

痒觉信号通路及相关受体研究进展*

杨 雁 唐宗湘**

(南京中医药大学基础医学院, 南京 210046)

摘要 痒是一种引起机体产生抓挠欲望的不愉快感觉。与疼痛一样, 痒觉也是机体的一种自我防护反应, 可以促使机体及时避免有害刺激, 但持续较长时间的慢性痒往往是一种病理性特征, 严重影响人的生活质量。目前已发现两条痒觉传导通路, 组胺依赖的信号通路和组胺非依赖的信号通路。组胺、阿片类物质、大麻素、一些肽类物质及氯喹均可刺激相关受体诱导痒觉产生。痒觉产生的机制, 有多种学说, 比较有影响的是选择性学说和特异性学说。本文综述了近年来痒觉信号通路及其相关受体的研究进展。

关键词 痒, C-纤维, 胃泌素释放肽受体, G 蛋白偶联受体

学科分类号 Q42, R338

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00400

痒是一种引起机体产生抓挠欲望的不愉快感觉, 这一概念最早由德国内科医生 Samuel Hafenreffer 于 1660 年提出。痒觉在生理上具有自我保护作用, 防止有害成分与身体进一步接触。从进化角度看, 痒觉和痛觉一样, 构成了个体生存所必需的第一道预警防线。痒觉分为急性痒和慢性痒, 一般而言急性痒快速产生, 持续时间较短而且消失较快, 如急性荨麻疹持续时间不超过六周, 大多数持续 1~2 天症状就逐渐消失。而慢性瘙痒持续时间一般较长, 在临床上是一种顽疾, 如肾功能不全症、胆汁淤积症、霍奇金淋巴瘤等。严重的慢性瘙痒会导致睡眠不好, 甚至产生轻生念头。根据痒觉不同起源及临床病理机制, 将痒觉分为 4 种类型^[1]: a. 皮肤性痒, 是皮肤接受外界刺激(如机械刺激、化学刺激等)时, 机体产生不愉快的痒觉, 如荨麻疹; b. 神经病理性痒, 是神经系统在神经传入通路中某一位置发生损伤引起的痒觉, 如脑瘤、外周神经性疾病等^[2]; c. 神经源性痒, 是中枢神经系统诱导的痒觉, 但并不涉及神经系统损伤, 如阿片类物质积累引起的胆汁淤积症^[3]; d. 心理性痒, 主要是中枢神经系统代谢异常引起的, 一般与精神疾病有关, 如抑郁症^[4]。

电生理和行为研究表明, 痒觉和疼痛的神经传

导通路相似, 但痒和痛却是两种完全不同的躯体感觉: 痒引起的反射活动是抓挠皮肤, 而痛引起的本能反应却是收缩躲避。在分子和细胞水平上区别痒觉和痛觉是躯体感觉研究中一个很有意义的问题。

1 痒的信号传导通路

痒已经影响了人类及动物的健康, 尤其是在环境恶劣的流行病年代。关于痒觉产生的具体机制一直是争论不休的内容, 其中最具有影响力的主要是特异性学说和选择性学说(阻塞学说)。特异性学说认为机体内存在一类特殊的痒觉相关神经元, 接受痒刺激, 引起机体产生痒觉。而选择性学说则认为痒是疼痛的微弱表现形式, 痒诱导的前提是疼痛抑制^[5-6]。目前, 特异性学说得到了很多理论的支持, 例如背根神经节(dorsal root ganglion, DRG)细胞 II 型谷氨酸囊泡转运体(vesicular glutamate transporter 2,

* 江苏省“双创计划”, “六大人才高峰”项目资助和江苏省高校优势学科建设工程资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 025-85811802, E-mail: zongxiangtang@yahoo.com

收稿日期: 2012-07-31, 接受日期: 2012-10-17

VGLUT2)缺失小鼠痛觉敏感性下降,而痒敏感性增强^[7-8]。虽然关于痒觉传导的具体机制尚不清楚,但痒觉特定传导通路的存在越来越清晰。目前已经鉴定出两条痒觉信号传导通路。

1.1 组胺依赖的痒信号通路

组胺依赖的痒信号通路,由机械刺激不敏感(mechanically-insensitive C-fibers, CMi)的无髓鞘C-纤维介导。这类纤维传导速度较慢,神经支配广泛,可以被组胺激活。其神经末梢主要分布在真皮和表皮的分界处,少数直接分布在表皮。神经末梢接受组胺刺激后,将信号传导到脊髓背角浅层的神经细胞。这些细胞交叉投射到对侧,并将外周输入信号沿脊髓丘脑束(spinothalamic tracts, STT)传

导至丘脑后外侧腹核,继续上行传导到躯体感觉皮层及前扣带回皮层。在组胺激活的痒信号通路中,组胺受体(histamine receptor, HR)发挥重要作用,目前已知有4种组胺受体,其中最重要的是1型受体(H1R)。H1R是一种G蛋白偶联受体依赖于TRPV1(transient receptor potential vanilloid 1)激活的痒信号通路。H1R通过激活磷脂酶C(PLC)和磷脂酶A2(PLA2),进一步激活下游TRPV1通道,诱导大鼠DRG神经元中钙离子内流^[9-10](图1a)。另外PLC水解产物二酰基甘油(diacylglycerol, DAG)可以与TRPV1上的辣椒素位点结合,直接激活TRPV1通道^[11-12]。组胺、P物质、前列腺素、5-羟色胺等都是通过这条通路诱导痒觉产生。

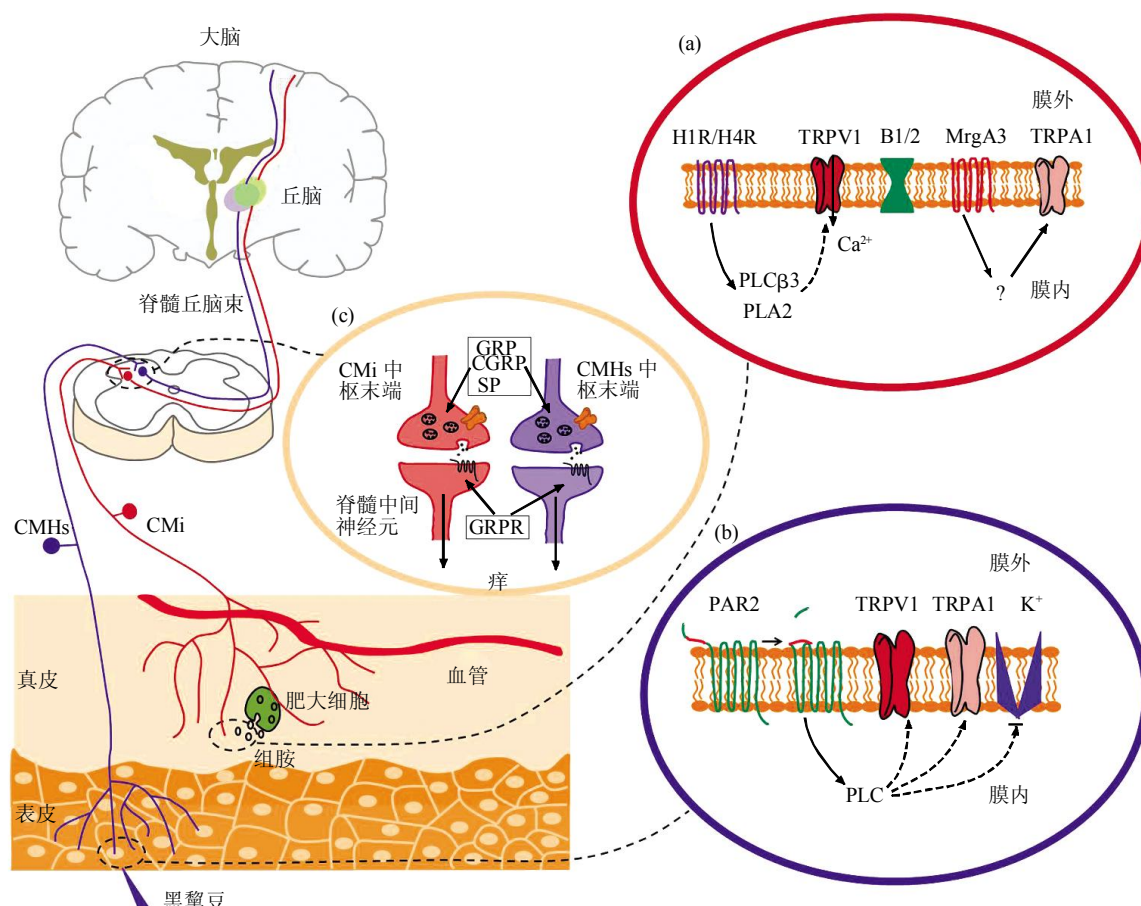


Fig. 1 Schematic illustration of multiple anatomical pathways for itch

图1 痒信号传导通路示意图

(a)组胺依赖的痒信号通路:肥大细胞释放的组胺激活机械不敏感的C-纤维(CMi)。这些纤维激活后可以增强促炎症因子如CGRP的释放,从而诱导血管舒张及红斑出现。同时组胺激活组胺受体I(H1R),而H1R激活PLCβ3和磷脂酶A2,从而进一步激活下游的TRPV1。氯喹的受体MrgA3在组胺阳性反应的纤维上也有分布,但通过不同的TRPs介导痒信号的传导。另外缓激肽受体(B1或B2)在这类纤维中也有分布。(b)非组胺依赖的痒信号通路:黑藜豆释放mucunain,这种蛋白酶对PAR2前体剪切,从而激活分布在外周末端的PAR2。PAR2进一步激活磷脂酶C(PLC),而PLC再激活下游的TRPV1和TRPA1。(c)CMi和CMHs的末端都要投射到脊髓背角,它们分别释放兴奋性神经递质,如SP, CGRP, GRP等,激活不同的脊髓丘脑束中的神经元,从而区别组胺和非组胺依赖的痒信号通路。初级传入神经的中枢末端与脊髓中间神经元之间的突触结构多表达GRP受体(GRPR)。

1.2 组胺非依赖的痒信号通路

组胺非依赖的痒信号通路, 由一类机械热敏感的 C- 纤维(mechano-heat-sensitive C fibers, CMHs)介导, 这类纤维传导速度较快, 可以被发痒蠶豆(cowhage)激活. 发痒蠶豆是一种热带豆科植物, 它的针状豆荚结构涂抹到人的皮肤表面可以产生强烈痒觉. Cowhage 在猫中可以激活大多数的 CMHs^[13]——这些纤维的神经末梢主要分布在表皮, CMHs 将信号传导到脊髓背角的浅层和深层, 然后沿脊髓丘脑束上行传导到丘脑. 蠶豆诱导的痒属于非组胺类型, 不会伴随发热, 红疹等现象, 抗组胺药物对这类痒不起作用. 蠶豆中分离出了其中的活性成分是一种 36 ku 的半胱氨酸蛋白酶, 称之为蠶豆蛋白酶(mucunain), 可以激活蛋白酶激活受体(proteinase activated receptors, PARs)家族的 PAR2 和 PAR4^[14-15](图 1b).

目前研究认为 PAR2 激活的痒信号通路下游靶点是 TRPs 通道. DRG 中 TRPV1 与 PAR2 共表达. PAR2 首先激活 PLC, 然后激活下游蛋白激酶 C, 从而增加 TRPV1 介导的离子内流或者 PAR2 通过激活蛋白激酶 A, 增加 TRPV1 活性^[16]. 另外在肽能 DRG 神经元中 PAR2 和 TRPV4 共表达, PAR2 激动剂可以激活 TRPV4 介导的钙离子内流. PAR2 可以和 TRPA1 结合, 大约 80% TRPA1 阳性细胞与 PAR2 共表达. 由此可见 TRPs 可能是 PAR2 激活痒信号通路的下游靶点^[12](图 1b).

在灵长类动物脊髓中同时存在组胺依赖的和组胺非依赖的痒信号通路, 它们的传导纤维分别激活不同脊髓丘脑束神经细胞^[17-18], 将痒觉信号上行传导到丘脑, 最后传导到大脑皮层(图 1).

2 痒的相关受体

2.1 组胺受体

组胺是一种重要的致痒物质, 研究相对比较清楚. 在外周, 组胺主要由肥大细胞和角质化细胞释放, 作用于感觉神经末梢上分布的组胺受体. 已鉴定的组胺受体有 4 种类型(H1R~H4R), 都是 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体. 其中 DRG 中有 H1R, H3R, H4R 3 种亚型分布. H1R 是研究比较广泛而且发挥重要作用的受体. 最新鉴定的 H4R 在 1/3 的 DRG 神经细胞上都有表达, H4R 在慢性痒形成过程中发挥重要作用^[19], 尤其是过敏性瘙痒和炎症诱发的瘙痒. 在小鼠的痒模型中 H1R 和 H4R 介导痒觉产生过程是相互独立的, 如分别鞘内注

射 HTMT (H1R 激动剂 histamine-trifluoromethyl-toluidine)和 s-(3-(4(5)- 咪唑基))丙基 -N-(4- 氯苄基)异硫脲(clobenpropit, H4R 的激动剂), 都可以诱导动物的抓挠行为. 当注射 H1R 拮抗剂非索非那定(fexofenadine)时, H4R 激活的抓挠反应不受影响, 反之亦然. 同样, H1R 拮抗剂可以完全阻断 H4R 在敲除小鼠中组胺诱导的抓挠反应, 而野生鼠中只是部分阻断. H3R 依赖于外周 P 物质释放^[20]间接介导痒觉产生. 但是组胺受体并不是痒特异性受体, 它除了参与痒觉形成, 还参与炎症反应和有害刺激引起的行为反应.

2.2 瞬时电压感受受体

瞬时电压感受受体(TRPs)家族是 7 次跨膜通道蛋白, 可以感受冷或热刺激, 参与痒觉和痛觉形成. 在人体中, 这类受体表达在初级传入神经元、角质细胞、树突细胞及肥大细胞表面. TRPV1 是一种非选择性阳离子通道蛋白, 在 TRPs 家族中研究比较清楚, 可以被辣椒素(capsaicin)、花生酸类、组胺、ATP 及各种神经营养因子^[21-23]激活. 激活 TRPV1 会导致动作电位产生及神经肽释放, 而延长钙离子内流同样可以使初级传入神经元去极化, 这说明 TRPV1 的激活依赖于钙离子内流. 另外 TRPV1 还可以激活细胞因子, 参与痒觉调节.

除 TRPV1 外, TRPs 家族中的 TRPV2、TRPV3 和 TRPV4 可以在热刺激状态下调节痒觉, 4 种 TRPs 的分布, 温度阈值以及在痒觉和痛觉形成过程中作用是不同的. 而 TRPM8 和 TRPA1 在冷刺激状态下参与痒觉调节, 如冷刺激可以有效止痒. TRPM8 可以被低温刺激(8~28℃)、薄荷醇(menthol)、冰片(icillin)激活, 因此可以用于临床治疗瘙痒. 最近有实验证明 TRPM8 的 menthol 敏感区域分别是 S2 和 C 端的 TRP 区域, S2 影响 menthol 的结合, 而 TRP 区域影响下游起始结合位点^[24]. TRPA1 与 TRPV1 在大鼠 DRG 细胞上共表达, 它可以被伤害性冷刺激激活. 另外, 芥末油、桂皮油、生大蒜均可激活 TRPA1, 而且樟脑油、大麻素和缓激肽都可以使 TRPA1 敏化. 近期 Wilson 等^[25]证明 TRPA1 在 Mrg 家族介导的痒信号通路中起着重要作用.

2.3 白介素受体

白介素(interleukin, IL)是由多种细胞产生的一类细胞因子, 与其受体结合可以诱导痒觉的产生. 近期有研究发现, 过敏性皮炎患者白细胞裂解物中的 IL-2 和 IL-6 均是致痒物质, 如利用 IL-2 治疗癌

症的同时会诱导机体产生瘙痒。神经细胞和施旺细胞均表达 IL-6 受体, 而且皮肤斑贴试验阳性及结节性痒疹患者神经纤维上 IL-6 的免疫反应性比正常人高。另外, IL-31 可以引起小鼠瘙痒性皮炎, 而且遗传性过敏小鼠模型及过敏性皮炎患者的 IL-31 表达量明显与痒觉程度呈正相关^[26-27]。另外研究表明 IL-8 也有致痒作用, 但具体机制尚不清楚。

2.4 蛋白酶激活受体

机体内多种蛋白酶(proteinases)也参与痒觉的形成。外来物质及炎症细胞均可以诱导大量蛋白酶产生, 激活蛋白酶激活受体(proteinase activated receptors, PARs)。PARs 在不同组织和神经细胞中的表达和功能并不相同。目前已鉴定的 PAR 家族有 4 个成员(PAR1~PAR4), 它们都是 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体。PARs 通过蛋白水解酶激活它的胞外 N 端, 暴露其配体结合位点^[28]。这个结合位点与受体结合后引起自活化作用。PARs 在全身多个组织中均有表达, 包括: DRG、外周纤维、真皮上的角蛋白细胞和免疫细胞^[29]。PAR2 是最先鉴定的非组胺依赖痒信号通路中的受体分子。类胰蛋白酶(trypsin)作用于 PAR2, 胰蛋白酶(trypsin)可以作用于 PAR2 和 PAR4, 凝血酶(thrombin)可以作用于 PAR1, PAR3 和 PAR4。PAR2 在无髓鞘纤维的小 DRG 神经细胞上表达, 而且与 SP 和降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)共表达。PAR2 受体激活后, 这些蛋白质释放并通过神经源性机制使局部血管舒张。另外, 肥大细胞释放的类胰蛋白酶、胰凝乳蛋白酶及血管舒缓素等可以激活神经纤维上的 PAR2, 直接诱导痒觉产生。PAR2 激动剂可以引起 DRG 神经元中胞内钙离子浓度增加并通过抑制钾离子通道活性引起细胞膜去极化。阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者和皮肤干燥模型中 PAR2 表达增多, 是 PAR2 致痒的临床依据。

除了 PAR2 外, PAR1 和 PAR4 也参与痒诱导、炎症和疼痛的生理反应。但是 PAR1 和 PAR4 间接诱导肥大细胞脱粒而释放组胺, 其激动剂诱导的抓挠反应可以部分被抗组胺药物阻断。PAR3 在小鼠中不会诱导抓挠反应。只有 PAR2 直接通过组胺非依赖的机制介导痒觉产生^[29]。因此, 蛋白酶及其受体 PARs 在痒觉信号通路中发挥着重要作用。

2.5 阿片类受体

其他不依赖于肥大细胞诱导痒觉产生的物质还包括阿片类物质。这是一类高效的神经递质、激素

及免疫分子, 主要包括 3 类: 内啡肽、强啡肽、脑啡肽。它们作用于 μ -、 κ -、 δ - 阿片类受体, 广泛分布在中枢和外周神经系统。阿片类物质在伤害感受和神经炎症反应中起着重要作用, 在外周神经系统中, 大约 90% 含有 P 物质的背根神经节细胞均表达阿片类受体 mRNA。阿片类物质如可卡因(cocaine)可以诱导痒觉产生, 而且表皮感觉神经纤维分布的阿片类受体与痒的诱导密切相关。实验敲除或者药物失活皮肤的阿片类受体, 可以使痒觉减弱。阿片类物质诱导痒觉产生是非组胺依赖的, 如在皮肤组胺缺陷的小鼠中阿片类物质仍可以诱导痒的产生, 而且抗组胺物质并不会减弱阿片类物质诱导的痒。然而内源性阿片类物质致痒的效应依赖于专一受体激活, 如 μ - 受体致痒, 而 κ - 受体抑制痒。阿片类受体激活, 可以抑制电压依赖的钙离子通道开放和腺苷环化酶激活, 同时激活钾离子通道, 从而降低神经细胞兴奋性, 抑制痛觉, 所以阿片类物质在临床上多用于疼痛治疗, 但是这种治疗方式带来的严重副作用是瘙痒^[29]。这一临床结果支持了选择性假说。近期 Chen Z F 实验室研究证明吗啡镇痛和致痒作用分别是由阿片受体的不同亚型所介导。研究发现 μ - 阿片类受体(MOR)的异构体 MOR1D 是吗啡诱导痒的基本原因, 而异构体 MOR1 只是在吗啡诱导镇痛作用时起作用。而脊髓中 MOR1D 与胃泌素释放肽受体(gastrin release peptide receptor, GRPR)形成异二聚体, 传导痒信号^[30]。

2.6 大麻素受体

大麻素(cannabinoids)类物质是治疗精神疾病及镇痛的有效药物, 也参与痒觉调节。大麻素受体有 CB1 和 CB2 两类, 它们属于 G 蛋白偶联受体。CB1 受体主要分布在中枢神经系统, 在初级传入神经元中也有表达。CB2 受体主要分布在外周神经系统, 如 T 淋巴细胞、肥大细胞、大鼠脊髓细胞、人类感觉神经纤维。内源性大麻素属于 N- 乙酰乙醇胺(NAEs)。实验证明内源性 NAEs 主要由动物和人的神经细胞及皮肤角质细胞合成和分泌^[31]。在急性痛和痒模型中, 局部使用大麻素可以达到有效止痒止痛的效果, 而在临床上局部使用大麻素的激动剂(如 HU-320)也可以达到止痒的效果^[32]。

2.7 胃泌素释放肽受体

脊髓背角中痒的分子机制研究也刚刚开始。胃泌素释放肽(gastrin release peptide, GRP)是由 27 个氨基酸组成的小肽, 是铃蟾肽(bombesin)在哺乳动

物里的同类肽, 可以在 DRG 的小细胞和中等细胞中表达, 而且与无髓鞘纤维的外周蛋白共表达. 胃泌素释放肽受体(GRPR)是 Chen 实验室发现的^[33], 表达在脊髓背角浅层神经细胞中(图 1c), 在痒觉产生过程中发挥重要作用. GRPR 基因敲除小鼠对多种痒刺激的抓挠反应显著性降低, 对痛觉刺激的反应没有发生变化. 这说明可以尝试一种新的药物方法——抑制脊髓的 GRPR, 阻断痒觉产生而不影响痛觉反应. 铃蟾肽是 GRPR 的内源性配体, 它可以与毒素皂草素(saporin)结合. 鞘内注射铃蟾肽-皂草素, 可以使 GRPR 受体内化导致细胞凋亡. 选择性注射铃蟾肽-皂草素去除背角的 GRPR 阳性细胞, 一部分致痒物质激活的抓挠行为明显减少, 而疼痛行为表现并没有变化. DRG 中 GRPR 阳性细胞的缺失不影响痛觉传递, 但却影响痒觉传递, 因此将 GRPR 阳性细胞视为痒信息的特殊标记^[33].

2.8 Mas 相关 G 蛋白偶联受体

Mas 相关 G 蛋白偶联受体 (Mas-related G-protein-coupled receptors, Mrgprs)在小鼠基因组中约有 50 个亚型, 可以分成若干亚家族: MrgprA1-A22, MrgprB1-B13, MrgprC1-C14, MrgprD-G. 其中 MrgprAs, MrgprB4, MrgprB5, MrgprC11 和 MrgprD 只表达在三叉神经节和 DRG 的小神经细胞中, 在中枢神经系统没有表达. 霍普金斯大学 Dong X Z 研究组发现氯喹(chloroquine)是一种组胺非依赖的致痒物质. 将氯喹注射到皮肤, 可以激活 Mrgprs 家族成员中的 MrgprA3. 包含 MrgprA3 的 Mrgprs 基因簇敲除小鼠, 抓挠反应明显减弱, 而组胺诱导的 Mrgprs 敲除小鼠抓挠反应正常. 相同的 DRG 神经细胞对氯喹、组胺和辣椒素都有反应, 这说明负责 Mrgprs 诱导痒信号的这些神经细胞是通过相互独立的机制传导多种刺激诱导的痒和疼痛感觉^[34]. 近期 Sarah 及其同事研究证明, TRPA1 受体是 Mrgprs 诱导痒信号通路的必需分子, TRPA1 敲除小鼠对氯喹和 BAM8-22 的反应明显降低^[25]. 但是 MrgprA3 的细胞内信号传导机制和其他致痒、致痛受体的相互作用机制目前尚不清楚. 另外, 我们的研究还发现组胺非依赖的痒诱导物质多肽 Ser-Leu-Ile-Gly-Arg-Leu (SLIGRL)主要激活 MrgC11^[35], 而不是传统认为的 PAR2.

除了以上列出的几种重要递质和受体外, 还有其他分子参与痒觉形成. 如前列腺素 E2 自身可以诱导较弱的痒, 也可以增强组胺诱导的痒; 缓激肽

(bradykinin)可以诱导巨噬细胞释放组胺, 并且增加 P 物质, CGRP 及前列腺素 E2 的释放; 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5HT)在外周和中枢系统均可以诱导痒觉产生, 但是与组胺诱导的痒相比强度较弱. 在外周, 5-羟色胺通过肥大细胞释放的组胺而间接发挥作用, 而在中枢则是与阿片类物质信号系统发挥作用^[1].

3 痒和痛之间的关系

痒和痛究竟是相互依赖的过程, 还是相互独立的过程是一个争论已久的问题. 目前关于痒与痛的关系有多种学说^[36-37].

3.1 强度学说

最早关于痒和痛的关系学说是 20 世纪初提出的强度学说(intensity theory)(图 2a). 这一学说认为较弱的伤害性刺激激活少数伤害感受纤维, 诱导痒觉产生, 而较强的伤害性刺激激活较多伤害感受纤维, 诱导痛觉产生. 目前已有越来越多的证据否定这一学说.

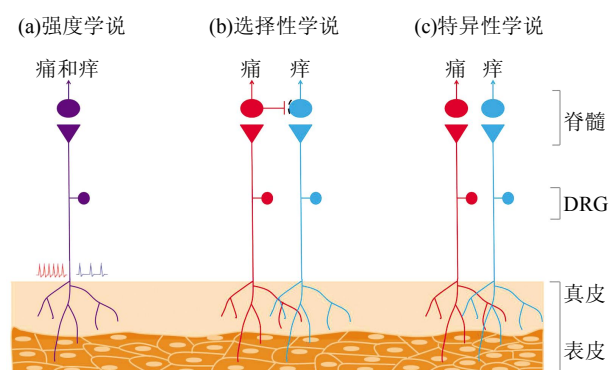


Fig. 2 Itch coding models

图 2 痒信号编码的示意图

(a)强度学说认为单个神经元既可以编码痒觉也可以编码痛觉, 当刺激强度较小时编码痒觉而刺激强度较大时编码痛觉(此图中用动作电位发放频率表示刺激强度的大小). (b)选择性学说认为痒觉刺激只激活痒信号传导通路, 而伤害感受刺激同时激活痒和痛的感受细胞, 但是痛觉传导会抑制痒觉信息传导. (c)特异性学说认为痒和痛分别是由不同的感受细胞编码.

3.2 选择性学说

选择性学说一般认为痛觉刺激可以减弱机体痒觉反应(图 2b), 抓挠引起的痛觉感受可以明显抑制痒觉, 如临床上镇痛药物吗啡明显的副作用是诱导痒觉产生, 所以很多 μ -受体的拮抗剂常用于治疗

瘙痒症。另外痛觉热刺激,机械刺激及化学刺激都可以抑制痒觉产生。1997年Nilsson等^[38]设计的痛觉电刺激实验可以明显抑制局部组胺诱导的痒觉,这一抑制过程可以持续数小时。2010年哈佛大学医学院Ma Q F等发现VGLUT2基因敲除小鼠表现为明显的痛觉缺陷,而其痒敏感性却增强^[39]。另外,Bhlhb5突变小鼠脊髓背角中的抑制性中间神经元发育缺陷,也会导致小鼠痒敏感性增强^[40]。所以推测正常小鼠体内痛觉刺激引起谷氨酸释放而激活抑制性中间神经元,从而抑制痒觉产生。

3.3 特异性学说

目前越来越多的证据表明痒觉是独立于痛觉之外的一种躯体感觉(图2c),因为机体内存在着一些痒特殊受体(GRPR)^[33]。GRPR敲除小鼠痒反应减弱,而痛觉反应没有明显变化。近期发现阿片类 μ -受体(MOR)的异构体MOR1D是吗啡诱导痒的基本原因,但是异构体MOR1只是在吗啡诱导镇痛(MIA)中起作用,这也说明痛觉和痒觉是两个独立过程^[30]。虽然有很多实验表明痛和痒之间存在区别,但是两者之间还存在很多模糊的地方。

4 痒研究的前景展望

痒严重影响患者的生活质量,因此,近几年受到越来越多的关注。目前研究多注重于痒产生机制,传导通路,特异性的受体等方面。随着对实验和理论研究的不断积累,定将会推动治疗瘙痒新药的发现。如:痒特异性受体的发现,有利于临床上开发新的治疗药物。发现 μ -阿片类受体(MOR)的不同亚型分别介导痛和痒,这也将对临床使用阿片类药物镇痛提供指导。另外,我们对Mrgprs家族与痒觉相关性的研究也逐步拓展我们对痒觉产生机制的进一步认识^[35]。痒觉传导机制及特殊标记的研究已取得了较大的进展。这些研究将为临床上治疗过敏性皮炎,皮肤瘙痒等相关疾病提供理论支持。

参 考 文 献

- [1] Twycross R, Greaves M W, Handwerker H, *et al.* Itch: scratching more than the surface. *Quarterly J Medicine*, 2003, **96**(1): 7-26
- [2] Bernhard J D. Itch and pruritus: what are they, and how should itches be classified?. *Dermatologic Therapy*, 2005, **18**(4): 288-291
- [3] Jones E A, Bergasa N V. The pruritus of cholestasis. *Hepatology*, 1999, **29**(4): 1003-1006
- [4] Yosipovitch G, Samuel L S. Neuropathic and psychogenic itch. *Dermatologic Therapy*, 2008, **21**(1): 32-41
- [5] McMahon S B, Koltzenburg M. Itching for an explanation. *Trends in Neurosciences*, 1992, **15**(12): 497-501
- [6] Carstens E. Responses of rat spinal dorsal horn neurons to intracutaneous microinjection of histamine, capsaicin, and other irritants. *J Neurophysiology*, 1997, **77**(5): 2499-2514
- [7] Lagerström M C, Rogoz K, Abrahamsen B, *et al.* VGLUT2-dependent sensory neurons in the TRPV1 population regulate pain and itch. *Neuron*, 2010, **68**(3): 529-542
- [8] Liu Y, Abdel Samad O, Zhang L, *et al.* VGLUT2-dependent glutamate release from nociceptors is required to sense pain and suppress itch. *Neuron*, 2010, **68**(3): 543-556
- [9] Woo D H, Jung S J, Zhu M H, *et al.* Direct activation of transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) by diacylglycerol (DAG). *Molecular Pain*, 2008, **4**(42): 42-45
- [10] Bakker R A, Timmerman H, Leurs R. Histamine receptors: specific ligands, receptor biochemistry, and signal transduction. *Clinical Allergy and Immunology*, 2002, **17**: 27-64
- [11] Kim B M, Lee S H, Shim W S, *et al.* Histamine-induced Ca^{2+} influx via the PLA (2)/lipoygenase/TRPV1 pathway in rat sensory neurons. *Neuroscience Letters*, 2004, **361**(1-3): 159-162
- [12] Jeffry J, Kim S, Chen Z F. Itch signaling in the nervous system. *Physiology*, 2011, **26**(4): 286-292
- [13] Johaneck L M, Meyer R A, Friedman R M, *et al.* A role for polymodal C-fiber afferents in nonhistaminergic itch. *J Neuroscience*, 2008, **28**(30): 7659-7669
- [14] Reddy V B, Iuga A O, Shimada S G, *et al.* Cowhage-evoked itch is mediated by a novel cysteine protease: a ligand of roteasactived receptors. *J Neuroscience*, 2008, **28**(17): 4331-4335
- [15] Potenziari C, Undem B J. Basic mechanisms of itch. *Clinical & Experimental Allergy*, 2012, **42**(1): 8-19
- [16] Amadesi S, Nie J, Vergnolle N, *et al.* Protease-activated receptor 2 sensitizes the capsaicin receptor transient receptor potential vanilloid receptor 1 to induce hyperalgesia. *J Neuroscience*, 2004, **24**(18): 4300-4311
- [17] Schmelz M. Itch and pain. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2010, **34**(2): 171-176
- [18] Davidson S, Zhang X J, Yoon C H, *et al.* The itch-producing agents histamine and cowhage activate separate populations of primate spinothalamic tract neurons. *J Neuroscience*, 2007, **27**(37): 10007-10014.
- [19] McNeil B, Dong X Z. Peripheral mechanisms of itch. *Neuroscience Bulletin*, 2012, **28**(2): 100-111
- [20] Davidson S, Giesler G J. The multiple pathways for itch and their interactions with pain. *Trends in Neurosciences*, 2010, **33** (12): 550-558
- [21] Cortright D N, Szallasi A. Biochemical pharmacology of the vanilloid receptor TRPV1. *European J Biochemistry*, 2004, **271**(10): 1814-1819
- [22] Caterina M J, Schumacher M A, Tominaga M, *et al.* The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature*, 1997, **389**(6653): 816-824
- [23] Caterina M J, Julius D. The vanilloid receptor: a molecular gateway to the pain pathway. *Annual Review of Neuroscience*, 2001, **24**: 487-517

- [24] Bandell M, Dubin A E, Petrus M J, *et al.* High-throughput random mutagenesis screen reveals TRPM8 residues specifically required for activation by menthol. *Nature Neuroscience*, 2006, **9**(4): 493–500
- [25] Wilson S R, Gerhold K A, Bifulco-Fisher A, *et al.* TRPA1 is required for histamine-independent, Mas-related G protein-coupled receptor-mediated itch. *Nature Neuroscience*, 2011, **14**(5): 595–602
- [26] Sommer C, Kress M. Recent findings on how proinflammatory cytokines cause pain: peripheral mechanisms in inflammatory and neuropathic hyperalgesia. *Neuroscience Letters*, 2004, **361** (1–3): 184–187
- [27] Dillon S R, Sprecher C, Hammond A, *et al.* Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. *Nature Immunology*, 2004, **5**: 752–760
- [28] Soh U J, Dores M R, Chen B, *et al.* Signal transduction by protease-activated receptors. *British J Pharmacology*, 2010, **160**(2): 191–203
- [29] Ikoma A, Steinhoff M, Ständer S, *et al.* The neurobiology of itch. *Nature Reviews*, 2006, **7**(7): 535–547
- [30] Liu X Y, Liu Z C, Sun Y G, *et al.* Unidirectional cross-activation of GRPR by MOR1D uncouples itch and analgesia induced by opioids. *Cell*, 2011, **147**(2): 447–458
- [31] Munro S, Thomas K L, Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, 1993, **365** (6441): 61–65
- [32] Di Marzo V, Bifulco M, De Petrocellis L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2004, **3**(9): 771–784
- [33] Sun Y G, Chen Z F. A gastrin-releasing peptide receptor mediates the itch sensation in the spinal cord. *Nature*, 2007, **448**(7154): 700–704
- [34] Liu Q, Tang Z X, Surdenikova L, *et al.* Sensory neuron-specific GPCR mrgprs are itch receptors mediating chloroquine induced pruritus. *Cell*, 2009, **139**(7): 1353–1365
- [35] Liu Q, Weng H J, Patel K N, *et al.* The distinct roles of two GPCRs, MrgprC11 and PAR2, in itch and hyperalgesia. *Science Signaling*, 2011, **4**(181): ra45
- [36] Patel K N, Dong X Z. Itch: cells, molecules, and circuits. *ACS Chemical Neuroscience*, 2011, **2**(1): 17–25
- [37] Patel K N, Dong X Z. An itch to be scratched. *Neuron*, 2010, **68**(3): 334–339
- [38] Nilsson H J, Levinsson A, Schouenborg J. Cutaneous field stimulation (CFS): a new powerful method to combat itch. *Pain*, 1997, **71**(1): 49–55
- [39] Liu Y, Samad O A, Zhang L, *et al.* VGLUT2-dependent glutamate release from nociceptors is required to sense pain and suppress itch. *Neuron*, 2010, **68**(3): 543–556
- [40] Ross S E, Mardinly A R, McCord A E, *et al.* Loss of inhibitory interneurons in the dorsal spinal cord and elevated itch in Bhlhb5 mutant mice. *Neuron*, 2010, **65**(6): 886–898

Research Progress of Itch Signal Pathways and Related Receptors*

YANG Yan, TANG Zong-Xiang**

(College of Basic Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China)

Abstract Itch is an unpleasant sensory, that produces a desire to scratch. Comparable to pain, itch is a warning system against potential threats to the host. However, chronic itch is pathological feature, which has a dramatic impact on the life quality of the patient. At present, two pathways of itch have been discovered: one is histamine-dependent pathway, another is histamine-independent pathway. In these itch pathways, different transmitters and receptors play very important roles, such as histamine, cowhage and chloroquine. In many of hypothesis about the mechanism of itch formation, the selective hypothesis and the specificity hypothesis have major impacts. This review summarizes the research progress of itch signal pathways and related receptors in recent years.

Key words itch, C-fiber, gastrin-releasing peptide receptor (GRPR), G protein-coupled receptor

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2012.00400

* This work was supported by grants from Jiangsu Innovational and Enterprising Talents, A Program of Six Talent Tops and A Project Funded by the Priority Academic Program Development of Jiangsu Higher Education Institutions, PAPD.

**Corresponding author.

Tel: 86-25-85811802, E-mail: zongxiangtang@yahoo.com

Received: July 31, 2012 Accepted: October 17, 2012