

引用:杨方成,邵贵峰,汪茂宝.肾毒止痒方联合氯雷他定治疗维持性血液透析相关皮肤瘙痒 30 例[J].湖南中医杂志,2023,39(1):21-24.

肾毒止痒方联合氯雷他定 治疗维持性血液透析相关皮肤瘙痒 30 例

杨方成,邵贵峰,汪茂宝

(淮北市中医医院,安徽 淮北,235000)

[摘要] 目的:观察肾毒止痒方外洗联合氯雷他定口服治疗维持性血液透析相关皮肤瘙痒的临床疗效。方法:将 60 例维持性血液透析相关皮肤瘙痒患者随机分为治疗组和对照组,每组各 30 例。2 组均予规律血液透析和基础治疗,对照组在此基础上给予氯雷他定片口服治疗,治疗组在对照组基础上加用肾毒止痒方外洗治疗。比较 2 组临床疗效、瘙痒视觉模拟评分法(VAS)评分、改良 Duo's 瘙痒评分及匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分。结果:总有效率治疗组为 90.0%(27/30),高于对照组的 70.0%(21/30),差异有统计学意义($P<0.01$)。2 组瘙痒 VAS 评分、改良 Duo's 瘙痒评分及 PSQI 评分治疗前后组内比较及治疗后组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结论:肾毒止痒方外洗联合氯雷他定口服可有效改善血液透析相关皮肤瘙痒的症状,提高患者睡眠质量,具有较好疗效,值得临床推广应用。

[关键词] 维持性血液透析;皮肤瘙痒;中西医结合疗法;肾毒止痒方;氯雷他定

[中图分类号]R275.983⁺.1 **[文献标识码]**A **DOI:**10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2023.01.005

Clinical effect of Shendu Zhiyang prescription combined with loratadine in treatment of maintenance hemodialysis-associated pruritus: An analysis of 30 cases

YANG Fangcheng, SHAO Guifeng, WANG Maobao

(Huabei Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Huabei 235000, Anhui, China)

[Abstract] Objective: To investigate the clinical effect of Shendu Zhiyang prescription for external washing combined with loratadine in the treatment of maintenance hemodialysis-associated pruritus. Methods: A total of 60 patients with maintenance hemodialysis-associated pruritus were randomly divided into treatment group and control group, with 30 patients in each group. The patients in the control group were given regular hemodialysis and basic treatment combined with oral administration of loratadine tablets, and those in the treatment group were given Shendu Zhiyang prescription for external washing in addition to the treatment in the control group. The two groups were compared in terms of clinical outcome, Visual Analogue Scale (VAS) score of pruritus, modified Duo's pruritus score, and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) score. Results: The treatment group had a significantly higher overall response rate than the control group [90.0% (27/30) vs 70.0% (21/30), $P<0.01$]. Both groups had significant changes in VAS score of pruritus, modified Duo's pruritus score, and PSQI score after treatment, and there were significant differences in these indices between the two groups after treatment ($P<0.05$ or $P<0.01$). Conclusion: Shendu Zhiyang prescription for external washing combined with oral administration of loratadine has a marked clinical effect in the treatment of maintenance hemodialysis-associated pruritus and can effectively improve the symptoms and sleep quality of patients, and therefore, it holds promise for clinical application.

第一作者:杨方成,男,主治医师,研究方向:血液透析并发症防治及血管通路的建立与维护

通信作者:汪茂宝,男,副主任医师,研究方向:中西医结合临床(肾病方向),E-mail:w1092885925@qq.com

[**Keywords**] maintenance hemodialysis; pruritus; integrated traditional Chinese and Western medicine therapy; Shendu Zhiyang prescription; loratadine

维持性血液透析相关皮肤瘙痒又称尿毒症瘙痒(uremic pruritus, UP),是维持性血液透析(MHD)患者最常见的并发症之一,其发病率高达90%,其中中度以上瘙痒者约占40%,瘙痒程度可直接影响患者睡眠,严重者甚至可增加相关死亡的风险^[1-2]。目前UP的发病机制仍不明确,可能与皮肤干燥、免疫炎症反应、钙磷代谢紊乱、组胺及甲状旁腺(PTH)增高等原因有关。因此,西医对UP的治疗多采用调节钙磷代谢、降低PTH水平、抗组胺及局部外用激素乳膏保湿剂等方法,但仍有30%以上患者对治疗效果并不满意^[3-4]。中医治疗UP方式多样,但血液透析人群因其疾病的特殊性,如限制饮水、胃肠虚弱及透析抗凝剂的应用等使得中药口服、灌肠及针灸的应用受到限制,故临床常选择中药外洗的方式治疗UP。本研究采用肾毒止痒方外洗联合氯雷他定口服治疗UP,取得了良好效果,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择2020年6月至2021年9月于本院门诊或住院治疗的UP患者60例,按照随机数字表法将其分为治疗组和对照组,每组各30例。治疗组中,男16例,女14例;年龄32~65岁,平均(60.26±11.27)岁;透析时间8~112个月,平均(41.32±25.62)个月。对照组中,男17例,女13例;年龄34~68岁,平均(61.29±12.23)岁;透析时间6~102个月,平均(35.07±22.24)个月。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 1)尿毒症符合《肾脏病学》^[5]中慢性肾脏病5期诊断标准,即表皮因子生长受体(eGFR) $<15\text{ ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$;2)皮肤瘙痒符合《现代皮肤病学》^[6]中系统性皮肤瘙痒的诊断标准。

1.2.2 中医辨证标准 符合《中药新药临床研究指导原则》^[7]中慢性肾衰脾肾亏虚证的辨证标准。主症:全身皮肤瘙痒,干燥脱屑,出现皮肤抓痕或血痂,夜间尤甚;次症:乏力,身重困倦,面色晦暗,或恶心呕吐,食少纳呆;舌脉:舌暗红或有瘀斑,脉细

或涩。主症具备2项及次症具备2项以上者,结合舌脉即可辨证。

1.3 纳入标准 1)符合上述西医诊断及中医辨证标准;2)年龄 ≥ 18 岁,且已于我院透析中心行规律血液透析3个月以上;3)瘙痒持续时间 >6 周,且瘙痒视觉模拟评分法(VAS)评分 ≥ 4 分,属中度以上瘙痒^[8];4)自愿参加本研究并签署知情同意书。

1.4 排除标准 1)除外皮肤病及其他系统疾病引起的皮肤瘙痒,如糖尿病或肝胆系统疾病所致瘙痒;2)近2周使用过抗组胺或其他止痒药物;3)依从性差,不能配合治疗。

2 治疗方法

2组均予规律血液透析和基础治疗。1)血液透析:均使用金宝AK95机器,威高15H高通量聚砜膜透析器,碳酸氢盐透析液,A液中钙浓度为 1.5 mmol/L ,血流量控制在 $220\sim 280\text{ ml}/\text{min}$,透析液流量 $500\text{ ml}/\text{min}$,每周透析时长 $10.5\sim 12.0\text{ h}$,抗凝剂选择低分子肝素钙或普通肝素钠,透后促红素、左卡尼汀按原治疗方案维持使用。2)基础治疗:控制血压、血糖,纠正贫血及钙磷代谢紊乱,抑制甲状旁腺功能亢进等综合治疗。

2.1 对照组 在规律血液透析及基础治疗上加用氯雷他定片治疗。氯雷他定片(拜耳医药上海有限公司,批准文号:国药准字H10970410,规格: $10\text{ mg}/\text{片}$)口服, $10\text{ mg}/\text{次}$, $1\text{ 次}/\text{d}$ 。

2.2 治疗组 在对照组治疗基础上加用肾毒止痒方外洗治疗。处方:黄芪 30 g ,当归 15 g ,川芎 30 g ,土茯苓 30 g ,苦参 30 g ,地肤子 30 g ,白鲜皮 30 g 。将上述药物加水 1.5 L ,浸泡 20 min 后大火煎煮使药液浓缩至 500 ml 。将药液放置冷却至微温(约 $37\sim 40^\circ\text{C}$),使用无菌纱布浸泡药液,擦洗肩背及四肢等瘙痒处皮肤,每隔 10 min 重复1次,共3次。对瘙痒严重处或已形成苔藓样病变处则用纱布浸泡药液后湿敷 5 min ,湿敷过程中保持一定温度,期间对药液及时加热以维持在微温状态。每晚睡前外洗1次。

2组均治疗4周。

3 疗效观察

3.1 观察指标 1)瘙痒症状。采用瘙痒VAS评分

评估患者的瘙痒程度,无瘙痒为0分,剧烈瘙痒不能忍受为10分,得分越高表示瘙痒越剧烈^[9]。

2)采用改良 Duo's 瘙痒评分评估患者的瘙痒程度、持续时间、范围及对睡眠的影响,总分40分,得分越高表示瘙痒越严重^[10]。3)采用匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)对患者治疗前后的睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物及日间功能障碍7个方面进行评分,总分21分,得分越高表示睡眠质量越差^[11]。

3.2 疗效标准 参照《现代皮肤病学》^[6]中系统性皮肤瘙痒疗效标准判定。显效:瘙痒消失或仅有轻微瘙痒,无明显皮损;有效:瘙痒较前减轻,皮损较前减少;无效:瘙痒及皮损均无改善。

3.3 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,2组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料采用中位数(M)、四分位数间距($P_{25}-P_{75}$)描述,2组比较采用秩和检验;计数资料以率(%)表示,2组比较采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组临床疗效比较 总有效率治疗组为90.0%,对照组为70.0%,2组比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。(见表1)

表1 2组临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	30	10(33.3)	17(56.7)	3(10.0)	27(90.0)
对照组	30	3(10.0)	18(60.0)	9(30.0)	21(70.0)
Z值					2.5805
P值					<0.01

3.4.2 2组瘙痒 VAS 评分比较 2组瘙痒 VAS 评分治疗前后组内比较及治疗后组间比较,差异均有统计学意义($P<0.01$)。(见表2)

表2 2组瘙痒 VAS 评分比较[M($P_{25}-P_{75}$),分]

组别	例数	治疗前	治疗后	前后差值
治疗组	30	8(7-8)	3(2-3) ^a	5(4-6)
对照组	30	8(7-8)	5(4-5) ^a	3(2-4)
Z值		-0.119	-4.123	-2.134
P值		>0.05	<0.01	<0.01

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.01$ 。

3.4.3 2组改良 Duo's 瘙痒评分比较 2组改良 Duo's 瘙痒评分治疗前后组内比较及治疗后组间比

较,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。(见表3)

表3 2组改良 Duo's 瘙痒评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	治疗前	治疗后	前后差值
治疗组	30	33.97±2.40	13.23±1.83 ^a	20.73±2.12
对照组	30	34.93±1.87	24.20±1.79 ^a	10.73±2.21
t值		-1.739	23.456	17.89
P值		>0.05	<0.01	<0.01

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

3.4.4 2组 PSQI 评分比较 2组 PSQI 评分治疗前后组内比较及治疗后组间比较,差异均有统计学意义($P<0.01$)。(见表4)

表4 2组 PSQI 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	治疗前	治疗后	前后差值
治疗组	30	13.83±1.37	6.43±1.36 ^a	7.40±1.69
对照组	30	13.77±1.28	8.23±1.22 ^a	5.53±1.74
t值		0.195	5.398	4.215
P值		>0.05	<0.01	<0.01

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.01$ 。

4 讨论

皮肤瘙痒过程是通过瘙痒原或刺激物激活表皮瘙痒感觉神经元,诱导免疫细胞释放各种炎症介质,继而激活感觉神经通路使瘙痒信号向脊髓及中枢传导,从而诱发的瘙痒-抓挠循环^[12]。目前激活 UP 的瘙痒原尚未明确,考虑可能与组胺升高、高磷血症及高 PTH 有关,但有研究发现抗组胺治疗、降低血磷及 PTH 水平后仍有部分患者瘙痒未得到改善^[13]。因此,UP 除与瘙痒原刺激相关外,可能还与瘙痒传导过程中的多因素有关。国外一项关于 UP 生理病理研究指出,皮肤免疫系统和神经系统的失衡会导致炎症和瘙痒感,而皮肤和感觉神经元的神经敏化可能加重了这一过程^[14]。西医研究发现,应用他克莫司、纳呋拉啡及加巴喷丁抑制免疫和神经阻滞治疗后,UP 症状均可缓解,但这些药物均不能治疗 UP 并发症且有嗜睡、头晕等不良反应,使得临床应用受限^[15]。王爱兵等^[16]研究发现,中药外洗能够有效缓解 UP 症状,改善睡眠且无明显不良反应,这为临床治疗提供了新的思路。

中医学认为,长期血透患者其脾肾亏虚,气血生化不足,血虚无以濡养脏腑,虚风内生;气虚则津液运化失常,水湿停聚,浊毒壅盛,郁而发热,弥漫三焦,泛于肌肤;加之久病入络,瘀血内生,故临床

常见皮肤瘙痒、干燥脱屑、肌肤甲错等症状。根据上述病机特点,本研究采用养血祛风止痒、清热除湿通络的治法,并拟用中药肾毒止痒方外洗。该方中黄芪益气健脾、托毒生肌;川芎、当归活血行气、祛风通络;土茯苓、苦参、地肤子、白鲜皮均可清热解毒、除湿止痒,其中地肤子、白鲜皮是临床治疗皮肤瘙痒的专药。现代药理学研究发现黄芪能够抗氧化、调节免疫,且有动物实验发现黄芪甲苷对大鼠小胶质细胞活性具有抑制作用,而 β 淀粉样蛋白沉积所引起的小胶质细胞持续激活可能与神经敏化相关^[17-18]。有研究发现,地肤子水提液可显著提高磷酸组织胺致豚鼠瘙痒模型的瘙痒阈,并减少右旋糖酐致小鼠瘙痒模型瘙痒的搔抓次数,同时还能够稳定肥大细胞膜,减少组胺的释放^[19];白鲜皮中鞣醌成分体外实验发现,其可限制神经细胞钙内流,保护膜电位,通过抑制瞬时受体电位(TRP)离子通道,减少对瘙痒原刺激所作出的反应^[20],由此推测肾毒止痒方外洗治疗UP亦可能是通过降低免疫炎症反应、抑制周围神经敏化及提高瘙痒阈值等机制,阻断或抑制瘙痒信号传导过程,从而发挥治疗作用。

本次研究发现,总有效率治疗组为90.00%,高于对照组的70.00%,差异有统计学意义($P < 0.01$),表明肾毒止痒方外洗联合氯雷他定片口服治疗UP临床疗效优于单用氯雷他定,且2组瘙痒VAS评分、改良Duo's瘙痒评分及PSQI评分治疗前后组内比较及治疗后组间比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),表明肾毒止痒方能够有效缓解血透患者皮肤瘙痒症状,提高睡眠质量。

综上所述,肾毒止痒方外洗联合氯雷他定片口服治疗维持性血液透析患者皮肤瘙痒有较好的临床疗效,能够有效改善瘙痒症状及睡眠质量。但本研究周期较短,观察指标仅采用主观量表评分,下一步还需结合实验室检查对肾毒止痒方的作用机制进行深入研究。

参考文献

[1] RAYNER HC, LARKINA M, WANG M, et al. International comparisons of prevalence, awareness, and treatment of pruritus in people on hemodialysis[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12(12): 2000-2007.

[2] PISONI RL, WIKSTRÖM B, ELDER SJ, et al. Pruritus in haemo-

dialysis patients: International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) [J]. Nephrol Dial Transplant, 2006, 21(12): 3495-3505.

[3] SIMONSEN E, KOMENDA P, LERNER B, et al. Treatment of uremic pruritus: A systematic review[J]. Am J Kidney Dis, 2017, 70(5): 638-655.

[4] 陈敢, 王丽妍, 傅君舟, 等. 维持性血液透析患者中瘙痒症的现状调查研究[J]. 中国血液净化, 2019, 18(4): 242-245.

[5] 王海燕. 肾脏病学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1358.

[6] 杨国亮, 王侠生. 现代皮肤病学[M]. 上海: 上海医科大学出版社, 1996: 504.

[7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 163.

[8] KIDO-NAKAHARA M, KATOH N, SAEKI H, et al. Comparative cut-off value setting of pruritus intensity in visual analogue scale and verbal rating scale [J]. Acta Derm Venereol, 2015, 95(3): 345-346.

[9] 严允斌. 视觉模拟评分法[J]. 中华关节外科杂志: 电子版, 2014, 8(2): 273.

[10] 许康春, 魏善斋, 张以来, 等. 消风散加减、西替利嗪内服联合血液灌流对血液透析皮肤瘙痒患者的疗效观察[J]. 临床肾脏病杂志, 2021, 21(1): 54-58.

[11] 路桃影, 李艳, 夏萍, 等. 匹兹堡睡眠质量指数的信度及效度分析[J]. 重庆医学, 2014, 43(3): 260-263.

[12] CEVIKBAS F, LERNER EA. Physiology and pathophysiology of itch[J]. Physiol Rev, 2020, 100(3): 945-982.

[13] COMBS SA, TEIXEIRA JP, GERMAIN MJ. Pruritus in kidney disease[J]. Semin Nephrol, 2015, 35(4): 383-391.

[14] SCHRICKER S, KIMMEL M. Unravelling the pathophysiology of chronic kidney disease-associated pruritus [J]. Clin Kidney J, 2021, 14(Suppl 3): i23-i31.

[15] METTANG T, KREMER AE. Uremic pruritus [J]. Kidney Int, 2015, 87(4): 685-691.

[16] 王爱兵, 胡文博, 王宁宁. 止痒外洗方联合氯雷他定治疗维持性血液透析患者皮肤瘙痒的疗效研究[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(13): 91-94.

[17] 方建, 李晓晖, 陈文武. 黄芪甲苷基于MEK5/ERK5信号通路对阿尔茨海默病大鼠小胶质细胞活性的影响[J]. 上海中医药杂志, 2021, 55(10): 73-78.

[18] 魏振, 崔晓丽, 陈晓春, 等. 寡聚态 β 淀粉样蛋白加剧小胶质细胞衰老[J]. 中风与神经疾病杂志, 2020, 37(8): 680-684.

[19] 王建农, 刘青云, 姚春海, 等. 地肤子“杀虫止痒”外用功能规范研究[J]. 中药材, 2012, 35(12): 1974-1977.

[20] YOON JS, YANG H, KIM SH, et al. Limonoids from dictamnus dasy-carpus protect against glutamate-induced toxicity in primary cultured rat cortical cells [J]. J Mol Neurosci, 2010, 42(1): 9-16.