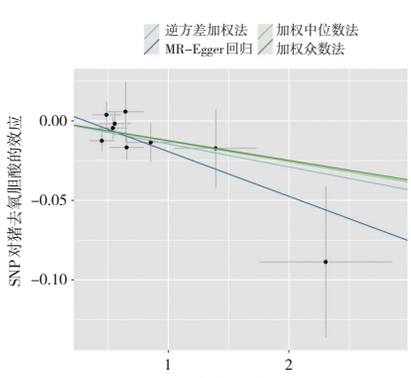


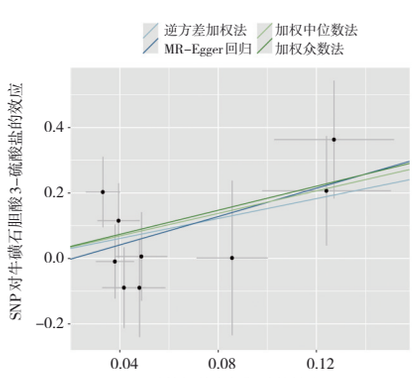
图 7　MR 分析阳性结果



CRP 水平对 TLCS 的 SNP 效应散点图

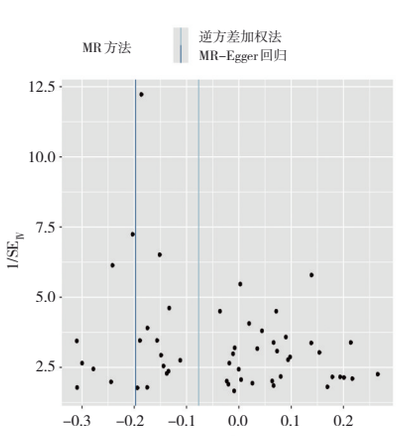


营养不良对 HDCA 的 SNP 效应散点图

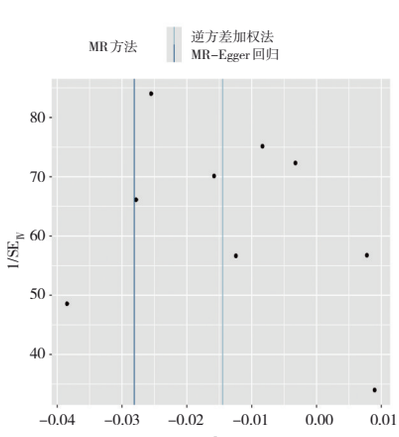


GCDCA 对营养不良的 SNP 效应散点图

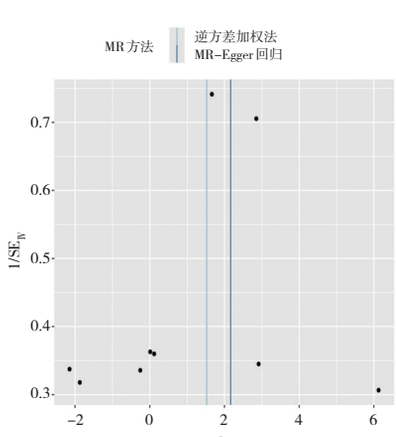
图 8　MR SNP 效应散点图



CRP 水平对 TLCS 的漏斗图

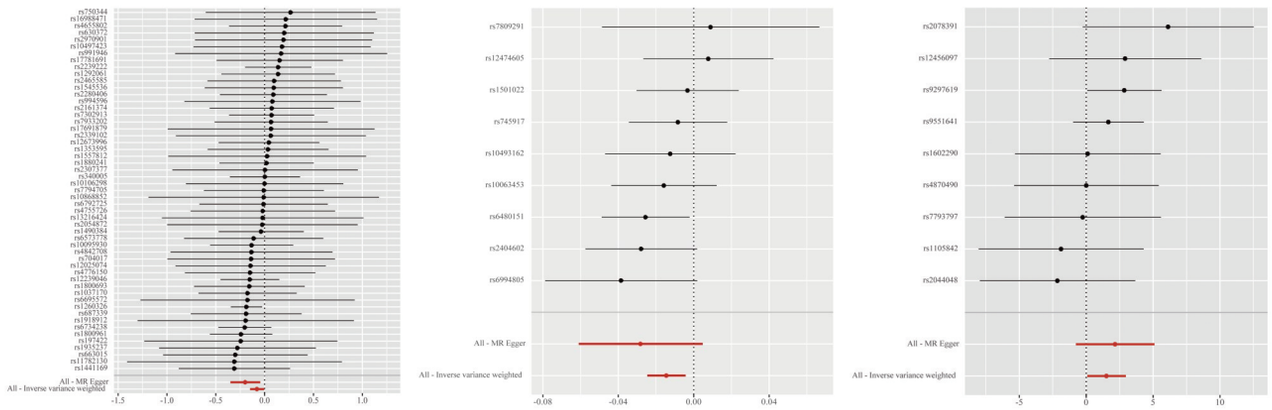


营养不良对 HDCA 的漏斗图



GCDCA 对营养不良的漏斗图

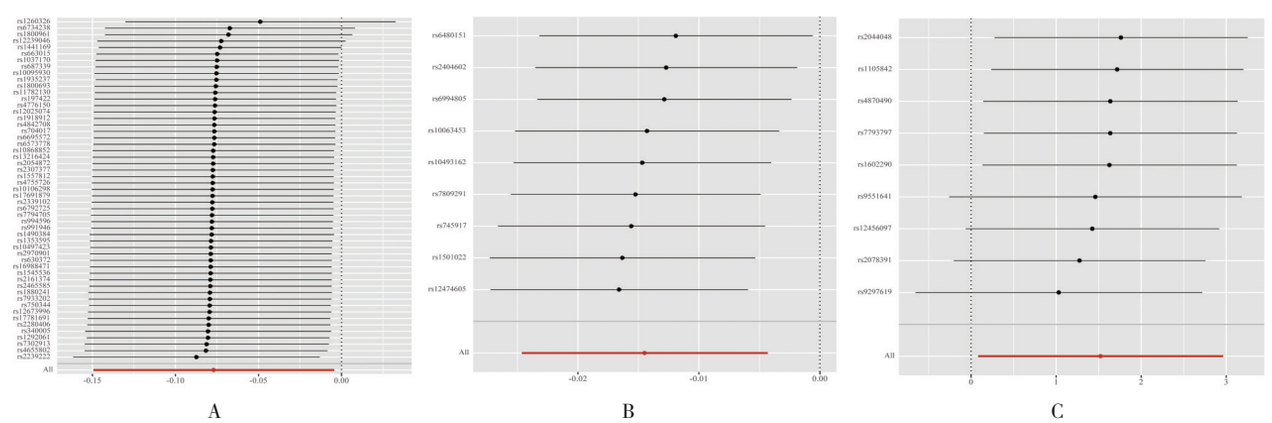
图 9　MR 漏斗图



A　　B　　C

A：CRP 水平对 TLCS 的单个 SNP 效应森林图；B：营养不良对 HDCA 的单个 SNP 效应森林图；C：GCDCA 对营养不良的单个 SNP 效应森林图。

图 10　MR 单 SNP 森林图



A　　B　　C

A：CRP 水平对 TLCS 的 MR 留一法敏感性分析图；B：营养不良对 HDCA 的 MR 留一法敏感性分析图；C：GCDCA 对营养不良的 MR 留一法敏感性分析图。

图 11　MR 留一法敏感性分析结果

3　讨论

AVF 狭窄组白蛋白、前白蛋白、血红蛋白降低和 CRP 升高的临床数据呈现典型的营养不良-炎症-复合体综合征（malnutrition-inflammation complex syndrome, MICS）表现。MICS 是 ESRD 患者预后不良的强预测因子，与微炎症状态、氧化应激及内皮功能障碍密切相关[12-13]，为胆汁酸代谢紊乱提供了病理环境。本研究发现狭窄组血清肌酐水平下降，与常规认知（狭窄致透析充分性下降、肌酐升高）相悖。结合 MICS 表现，考虑慢性炎症通过泛素-蛋白酶体途径驱动肌肉消耗，肌肉量减少导致肌酐生成下降[14-15]。同样，狭窄组较低的血磷与甲状旁腺激素水平并非矿物质代谢控制改善的表现。血磷主要来源于膳食蛋白质，营养不良与炎症导致食欲减退及蛋白质摄入减少，因此血磷偏低更可能反映蛋白能量消耗[16]；而血钙降低时甲状旁腺激素未升高反而下降，提示存在炎症-营养不良相关的甲状旁腺激素抑制及骨骼对甲状旁腺激素的抵抗，倾向于低转运性骨病，骨组织缓冲钙磷的能力减弱，反而促进血管钙化[17]。这一低钙、低甲状旁腺激素、相对低磷的组合是 MICS 背景下偏向于低转运慢性肾脏病-矿物质与骨异常的表型，共同构成了促进血管病变的代谢环境。

代谢组学锁定了一组特征性胆汁酸代谢物，AVF 狭窄组 CDCA-G、7OH3OCholA、GCA-3S、NorCA 显著上升，LCA、ACA 显著下降。其中 7OH3OCholA 与 CDCA-G 具有较高的诊断价值，有望成为辅助诊断的生物标志物。

CDCA-G 是 CDCA 在肝脏中经尿苷二磷酸-葡

糖醛酸转移酶催化生成的葡糖醛酸结合物，其蓄积反映肝脏排泄障碍，可干扰正常胆汁酸代谢[18]。CDCA是强效FXR激活剂，但有研究提示CDCA-G可抑制FXR/SIRT1/LKB1信号通路诱导细胞凋亡[19]。FXR在血管内皮细胞中具有保护功能，可上调内皮型一氧化氮合酶和抑制内皮素-1，改善血管舒张功能，并在巨噬细胞和血管平滑肌细胞中具有强大的抗炎与抗增殖作用，抑制动脉粥样硬化的关键进程[20]。本研究中AVF狭窄患者CDCA-G显著升高，可能干扰FXR等关键信号通路，协同全身微炎症状态，导致血管舒张功能障碍、炎症加剧及病理性重塑。这与CDCA-G与平直段血管内径呈负相关相印证。

MR分析作为探索性遗传关联评估，但由于本研究鉴定的核心差异性胆汁酸（如CDCA-G、7OH3OCholA）缺乏直接的GWAS汇总数据，分析选用了TLCS、GCDCA等作为代理变量。因此，该MR分析结果仅能视为基于替代代谢物的探索性关联。

MR分析发现CRP与结合型次级胆汁酸TLCS存在反向因果关系，CRP是临床实践中常用的炎症和感染生物标志物[21]，其提示炎症可能与其特定的胆汁酸代谢谱存在潜在的遗传关联，为本研究中的结合型胆汁酸（如CDCA-G）紊乱提供了上游遗传可能性。GCDCA与营养不良风险呈正向因果关联，鉴于GCDCA是CDCA代谢通路的核心节点，与CDCA-G共享代谢前体，有研究表明GCDCA在生理状态下是FXR的激动剂[22]。有动物研究表明，GCDCA蓄积可抑制肠道FXR表达，诱导胆汁淤积，扰乱肠道屏障及微生物群，影响脂肪吸收，参与营养不良的发生，这为理解AVF狭窄患者营养不良的代谢基础提供了新视角[23]。

7OH3OCholA是胆汁酸合成的关键酶——肝脏5β还原酶的底物，有研究提出其积累可驱动代谢功能障碍[24]。在炎症状态下，内皮保护因子核受体共激活因子7可能下调，导致7OH3OCholA生成增加，进而通过氧化应激加重内皮损伤与血管重塑[25]。本研究中7OH3OCholA与肱动脉血流量呈负相关，这与其促进狭窄的推测相符。

LCA和ACA是肠道菌群代谢产生的次级胆汁酸，其减少提示菌群失调。本研究发现LCA水平与吻合口内径、平均时间峰值流速、肱动脉血流量等血管通畅指标呈正相关，还与ALB、TC、URR等营养指标和透析充分性呈正相关。HDCA与LCA共享前体CDCA，下调HDCA/LCA代谢通路可能会削弱LCA对血管异常增生的保护作用，从而可能参与AVF狭窄的发生。有体外实验发现LCA可诱导内皮细胞凋亡，并可通过激活TGR5-cAMP-PKA信号通路[26-27]抑制NOD样受体热蛋白结构域蛋白3炎症小体激活，缓解局部炎症。AVF狭窄的核心病理机制是血管内膜异常增生，LCA下降可能削弱抗血管生成能力，进而参与内膜增生过程，此推论有待直接的细胞或动物模型验证。

MR分析还提示，营养不良与HDCA呈反向关联。HDCA能通过上调紧密连接蛋白、抑制促炎细胞因子，增强肠道屏障的完整性[28]。在对添加HDCA的小鼠的研究中发现，HDCA能抑制胆固醇吸收和全身微炎症状态[29]。在AVF狭窄患者的慢性炎症和营养不良状态下，可能发生肠肝循环障碍或菌群失调，导致HDCA及相关次级胆汁酸（如LCA）的耗竭，削弱抗炎和代谢调节功能，间接促进血管内膜异常增生。

KEGG通路富集分析显示，差异代谢物主要参与初级胆汁酸生物合成、胆固醇代谢和胆汁分泌这三条相互关联的通路，揭示了从胆固醇底物利用到胆汁酸合成、转运的完整代谢轴功能障碍，为理解AVF狭窄的全身性代谢背景提供了重要的机制线索。

但本研究样本量有限，代谢组学结果需经临床及动物实验进一步验证；其作为早期预警工具，需在大规模、多中心前瞻性队列中验证。MR分析依赖于欧洲人群数据库，其结果在其他人群中的适用性尚需验证。本研究首次描绘了AVF狭窄患者的特异性胆汁酸代谢图谱，其中CDCA-G、7OH3OCholA具有较高的诊断价值。AVF狭窄患者临床数据及MR分析显示炎症和营养不良通过调控特定的胆汁酸代谢通路参与AVF狭窄的发生，阐明了AVF狭窄的病理生理机制，为开发基于胆汁酸代谢谱的早期诊断工具及针对肠道菌群、胆汁酸合成途径的治疗新靶点奠定了重要的理论与临床数据基础。

基于上述结果，本研究提出AVF狭窄的“代

谢–炎症–营养不良–血流动力学”整合模型。在尿毒症环境下：①肠道菌群失调致次级胆汁酸（如LCA）减少，削弱血管保护作用并促进营养不良；②肝脏胆汁酸代谢紊乱产生更多的7OH3OCholA、CDCA–G等产物，通过激活核受体、增强氧化应激等促进血管炎症及平滑肌表型转化；③系统性炎症和营养不良与胆汁酸代谢相互影响（MR证据），形成恶性循环；④胆汁酸代谢与炎症改变，在低剪切力等不利血流动力学环境下加速血管内膜增生及管腔狭窄。该模型为理解AVF狭窄的病理生理机制提供了整合视角。

参 考 文 献：

[1] Ding J, Li J. Hemodialysis pathway types influence wound healing complications and survival in end-stage renal disease patients in a retrospective cohort study[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 16866.

[2] Luo X Y, Yang W, Kang Y W, et al. Research progress of the intestinal axis in autologous arteriovenous fistula stenosis in maintenance hemodialysis patients[J]. J Vasc Access, 2026, 27(1): 72-79.

[3] Salmela B, Hartman J, Peltonen S, et al. Thrombophilia and arteriovenous fistula survival in ESRD[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2013, 8(6): 962-968.

[4] Li T G, Chiang J Y L. Bile acid signaling in metabolic and inflammatory diseases and drug development[J]. Pharmacol Rev, 2024, 76(6): 1221-1253.

[5] He Y F, Liu S Q, Zhang Y L, et al. Takeda G protein-coupled receptor 5 (TGR5): an attractive therapeutic target for aging-related cardiovascular diseases[J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1493662.

[6] Chen W, Fitzpatrick J, Sozio S M, et al. Identification of novel biomarkers and pathways for coronary artery calcification in nondiabetic patients on hemodialysis using metabolomic profiling[J]. Kidney360, 2021, 2(2): 279-289.

[7] 中国血液透析血管通路超声介入治疗共识专家组 . 中国血液透析血管通路超声介入治疗专家共识(2024年版)[J]. 中华肾脏病杂志, 2024, 40(11): 918-930.

[8] Hu S L, Wang R J, Ma T A, et al. Association between preoperative C-reactive protein to albumin ratio and late arteriovenous fistula dysfunction in hemodialysis patients: a cohort study[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 11184.

[9] Fonseca A V, Toledo Barros M G, Baptista-Silva J C, et al. Interventions for thrombosed haemodialysis arteriovenous fistulas and grafts[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2024, 2(2): CD013293.

[10] 李雅馨, 李冰玉, 林鑫, 等 . 舒洛地特失活YAP减轻大鼠动静脉瘘新生内膜增生[J]. 陆军军医大学学报, 2024, 46(12): 1403-1409.

[11] Badak T O, Ada S. Malnutrition: a risk factor for vascular access problems[J]. J Vasc Access, 2024, 25(4): 1279-1284.

[12] Ohmure K, Kanda D, Ikeda Y, et al. Impact of co-presence of malnutrition-inflammation-atherosclerosis factors on prognosis in lower extremity artery disease patients after endovascular therapy[J]. Cardiovasc Interv Ther, 2025, 40(1): 102-111.

[13] Kalantar-Zadeh K, Kopple J D, Humphreys M H, et al. Comparing outcome predictability of markers of malnutrition-inflammation complex syndrome in haemodialysis patients[J]. Nephrol Dial Transplant, 2004, 19(6): 1507-1519.

[14] Deger S M, Hung A M, Gamboa J L, et al. Systemic inflammation is associated with exaggerated skeletal muscle protein catabolism in maintenance hemodialysis patients[J]. JCI Insight, 2017, 2(22): e95185.

[15] de Rosa S, Greco M, Rauseo M, et al. The good, the bad, and the serum creatinine: exploring the effect of muscle mass and nutrition[J]. Blood Purif, 2023, 52(9-10): 775-785.

[16] Ye X L, Kooman J P, van der Sande F M, et al. Relationship between serum phosphate levels and survival in chronic hemodialysis patients: interactions with age, malnutrition and inflammation[J]. Clin Kidney J, 2021, 14(1): 348-357.

[17] Feroze U, Molnar M Z, Dukkipati R, et al. Insights into nutritional and inflammatory aspects of low parathyroid hormone in dialysis patients[J]. J Ren Nutr, 2011, 21(1): 100-104.

[18] Gallucci G M, Hayes C M, Boyer J L, et al. PPAR-mediated bile acid glucuronidation: therapeutic targets for the treatment of cholestatic liver diseases[J]. Cells, 2024, 13(15): 1296.

[19] Lin Z S, Feng Y, Wang J P, et al. Microbiota governs host chenodeoxycholic acid glucuronidation to ameliorate bile acid disorder induced diarrhea[J]. Microbiome, 2025, 13(1): 36.

[20] Marchianò S, Biagioli M, Bordoni M, et al. 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[J]. J Am Heart Assoc, 2023, 12(23): e031241.

[21] Stec-Martyna E, Wojtczak K, Nowak D, et al. Battle of the biomarkers of systemic inflammation[J]. Biology, 2025, 14(4): 438.

[22] Xie X M, Zhang B Y, Feng S, et al. Activation of gut FXR improves the metabolism of bile acids, intestinal barrier, and microbiota under cholestatic condition caused by GCDCA in mice[J]. Microbiol Spectr, 2025, 13(4): e03150-e03124.

[23] Liu S Y, Xu W, Tu B, et al. Significant reduction of chenodeoxycholic acid and glycochenodeoxycholic acid in the elderly with severe COVID-19[J]. Biomolecules, 2025, 15(7): 943.

[24] Liang F, Xiao T G, Wang B. The role of metabolites in CSF on NAFLD development: a Mendelian randomisation analysis[J]. Endocrinol Diabetes Metab, 2025, 8(6): e70088.

[25] Harvey L D, Kim H J, Sun W, et al. Genetic control of lysosomal dysfunction reprograms inflammatory sterol metabolism in pulmonary arterial hypertension[J]. J Am Coll Cardiol, 2024, 83(13): 4600.

[26] Kundu S, Bansal S, Muthukumarasamy K M, et al. Deciphering the role of hydrophobic and hydrophilic bile acids in angiogenesis using *in vitro* and *in vivo* model systems[J]. Medchemcomm, 2017, 8(12): 2248-2257.
[27] Guo C S, Xie S J, Chi Z X, et al. Bile acids control inflammation and metabolic disorder through inhibition of NLRP3 inflammasome[J]. Immunity, 2016, 45(4): 802-816.
[28] Chong J, Zhou Y M, Li Z, et al. Hyodeoxycholic acid modulates gut microbiota and bile acid metabolism to enhance intestinal barrier function in piglets[J]. Front Vet Sci, 2025, 12: 1610956.
[29] 宋敏, 马现永, 张枫琳, 等. 猪去氧胆酸对小鼠生长性能、能量代谢及脂肪消化吸收的影响[J]. 动物营养学报, 2022, 34(6): 3983-3990.

（李科 编辑）

本文引用格式：张佩, 杨灵书, 杨慧, 等. 维持性血液透析患者动静脉内瘘狭窄的胆汁酸谱代谢组学研究[J]. 中国现代医学杂志, 2026, 36(22): 66-78.
Cite this article as: Zhang P, Yang L S, Yang H, et al. Bile acid metabolomics study in maintenance hemodialysis patients with arteriovenous fistula stenosis[J]. China Journal of Modern Medicine, 2026, 36(22): 66-78.