

慢性肾脏病相关性瘙痒研究进展

韩秀云, 王润秀*

赣南医科大学第一附属医院肾内科, 江西 赣州

收稿日期: 2025年7月21日; 录用日期: 2025年8月14日; 发布日期: 2025年8月22日

摘要

慢性肾脏病相关性瘙痒(chronic kidney disease-associated-pruritus, CKD-aP)是终末期肾病(end-stage kidney disease, ESKD)患者的常见症状之一, 通常与其他症状同时发生, 具有一定的协同作用, 加重病人的疾病负担。在接受透析的ESKD患者中, 识别相关的症状群有助于进行症状评估、风险分级以及制定以患者为中心的治疗方案, 从而减轻症状负担, 提高生活质量。本文就CKD-aP的流行病学、临床表现、发病机制及治疗进展作一综述。

关键词

慢性肾脏病, 透析, 瘙痒症, 临床表现, 发病机制

Research Advances in Chronic Kidney Disease-Associated Pruritus

Xiuyun Han, Runxiu Wang*

Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

Received: Jul. 21st, 2025; accepted: Aug. 14th, 2025; published: Aug. 22nd, 2025

Abstract

Chronic kidney disease-associated-pruritus (CKD-aP) is one of the common symptoms of patients with end-stage kidney disease (ESKD). It usually occurs simultaneously with other symptoms, making a certain synergistic effect, and increasing disease burden of patients. In ESKD patients undergoing dialysis, identifying related symptom clusters is helpful for symptom assessment, risk stratification, and development of patient-centered treatment plans, thereby reducing symptom burden and improving quality of life. This article reviews the epidemiology, clinical manifestations, pathogenesis, and treatment advances of CKD-aP.

*通讯作者。

文章引用: 韩秀云, 王润秀. 慢性肾脏病相关性瘙痒研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(8): 1587-1592.
DOI: 10.12677/acm.2025.1582401

Keywords

Chronic Kidney Disease, Dialysis, Pruritus, Clinical Manifestations, Pathogenesis

Copyright © 2025 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

慢性肾脏病相关性瘙痒(chronic kidney disease-associated-pruritus, CKD-aP)主要影响晚期肾脏病[1]及接受透析的终末期肾脏病(end-stage kidney disease, ESKD)患者[2]-[4]。相比于延长的生命周期,接受透析的 ESKD 患者更加注重疾病症状的改善[5]-[7]。瘙痒的报告可能依赖于患者对症状的恢复力、语言能力、可用时间、会诊期间的机会,以及他们是否期望医护人员接受瘙痒作为一个问题[3]。这就强调医护人员要定期询问瘙痒情况,而不是等患者出现这种症状[3]。医护人员积极主动识别并减轻症状负担对于改善患者生活质量和预后至关重要。本文主要聚焦 CKD-aP,综合阐述其流行病学、临床表现、发病机制及治疗进展。

2. 流行病学

在全球范围内,CKD-aP 的发病率呈现出下降趋势,中度以上瘙痒患者比例从 1996 年的 46%下降到 2018 年的 37% [3] [8]。而在不同国家,CKD-aP 的发病率存在一定的差异。中度以上瘙痒患者比例从德国的 27%到英国的 47%不等[8]。尽管 CKD-aP 的发病率依然较高,但在临床诊疗过程中,并没有受到医护人员及患者的重视。有研究表明,在总是或几乎总是受到瘙痒困扰的患者中,有 17%的患者没有向医护人员报告瘙痒[3]。另外,因为无法忍受瘙痒拒绝接受采访的患者没有被纳入到研究中,故 CKD-aP 的发病率的实际发病率可能高于现报道的发病率。

3. 临床表现

CKD-aP 多呈全身性,同时具有明显的双侧对称性,最常见的部位是面部、背部或痿管臂[9]。瘙痒在夜间更加严重,持续数月到数年,可以伴有抓痕、色素沉着或继发感染[4]。Rayner 等人发现 61%的患者的瘙痒与透析治疗的时间没有关系;然而,15%的患者表示在透析期间瘙痒最严重,9%的患者表示在一个疗程后不久瘙痒最严重,14%的患者表示在非透析期间瘙痒最严重[3]。视觉模拟评分(VAS)和 5-D 瘙痒量表是评估患者瘙痒程度的常用工具。

CKD-aP 往往不是独立发生的,而是与其他症状一同出现。症状群通常包括两个或两个以上并发症,它们彼此相关[10]。因此,处理症状群中的一个症状可能会对其他症状产生协同效应,改善患者的症状体验,根据多个有关终末期慢性肾脏病有关症状群的网络分析表明,患者最常见的症状为食欲减退、疲乏感及口干,瘙痒往往和皮肤干燥相关。

CKD-aP 会对患者的日常生活和临床预后产生严重影响。CKD-aP 患者经常对瘙痒感到沮丧,这对他们的社交、生活和工作有着重大影响[3]。此外,CKD-aP 患者的睡眠质量较差,这与抑郁症和死亡率增加有关[2]。感染风险和住院率增加也是患者和医护人员要面临的挑战[2] [8]。有研究表明,相比没有受到瘙痒困扰的患者,极度瘙痒的血液透析(hemodialysis, HD)患者更容易退出透析治疗、错过预定的透析疗程并需要更长的时间从透析治疗中恢复[8]。这提示我们未能及时处理 CKD-aP 将导致患者的医疗成本和家

庭的经济负担进一步加重。

4. 发病机制

CKD-aP 的病因尚不清楚, 但提出了几种可能的机制。

4.1. 皮肤干燥症

皮肤干燥在 ESKD 患者中是一种常见的症状, 在维持性 HD 患者中的发生率达到 50%~80% [11]。研究发现存在中重度皮肤干燥的维持性肾透析患者的瘙痒症发生率更高, CKD-aP 患者角质层水化作用减少, 润肤剂可以缓解部分患者的瘙痒症 [12]。因此, 皮肤干燥可能与 CKD-aP 存在一定的相关性。

4.2. 代谢改变

Momose 等人的研究发现相比于无瘙痒症的 HD 患者, 患有瘙痒症的 HD 患者表皮基层钙离子浓度增加, 这可能与 CKD-aP 的发展过程中发挥了作用 [13]。有研究发现甲状旁腺切除术能够治愈 CKD-aP, 支持了 Momose 的发现 [14]。钙离子浓度升高与 CKD-aP 发生的相关性仍需进一步的探究。Dimković 等人的研究发现存在瘙痒症的 ESKD 患者的血清铁水平低于无瘙痒症的 ESKD 患者, 并且补充铁剂对于瘙痒症有良好的疗效 [15]; 表明血清铁水平的改变可能与 CKD-aP 的发生有关。此外, 还有研究证明血清铝水平在存在瘙痒症患者中也存在差异性。

4.3. 炎症反应

越来越多研究发现 CKD 能够引发并维持全身微炎症状态, 进而导致 CKD-aP 的发生。Kimmel 等人的研究发现瘙痒症的 HD 患者的辅助性 T (T helper, Th) 1 型淋巴细胞和 Th2 型淋巴细胞比例高于没有瘙痒症的 HD 患者 [16]。相比于没有瘙痒症的 HD 患者, 存在瘙痒症的 HD 患者的血清白细胞介素 (interleukin, IL)-2、IL-6、IL-31 和 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 水平显著升高 [17] [18]。CKD-aP 患者的 Th1/Th2 淋巴细胞比例增加及多种炎症因子水平升高显示炎症反应可能在 CKD-aP 的发生发展过程中发挥着重要的作用。

4.4. 神经系统紊乱

有研究认为神经系统紊乱与 ESKD 患者的瘙痒症有关。钙通道调节剂加巴喷丁和普瑞巴林被多项临床研究证实能够显著改善 HD 患者的瘙痒症; 辣椒素乳膏能够通过抑制 P 物质缓解 CKD-aP [19]。这些研究进一步支持了神经系统损伤可能参与 CKD-aP 的发病过程。另外, 内源性阿片系统紊乱可能参与了 CKD-aP 的致病过程。目前发现可能参与 CKD-aP 发病过程的阿片受体有两种, 分别是 μ -阿片受体 (μ -opioid receptor, MOR) 和 κ -阿片受体 (κ -opioid receptor, KOR)。Difelikefalin (KOR 激动剂) 和纳布啡 (MOR 拮抗剂和 KOR 激动剂) 能够改善 CKD-aP, 这些发现支持着上述猜想。

5. 治疗进展

5.1. 药物治疗

5.1.1. 局部治疗

有不少研究发现润肤剂可以缓解部分患者的 CKD-aP 症状。Breneman 和 Tarng 等人的研究表明 0.025% 的辣椒素乳膏可能通过阻断 P 物质的传递缓解 HD 患者的瘙痒症 [20]。Feily 等人的研究发现 4% 的色氨酸钠乳膏在治疗后 3~4 周能够显著改善 HD 患者的 CKD-aP 症状 [21]。

5.1.2. 系统性治疗

(1) 阿片受体类激动剂/拮抗剂

Difelikefalin 是一种外周限制性选择性 KOR 激动剂, 于 2021 年被美国食品药品监督管理局批准用于治疗成年 HD 患者中重度 CKD-aP。多项研究表明静脉注射 0.5 $\mu\text{g/kg}$ 体重的 Difelikefalin 能够显著改善中重度的 CKD-aP、睡眠障碍及瘙痒相关生活质量。纳布啡是一种 MOR 拮抗剂和 KOR 激动剂。目前, 有关纳布啡治疗 CKD-aP 方面的研究存在一定的矛盾。最近, Mathur 等人研究了 120 mg、60 mg 纳布啡及安慰剂对 371 名 CKD-aP 患者的疗效, 发现相比于安慰剂组, 120 mg 纳布啡可显著持久地缓解 CKD-aP 及改善睡眠中断现象; 而 60 mg 纳布啡与之没有显著差异, 另外, 使用 120 mg 纳布啡治疗患者不良反应的报告率低于 60 mg 纳布啡和安慰剂治疗组[22]。目前, 纳布啡已纳入部分医保目录。

(2) 抗癫痫药物

加巴喷丁和普瑞巴林是 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)类似物。有关加巴喷丁治疗 CKD-aP 的有效性和安全性存在一定的矛盾。Gunal 等人的研究发现口服 300 mg 加巴喷丁能够有效缓解 HD 患者的瘙痒症状, 其中仅有一名患者的瘙痒症没有显著改善[23]。Shavit 等人的研究发现口服 25~50 mg 的普瑞巴林能够显著改善患者的瘙痒症状[24]。加巴喷丁和普瑞巴林多用于治疗对润肤剂和抗组胺药物无效的患者的 CKD-aP。但需谨慎调整剂量以避免镇静副作用。但上述有关加巴喷丁和普瑞巴林在治疗 CKD-aP 方面的研究的样本量较小, 是否会因此掩盖这两种药物的真实疗效和不良反应。在未来, 可能需要更多的患者参与到加巴喷丁和普瑞巴林的疗效和安全性评价的研究当中。

(3) 其他药物

抗组胺药是临床上治疗 CKD-aP 的常用药物, 但多数研究表明这类药物在缓解 HD 患者瘙痒症方面没有明显作用。有随机对照试验显示 5-羟色胺再摄取抑制剂舍曲林能够显著缓解患者的 CKD-aP 症状, 尤其是对常规治疗无效的患者[25]。活性炭等因其副作用或证据不足, 仅作为备选。

5.2. 非药物治疗

(1) 光疗

窄谱紫外线(NB-UVB)通过抑制炎症因子和调节免疫, 有效减少瘙痒频率, 有研究表明其治疗 CKD-aP 方面具有积极作用[26]。Ko 等人的研究显示出 UVB 对于 CKD-aP 瘙痒强度和睡眠质量的改善有限, 但瘙痒面积显著减少[27]。

(2) 改善透析方式

增加透析频次、使用高通量透析器或血液灌流, 可增强中大分子毒素清除。Jiang 等人的研究比较了高通量 HD 与 HD 过滤治疗 CKD-aP 的临床效果, 发现高通量 HD 在治疗 CKD-aP 方面的效果更优[28]。Zhang 等人的研究比较了 HD 联合血液灌流与 HD 滤过联合血液灌流治疗维持性 HD 患者 CKD-aP 症状的临床效果, 发现后者的临床疗效优于前者[29]。

(3) 手术与替代治疗

甲状旁腺切除术适用于高甲状旁腺激素相关顽固性瘙痒, 术后甲状旁腺激素水平下降可缓解瘙痒症状[14]。肾移植手术是根治疗法, 通过恢复肾功能消除毒素蓄积, 显著改善瘙痒。Krajewski 等人的研究发现 38.57% 的患者(76/197)在 HD 期间存在瘙痒, 73.7% 的患者(56/76)的瘙痒症在移植后完全缓解; 然而, 有 42 名患者在肾移植后报告有瘙痒症状[30]。这可能与瘙痒非肾源性致病机制相关, 需要进一步研究。

6. 总结与展望

CKD-aP 是 ESKD 患者中一个常见但常被忽视的临床问题, 严重影响患者的睡眠、情绪和整体生活

质量,甚至与死亡率相关。现有的瘙痒评估工具基于患者的主观感受,未来我们应该开发和验证更加客观、精准的瘙痒评估工具(如结合可穿戴设备监测夜间抓挠行为)。目前 CKD-aP 的发病机制还不清楚,建立 CKD-aP 的实验动物模型探讨可能的分子机制是非常重要的。虽然已有多种治疗方案在临床实践中被采用,但可能由于样本量不足及观察周期短等问题导致真实的疗效和安全性被掩盖,需要纳入更多 ESKD 患者参与到临床研究当中。另外,我们应针对特定人群(如老年、合并糖尿病或系统性红斑狼疮的 CKD-aP 患者)进行相关的治疗策略研究。

参考文献

- [1] Sukul, N., Speyer, E., Tu, C., Bieber, B.A., Li, Y., Lopes, A.A., *et al.* (2019) Pruritus and Patient Reported Outcomes in Non-Dialysis CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **14**, 673-681. <https://doi.org/10.2215/cjn.09600818>
- [2] Pisoni, R.L., Wikstrom, B., Elder, S.J., Akizawa, T., Asano, Y., Keen, M.L., *et al.* (2006) Pruritus in Haemodialysis Patients: International Results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrology Dialysis Transplantation*, **21**, 3495-3505. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl461>
- [3] Rayner, H.C., Larkina, M., Wang, M., Graham-Brown, M., van der Veer, S.N., Ecker, T., *et al.* (2017) International Comparisons of Prevalence, Awareness, and Treatment of Pruritus in People on Hemodialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **12**, 2000-2007. <https://doi.org/10.2215/cjn.03280317>
- [4] Mathur, V.S., Lindberg, J., Germain, M., Block, G., Tumlin, J., Smith, M., *et al.* (2010) A Longitudinal Study of Uremic Pruritus in Hemodialysis Patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **5**, 1410-1419. <https://doi.org/10.2215/cjn.00100110>
- [5] Evangelidis, N., Tong, A., Manns, B., Hemmelgarn, B., Wheeler, D.C., Tugwell, P., *et al.* (2017) Developing a Set of Core Outcomes for Trials in Hemodialysis: An International Delphi Survey. *American Journal of Kidney Diseases*, **70**, 464-475. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.11.029>
- [6] Ramkumar, N., Beddhu, S., Eggers, P., Pappas, L.M. and Cheung, A.K. (2005) Patient Preferences for In-Center Intense Hemodialysis. *Hemodialysis International*, **9**, 281-295. <https://doi.org/10.1111/j.1492-7535.2005.01143.x>
- [7] Agarwal, R., Burton, J., Gallieni, M., Kalantar-Zadeh, K., Mayer, G., Pollock, C., *et al.* (2022) Alleviating Symptoms in Patients Undergoing Long-Term Hemodialysis: A Focus on Chronic Kidney Disease-Associated Pruritus. *Clinical Kidney Journal*, **16**, 30-40. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfac187>
- [8] Sukul, N., Karaboyas, A., Csomor, P.A., Schaufler, T., Wen, W., Menzaghi, F., *et al.* (2021) Self-Reported Pruritus and Clinical, Dialysis-Related, and Patient-Reported Outcomes in Hemodialysis Patients. *Kidney Medicine*, **3**, 42-53.e1. <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2020.08.011>
- [9] Gilchrist, B.A., Stern, R.S., Steinman, T.I., *et al.* (1982) Clinical Features of Pruritus among Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *Archives of Dermatology*, **118**, 154-156. <https://doi.org/10.1001/archderm.1982.01650150016012>
- [10] Kim, H., McGuire, D.B., Tulman, L. and Barsevick, A.M. (2005) Symptom Clusters: Concept Analysis and Clinical Implications for Cancer Nursing. *Cancer Nursing*, **28**, 270-282. <https://doi.org/10.1097/00002820-200507000-00005>
- [11] Szepletowski, J.C., Reich, A. and Schwartz, R.A. (2004) Uraemic Xerosis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **19**, 2709-2712. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh480>
- [12] Morton, C.A., Lafferty, M., Hau, C., Henderson, I., Jones, M. and Lowe, J.G. (1996) Pruritus and Skin Hydration during Dialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **11**, 2031-2036. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.ndt.a027092>
- [13] Momose, A., Kudo, S., Sato, M., Saito, H., Nagai, K., Katabira, Y., *et al.* (2004) Calcium Ions Are Abnormally Distributed in the Skin of Haemodialysis Patients with Uraemic Pruritus. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **19**, 2061-2066. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh287>
- [14] Rashed, A., Fahmi, M., ElSayed, M., Aboud, O. and Asim, M. (2004) Effectiveness of Surgical Parathyroidectomy for Secondary Hyperparathyroidism in Renal Dialysis Patients in Qatar. *Transplantation Proceedings*, **36**, 1815-1817. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2004.07.011>
- [15] Dimković, N., Djukanović, L., Radmilović, A., Bojić, P. and Juloski, T. (1992) Uremic Pruritus and Skin Mast Cells. *Nephron*, **61**, 5-9. <https://doi.org/10.1159/000186826>
- [16] Kimmel, M., Alscher, D.M., Dunst, R., Braun, N., Machleidt, C., Kiefer, T., *et al.* (2005) The Role of Micro-Inflammation in the Pathogenesis of Uraemic Pruritus in Haemodialysis Patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **21**, 749-755. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfi204>
- [17] Fallahzadeh, M.K., Roozbeh, J., Geramizadeh, B. and Namazi, M.R. (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>
- [18] Ko, M., Peng, Y., Chen, H., Hsu, S., Pai, M., Yang, J., *et al.* (2014) Interleukin-31 Is Associated with Uremic Pruritus in Patients Receiving Hemodialysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **71**, 1151-1159.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.08.004>
- [19] Makhloogh, A., Ala, S., Hajheydari, Z., *et al.* (2010) Topical Capsaicin Therapy for Uremic Pruritus in Patients on Hemodialysis.
- [20] Tarng, D., Cho, Y., Liu, H. and Huang, T. (1996) Hemodialysis-Related Pruritus: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study of Capsaicin 0.025% Cream. *Nephron*, **72**, 617-622. <https://doi.org/10.1159/000188949>
- [21] Feily, A., Dormanesh, B., Ghorbani, A.R., Moosavi, Z., Kouchak, M., Cheraghian, B., *et al.* (2012) Efficacy of Topical Cromolyn Sodium 4% on Pruritus in Uremic Nephrogenic Patients: A Randomized Double-Blind Study in 60 Patients. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **50**, 510-513. <https://doi.org/10.5414/cp201629>
- [22] Mathur, V.S., Kumar, J., Crawford, P.W., Hait, H. and Sciascia, T. (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>
- [23] Gunal, A.I., Ozalp, G., Yoldas, T.K., Gunal, S.Y., Kirciman, E. and Celiker, H. (2004) Gabapentin Therapy for Pruritus in Haemodialysis Patients: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **19**, 3137-3139. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh496>
- [24] Shavit, L., Grenader, T., Lifschitz, M. and Slotki, I. (2013) Use of Pregabalin in the Management of Chronic Uremic Pruritus. *Journal of Pain and Symptom Management*, **45**, 776-781. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2012.03.001>
- [25] Elsayed, M.M., Elgohary, I.E., Abdelhamid, H.H.S. and Zaki, S.A. (2023) The Effectiveness of Sertraline in Alleviating Uremic Pruritus in Hemodialysis Patients: A Randomized Clinical Trial. *BMC Nephrology*, **24**, Article No. 155. <https://doi.org/10.1186/s12882-023-03212-3>
- [26] Gilchrist, B.A. (1979) Ultraviolet Phototherapy of Uremic Pruritus. *International Journal of Dermatology*, **18**, 741-748. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1979.tb05011.x>
- [27] Ko, M., Yang, J., Wu, H., Hu, F., Chen, S., Tsai, P., *et al.* (2011) Narrowband Ultraviolet B Phototherapy for Patients with Refractory Uraemic Pruritus: A Randomized Controlled Trial. *British Journal of Dermatology*, **165**, 633-639. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10448.x>
- [28] Jiang, X., Ji, F., Chen, Z. and Huang, Q. (2016) Comparison of High-Flux Hemodialysis with Hemodialysis Filtration in Treatment of Uraemic Pruritus: A Randomized Controlled Trial. *International Urology and Nephrology*, **48**, 1533-1541. <https://doi.org/10.1007/s11255-016-1364-2>
- [29] Zhang, J., Yuan, Y., An, X., *et al.* (2016) Comparison of Combined Blood Purification Techniques in Treatment of Dialysis Patients with Uraemic Pruritus. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, **9**, 8563-8568.
- [30] Krajewski, P.K., Olczyk, P., Krajewska, M., Krajewski, W. and Szepletowski, J.C. (2021) Clinical Characteristics of Itch in Renal Transplant Recipients. *Frontiers in Medicine*, **7**, Article ID: 615334. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.615334>