

# 维持性血液透析患者血清干细胞因子与皮肤瘙痒的关系

仇方忻<sup>1</sup>, 宋 蕾<sup>2</sup>, 苏 军<sup>1</sup>, 刘雪梅<sup>3</sup> (青岛市城阳区人民医院, <sup>1</sup>肾内科, <sup>2</sup>重症医学科, 山东省青岛市 266109; <sup>3</sup>青岛大学附属医院肾内科, 山东省青岛市 266003)

## 文章亮点:

1 目前国内外有关干细胞因子与慢性肾功能衰竭患者皮肤损害的关系鲜有报道。文章特征性采用 ELISA 法检测 86 例维持性血液透析患者外周血干细胞因子水平的变化, 分析其与尿毒症皮肤瘙痒的关系, 探讨其在尿毒症皮肤瘙痒发生、发展过程中可能的作用机制。

2 试验结果显示, 外周血干细胞因子与尿毒症皮肤瘙痒的发生、发展可能存在重要关系。但受试验病例数量、试验条件的限制, 未能完成胰蛋白酶及糜蛋白酶等肥大细胞相关因子的水平检测, 以进一步证实课题所得结论。

## 关键词:

干细胞; 培养; 维持性血液透析; 干细胞因子; 尿毒症皮肤瘙痒; 贫血

## 主题词:

血液透析滤过; 干细胞因子; 尿毒症; 瘙痒症; 贫血

## 基金资助:

山东省科技发展计划科技攻关项目(2010G0020222); 青岛市科技计划基础研究项目(12-1-4-2-(12)-jch)

## 摘要

**背景:** 目前慢性肾功能衰竭皮肤损害的发病机制尚未完全阐明。干细胞因子在慢性肾脏病及其并发症的发生、发展过程中可能起至关重要的作用。国内外有关维持性血液透析患者外周血干细胞因子水平的变化及其与皮肤瘙痒的关系鲜有报道。

**目的:** 检测尿毒症维持性血液透析患者外周血干细胞因子水平的变化, 并分析其与皮肤瘙痒的关系。

**方法:** 采用 ELISA 法检测 86 例维持性血液透析患者外周血干细胞因子水平, 采用目测类比分法对尿毒症皮肤瘙痒程度进行评分, 根据分值分为 4 组, 0-2 分组 23 例, 3-5 分组 21 例, 6-8 分组 24 例, >8 分组 18 例。比较各组间干细胞因子水平的差异, 并分析其与血红蛋白、全段甲状旁腺激素的相关性。

**结果与结论:** 各组患者性别、年龄、体质量指数和血压比较差异均无显著性意义( $P > 0.05$ )。随着尿毒症皮肤瘙痒程度的加重, 外周血干细胞因子水平逐渐升高( $P < 0.05$ ), 血红蛋白水平逐渐降低( $P < 0.05$ ), 全段甲状旁腺激素逐渐升高( $P < 0.05$ )。外周血干细胞因子水平与血红蛋白呈明显负相关( $r = -0.60$ ,  $P < 0.01$ ); 与全段甲状旁腺激素呈明显正相关( $r = 0.7$ ,  $P < 0.01$ )。提示外周血干细胞因子可能在尿毒症皮肤瘙痒的发生、发展过程中起重要作用。

仇方忻, 宋蕾, 苏军, 刘雪梅. 维持性血液透析患者血清干细胞因子与皮肤瘙痒的关系[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(19):3111-3116.

## Relationship between serum levels of stem cell factors and uremic pruritus in maintenance hemodialysis patients

Qiu Fang-xin<sup>1</sup>, Song Lei<sup>2</sup>, Su Jun<sup>1</sup>, Liu Xue-mei<sup>3</sup> (<sup>1</sup>Department of Nephrology, <sup>2</sup>Department of Critical Care Medicine, Qingdao Chengyang People's Hospital, Qingdao 266109, Shandong Province, China; <sup>3</sup>Department of Nephrology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province, China)

## Abstract

**BACKGROUND:** Currently the pathogenesis of skin lesions in chronic renal failure patients has not yet been fully elucidated. Stem cell factor is a multifunctional cytokine, which may play a crucial role in the process of complications of chronic kidney disease. Changes related to stem cell factor levels in the peripheral blood of maintenance hemodialysis patients have been rarely reported.

**OBJECTIVE:** To investigate the changes of serum stem cell factor levels in maintenance hemodialysis patients and their relationships with uremic pruritus.

**METHODS:** Serum levels of stem cell factors in 86 maintenance hemodialysis patients were detected by enzyme-linked immunosorbent assay and compared with statistical methods. Visual analogue scale was to assess the severity of pruritus in patients with uremia. Then based on the scores, patients were divided into four groups: group A, 0-2 scores ( $n=23$ ); group B, 3-5 scores ( $n=21$ ); group C, 6-8 scores ( $n=24$ ); and group D, > 8 scores ( $n=18$ ). The differences in serum stem cell factor levels among the four groups were determined by Fisher's least significant difference test. The correlation between stem cell factor levels and the severity of

仇方忻, 男, 1984 年生, 山东省青岛市人, 汉族, 2012 年青岛大学毕业, 硕士, 主要从事肾小管-间质疾病方面的研究。

宋蕾, 男, 1975 年生, 山东省青岛市人, 汉族, 1999 年毕业于华中科技大学, 主治医师, 主要从事急危重症疾病方面的研究。

仇方忻、宋蕾为并列第一作者。

通讯作者: 刘雪梅, 博士, 主任医师, 青岛大学附属医院肾内科, 山东省青岛市 266003

doi: 10.3969/j.issn.2095-4344.2014.19.026  
[http://www.crter.org]

中图分类号: R394.2  
文献标识码: B  
文章编号: 2095-4344  
(2014)19-03111-06  
稿件接受: 2014-02-07

Qiu Fang-xin, Master, Department of Nephrology, Qingdao Chengyang People's Hospital, Qingdao 266109, Shandong Province, China

Song Lei, Attending physician, Department of Critical Care Medicine, Qingdao Chengyang People's Hospital, Qingdao 266109, Shandong Province, China

Qiu Fang-xin and Song Lei contributed equally to this work.

Corresponding author: Liu Xue-mei, M.D., Chief physician, Department of Nephrology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong Province, China

Accepted: 2014-02-07

pruritus, blood hemoglobin and intact parathyroid hormone were analyzed by Pearson correlation analysis.

**RESULTS AND CONCLUSION:** Gender, age, body mass index and blood pressure were all not statistically different among different groups ( $P > 0.05$ ). With the progression of uremic pruritus, serum levels of stem cell factor in the peripheral blood increased ( $P < 0.05$ ), blood hemoglobin levels gradually decreased ( $P < 0.05$ ), and levels of intact parathyroid hormone increased ( $P < 0.05$ ). Serum levels of stem cell factors in the peripheral blood was negatively related to blood hemoglobin ( $r = -0.60$ ,  $P < 0.01$ ), but positively correlated to intact parathyroid hormone ( $r = 0.70$ ,  $P < 0.01$ ). These findings indicate that serum levels of stem cell factors in the peripheral blood may play an important role in the occurrence and development of uremic pruritus.

**Subject headings:** hemodiafiltration; stem cell factor; uremia; pruritus; anemia

**Funding:** the Scientific Development Plan of Shandong Province, No. 2010G0020222; the Scientific Plan for Basic Research in Qingdao, No. 12-1-4-2-(12)-jch

Qiu FX, Song L, Su J, Liu XM. Relationship between serum levels of stem cell factors and uremic pruritus in maintenance hemodialysis patients. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2014;18(19):3111-3116.

## 0 引言 Introduction

尿毒症皮肤瘙痒在临床上相当常见, 它影响了50%~80%终末期透析的慢性肾脏病患者, 但其发生机制尚未完全阐明。研究表明很多因素参与尿毒症皮肤瘙痒的发生、发展, 包括组胺和肥大细胞、甲状腺功能亢进、皮肤干燥、周围神经病变、离子紊乱、维生素A、胆汁酸、一氧化氮、P物质、透析充分性、免疫紊乱与炎症、阿片类药物等等。有研究报道, 组胺在尿毒症皮肤瘙痒病因中可能起主要作用<sup>[1-3]</sup>。组胺主要是由肥大细胞分泌的, 早已有学者研究发现正在行血液透析的终末期肾功能衰竭患者, 特别是伴有皮肤瘙痒的患者, 其皮肤中的肥大细胞数目明显增多, 认为尿毒症患者皮肤瘙痒的主要原因之一是由肥大细胞增生而致组胺释放增多引起。

肥大细胞及其释放的炎症递质在尿毒症皮肤瘙痒中可能起重要作用。肥大细胞活化后, 可通过脱颗粒释放一系列炎症递质, 其中肿瘤坏死因子 $\alpha$ 可刺激角质形成细胞分泌白细胞介素8, 介导白细胞在炎症部位的聚集; 肝素和血管内皮细胞生长因子可促进新生血管形成; 组胺等可诱导血管内皮细胞黏附分子的表达, 引起局部炎症反应, 从而导致皮肤瘙痒等症状的发生。干细胞因子又称为肥大细胞生长因子、青灰因子、c-kit受体配体, 它是1990年新发现的一种多功能细胞因子<sup>[4-6]</sup>, 具有多种生理功能, 其中之一是通过其受体c-kit的作用对肥大细胞增生、在组织中的募集、增殖和活化、递质的释放起重要作用<sup>[7-9]</sup>; 有研究发现, 在慢性肾衰竭患者血清中干细胞因子的水平明显增高, 是正常对照组的5倍, 因此, 推测干细胞因子在慢性肾脏病及其并发症的发生、发展过程中可能起至关重要的作用。

研究已证实, 肥大细胞是产生组胺的主要细胞, 干细胞因子对肥大细胞在组织中的募集、增殖和活化起重要作用, 干细胞因子是否与尿毒症皮肤瘙痒有一定关系? 其对尿毒症皮肤瘙痒产生作用的机制如何? 国内外鲜有报道。文章采用ELISA法检测86例维持性血液透析患者外周血干细胞因子水平的变化, 分析其与尿毒症皮肤瘙痒的关系, 探讨其在尿毒症皮肤瘙痒发生、发展过程中可能的作用机制。

## 1 对象和方法 Subjects and methods

**设计:** 单盲、定量分析临床对比试验。

**时间及地点:** 于2012年5月至2013年6月在青岛大学附属医院和青岛市城阳区人民医院血液净化中心完成。

**对象:** 纳入86例患者, 均为2012年5月至2013年6月在青岛大学附属医院和青岛市城阳区人民医院血液净化中心行维持性血液透析治疗的尿毒症患者, 基础疾病分别为慢性肾小球肾炎, 良性小动脉性肾硬化症, 糖尿病肾脏疾病, 平均透析龄( $10.29 \pm 8.50$ )个月, 全部使用freseniusmedical care 4008s血液透析机、聚砜膜透析器(面积 $1.3 \sim 1.5 \text{ m}^2$ , 一次性使用)及碳酸氢盐透析液, 透析液流量为 $500 \text{ mL/min}$ , 血流量 $260 \sim 300 \text{ mL/min}$ , 低分子肝素钠抗凝( $50 \sim 80 \text{ U/kg}$ ), 每周透析三至四次,  $4 \text{ h/次}$ , 入选患者的Kt/V值均达到1.2或以上<sup>[10-11]</sup>。患者均每周给予皮下注射 $100 \sim 120 \text{ U/kg}$ 的重组人促红细胞生成素治疗<sup>[12-13]</sup>。采用目测类比分法对尿毒症皮肤瘙痒程度进行评分<sup>[14-15]</sup>, 根据分值分为4组, 0-2分组23例, 3-5分组21例, 6-8分组24例, >8分组18例。

**纳入标准:** ①血液透析患者维持性血液透析时间大于3个月。②年龄18-60岁, 性别不限。③生命体征平稳, 血压控制在 $120 \sim 160/65 \sim 100 \text{ mm Hg}$  ( $1 \text{ mm Hg} = 0.133 \text{ kPa}$ )。④体质质量指数 $< 25 \text{ kg/m}^2$ 。

**排除标准:** ①入选前1个月内发生急性感染、创伤、手术、心脑血管急症等应激情况。②入选前使用激素或免疫抑制剂。③并存结缔组织疾病、肿瘤、妊娠等复杂情况。

本试验经青岛大学附属医院和青岛市城阳区人民医院道德伦理委员会批准, 所有受检对象均对治疗及试验知情同意并签署知情同意书。

**方法:**

**收集患者的临床资料:** 于试验期间收集符合入选标准的维持性血液透析患者性别、年龄、体质质量指数、血压、血常规、生化检查结果等建立数据库。

**临床指标检测:** 所有受检对象均在透析前采集上肢静脉血, 血常规指标在青岛大学附属医院检验科当日完成,

采用sysmex XE-2100仪器; 化学发光法检测全段血甲状旁腺激素, 在青岛大学附属医院检验科当日采用日立HITACHI7600-210自动生化分析仪器检测。

**ELISA法检测外周血干细胞因子:** 血液标本采集后在4℃、3 000 r/min离心15 min, 取上清分装后-80℃冻存待检, 所有标本在全部采集完成后一次性检测。ELISA试剂盒购自美国R&D公司, 具体操作方法按试剂盒说明进行。

**瘙痒程度的评价方法:** 由于瘙痒是患者的主观感觉, 有明显的个体差异, 目前, 目测类比评分法是最常用的也是被多数人认可的瘙痒程度的评价方法<sup>[14-15]</sup>。目测类比评分是借用疼痛的评分方法, 基本方法是使用一条长约10 cm的游动标尺, 一面标有10个刻度, 两段分别为“0”分端和“10”分端, 0分表示无痒, 10分表示难以忍受的瘙痒, 评测时将有刻度的一侧背向患者, 患者根据自己的感觉, 在0-10分之间标出自己的瘙痒程度, 0-2分为优, 3-5分为良, 6-8分为中, >8分为差。由3名护士分别对每例患者使用这种方法做客观评价, 取3次的评价值作为患者的瘙痒得分。

**主要观察指标:** 比较各组患者外周血干细胞因子水平的差异, 并分析其与血红蛋白、全段血甲状旁腺激素的相关性。

**统计学分析:** 第一作者对数据进行统计学处理, 定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用F-LSD(L)检验; 定性资料行秩和检验, 定量资料行Pearson相关性分析, 所有数据采用SPSS 18.0软件完成统计处理, 以 $P < 0.05$ 视为差异有显著性意义。

## 2 结果 Results

**2.1 参与者数量分析** 按意向性处理, 纳入86例维持性血液透析患者, 根据皮肤瘙痒程度进行目测类比评分, 0-2

分组23例, 3-5分组21例, 6-8分组24例, >8分组18例。全部进入结果分析, 无脱落。

**2.2 一般临床资料比较** 各组患者年龄、性别构成、体质指数和血压各组比较差异均无显著性意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性(表1)。

**2.3 维持性血液透析患者外周血指标检测结果比较** 随着尿毒症皮肤瘙痒程度的加重, 外周血干细胞因子水平逐渐升高, 各组间比较差异有显著性意义( $P < 0.05$ )。随着尿毒症皮肤瘙痒程度的加重, 外周血血红蛋白水平逐渐降低, 全段血甲状旁腺激素逐渐升高, 各组间比较差异有显著性意义( $P < 0.05$ , 表2)。

**2.4 相关性分析** 外周血干细胞因子水平与血红蛋白水平呈明显负相关( $r = -0.60$ ,  $P < 0.01$ ); 外周血干细胞因子水平与全段血甲状旁腺激素水平呈明显正相关( $r = 0.70$ ,  $P < 0.01$ , 图1)。

## 3 讨论 Discussion

目前, 国内引起慢性肾功能衰竭的三大主要病因仍然是慢性肾小球肾炎、良性小动脉性肾硬化症和糖尿病肾脏疾病<sup>[16-17]</sup>。因此, 选取上述3种基础疾病患者作为研究对象具有较大的临床价值。根据文献报道, 引起慢性肾功能衰竭的慢性肾小球肾炎、良性小动脉性肾硬化症和糖尿病肾脏疾病病种本身对外周血干细胞因子水平无显著影响<sup>[18]</sup>。本试验经统计学处理发现, 试验各组在年龄、性别构成、体质指数、血压等方面比较差异无显著性意义, 提示本试验数据具有可比性。

尿毒症维持性血液透析出现皮肤瘙痒的患者大约占据60%<sup>[1]</sup>, 它不仅严重影响患者的生活质量, 而且与患者的病死率密切相关<sup>[19-21]</sup>。研究发现, 肥大细胞及其释放的组胺等炎症递质在引起尿毒症维持性血液透析患者皮肤瘙痒当中起至关重要的作用<sup>[22-23]</sup>, 临床上应用抗组胺药物治疗

表1 各组患者一般临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data results in different groups

| 组别    | n  | 性别(男/女, n) | 年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁) | 体质指数( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> ) | 收缩压( $\bar{x} \pm s$ , mm Hg) | 舒张压( $\bar{x} \pm s$ , mm Hg) |
|-------|----|------------|--------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 0-2分组 | 23 | 13/10      | 54.4±15.6                | 23.4±7.7                                    | 138.5±18.2                    | 77.6±12.5                     |
| 3-5分组 | 21 | 10/11      | 55.6±14.3                | 22.9±8.5                                    | 145.2±21.7                    | 79.1±16.1                     |
| 6-8分组 | 24 | 12/12      | 56.7±15.3                | 21.8±7.2                                    | 148.5±22.6                    | 80.9±13.2                     |
| >8分组  | 18 | 8/10       | 58.4±15.8                | 20.8±5.5                                    | 147.2±19.5                    | 81.7±17.8                     |

表注: 各组患者年龄、性别构成、体质指数和血压各组比较, 差异均无显著性意义( $P > 0.05$ )。1 mm Hg=0.133 kPa。

表2 各组患者外周血指标检测结果比较

Table 2 Comparison of peripheral blood indexes in patients

| 组别           | 0-2 分组       | 3-5 分组                    | 6-8 分组                     | >8 分组                       |
|--------------|--------------|---------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| n            | 23           | 21                        | 24                         | 18                          |
| 干细胞因子(ng/L)  | 321.30±29.41 | 360.98±38.34 <sup>a</sup> | 403.97±32.60 <sup>ab</sup> | 445.86±28.92 <sup>abc</sup> |
| 血红蛋白(g/L)    | 117.17±6.97  | 105.45±5.31 <sup>a</sup>  | 103.44±6.11 <sup>a</sup>   | 95.91±4.76 <sup>abc</sup>   |
| 甲状旁腺激素(ng/L) | 142.4±21.2   | 294.8±46.0 <sup>a</sup>   | 392.8±100.8 <sup>ab</sup>  | 518.6±116.4 <sup>abc</sup>  |

表注: 随着尿毒症皮肤瘙痒程度的加重, 外周血干细胞因子水平逐渐升高( $P < 0.05$ ), 血红蛋白水平逐渐降低( $P < 0.05$ ), 全段血甲状旁腺激素逐渐升高( $P < 0.05$ )。与0-2分组相比, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与3-5分组相比, <sup>b</sup> $P < 0.05$ ; 与6-8分组相比, <sup>c</sup> $P < 0.05$ 。

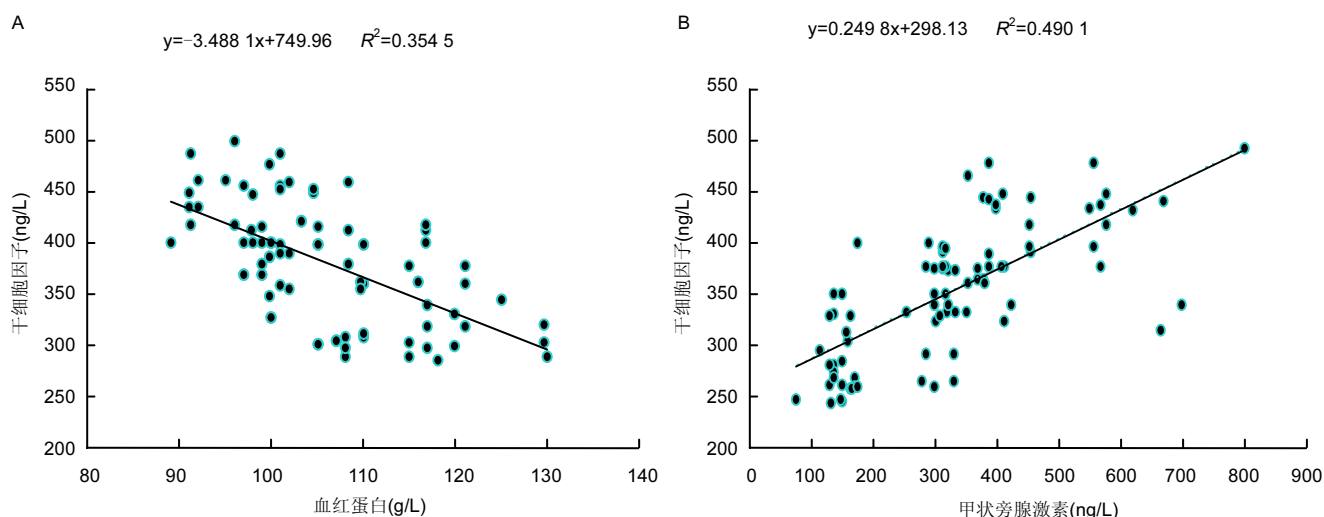


图1 外周血干细胞因子与血红蛋白及全段甲状旁腺激素的相关性分析

Figure 1 Correlation analysis of stem cell factor and hemoglobin, intact parathyroid hormone

图注: 图A示外周血干细胞因子水平与血红蛋白呈明显负相关( $r = -0.60$ ,  $P < 0.01$ ); 图B示外周血干细胞因子水平与全段甲状旁腺激素呈明显正相关( $r = 0.70$ ,  $P < 0.01$ )。

对一部分尿毒症维持性血液透析患者皮肤瘙痒有一定的疗效也支持这一观点。干细胞因子是激活肥大细胞的主要细胞因子之一<sup>[24-25]</sup>, 它对肥大细胞的趋化作用是通过c-kit受体完成的, 这种作用呈剂量依赖关系; 它还可以刺激肥大细胞增生、活化并释放组胺等多种炎症递质, 这些炎症递质的产生量依赖于干细胞因子的浓度和作用时间<sup>[26]</sup>。另有文献报道, 慢性肾功能衰竭大鼠模型皮肤组织中干细胞因子的表达较正常大鼠明显增加, 随着病情的进展, 模型大鼠皮肤干细胞因子的表达也逐渐增加, 且模型大鼠皮肤组织中干细胞因子的表达量与肥大细胞的浸润数量有密切关系<sup>[27]</sup>; 皮肤瘙痒的慢性肾脏病患者外周血干细胞因子较无明显皮肤瘙痒者明显升高<sup>[28]</sup>。上述研究结果均提示干细胞因子的高表达可能与尿毒症维持性血液透析患者皮肤瘙痒有密切关系。

本试验结果显示, 随着尿毒症皮肤瘙痒程度的加重, 维持性血液透析患者外周血干细胞因子水平逐渐升高, 提示干细胞因子可能在尿毒症皮肤瘙痒的发生、发展中起重要作用, 其机制可能是干细胞因子通过趋化、激活肥大细胞, 活化后的肥大细胞又可以合成、释放包括干细胞因子、组胺在内的多种炎症递质<sup>[29]</sup>, 并形成恶性循环, 从而导致皮肤瘙痒。这种正反馈机制很可能在慢性肾衰竭皮肤损害的发生发展中起着重要作用。

肾性贫血是慢性肾脏病患者另一重要并发症, 其发生主要与促红细胞生成素缺乏有关。干细胞因子是一种重要的造血生长因子<sup>[30-32]</sup>, 它可以单独或协同多种细胞因子调控各谱系造血细胞的生长和发育。在肾性贫血状态下, 机体可能通过负反馈机制, 刺激骨髓基质细胞产生干细胞因子明显增加<sup>[33]</sup>, 升高的干细胞因子可以趋化、刺激肥大细胞增生、活化并释放组胺在内的多种炎症递质, 引起皮肤瘙痒加重。本试验结果发现, 外周血干细胞因子水平与血

红蛋白呈明显负相关, 而且, 随着尿毒症皮肤瘙痒程度的加重, 外周血血红蛋白水平逐渐降低, 各组间比较差异有显著性意义。作者推测, 肾性贫血患者所致外周血干细胞因子反应性升高可能与尿毒症皮肤瘙痒的发生、发展有一定的关系。文献报道, 接受重组人促红细胞生成素治疗的透析组患者外周血干细胞因子水平较未接受重组人促红细胞生成素治疗的透析组患者低; 重组人促红细胞生成素可以使尿毒症患者血浆组胺水平下降, 从而改善皮肤瘙痒症状<sup>[34]</sup>, 提示皮肤瘙痒症状的改善可能与干细胞因子降低有关。重组人促红细胞生成素是如何下调外周血干细胞因子的表达来改善尿毒症皮肤瘙痒症状的机制尚未完全阐明。

本文结果显示, 维持性血液透析患者随着尿毒症皮肤瘙痒程度的加重, 外周血干细胞因子与甲状旁腺激素均明显增高, 且外周血干细胞因子与甲状旁腺激素呈明显正相关, 差异有显著性意义。尿毒症患者由于低钙血症继发甲状旁腺功能亢进在慢性肾功能衰竭特别是维持性血液透析患者中相当常见。研究已经证实, 甲状旁腺激素升高并不直接导致可引起尿毒症皮肤瘙痒的代谢变化。尿毒症患者皮肤组织中肥大细胞、巨噬细胞的浸润数量明显增多<sup>[35-36]</sup>, 甲状旁腺激素增高, 可以刺激皮肤组织中的肥大细胞增生、活化并释放组胺而致瘙痒, 甲状旁腺次全切除后皮肤瘙痒可获部分消除, 因而甲状旁腺激素增高被认为是一个重要致皮肤瘙痒的原因<sup>[37-38]</sup>。外周血甲状旁腺激素升高刺激机体肥大细胞分泌组胺致使血浆组胺升高的同时, 肥大细胞、巨噬细胞、肌成纤维细胞等细胞之间通过自分泌、旁分泌途径相互作用, 形成一个复杂的微环境网络, 合成并释放干细胞因子<sup>[39-42]</sup>, 升高的干细胞因子又可以趋化、刺激肥大细胞增生、活化并释放组胺在内的多种炎症递质, 加重皮肤瘙痒, 这可

能是尿毒症皮肤瘙痒的又一个重要原因。另外, 尿毒症患者皮肤瘙痒的原因可能还与血中甲状旁腺激素增高引起皮肤转移性钙化有关。

目前, 国内外有关干细胞因子与慢性肾功能衰竭皮肤损害关系的研究报道甚少, 本文发现干细胞因子与尿毒症皮肤瘙痒的发生、发展可能存在重要关系。本文结论倾向于干细胞因子水平与肥大细胞的增殖、活化相关, 但由于试验病例数量、试验条件有限, 未能检测胰蛋白酶及糜蛋白酶等肥大细胞相关因子, 以进一步证实所得结论。尿毒症皮肤瘙痒是肾脏病终末期患者的常见问题, 它严重影响着患者的生活质量<sup>[43-58]</sup>。由于其发病机制尚未完全阐明, 尿毒症瘙痒的治疗仍然面临着严峻的挑战, 其复杂的致病机制还需要进一步地深入研究。只有在对机制掌握的基础上, 才能够提出最好的治疗策略, 提高患者的生活质量。

**致谢:** 向尊敬的导师刘雪梅教授表示最诚挚的谢意, 感谢导师的培育和指导; 感谢科室全体同事在临床工作及生活中给予的关心和帮助。

**作者贡献:** 仇方忻、宋蕾为并列第一作者。试验设计第一作者、通讯作者, 试验实施第一、二、三作者, 试验评估通讯作者, 资料收集第一、二、三作者, 第一作者成文, 通讯作者审校, 第一作者对文章负责。

**利益冲突:** 文章及内容不涉及相关利益冲突。

**伦理要求:** 试验经青岛大学附属医院及青岛市城阳区人民医院道德伦理委员会批准, 所有受检对象均签署知情同意书。

**学术术语:** 干细胞因子-又名肥大细胞生长因子、青灰因子或c-kit 受体配体, 是 1990 年新发现的一种多功能细胞因子, 具有多种生理功能。它广泛分布于全身各个组织和器官中, 以可溶型和膜结合型两种形式存在。

**作者声明:** 文章为原创作品, 无抄袭剽窃, 无泄密及署名和专利争议, 内容及数据真实, 文责自负。

#### 4 参考文献 References

- [1] 王质刚.血液净化学[M].北京:北京科学技术出版社,1992: 167-168.
- [2] Narita I, Iguchi S, Omori K, et al.Uremic pruritus in chronic hemodialysis patients.J Nephrol. 2008;21(2):161-165.
- [3] Mettang T, Kremer AE. Uremic pruritus. Kidney Int. 2014. doi: 10.1038/ki.2013.454. [Epub ahead of print]
- [4] Copeland NG, Gilbert DJ, Cho BC, et al.Mast cell growth factor maps near the stell locus on mouse chromosome 10 and is deleted in a number of stell alleles.Cell. 1990; 63(1): 175-183.
- [5] Zsebo KM, Williams DA, Geissler EN, et al.Stem cell factor is encoded at the SL locus of the mouse and is the ligand for the c-kit tyrosine kinase receptor.Cell. 1990;63(1): 213-224.
- [6] Lennartsson J, Rönstrand L.Stem Cell Factor Receptor/ c-Kit: From Basic Science to Clinical Implications. Physiological. 2012;92(4):1619-49.
- [7] Donaldson LE, Schmitt E, Huntley JF, et al.A critical role for stem cell factor and C-KIT in host protective immunity to an intestinal helminth. Int Immunol. 1996;8:559-567.
- [8] Ribatti D, Crivellato E.Mast cell ontogeny: An historical overview. Immunol Lett. 2014;159(1-2):11-14.
- [9] Ito T, Smrz D, Jung MY, et al.Stem cell factor programs the mast cell activation phenotype. Immunology. 2012;188(11): 5428-5437.
- [10] Formica M, Bosticardo G. Dialysis adequacy and Kt/V. Ital Nefrol. 2011;28(2):152-156.
- [11] Daugirdas JT, Leypoldt JK, Akonur A, et al.Improved equation for estimating single-pool Kt/V at higher dialysis frequencies. Neperol Dial Transplant. 2013;28(8):2156-2160.
- [12] Spiegel DM, Nemenoff RA.Recombinant human erythropoietin dosing errors due to concentrated EPO.Clin Nephrol. 2010;73(6):446-448.
- [13] Thakuria M, Ofsthun NJ, Mullon C, et al.Anemia management in patients receiving chronic hemodialysis.Semin Dial. 2011; 24(5):597-602.
- [14] Subach RA, Marx MA.Evaluation of uremic pruritus at an outpatient hemodialysis unit.Ren Fail. 2002;24(5):609-614.
- [15] Razeghi E, Eskandari D, Ganji MR, et al.Gabapentin and uremic pruritus in hemodialysis patients. Ren Fail. 2009; 31(2): 85-90.
- [16] Li LS.An overview of nephrology in China.Chin Med J. 1989; 102(7):488-495.
- [17] 叶任高,李幼姬,刘冠贤.临床肾脏病学[M].北京:人民卫生出版社, 1997.
- [18] 仇方忻,张伟,梁耀先,等.慢性肾脏病患者外周血干细胞因子水平的测定[J].中国组织工程研究,2012,16(1):179-182.
- [19] Balaskas EV, Grapsa E.Uremic pruritus is a poor prognostic factor of outcome. Perit Dial Int. 1995;15(2):177.
- [20] Aucella F, Gesuele A. Uremic pruritus:an unresolved challenge. G Ital Nefrol. 2009;26(5):585-599.
- [21] Mathur VS, Lindberg J, Germain M, et al.A longitudinal study of uremic pruritus in hemodialysis patients.Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5(8):1410-1419.
- [22] Dimkovic N, Djukanovic L, Radmilovic A, et al. Uremic pruritus and skin mast cells. Nephron. 1992;61(1):5-9.
- [23] Hashimoto Y, Arai I, Tanaka M, et al.Prostaglandin D2 inhibits IgE-mediated scratching by suppressing histamine release from mast cells. Pharmacol Sci. 2005;98(1):90-93.
- [24] Oliveira SH, Lukacs NW. Stem cell factor: a hemopoietic cytokine with important targets in asthma. Curr Drug Targets Inflamm Allergy. 2003;2:313-318.
- [25] Reber L, Da Silva CA, Frossard N.Stem cell factor and its receptor c-Kit as targets for inflammatory diseases.Eur J Phammcol. 2006;533(1/3):327-340.
- [26] Fujihara M, Azuma H, Ikeda H, et al.Bone marrow stromal cell line promotes the proliferation of mast cell progenitors derived from cord blood CD34+cell under serum-free conditions with a combination of both cell-cell interaction and soluble factor.Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol. 2011;39(2):51-58.
- [27] 梁耀先,刘雪梅,仇方忻.干细胞因子和肥大细胞在慢性肾衰竭大鼠皮肤中的表达和浸润[J].中华肾脏病杂志,2012,28(4): 301-304.
- [28] 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.

- [29] Torres-Alvarez B, Mesa-Garza LG, Castanedo-Cazares JP, et al. Histochemical and immunohistochemical study in melasma:evidence of damage in the basal membrane. *Am J Dermatopathol*. 2011;33(3):291-295.
- [30] Owen N. Steel locus defines new multipotent growth factor. *Cell*. 1990;63:5-6.
- [31] Oliveira SH, Lukacs NW. Stem cell factor:a hemopoietic cytokine with important targets in asthma. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2003;2(4):313-318.
- [32] Xu X, Huang H, Cai M, et al. Serum hematopoietic growth factors as diagnostic and prognostic markers of acute renal allograft rejection:a potential rol for serum stem cell factor. *Cytokine*. 2011;56(3):779-785.
- [33] Kitch T, Ishikawa H, Ishii T, et al. Elevated SCF levels in the serum of patients with chronic renal failure. *Br J Haematol*. 1998;102(5):1151-1156.
- [34] De Marchi S, Cecchin E, Villalta D, et al. Relief of pruritus and deceases in plasma histamine concentrations during erythropoietin therapy in patients with uremia. *N Engl J Med*. 1992;326(15):969-974.
- [35] Szepletowski J, Thepen T, van Vloten WA, et al. Pruritus and mast cell proliferation in the skin of haemodialysis. *Inflamm Res*. 1995;44:s84-85.
- [36] 刘雪梅,马瑞霞,朱月华,等.肥大细胞、巨噬细胞及转化生长因子在IgA肾病患者肾组织中的浸润及意义[J].中国组织工程研究与临床康复,2007,11(8):1485-1488.
- [37] 朱萍,汪关煜,俞育飞,等.尿毒症瘙痒临床研究初探[J].肾脏病与透析肾移植杂志,1997,6(1):41-44, 104.
- [38] Chou FF, Ho JC, Huang SC, et al. A study on pruritus after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg*. 2000;190(1):65-70.
- [39] 刘雪梅,马瑞霞,周海燕,等.干细胞因子在狼疮肾炎患者肾组织中的表达及意义[J].中华风湿病学杂志,2009,13(6):376-380.
- [40] El Kossi MM, Haylor JL, Johnson TS, et al. Stem cell factor in a rat model of serum nephrotoxic nephritis. *Nephron Exp Nephrol*. 2008;108(1):e1-10.
- [41] El-Koraie AF, Baddour NM, Adam AG, et al. Role of stem cell factor and mast cells in the progression of chronic glomerulonephritides. *Kidney Int*. 2001;60:167-172.
- [42] Al-Muhsen SZ, Shablovsky G, Olivenstein R, et al. The expression of stem cell factor and c-kit receptor in human asthmatic airways. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:911-916.
- [43] 何秀琼,许凤莲.血液透析联合血液灌流对维持性血液透析皮肤瘙痒病人的疗效观察[J].全科护理.2012,10(5):390-391.
- [44] 魏怡俊.血液透析联合血液灌流治疗维持性血液透析患者顽固性皮肤瘙痒症的临床研究[J].中国当代医药,2011,18(13):167-168.
- [45] 樊晓红,熊重祥,王新华,等.血液透析联合血液灌流与联合血液透析滤过对维持性血液透析患者皮肤瘙痒的疗效观察[J].中国血液净化,2009,8(3):137-140.
- [46] 夏运风,梁馨苓,史伟,等.维持性血液透析患者尿毒症性皮肤瘙痒临床综合分析[J].第四军医大学学报, 2009,30(8): 719-721.
- [47] 常淑莹,范凯敏,常雯雯.高容量血液透析滤过对维持性血液透析患者皮肤瘙痒的影响与观察[J].中国社区医师:医学专业,2009,11(5):52.
- [48] 范道杰,张桂芝,李寒.维持性血液透析患者皮肤瘙痒情况的调查[J].国际移植与血液净化杂志,2010,8(5):27-29.
- [49] 苗艳,王建生,邵凤民.维持性血液透析患者皮肤瘙痒与炎症的关系[J].实用诊断与治疗杂志,2008, 22(4):277-279
- [50] 王海焯. 维持性血液透析皮肤瘙痒患者的中医证型及相关影响因素的初步探讨[D].福建中医药大学, 2013.
- [51] 柏林.血液透析联合血液灌流治疗尿毒症顽固性皮肤瘙痒的疗效观察[J].医学理论与实践,2009,22(11):1338-1339.
- [52] 黄树生.血液透析联合血液灌流治疗尿毒症顽固性皮肤瘙痒的疗效分析[J].医学理论与实践,2011,24(15):1813-1814.
- [53] 程晓媚,谢金芝,聂燕,等.血液灌流联合血液透析治疗尿毒症皮肤瘙痒的临床观察[J].现代中西医结合杂志,2006,15(20):2779-2780.
- [54] 李秀丽.血液灌流串联血液透析治疗尿毒症皮肤瘙痒16例[J].解放军医药杂志,2010,22(21):1718.
- [55] Ko MJ, Wu HY, Chen HY, et al. Uremic pruritus, dialysis adequacy, and metabolic profiles in hemodialysis patients: a prospective 5-year cohort study. *PLoS One*. 2013;8(8):e71404. doi: 10.1371/journal.pone.0071404.
- [56] Welter Ede Q, Frainer RH, Maldotti A, et al. Evaluating the association between alterations in mineral metabolism and pruritus in hemodialysis patients. *An Bras Dermatol*. 2011;86(1):31-36.
- [57] Szepletowski JC1, Sikora M, Kuszta M, et al. Uremic pruritus: a clinical study of maintenance hemodialysis patients. *J Dermatol*. 2002;29(10):621-627.
- [58] Marquez D, Ramonda C, Lauxmann JE, et al. Uremic pruritus in hemodialysis patients: treatment with desloratidine versus gabapentin. *J Bras Nefrol*. 2012;34(2):148-152.