

The Basic Research Progress in Pruritus

Luyao Chen¹, Wenxiang Hu^{2*}, Lei Yao^{1*}

¹College of Chemistry and Chemical Engineering, Xinyang Normal University, Xinyang Henan

²Space Systems Division, Strategic Support Forces, The Chinese People's Liberation Army, Beijing

Email: *huwx66@163.com, *912844951@qq.com

Received: Jun. 1st, 2018; accepted: Jun. 25th, 2018; published: Jul. 2nd, 2018

Abstract

Itching is a mechanism of self-protection in the body's physiological state and is one of the symptoms of many systemic diseases and skin diseases. This paper presents a review of the classification of itching, the molecular mechanisms of causing itching. This paper describes the association between itching and histamine receptors, and provides a method for the evaluation and measurement of itching and how to treat itching.

Keywords

Itching, Classification, Mechanism, Contact, Evaluation and Measurement Method, Treatment

瘙痒的研究进展

陈路遥¹, 胡文祥^{2*}, 姚磊^{1*}

¹信阳师范学院, 化学与化学工程学院, 河南 信阳

²中国人民解放军, 战略支援部队航天系统部, 北京

Email: *huwx66@163.com, *912844951@qq.com

收稿日期: 2018年6月1日; 录用日期: 2018年6月25日; 发布日期: 2018年7月2日

摘要

瘙痒是机体生理状态下自我保护的一种反应机制, 也是很多系统性疾病和皮肤疾病的症状之一。本文就瘙痒的分类, 引起瘙痒的分子机制, 与组胺受体的联系, 瘙痒的评价和测量方法以及瘙痒的治疗做一个综述。

*通讯作者。

关键词

瘙痒, 分类, 机制, 联系, 评价与测量方法, 治疗

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

瘙痒是许多皮肤病常见的临床表现, 如湿疹, 特应性皮炎, 接触性皮炎, 常伴有瘙痒的症状。瘙痒症发病时, 痒痒难耐, 严重影响患者的生活质量。

瘙痒产生原因复杂, 实验证明, 人的皮肤存在痒感的感受器, 并通过神经末梢传向大脑。患部组织胺的释放能促进痒感。抓痒因压痛有止痒作用, 但又促进释放更多的组织胺, 加重痒感, 形成痒-抓的恶性循环, 导致更为严重的皮肤损伤和炎症。

治疗瘙痒可以预防因搔抓反应而引起的并发症, 如神经性皮炎, 胞脓疮等。中医认为, 风邪、湿邪、热邪、血虚、虫淫等为致病的主要原因, 治疗以疏风祛湿、清热解毒、养血润燥、活血化瘀为原则, 以达到驱邪扶正止痒之功效。

2. 瘙痒的分类

2.1. 物理性瘙痒

物理性瘙痒通常临床表现为荨麻疹和蕈豆等引起的瘙痒, 也包括由屏蔽各种物理因素所引起的荨麻疹等, 根据各自不同的特点又可进一步划分为以下类型:

皮肤划痕症: 亦称人工荨麻疹。用钝器划过皮肤后, 沿划痕发生条状隆起, 伴有瘙痒, 若不再刺激, 不久即可自行消退, 可与变态反应性荨麻疹伴发。

胆碱能性荨麻疹: 临床上表现为人们在剧烈运动、体内温度过高时, 身体出汗部位常出现皮疹并伴有轻度红晕, 一般在出现后的几小时内自动消退, 但又可再发, 瘙痒时有时会有红斑出现而没有风团出现, 甚至瘙痒部位或有剧痒的症状。有的患者还可伴有痉挛性腹痛、腹泻等症状。本病病程慢性, 反复发作, 皮内注射或口服胆碱能性药物, 如乙酰、甲胆碱亦可引起同样发疹。

温热性荨麻疹: 临床上表现为身体局部部位在接触了温热物体后会出现风团现象, 更有甚者在燥热的环境中, 患者除了会出现风团以外还可能会昏厥。

寒冷性荨麻疹: 患者在接触冷水或其它冰冷物质后, 接触部位出现瘙痒性水肿和风团, 半小时至一小时内可消失。多发于裸露部位如脸部和手部, 严重者可累及其它部位。此病分为遗传性和获得性两种, 遗传性的寒冷性荨麻疹属于常染色体显性遗传, 出生后不久即可发病, 并伴随患者终生; 而获得性的寒冷性荨麻疹在儿童和青春期比较常见。当外界温度骤降时, 例如接触冷水、冷物、淋雨或由温热环境进入冷环境之后, 受冷部位发生风团或水肿, 严重时可有双手指及口唇麻木、心悸、腹痛、腹泻、昏厥等症状, 更有甚者出现休克。

日光性荨麻疹: 患者在经过日光照射后, 照射部位会出现红斑和风团, 并伴有瘙痒, 长波紫外线或可见光线都可能诱发此症状, 可能是由于光敏感性物质诱发的光敏感性反应引起的。

压迫性荨麻疹: 受压部位出现皮肤性水肿或风团, 伴疼痛, 皮肤受衣服腰带压迫或久坐数小时后,

即可发生。

此外常见的瘙痒症除上述荨麻疹外还有由刺毛黧豆引起的瘙痒症状。刺毛黧豆(*Mucuna pruriens*, Cowhage)是一种热带豆科植物,其豆荚的毛刺有致痒作用,有效成分为黧豆蛋白酶(mucunain)。作为一种典型的非组胺致痒物质,与组胺致痒相比,黧豆毛刺给予人体表皮刺激后,仅在刺激点附近小区域内血管舒张,基本无疹块和微量轴突反射引起的红肿反应,并且搔抓反应对黧豆毛刺刺激痒觉抑制有很好的作用。由于一些疾病引起的慢性痒如过敏性皮炎,过敏性湿疹,肝脏或肾脏疾病并非组胺诱发,无法用抗组胺类药物解决。而刺毛黧豆作为典型的非组胺类致痒物质,其刺激产生的伤害性感受与过敏性皮炎病人相似。因此刺毛黧豆具有成为外周痒觉研究实验的重要工具。

2.2. 疾病性瘙痒[1]

HIV 感染: HIV 引起的瘙痒常常又由其他继发疾病引起,常见的有:湿疹、干燥症、银屑病、药物反应、嗜酸性毛囊炎、脂溢性皮炎[2]。药物引起的瘙痒最为常见,主要是因为免疫功能失调,改变了药物的新陈代谢,瘙痒也可以来自系统性疾病,如慢性肾炎、肝脏疾病或者系统性淋巴瘤[3]。

妊娠性瘙痒: 一般为腹部的剧烈瘙痒,可扩展至大腿、胸部、胳膊、臀部,且在第二孕期易合并痒疹、毛囊炎,在第三孕期易合并荨麻疹,肝内胆汁淤积症伴发妊娠一般不常见。

恶性肿瘤: 恶性肿瘤常会引起顽固性泛发性的皮肤瘙痒病。这是因为癌组织可产生多种生物活性物质,包括组织胺、酶、激素、抗原以及癌胚蛋白等,其分泌的多肽物质会引起全身性顽固性皮肤瘙痒。

老年性皮肤瘙痒症: 老年性皮肤瘙痒症是以皮肤瘙痒为主要症状、没有原发性皮肤损害的一种皮肤病。老年人因皮肤萎缩退化变性、皮肤腺体功能低下、皮肤干燥、情绪波动等情况发生的瘙痒属生理性瘙痒;糖尿病、慢性肾功能不全、甲状腺功能亢进或减退、胆汁淤积、寄生虫感染和恶性肿瘤等疾病会引起病理性瘙痒。

心因性瘙痒: 心因性瘙痒症是一种功能性发痒的皮炎,是心理疾病的一种。患者常见表现为焦虑、抑郁、精神严重变态引起的瘙痒,如寄生虫病妄想症等。

3. 引起瘙痒的分子机制

人体皮肤表层高密度的分布着特异性的感受器和传入神经纤维。交感神经仅仅只是皮肤神经系统的一部分,但是它不仅支配着人体的汗腺和皮脂腺,还支配着人体全身的毛囊和血管。人体皮肤表面的交感神经在受到刺激兴奋后释放出的乙酰胆碱和去甲肾上腺素与它们的特异性受体结合,进而激活靶细胞,发生生理活性。虽然局部麻醉或者切断神经可以同时消除疼痛和瘙痒,但瘙痒和疼痛是不同的独立的感觉形式[4]。Andrew 等[5]对猫的 190 个脊丘束神经元进行刺激,结果发现瘙痒通过感觉神经传导到神经节背根、脊索,再通过神经突触连接二级神经元,其轴突交叉至对侧,然后通过脊髓丘脑束到达丘脑的板层核,最后到达大脑皮质,引起痒觉[6] [7]。

痒觉感受器存在于人体的真皮与表皮之间的感觉神经末梢,并且能够与一些瘙痒的传导介质(致痒因子,如组胺、5-羟色胺、内皮素、蛋白酶等等)特异性结合在一起,作用于人体的不同的皮肤细胞中,从而传递冲动导致瘙痒[8]。

组胺(Histamine)一直被认为是引起瘙痒的重要生理活性物质。研究表明很多内、外源性的致痒源在皮肤组织内作用时就会释放组胺类物质,并作用于人体皮肤表面的靶细胞从而导致瘙痒。

5-羟色胺(5-hydroxy tryptamine, 5-HT)是一种特异性的神经递质,是人体中的一种胺类物质并存在于血管中。5-羟色胺会引起人类瘙痒和疼痛的感受,是一种强效的致痒因子。研究表明,选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)对缓解特应性皮炎、慢性肝病等相关疾病引起的瘙痒症状有一定的治疗作用[9]。

内皮素 1 (Endothelin-1, ET-1)是目前世界上最强的缩血管活物质,并且其作用于人体必须与人体细胞表面的特性受体 ETA 或 ETB 结合。研究表明 ET-1 在人体中引起的瘙痒是因为内皮素 ETA 受体参与了瘙痒的信号传递。研究发现,ET-1 在人体中结合了 ETA 受体从而激活了瘙痒信号的传递[10]。

蛋白酶(Proteases)经常被人们认为是引起非组胺性瘙痒的重要物质。近年来的研究表明,蛋白酶活化受体(Protease-activated receptor, PAR)的 G 蛋白耦联受体在蛋白酶引发的瘙痒机制中起重要的作用,主要分为 PAR2 和 PAR4 [10]。其中 PAR2 是通过内源性胰蛋白酶将其激活,活化磷脂酶 C 激活 TRPV1 通道,引发人体的瘙痒。

4. 瘙痒与组胺受体的联系

组胺是贮存在人的嗜碱粒细胞和肥大细胞中一种化学介质,当人体内或外部因素刺激这些细胞时,就会诱导其释放,组胺通过与人体中的三种组胺受体 H₁、H₂、H₃ 特异性结合从而发挥作用,并且通过提高神经元内环磷腺苷(cAMP)的浓度引起瘙痒,同时,去极化的神经纤维也释放神经递质,如 P 物质[4]。研究发现,组胺也可以通过与神经纤维的组胺 3 型(H₃)受体结合来调节 P 物质的释放[11]。由于组胺被释放到真皮中会引起血管性水肿,故而组胺产生的痒感通常伴有潮红和风团现象。风团和潮红是组胺产生瘙痒的特异反应,且它往往和以下几种疾病相关:荨麻疹、虫咬皮炎、弥漫性皮肤肥大细胞增生病、药物引起的瘙痒,但组胺不是所有疾病的瘙痒介质[12]。

近年来的许多研究发现组胺依赖性痒与 TRPV₁ 通道[13]有很大的联系。以前认为组胺诱导的痒通过作用在感觉神经末梢的组胺受体 H₁R。当 Shim 等发现打开 TRPV₁ 激活 H₁R,一种热门控离子通道对辣椒素和酸反应,导致感觉神经元亚群激活。同时大多数对组胺反应的 DRG 神经元与 TRPV₁ 共表达,组胺依赖性痒显著减少通过敲除 TRPV₁ 基因[14]。此外,组胺诱导的痒反应(搔抓)被消除在事先沉默 TRPV₁ 痒感觉神经元后,通过先前共注射组胺和膜不通透性的利多卡因衍生物 QX-314,一种钠离子通道阻滞剂通过钝化钠电流后传入神经元穿过打孔道打开 TRPV₁。同样的处理,然而没有影响辣椒素引起的痛行为(擦拭)。这些发现表明 TRPV₁ 神经元亚群特异性介导痒,但对痛是可有可无的,TRPV₁ 是一个主要的 H₁R 下游耦合离子通道,介导组胺依赖性痒。

5. 瘙痒的评价及测量方法

5.1. 瘙痒的评价标准

评价面积(9 法则),最大评分 100 (注意:2 岁以下婴儿和成人评价不完全相同);山西医科大学第一医院皮肤性病科苏振兴。

评价采用以下六个临床特征:红斑/颜色加深;水肿/丘疹;渗出/结痂;剥蚀;苔藓化/痒疹;干燥。(前 5 个评价为单个平均的有代表性的部位,干燥评价为未受累部位)。

评分尺度:0~3,0 = 无;1 是轻度;2 是中度;3 是重度,最大分值 18 分。两个视觉模拟标尺:患者评价过去 3 天(晚)前的瘙痒和睡眠丧失平局程度。前两项为客观 SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis Index),可以独立使用,最大分值 83 分,加上第 3 项,最大分值 103 分。

这种评价标准具有速度快、操作简单、易得到评价结果等特点,但不同观察者对评价面积和严重程度的评价之间存在着差异(表 1)。

5.2. 瘙痒的测量方法

5.2.1. 对患者挠痒的定量评价

为了评价止痒药物在临床上的作用,早期的研究者们常采用客观性指标评价痒。在 Savin 的睡眠

Table 1. SCORAD (scoring atopic dermatitis index)**表 1.** 特应性皮炎的评价

症状/体征	0 分	1 分	2 分	3 分
	无	轻度	中度	重度
瘙痒	无瘙痒/搔抓	偶尔、轻微瘙痒/搔抓	持续或间断瘙痒/搔抓，不影响睡眠	烦人的瘙痒/搔抓，影响睡眠
红斑	此体征经仔细观察，不能确认	仔细观察后此体征确认	此体征明显，立即确认	此体征很明显
丘疹/水肿	此体征经仔细观察，不能确认	仔细观察后此体征确认	此体征明显，立即确认	此体征很明显
渗出/结痂	此体征经仔细观察，不能确认	仔细观察后此体征确认	此体征明显，立即确认	此体征很明显
抓痕	此体征经仔细观察，不能确认	仔细观察后此体征确认	此体征明显，立即确认	此体征很明显
皲裂	此体征经仔细观察，不能确认	仔细观察后此体征确认	此体征明显，立即确认	此体征很明显
苔藓样变	此体征经仔细观察，不能确认	仔细观察后此体征确认	此体征明显，立即确认	此体征很明显

实验室，瘙痒的严重程度可以通过患者夜间睡眠是否被干扰来判断的，而夜间挠痒动作被认为是瘙痒的客观记录。实验室里通过使用脑电图记录、动眼脑电波记录和肌电图记录来记录患者整个夜间的睡眠质量。用胶带把电极固定在患者的双手的前臂腹侧，记录患者夜间的挠痒动作，另外采用双电极记录患者双手的肌肉电位。这项技术可以记录各睡眠阶段每一阵瘙痒发作时的频率和发作时程，以及睡眠中瘙痒时间的比例。但是连接在患者身上的导线可能会干扰患者的睡眠从而导致实验数据产生误差，而且若想采用这种方法来测定瘙痒必须要有睡眠实验室。Felix 和 Shuster 为了测量患者在睡眠中的身体运动，通过在床上安装振动传感器来监测。此外，他们使用“自我转动的手表”测量了双腿和双手的运动。后来的实验结果表明这种实验并不能记录患者任何的挠痒动作。因此，一种被用来记录瘙痒运动的总时间的电磁肢体记录仪被科研工作者们发明了出来，这种电磁肢体记录仪能够同时记录对照组和瘙痒患者所有挠痒动作。另外，所有早期的挠痒记录都是在住院患者身上进行的，并不能代表所有的瘙痒患者夜间的睡眠质量。因此，研究者设计了一种通过将“雷达”传感器固定在距离瘙痒患者手臂一定距离的位置上，并且自动过滤患者肢体和躯干的大动作，来达到记录挠痒的测量目的。然而令人感到遗憾的是，只有一项采用这种技术的研究被发表。

研究者在患者家中做关于痒的进一步临床研究，这里是在夜间使用近红外录像带来记录患者的运动作为评价标准。研究者研制出一种新的设备——加速度仪(Actiwatch Plus, 剑桥神经科技, 剑桥, 英国)。患者夜间在手腕佩戴加速度仪，用以记录挠痒动作的强度、数量和时间期限。研究者将患有特应性皮炎的儿童通过加速度仪的记录得到的数据与录像带进行了对比，结果表明，加速度仪记录的不仅有患者夜间的挠痒动作，还包括翻滚、低速摩擦以及被子下面的运动，而且这些动作表现都可以看成与疾病有关的症状。在成人的瘙痒研究中，研究者发现客观的运动活动与自我报告的睡眠质量之间呈负相关。另一种市面有售的监测夜间运动的监测仪是 DigiTrac (IM 系统, 巴尔的摩, MD, 美国), 需要夜间睡眠时戴在患者的优势手腕上。

多种皮肤病，如特应性湿疹，夜间瘙痒症状很严重，所以，对于夜间痒的记录非常有用。在其它情况下，例如大型临床试验中评价抗瘙痒治疗的效果时，日间挠痒和夜间挠痒或者每小时平均挠痒情况可能非常重要。所以，一种新型的测痒仪 II 被研制并用于记录储存 24 小时的挠痒情况。这种仪器将固定在患者优势手中指上的压电震动传感器的信号进行处理，并与患者手腕上像手表一样的计数器信息相对比。测痒仪测得的数据与计数器上记录的数据在统计学上相关性好。为了得到满意的 24 小时记录结果，患者必须在夜间持续佩戴这些装置，因此需要患者有较好的依从性。

5.2.2. 动物模型中对瘙痒的定量评价

在炎症介质研究中普遍应用的小型动物模型也被用于研究瘙痒。已经以不同的方式研究了皮内注射致痒剂之后的搔痒行为。日本山口氏[15]为了研究 NC(伴有皮肤炎症的慢性瘙痒症的模型动物)小鼠的瘙痒反应, 将此类小鼠放在普通环境下饲养一段时间后发现, 从第 3 周开始, 随着皮肤炎症的加重小鼠开始出现瘙痒反应(抓挠动作), 通过使用类鸦片拮抗药物纳屈酮(naltrexone)可以抑制小鼠的这种瘙痒反应。NC 小鼠表现出来的瘙痒反应与人类的瘙痒反应极为类似, 但是能够引起人的瘙痒反应的致痒物质—组织胺等却不能诱发 NC 小鼠的瘙痒反应。

日本学者野岛浩史[16]认为, 避免一些没有作用的疼痛刺激(如注射针头的刺入)和减少违和感(如注射量的大小)在使用小鼠进行的瘙痒的研究中很重要。该学者从这个观点来看, 采用蚊刺的方法制作的瘙痒模型是比较适用的。在实验过程中预先剃除小鼠背部的毛, 把雌性斑蚊置于这一部位令其吸取血液。小鼠在开始被蚊叮咬的时候, 开始有一定程度的抓挠动作, 每隔 3~4 日反复进行蚊刺的处置, 结果发现小鼠向蚊子叮咬部位的抓挠的次数逐渐增多, 并且研究者发现当小鼠的后肢部位被蚊子叮咬后会啃咬该部位的现象。研究者发现在没有经过剃毛处理的小鼠的后肢部位注射致痒物质 5-羟色胺时也会出现啃咬的现象, 而注射生理盐水则没有这一现象, 这种啃咬现象可以被类鸦片拮抗剂抑制。

5.3. 测量瘙痒的阈值、时限和强度

在早期关于瘙痒介质的实验中, 试验物质外用于有划痕的皮肤上, 或皮内注入, 后来为了减轻注射疼痛, 开始应用微电离技术来测定痒的诱发阈值或时限。

在临床环境中, 特别是临床试验时, 瘙痒的强度和性质, 以及对不同治疗的反应是主要问题。医疗记录包括瘙痒性质如烧灼、刺痒、刺痛或者虫爬感, 以及瘙痒的严重程度如轻微、中度或者严重干扰睡眠。因此, 瘙痒分级标准开始引入瘙痒定量分级。

6. 瘙痒的治疗

6.1. 物理治疗

光疗窄波 UVB (ultraviolet light, midrange sunbeam spectrum)作用于皮肤肥大细胞和其他皮肤内的潜在的致痒因子, 增强机体对瘙痒刺激的抵抗能力, 从而达到缓解瘙痒的目的[17], UVB 虽然是一种常用的治疗方法, 但在使用这种方法时需要严格控制避免使患者出现晒伤等不良现象。若想要避免出现晒伤的现象, 我们可以采用 UVA 来治疗瘙痒, UVA 照射皮肤后可以影响细胞释放组胺和其他致痒物质, 但是治疗过程较长, 效果不明显。

皮肤区电刺激 Nilsson 等在临床对照试验中, 对 27 例瘙痒患者应用皮肤区电刺激治疗, 并选用皮电神经刺激疗法作为对照, 结果发现, 皮肤区电刺激疗法明显减轻瘙痒[18]。

6.2. 外用药物治疗

弱酸性的清洁剂和润滑剂: 人体皮肤表面的酸性物质可以减少皮肤刺激, 我们一般使用弱酸性的清洗剂清洗皮肤表层保持皮肤在低酸性的环境中, 从而减轻瘙痒。弱酸性的清洗剂一般用来治疗类似于干燥症、特应性皮炎、尿毒症等皮肤表面 PH 较高的疾病。

冷却剂: 局部降温也可以止痒, 通常是在瘙痒的部位做降温处理, 比如用布包裹着冰块或使用湿冷的布在瘙痒的部位外敷, 从而使瘙痒消退。患者也可以使用薄荷醇等冷却剂, 外敷在瘙痒部位来使瘙痒消退, 并且这些物质刺激神经末梢传递冷感从而掩盖痒觉, 使用相对安全。

局部麻醉药: 局部麻醉剂可以使局部的皮肤神经末梢暂时失活, 从而达到抗瘙痒的作用, 它们对中

度瘙痒有较好疗效，尤其和冷却剂配合使用。并且局部麻醉剂注射后会被人体分解排出体外并不会损害人体的神经功能。

外用组胺剂：通过与组胺之间竞争性结合组胺受体，从而在组织内拮抗组胺在人体内发生作用，故可以有效的减轻瘙痒，尤其用于治疗荨麻疹和蚊虫叮咬，多虑平制剂是最有效的外用抗组胺剂。

辣椒素：辣椒素是广泛应用于各种疾病中的抗瘙痒药物，并且研究表明能用于治疗不同机制引起的瘙痒。外用辣椒素通过抑制人体细胞内 P 物质的合成从而减轻瘙痒，Lysy 等人在 44 例慢性难治性瘙痒症患者身上使用了辣椒素并且进行了疗效观察，实验结果证明 30 例瘙痒患者的症状在很大程度上得到了缓解[19]。Stander 等在 33 例患有结节性痒疹患者身上使用外用辣椒素并且对于他们的疗效进行了观察，结果发现 33 例患者的瘙痒症状都得到了缓解，因此该实验被评价为有效[20]。

外用糖皮质激素：糖皮质激素在临床上具有抗炎症、抗毒、抗免疫、抗休克、抗肿瘤的作用，并在皮肤病中应用广泛，如皮炎、湿疹、寻常性痤疮等都能得到较好的治疗，但不能长期使用，长期使用可以会使患者的局部皮肤萎缩[21]。

6.3. 系统性治疗

随着近年来对于瘙痒机制的进一步了解，治疗瘙痒除了传统的抗组胺药物外，科研工作者们也研发出更多的治疗瘙痒的新兴药物。

纳屈酮受体拮抗剂：Brune 等让 133 例患有不同瘙痒症状的患者每天口服纳屈酮片 50~150 mg，并对他们进行了疗效观察，结果发现其中 86 例瘙痒患者的症状得到了很大程度的减轻，并且这 86 例患者中大多数患有结节性瘙痒、皮肤淋巴瘤和来源不明的瘙痒症[22]。

帕罗西汀：Zylicz 等人通过随机试验把帕罗西汀应用于 26 例患有系统性疾病的患者身上，让此 26 例患者每天口服帕罗西汀片 20 mg，连续口服 7 天，结果发现 24 例患者在治疗后身体的瘙痒症状得到了很大程度的缓解。由此可见，帕西罗汀作为选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂在应用于系统性疾病的患者身上能够取得较好疗效[23]。

沙利度胺：Daly 等把沙利度胺应用于治疗 11 例瘙痒患者[24]，其中包括银屑病、湿疹、结节性痒疹、老年性皮肤瘙痒症、原发性胆汁淤积症，其治疗机制目前尚不明确，并且作用机制可能为中枢镇静作用、对中枢的抑制作用和免疫调节作用。

昂丹司琼：昂丹司琼是一种高选择性的 5-羟色胺(5-HT₃)受体拮抗剂，具有非常高的选择性。研究表明其对胆汁淤积症及胆汁淤积症合并妊娠的患者均有减轻瘙痒的作用[25]。

米氮平(mirtazapine)抗抑郁药：Davis 等个案报道其对胆汁淤积症及肾衰、癌症患者引起的瘙痒有治疗作用[26]，且新的临床研究表明其对慢性夜间瘙痒效果较好[27]。米氮平具有起效迅速、药效强而稳定、改善睡眠质量、不良反应较少等优点。

7. 结论

目前由于不同的病因，不同的细胞介质及不同神经传导回路，从而导致瘙痒的发生机制并不明确[28]，虽然现在各项研究表明神经系统、神经纤维以及多种如神经肽、神经递质、神经酶、细胞因子等各种介质在瘙痒的发生机制中起到各种作用，但是我们仍旧不能对瘙痒完全认识[29] [30]。科学表明只有对瘙痒形成机制研究进展加以理解，才能在临床上为瘙痒的治疗提供更全面更完善的治疗方案。

参考文献

- [1] 丁媛, 普雄明. 瘙痒的发生机制、相关疾病和治疗[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2006, 22(6): 492-495.

- [2] Bergasa, N.V. (2004) An Approach to the Management of the Pruritus of Cholestasis. *Clinics in Liver Disease*, **8**, 55-56. [https://doi.org/10.1016/S1089-3261\(03\)00128-4](https://doi.org/10.1016/S1089-3261(03)00128-4)
- [3] Singh, F. and Rudikoff, D. (2003) HIV-Associated Pruritus. *Springer Link*, **4**, 177-188. <https://doi.org/10.2165/00128071-200304030-00004>
- [4] 樊建勇, 刘玉峰. 瘙痒发生的神经生理学研究进展[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2006, 26(6): 511-514.
- [5] Andrew, D. and Craig, A.D. (2001) Spinothalamic Jamina Neurons Selectively Sensitive to Histamine: A Central Neural Pathy Way for Itch. *Nature Neuroscience*, **4**, 72-77. <https://doi.org/10.1038/82924>
- [6] Darsow, U., Drzezga, A., Frisch, M., et al. (2000) Processing of Histamine Induced Itch in the Human Cerebral Cortex: A Correlation Analysis with Dermal Reactions. *Journal of Investigative Dermatology*, **115**, 1029-1033. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2000.00193.x>
- [7] Ikoma, A., Rukwied, R., Stander, S., et al. (2003) Neurophysiology of Pruritus: Interaction of Itch and Pain. *Archives of Dermatology*, **139**, 1475-1478. <https://doi.org/10.1001/archderm.139.11.1475>
- [8] Stander, S., Steinhoff, M., Schmelz, M., et al. (2003) Neurophysiology of Pruritus: Cutaneous Elicitation of Itch. *Archives of Dermatology*, **139**, 1463-1470. <https://doi.org/10.1001/archderm.139.11.1463>
- [9] 黄建国. 5-羟色胺与瘙痒[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2014, 28(10): 1072-1074 + 1082.
- [10] 黄林雪, 李利. 皮肤源性慢性瘙痒神经生理机制研究进展[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2015, 14(4): 265-269.
- [11] Ohkubo, T., Shibata, M., Inoue, M., et al. (1995) Regulation of Substance P Release Mediated via Prejunctional Histamine H₃ Receptors. *European Journal of Pharmacology*, **273**, 83-88. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(94\)00668-W](https://doi.org/10.1016/0014-2999(94)00668-W)
- [12] Twycross, R., Greaves, M.W., Handwerker, H., et al. (2003) Itch: Scratching More than the Surface. *QJM*, **96**, 7-26. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcg002>
- [13] 柴国东, 杨泽群. TRP 通道与痒的研究进展[J]. 内蒙古医学杂志, 2017(10): 1181-1184.
- [14] Shim, W.S., Tak, M.H., Lee, M.H., et al. (2007) TRPV₁ Mediates Histamine-Induced Itching via the Activation of Phospholipase A₂ and 12-Lipoxygenase. *Journal of Neuroscience*, **27**, 2331-2337. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4643-06.2007>
- [15] Yamaguchi, T. (1999) Itch-Associated Response Induced by Intradermal Serotonin through 5-HT₂ Receptors in Mice. *Neuroscience Research*, **35**, 77-83. [https://doi.org/10.1016/S0168-0102\(99\)00070-X](https://doi.org/10.1016/S0168-0102(99)00070-X)
- [16] 野岛浩史. 動物におけるかゆみの评价[J]. 医学あゆみ, 2001, 197: 587-589.
- [17] Wallengren, J. and Sundler, F. (2004) Phototherapy Reduces the Number of Epidermal and CGRP-Positive Dermal Nerve Fibres. *Acta Dermato-Venereologica*, **84**, 111-115. <https://doi.org/10.1080/00015550310022899>
- [18] Nilsson, H.J., Psouni, E., Carstam, R., et al. (2004) Profound Inhibition of Chronicitch Induced by Stimulation of Thin Cutaneous Nerve Fibres. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **17**, 37-43.
- [19] Lysy, J., Sistiery-Ittah, M., Israelit, Y., et al. (2003) Topical Capsaicin Novel and Effective Treatment for Idiopathic Intractable Pruritus ani: Arandomised, Placebo Controlled, Crossover Study. *Gut*, **52**, 1323-1326. <https://doi.org/10.1136/gut.52.9.1323>
- [20] Stander, S., Luger, T. and Metzger, D. (2001) Treatment of Prurigonodularis with Topical Capsaicin. *Journal of The American Academy of Dermatology*, **44**, 471-478. <https://doi.org/10.1067/mjd.2001.110059>
- [21] Stander, S. and Luger, T.A. (2003) Antipruritic Effects of Pimecrolimus and Tacrolimus. *Hautarzt*, **54**, 413-417.
- [22] Brune, A., Metzger, D. and Luger, T.A. (2004) Antipruritische therapie mit dem oralen opiatrezeptorantagonisten Naltrexon. *Der Hautarzt*, **55**, 1130-1136.
- [23] Zyllicz, Z., Krajnik, M. and Sorge, A.A. (2003) Paroxetine in the Treatment of Severe Non-Dermatological Pruritus: A Randomized, Controlled Trial. *Journal of Pain and Symptom Management*, **26**, 1105-1112. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2003.05.004>
- [24] Daly, B.M. and Shuster, S. (2000) Antipruritic Action of Thalidomide. *Acta Dermato-Venereologica*, **80**, 24-25. <https://doi.org/10.1080/000155500750012450>
- [25] Schumann, R. and Hudcova, J. (2004) Cholestasis of Pregnancy, Pruritus and 5-Hydroxytryptamine 3 Receptor Antagonists. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, **83**, 861-862.
- [26] Davis, M.P., Frandsen, J.L., Walsh, D., et al. (2003) Mirtazapine for Pruritus. *Journal of Pain and Symptom Management*, **25**, 288-291. [https://doi.org/10.1016/S0885-3924\(02\)00645-0](https://doi.org/10.1016/S0885-3924(02)00645-0)
- [27] Undley, J.L. and Yosipovitch, G. (2004) Mirtazapine for Reducing Nocturnal Itch in Patients with Chronic Pruritus: Apilol Study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **50**, 889-891. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2004.01.045>

-
- [28] 谢志强. 慢性瘙痒发生机制研究进展[J]. 中国医学文摘皮肤科学, 2015(32): 579-585.
- [29] Paus, R., Schmelz, M., Biro, T., *et al.* (2006) Frontiers in Pruritus Research: Scratching the Brain for More Effective Itch Therapy. *The Journal of Clinical Investigation*, **116**, 1174-1186. <https://doi.org/10.1172/JCI28553>
- [30] Venuprasad, K., Elly, C., Gao, M., *et al.* (2006) Convergence of Itch-Induced Ubiquitination with MEKK1-JNK Signaling in Th2 Tolerance and Airway Inflammation. *The Journal of Clinical Investigation*, **116**, 1117-1126. <https://doi.org/10.1172/JCI26858>

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2574-4127, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: cc@hanspub.org