

尿毒症皮肤瘙痒症的中西医临床研究进展

余孟阳¹, 柳成刚^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学基础医学院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年4月16日; 录用日期: 2024年5月13日; 发布日期: 2024年5月20日

摘要

本文概述尿毒症皮肤瘙痒症的发病机制、中医概念以及中西医的治疗进展。尿毒症相关性皮肤瘙痒是终末期肾病患者中最常见和最痛苦的并发症之一, 其患病率因国家、透析方式、透析单位和研究人群而异。西医发病机制可能与毒素沉积、周围神经病变、免疫系统失调、阿片样物质失衡、透析不充分或过度失水等因素有关; 通常采用的治疗方法包括局部润肤治疗、抗组胺药物治疗、阿片类药物治疗、抗癫痫药物、充分透析、甲状旁腺切除术、光疗。中医主要病机为肾气亏虚, 湿浊壅滞气机, 主要以“标本兼顾”为总原则, 通过中药汤剂内服、针灸、中药药浴、中药熏蒸、中药贴敷、中药灌肠等方法治疗。因其发病机制不明确, 在西医治疗上效果不能让人十分满意。中医内治和外治并驱, 可以明显改善患者的症状和生活质量。在往后的UP治疗过程中, 应考虑采用中西医结合的治疗方案, 做到更有效、更经济、更规范。

关键词

尿毒症, 皮肤瘙痒, 中医治疗, 西医治疗, 中西医结合

A Review on the Application of Traditional Chinese Medicine and Western Medicine in Treating Uremic Pruritus

Mengyang Yu¹, Chenggang Liu^{2*}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Basic Medical College of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Apr. 16th, 2024; accepted: May 13th, 2024; published: May 20th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 余孟阳, 柳成刚. 尿毒症皮肤瘙痒症的中西医临床研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 1088-1094.
DOI: 10.12677/acm.2024.1451529

Abstract

This article summarizes the pathogenesis, concept of traditional Chinese medicine, and treatment progress of both traditional Chinese and Western medicine in relation to uremic pruritus. Uremic pruritus is one of the most common and painful complications in patients with end-stage renal disease, and its prevalence varies depending on countries, dialysis methods, dialysis units, and the population studied. The pathogenesis of Western medicine may be related to toxin deposition, peripheral neuropathy, immune system disorders, opioid imbalance, inadequate dialysis, or excessive dehydration. Commonly used treatments include topical emollient therapy, antihistamines, opioids, antiepileptic drugs, sufficient dialysis, parathyroidectomy, and phototherapy. The main pathogenesis of traditional Chinese medicine is kidney qi deficiency and dampness and turbidity stagnation. It mainly adopts the general principle of “treating both the root and the branch” through methods such as internal administration of decoction, acupuncture, medicinal bath, fumigation, patching, and enema. Due to its unclear pathogenesis, the effect of Western medicine treatment is not entirely satisfactory. The combined use of internal and external treatment in traditional Chinese medicine can significantly improve patients’ symptoms and quality of life. In future UP treatment, it is recommended to consider adopting a combined treatment plan of traditional Chinese and Western medicine to achieve more effective, economic and standardized results.

Keywords

Uremia, Skin Itching, TCM Treatment, Western Medicine Treatment, Integrated Traditional Chinese and Western Medicine

Copyright © 2024 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

尿毒症皮肤瘙痒症(Uremic Pruritus, UP)是终末期肾病(End stage renal disease, ESRD)患者中最常见和最痛苦的并发症之一, 其患病率因国家、透析方式、透析单位和研究人群而异。既往研究显示, 腹膜透析(peritoneal dialysis, PD)患者中报告的皮肤瘙痒发生率为 10%~70%, 52.5%的患者有轻度或中度瘙痒, 12.7%的患者有重度瘙痒; 血液透析(Hemodialysis, HD)患者皮肤瘙痒发生率为 20%~70%, 44%的患者发生中度至重度瘙痒[1]。一项针对成人慢性肾病瘙痒患病率的荟萃分析显示, 成人慢性肾病透析患者皮肤瘙痒的总体患病率为 55%, 且中国成人透析患者中慢性肾脏病相关瘙痒的患病率高于其他国家[2]。但尿毒症皮肤瘙痒症在小儿透析患者中很少见, 只有 9.1%的儿童出现瘙痒, 瘙痒的强度也为轻度[3]。尿毒症皮肤瘙痒症显著影响生活质量的多个方面, 不仅引起睡眠障碍, 还会引发烦躁、焦虑、抑郁等不良情绪状态, 甚至影响患者的人际交往和社会关系, 并且通常难治[4]。本病的发病机制较为复杂, 涉及到多种生理病理过程。但是迄今为止 UP 没有明确的临床治疗指南, 现总结中西医在 UP 的基本发病机制及治疗方法, 提出研究治疗的展望。

2. 尿毒症皮肤瘙痒症的发病机制

据研究表明, 致痒原(产生瘙痒的化合物, 如组胺、胡萝卜素、细胞因子、神经肽和蛋白酶[5])由皮

肤中的角质形成细胞、免疫细胞或邻近神经元释放[6], 通过 G 蛋白偶联受体、Toll 样受体或白细胞介素受体激活背根和三叉神经节中具有胞体的组胺依赖性或非依赖性初级传入感觉神经元, 这些感觉神经元将瘙痒信号传播到脊髓背角中的次级神经元。然后, 脊髓中间神经元通过特定的神经递质(例如, 天然多肽 B)最终激活投射神经元, 投射神经元再将信号沿脊髓丘脑束向上传递到大脑皮层[7]。许多不同的致敏原、受体、神经元和神经递质引起不同类型的皮肤瘙痒。基于现有文献, 毒素沉积、周围神经病变、免疫系统失调、阿片类物质失衡、透析不充分或过度失水均有可能导致尿毒症患者皮肤瘙痒的发生。

2.1. 皮肤干燥症

UP 患者因皮肤水分减少表现为皮肤干燥和鳞状, 这是干燥症的主要特征[8]。由于皮脂腺与顶泌汗腺的功能失调, 导致汗液分泌显著减少, 进而使得皮肤的外分泌功能受到抑制。这一系列的生理变化, 削弱了皮肤屏障的正常功能, 使皮肤内部的代谢物质逐渐积累。这些累积的代谢物, 对皮肤造成刺激, 引发瘙痒。此外, 血液透析患者因血液透析后液体转移导致皮肤脱水, 其皮肤瘙痒的严重程度与透析时间成正比。

2.2. 毒素沉积

尿毒症患者的肾功能下降明显, 皮肤和皮下组织中的毒素作为潜在的促炎原没有办法正常排出体外, 随着病情程度和时间的延长, 透析也没办法清除掉多余的毒素, 这些毒素不断刺激感觉神经元, 引起皮肤瘙痒。毒素包括“尿毒症毒素”、维生素 A、铝、钙、磷和镁。低水平的钙引起尿毒症患者继发性甲状旁腺功能亢进, 这导致甲状旁腺激素分泌增加, 从而影响血磷水平。患者血清离子浓度越高, 皮肤瘙痒的程度越重。此外, 继发性甲状旁腺功能亢进激发了肥大细胞的活跃性, 促使其释放组胺, 加重瘙痒症状。

2.3. 周围神经病变

神经性瘙痒是初级传入感觉神经元或中间神经元与任何致敏原不成比例或独立地被激活时产生的。这是一种广泛的神经免疫病变。透析患者中周围感觉运动神经病和自主神经功能障碍的发病率高, 感觉神经失调, 使得患者出现皮肤瘙痒的症状。

2.4. 免疫系统失调

皮肤中的微炎症和全身性炎症反应可能引发瘙痒。在尿毒症患者中可以观察到更高水平的炎症标志物, 包括辅助性 T 细胞 1、c 反应蛋白、白细胞介素-6 和白细胞介素-2 [9]。据文献报道, 尿毒症患者的嗜酸性粒细胞、肥大细胞和已知促炎原、组胺和类胰蛋白酶水平明显升高[10]。

2.5. 阿片类物质失衡

临床中发现, 皮肤瘙痒是患者在接受阿片类药物治疗时常见的副作用之一[11]。随着药物剂量的增加, 瘙痒症状的严重程度也呈现出明显的上升趋势。有研究表明, 中枢 μ 阿片受体的过度刺激、外周 κ 阿片受体的拮抗作用或 μ 阿片受体和 κ 阿片受体的刺激和拮抗作用的不平衡会引起瘙痒[12]。吗啡(μ 阿片受体激动剂)引起瘙痒的事实支持了这一观点。

2.6. 透析相关因素

透析过程中, 器材和药品的选择不当有可能引发过敏反应, 导致皮肤瘙痒的症状出现。为了降低过敏反应的发生率, 选择不同材料的透析器进行高通量透析是一种有效的策略。透析过程中需要加入低分

子肝素等抗凝剂, 部分患者可能对这些抗凝剂具有较低的耐受性, 或对鱼精蛋白存在过敏反应, 这同样容易诱发皮肤瘙痒。此外, 透析器材和管路在消毒过程中可能遗留的消毒液, 以及透析用水质未能达到标准, 也可能成为诱发皮肤瘙痒的潜在因素。

3. 尿毒症皮肤瘙痒症的治疗进展

目前有许多关于 UP 的研究, 但其病理生理机制仍不清楚。临床上治疗时必须对患者进行适当的评估, 包括病史和检查, 针对患者不同的发病诱因, 选择相应地阶梯性计划治疗。

3.1. 局部润肤治疗

所有出现瘙痒的终末期肾病患者均应考虑使用外用润肤剂, 因为干燥症(皮肤干燥)在终末期肾病中非常普遍。局部润肤后可使患者皮肤内神经末梢对寒热或灼烧感的敏感性降低, 还可以防止水分丢失, 从而改善瘙痒的症状。患者应避免频繁使用肥皂和热水, 因为这可能会加剧干燥。一般来说, 建议选择含水量高的润肤剂, 以减少皮肤瘙痒症状并提高生活质量。

3.2. 抗组胺药物治疗

抗组胺药物在慢性瘙痒的治疗中占据重要地位。当前的治疗方法主要涵盖两大类: 一是肥大细胞稳定剂, 例如克罗地平钠、硫酸锌以及酮替芬等; 另一类则是组胺受体拮抗剂, 诸如苯海拉明、羟嗪、氯雷他定和西替利嗪等。在 UP 患者的治疗过程中, 酮替芬、色苷酸钠等肥大细胞稳定剂已显示出积极的治疗效果, 而烟酰胺并未能有效减轻瘙痒症状。尽管氯雷他定等组胺受体拮抗剂具有明确的作用机制, 但在 UP 的治疗中效果并不理想, 且伴随着严重的副作用, 如过度镇静, 因此并不推荐作为首选治疗药物。但如果有夜间瘙痒加重并需要镇静以使睡眠更舒适的患者, 可以考虑使用羟嗪或苯海拉明。

3.3. 阿片类药物治疗

阿片类药物治疗 UP 是一个不断发展的领域, 有越来越多的证据支持阿片类药物受体在 UP 发病机制中的作用。据研究显示, 纳呋拉啡(nalfurafine, κ 阿片受体激动剂)和纳曲酮(naltrexone, μ 阿片受体拮抗剂)均被作为 UP 的治疗药物用于临床, 能显著降低瘙痒严重程度[13]。纳布啡(nalbuphine)既是 μ 阿片受体的拮抗剂, 又是 κ 阿片受体的激动剂。在一项大型随机双盲对照实验中[14], 373 例中度或重度 UP 血液透析患者以 1:1:1 的比例随机接受纳布啡 60 mg 片剂、纳布啡 120 mg 片剂或安慰剂治疗。与安慰剂相比, 纳布啡 120 mg 在 8 周内导致瘙痒显著减少, 60 mg 纳布啡和安慰剂在减少瘙痒方面没有显著差异, 两组之间的严重不良事件也没有差异。

3.4. 抗癫痫药物

加巴喷丁与普瑞巴林均为抗癫痫药物, 其作用机制在于抑制神经元钙内流, 进而钝化周围纤维神经的传导过程。通过阻止突触前神经末梢释放神经递质, 有效地调节尿毒症时神经元的兴奋感, 起到止痒和止疼的作用。两者均能显著改善瘙痒, 但加巴喷丁显著改善 UP 患者的皮肤瘙痒程度的同时, 可能会出现头晕、嗜睡、意识模糊、口干、视力改变、体重增加、血管性水肿和自杀等不良反应。若患者对加巴喷丁不耐受, 可选用普瑞巴林进行治疗, 其治疗效果与加巴喷丁无异。进行血液透析的患者, 加巴喷丁的优选起始剂量是每次透析后 100 mg, 并且可以增加至每天 300 mg。普瑞巴林可以从每天 25 mg 开始, 可增加至每天 75 mg。治疗剂量分别不应超过 300 mg 和 75 mg。一项研究表明[15], 透析患者在较高剂量下并发症增加。应密切监测患者有无头晕嗜睡等不良反应, 若出现明显不良反应, 应酌情减量或换药。

3.5. 充分透析

透析治疗效率(KT/V, 其中 K 代表尿素清除率, T 为透析时长, V 代表体内尿素分布容积)与 UP 症状的严重程度呈负相关, 这意味着提高透析效率对于减轻 UP 病情至关重要。在透析方式的选择上, 对于 UP 患者而言, 腹膜透析相较于血液透析具有明显优势, 而高通量血液透析又优于低通量血液透析。同时, 活性炭是一种强有力的非选择性肠道吸附剂, 通过对血液透析患者进行活性炭血液灌流, 清除蛋白结合的毒素, 提高 KT/V, 以缓解 UP 患者皮肤瘙痒的症状。活性炭还可以以 6 g/天的安全剂量口服, 这是一种有效的、低成本的 UP 患者治疗方式。但口服活性炭会引起食欲不振、恶心、便秘和胃肠道不适等副作用, 应选择性使用。

3.6. 甲状旁腺切除术

高甲状旁腺激素和高钙、镁和磷水平与 UP 的发病有关, 降低这些潜在促炎原的水平可以减轻瘙痒。切除甲状旁腺可以降低机体的甲状旁腺激素水平。此举能够显著抑制组胺的释放, 并减少钙、镁离子在体内的沉积, 从而达到缓解皮肤瘙痒的目的。

3.7. 光疗

UVB 光疗法通过抑制辅助性 T 细胞 1 和 2 介导的免疫应答、抑制白细胞介素的产生来调节免疫系统, 以作用于 UP。在一项分析光疗作为尿毒症皮肤瘙痒症治疗的系统性综述中, 作者得出结论, 窄谱 UVB (NB-UVB)有利于减轻瘙痒, 且其致癌性和致癌性低于宽谱 UVB (BB-UVB), 且可以显著降低钙磷沉积物和血清磷水平[16]。

4. 尿毒症皮肤瘙痒症的中医治疗进展

尿毒症皮肤瘙痒症在古代中医文献中没有专篇描述, 鉴于其临床特征主要表现为无原发性皮肤损害的瘙痒, 可以将其归类于中医学中的“痒风”、“风瘙痒”、“诸痒”以及“隐疹”等病症范畴。《外科证治全书》描述“痒风”云, “遍身瘙痒, 并无疥疮, 搔之不止”, 这与 UP 皮肤无原发性损害的病机特点相符。《证治准绳·疡医》云: “肾脏风, 属肾虚, 风邪乘于腠理, 以致皮肤如癬, 或渐延上腿, 久则延及遍身。”一方面, 尿毒症肾气极虚, 湿、浊、瘀等病理产物在肾脏久蕴, 最终形成浊毒, 浊毒外溢于肌肤, 发而为痒。浊毒不去, 则病程缠绵难愈。另一方面尿毒症使肾主水的生理功能明显下降, 肾的气血阴阳在疾病发展过程中出现不同程度的亏损, 阳气无力推动水液输布, 久而成湿, 湿邪久郁成浊, 壅滞气机, 入络与血相搏。精微物质不能输布于肌肤, 导致皮肤出现干燥、瘙痒等表现。总而言之, 因 UP 本在肾, 标在皮毛。若浊毒不去, 肾气不复, 则瘙痒不解。

4.1. 中药汤剂内服

余承惠主任认为本病应定名为“肾毒痒”, 指出其病机为肾气不足, 内毒蕴结肌肤, 他审证求因, 将此病分为五个证型: 风阳挟毒型、血瘀毒蕴型、阴虚燥毒型、湿毒走窜型、禀赋畏毒型。治以发汗解毒、化瘀解毒、润燥解毒、泄浊解毒、脱敏解毒。治疗上重视益肾扶正, 以澄其源, 常用菟丝子、杜仲、续断这三味药补肾强腰膝; 强调解毒止痒治法, 善于辨证运用皮类中药。风阳挟毒型, 用桑白皮配地骨皮; 血瘀毒蕴型和阴虚燥毒型均用牡丹皮; 浊毒走窜型, 喜用大腹皮、白鲜皮、海桐皮; 禀赋畏毒型, 喜用蝉蜕息风止痒[17]。

国医大师张大宁教授治疗本病有独特的方法与经验, 他认为本病总体病机为肾虚血瘀, 湿浊内生。并提出了补肾活血、降浊排毒的治疗原则。治疗方法以补益肾气为主, 后以活血来清除病程中所产生的

湿、浊、瘀等病理产物。用药时,重用黄芪,加强补肾。一般采用川芎、丹参、赤芍、醋莪术等活血药物祛除瘀血,也喜用虫类药物,水蛭、地龙等下攻死血。因病程较久,浊毒凝结体内,从而形成肾络癥瘕,若患者有阴虚表现,则采用醋鳖甲、醋龟甲等药物软坚散结滋阴,若肺气不足则使用浙贝母等药物解毒散结,补益肺气。还可酌情使用炭类药物,如血余炭、大黄炭、蒲黄炭,清除体内浊毒[18]。

4.2. 针灸

针灸疗法是通过刺激经络腧穴作用于五脏六腑,取足阳明胃经合足三里、阳明大肠经合曲池以疏风清热,散风止痒为标,足太阴脾经合血海、三阴交以温经活血、养血润燥为本。王臣大等[19]将 52 例 UP 患者随机分为常规组、加巴喷丁组、加巴喷丁联合针灸治疗组,常规组给予常规治疗,加巴喷丁组常规治疗的基础上,每次透析后当天睡前予以加巴喷丁片 0.2 g,加巴喷丁联合针灸治疗组在加巴喷丁组治疗方案的基础上配合针灸治疗,取穴足三里、曲池、血海、三阴交、百虫窝穴等穴位。共治疗 2 周。结果加巴喷丁联合针灸治疗组临床疗效明显优于其他两组,瘙痒程度较其他两组明显减轻。

4.3. 中药药浴

中药药浴促进汗腺分泌,宣发腠理,使毒素从腠理排除,还可以促进药物吸收,达到活血通络,祛浊排毒的效果。陈洋洋[20]通过用自拟祛风养血润肤液药浴治疗尿毒症皮肤瘙痒发现,此方法不仅能缓解皮肤瘙痒症状,改善肾功能,还能抑制机体微炎症状态。

4.4. 其他外治法

其他中医外治疗法还有中药熏蒸、中药贴敷、中药灌肠等。中药熏蒸是用中药煮沸后所产生的蒸汽,对皮肤进行熏蒸,温和的水蒸气使腠理疏通,药液经腠理透入患者经络脏腑以达到治疗效果。穴位贴敷疗法是把药物研成细末,用凡士林等制成软膏贴敷有治疗效果的穴位,达到以肤固表,以表托毒,以经通脏,以穴驱邪的目的。中药灌肠能降低血肌酐、尿素氮等,以达到“通腑泄浊”。经大量临床试验表明,中医外治都有疏通腠理、通利三焦、祛浊泄毒、祛风止痒的作用,能够有效改善患者皮肤瘙痒的症状。

5. 小结

尿毒症皮肤瘙痒症作为终末期肾病患者所面临的常见且极为痛苦的并发症之一,其给患者生活质量带来的负面影响尤为显著。因其发病机制不明确,在西医治疗上效果不能让人十分满意。中医内治和外治并驱,可以明显改善患者的症状和生活质量。在往后的 UP 治疗过程中,应考虑采用中西医结合的治疗方案,做到更有效、更经济、更规范。

参考文献

- [1] Kim, D. and Pollock, C. (2021) Epidemiology and Burden of Chronic Kidney Disease-Associated Pruritus. *Clinical Kidney Journal*, **14**, i1-i7. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab142>
- [2] Hu, X., Sang, Y., Yang, M., et al. (2018) Prevalence of Chronic Kidney Disease-Associated Pruritus among Adult Dialysis Patients. *Medicine*, **97**, e10633. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010633>
- [3] Mettang, T., Pauli-Magnus, C. and Alscher, D.M. (2002) Uraemic Pruritus—New Perspectives and Insights from Recent Trials. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **17**, 1558-1563. <https://doi.org/10.1093/ndt/17.9.1558>
- [4] Ko, M.-J., Peng, Y.-S. and Wu, H.Y. (2023) Uremic Pruritus: Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatments. *Kidney Research and Clinical Practice*, **42**, 39-52. <https://doi.org/10.23876/j.krcp.21.189>
- [5] Bautista, D.M., Wilson, S.R. and Hoon, M.A. (2014) Why We Scratch an Itch: The Molecules, Cells and Circuits of Itch. *Nature Neuroscience*, **17**, 175-182. <https://doi.org/10.1038/nn.3619>

- [6] Garibyan, L., Rheingold, C.G. and Lerner, E.A. (2013) Understanding the Pathophysiology of Itch. *Dermatologic Therapy*, **26**, 84-91. <https://doi.org/10.1111/dth.12025>
- [7] Solinski, H.J., Dranchak, P., Oliphant, E., *et al.* (2019) Inhibition of Natriuretic Peptide Receptor 1 Reduces Itch in Mice. *Science Translational Medicine*, **11**, Article eaav5464. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aav5464>
- [8] Hu, T., Wang, B., Liao, X., *et al.* (2019) Clinical Features and Risk Factors of Pruritus in Patients with Chronic Renal Failure. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **18**, 964-971. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7588>
- [9] Fallahzadeh, M.K., Roozbeh, J., Geramizadeh, B., *et al.* (2011) Interleukin-2 Serum Levels Are Elevated in Patients with Uremic Pruritus: A Novel Finding with Practical Implications. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **26**, 3338-3344. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr053>
- [10] Dugas-Breit, S., Schopf, P., Dugas, M., *et al.* (2005) Baseline Serum Levels of Mast Cell Tryptase Are Raised in Hemodialysis Patients and Associated with Severity of Pruritus. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft: JDDG*, **3**, 343-347. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2005.05706.x>
- [11] Urbonas, A., Schwartz, R.A. and Szepietowski, J.C. (2001) Uremic Pruritus—An Update. *American Journal of Nephrology*, **21**, 343-350. <https://doi.org/10.1159/000046272>
- [12] Tey, H.L. and Yosipovitch, G. (2011) Targeted Treatment of Pruritus—A Look into the Future. *The British Journal of Dermatology*, **165**, 5-17. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10217.x>
- [13] Jaiswal, D., Uzans, D., Hayden, J., *et al.* (2016) Targeting the Opioid Pathway for Uremic Pruritus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*, **3**, 1-9. <https://doi.org/10.1177/2054358116675345>
- [14] Mathur, V.S., Kumar, J., Crawford, P.W., *et al.* (2017) A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Nalbuphine ER Tablets for Uremic Pruritus. *American Journal of Nephrology*, **46**, 450-458. <https://doi.org/10.1159/000484573>
- [15] Ishida, J.H., McCulloch, C.E., Steinman, M.A., *et al.* (2018) Gabapentin and Pregabalin Use and Association with Adverse Outcomes among Hemodialysis Patients. *Journal of the American Society of Nephrology*, **29**, 1970-1978. <https://doi.org/10.1681/ASN.2018010096>
- [16] Agarwal, P., Garg, V., Karagaiah, P., *et al.* (2021) Chronic Kidney Disease-Associated Pruritus. *Toxins*, **13**, Article 527. <https://doi.org/10.3390/toxins13080527>
- [17] 朱宝华, 陈继红, 杜长明. 余承惠运用解毒法治疗慢性肾脏病皮肤瘙痒经验[J]. 山东中医杂志, 2019, 38(9): 857-860.
- [18] 范军, 张宏旭, 王霄轩, 等. 国医大师张大宁教授运用补肾活血降浊排毒法治疗慢性肾脏病性皮肤瘙痒症微探[J]. 天津中医药, 2023, 40(6): 681-686.
- [19] 王臣大, 张志忠, 徐昇, 等. 针灸联合加巴喷丁治疗尿毒症皮肤瘙痒的效果[J]. 中国医药导报, 2016, 13(22): 109-112.
- [20] 陈洋洋, 方超, 郭维毅, 等. 自拟祛风养血润肤液药浴治疗血虚风燥夹瘀型尿毒症皮肤瘙痒的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(16): 2244-2248.