

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.21.023

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20240708.1733.010\(2024-07-08\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20240708.1733.010(2024-07-08))

终末期肾脏病相关性皮肤瘙痒发病机制的研究进展*

龚俊峰, 张燕, 罗琰琨[△]

(山西医科大学第五临床医学院肾内科, 太原 030001)

[摘要] 瘙痒是终末期肾脏病患者的常见症状, 高达 80% 接受血液透析的终末期肾脏病患者会受到瘙痒的困扰, 其中 40% 的患者出现中度至重度瘙痒, 引起睡眠不佳、抑郁、工作干扰、整体生活质量下降和死亡风险增加。然而, 目前临床对终末期肾脏病相关性皮肤瘙痒认知尚不充分, 缺乏有效的理论揭示其发病机制。该文总结了有关该病发病机制的最新研究进展, 以期为临床诊疗提供新思路。

[关键词] 终末期肾脏病; 瘙痒; 血液透析; 发病机制; 综述

[中图分类号] R577 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)21-3323-06

Research progress on pathogenesis of end-stage renal disease related skin pruritus*

GONG Junfeng, ZHANG Yan, LUO Yankun[△]

(Department of Nephrology, Fifth Clinical Medical College, Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

[Abstract] Pruritus is a common symptom in the patients with end-stage renal disease, up to 80% of the patients receiving hemodialysis suffer from pruritus, 40% of these patients experience moderate to severe pruritus, which causes poor sleep, depression, work interference, decrease of overall quality of life and increase of death risk. However, at present, the clinical understanding of skin pruritus associated with end-stage kidney disease is not sufficient, and there is a lack of effective theories to reveal its pathogenesis. This article summarizes the latest research progress on the pathogenesis of this disease, hoping to provide the new ideas for clinical diagnosis and treatment.

[Key words] end-stage renal disease; itching; hemodialysis; pathogenesis; review

瘙痒是终末期肾脏病或晚期慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者的常见症状, 通常被定义为在透析开始前不久或透析后的任何时间出现瘙痒, 且没有任何其他活动性疾病的证据可以解释瘙痒^[1]。对于一般人, 瘙痒只是一种短暂不适的感觉, 但对于终末期肾脏病患者或透析患者, 瘙痒可复发并持续, 会极大地影响生活质量, 这种情况被称为 CKD 相关性瘙痒(chronic kidney disease-associated pruritus, CKD-AP), 也被称为尿毒症瘙痒症^[2]。CKD-AP 在透析患者中很常见, 高达 80% 接受血液透析的终末期肾脏病患者会受到 CKD-AP 的影响, 其中 40% 的患者出现中度至重度瘙痒^[3]。此外, CKD-AP 也被发现出现在 3~5 期 CKD 的非透析患者中, 随着肾功能的恶化、年龄的增长, 瘙痒症的患病率越来越高, 严重损伤患者的健康状况和生活质量, 并与较高的致死率、较多的住院次数、较差的透析依从性和精神状态相关^[4]。

CKD-AP 的临床表现多种多样, 通常以不连续和对称的方式影响大面积皮肤, 面部、胸部和四肢是最

常报告的区域且在夜间症状更明显^[5]。瘙痒的严重程度可能随着时间的推移而变化, 从难以察觉到持续不断和令人不安; 瘙痒为间歇性或持续性; 可以发生在透析前、透析中、透析后等任何与透析有关的时间^[2]。尽管具有临床意义, 但 CKD-AP 是一种认知不足的疾病, 目前其发病机制尚不明确, 缺乏有效的治疗手段。

1 发病机制

CKD-AP 的病理生理学复杂, 由多因素产生。现有的理论主要包括经典的四大假说(尿毒症毒素沉积、周围神经病变、免疫系统功能障碍和内生性阿片系统失衡)和新发现的潜在机制。

1.1 经典四大假说

1.1.1 尿毒症毒素沉积

CKD 患者肾小球滤过率下降导致代谢物排泄不足被认为是 CKD-AP 发生的机制之一。该假说认为 CKD-AP 是致痒原(如组胺、前列腺素、甲状旁腺激素、钙、磷等)由角质形成细胞、免疫细胞或皮肤中的邻近神经元释放并激活特定受体(瘙痒感受器)而产生^[2]。在终末期肾脏病患者中, 由于肾功能下降, 导

* 基金项目: 山西省科技计划项目(202103021224389)。 [△] 通信作者, E-mail: luoyk2012@163.com。

致钙、磷等致痒原在皮下沉积,引起患者瘙痒。有研究在继发性甲状旁腺功能亢进症患者中观察到 CKD-AP 的患病率较高^[6],与无瘙痒的 CKD 患者比较,CKD-AP 患者表皮基底细胞外游离钙离子增加。高磷酸盐血症会促进磷酸钙盐在皮肤和其他组织中的形成和沉积,从而激活局部神经纤维并促进瘙痒的出现^[2],增加透析效率,降低血清钙、甲状旁腺激素或磷(包括甲状旁腺切除术)水平,让部分患者的瘙痒得到缓解。

1.1.2 周围神经病变

周围神经病变也被认为是 CKD-AP 的发病机制之一。许多终末期肾脏病患者有神经病变,如血液透析患者中常见的不宁腿综合征。瘙痒可能是由某些中枢性介质引起,这些介质不会损伤中枢神经系统,但会触发瘙痒通路^[7]。神经营养因子是一组引起 CKD-AP 患者皮肤瘙痒的神经介质(脑源性神经营养因子、神经营养蛋白-4),许多证据表明神经营养因子与 CKD-AP 密切相关。SOROURET 等^[8]研究发现,尿毒症患者的神经营养蛋白-4 水平升高,其与瘙痒严重程度呈正相关。脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)是一种在小鼠瘙痒感受神经元中发现的瘙痒选择性神经肽,参与小鼠对多种诱因的瘙痒反应,研究表明阻断钠肽受体 1 可以减少动物模型中的瘙痒^[9]。在血液透析患者中,血清 BNP 水平经常升高。SHIMIZU 等^[6]的一项横断面研究证实,血清 BNP 水平与血液透析患者的 CKD-AP 程度相关。抗癫痫药加巴喷丁在 CKD-AP 中的得到成功应用^[10],表明周围神经病变与 CKD-AP 的发病相关。值得注意的是,瘙痒中的神经和免疫作用是双向的,神经免疫相互作用诱导周围神经纤维的可塑性变化,从而放大瘙痒信号的传递^[11]。感觉神经元被免疫细胞产生的细胞因子[肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β]、化学物质(组胺)和脂质介质(前列腺素)敏化,这些细胞因子使离子通道磷酸化并降低动作电位。神经元反向分泌神经肽(降钙素基因相关肽、P 物质),调节免疫细胞功能和微生物毒力,引起瘙痒^[12]。

1.1.3 免疫系统失调与微炎症

近年来,免疫系统失调和全身水平的微炎症被认为是导致 CKD-AP 的主要因素之一。观察性研究表明,与无尿毒症瘙痒的血液透析患者比较,尿毒症瘙痒患者各种炎症标志物(包括辅助 T 细胞 1、C 反应蛋白、IL-6、IL-2、IL-31、白细胞、铁蛋白等)水平升高^[13],表明免疫系统失调和炎症可能是 CKD-AP 的潜在因素。相关可能的机制如下:(1)炎症可促使皮肤中的小神经纤维变得敏感,这些神经纤维将瘙痒感传递到大脑,从而产生瘙痒的不适症状^[14]。(2)全身性微炎症状态可引起 CKD 患者代谢紊乱,引起多种皮肤变化,例如干燥,皮肤干燥,真皮肥大细胞数量增多,局部真皮肥大细胞分泌瘙痒原,钙、镁微晶沉积,神经纤

维增生等。(3)组胺机制。组胺是肥大细胞的介质,也是有效的瘙痒诱发剂,主要由肥大细胞产生。肥大细胞分泌颗粒中含有预先形成的介质(包括组胺、中性蛋白酶、蛋白聚糖和某些细胞因子),在细胞受刺激后的数秒至数分钟内迅速释放入细胞外环境,通过神经纤维上的 H1 受体诱发瘙痒。抗组胺药通过阻止组胺固定在组胺受体表面发挥作用^[15]。然而,抗组胺药在治疗 CKD-AP 方面相对无效,但肥大细胞稳定剂色甘酸和白三烯受体拮抗剂孟鲁司特已显示出缓解 CKD-AP 的效果。组胺肥大细胞的另一种介质是类胰蛋白酶,同样介导瘙痒。研究表明,CKD-AP 患者的类胰蛋白酶、组胺和嗜酸性粒细胞水平升高^[7]。免疫调节疗法(例如紫外线 B 光疗)导致 CKD 患者的肥大细胞数量减少和瘙痒改善,这一事实支持了 CKD-AP 发病机制中的免疫学假设。KESHARI 等^[16]研究发现,直接注射到小鼠皮肤中的磷酸钙会上调皮肤中的 IL-6 水平,并增加脊髓中细胞外信号调节激酶的磷酸化,这与抓挠行为有关;IL-6 敲除小鼠中的细胞级联反应和抓挠行为明显减弱,表明这种细胞因子在瘙痒中发挥着关键作用。作为推论,作者还证明了尿毒症瘙痒症患者的皮肤和血液中 IL-6 水平升高^[17]。

1.1.4 阿片类药物机制

μ -阿片受体和 κ -阿片受体表达失衡是导致终末期肾脏病相关瘙痒的另一个重要原因。阿片类药物系统主要有 μ -阿片受体、 κ -阿片受体和 δ -阿片受体,其相应的内源性配体分别为内啡肽、强啡肽和脑啡肽,存在于中枢神经系统、周围神经纤维和各种皮肤细胞,如角质形成细胞、黑素细胞和毛囊^[18]。目前, κ -阿片受体系统被理解为抑制瘙痒, μ -阿片受体系统被理解为刺激瘙痒。 μ -阿片受体过度活跃、 κ -阿片受体活性不足或拮抗作用则会促进瘙痒。内源性阿片类药物对中枢 μ -阿片受体的过度刺激已认为是 CKD-AP 的一种机制。吗啡(μ -阿片受体激动剂)会引发瘙痒这一事实也支持了该观点。

内源性阿片类药物在瘙痒形成和调节是通过脊髓水平和中枢神经系统中的皮肤受体发生作用。神经系统疾病(帕金森病、阿尔茨海默病、脊髓损伤、癫痫)等病理状况会改变阿片类药物系统的活性,在皮肤病中也观察到阿片类药物系统成分之间的平衡失调,包括特应性皮炎和牛皮癣,这些疾病通常伴有瘙痒感,表明阿片类药物传输的改变可能在 CKD-AP 的病理生理学中较为重要^[19]。

在 CKD-AP 患者中, κ -阿片受体与瘙痒强度之间还存在关联^[20]。 κ -阿片受体激动剂(纳呋拉芬)目前在日本和韩国获批用于治疗 CKD-AP,但效果有限^[13]。最近,一项随机对照临床试验结果显示,新型 κ -阿片类激动剂 difelikefalin 用于透析患者,患者的瘙痒强度明显降低,瘙痒相关生活质量改善,其在美国和欧洲已获批用于治疗中至重度瘙痒的血液透析患

者^[21-22]。越来越多的证据表明,炎症参与阿片类药物系统的调节,因此也可能引起瘙痒。该假说的出发点是研究人员观察到阿片类药物对炎症组织具有更强的镇痛作用,阿片受体和感觉神经上的神经末梢在炎症期间上调^[23]。

1.2 新发现的潜在机制

1.2.1 生态失调

肠道菌群被认为是人类健康的关键调节因子,甚至被认为是人体的重要器官。近年来,CKD 患者的肠道微生物群被广泛研究,LIU 等^[24]的研究证实,接受血液透析的终末期肾脏病患者肠道微生物群的细菌群落和功能发生了广泛变化。肠道菌群失调与 CKD 的进展和并发症的发生有关,相关的机制可能包括免疫功能障碍、细菌通过受损的肠道屏障易位、肠道来源的尿毒症毒素的产生增加。其中,蛋白质结合的尿毒症毒素,如吡啶基硫酸盐、对甲酚硫酸盐和吡啶-3-乙酸等代谢物可引起免疫细胞功能障碍,并诱导促炎细胞因子和趋化因子产生^[25]。CKD 患者肠道屏障的通透性增加,导致炎症细胞因子和尿毒症毒素易位到循环中,引起全身性炎症和尿毒症毒素的积累。一旦 CKD 患者肠道菌群紊乱,有害菌群增加,毒素产生增加,毒素通过直接作用或者入血损伤皮肤,就会导致或者加重皮肤瘙痒。有 16s 核糖体 RNA 测序结果显示,与非 CKD 患者比较,CKD 患者大肠杆菌种群数量增加,乳酸菌数量减少,其中大肠杆菌产生吡啶,而乳酸菌抑制吡啶的产生^[26]。因此,CKD 患者肠道菌群失调可引发大量尿毒症毒素入血,而这些尿毒症毒素又可诱导促炎细胞因子(如 IL-31)产生,导致瘙痒发生。鉴于肠道微生物组和 CKD 之间的密切相互作用,某些疗法针对细菌及其代谢物,这可能会改变肠道环境,改善 CKD 及其并发症的进展。研究人员正在不断开发旨在恢复肠道菌群组成和减缓肾脏疾病进展的干预措施,如益生元、益生菌、饮食干预及粪便微生物群移植。益生菌、益生元可降低促炎细胞因子的表达,增加肠腔内短链脂肪酸,特别是乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐在内的短链脂肪酸含量,可降低肠道 pH 值,抑制病原体的生长^[27]。

1.2.2 皮肤微生物失调

和肠道一样,人类皮肤也有自己的微生物群。皮肤微生物群在皮肤病甚至全身性疾病患者中具有重要作用。TIAN 等^[28]的一项研究显示,与健康人群比较,CKD 患者中观察到微生物多样性减少,表明 CKD-AP 患者存在皮肤微生物失调;CKD-AP 与非 CKD-AP/健康人群的多种细菌属存在明显差异,例如 CKD-AP 患者中的 *Oribacterium* 较健康组明显减少,CKD-AP 患者中的 *Meththylophaga* 较健康组明显增加,志贺氏杆菌与瘙痒严重程度呈正相关。该研究首次发现,细菌皮肤微生物组改变与 CKD 患者的瘙痒和肾功能有关。另有一项研究进行了个体属水平分

析,结果显示,终末期肾脏病组的 *Cutibacterium* 较对照组明显减少^[29]。*Cutibacterium* 是一种兼性厌氧菌,通常在人类皮肤上殖民,是一种亲脂性生物。基于线性判别分析,*Cutibacterium* 丰度的减少与 CKD 相关的瘙痒有关,*Cutibacterium* 的缺失可作为 CKD-AP 的主要潜在生物标志物。这一发现提示,可考虑制作皮肤益生菌补充剂,以缓解患者的皮肤症状或肾功能损伤。

1.2.3 血清重金属水平升高

铅是一种具有神经毒性的重金属元素,在人体内无任何生理作用,血铅超标会引起机体的神经系统、血液系统、消化系统的一系列异常表现,影响人体的正常功能。血铅水平已被发现与长期血液透析患者的炎症和营养状况有关。WENG 等^[30]的研究发现,血铅水平与尿毒症瘙痒程度呈正相关并可以预测 CKD-AP。铅诱发瘙痒的可能有以下机制:(1)改变 μ -阿片受体和 δ -阿片受体对阿片类药物的生物学反应;(2)诱导活性氧;(3)脂质过氧化;(4) β -2 微球蛋白排泄增加;(5)磷酸钙沉积于身体各个部位,如骨骼和皮肤;(6)诱发全身性炎症^[31]。

铝是体内的微量元素,正常时摄入人体的铝主要由肾脏排出。肾衰患者易发生铝中毒,测定血铝含量对评估肾功能衰竭有重要作用。HSU 等^[32]对长期血液透析患者进行研究,发现血清铝水平与尿毒症瘙痒呈正相关。研究进一步证实血清铝水平与 CKD-AP 相关,且血清铝水平每增加 10 倍,患病风险增加 5.64 倍^[31-32]。铝诱发瘙痒的机制尚不明确,可能的机制是铅和铝的暴露改变了大脑中 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR)亚基的表达^[33]。NMDAR 是重要的离子型谷氨酸受体,功能复杂,在多种疾病或应激状态的病理生理进程中发挥了关键作用。NMDAR 不仅存在于大脑中,也存在于皮肤中。HADDADI 等^[34]发现,皮内注射 NMDAR 拮抗剂可调节氯喹,引发小鼠抓挠行为。因此,铅和铝也可能在维持性血液透析患者皮肤中诱导 NMDAR,导致 CKD-AP。因此,对于维持性血液透析患者来说,减少日常生活中铅和铝的暴露非常重要。

1.2.4 脑部功能和结构变化

瘙痒相关脑部功能和结构变化(中枢神经系统敏化)也是引起终末期肾脏病出现相关瘙痒症状的重要因素。有研究表明,终末期肾脏病患者瘙痒的持续存在可以导致瘙痒相关脑区(如前扣带皮质、岛叶、隐窝、海马和伏隔核)激活状态的改变及脑连接的交替^[35]。慢性瘙痒会降低与瘙痒相关的皮质区域(如额叶、顶叶、颞叶和枕叶皮质,以及初级躯体感觉皮质、楔前皮质和岛叶)的灰质密度,并增加脑干、海马、杏仁核、扣带回皮质和伏隔核的灰质密度。

2 相关危险因素

2.1 干燥症

干燥症表现为皮肤表面粗糙、龟裂和鳞状,与慢性瘙痒感密切相关,是 CKD 患者常见的皮肤表现^[5]。干燥症在血液透析患者中患病率高达 85%,但许多患有明显干燥症的患者并不一定患有瘙痒症,这表明皮肤干燥可能是一个诱发瘙痒的危险因素,而不是病因本身。目前认为,干燥症引起 CKD-AP 的机制包括以下多个方面。(1)透析相关水的损失:CKD-AP 患者的表皮水分含量明显降低。皮肤灌注研究报告了血液透析后由于液体转移导致经表皮失水量增加,皮肤脱水^[7],表明 CKD 患者表皮屏障受损,这可能是 CKD-AP 干燥症的原因之一。(2)真皮血管微血管病变:尿毒症环境相关的内分泌、代谢和免疫学改变引起真皮血管微血管病变,导致血管内皮功能障碍,皮肤灌注不足和组织缺氧^[36-37]。(3)角质层 pH 值升高及维生素 A 浓度增加,皮肤 pH 值的增加可能会导致参与角质层脱屑的蛋白酶的激活受到干扰。(4)CKD 患者分泌腺萎缩和基底层增厚^[23]。(5)甲状腺功能减退和肥大细胞介导的慢性炎症也可能导致皮肤干燥症。干燥的皮肤会导致皮肤屏障功能缺陷和代谢物在皮肤中积聚,加之汗液中尿素的分泌增加,导致 CKD 患者出现瘙痒。此外,瘙痒患者持续抓挠可能会导致皮肤进一步损伤和炎症,从而促进 CKD-AP 转为慢性,形成恶性循环。上述研究结果表明,干燥皮肤会加重 CKD-AP^[38],建议 CKD-AP 患者使用润肤剂,改善皮肤屏障功能并防止经皮水分流失和刺激物进入^[39]。

2.2 透析充分性

尿素清除指数(Kt/V)是一种广泛使用的血液透析充分性指标,但与 CKD-AP 的关系尚没有明确定论。透析预后与实践模式(DOPPSII)研究认为 Kt/V 和瘙痒之间没有直接关联,但许多对照研究显示,升高 Kt/V 目标值后,患者瘙痒强度明显降低,表明致痒物质的清除可能会影响瘙痒的严重程度^[40]。因此,可以认为透析充分性是 CKD-AP 的危险因素。对于在透析期间经历 CKD-AP 的患者,治疗的第一步应该是透析优化,以便使用普遍接受的 Kt/V 目标值去除尿毒症毒素。如果已经达到足够 Kt/V 目标值的患者仍存在瘙痒,应该考虑增加透析剂量^[1]。

2.3 NO₂ 和 CO 暴露

空气污染是一个全球性经济负担,除了影响气候和环境外,还会直接增加人类的发病率和死亡率。研究显示,CO 暴露与 CKD 和终末期肾脏病进展风险增加相关^[41]。此外,室外空气污染可推进炎症过程,对过敏性疾病患者的健康产生影响。空气污染引起的炎症可发生在皮肤上,并加重皮肤症状,出现瘙痒或损伤表皮屏障功能^[42]。一项横断面研究表明,环境空气污染物(NO₂ 和 CO)与 CKD-AP 呈正相关^[42]。因此,NO₂ 和 CO 可能是 CKD-AP 的一个危险因素,终末期肾脏病患者要意识到生活环境的重要性,减少不

必要的外出暴露。

3 小结与展望

综上所述,CKD-AP 可能是多因素(尿毒症毒素沉积、周围神经病变、免疫系统功能障碍和内源性阿片系统失衡、生态失衡等)共同作用的结果。生态失衡(肠道菌群失衡、皮肤微生物失衡)是值得重点关注的领域,肠道菌群与皮肤病学密切相关,可作为 CKD-AP 防治的靶点。补充益生菌可以改变肠道环境,包括调节肠道微生物组成、防止病原体定植、影响细菌代谢和恢复免疫平衡,可作为改善 CKD-AP 的治疗策略进行更深入的研究和探索。

参考文献

- [1] LIPMAN Z M, PARAMASIVAM V, YOSIPOVITCH G, et al. Clinical management of chronic kidney disease-associated pruritus: current treatment options and future approaches[J]. Clin Kidney J, 2021, 14(Suppl. 3):16-22.
- [2] VERDUZCO H A, SHIRAZIAN S. CKD-associated pruritus: new insights into diagnosis, pathogenesis, and management[J]. Kidney Int Rep, 2020, 5(9):1387-1402.
- [3] KIM D, POLLOCK C. Epidemiology and burden of chronic kidney disease-associated pruritus[J]. Clin Kidney J, 2021, 14(Suppl. 3):1-7.
- [4] SUKUL N, SPEYER E, TU C, et al. Pruritus and patient reported outcomes in non-dialysis CKD[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2019, 14(5):673-681.
- [5] MOLINA P, OJEDA R, BLANCO A, et al. Etiopathogenesis of chronic kidney disease-associated pruritus: putting the pieces of the puzzle together[J]. Nefrologia, 2023, 43(1):48-62.
- [6] SHIMIZU N, KARABOYAS A, CSOMOR P A, et al. Self-reported pruritus and clinical, dialysis-related, and patient-reported outcomes in hemodialysis patients[J]. Kidney Med, 2021, 3(1):42-53.
- [7] AGARWAL P, GARG V, KARAGAIH P, et al. Chronic kidney disease-associated pruritus[J]. Toxins(Basel), 2021, 13(8):527.
- [8] SOROURET N E, ELES AWY F M, TABL H A, et al. Evaluation of serum levels of neurotrophin 4 and brain-derived nerve growth factor in uremic pruritus patients[J]. Clin Cosmet Investig Dermatol, 2019, 12:109-114.
- [9] SOLINSKI H J, DRANCHAK P, OLIPHANT E, et al. Inhibition of natriuretic peptide recep-

- tor 1 reduces itch in mice[J]. *Sci Transl Med*, 2019,11(500):eaav5464.
- [10] 李庆磊,孟建中. 加巴喷丁在血液透析患者治疗中的应用[J]. *中国血液净化*, 2022, 21(9):664-667.
- [11] MAHMOUD O, OLADIPO O, MAHMOUD R H, et al. Itch: from the skin to the brain-peripheral and central neural sensitization in chronic itch [J]. *Front Mol Neurosci*, 2023, 16: 1272230.
- [12] KIM H S, YOSIPOVITCH G. The skin microbiota and itch: is there a link? [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(4):1190.
- [13] AGARWAL R, BURTON J, GALLIENI M, et al. Alleviating symptoms in patients undergoing long-term hemodialysis: a focus on chronic kidney disease-associated pruritus[J]. *Clin Kidney J*, 2023, 16(1):30-40.
- [14] ESTEVE-SIMO V, PEREZ-MORALES R, BUADES-FUSTER J M, et al. Chronic kidney disease-associated pruritus and quality of life: learning from our patients [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(13):4505.
- [15] HERCZ D, JIANG S H, WEBSTER A C. Interventions for itch in people with advanced chronic kidney disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 12(12):CD011393.
- [16] KESHARI S, WANG Y, HERR D R, et al. Skin cutibacterium acnes mediates fermentation to suppress the calcium phosphate-induced itching: a butyric acid derivative with potential for uremic pruritus [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(2):312.
- [17] TRACHTENBERG A J, COLLISTER D, RIGATTO C. Recent advances in the treatment of uremic pruritus[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2020, 29(5):465-470.
- [18] KO M J, PENG Y S, WU H Y. Uremic pruritus: pathophysiology, clinical presentation, and treatments[J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2023, 42(1):39-52.
- [19] WALA-ZIELINSKA K, SWIERCZYNSKAMR-OZ K, KRAJEWSKI P K, et al. Endogenous opioid imbalance as a potential factor involved in the pathogenesis of chronic kidney disease-associated pruritus in dialysis patients [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(7):2474.
- [20] WIECZOREK A, KRAJEWSKI P, KOZIOL-GALCZYNSKA M, et al. Opioid receptors expression in the skin of haemodialysis patients suffering from uraemic pruritus [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020, 34(10):2368-2372.
- [21] DEEKS E D. Difelikefalin: first approval [J]. *Drugs*, 2021, 81(16):1937-1944.
- [22] FISHBANE S, JAMAL A, MUNERA C, et al. A phase 3 trial of difelikefalin in hemodialysis patients with pruritus [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(3):222-232.
- [23] SCHRICKER S, KIMMEL M. Unravelling the pathophysiology of chronic kidney disease-associated pruritus [J]. *Clin Kidney J*, 2021, 14(Suppl. 3):23-31.
- [24] LIU F, XU X, CHAO L, et al. Alteration of the gut microbiome in chronic kidney disease patients and its association with serum free immunoglobulin light chains [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:609700.
- [25] TANG Z, YU S, PAN Y. The gut microbiome tango in the progression of chronic kidney disease and potential therapeutic strategies [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1):689.
- [26] HUANG Y, ZHOU J, WANG S, et al. Indoxyl sulfate induces intestinal barrier injury through IRF1-DRP1 axis-mediated mitophagy impairment [J]. *Theranostics*, 2020, 10(16):7384-7400.
- [27] FANG Z, LI L, ZHANG H, et al. Gut Microbiota, probiotics, and their interactions in prevention and treatment of atopic dermatitis: a review [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:720393.
- [28] TIAN Y, GU C, YAN F, et al. Alteration of skin microbiome in CKD patients is associated with pruritus and renal function [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12:923581.
- [29] 杨影, 唐建英, 牟娇, 等. 混合稀释血液透析滤过在维持性血液透析患者中的应用研究 [J]. *重庆医学*, 2022, 51(7):1117-1121.
- [30] WENG C H, HSU C W, HU C C, et al. Blood lead level is a positive predictor of uremic pruritus in patients undergoing hemodialysis [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2017, 13:717-723.
- [31] WENG C H, HU C C, YEN T H, et al. Assessing cross-sectional association of uremic pruritus with serum heavy metal levels: a single-center study [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13(23):3565.
- [32] HSU C W, WENG C H, CHAN M J, et al. As-

sociation between serum aluminum level and uremic pruritus in hemodialysis patients[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):17251.

- [33] TUZMEN M N, YUCEL N C, KALBURCU T, et al. Effects of curcumin and tannic acid on the aluminum-and lead-induced oxidative neurotoxicity and alterations in NMDA receptors[J]. *Toxicol Mech Methods*, 2015, 25(2):120-127.
- [34] HADDADI N S, FOROUTAN A, OSTADHADI S, et al. Peripheral NMDA receptor/NO system blockage inhibits itch responses induced by chloroquine in mice[J]. *Acta Derm Venereol*, 2017, 97(5):571-577.
- [35] HASHIMOTO T, YOSIPOVITCH G. Itching as a systemic disease[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 144(2):375-380.
- [36] GINSBERG C, HOUBEN A, MALHOTRA R, et al. Serum phosphate and microvascular function in a population-based cohort[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019, 14(11):1626-1633.
- [37] PROMMER H U, MAURER J, VON WEBSKY K, et al. Chronic kidney disease induces a systemic microangiopathy, tissue hypoxia and dysfunctional angiogenesis[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):5317.
- [38] NEVOLS J, WATKINS L, LEWIS R. A phase IV, randomised, double-blind, controlled, parallel group trial to evaluate the effectiveness and

safety of Balneum Plus versus emollient in the treatment of chronic kidney disease-associated pruritus in haemodialysis patients[J]. *Clin Kidney J*, 2023, 16(8):1307-1315.

- [39] YOSIPOVITCH G, MISERY L, PROKSCH E, et al. Skin barrier damage and itch: review of mechanisms, topical management and future directions[J]. *Acta Derm Venereol*, 2019, 99(13):1201-1209.
- [40] ELHAG S, RIVAS N, TEJOVATH S, et al. Chronic kidney disease-associated pruritus: a glance at novel and lesser-known treatments[J]. *Cureus*, 2022, 14(1):e21127.
- [41] HUH H, KIM E, YOON U A, et al. Ambient carbon monoxide correlates with mortality risk of hemodialysis patients: comparing results of control selection in the case-crossover designs[J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2022, 41(5):601-610.
- [42] HUANG W H, LIN J H, WENG C H, et al. Environmental NO₂ and CO exposure: ignored factors associated with uremic pruritus in patients undergoing hemodialysis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:31168.

(收稿日期:2024-01-08 修回日期:2024-07-06)

(编辑:张芄捷)

(上接第 3322 页)

- [37] LI A, NI Z, ZHANG J, et al. Transferrin insufficiency and iron overload in follicular fluid contribute to oocyte dysmaturity in infertile women with advanced endometriosis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11:391.
- [38] ZHANG X, SHI S, SHEN J, et al. Functional immunoregulation by heme oxygenase 1 in juvenile autoimmune diseases[J]. *Curr Gene Ther*, 2019, 19(2):110-116.
- [39] 彭佩轩, 王莉. 铁死亡在子宫内膜异位症中的研究进展[J]. *国际妇产科学杂志*, 2022, 49(5):481-485.
- [40] MACHADO-NEVES M. Effect of heavy metals on epididymal morphology and function: an integrative review[J]. *Chemosphere*, 2021, 291(Pt 2):133020.
- [41] CACCIOTTOLA L, DONNEZ J, DOLMANS M M. Oxidative stress, mitochondria, and infertility: is the relationship fully established?

[J]. *Fertil Steril*, 2021, 116(2):306-308.

- [42] WANG L, TANG J, WANG L, et al. Oxidative stress in oocyte aging and female reproduction[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(12):7966-7983.
- [43] LI S, ZHOU Y, HUANG Q, et al. Iron overload in endometriosis peritoneal fluid induces early embryo ferroptosis mediated by HMOX1[J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1):355.
- [44] CHEN X, ZHOU Y, WU D, et al. Iron overload compromises preimplantation mouse embryo development[J]. *Reprod Toxicol*, 2021, 105:156-165.
- [45] IMANAKA S, MARUYAMA S, KIMURA M, et al. Relationship between cyst fluid concentrations of iron and severity of dysmenorrhea in patients with ovarian endometrioma[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2021, 86(1/2):185-192.

(收稿日期:2024-02-27 修回日期:2024-06-29)

(编辑:管佩钰)