

# 普瑞巴林辅助抗组胺类药物治疗尿毒症行维持性血液透析患者继发皮肤瘙痒的临床观察

鲁娟<sup>1\*</sup>,周小栋<sup>1#</sup>,谭伟<sup>2</sup>(1.湖北江汉油田总医院五七院区内一科,湖北潜江 433121;2.荆州市中心医院血透中心,湖北荆州 434020)

中图分类号 R459.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)05-0668-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.05.30

**摘要** 目的:观察普瑞巴林辅助抗组胺类药物治疗尿毒症行维持性血液透析患者继发皮肤瘙痒的临床疗效及安全性。方法:140例尿毒症行维持性血液透析继发皮肤瘙痒的患者,根据抽签法分为对照组和治疗组,各70例。对照组患者单用氯雷他定10 mg, qd, po;治疗组患者在对照组基础上加用普瑞巴林辅助治疗,于透析结束当晚口服75 mg,如未见明显缓解可每周加量75 mg,最大剂量为300 mg。两组患者均治疗3个月。比较两组患者临床疗效和治疗前后瘙痒VAG评分、改良Duo氏瘙痒评分、匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分及不良反应发生率。结果:治疗组患者临床总有效率(90.00%)明显高于对照组(71.43%),差异有统计学意义( $P<0.05$ );治疗组患者治疗后瘙痒VAG评分、改良Duo氏瘙痒评分和PSQI评分均明显低于对照组及治疗前,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:普瑞巴林辅助抗组胺类药物治疗尿毒症行维持性血液透析患者继发皮肤瘙痒可有效缓解瘙痒症状,提高患者睡眠质量,且不增加不良反应发生风险。

**关键词** 普瑞巴林;抗组胺类药物;尿毒症;维持性血液透析;皮肤瘙痒

## Clinical Observation of Pregabalin Assisting Anti-histamine Drugs in the Treatment of Secondary Skin Pruritus in Uremic Patients Underwent Maintenance Hemodialysis

LU Juan<sup>1</sup>, ZHOU Xiaodong<sup>1</sup>, TAN Wei<sup>2</sup> (1. First Dept. of Internal Medicine, Wuqi Branch, Hubei Jiangnan Oil Field General Hospital, Hubei Qianjiang 433121, China; 2. Hemodialysis Center, Jingzhou Central Hospital, Hubei Jingzhou 434020, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy and safety of pregabalin assisting anti-histamine drugs in the treatment of secondary skin pruritus in uremic patients underwent maintenance hemodialysis. METHODS: 140 uremic patients with secondary skin pruritus underwent maintenance hemodialysis were randomly divided into control group and treatment group, with 70 cases in each group. Control group was given loratadine orally, 10 mg, qd. Treatment group was additionally given pregabalin on the basis of control group, 75 mg, po, at night of hemodialysis end, increasing by 75 mg every week if no obvious relief was found, maximal dose of 300 mg. Both group received 3 months of treatment. Clinical efficacy, VAG itching score, modified Duo score, PSQI score before and after treatment and the incidence of ADR were compared between 2 groups. RESULTS: Total effective rate of treatment group (90.00%) was significantly higher than that of control group (71.43%), with statistical significance ( $P<0.05$ ); VAG itching score, modified Duo score and PSQI score of treatment group after treatment were significantly lower than control group and before treatment, with statistical significance ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of ADR between 2 groups ( $P>0.05$ ). CONCLUSIONS: Pregabalin assisting anti-histamine drugs in the treatment of secondary skin pruritus in uremic patients with maintenance hemodialysis can efficiently relieve the itching symptoms, improve sleep quality, and not increase the risk of ADR.

**KEYWORDS** Pregabalin; Anti-histamine drugs; Uremia; Maintenance hemodialysis; Skin pruritus

om peripheral blood mononuclear cell culture supernatants derived from HCV-HIV co-infected hemophilic patients with undetectable HCV viraemia[J]. *Haemophilia*, 2003,9(5):598.

[9] 黄雁翔,陈新月,马丽娜,等.慢性丙型肝炎抗病毒治疗患者甲状腺功能异常及其影响因素[J].中华肝脏病杂志,2012,20(3):216.

[10] 中华医学会内分泌学分会《中国甲状腺疾病诊治指南》

\* 主管护师。研究方向:血液净化。电话:0728-6564205。E-mail:372510288@qq.com

# 通信作者:主治医师。研究方向:血液净化。电话:0728-6564205。E-mail:869195836@qq.com

编写组.中国甲状腺疾病诊治指南:甲状腺炎[J].中华内科杂志,2008,47(9):784.

[11] 刘亚洲,孟庆华.丙型肝炎病毒相关甲状腺功能障碍发病机制与临床治疗研究进展[J].中华临床感染病杂志,2014,7(3):271.

[12] 周永林,赵金扣.高碘与甲状腺疾病[J].江苏预防医学,2010,21(6):68.

[13] 马会乐,郭章林,邱国华,等.聚乙二醇化干扰素- $\alpha$ 2a治疗慢性丙型肝炎并发甲状腺疾病患者的临床疗效观察[J].中华肝脏病杂志:电子版,2013,5(2):39.

(收稿日期:2015-07-15 修回日期:2015-12-30)

(编辑:黄欢)

皮肤瘙痒是尿毒症行维持性血液透析患者最为常见的并发症类型之一。流行病学研究显示,约15%~30%的维持性血液透析患者合并重度皮肤瘙痒,严重影响其生活质量<sup>[1]</sup>。同时,长期随访报道显示,继发皮肤瘙痒血液透析患者的死亡风险较未继发皮肤瘙痒者增加了20%~25%<sup>[2]</sup>。目前,临床治疗尿毒症行维持性血液透析患者继发皮肤瘙痒常规采用抗组胺药物<sup>[3]</sup>,但该方法的近、远期疗效不佳,无法有效缓解瘙痒症状。因此,如何有效缓解尿毒症行维持性血液透析患者继发皮肤瘙痒症状、改善其生活质量已成为医学界关注的热点和难点。本研究以我院近年来收治的尿毒症行维持性血液透析继发皮肤瘙痒患者共140例作为研究对象,分别给予抗组胺类药物单用和在此基础上加用普瑞巴林辅助治疗,比较两组患者临床疗效、治疗前后瘙痒VAG评分、改良Duo氏瘙痒评分、匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分及不良反应发生率的差异,探讨普瑞巴林辅助抗组胺类药物治疗尿毒症行维持性血液透析患者继发皮肤瘙痒的临床效果及安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入标准与排除标准

纳入标准:(1)符合《肾脏病学》(第3版)尿毒症诊断标准<sup>[4]</sup>,且血液透析时间>3个月的患者;(2)皮肤瘙痒持续时间>3个月,伴有全身皮肤其他病变;(3)外用药物、物理疗法、血液灌流及高通量透析等对皮肤瘙痒治疗无效。

排除标准:(1)原发性皮肤疾病患者;(2)代谢性疾病患者;(3)肝功能异常者;(4)药物过敏者;(5)急性胰腺炎患者;(6)临床资料不全者。

### 1.2 研究对象

选取我院2012年1月—2013年12月收治的尿毒症行维持性血液透析继发皮肤瘙痒患者共140例,采用抽签法分为对照组和治疗组,各70例。其中,对照组男性21例,女性49例;年龄46~72岁,平均年龄(53.45±9.78)岁;透析时间3~9年;平均病程(4.83±1.50)年;平均体质指数(24.87±1.30)kg/m<sup>2</sup>;平均血清白蛋白(36.10±3.52)g/L,平均胆固醇(2.05±0.57)mmol/L,平均甲状旁腺素(197.33±27.15)μg/L。治疗组男性20例,女性50例;年龄44~72岁,平均年龄(53.20±9.71)岁;透析时间2~9年;平均病程(4.91±1.53)年;平均体质指数(24.94±1.32)kg/m<sup>2</sup>;平均血清白蛋白(36.19±3.55)g/L,平均胆固醇(2.11±0.62)mmol/L,平均甲状旁腺素(197.45±27.22)μg/L。两组患者一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核批准,患者或其家属均知情同意并签署知情同意书。

### 1.3 治疗方法

对照组患者单用氯雷他定片(商品名:开瑞坦,上海先灵葆雅制药有限公司,批准文号:国药准字H10970410,规格:10mg)10mg,qd,po。治疗组患者在对照组基础上加用普瑞巴林胶囊(商品名:乐瑞卡,英国Pfizer Limited,注册证号:国药准字J20100102,规格:75mg)辅助治疗,于透析结束当晚口服75mg,如未见明显缓解可每周加量75mg,最大剂量为300mg。两组患者均治疗3个月。

### 1.4 观察指标

1.4.1 皮肤瘙痒VAG评分 包括瘙痒程度(4分)、瘙痒部位(2分)与瘙痒频率(3分),分值越高提示瘙痒程度越严重<sup>[5]</sup>。

1.4.2 改良Duo氏瘙痒评分 包括瘙痒程度(5分)、瘙痒部位(3分)、瘙痒频率(4分)及对睡眠的干扰(3分),分值越高提示瘙痒程度越严重<sup>[5]</sup>。

1.4.3 睡眠质量 采用PSQI评分,包括睡眠质量、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,分值0~21分,分值越高提示睡眠质量越差<sup>[5]</sup>。

1.4.4 安全性评价 记录患者不良反应(包括头晕、口干、嗜睡等)发生例数,计算不良反应发生率。

### 1.5 疗效判定标准<sup>[6]</sup>

采用视觉模拟(VAS)评分法进行疗效判定,即选取长10cm的游动标尺,其中0表示无瘙痒感觉,10表示瘙痒感觉难以忍受,分值为0~10分,测评时由患者根据自我感受标出瘙痒程度评分。疗效判断:(1)显效:VAS评分≤2分或减少≥5分;(2)有效:VAS评分减少2~4分;(3)无效:VAS评分减少≤1分或增加。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

### 1.6 统计学方法

采用Epidata 3.1和SPSS 16.0软件对数据进行统计学处理。计量资料以 $\bar{x}±s$ 表示,采用 $t$ 检验;计数资料以%表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,治疗组患者总有效率为90.00%,对照组为71.43%,治疗组临床疗效明显优于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者临床疗效比较见表1。

表1 两组患者临床疗效比较(例)

Tab 1 Comparison of clinical efficacies between 2 group (case)

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率,%
对照组	70	18	32	20	71.43
治疗组	70	24	39	7	90.00*

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

Note: vs. control group, \* $P<0.05$

### 2.2 两组患者治疗前后瘙痒VAG评分和改良Duo氏瘙痒评分比较

与治疗前比较,两组患者治疗后瘙痒VAG评分和改良Duo氏瘙痒评分均明显降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后,治疗组患者瘙痒VAG评分和改良Duo氏瘙痒评分均明显低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者治疗前后瘙痒VAG评分和改良Duo氏瘙痒评分比较见表2。

表2 两组患者治疗前后瘙痒VAG评分和改良Duo氏瘙痒评分比较(分, $\bar{x}±s$ )

Tab 2 Comparison of VAG itching score and modified Duo score between 2 groups before and after treatment(score,  $\bar{x}±s$ )

组别	<i>n</i>	瘙痒VAG评分		改良Duo氏瘙痒评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	70	8.67±2.67	5.08±1.83*	31.44±7.40	22.95±4.69*
治疗组	70	8.75±2.60	2.60±0.91* <sup>Δ</sup>	31.20±7.33	10.30±2.85* <sup>Δ</sup>

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,<sup>Δ</sup> $P<0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P<0.05$ ; vs. control group, <sup>Δ</sup> $P<0.05$

### 2.3 两组患者治疗前后PSQI评分比较

对照组患者治疗前后PSQI评分分别为(15.47±3.13)分和

(9.79 ± 2.34)分;治疗组患者治疗前后 PSQI 评分分别为(15.55 ± 3.08)分和(5.10 ± 1.21)分。两组患者组内治疗前后比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后,治疗组患者 PSQI 评分明显低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

## 2.4 两组患者不良反应发生率比较

治疗期间,对照组患者不良反应发生率为 4.29%,治疗组为 7.14%,组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组患者不良反应发生率比较见表 3。

表 3 两组患者不良反应发生率比较(例)

Tab 3 Comparison of the incidence of ADR between 2 groups(case)

组别	n	头晕	口干	嗜睡	不良反应发生率, %
对照组	70	2	1	0	4.29
治疗组	70	1	0	4	7.14

## 3 讨论

目前,国内外学者对维持性血液透析患者继发皮肤瘙痒的发生机制尚未完全阐明,大部分研究认为,血清组胺和皮肤游离钙水平异常增高、内源性阿片类物质、继发性甲状旁腺功能亢进、中分子物质滞留性周围神经病变及局部炎症反应是其重要致病因素<sup>[7-9]</sup>。已有研究显示,皮肤角质形成细胞通过分泌内源性致痒物质,刺激肥大细胞释放组胺或直接作用于无髓鞘 C 型纤维末梢形成神经冲动,于丘脑与下丘脑间建立网状传递系统,进而到达躯体感觉皮质,最终引起患者强烈挠抓皮肤的欲望<sup>[9]</sup>。氯雷他定是临床最为常用的抗组胺类药物之一,可选择性作用于外周 H<sub>1</sub> 受体,发挥降低血清组胺水平的作用。但大量临床研究证实,氯雷他定单纯应用在缓解维持性血液透析患者继发皮肤瘙痒症状方面效果不佳,无法有效提高患者生活质量<sup>[10]</sup>。

普瑞巴林是一种  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)结构类似物,目前被广泛用于部分发作癫痫的辅助治疗。其可作用于突触后背角神经元电压依赖性钙离子通道,通过抑制损伤神经异常放电而发挥神经镇痛效果<sup>[11]</sup>。而皮肤瘙痒与疼痛传导机制相同,即皮肤感受器接受刺激后形成神经冲动,经无髓鞘 C 纤维、对侧脊髓丘脑束、丘脑与下丘脑间网状结构,最终到达大脑皮质同一中枢部位并形成兴奋。已有研究显示,约 75%~80% 的尿毒症患者合并周围神经病变,机体对于外界刺激感知阈值明显降低,这可能是导致其发生皮肤瘙痒的重要原因之一<sup>[12]</sup>。故笔者认为,普瑞巴林用于尿毒症行维持性血液透析患者继发皮肤瘙痒的治疗机制与神经疼痛缓解机制相似,即通过自身与神经递质 GABA 相似结构,竞争性抑制突触后膜电压依赖性钙通道,拮抗病变神经异常放电现象;同时,其在调节周围神经异常感觉处理加工方面的作用亦被证实<sup>[13]</sup>。药动学研究显示,普瑞巴林口服进入人体后达到血药峰浓度仅需 1 h,无血浆蛋白结合特性,口服生物利用度超过 90%<sup>[14]</sup>。

本研究结果中,治疗组患者临床疗效明显优于对照组,治疗后瘙痒 VAS 评分和改良 Duo 氏瘙痒评分均明显低于对照组及治疗前,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示普瑞巴林辅助治疗尿毒症行维持性血液透析患者继发皮肤瘙痒在降低发作频率、缓解挠抓程度及缩小瘙痒范围方面优势明显。治疗组患者治疗后 PSQI 评分明显低于对照组及治疗前,差异有统计学

意义( $P < 0.05$ ),说明尿毒症行维持性血液透析继发皮肤瘙痒患者应用普瑞巴林有助于缩短入睡时间和提高睡眠效率,从而达到改善睡眠质量的作用。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),说明加用普瑞巴林并未引起继发皮肤瘙痒尿毒症患者不良反应风险及程度的增加,其安全性符合临床要求。

综上所述,普瑞巴林辅助抗组胺类药物辅助治疗尿毒症行维持性血液透析患者继发皮肤瘙痒可有效缓解瘙痒症状、提高睡眠质量,且不增加不良反应发生风险。但鉴于入选样本量少、随访时间短及单中心等因素制约,所得结论还有待进一步更大规模临床研究证实。

## 参考文献

- [1] 戎昱,叶朝阳,马熠熠,等.高通量血液透析与常规血液透析联合血液透析滤过的临床疗效比较[J].临床肾脏病杂志,2013,12(2):56.
- [2] 董晓辉,吕希峰,徐岩,等.加巴喷丁治疗血液透析患者皮肤瘙痒并改善睡眠质量的临床研究[J].中华全科医师杂志,2011,10(6):425.
- [3] 李华,吴扬,位红兰,等.加巴喷丁治疗维持性血液透析患者皮肤瘙痒的疗效和安全性[J].中国新药与临床杂志,2015,34(7):541.
- [4] 王海燕.肾脏病学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2008:936-939.
- [5] 李峥峻,杨定平.高通量血液透析联合加巴喷丁治疗终末期肾病并发皮肤瘙痒症的临床疗效研究[J].检验医学与临床,2015,12(4):449.
- [6] 周兰.联机血液透析滤过与血液灌流治疗尿毒症皮肤瘙痒的临床疗效观察[J].江苏医药,2011,37(23):2849.
- [7] 张建朋,胡青,林京莲,等.口服加巴喷丁与血液透析联合血液灌流治疗血透皮肤瘙痒的疗效对比分析[J].中国中西医结合肾病杂志,2014,15(2):168.
- [8] 薄天慧,高秀,赵伟援.高通量血液透析联合血液灌流对维持性血液透析患者皮肤瘙痒症的影响[J].北京医学,2013,35(7):533.
- [9] 胡小红,陈揭剑,梅长林.尿毒症瘙痒症发病机制与治疗新进展[J].中华肾脏病杂志,2013,29(11):866.
- [10] 张南,廖文慧,曾锐,等.维持性血液透析患者炎症状态与瘙痒的关系[J].中国血液净化,2012,11(8):429.
- [11] 谢菡,陆丽娟.普瑞巴林治疗神经病理性疼痛的研究进展[J].临床麻醉学杂志,2012,28(1):93.
- [12] 李杰,燕玮,王晓天.普瑞巴林在带状疱疹后神经痛中的应用[J].实用药物与临床,2011,14(4):340.
- [13] 王梅芳,王雪松,赵一栋,等.普瑞巴林联合曲马多在老年患者带状疱疹后遗神经痛的临床研究[J].临床麻醉学杂志,2012,28(11):1095.
- [14] 乔丽,李菲,田蓉.普瑞巴林联合伐昔洛韦治疗带状疱疹的临床研究[J].中国医药,2013,8(4):543.

(收稿日期:2015-09-15 修回日期:2015-11-23)

(编辑:胡晓霖)