

Advancement of Neurophysiology of Itch

Ning Qin^{1,2}, Qing Min^{1*}, Kaiyuan Shao², Wenxiang Hu^{2,3*}

¹School of Pharmacy, Hubei University of Science and Technology, Xianning Hubei

²Jingdong Xianghu Microwave Chemistry Union Laboratory, Beijing Excalibur Space Military Academy of Medical Sciences, Beijing

³Aerospace Systems Division, Strategic Support Troops, Chinese People's Liberation Army, Beijing

Email: *baimin0628@163.com, *huwx66@163.com

Received: Jul. 25th, 2019; accepted: Aug. 8th, 2019; published: Aug. 15th, 2019

Abstract

Itching is a cutaneous neurosis disease clinically of only skin itching and no primary skin damage. Itching is an unpleasant sensation, and itching is a clinically major symptom of a variety of systemic and skin diseases. Over the years, studies on itching have focused on itchy conductive media such as histamine, serotonin, endothelin, cold, sunlight, electromagnetic radiation, mechanical friction, and the like. The neurophysiological mechanism of itch has not yet been elucidated. This article gives a brief overview from the aspects of itching and pain, and the neurophysiology of itching.

Keywords

Itching, Histamine, 5-Hydroxytryptamine, Itching and Pain, Itch-Scratch Cycle

瘙痒的神经生理相关研究进展

秦宁^{1,2}, 闵清^{1*}, 邵开元², 胡文祥^{2,3*}

¹湖北科技学院药学院, 湖北 咸宁

²北京神剑天军医学科学院京东祥鹤微波化学联合实验室, 北京

³中国人民解放军战略支援部队航天系统部, 北京

Email: *baimin0628@163.com, *huwx66@163.com

收稿日期: 2019年7月25日; 录用日期: 2019年8月8日; 发布日期: 2019年8月15日

摘要

瘙痒症在临床上是指仅皮肤瘙痒而无原发性皮肤损害的一种皮肤神经官能症疾病。瘙痒是一种令人不愉快*通讯作者。

快的感觉,也是多种系统性疾病和皮肤疾病的临床主要症状。多年来对致痒痒的研究多集中在痒痒的传导介质上,如组胺、5-羟色胺、内皮素、寒冷、日光、电磁辐射波、机械摩擦等。目前,痒痒发生的确切神经生理学机制尚未被阐明。但是随着对痒痒的研究越来越广泛和深入,对其神经生理方面的研究成果尤其突出,并取得了一系列的重要进展。因此,本文从痒痒与痛、痒痒的神经生理等几个方面进行简要概述。

关键词

痒痒, 组胺, 5-羟色胺, 痒与痛, 痒 - 抓循环

Copyright © 2019 by author(s) 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

痒痒是一种用来防御寄生虫以及某些有毒有害物质的机体自我保护反应。痒痒的发生可以起到提示人们遭到蚊虫或其他生物攻击或身体出现健康问题的作用,而与此同时,这个提示又通常会给人们带来难以忍受的痛苦,甚至严重降低患者的生存质量[1]。抗组胺药物是目前治疗痒痒的主要药物,但该药有着诸如嗜睡、口干、便秘等不良反应。此外,抗组胺药对临床上多种疾病,像肝胆疾病、内分泌失调、代谢性疾病、特应性皮炎、慢性肾炎、尿毒症和肾功能衰竭等引起的痒痒无效[2],目前尚无有效的治疗方法,因此对于痒痒发生的机制亟待深入研究。

目前,一般认为痒痒是由于痒痒受体受到直接或间接地刺激,之后通过脊髓中的脊髓丘脑通路传导,在皮肤的表皮与真皮交界处及其周围产生痒感[3]。但对于具体的痒觉信息传递完整的机制,尚未被阐明。痒痒可因分类依据的不同,而被分为局部性痒痒和全身性痒痒、急性痒痒和慢性痒痒、组胺诱发性痒痒和非组胺依赖性痒痒等[4] [5] [6]。组胺依赖性痒痒是指由组胺介导的痒痒,即免疫细胞和角质形成细胞释放的组胺选择性激动感觉神经元上的组胺受体,进行痒觉信息传递[7] [8]。人们普遍认为,炎症介质会导致痒痒,就像组胺导致的荨麻疹痒痒就是如此[9]。组胺(histamine, HA)是一种经典的致痒因子,它是以无活性的结合型存在于肥大细胞(mast cell, MC)或嗜碱性粒细胞的颗粒中,当机体受到一定刺激或发生过敏反应时,可引起这些细胞脱颗粒,导致组胺释放,与组胺受体结合而产生痒痒反应[10] [11] [12]。非组胺依赖性痒痒是由非组胺依赖的痒觉受体介导的,如特异性存在于感觉神经元上的Mas相关G蛋白偶联受体(Mas-related G protein-coupled receptor, Mrgpr)的特定亚型等。实际上,临床上大多数痒痒症用抗组胺药物治疗的效果并不理想,然而,目前对非组胺依赖性痒痒的神经生理机制研究还远远不够。

引发痒痒的因子有很多,但主要分为物理因子和化学因子两种。物理因子包括寒冷、日光、电磁辐射波、机械摩擦、热或轻微创伤等。化学因子有组胺、5-羟色胺、神经肽、淋巴因子、鸦片样肽等[13] [14]。虽然发生痒痒的具体机制仍不太明确,但近年来随着陈宙峰研究组从小鼠脊髓中发现了首个痒基因,即胃肠道释放素受体的基因(gastrin releasing peptide receptor, GRPR),使对引起痒痒的基因和痒痒发生的机制的研究快速成为一个崭新的热门领域[15]-[20]。对痒痒的神经生理机制研究引起了国内外众多学者的广泛关注。近年来,科学家们在以Science、Cell、Neuron等为代表的国际顶级期刊上发表了多篇重要的研究成果,极大地促进了对痒痒发生和传递机制认识的发展。本文主要通过对传导痒觉的神经通路、痒 - 抓循环、痛与痒三个方面进行简述。

2. 传导痒觉的神经通道

近年来,对痒觉传导神经通路的研究较为丰富。有研究表明[21],因蚊虫叮咬而产生的痒觉,是通过激活痒基因即 GPRP 基因,再通过表达 GPRP 的神经元将这种感觉传递到大脑,这个过程有具体的神经通路。此外,还有介导痒觉的瞬时感受器电位(transient receptor potential, TRP)这一研究较清晰的神经通路[22]。已有大量研究结果证实,许多瘙痒介质诱发的痒觉与 TRP 离子通道的激活有关。同时,也有大量实验表明[23],多种中药如薄荷、樟脑、苦参等发挥止痒功效,主要是通过 TRP 通道实现的。TRP 通道是包括约 30 种通道蛋白在内的大家族。在介导瘙痒方面起到关键作用的主要有 TRPV1、TRPA1、TRPV3 和 TRPV4 四种[24] [25] [26] [27]。其中,TRPV1 是组胺 H1 受体痒觉信号传导的下游离子通道,是瞬时开放的非选择性阳离子通道。有研究表明[28]:辣椒素是 TRPV1 的特异性激动剂,此外,热、酸和炎症部位释放的多种炎症物质也可以直接或间接激活 TRPV1 受体,引起皮肤的瘙痒。TRPV1 在 H1R 和 PAR2 等多种途径的信号转导通路中都发挥着重要作用[29]。TRPA1 介导的瘙痒主要与氯喹(Chloroquine, CQ)相关,氯喹最常见的副作用就是瘙痒,有实验证明[30],在敲除 TRPA1 的小鼠中使用氯喹不会诱导瘙痒,这说明 CQ 瘙痒的发生与 TRPA1 通道有关。此外,有研究表明[31],IL-13 通过 TRPA1 途径刺激特异性皮炎(atopic dermatitis, AD)诱导瘙痒,IL-13 诱导的 AD 瘙痒影响 TRPA1 在真皮中、体内、体外刺激肥大细胞中 TRPA1 的表达。TRPV3 是一种温度敏感、钙离子通透的非选择性阳离子通道,崔婷婷[32]通过实验证明,TRPV3 与瘙痒的产生和发展相关,天然产物香芹酚通过激活 TRPV3 通道可引起皮肤瘙痒。TRPV4 是 TRP 大家族中 Ca^{2+} 可渗透的阳离子通道,近期研究发现[33],TRPV4 是 5-羟色胺诱导瘙痒的关键介质。TRPV4 基因敲除小鼠对 5-羟色胺诱导的瘙痒抓挠行为明显减少,但对组胺、氯喹等诱发的瘙痒无明显变化[34]。同时提出,在 5-羟色胺介导瘙痒中似乎存在至少两种途径:5-HT₇ 介导的瘙痒的 TRPA1 依赖性途径及 5-HT₂ 介导的瘙痒的 TRPV4 依赖性途径。但是关于这些受体在初级感觉传入通路上是单独表达,还是相互重叠,仍不清楚。此外,TRPV4 瞬时受体通道也可以介导过敏性和非过敏性的痒觉[35] [36]。F Jing 等利用方形酸二丁酯(squaric acid dibutylester, SADBE)诱导的接触性过敏症(contact hypersensitivity, CHS)的模型如图 1 所示[37]。SADBE 可通过直接激活表达 TRPV1 的初级感觉神经元产生持续性瘙痒,之后初级感觉神经元通过调节皮肤巨噬细胞的功能来传导皮肤痒觉。

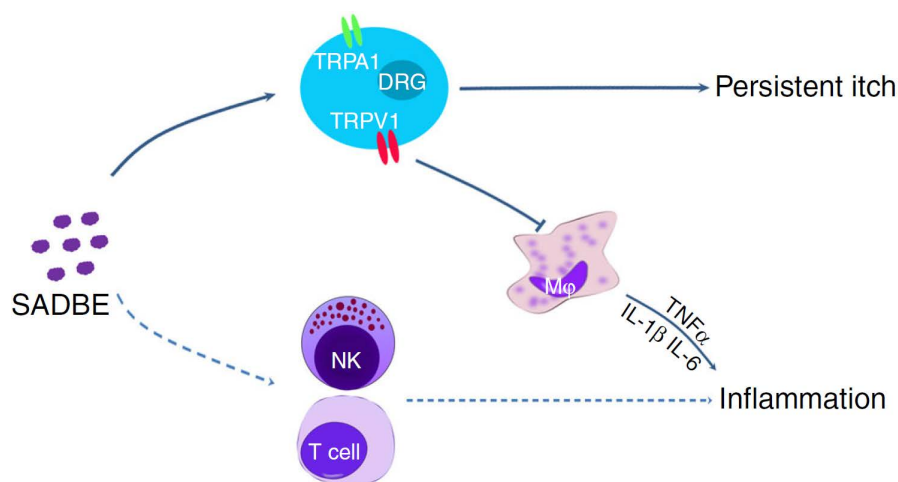


Figure 1. Working model for SADBE-induced CHS

图 1. SADBE 诱导的 CHS 模型示意图

近年来,科学家们开始将在痛觉领域研究较多的趋化因子(chemotactic factor, CF)相关通道和酸敏感

离子通道(acid-sensing channel, ASIC)引入到瘙痒的研究中来。CF 是一类控制细胞定向迁移的细胞因子[38]。Qu L 等[39]发现趋化因子 CXCL10 及其在脊髓中的受体 CXCR3 参与了慢性瘙痒的发生。并探讨了脊髓胶质细胞调控慢性瘙痒的信号通路机制, 他们发现, 脊髓中的趋化因子由胶质细胞和神经元分泌释放, 而趋化因子受体 CX3CR1 则由小胶质细胞特异性表达。这提示我们, 在与瘙痒发生相关的趋化因子或者其受体着手, 开发阻断其表达的药物, 这在治疗慢性瘙痒的思路上新方向。徐天乐等[40]在 ASIC 介导痒觉感受的研究中取得了一系列新进展, 揭示了 ASIC 在急、慢性痒觉感受中的作用及其机制。研究组通过急性痒觉行为测试发现, 酸化通过 ASIC3 通道的作用, 使多肽类致痒剂 SL-NH₂ 引起的痒觉明显增强。同时, 通过电生理学方法, 并结合化学合成与修饰、突变体分析等手段, 他们发现多肽致痒剂能够作为 ASIC3 通道的共激动剂, 通过作用于 ASIC3 通道胞外区非质子配体感受域而延缓通道的脱敏(相当于增强通道的开放)过程。运用于干皮症小鼠模型研究, 他们还发现了 ASIC3 在干皮症引起的慢性痒中发挥重要作用, ASIC3 基因敲除后能够减轻干皮症引起的慢性痒觉抓挠行为和皮肤病理改变。此外, ASIC3 通道在慢性痒进展过程中能够调控特定痒觉受体的表达水平, 凸显了 ASIC3 在瘙痒症新机制中的关键性作用, 也为难治性瘙痒症的治疗提供了新思路。

Mu D 等[41]对痒的脊髓上行神经通路和脑中与痒有关的神经中枢进行了研究。结果发现, 脊髓背侧投射到大脑臂旁核的神经通路在瘙痒发生时被激活, 而反过来抑制这一神经通路也确实可以减少抓挠行为。这表明, 首次简要探明了介导瘙痒的完整神经回路机制, 即从脊髓 GRPR 神经元经过中转的谷氨酸能神经元最终投射到大脑臂旁核的神经元。Oetjen L K 等[42]对炎症通路介导躯体痒觉的机制进行了研究。该研究发现神经元中的 IL-4R α 确实参与介导瘙痒, Th2 型细胞因子经由 JAK 信号通路可以直接在人和小鼠上激活感觉神经元, 并激活痒觉神经通路。这一研究有力证明了免疫信号通路本身即参与瘙痒等感觉神经信号的调控。Yu Y Q 等[43]对小鼠传染性瘙痒的神经分子机制进行了实验研究。通过分子定位法确定了小鼠下丘脑视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)为瘙痒的调控中枢, 并进一步发现是胃泌素释放肽受体(GRPR)神经元直接介导了小鼠的传染性瘙痒。研究结果证明小鼠中存在传染性瘙痒行为, 这提醒了相关研究者在利用小鼠作为模式动物研究瘙痒时, 要注意合理设计实验方案, 以避免传染性瘙痒对实验结果的影响。

3. 痛与痒

疼痛和瘙痒作为机体病理和生理的伤害性反应都会引起令人不快的主观感受[44]。关于痛与痒是否为同一种生理反应, 长久以来存在很大争议。有些科学家都认为痒和痛是同一种生理反应, 只是痒比痛微弱一些, 痛比痒更强烈一些。他们坚持这种观点形成了“强度理论”, 即同一组神经元受到较弱的和较强的刺激就会分别产生瘙痒和疼痛的感觉[45]。直到 2007 年, 陈宙峰课题组通过实验证明了 GRPR 基因与小鼠痒觉的发生有关, 而与痛觉无关。首次将痒和痛在分子和细胞水平上区分开来[46]。至此, 关于痛与痒的争论有了结果, 即瘙痒和疼痛是不同的感觉形式。但是二者还是存在一定的联系, 它们在大脑或外周脊髓的某一区域内共享同一神经回路。有研究表明[47], 胃泌素释放肽阳性(GRP+)中的初级感受神经元负责疼痛和瘙痒的感受传入。一些临床观察结果也支持这样的观点, 如对慢性疼痛的病人, 如果切断神经上行环路中的一部分, 比如脊髓丘脑束, 病人的痛觉和痒觉会同时消失, 但触觉却完全正常。然而关于脊髓是如何区分痒觉和痛觉的编码模式理论, 目前的编码理论(强度学说、特异性学说和选择性学说)都不能解释实验中的所有现象。2017 年, Neuron 发表了董欣中研究组有关脊髓传递痒和疼的编码模式的论文[48]。他们通过对脊髓中特异性标记的一类中间神经元进行探究, 其结果表明: 脊髓中的胃泌素释放肽阳性(GRP+)神经元可以同时接受痒和疼的初级感受神经元传入的信号, 并提出了痛觉和痒觉编码的“Leaky Gate(门控泄漏)”模型: 只有当较弱的疼痛信号传入时, GRP+神经元允许其传导; 而在强痛

信号传导的情况下，内源性阿片分子被招集来阻止更剧烈痛的发生。因此 GRP+神经元被清除后，痛觉反应增加，而痒觉反应减少。

4. 痒 - 抓循环

当人们感觉到痒的时候，就会产生抓挠的意愿，而且常常越抓越痒，陷入“痒 - 抓”循环之中。此恶性循环的发生与 5-羟色胺这种神经递质密切相关。由以上的“Leaky Gate(门控泄漏)”模型[49]，可知 GRP+神经元既可以传导痛觉又可以传导痒觉。瘙痒和疼痛是通过不同但相关的途径进行传导和表达的。当痒发生的时候，GRP+神经元接收到痒信号，会发生抓挠动作，同时释放出可降低痛觉的 5-羟色胺。虽然 5-羟色胺一般仅与能减弱痛觉的受体结合，但由于受体之间彼此相邻，相互作用，所以与减弱痛觉受体结合的 5-羟色胺，也会间接影响增强痒觉受体，从而使人更痒，发生“痒 - 抓”恶性循环。同时激活小鼠的痒觉受体和痛觉受体，与仅激活痒觉受体相比，实验小鼠抓痒更为频繁。

人为什么要抓痒，是因为当感觉到痒时，人们伸手抓挠，抓挠皮肤产生的疼痛会通过脊髓中的神经细胞传递到大脑，对瘙痒信号的形成产生干扰，暂时抑制住瘙痒的感觉，即痛掩盖了痒。但“痒 - 抓”循环的发生还与 5-羟色胺密切相关。当大脑因瘙痒引发的抓挠产生痛感后，大脑会立即做出反应，让机体产生出一种名为 5-羟色胺的神经递质来控制疼痛。但当 5-羟色胺扩散到脊髓中后，这种化学物质在抑制疼痛的同时还会作用于神经细胞，让瘙痒愈演愈烈。例如，陈宙峰的团队[50]通过基因敲除技术培育了一种无法产生 5-羟色胺的小鼠，在进行瘙痒刺激后，这些基因工程小鼠并不会像正常小鼠一样产生频繁的瘙痒和抓挠；而后又对其注射了 5-羟色胺后，这些小鼠又会出现与正常组相似的瘙痒和抓挠现象。这说明了 5-羟色胺在“痒 - 抓”循环过程中的重要作用。在脊髓中，表达 GRPR 基因的神经元仅与痒的传导有关，它们是瘙痒信号在大脑与皮肤之间进行传递的中转站。陈宙峰团队等[51]，在给小鼠注射致痒物质的同时又注射了一种能够激活多种不同 5-羟色胺受体的复合物，通过筛选发现 5-HT1A 的受体是激活 GRPR 神经元的关键物质。陈宙峰团队等对“痒 - 抓”循环发生的机制解释为：因感觉到痒而抓痒，继而因抓挠产生痛感；而后，机体因出现疼痛信号释放 5-羟色胺来控制疼痛，但这些 5-羟色胺在抑制疼痛的同时，还通过 5HT1A 受体激活了 GRPR 神经元，让痒痒感更加强烈。强烈的痒痒感又会引发新一轮的抓挠和疼痛，然后周而复始进入循环状态。以上是对脊髓和外周处“痒 - 抓”循环发生的研究，而对大脑中枢区域这种恶性循环近期也有新的进展。孙衍刚[52]等对痒觉信息调控和脑内负责痒觉信息处理的神经元进行了系统研究，揭示了中脑导水管周围灰质通过下行正反馈形式调控痒觉信息处理的机制，发现该脑区的速激肽神经元对于瘙痒过程中“痒 - 抓”这种恶性循环的产生至关重要。这提示“痒 - 抓”恶性循环的发生，在脊髓和大脑中都存在其相关的神经元，可以通过研发阻断这些神经元表达的药物，以达到治疗痒的目的。陈宙峰团队研究发现的与小鼠痒-抓循环发生相关的两种神经递质的变化，如图 2 所示[53]。

5. 小结

脊髓中的胃泌素释放肽阳性(GRP+)神经元可以同时接受痒和痛的初级感受神经元传入的信号，之后再通过不同的脊髓神经受体进行分别传递，但由于受体间彼此相连，当痒觉发生时，痒觉受体激动的同时也间接激活了痛觉受体，因为痛可以抑制痒，所以挠痒的目的就是引起疼痛，从而抑制痒信息的传递。综合目前的研究结果，可以大致解释痒觉的发生为：当某种致痒的物质，接触到皮肤后，便会引起一系列的炎症反应，导致 GRP 从背根神经元中枢末端的快速释放，激活其受体 GRPR，这样痒的信息就通过脊髓的痒神经元迅速地传递到大脑中，之后大脑就会发出抓挠的指令，手就会按照指示去抓挠致痒物接触到的身体部位以缓解痒的感觉。痒觉的细胞信号传递通路即促胃液素肽(GRP)及其受体(GRPR)的发现，

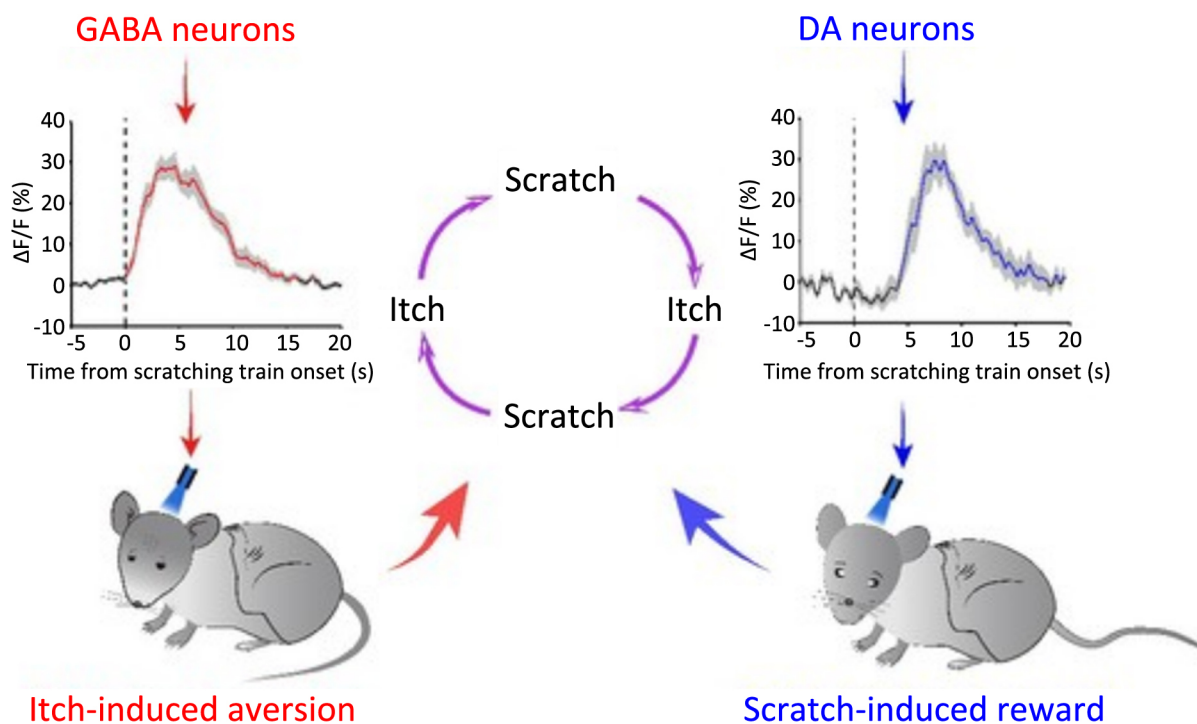


Figure 2. Schematic diagram of changes in two neurotransmitters, GABA and DA, associated with mouse itch-scratch cycle
图 2. 与小鼠痒-抓循环发生有关的 GABA 和 DA 两种神经递质的变化示意图

标志着瘙痒作为一门独立新兴的研究领域的开始，之后瘙痒在脊髓外周和大脑中枢区域都有很大进展。深入研究瘙痒的选择性受体对于理解瘙痒的发病机制和探寻有效的抗瘙痒治疗方法具有重要意义[54]。

由于瘙痒的发病机制十分复杂，且目前对其具体的神经传导回路等的内容研究还不够充分。因此，目前国内外很多课题组在瘙痒相关的研究方面仍投入大量精力，以期对痒觉发生的整个过程有较清晰的认识，从而为临床上多种瘙痒的治疗，都能提供切实有效的帮助。

参考文献

- [1] Ikoma, A., Steinhoff, M., Stander, S., *et al.* (2006) The Neurobiology of Itch. *Nature Reviews Neuroscience*, **7**, 535-547. <https://doi.org/10.1038/nrn1950>
- [2] Stnder, S., Weisshaar, E., Mettang, T., *et al.* (2007) Clinical Classification of Itch: A Position Paper of the International Forum for the Study of Itch. *Acta Dermato-Venereologica*, **87**, 291-294. <https://doi.org/10.2340/00015555-0305>
- [3] 杨洁, 张之玮. 瘙痒分型和发生机制的研究进展[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2006, 9(6): 546-548.
- [4] Hundley, J.L. and Yosipovitch, G. (2004) Mirtazapine for Reducing Nocturnal Itch in Patients with Chronic Pruritus: A Pilot Study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **50**, 889-891. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2004.01.045>
- [5] Paul, J.C. (2015) Wound Pruritus: Pathophysiology and Management. *Chronic Wound Care Management and Research*, **2**, 119-127. <https://doi.org/10.2147/CWCMR.S70360>
- [6] 夏隆庆, 赵春霞. 瘙痒的发生机制、分型和治疗[J]. 临床皮肤科杂志, 2003, 32(11): 687-689.
- [7] Gao, M., Labuda, T., Xia, Y., *et al.* (2004) Jun Turnover Is Controlled through JNK-Dependent Phosphorylation of the E3 Ligase Itch. *Science*, **306**, 271-275. <https://doi.org/10.1126/science.1099414>
- [8] Schmelz, M., Schmidt, R., Bickel, A., *et al.* (1997) Specific C-Receptors for Itch in Human Skin. *Journal of Neuroscience*, **17**, 8003-8008. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-20-08003.1997>
- [9] Sun, Y.G., Zhao, Z.Q., Meng, X.L., *et al.* (2009) Cellular Basis of Itch Sensation. *Science*, **325**, 1531-1534. <https://doi.org/10.1126/science.1174868>

- [10] 廖万清, 朱宇. 皮肤瘙痒的研究进展及治疗现状[J]. 解放军医学杂志, 2011, 36(6): 555-557.
- [11] 焦婷, 肖生祥. 瘙痒的病理生理学和治理进展[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2004, 18(10): 622-623.
- [12] Bromma, B., Scharein, E., Darsow, U., *et al.* (1995) Effects of Menthol and Cold on Histamine-Induced Itch and Skin Reactions in Man. *Neuroscience Letters*, **187**, 157-160. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(95\)11362-Z](https://doi.org/10.1016/0304-3940(95)11362-Z)
- [13] 贾怡斌, 李飞, 王晓东, 等. 痒觉的传导与调控机制[J]. 转化医学电子杂志, 2017, 4(1): 24-29.
- [14] Zyllicz, Z., Krajnik, M., van Sorge, A.A., *et al.* (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>
- [15] 江淑娟. 大脑对痒觉信息的处理[D]: [硕士学位论文]. 上海: 华东师范大学, 2012.
- [16] 刘帆. 上周感觉神经元 FC-epsilon-RI 参与过敏性瘙痒发生的机制[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京协和医学院, 2015.
- [17] Davidson, S. and Giesler, G.J. (2010) The Multiple Pathways for Itch and Their Interactions with Pain. *Trends in Neurosciences*, **33**, 550-558. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2010.09.002>
- [18] Kardon, A.P., Polgár, E., Hachisuka, J., *et al.* (2014) Dynorphin Acts as a Neuromodulator to Inhibit Itch in the Dorsal Horn of the Spinal Cord. *Neuron*, **82**, 573-586. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.02.046>
- [19] 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.
- [20] 史娟, 李继硕. TRP 离子通道[J]. 神经解剖学杂志, 2004, 20(2): 197-204.
- [21] 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)
- [22] 杨妞妞. TRPV1 参与瘙痒形成及蛇床子素止痒机制研究[D]: [博士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [23] 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. *The Journal of Neuroscience*, **27**, 2331-2337. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4643-06.2007>
- [24] Lagerström, M.C., Rogoz, K., Abrahamson, B., *et al.* (2010) VGLUT2-Dependent Sensory Neurons in the TRPV1 Population Regulate Pain and Itch. *Neuron*, **68**, 529-542. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.09.016>
- [25] 岳振. TRPV1 在皮肤瘙痒中的研究进展[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2013, 29(2): 105-107.
- [26] Zhang, X. (2015) Targeting TRP Ion Channels for Itch Relief. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **388**, 389-399. <https://doi.org/10.1007/s00210-014-1068-z>
- [27] Cui, T.T., Wang, G.X. and Wei, N.N. (2017) A Pivotal Role for the Activation of TRPV3 Channel in Itch Sensations Induced by the Natural Skin Sensitizer Carvacrol. *Acta Pharmacologica Sinica*, **39**, 331-335. <https://doi.org/10.1038/aps.2017.152>
- [28] Snyder, L.M., Kuzirian, M.S. and Ross, S.E. (2016) An Unexpected Role for TRPV4 in Serotonin-Mediated Itch. *Journal of Investigative Dermatology*, **136**, 7-9. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2015.11.010>
- [29] Nilsson, H.J., Psouni, E., Carstam, R., *et al.* (2010) Profound Inhibition of Chronic Itch Induced by Stimulation of Thin Cutaneous Nerve Fibres. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, **18**, 37-43. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2004.00724.x>
- [30] Lysy, J., Sistiery-Ittah, M., Israelit, Y., *et al.* (2003) Topical Capsaicin-a Novel and Effective Treatment for Idiopathic Intractable Pruritus Ani: A Randomised, Placebo Controlled, Crossover Study. *Gut*, **52**, 1323-1326. <https://doi.org/10.1136/gut.52.9.1323>
- [31] 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, 49(10): 1181-1184.
- [32] 崔婷婷. 天然产物香芹酚激活 TRPV3 通道引起皮肤瘙痒的研究[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛大学, 2017.
- [33] Stander, S., Luger, T. and Metz, D. (2001) Treatment of Prurigo Nodularis with Topical Capsaicin. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **44**, 471-478. <https://doi.org/10.1067/mjd.2001.110059>
- [34] Daly, B.M. and Shuster, S. (2000) Antipruritic Action of Thalidomide. *Acta Dermato-Venereologica*, **80**, 24-25. <https://doi.org/10.1080/000155500750012450>
- [35] Schumann, R. and Hudcova, J. (2015) Cholestasis of Pregnancy Pruritus and 5-Hydroxytryptamine 3 Receptor Antagonists. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, **83**, 861-862. <https://doi.org/10.1111/j.0001-6349.2004.00556.x>
- [36] 郭晶晶, 李桂林. TRP 离子通道在瘙痒中的作用及机制研究进展[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(3): 301-305.
- [37] Jing, F., Pu, Y., Mack, M.R., *et al.* (2017) Sensory TRP Channels Contribute Differentially to Skin Inflammation and

- Persistent Itch. *Nature Communications*, **8**, 1-11. <https://doi.org/10.3410/f.732052555.793544347>
- [38] 彭仲. ASIC3 在痒觉感受中的作用[D]: [硕士学位论文]. 上海: 上海交通大学, 2014.
- [39] Qu, L., Fu, K., Shimada, S.G., *et al.* (2017) Cl(-) Channel Is Required for CXCL10-Induced Neuronal Activation and Itch Response in a Murine Model of Allergic Contact Dermatitis. *Journal of Neurophysiology*, **118**, 619-624. <https://doi.org/10.1152/jn.00187.2017>
- [40] Peng, Z., Li, W.G., Huang, C., *et al.* (2015) ASIC3 Mediates Itch Sensation in Response to Coincident Stimulation by Acid and Nonproton Ligand. *Cell Reports*, **13**, 387-398. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.09.002>
- [41] Mu, D., Deng, J., Liu, K.F., *et al.* (2017) A Central Neural Circuit for Itch Sensation. *Science*, **357**, 695-699. <https://doi.org/10.1126/science.aaf4918>
- [42] Oetjen, L.K., Mack, M.R., Feng, J., *et al.* (2017) Sensory Neurons Co-Opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate Chronic Itch. *Cell*, **171**, 217-228. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.08.006>
- [43] Yu, Y.Q., Barry, D.M., Hao, Y., *et al.* (2017) Molecular and Neural Basis of Contagious Itch Behavior in Mice. *Science*, **355**, 1072-1076. <https://doi.org/10.1126/science.aak9748>
- [44] Shim, W.S. and Uhtaek, Oh. (2008) Histamine-Induced Itch and Its Relationship with Pain. *Molecular Pain*, **4**, 1-6. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-4-29>
- [45] Ross, S.E., Mardinly, A.R., Mccord, A.E., *et al.* (2010) Loss of Inhibitory Interneurons in the Dorsal Spinal Cord and Elevated Itch in Bhlhb5 Mutant Mice. *Neuron*, **65**, 886-898. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.02.025>
- [46] Jóhannesson, T. and Norn, S. (1963) The Effect of Morphine on the Histamine Contents of Brain and Skin in the Rat. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, **20**, 158-164. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1963.tb01732.x>
- [47] Jeffry, J., Kim, S. and Chen, Z.F. (2011) Itch Signaling in the Nervous System. *Physiology*, **26**, 286-292. <https://doi.org/10.1152/physiol.00007.2011>
- [48] Sun, S., Xu, Q., Guo, C., *et al.* (2017) Leaky Gate Model: Intensity-Dependent Coding of Pain and Itch in the Spinal Cord. *Neuron*, **93**, 840-853. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.01.012>
- [49] 侍昊耿笑. Leaky Gate 模型: 痛觉和痒觉信息编码的新学说[J]. 中国疼痛医学杂志, 2017, 23(6): 411-413.
- [50] Sun, Y.G. and Chen, Z.-F. (2007) A Gastrin-Releasing Peptide Receptor Mediates the Itch Sensation in the Spinal Cord. *Nature*, **448**, 700-703. <https://doi.org/10.1038/nature06029>
- [51] Liu, X.Y., Zhong, C.L., Yan, G.S., *et al.* (2011) Unidirectional Cross-Activation of GRPR by MOR1D Uncouples Itch and Analgesia Induced by Opioids. *Cell*, **147**, 447-458. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.08.043>
- [52] Gao, Z.R., Chen, W.Z., Liu, M.Z., *et al.* (2018) Tac1-Expressing Neurons in the Periaqueductal Gray Facilitate the Itch-Scratching Cycle via Descending Regulation. *Neuron*, **101**, 45-59.e9. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.11.010>
- [53] Zhao, Z.Q., Liu, X.Y., Jeffry, J., *et al.* (2014) Descending Control of Itch Transmission by the Serotonergic System via 5-HT1A-Facilitated GRP-GRPR Signaling. *Neuron*, **84**, 821-834. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.10.003>
- [54] 陈路遥, 胡文祥, 姚磊. 瘙痒的研究进展[J]. 比较化学, 2018, 2(3): 100-108.

知网检索的两种方式:

1. 打开知网首页: <http://cnki.net/>, 点击页面中“外文资源总库 CNKI SCHOLAR”, 跳转至: <http://scholar.cnki.net/new>, 搜索框内直接输入文章标题, 即可查询; 或点击“高级检索”, 下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2574-4143, 即可查询。
2. 通过知网首页 <http://cnki.net/>顶部“旧版入口”进入知网旧版: <http://www.cnki.net/old/>, 左侧选择“国际文献总库”进入, 搜索框直接输入文章标题, 即可查询。

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

期刊邮箱: isl@hanspub.org