



κ阿片受体激动剂治疗尿毒症瘙痒临床研究进展*

杨美¹, 李育霏², 杨钦博², 苏白海^{2Δ}

1. 四川大学华西医院 全科医学中心(成都 610041); 2. 四川大学华西医院 肾脏内科/肾脏病研究所(成都 610041)

【摘要】 尿毒症瘙痒是慢性肾脏病患者的严重并发症, 发病率高, 可导致患者出现抑郁情绪或睡眠障碍, 严重影响患者生活质量和社会关系。近年来, 越来越多的研究发现纳呋拉啡、Difelikefalin及纳布啡等κ阿片受体激动剂可显著减轻顽固性尿毒症瘙痒的症状, 具有良好的安全性及有效性。本文简要概述了尿毒症瘙痒的流行病学、发病机制、临床症状及治疗策略, 并详细阐述κ阿片受体激动剂纳呋拉啡、Difelikefalin及纳布啡等治疗尿毒症瘙痒临床研究进展。

【关键词】 尿毒症瘙痒 κ阿片受体激动剂 纳呋拉啡 纳布啡

Clinical Research Progress on Using κ-Opioid Receptor Agonists to Treat Uremic Pruritus YANG Mei¹, LI Yufei², YANG Qinbo², SU Baihai^{2Δ}. 1. General Practice Medical Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041; 2. Department of Nephrology/Kidney Research Institute, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041

Δ Corresponding author, E-mail: subaihai@scu.edu.cn

【Abstract】 Uremic pruritus, a severe complication in patients with chronic kidney disease, is associated with a high prevalence. It can cause depression and sleep disorders, and seriously affect the quality of life and the social relations of patients. Recently, there is growing evidence showing that κ-opioid receptor agonists, including nalfurafine, difelikefalin, and nalbuphine, can effectively and safely reduce itching symptoms in patients with refractory uremic pruritus. Herein, we reviewed the epidemiology, pathogenesis, clinical symptoms, and treatment strategies of uremic pruritus, and summarized in detail the progress in clinical research on the use of κ-opioid receptor agonists, including nalfurafine, difelikefalin, and nalbuphine, in the management of patients with uremic pruritus.

【Key words】 Uremic pruritus κ-opioid receptor agonists Nalfurafine Nalbuphine

尿毒症瘙痒, 也称为慢性肾脏病相关性瘙痒(chronic kidney disease-associated pruritus, CKD-aP), 是慢性肾脏病及终末期肾病患者常见且令人困扰的并发症之一, 以全身或局部不同程度皮肤瘙痒为主要临床表现。CKD-aP发病率高, 难以根治, 可导致患者出现抑郁情绪或睡眠障碍, 严重影响患者生活质量和社会关系^[1]。目前, CKD-aP的病理生理机制尚不明确。随着尿毒症患者瘙痒强度加重, 其心血管疾病及死亡风险也明显增加^[2], 并且持续抓挠皮肤可出现细菌感染等继发性皮肤变化。近年来, 越来越多的研究发现κ阿片受体激动剂可显著减轻顽固性尿毒症患者瘙痒症状, 具有良好的安全性及有效性。因此, 本文对CKD-aP的流行病学、发病机制、临床症状及治疗策略进行了简要概述, 并详细阐述κ阿片受体激动剂治疗CKD-aP临床研究进展。

1 尿毒症瘙痒概述

1.1 尿毒症瘙痒的流行病学、发病机制及危害

CKD-aP的患病率在不同研究中并不一致, 具有明显

的地区差异性, 并且与患者肾功能恶化程度相关。2023年一项多中心调查研究显示, 51%的血液透析患者受到CKD-aP的困扰, 然而仅有9%的CKD-aP患者得到了专业治疗^[3]。2012-2015年间的维持性血液透析患者中, 中重度以上CKD-aP患者占尿毒症患者的26%~48%, 但极重度CKD-aP患者的比例从1996年的28%降至2015年的18%^[4]。此外, 在362例中国腹膜透析患者的研究中, 轻度至中度瘙痒的患病率为52.5%, 而重度瘙痒的患病率为12.7%^[5]。2019年, 慢性肾脏病预后与实践模式研究发现, 在非透析依赖的慢性肾脏病3~5期患者中, 中度至极重度CKD-aP的患病率为24%^[6]。

CKD-aP的发病可能涉及尿毒症毒素蓄积、免疫系统失衡、内源性阿片系统失调及周围神经病变等多种因素^[1]。例如, 许多研究发现CKD-aP患者血清C反应蛋白、白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-2和IL-31水平显著升高, 且伴随嗜酸性粒细胞、肥大细胞和组胺水平的变化, 提示CKD-aP体内存在全身性微炎症状态^[7-9]。此外, CKD-aP与患者中枢μ-阿片受体过度表达及外周κ阿片受体表达下降有关^[10-11]。

CKD-aP临床症状的严重程度和空间分布存在显著的个体差异, 其强度可以从局部的轻微不适到全身广泛、

* 国家自然科学基金(No.82300848)资助

Δ 通信作者, E-mail: subaihai@scu.edu.cn

出版日期: 2024-07-20

持续的瘙痒令人不安,犹如梦魇般地困扰着患者^[1]。除瘙痒本身给患者带来的折磨,搔抓引起的皮肤损伤也给患者带来了外观上的打击。CKD-aP严重影响患者的睡眠及社交,降低患者的生活质量,增加患者发生抑郁的风险^[12]。更重要的是,CKD-aP被证实是长期血液透析患者死亡的独立预测因子,显著增加透析患者心血管疾病及皮肤感染发生的风险^[13]。

1.2 尿毒症瘙痒的评估量表

CKD-aP的症状评估主要通过量表进行,常用的量表包括:视觉模拟量表(visual analog scale, VAS)、数字评分量表(numeric rating scale, NRS)及言语评价量表(verbal rating scale, VRS)^[1]。具体来说, VAS使用一条长度为10 cm水平线评估瘙痒程度,最左边代表没有瘙痒,最右边代表最严重的瘙痒。NRS则利用从0到10的数值对瘙痒严重程度进行分级。VRS则是将瘙痒严重程度分为无、低、中、重四种等级。PHAN等^[14]的研究发现,以上3种量表对瘙痒程度的评估具有相似的重复性及可靠性。此外,5-D瘙痒量表(5个维度包括:程度、持续时间、方向、残疾和分布)不仅可评估瘙痒的严重程度,还可评估瘙痒的持续时间、瘙痒的模式及其对生活质量的影晌^[15]。

1.3 尿毒症瘙痒的传统治疗

CKD-aP仍是慢性肾脏病患者治疗中的难题。现有的治疗策略主要包括:①皮肤保湿;②调整透析处方增加尿毒症毒素清除;③抗过敏治疗;④加巴喷丁或普瑞巴林改善外周神经病变等^[1]。近年来研究发现,对于传统治疗无效或无法耐受传统治疗的CKD-aP患者,κ阿片受体激动剂可能进一步减轻患者瘙痒症状。因此,下文将详细讨论κ阿片受体激动剂治疗CKD-aP临床研究进展。

2 κ阿片受体激动剂治疗尿毒症瘙痒临床研究进展

如上所述,阿片受体在CKD-aP的发生中起重要作用。相较于无瘙痒的维持性血液透析患者,伴有CKD-aP的血液透析患者皮肤中κ阿片受体表达显著降低,且κ阿片受体表达水平与患者瘙痒程度负相关^[16]。临床前研究发现,纳布啡及ZYKR1等κ阿片受体激动剂可显著减轻实验动物瘙痒程度^[17-18]。此外,纳布啡还可减少尿毒症瘙痒小鼠皮肤组织中炎症细胞浸润,增加抗炎因子IL-10水平^[19],表明κ阿片受体激动剂在尿毒症瘙痒的治疗中具有潜在价值。目前,临床常用的κ阿片受体激动剂主要包括纳呋拉啡、Difelikefalin及纳布啡。

2.1 纳呋拉啡

纳呋拉啡是一种由日本东丽公司生产的选择性κ阿

片受体激动剂,于2009年上市,主要适用于常规治疗无效的CKD-aP患者^[20]。在早期的一项Ⅲ期随机对照试验中,KUMAGAI等^[21]纳入377例合并有顽固性CKD-aP(对抗组胺药或抗过敏药物等常规治疗无效)的维持性透析患者,按1:1:1比例将受试者随机分配为5 μg纳呋拉啡、2.5 μg纳呋拉啡或安慰剂3组,治疗持续14 d。结果发现,相较于安慰剂,口服5 μg及2.5 μg纳呋拉啡均可显著减轻透析患者CKD-aP症状(VAS评分显著下降),且安全性良好。3组患者药物不良反应发生率分别为35.1%、25.0%及16.2%。服用纳呋拉啡后最常见的副作用为失眠。随后,KUMAGAI等^[22]继续评估145例血液透析患者口服5 μg纳呋拉啡治疗CKD-aP 1年的有效性及安全性。结果显示,在口服纳呋拉啡2周和52周后,患者瘙痒的VAS评分平均值从试验开始前的75.2 mm显著降至50.9 mm和30.9 mm,提示纳呋拉啡对尿毒症瘙痒具有长效的抑制作用。该研究同时发现纳呋拉啡后最常见的副作用为失眠(19.4%)、便秘(7.1%)及血清催乳素水平升高(3.3%),但患者长期服用纳呋拉啡不会引起明显的药物依赖。最近,为评估纳呋拉啡在中国顽固性CKD-aP患者中的有效性和安全性,浙江大学陈江华教授等在22家医院进行了Ⅲ期多中心桥接研究^[23]。该研究将141例患者按2:2:1比例随机分配为5 μg、2.5 μg纳呋拉啡或安慰剂3组,治疗持续14 d,研究主要终点是治疗前后VSA的下降水平,并以平均VAS下降大于4.13 mm作为本研究的预定成功标准。口服5 μg纳呋拉啡组患者的平均VAS下降值比安慰剂组患者高11.37 mm($P=0.041$),而口服2.5 μg纳呋拉啡组患者的平均VAS较安慰剂组患者下降8.81 mm($P=0.110$)。两组患者与安慰剂组患者平均VAS差异均大于4.13 mm,表明口服纳呋拉啡可显著减轻中国尿毒症患者的瘙痒症状。在该研究中,纳呋拉啡最常见的药物不良反应是失眠,盐酸纳呋拉啡在5 μg组、2.5 μg组及安慰剂组患者中失眠的发生率分别为22.8%(13/57)、14.0%(8/57)及14.8%(4/27)。此外,在一项纳入3762例伴有顽固性瘙痒症的血液透析患者的上市后评价研究中^[24],84.95%(2167/2551)受试者在接受2.5 μg纳呋拉啡治疗后瘙痒VAS评分和Shiratori氏瘙痒严重程度评分显著下降,即瘙痒症状显著改善。纳呋拉啡最常见的药物不良反应是失眠(3.38%)、便秘(0.90%)、嗜睡(0.85%)、头晕(0.61%)和恶心(0.35%),且没有患者对纳呋拉啡产生依赖。可见在真实世界研究中,口服纳呋拉啡对于血液透析患者的顽固性瘙痒治疗仍然是安全且有效的。

2.2 Difelikefalin

Difelikefalin是一种选择性外周型κ阿片受体激动剂,

于2021年被美国FDA批准用于治疗合并有CKD-aP的维持性血液透析患者^[11, 25]。在美国早期进行的一项关于该药的双盲、安慰剂随机对照研究中, 174例伴有中-重度CKD-aP的维持性血液透析患者被随机分配至安慰剂组、0.5 μg/kg Difelikefalin组、1.0 μg/kg Difelikefalin组以及1.5 μg/kg Difelikefalin组^[26]。试验组患者在每周3次的血液透析后静脉注射相应剂量Difelikefalin, 治疗持续8周。结果显示, 相较于安慰剂组患者, 接受任意一种剂量Difelikefalin的血液透析患者在第8周时WI-NRS(Worst Itching Intensity Numerical Rating Scale)评分较基线水平下降更大, 即0.5 μg/kg Difelikefalin可显著改善血液透析患者CKD-aP症状。同样地, NARITA等^[27]在日本94个透析中心进行了一项为期8周的随机双盲安慰剂对照研究, 以评估Difelikefalin用于治疗合并中度至重度CKD-aP的血液透析患者的安全性及有效性。该研究纳入的247例受试者被随机分配至0.25 μg/kg、0.5 μg/kg、1.0 μg/kg Difelikefalin或安慰剂4组, 主要研究终点为第8周时WI-NRS评分较基线水平的变化。研究结果显示, 与接受安慰剂的对照组患者相比, 接受0.5 μg/kg或1.0 μg/kg Difelikefalin的血液透析患者在第8周时瘙痒程度更低。此外Difelikefalin的口服制剂也被用于临床^[28]。TOPF等^[29]将WI-NRS改善≥3分定义为瘙痒症状改善, 在汇总Difelikefalin相关的随机对照研究数据后发现, Difelikefalin组患者较安慰剂组患者瘙痒症状缓解的比例更高(51.1% vs. 35.2%)。在根据年龄、性别、抗瘙痒药物、加巴喷丁或普瑞巴林使用进行亚组分析后, Difelikefalin对瘙痒的治疗效果与患者年龄、性别、抗瘙痒药物、加巴喷丁或普瑞巴林的使用均不相关。

安全性方面, Difelikefalin的副作用主要包括腹泻、头晕和呕吐^[30]。与芬太尼、吗啡等其他阿片类药物相比, Difelikefalin具有亲水性质, 不易通过血脑屏障, 对中枢神经系统的影响较小, 不会引起呼吸抑制或镇静效果。此外, SPENCER等^[31]发现在维持性血液透析患者中突然中断Difelikefalin治疗并不会引起身体戒断症状或体征。

2.3 纳布啡

纳布啡是一种阿片受体混合激动-拮抗剂, 主要通过激动κ阿片受体、拮抗μ阿片受体发挥药理作用, 近年来已被评估用于CKD-aP治疗^[32]。在美国一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验中, 373例患有中度或重度尿毒症瘙痒的维持性血液透析患者被1:1:1随机分配至纳布啡60 mg、纳布啡120 mg以及安慰剂组, 并以NRS评估患者瘙痒严重程度^[33]。研究发现, 120 mg纳布啡在8周内可显著减轻瘙痒症状, 而60 mg纳布啡与安慰剂在瘙痒

缓解方面无显著差异。此外, 120 mg纳布啡、60 mg纳布啡及安慰剂3组患者严重不良事件发生率分别为6.7%、12.7%及15.4%。

综上所述, 多项研究均表明κ阿片受体激动剂可有效改善CKD-aP患者的症状, 疗效优于传统的药物治疗, 在安全性方面无显著的严重不良反应。在临床实践中, 因Difelikefalin具有不易通过血脑屏障、对中枢神经系统的影响较小的优势, 我们可以优先选择Difelikefalin治疗伴有长期失眠或精神状态不佳的CKD-aP患者。

3 展望

尿毒症瘙痒是慢性肾脏病尤其是维持性血液透析患者的严重并发症。临床研究表明, κ阿片受体激动剂可显著改善尿毒症患者的瘙痒程度, 且不会引起严重的药物副作用及药物依赖, 在尿毒症瘙痒的治疗中具有重要价值。在未来, 还需要更多高质量的随机对照研究验证κ阿片受体激动剂对尿毒症瘙痒患者生活质量及远期生存预后的影响, 并对比不同κ阿片受体激动剂之间的差异。

* * *

作者贡献声明 杨美负责论文构思和初稿写作, 李育需负责经费获取、监督指导和审读与编辑写作, 杨钦博负责监督指导和审读与编辑写作, 苏白海负责论文构思、监督指导和审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊, 且对将要发表的本刊进行最终定稿, 并同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution YANG Mei is responsible for conceptualization and writing--original draft. LI Yupei is responsible for funding acquisition, supervision, and writing--review and editing. YANG Qinbo is responsible for supervision and writing--review and editing. SU Baihai is responsible for conceptualization, supervision, and writing--review and editing. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Declaration of Conflicting Interests All authors declare no competing interests.

参 考 文 献

- VERDUZCO H A, SHIRAZIAN S. CKD-associated pruritus: new insights into diagnosis, pathogenesis, and management. *Kidney Int Rep*, 2020, 5(9): 1387-1402. doi: 10.1016/j.ekir.2020.04.027.
- PISONI R L, WIKSTRÖM B, ELDER S J, et al. Pruritus in haemodialysis patients: International results from the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(12): 3495-3505. doi: 10.1093/ndt/gfl461.
- AGARWAL P, GARG V, KARAGALIAH P, et al. Chronic kidney disease-

- associated pruritus. *Toxins*, 2021, 13(8): 527. doi: 10.3390/toxins13080527.
- [4] RAYNER H C, LARKINA M, WANG M, *et al.* International comparisons of prevalence, awareness, and treatment of pruritus in people on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(12): 2000–2007. doi: 10.2215/CJN.03280317.
- [5] LI J, GUO Q, LIN J, *et al.* Prevalence and associated factors of uraemic pruritus in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Intern Med*, 2015, 54(22): 2827–2833. doi: 10.2169/internalmedicine.54.4516.
- [6] SUKUL N, SPEYER E, TU C, *et al.* Pruritus and patient reported outcomes in non-dialysis CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019, 14(5): 673–681. doi: 10.2215/CJN.09600818.
- [7] KIMMEL M, ALSCHER D M, DUNST R, *et al.* The role of micro-inflammation in the pathogenesis of uraemic pruritus in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(3): 749–755. doi: 10.1093/ndt/gfi204.
- [8] DUGAS-BREIT S, SCHÖPF P, DUGAS M, *et al.* Baseline serum levels of mast cell tryptase are raised in hemodialysis patients and associated with severity of pruritus. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2005, 3(5): 343–347. doi: 10.1111/j.1610-0387.2005.05706.x.
- [9] FRANCO G C, KAUF Y C, GITTLEN S D, *et al.* Elevated plasma histamine in chronic uremia. Effects of ketotifen on pruritus. *Int J Dermatol*, 1991, 30(12): 884–889. doi: 10.1111/j.1365-4362.1991.tb04360.x.
- [10] COWAN A, KEHNER G B, INAN S. Targeting itch with ligands selective for κ opioid receptors. *Handb Exp Pharmacol*, 2015, 226: 291–314. doi: 10.1007/978-3-662-44605-8_16.
- [11] DEEKS E D. Difelikefalin: First approval. *Drugs*, 2021, 81(16): 1937–1944. doi: 10.1007/s40265-021-01619-6.
- [12] TRACHTENBERG A J, COLLISTER D, RIGATTO C. Recent advances in the treatment of uremic pruritus. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2020, 29(5): 465–470. doi: 10.1097/MNH.0000000000000625.
- [13] SUKUL N, KARABOYAS A, CSOMOR P A, *et al.* Self-reported pruritus and clinical, dialysis-related, and patient-reported outcomes in hemodialysis patients. *Kidney Med*, 2021, 3(1): 42–53. e1. doi: 10.1016/j.xkme.2020.08.011.
- [14] PHAN N Q, BLOME C, FRITZ F, *et al.* Assessment of pruritus intensity: prospective study on validity and reliability of the visual analogue scale, numerical rating scale and verbal rating scale in 471 patients with chronic pruritus. *Acta Derm Venereol*, 2012, 92(5): 502–507. doi: 10.2340/00015555-1246.
- [15] ELMAN S, HYNAN L S, GABRIEL V, *et al.* The 5-D itch scale: a new measure of pruritus. *Br J Dermatol*, 2010, 162(3): 587–593. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09586.x.
- [16] WIECZOREK A, KRAJEWSKI P, KOZIOŁ-GAŁCZYŃSKA M, *et al.* Opioid receptors expression in the skin of haemodialysis patients suffering from uraemic pruritus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020, 34(10): 2368–2372. doi: 10.1111/jdv.16360.
- [17] JAIN M R, PATEL R B, PRAJAPATI K D, *et al.* ZYKR1, a novel, potent, and peripherally selective kappa opioid receptor agonist reduces visceral pain and pruritus in animal models. *Eur J Pharmacol*, 2022, 924: 174961. doi: 10.1016/j.ejphar.2022.174961.
- [18] INAN S, DUN N J, COWAN A. Antipruritic effect of nalbuphine, a kappa opioid receptor agonist, in Mice: a pan antipruritic. *Molecules*, 2021, 26(18): 5517. doi: 10.3390/molecules26185517.
- [19] 李慧利, 高巍巍, 戴佳佳, 等. 纳布啡在尿毒症瘙痒小鼠模型中的作用以及对IL-10和IL-31的影响. *遵义医科大学学报*, 2023, 46(2): 140–144. LI H L, GAO W W, DAI J J, *et al.* Effect of Nalbuphine on uremic pruritus mouse model and IL-10 and IL-31. *J Zunyi Med Uni*, 2023, 46(2): 140–144.
- [20] UENO Y, MORI A, YANAGITA T. One year long-term study on abuse liability of nalfurafine in hemodialysis patients. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2013, 51(11): 823–831. doi: 10.5414/CP201852.
- [21] KUMAGAI H, EBATA T, TAKAMORI K, *et al.* Effect of a novel kappa-receptor agonist, nalfurafine hydrochloride, on severe itch in 337 haemodialysis patients: a Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(4): 1251–1257. doi: 10.1093/ndt/gfp588.
- [22] KUMAGAI H, EBATA T, TAKAMORI K, *et al.* Efficacy and safety of a novel κ -agonist for managing intractable pruritus in dialysis patients. *Am J Nephrol*, 2012, 36(2): 175–183. doi: 10.1159/000341268.
- [23] ZHANG P, XIANG S, LIU B, *et al.* Randomized controlled trial of nalfurafine for refractory pruritus in hemodialysis patients. *Ren Fail*, 2023, 45(1): 2175590. doi: 10.1080/0886022X.2023.2175590.
- [24] KOZONO H, YOSHITANI H, NAKANO R. Post-marketing surveillance study of the safety and efficacy of nalfurafine hydrochloride (Remitch[®] capsules 2.5 μ g) in 3,762 hemodialysis patients with intractable pruritus. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2018, 11: 9–24. doi: 10.2147/IJNRD.S145720.
- [25] WALA K, SZEPIETOWSKI J C. Difelikefalin in the treatment of chronic kidney disease-associated pruritus: a systematic review. *Pharmaceuticals*, 2022, 15(8): 934. doi: 10.3390/ph15080934.
- [26] FISHBANE S, MATHUR V, GERMAIN M J, *et al.* Randomized controlled trial of difelikefalin for chronic pruritus in hemodialysis patients. *Kidney Int Rep*, 2020, 5(5): 600–610. doi: 10.1016/j.ekir.2020.01.006.
- [27] NARITA I, TSUBAKIHARA Y, UCHIYAMA T, *et al.* Efficacy and safety of difelikefalin in Japanese patients with moderate to severe pruritus receiving hemodialysis: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(5): e2210339. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.10339.
- [28] YOSIPOVITCH G, AWAD A, SPENCER R H, *et al.* A phase 2 study of oral difelikefalin in subjects with chronic kidney disease and moderate-to-severe pruritus. *J Am Acad Dermatol*, 2023, 89(2): 261–268. doi: 10.1016/j.jaad.2023.03.051.
- [29] TOPF J, WOOLDRIDGE T, MCCAFFERTY K, *et al.* Efficacy of difelikefalin for the treatment of moderate to severe pruritus in

- hemodialysis patients: pooled analysis of KALM-1 and KALM-2 Phase 3 studies. *Kidney Med*, 2022, 4(8): 100512. doi: 10.1016/j.xkme.2022.100512.
- [30] FISHBANE S, WEN W, MUNERA C, *et al.* Safety and tolerability of difelikefalin for the treatment of moderate to severe pruritus in hemodialysis patients: pooled analysis from the phase 3 clinical trial program. *Kidney Med*, 2022, 4(8): 100513. doi: 10.1016/j.xkme.2022.100513.
- [31] SPENCER R H, MUNERA C, SHRAM M J, *et al.* Assessment of the physical dependence potential of difelikefalin: randomized placebo-controlled study in patients receiving hemodialysis. *Clin Transl Sci*, 2023, 16(9): 1559–1568. doi: 10.1111/cts.13538.
- [32] BOEHLKE C, JOOS L, COUNE B, *et al.* Pharmacological interventions for pruritus in adult palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, 4(2023): CD008320. doi: 10.1002/14651858.CD008320.pub4.
- [33] MATHUR V S, KUMAR J, CRAWFORD P W, *et al.* A Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of nalbuphine ER tablets for uremic pruritus. *Am J Nephrol*, 2017, 46(6): 450–458. doi: 10.1159/000484573.

(2024 – 01 – 17收稿, 2024 – 07 – 10修回)

编辑 汤洁



开放获取 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用

4.0国际许可协议(CC BY-NC 4.0), 详细信息请访问

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>。

OPEN ACCESS This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© 2024 《四川大学学报(医学版)》编辑部 版权所有

Editorial Office of *Journal of Sichuan University (Medical Science)*