

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research纳呋拉啡治疗中国尿毒症皮肤瘙痒患者的
临床研究

Clinical trial on the treatment of uremic pruritus patients with nafurafine in China

刘 钰¹, 吉琳梅¹, 朱万胜¹,
李昌联¹, 金巧玲²(1. 内江市第二人民医院 肾内风湿免疫科, 四川
内江 641000; 2. 四川大学 华西第四医院 肾脏内
科, 四川 成都 640000)LIU Yu¹, JI Lin - mei¹,
ZHU Wan - sheng¹, LI Chang - lian¹,
JIN Qiao - ling²(1. Department of Internal Rheumatology
and Immunology, the Second People's
Hospital of Neijiang, Neijiang 641000,
Sichuan Province, China; 2. Department
of Nephrology, West China Fourth
Hospital, Sichuan University, Chengdu
640000, Sichuan Province, China)基金项目: 四川省 2024 年度省级科研基金及青
年 科 研 基 金 资 助 项 目
(KY2024SJ0006)作者简介: 刘钰(1984 -)女, 硕士, 副主任医师,
主要从事肾病相关临床工作和研究

通信作者: 金巧玲, 硕士

MP: 18080967287

E - mail: 574988498@qq.com

摘要:目的 观察纳呋拉啡片在中国尿毒症皮肤瘙痒患者中的临床疗效与安全性。方法 将内江市第二人民医院和四川大学华西第四医院血液透析中心确诊的尿毒症瘙痒患者按照给药方式分为试验组和对照组。对照组给予常规治疗, 试验组在对照组基础上给予纳呋拉啡片治疗(2.5 μg , 每晚口服, 每日1次, 疗程3个月)。对比2组的临床疗效、5-D瘙痒症量表评分、钙磷代谢指标、血尿素氮(BUN)、甲状旁腺激素水平(PTH)、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、P物质(SP)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-31(IL-31)和生活质量评价, 并进行安全性评价。结果 本研究共纳入120例患者, 其中对照组60例, 试验组60例。治疗3个月后, 试验组和对照组的总有效率分别为95.00%(57例/60例)和81.67%(49例/60例), 试验组显著高于对照组($P < 0.05$)。治疗3个月后, 试验组和对照组的5-D瘙痒症量表评分分别为(5.81 $\pm$ 3.29)和(8.12 $\pm$ 3.22)分; 皮肤病生活质量指数(DLQI)量表评分分别为(24.56 $\pm$ 2.87)和(21.23 $\pm$ 2.45)分; 血钙水平分别为(2.43 $\pm$ 0.43)和(2.65 $\pm$ 0.37) mmol; 血磷水平分别为(1.34 $\pm$ 0.26)和(1.50 $\pm$ 0.31) mmol; BUN水平分别为(17.76 $\pm$ 3.87)和(19.86 $\pm$ 4.25) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$; PTH水平分别为(322.45 $\pm$ 76.54)和(356.12 $\pm$ 87.65) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$; β_2 -MG水平分别为(14.56 $\pm$ 4.87)和(18.12 $\pm$ 5.45) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$; SP水平分别为(82.45 $\pm$ 18.76)和(93.06 $\pm$ 20.45) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$; IL-6水平分别为(7.56 $\pm$ 2.47)和(10.12 $\pm$ 2.45) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$; IL-31水平分别为(52.45 $\pm$ 10.87)和(58.11 $\pm$ 12.45) $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 试验组的上述指标与对照组比较, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。试验组的主要药物不良反应分别为恶心3例、失眠3例、头晕1例、便秘2例, 对照组为恶心2例、失眠1例、头晕2例、便秘2例。试验组和对照组的总药物不良反应发生率分别为15.00%和11.66%, 在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 纳呋拉啡片可显著改善中国尿毒症患者皮肤瘙痒症状及钙磷代谢紊乱、肾功能及炎症反应, 提升生活质量, 且安全性良好。

关键词: 纳呋拉啡片; 尿毒症; 皮肤瘙痒; 真实世界研究; 有效性; 安全性**DOI:** 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.21.004**中图分类号:** R97 **文献标志码:** A**文章编号:** 1001-6821(2025)21-3019-06**Abstract: Objective** To observe the clinical efficacy and safety of nafurafine tablets in patients with pruritus due to uremia in China.**Methods** Patients diagnosed with pruritus due to uremia in the Hemodialysis Center of the Second People's Hospital of Neijiang City and West China Fourth Hospital of Sichuan University were divided into treatment group and control group by treatment region. Control group was given conventional treatment, while treatment group was treated with nafurafine tablets (2.5 μg , orally every night, once a day, for a course

of 3 months) on the basis of control group. The clinical efficacy, 5-D pruritus scale score, calcium and phosphorus metabolism indicators, blood urea nitrogen (BUN), parathyroid hormone level (PTH), $\beta 2$ -microglobulin ($\beta 2$ -MG), substance P (SP), interleukin-6 (IL-6), interleukin-31 (IL-31) and quality of life evaluation of the two groups were compared. And conducted a safety evaluation. **Results** A total of 120 patients were included, including 60 cases in control group and 60 cases in treatment group. After 3 months of treatment, the total effective rates of treatment group and control group were 95.00% (57 cases/60 cases) and 81.67% (49 cases/60 cases), respectively. The treatment group was significantly higher than control group ($P < 0.05$). After 3 months of treatment, the 5-D pruritus scale scores of treatment and control group were (5.81 ± 3.29) and (8.12 ± 3.22) points, respectively; the scores of the dermatology life quality index (DLQI) scale were (24.56 ± 2.87) and (21.23 ± 2.45) points, respectively; the blood calcium levels were (2.43 ± 0.43) and (2.65 ± 0.37) mmol, respectively; the blood phosphorus levels were (1.34 ± 0.26) and (1.50 ± 0.31) mmol, respectively; the BUN levels were (17.76 ± 3.87) and $(19.86 \pm 4.25) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; the PTH levels were (322.45 ± 76.54) and $(356.12 \pm 87.65) \text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; the levels of $\beta 2$ -MG were (14.56 ± 4.87) and $(18.12 \pm 5.45) \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively; the SP levels were (82.45 ± 18.76) and $(93.06 \pm 20.45) \text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; the levels of IL-6 were (7.56 ± 2.47) and $(10.12 \pm 2.45) \text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively; the levels of IL-31 were (52.45 ± 10.87) and $(58.11 \pm 12.45) \text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$, respectively. Compared with control group, the above indicators in treatment group showed statistically significant differences (all $P < 0.05$). The main adverse drug reactions in treatment group were nausea in 3 cases, insomnia in 3 cases, dizziness in 1 case and constipation in 2 cases, while those in control group were nausea in 2 cases, insomnia in 1 case, dizziness in 2 cases and constipation in 2 cases. The total incidence of adverse drug reactions in treatment and control group were 15.00% and 11.66%, respectively, and there was no statistically significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion** Nafurafine tablets can significantly improve the symptoms of skin pruritus, calcium and phosphorus metabolism disorders, renal function and inflammatory response in Chinese patients with uremia, enhance the quality of life, and has good safety.

Key words: nafurafine tablet; uremia; itchy skin; real-world research; validity; safety

尿毒症皮肤瘙痒是终末期肾病患者血液透析常见并发症。据报告,中国尿毒症皮肤瘙痒患病率为52%,其中26%的患者为轻度尿毒症皮肤瘙痒,22%为中度尿毒症皮肤瘙痒,8%为重度尿毒症皮肤瘙痒^[1]。其机制涉及毒素蓄积、钙磷代谢紊乱、神经病变、阿片受体失衡及免疫炎症,可导致睡眠障碍、焦虑抑郁及死亡率增加^[2-3]。抗组胺药、加巴喷丁、局部激素等传统治疗疗效有限且药物不良反应明显,部分患者症状难控制^[4]。纳呋拉啡作为一种高选择性 κ -阿片受体激动药,可以减轻顽固性尿毒症瘙痒的症状^[5]。然而,目前国内关于纳呋拉啡治疗尿毒症皮肤瘙痒的研究多单例报道或单中心研究,缺乏对长期用药安全性、多中心、大样本的真实世界数据支持。真实世界研究作为随机对照试验的重要补充,能够提供药物在日常临床实践中的实际使用效果和安全性数据。本研究通过多中心真实世界研究设计,旨在评估纳呋拉啡在中国尿毒症皮肤瘙痒患者中的有效性和安全性,为临床决策提供更全面的循证依据。

材料、对象与方法

1 病例选择

2024年1月至2024年12月以内江市第二人民医院和四川大学华西第四医院确诊的尿毒症皮肤瘙痒患者纳入为研究对象。本研究经内江市第二人民医院伦理委员会批准(伦理批号:2025RP-1104-14)。所有患者均签署知情同意书。

诊断与入选标准 符合《肾脏病学》^[6]和《中国临床皮肤病学》^[7]中关于尿毒症皮肤瘙痒相关的诊断标准。年龄 ≥ 18 岁,维持性血液透析 ≥ 3 个月,透析频次:每周2~4次,每次2~5 h。

排除标准 合并严重肝功能障碍(Child-Pugh C级)、恶性肿瘤和精神疾病者;近1个月内使用过其他抗瘙痒药物(如加巴喷丁、普瑞巴林)者;对纳呋拉啡或其辅料过敏者;妊娠或哺乳期女性。

2 药品与仪器

药品 盐酸纳呋拉啡口崩片,规格:每片2.5 μg ,

批号: B23H06C1, 批准文号: 国药准字 HJ20230091, 日本东丽株式会社生产。

仪器 AU680 全自动生化分析仪, 美国贝克曼库尔特有限公司产品; CL-2000 全自动化学发光免疫分析仪, 深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司产品。

3 分组与治疗方法

将患者按照治疗方法分为试验组和对照组。对照组接受常规治疗, 包括优化透析方案(高通量透析或血液透析滤过)、控制钙磷代谢(碳酸镧/司维拉姆)、局部激素及抗组胺药等。试验组在常规治疗基础上加用盐酸纳呋拉啡口服片治疗, 每次 2.5 μg , 每晚口服, 每日 1 次, 疗程 3 个月。

4 观察指标与疗效判定

瘙痒评分^[8] 于治疗前、治疗 3 个月后, 用 5-D 瘙痒量表评分评估瘙痒的严重程度, 量表包含瘙痒程度、持续时间、方向、残疾及分布范围 5 个项目, 分别用 1~5 分计分, 总分 25 分, 评分越高患者瘙痒越严重。

实验室指标 于治疗前、治疗 3 个月后, 用抽取患者空腹静脉血 6 mL, 以 3 000 $\text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 取血清, 冷藏备检。用全自动生化分析仪血清钙、磷含量、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、P 物质(substance P, SP)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-31(interleukin-31, IL-31)水平; 用全自动化学发光免疫分析仪测定甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)和 β_2 微球蛋白(beta-2 microglobulin, β_2 -MG)含量。

生活质量评价^[9] 于治疗前、治疗 3 个月后, 用皮肤病生活质量指数(dermatology life quality index, DLQI)量表评估患者生活质量, 量表涉及瘙痒、情绪、社交、运动、生活、治疗和工作 6 个方面, 共 10 个条目, 各条目采用 0~3 分计分, 总分 30 分, 评分越高患者生活质量越好。

临床疗效评价^[10] 治疗结束后, 根据患者临床症状、瘙痒评分评估临床疗效。临床症状消失, 5-D 瘙痒量表评分减分率 $\geq 95\%$ 为痊愈; 临床症状明显减轻, 5-D 瘙痒量表评分减分率为 70%~95% 为有效; 临床症状有所减轻, 5-D 瘙痒量表评分减分率为 30%~69% 为显效; 临床症状无变化, 5-D 瘙痒量表评分减分率 $< 30\%$ 为无效。5-D 瘙痒量表评分减分率 = (治疗前 5-D 瘙痒量表评分 - 治疗后 5-D 瘙痒量表评分) / 治疗前 5-D 瘙痒量表评分 $\times 100\%$ 。

安全性评价 治疗期间定期监测血常规、肝功能、肾功能、血常规、心电图、尿常规、便常规, 同时记

录药物不良反应, 包含恶心、失眠、头晕、便秘等。

5 统计学处理

用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较用独立样本 t 检验, 组内比较用配对样本 t 检验; 计数资料以率(%)表示, 比较用 χ^2 检验。

结 果

1 一般资料

本研究共纳入 120 例, 其中对照组 60 例, 试验组 60 例。2 组患者的性别、年龄、体质量、体质量指数、心率、收缩压、舒张压、平均透析龄、高血压肾病、糖尿病肾病、慢性肾炎、高磷血症比较, 在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 组间具有可比性, 见表 1。

2 2 组患者瘙痒及生活质量评分的比较

治疗 3 个月后, 试验组和对照组患者的 5-D 瘙痒量表评分均显著降低, 且试验组显著低于对照组(均 $P < 0.05$); 治疗 3 个月后, 2 组患者的 DLQI 评分均显著升高, 且试验组显著高于对照组(均 $P < 0.05$), 见表 2。

3 2 组患者钙磷代谢指标的比较

治疗 3 个月后, 试验组和对照组的血钙和血磷水平均显著降低, 且试验组均显著低于对照组(均 $P < 0.05$), 见表 3。

4 2 组患者肾功能相关指标的比较

治疗 3 个月后, 试验组和对照组患者的血清 BUN、PTH 和 β_2 -MG 水平均显著降低, 且试验组均显著低于对照组(均 $P < 0.05$), 见表 4。

表 1 2 组患者一般资料的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of general information in two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control ($n = 60$)	Treatment ($n = 60$)
Sex (male/female)	33/27	36/24
Age (year, $\bar{x} \pm s$)	58.20 $\pm$ 12.45	57.79 $\pm$ 12.65
Weight (kg, $\bar{x} \pm s$)	50.45 $\pm$ 10.72	51.23 $\pm$ 8.98
BMI ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$, $\bar{x} \pm s$)	21.20 $\pm$ 2.36	21.52 $\pm$ 2.64
HR (beat $\cdot \text{min}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	85.78 $\pm$ 5.36	86.42 $\pm$ 6.03
SBP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	138.74 $\pm$ 10.45	139.27 $\pm$ 9.55
DBP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	87.88 $\pm$ 6.14	88.03 $\pm$ 7.21
Dialysis age (year, $\bar{x} \pm s$)	4.23 $\pm$ 2.11	4.76 $\pm$ 2.05
HN (yes/no)	52/8	48/12
DN (yes/no)	21/39	23/37
Chronic Nephritis (yes/no)	32/28	35/25
Hyperphosphatemia (yes/no)	36/24	34/26

BMI: Body mass index; HR: Heart rate; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; HN: Hypertensive nephropathy; DN: Diabetic nephropathy; Control group: Received conventional treatment; Treatment group: On the basis of conventional treatment, nafurafine hydrochloride orally disintegrated tablets were added for treatment.

5 2组患者炎症因子指标的比较

治疗3个月后,试验组和对照组患者的血清SP、IL-6和IL-31水平均显著降低,且试验组均显著低于对照组(均 $P < 0.05$),见表5。

6 2组患者的临床疗效评价

治疗3个月后,试验组临床总有效率显著高于对照组($P < 0.05$),见表6。

7 安全性评价

试验组的主要药物不良反应分别为恶心3例、失眠3例、头晕1例、便秘2例,对照组为恶心2例、失眠1例、头晕2例、便秘2例。试验组和对照组的总药物不良反应发生率分别为15.00%和11.66%,在统计学

上差异无统计学意义($P > 0.05$)。2组均未见肝功能、肾功能、血常规、心电图、尿常规、便常规异常事件。

表6 2组临床疗效的比较($n, \%$)

Table 6 Comparison of clinical efficacy between two groups ($n, \%$)

Item	Control ($n = 60$)	Treatment ($n = 60$)
Cured	0	5 (8.33)
Markedly effective	16 (26.67)	28 (46.67)
Effective	33 (55.00)	24 (40.00)
Ineffective	11 (18.33)	3 (5.00)
Total effective	49 (81.67)	57 (95.00) *

Compared with control group, * $P < 0.05$.

表2 2组患者瘙痒及生活质量的比较(分, $\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of pruritus and quality of life between the two groups of patients (points, $\bar{x} \pm s$)

Item	Control ($n = 60$)		Treatment ($n = 60$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
5-D itching scale	18.90 $\pm$ 2.74	8.12 $\pm$ 3.22 *	19.47 $\pm$ 3.79	5.81 $\pm$ 3.29 * #
DLQI scale	18.23 $\pm$ 3.37	21.23 $\pm$ 2.45 *	17.87 $\pm$ 2.98	24.56 $\pm$ 2.87 * #

DLQI; Dermatology life quality index; Compared with before treatment in the same group, * $P < 0.05$; Compared with control group at the same time, # $P < 0.05$.

表3 2组患者钙磷代谢指标的比较($\text{mmol}, \bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of calcium and phosphorus metabolism indicators between the two groups ($\text{mmol}, \bar{x} \pm s$)

Item	Control ($n = 60$)		Treatment ($n = 60$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Blood calcium	3.23 $\pm$ 0.45	2.65 $\pm$ 0.37 *	3.17 $\pm$ 0.42	2.43 $\pm$ 0.43 * #
Blood phosphorus	2.36 $\pm$ 0.33	1.50 $\pm$ 0.31 *	2.40 $\pm$ 0.38	1.34 $\pm$ 0.26 * #

Compared with before treatment in the same group, * $P < 0.05$; Compared with control group at the same time, # $P < 0.05$.

表4 2组患者肾功能相关指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of renal function-related indicators between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control ($n = 60$)		Treatment ($n = 60$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
BUN ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	25.34 $\pm$ 5.12	19.86 $\pm$ 4.25 *	24.87 $\pm$ 4.98	17.76 $\pm$ 3.87 * #
PTH ($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$)	456.23 $\pm$ 102.45	356.12 $\pm$ 87.65 *	462.12 $\pm$ 98.76	322.45 $\pm$ 76.54 * #
β_2 -MG ($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	25.23 $\pm$ 6.12	18.12 $\pm$ 5.45 *	24.87 $\pm$ 5.98	14.56 $\pm$ 4.87 * #

BUN; Blood urea nitrogen; PTH; Parathyroid hormone; β_2 -MG; Beta-2 microglobulin; Compared with before treatment in the same group, * $P < 0.05$; Compared with control group, # $P < 0.05$.

表5 2组患者炎症因子指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of inflammatory factor indicators between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Item	Control ($n = 60$)		Treatment ($n = 60$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
SP (pg/mL)	125.34 $\pm$ 25.24	93.06 $\pm$ 20.45 *	128.76 $\pm$ 24.87	82.45 $\pm$ 18.76 * #
IL-6 (pg/mL)	15.23 $\pm$ 3.16	10.12 $\pm$ 2.45 *	14.87 $\pm$ 2.98	7.56 $\pm$ 2.47 * #
IL-31 (pg/mL)	85.23 $\pm$ 15.52	58.11 $\pm$ 12.45 *	82.76 $\pm$ 14.87	52.45 $\pm$ 10.87 * #

SP; Substance P; IL-6; Interleukin-6; IL-31; Interleukin-31; Compared with before treatment in the same group, * $P < 0.05$; Compared with control group at the same time, # $P < 0.05$.

讨 论

本研究显示,应用纳呋拉啡治疗的患者临床疗效更佳,瘙痒症状减轻程度优于常规治疗患者,证实纳呋拉啡在中国尿毒症皮肤瘙痒患者群体中具有显著且可靠的治疗优势。原因分析为纳呋拉啡是通过高选择性激活中枢和外周 κ -阿片受体,抑制瘙痒信号传导,从而有效减轻了患者的瘙痒症状。动物实验研究显示,选择性 κ -阿片受体激动剂可以减轻急性瘙痒小鼠瘙痒程度^[11]。有研究指出,尿毒症患者体内存在内源性阿片系统失衡: μ -阿片受体过度激活可促进组胺释放并增强瘙痒感知,而 κ -阿片受体激活则通过抑制脊髓背角神经元兴奋性,阻断瘙痒-搔抓恶性循环^[12-13]。

尿毒症瘙痒与钙磷代谢紊乱显著相关,高磷血症、血钙异常及 PTH 水平升高可刺激皮肤肥大细胞释放组胺、IL-6 等介质,同时促进钙盐在皮肤沉积引发微炎症状态^[14]。研究显示,与无瘙痒患者相比,慢性肾病相关性瘙痒患者血清中 IL-6、IL-31 水平升高,亦提示皮肤瘙痒患者体内存在炎症反应^[15-16]。此外,尿毒症患者肾对 β_2 -MG 的清除能力显著下降,导致 β_2 -MG 在体内蓄积,蓄积的 β_2 -MG 沉积于皮肤组织,引起皮肤细胞的损伤和炎症反应,进而刺激皮肤中的神经末梢,产生瘙痒感觉^[17]。本研究显示,应用纳呋拉啡治疗的患者钙磷代谢指标、肾功能指标以及微炎症状态指标均降低,提示纳呋拉啡可以改善尿毒症皮肤瘙痒相关的代谢紊乱、肾排泄功能及微炎症状态。原因考虑为,纳呋拉啡通过改善瘙痒症状间接减少患者因搔抓导致的皮肤屏障破坏及继发感染,降低炎症因子对钙磷代谢的刺激;另外, κ -阿片受体激活可能通过中枢调节影响甲状旁腺激素分泌节律,或通过外周作用抑制破骨细胞活性,从而协同控制钙磷平衡。一项动物研究表明, κ -阿片受体选择性激动剂可通过抑制 Toll 样受体 4/核因子 κ B (toll-like receptor 4/Nuclear factor kappa-B, TLR4/NF- κ B) 的激活,减少炎症因子的释放^[18]。由此我们推测,纳呋拉啡或许正是借此机制,在人体中抑制炎症信号通路激活,减少 IL-6 等炎症因子释放,减轻皮肤炎症,进而改善钙磷代谢紊乱,降低 β_2 -MG 蓄积对皮肤的损伤,从而有效缓解尿毒症皮肤瘙痒症状。

本研究显示,试验组生活质量评分显著高于对照组,提示纳呋拉啡可以改善尿毒症皮肤瘙痒患者生活质量。分析原因为,瘙痒的持续缓解减少了搔抓行为

及继发皮肤损伤,同时钙磷代谢及微炎症状态的改善进一步减轻了皮肤病变,从而全面提升了患者的生活质量。在安全性方面,纳呋拉啡组与传统治疗组的药物不良反应发生率在统计学上差异无统计学意义,这与其高 κ -阿片受体选择性密切相关,该药物对 μ 受体及 δ 受体影响极小,避免了传统阿片类药物常见的嗜睡、便秘、呼吸抑制等药物不良反应;同时,其代谢途径不依赖肾排泄,肾功能不全患者无需调整剂量,进一步降低了用药风险^[19]。

本研究提示:纳呋拉啡可显著改善中国尿毒症患者皮肤瘙痒症状及钙磷代谢紊乱、肾功能及炎症反应,提升生活质量,且安全性良好。血液透析治疗属于终生替代治疗,因其对中大分子毒素的清除能力有限,透析不能完全清除这些毒素,瘙痒容易反复出现。本研究仅随访时间仅 12 周,长期疗效需进一步验证。

参考文献:

- [1] LI M, JIANG P, ZHAO X, *et al.* Prevalence and influencing factors of pruritus in maintenance hemodialysis patients in China: A Meta-analysis, *BMC Nephrol*, 2025, 26(1):266.
- [2] MAKAR M, SMYTH B, BRENNAN F. Chronic kidney disease-associated pruritus: A review[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2021, 46(6):659-669.
- [3] VERDUZCO H A, SHIRAZIAN S. CKD-associated pruritus: New insights into diagnosis, pathogenesis, and management[J]. *Kidney Int Rep*, 2020, 5(9):1387-1402.
- [4] SCHERER J S, TU C, PISONI R L, *et al.* CKD-associated pruritus and clinical outcomes in nondialysis CKD[J]. *Kidney Med*, 2023, 6(1):100754.
- [5] ZHANG P, XIANG S, LIU B, *et al.* Randomized controlled trial of nalfurafine for refractory pruritus in hemodialysis patients[J]. *Ren Fail*, 2023, 45(1):2175590.
- [6] 王海燕. 肾脏病学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社, 1996: 1385.
- [7] 赵辨. 中国临床皮肤病学[M]. 南京:江苏科学技术出版社, 2010:32-33.
- [8] ELSAYED M M, ELGOHARY I E, ABDELHAMID H H S, *et al.* The effectiveness of sertraline in alleviating uremic pruritus in hemodialysis patients: A randomized clinical trial[J]. *BMC Nephrol*, 2023, 24(1):155.
- [9] AKL E M, EL-ERAKI J M, ELFALLAH A A, *et al.* Does indoxyl sulfate have a role in uremic pruritus: A laboratory and interventional study[J]. *J Cutan Med Surg*, 2024, 28(1):44-50.
- [10] ELMAN S, HYNAN L S, GABRIEL V, *et al.* The 5-D itch scale: A new measure of pruritus[J]. *BrJ Dermatol*, 2010, 162(3):587-593.
- [11] INAN S, DUN N J, COWAN A. Antipruritic effect of nalbuphine, a kappa opioid receptor agonist, in mice: A pan antipruritic[J]. *Molecules*, 2021, 26(18):5517.
- [12] ELMARIAH S, CHISOLM S, SCIASCIA T, *et al.* Modulation of the

- kappa and mu opioid axis for the treatment of chronic pruritus: A review of basic science and clinical implications[J]. *JAAD Int*, 2022,7; 156—163. 2022 - 04 - 20 [2025 - 08 - 18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35497636/>.
- [13] YANG H, PEI M, ZHAI J, *et al.* The efficacy and safety of kappa opioid receptor (KOR) agonists in patients with uraemic pruritus: A systematic review and network Meta - analysis[J]. *Clin Kidney J*, 2025,18(6):sfa131.
- [14] MOBUSHAR J A, HUSSAIN S M, AMJAD W, *et al.* Metabolomic analysis of uremic pruritus in patients on hemodialysis. *Cureus*, 2025,15,17(6):e86058.
- [15] ŚWIERCZYŃSKA K, KRAJEWSKI P K, NOWICKA - SUSZKO D, *et al.* The serum level of IL - 31 in patients with chronic kidney disease - associated pruritus: What can we expect *Toxins (Basel)*, 2022,14(3):197.
- [16] FENG H, WANG J, XIANG Y, *et al.* Effect of hemodialysis combined with hemodiafiltration on cardiac structure, function, and metabolic indicators in uremic patients [J]. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2025,86(5):1—15.
- [17] FU D, LIU H, ZHU J, *et al.* [D - Ala2, D - Leu5] Enkephalin inhibits TLR4/NF - κ B signaling pathway and protects rat brains against focal ischemia - reperfusion injury[J]. *Mediators inflamm*, 2021,6661620. 2021 - 02 - 12 [2025 - 08 - 18]. <https://ncbi.nlm.nih.gov/33628116/>.
- [18] NEGUS S S, ST ONGE C M, LEE Y K, *et al.* Effects of selective and mixed - action kappa and delta opioid receptor agonists on pain - related behavioral depression in mice [J]. *Molecules*, 2024,29(14):3331.
- [19] LI M, STEVENS D L, ARRIAGA M, *et al.* Characterization of a potential KOR/DOR dual agonist with no apparent abuse liability via a complementary structure - activity relationship study on nalfurafine analogues [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2022,13(24):3608—3628.

(收稿日期 2025 - 08 - 19)

· 科学文摘 ·

一项关于中高复发风险的可切除肝细胞癌患者围手术期卡马利珠单抗联合利伐沙尼与单独手术比较随机 2/3 期试验

引自:WANG Z, FAN J, ZHOU S, *et al.* Perioperative camrelizumab plus rivoceranib versus surgery alone in patients with resectable hepatocellular carcinoma at intermediate or high risk of recurrence (CARES - 009): A randomised phase 2/3 trial[J]. *Lancet*, 2025,406(10515):2089—2099.

本研究旨在评估中高复发风险的可切除肝细胞癌患者围手术期卡马利珠单抗联合利伐沙尼的疗效和安全性。本研究是一项多中心、开放标签、随机、2/3 期试验,共纳入中国 16 家医院的肝细胞癌患者,将符合中国癌症分期(CNLC) I b ~ III a 期,无 Vp4 门静脉肿瘤血栓形成(对应于巴塞罗那临床癌症肝癌 A 期,肿瘤 > 5 cm, B 期,或 C 期,没有 Vp4 受累或肝外转移)的患者随机分为接受围手术期治疗组和单独手术组(1:1),并根据 CNLC 分期和乙型肝炎病毒(HBV)感染状况进行分层。围手术期治疗组接受 2 个周期的卡雷珠单抗联合利伐沙尼辅助治疗,随后进行手术和卡雷单抗联合利伐沙尼辅助治疗。主要终点是无事件生存期(EFS)。2021 年 3 月 25 日至 2024 年 1 月 29 日,294 例患者(87% 男性;99% 汉族)被随机分配到围手术期治疗组($n = 148$)或单独手术组($n = 146$)。在中期分析中,中位随访时间为 21.3 个月,围手术期治疗组的中位 EFS 为 42.1 个月[95% 置信区间(CI) 23.2 ~ 不可估计(NE)],而单独手术组为 19.4 个月(14.9 ~ NE)(风险比 0.59,95% CI 0.41 ~ 0.85; $P = 0.0040$)。围手术期治疗组 53 名(38%)患者发生了 3 级或更严重的治疗相关不良事件,单独手术组没有患者发生。围手术期治疗组在新辅助治疗期间发生了 2 例与治疗相关的死亡:1 例是由于肝功能衰竭,经评估可能与治疗有关,另 1 例是由肝肾功能衰竭合并引起,因果关系不确定。与单独手术相比,在复发风险中等或较高的可切除肝细胞癌患者中,围手术期卡马利珠单抗联合利伐沙尼显著改善了 EFS。