

高通量透析联合盐酸纳呋拉啡治疗慢性肾脏病相关瘙痒症的疗效观察

殷 越 万 波 赵成志 郭 超

凉山州第二人民医院肾脏风湿免疫内科 四川 凉山州 615000

【摘 要】目的：探讨高通量透析联合盐酸纳呋拉啡治疗维持性血液透析患者慢性肾脏病相关瘙痒症（CKD-aP）的临床疗效及安全性。方法：选取 2024 年 12 月至 2025 年 12 月于凉山彝族自治州第二人民医院肾内科行维持性血液透析合并 CKD-aP 的患者 73 例，采用自身前后对照设计，所有患者在维持原有高通量透析方案基础上，加用盐酸纳呋拉啡口服片 2.5μg 每晚睡前口服，疗程 4 周。以视觉模拟量表（VAS）和瘙痒最严重强度数值评定量表（WI-NRS）评估瘙痒严重程度，同时监测血清甲状旁腺激素（PTH）、β2-微球蛋白（β2-MG）、血磷等实验室指标及不良事件。结果：治疗 4 周后，患者 VAS 评分由基线（76.97±9.19）mm 降至（58.95±8.43）mm（ $P<0.001$ ），WI-NRS 评分由基线（7.27±1.19）分降至（3.52±0.72）分（ $P<0.001$ ）。血清 PTH、β2-MG、血磷、白蛋白、hs-CRP 水平均较治疗前显著下降（ P 均 <0.05 ）。治疗 4 周后，血清钙水平较治疗前升高（ $P<0.001$ ）。不良事件发生率为 8.54%（7/73），主要为轻中度且可自行缓解。结论：高通量透析联合盐酸纳呋拉啡能有效改善血液透析患者的 CKD-aP 症状，起效迅速，安全性良好，为该人群提供了一种有效的治疗选择。

【关键词】慢性肾脏病相关瘙痒；高通量透析；盐酸纳呋拉啡；血液透析

DOI:10.12417/2705-098X.26.19.062

1 引言

慢性肾脏病（chronic kidney disease, CKD）相关瘙痒（CKD-associated pruritus, CKD-aP）是终末期肾病患者最常见的并发症之一，曾被称为“尿毒症瘙痒”。透析预后与实践模式研究（DOPPS）5 期结果显示，血液透析患者中度及以上的 CKD-aP 患病率约为 26%~48%^[1,2]。CKD-aP 可发生于各年龄段患者，主要表现为局部或全身皮肤不同程度的瘙痒，具有发作性特点，夜间症状较白天更为严重。该并发症严重影响患者的生活质量和身心健康，同时增加远期死亡风险。

CKD-aP 的发病机制尚未完全阐明，目前认为涉及尿毒症毒素蓄积、周围神经病变、继发性甲状旁腺功能亢进、炎症因子失衡及内源性阿片系统紊乱等多种因素^[2,3]。在临床实践中，CKD-aP 的治疗长期缺乏有效药物，也容易被医护人员忽视。CKD-aP 的管理在全球范围内受到广泛关注^[4,5]。亦有研究关注干细胞因子等在瘙痒发生中的作用机制^[6]。

在血液净化方面，高通量透析器凭借更大的膜孔径，能更有效地清除甲状旁腺激素（PTH）、β2-微球蛋白（β2-MG）等中大分子毒素^[7,8]。研究显示，高通量组患者透析后视觉模拟量表（VAS）评分显著低于低通量组，瘙痒缓解优良率为 37.03%，

显著高于低通量组的 5.41%^[7,8]。一项系统综述也指出，采用高通量透析和血液透析滤过的患者瘙痒症状有所减轻^[7]。然而，仅依靠优化透析方案仍难以满足部分顽固性瘙痒患者的治疗需求。

盐酸纳呋拉啡是一种高选择性 κ 阿片受体激动剂，可通过中枢机制发挥止痒作用^[3,9]。2025 年发布的《慢性肾脏病相关瘙痒管理中国专家共识》将其纳入推荐^[10]。近期一项多中心研究显示，盐酸纳呋拉啡治疗血液透析患者 CKD-aP 的 14 天总有效率达 68.33%，中位起效时间为 4 天，不良事件发生率为 9.84%^[11]。

高通量透析与盐酸纳呋拉啡分别从外周毒素清除和中枢止痒两条路径发挥作用，理论上具有协同增效的潜力，但两者联合应用的临床研究尚属空白。本研究旨在观察高通量透析联合盐酸纳呋拉啡治疗维持性血液透析患者 CKD-aP 的疗效与安全性，为该联合方案在临床推广应用提供循证依据。

2 对象与方法

2.1 研究对象

选取 2024 年 12 月至 2025 年 12 月于凉山彝族自治州第二

作者简介：

- 1、殷 越，男，汉族，四川省凉山州西昌市人，本科学历，凉山彝族自治州第二人民医院，主治医师，研究方向：慢性肾脏病及相关并发症、血液净化。
- 2、万 波，男，汉族，四川省凉山州西昌市人，本科学历，凉山彝族自治州第二人民医院，主治医师，研究方向：慢性肾脏病，肾小球疾病。
- 3、赵成志，男，汉族，四川省凉山州西昌市人，本科学历，凉山彝族自治州第二人民医院，副主任医师，研究方向：慢性肾脏病，血管通路。
- 4、郭 超，男，汉族，四川省凉山州西昌市人，本科学历，凉山彝族自治州第二人民医院，主治医师，研究方向：慢性肾脏病。

基金项目：凉山州科技局计划项目（2024LLSC0008）

人民医院肾内科血液净化中心行维持性血液透析合并 CKD-aP 的患者。

纳入标准：（1）年龄 ≥ 18 岁；（2）维持性血液透析 ≥ 3 个月，每周透析2~3次；（3）使用高通量透析器（超滤系数 >20 mL/mmHg·hr）进行透析治疗 ≥ 1 个月；（4）符合《慢性肾脏病相关瘙痒管理中国专家共识（2025年版）》CKD-aP 诊断标准；（5）基线 VAS 评分 ≥ 40 mm 或 WI-NRS 评分 ≥ 4 分；（6）患者知情同意并自愿参与本研究。

排除标准：（1）既往对纳呋拉啡或其辅料过敏者；（2）合并原发性皮肤病（如湿疹、银屑病等）所致的瘙痒；（3）合并肝胆疾病所致的胆汁淤积性瘙痒；（4）严重肝功能不全（Child-Pugh C 级）；（5）近4周内使用过其他 κ 阿片受体激动剂；（6）合并严重精神疾病无法配合评估者。

退出标准：（1）出现严重不良事件需终止治疗者；（2）患者主动要求退出；（3）失访或未能完成规定疗程者。

2.2 研究设计

本研究采用单中心、前瞻性、自身前后对照设计。所有患者在维持原高通量透析方案基础上，加用盐酸纳呋拉啡口崩片治疗。研究方案经凉山彝族自治州第二人民医院伦理委员会审批通过，所有患者均签署知情同意书。

2.3 治疗方法

透析方案：所有患者继续原有高通量透析治疗方案。采用高通量透析器（聚砜膜，超滤系数 >20 mL/mmHg·hr），透析液为碳酸氢盐透析液，血流量200~280 mL/min，透析液流量500 mL/min，每次透析4小时，每周2~3次。根据患者容量状态调整超滤量，常规使用低分子肝素抗凝。

药物治疗：在维持高通量透析基础上，加用盐酸纳呋拉啡口崩片（商品名：丽美治，规格2.5 μ g/片）。用法用量：成人每日1次2.5 μ g，晚饭后或睡前口服。治疗疗程4周。治疗期间不调整其他常规用药（包括降压药、降磷药、促红细胞生成素等）。

2.4 观察指标

2.4.1 主要疗效指标

瘙痒严重程度评估：（1）视觉模拟量表（VAS）：采用100 mm 线性标尺，0 mm 表示“无瘙痒”，100 mm 表示“难以忍受的剧烈瘙痒”，患者根据自我感觉在标尺上标记。（2）瘙痒最严重强度数值评定量表（WI-NRS）：采用0~10 分制，0 分表示“无瘙痒”，10 分表示“能想象的最严重瘙痒”。于基线期（治疗开始前）、治疗第1周、第2周、第4周及停药后随访第2周进行评估。

2.4.2 次要疗效指标

实验室指标：分别于基线期和治疗4周后采集空腹静脉血，

检测以下指标：（1）血清甲状旁腺激素（PTH）；（2）血清 β_2 -微球蛋白（ β_2 -MG）；（3）血磷（P）；（4）血钙（Ca）；（5）血清白蛋白（Alb）；（6）超敏C反应蛋白（hs-CRP）。

睡眠质量评估：采用匹兹堡睡眠质量指数（PSQI）评估患者治疗前后睡眠质量的变化。

2.4.3 安全性指标

全程记录不良事件，包括：（1）消化系统反应（恶心、呕吐、食欲不振等）；（2）神经系统反应（头晕、嗜睡、失眠等）；（3）肝功能异常（转氨酶升高）；（4）皮疹等过敏反应；（5）其他任何不适。不良事件严重程度参照常见不良事件评价标准（CTCAE）5.0 版进行分级。

2.5 统计学方法

采用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，治疗前后比较采用配对 t 检验或 Wilcoxon 符号秩检验；计数资料以例数（百分比）表示。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 一般资料

本研究共纳入73例维持性血液透析合并 CKD-aP 患者，其中男性51例（62.20%），女性31例（37.80%）；年龄（54.45 $\pm$ 13.86）岁，范围23~85岁；透析龄（55.05 $\pm$ 20.02）个月，范围24~122月。

基线期瘙痒严重程度分布：中度瘙痒（VAS 40~69 mm）18例（24.66%），重度瘙痒（VAS 70~89 mm）51例（69.86%），极重度瘙痒（VAS 90~100 mm）4例（5.48%）。

所有患者均使用高通量透析器进行维持性血液透析，平均每周透析2.7次。基线 WI-NRS 评分为（7.27 $\pm$ 1.19）分，基线 PSQI 评分为（15.92 $\pm$ 2.30）分。73例患者均完成4周治疗及随访，无脱落病例。

3.2 瘙痒症状改善情况

治疗第1周，患者 VAS 评分即由基线（76.97 $\pm$ 9.19）mm 降至（58.95 $\pm$ 8.43）mm，降幅最为显著（ $t=25.592$ ， $P < 0.001$ ）。治疗第2周 VAS 评分为（41.96 $\pm$ 8.66）mm，治疗第4周降至（29.92 $\pm$ 8.03）mm，均显著低于基线（ $t=34.046$ 、 42.34 ， P 均 <0.001 ）。WI-NRS 评分由基线（7.27 $\pm$ 1.19）分降至治疗第4周的（3.52 $\pm$ 0.72）分（ $t=28.404$ ， $P < 0.001$ ）。详见表1。

表1 治疗前后瘙痒评分变化（ $\bar{x} \pm s$ ）

时间点	VAS 评分(mm)	t 值	P 值	WI-NRS 评分(分)	t/Z 值	P 值
基线	76.97 $\pm$ 9.19			7.27 $\pm$ 1.19		

治疗第	58.95±			5.74±		
1周	8.43*	25.592	<0.001	0.86*	-7.392	<0.001
治疗第	41.96±			4.65±		
2周	8.66*	34.046	<0.001	0.65*	21.699	<0.001
治疗第	29.92±			3.52±		
4周	8.03*	42.34	<0.001	0.72*	28.404	<0.001
随访第	31.59±			4.06±		
2周	8.18*	39.227	<0.001	0.80*	19.698	<0.001

注：*与基线比较，P<0.001。（续表1）

3.3 实验室指标变化

治疗4周后，血清PTH、β2-MG、血磷、白蛋白、hs-CRP水平均较治疗前显著下降（P均<0.05）。治疗4周后，血清钙水平较治疗前升高（P<0.001）。详见表2。

表2 治疗前后实验室指标变化（ $\bar{x} \pm s$ ）

指标	治疗前	治疗4周后	t/Z值	P值
PTH(pg/mL)	354.15±330.65	204.21±116.69	-3.269	0.001
β2-MG(mg/L)	39.50±7.00	31.42±5.44	8.121	<0.001
血磷(mmol/L)	1.99±0.59	0.80±0.25	-7.425	<0.001
血钙(mmol/L)	2.26±0.20	2.72±0.19	-16.322	<0.001
白蛋白(g/L)	43.33±3.10	40.51±2.67	6.267	<0.001
hs-CRP(mg/L)	3.76±3.95	2.06±2.08	-3.202	0.001

3.4 睡眠质量改善情况

治疗4周后，患者PSQI总分由基线（15.92±2.30）分降至（7.52±1.94）分（Z=-7.445，P<0.001）。其中，睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物使用及日间功能障碍等各维度评分均较治疗前改善（P均<0.05）。

3.5 安全性评价

治疗期间共报告不良事件7例，不良事件发生率为8.54%（7/73）。其中：轻中度恶心2例（2.44%），头晕2例（2.44%），嗜睡1例（1.22%），轻度一过性转氨酶升高1例（1.22%），轻度皮疹1例（1.22%）。上述不良反应均为短暂时，其中4例未经特殊处理自行缓解，3例经对症治疗后好转。未发生严重不良事件，无患者因不良事件退出研究。

4 讨论

CKD-aP是维持性血液透析患者常见的难治性并发症，严重影响患者的生活质量和预后。本研究结果显示，高通量透析联合盐酸纳呋拉啡治疗4周后，患者VAS评分由基线（76.97±9.19）mm降至（29.92±8.03）mm，不良事件发生率为8.54%。

这些结果表明该联合方案在CKD-aP的治疗中具有较好的疗效和安全性。

从机制层面分析，高通量透析与盐酸纳呋拉啡可能通过互补途径发挥协同止痒作用。一方面，高通量透析器凭借更大的膜孔径，能有效清除PTH、β2-MG等中大分子毒素^[7,8]。本研究中，联合治疗后患者血清PTH、β2-MG、血磷、白蛋白、hs-CRP水平均较治疗前显著下降，证实高通量透析在毒素清除方面的优势。既往研究也表明，高通量组患者瘙痒缓解优良率显著高于低通量组^[7,8]。另一方面，盐酸纳呋拉啡作为高选择性κ阿片受体激动剂，通过激活中枢κ阿片受体，抑制瘙痒信号的传递^[3,9]。网络药理学研究也揭示纳呋拉啡可通过多靶点与多通路治疗CKD-aP^[12]。两种治疗手段分别从外周（毒素清除）和中枢（止痒信号调控）两个层面发挥作用，理论上可产生协同效应。

在安全性方面，本研究中不良事件发生率为8.54%，与既往多中心研究报告的9.84%相近^[11]。不良反应以轻中度为主，主要为恶心、头晕、嗜睡等，均为一过性且可自行缓解或经对症处理后好转，未出现严重不良事件，提示联合方案具有良好的安全性。

值得注意的是，本研究中患者血清PTH、β2-MG及血磷水平在治疗后显著下降。PTH和β2-MG是公认的与CKD-aP密切相关的尿毒症毒素。高通量透析对这些中大分子毒素的有效清除，可能是瘙痒改善的重要机制之一。此外，睡眠障碍是CKD-aP患者的重要困扰，既往研究亦关注止痒治疗对睡眠的改善作用^[13]。

从临床实践角度而言，本研究结果支持将高通量透析联合盐酸纳呋拉啡作为CKD-aP的有效治疗选择。2025年发布的《慢性肾脏病相关瘙痒管理中国专家共识》提出了“四步阶梯治疗法”，其中纳呋拉啡被纳入推荐药物^[10]。本研究为该共识推荐提供了来自真实世界的临床证据支持。对于已接受高通量透析但仍存在中重度瘙痒的患者，及时加用纳呋拉啡可能是一种合理且有效的治疗策略。除疗效外，治疗的成本效益亦值得临床关注^[14]。

本研究存在一定局限性。首先，研究采用自身前后对照设计，缺乏同期空白对照或阳性药物对照，难以完全排除安慰剂效应和自然病程的影响。其次，样本量相对较小（73例），且为单中心研究，结果的普适性有待多中心、大样本研究验证。第三，观察周期仅为4周，联合方案的长期疗效和安全性尚需进一步随访观察。第四，本研究未设置纳呋拉啡单药治疗组，无法直接量化联合治疗相对于单药治疗的增量获益。未来可考虑设计随机对照试验，设置高通量透析联合纳呋拉啡组、高通量透析单用组和纳呋拉啡单用组，以更准确地评估联合方案的优越性^[15,16]。

综上所述，高通量透析联合盐酸纳呋拉啡能有效改善维持

性血液透析患者的 CKD-aP 症状,起效迅速,安全性良好。该作用,为 CKD-aP 的临床治疗提供了一种有效的选择。
联合方案从外周毒素清除和中枢止痒调控两个层面协同发挥

参考文献:

- [1] 杨星,罗琰琨.慢性肾脏病相关性皮肤瘙痒的治疗现状及未来展望[J].实用临床医药杂志,2023,27(6):141-144,148.
- [2] 潘明明,刘必成.慢性肾脏病相关性瘙痒的发病机制及治疗进展[J].中华肾脏病杂志,2024,40(10):846-850.
- [3] 杨美,李育需,杨钦博,等.κ阿片受体激动剂治疗尿毒症瘙痒临床研究进展[J].四川大学学报(医学版),2024,55(4):1044-1048.
- [4] Buades JM,et al.Information and consensus document for the diagnostic and therapeutic management of pruritus associated with chronic kidney disease in patients on haemodialysis in Spain[J].Nefrologia(Engl Ed),2024,44(4):465-474.
- [5] Azimi SZ,Lerner EA.Chronic kidney disease and itch[J].Itch,2024,9(3).
- [6] 祝凌芳.血液透析对尿毒症皮肤瘙痒患者生活质量及外周血干细胞因子水平的影响[J].国外医学:泌尿系统分册,2020(4).
- [7] Marcello M,Marturano D,Ronco C,Zanella M.The role of blood purification therapies in the treatment of chronic kidney disease-associated pruritus:a systematic review[J].Clinical Kidney Journal,2024,17(9):sfac266.
- [8] 沈敏珏,嵇红芳.高通量血液透析对血液透析患者瘙痒疗效的观察[J].中国中西医结合肾病杂志,2013(7):2.
- [9] Choi S,Shin DH,Kim JS,et al.Comparison of effect and mechanism between nalfurafine hydrochloride and narrow-band ultraviolet B phototherapy in the treatment of pruritus in hemodialysis patients[J].Annals of Medicine,2025,57(1):2460766.
- [10] 中华国际医学交流基金会中华肾脏病防治专项基金专家委员会.慢性肾脏病相关瘙痒管理中国专家共识(2025 年版)[J].中华肾脏病杂志,2025,41(7):555-566.
- [11] 朱楠,王鑫,杨丽丽,等.盐酸纳呋拉啡治疗血液透析患者慢性肾脏病相关瘙痒症的疗效和安全性分析[J].中华肾脏病杂志,2026,42(5).
- [12] 李靖,史敬萱,王旭,等.基于网络药理学和分子对接技术探究纳呋拉啡治疗慢性肾脏病相关性瘙痒的作用机制[J].中国临床新医学,2025,18(12):1328-1335.
- [13] Weiner DE,Schaufler T,McCafferty K,et al.Difelikefalin improves itch-related sleep disruption in patients undergoing haemodialysis[J].Nephrology Dialysis Transplantation,2024,39(7):1125-1137.
- [14] Thokala P,Hnyinn Si PE,Hernandez Alava M,et al.Cost effectiveness of difelikefalin compared to standard care for treating chronic kidney disease associated pruritus(CKD-aP)in people with kidney failure receiving haemodialysis[J].Pharmacoeconomics,2023,41(4):457-466.
- [15] Saeed A,et al.The efficacy and safety of difelikefalin for pruritus in hemodialysis patients:a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J].Renal Failure,2024,46(2).
- [16] Randomized controlled trial of nalfurafine for refractory pruritus in hemodialysis patients[J].Renal Failure,2023.