

痒的机理及火针止痒探析^{*}

李洋洋¹ 赵党生^{1,2**} 刘志杰¹ 曹思齐¹ 汤胜男¹

(1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730000; 2. 深圳市宝安纯中医治疗医院, 广东 深圳 518101)

摘 要: 瘙痒 (Pruritus) 为一种引发人们强烈搔抓欲望的主观感觉, 是诸多皮肤病和系统疾病的主要症状之一。以近年来关于瘙痒发生机制相关文献为基础, 通过对几种常见致痒源发生机理的研究及阐述火针止痒的作用, 为临床上对因治疗瘙痒有关的疾病提供新的思路和方法。

关键词: 瘙痒机制; 瞬时受体电位; G 蛋白耦联受体; 细胞因子受体; 火针

中图分类号: R228 **文献标识码:** A **文章编号:** 2096-1340 (2022) 01-0053-05

DOI: 10. 13424/j. cnki. jsctcm. 2022. 01. 012

临床上将瘙痒分为急性和慢性, 后者持续 6 周以上。瘙痒感觉是由初级感觉神经元接受外源性或内源性痒介质以及某些物理 (机械、电气和化学物质) 刺激, 经痒觉纤维传递到脊柱背角的次级神经元, 后由脊髓纤维延续传导投射至大脑多个功能区域, 最终在大脑编辑痒觉。痒觉相关介质复杂多样, 主要包括组胺、5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT)、类胰蛋白酶、神经生长因子 (NERVES growth factor, NGF)、P 物质 (Substance P, SP)、白三烯 B₄ (Leukotriene B₄, LTB₄)、氯喹 (Chloroquine, CQ)、牛肾上腺髓质 (Bovine adrenal medulla, BAM)、胸腺基质淋巴细胞生成素 (Thymic matrix lymphocyte, TLSP)、白介素-31 (Interleukin-31, IL-31) 等, 致痒因子与其对应受体相结合, 通过直接或间接作用, 激活一个共同的瞬时受体电位 (Transient receptor potential channel, TRP) 下游通道, 传递瘙痒信号。研究证实^[1], 上述致痒因子的相关受体同属 G 蛋白耦联受体 (G Protein coupled receptor, GPRS) 或细胞因子受体。

1 瞬时受体电位

TRP 超家族由膜蛋白组成, 使带正电荷的离子穿过细胞膜。TPR 超家族是感官知觉的主要组成部分, 包括瘙痒以及其他各种感觉方式, 它的几

个亚家族在正常人皮肤中表达, 主要与瘙痒有关的亚家族包括 TRPA1 和 TRPV1^[2-3]。TRPV1 在肥大细胞、角质形成细胞和皮肤感觉神经中表达, TRPV1 的活化多与组胺依赖性瘙痒有关, 在检测有害热、疼痛和调节体温方面发挥关键作用^[4-5]; TRPA1 可在黑素细胞、角质形成细胞、成纤维细胞和感觉 C 纤维中直接表达, 其参与了几种不同感觉方式 (痛觉和痒感) 的传播, 对于瘙痒而言, TRPA1 的激活多与组胺非依赖性瘙痒有关^[6]。TRPA1 和 TRPV1 都可被各种外源性和内源性刺激激活, 包括有害热 (高于 43 ℃)、低 pH 或氧化剂直接激活等。而 GPRS 介导 TRP 通路的敏化或激活, 其机制是: Ca^{2+} 介导的磷脂酶 (如 PLC、PLA₂) 的活化, 产生内源性 TRP 激动剂; 刺激激酶 (PKC、PKA) 磷酸化 TRPs 通路, 以增加细胞表面表达和与适配蛋白的相互作用^[7]。

2 G 蛋白耦联受体和细胞因子受体

瘙痒既是一种疾病, 也是某些疾病的主要症状, 其发病机制错综复杂, 信号通路环环相扣。下列通过对几大主要致痒源的简要阐述, 以期对瘙痒的发病机理有个更为系统的认识。

2.1 组胺 组胺是最早被发现的致痒源, 主要存在于肥大细胞和嗜碱粒细胞中, 肥大细胞接受

* 基金项目: 国家自然科学基金项目 (2020JD580)

** 通讯作者: 赵党生, 主任医师, 教授。E-mail: zhds@126.com

内源性致敏物质刺激释放组胺,作用于表达在感觉神经的组胺受体 1 和组胺受体 4,通过 PLC β 3/PKC 途径和 PLA2/脂氧合酶(LO)途径,激活 TRPV1 通路^[8-9],活化感觉神经元下游靶分子,导致瘙痒。

2.2 5-羟色胺 5-HT 普遍存在于外周和中枢神经系统,是一种不可或缺的炎症介质,所有 5-HT 受体均属于 GPCR(除 5-HT₃ 外),人血小板中含有 5-HT,当血小板凝集时可以被释放。目前研究 5-HT₃和 5-HT₇ 成为主要致痒源,5-HT₃ 经膜去极化而直接兴奋皮肤感觉神经纤维而引起瘙痒;5-HT₇ 则依赖于腺苷酸环化酶(Adenylate cyclase, AC)或 G $\beta\gamma$ 激活 TRPA1 通路^[8,10],介导瘙痒发生。

2.3 类胰蛋白酶 蛋白酶通过配体、受体的简单结合,从而诱导痒觉的产生。蛋白酶激活受体(Protease-activated receptor, PARs)是某些细胞膜外结构区域的裂解及重新整合通过蛋白酶诱导形成新的系链配体进一步与受体结合^[11]。各种内源性和外源性瘙痒相关蛋白酶均可激活 PARs,特别是 PAR-2,它广泛存在于各种细胞和组织中,主要分布于易发生 I 型变态反应性疾病的组织(如皮肤、气道、肠道)中。类胰蛋白酶作为蛋白酶家族的主要致痒源,目前是研究瘙痒发生机制的热点之一。C 类神经纤维末梢的 PAR-2 受体被类胰蛋白酶激活,将痒觉信号传递至大脑中枢进而形成瘙痒感觉^[12]。

2.4 神经生长因子 NGF 作为一种神经营养因子,对周围神经系统的发育起调控作用,影响神经元的生长、分化以及再生。NGF 的主要来源为嗜酸性粒细胞,致痒机制为^[13]:一方面上调神经肽,如 SP 和降钙素基因相关肽(Calcitonin gene-related peptide, CGRP),降低瘙痒感觉的阈值,而 SP 和 CGRP 反过来增加嗜酸性粒细胞的趋化、活化和存活,从而传播瘙痒的恶性循环;另一方面 NGF 通过瘙痒神经元上的酪氨酸激酶(Tyrosine kinase, TrKA)受体,增加了 TRPV1 的表达和促进钙离子内流,进一步传递瘙痒信号。

2.5 P 物质、白三烯 B₄ SP 作为神经肽的重要成员,主要存在于神经纤维内,当神经纤维接受某种

刺激后,使其从中枢端或外周端末梢被释放,与角质形成细胞(Keratinocyte, NK)胞膜上的神经激肽 1(Neurokinin 1, NK-1)受体结合^[14],促使细胞内花生四烯酸(Arachidonic acid, AA)通过环氧合酶(Cyclooxygenase, CO)或脂氧合酶(Lipoxygenase, LO)两种不同途径生成前列腺素(Prostaglandins, PG)和 LTB₄,而 LTB₄ 与 G 蛋白耦联受体白三烯 B₄ 受体 1(BLT1)进一步结合,激活下游的 TRPV1、TRPA1 通路,传递瘙痒信号;SP 还可结合胞膜上 NK-1 受体,促进组胺的释放,进而传递瘙痒。因此, P 物质也通过间接途径介导瘙痒的发生。研究证实,虽然 PG 不是致痒源,但 PGE₁ 可降低皮肤瘙痒的痒阈,使痒感加剧^[15]。

2.6 氯喹、牛肾上腺髓质 研究发现,抗疟疾药物 CQ 和 BAM 均可引发瘙痒,其对应受体 MrgprA3 和 MrgprC11 同属 MAS 相关 G 蛋白偶联受体(MRGPR),当 CQ 和 BAM 作用于对应受体时,通过 G $\beta\gamma$ /磷脂酶 C(Phospholipase, PLC)途径,将 MrgprA3 和 MrgprC11 都耦合到 TRPA1 并激活 TRPA1 通路,传递瘙痒信号,同时也可使 TRPV1、TRPA1 致敏^[16-17]。实验发现敲除 TRPA1 即可大大减少由 CQ 和 BAM 产生的抓痕,更有力地证实了这一瘙痒信号传导通路。

2.7 细胞因子受体 胸腺基质淋巴细胞生成素(Thymic matrix lymphocyte, TSLP)是一种上皮细胞衍生的细胞因子,是 T 淋巴细胞成熟和活化的重要介质^[18]。TSLP 与其受体(TSLPR)和 IL7 受体 α (IL7- α)结合,通过 PLC 途径与 TRPA1 通路连接,传递瘙痒^[19-20];白介素-31(IL-31)是一种来源于 T 淋巴细胞的致痒源,已被证实 IL-31 不会引起人类立即的瘙痒反应,而是通过间接机制发挥延迟瘙痒的作用^[21]。IL-31 由 Th2 细胞和信号与其受体结合产生 IL-31 受体 A 和抑瘤素 M 受体(OSMR)组成的复合物,激活 JAK 酪氨酸激酶家族,导致转录因子的激活(STAT-1/5 和 ERK-1/2)和 MAP 激酶信号级联的诱导,激活下游 TRPV1 和 TRPA1 通路^[22-23],诱导瘙痒。

3 火针止痒的微观机制

由上所述,瘙痒的机理错综复杂,目前治疗上

除了对症用药外,很难做到药到痒除。火针是用火将针尖以及针体烧红或烧至发白,并迅速刺入病变部位以达治疗疾病的一种方法。现代医学阐述了火针的治疗机制,有损伤学说、激活学说、炭化学说、排出学说等。在治疗瘙痒性疾病上通过减少瘙痒介质的产生、调节免疫、抗过敏等方面发挥止痒作用,火针止痒起效迅速、副作用少。随着对瘙痒机制的深入研究,复杂的信号通路逐渐浮现,火针止痒的微观机制包括致痒因子与选择性受体、传入神经纤维和脑网络痒觉表达特定区域三个部分协同完成,三者之间密切联系。

3.1 直接影响瘙痒介质 李晶晶等^[24]利用微透析技术通过动物实验研究发现,火针可降低类风湿性关节炎小鼠模型局部肌肉内的 5-HT、HA 的含量;张其镇等^[25]通过临床实验发现,局部针刺治疗风寒湿痹型关节炎,可明显降低血清中 LTB₄ 以及炎症介质含量;杨静芬等^[26]利用温针灸治疗变应性鼻炎,发现通过一定温度的针刺,可有效降低血清中 TLSP、IL-13、IgE 等分子含量;炭化和排出学说^[27]表明火针可使微小范围内的病灶被灼烧炭化,通过高温破坏炎性病灶,抑制并损伤炎症细胞浸润,还可建立人工通道,使病灶内的炎性介质及被损坏的组织残液排出,加速创面愈合等。以上研究结果表明火针可通过直接破坏痒介质或是降低介质含量,从而减少痒觉神经冲动的传递,起到止痒的目的。

3.2 阻断神经传导通路 诱导瘙痒产生的受体主要位于表皮的无髓 C 纤维游离神经末梢及真皮乳头上。关于痒觉和痛觉相关性的学说多种多样,如选择性学说、特异性学说、强度学说等。痒感和痛觉同样由表皮-真皮交界处的非特异性游离神经末梢来调控,抓挠可减轻瘙痒,但有时却表现出疼痛,表明瘙痒和疼痛有一些共同的受体、中介和神经元途径^[28]。选择性学说^[29]指出伤害性的痛觉神经元可阻断痒觉的产生最终引发痛觉,这与实际临床相符合,当进行火针治疗时,患者会感受到疼痛,此时痒感减轻乃至消失;针刺局部组织,通过刺激 A δ 或 C 纤维和分泌炎症细胞的介质,使针头周围血管扩张,释放 SP、NKA、CGRP、缓

激肽、白细胞介素和 5-HT 等血管活性物质,而针刺可激活 C 类感觉神经纤维,消耗神经递质,产生快速耐受以止痒^[29]。

3.3 影响脑网络痒觉表达 Dhond RP 等^[30]利用功能磁共振成像技术对瘙痒的椎管内处理进行了研究,结果表明针灸调节脑网络区域与痒觉产生的脑区是一致的。因此,有学者推测,通过火针强烈的针刺感,可快速、有效抑制大脑产生痒觉,缓解搔抓欲望。同时,人体免疫功能失调可介导瘙痒的产生,环境、饮食、感染等外界因素及精神刺激、某些系统疾病均可使免疫功能失调,引发细胞免疫降低、体液免疫亢进等一系列机体反应,产生大量痒觉相关介质引起搔抓欲望。火针疗法又被视为一种应激疗法,通过局部的灼烙微创作用,诱导纠正细胞、体液免疫,从而达到止痒的疗效。如激活学说^[27]表明火针对机体的轻度灼烧引发超急性局部组织反应,从而激活机体免疫反应,到达治疗目的。

4 火针止痒的宏观机制

火针在临床上应用范围广泛,作为中医特色外治法疗效显著,而火针治疗瘙痒性疾病已成为临床上一大突显优势。中医学认为火针止痒的作用机制主要有以下两方面:一是火针作用于肌肤腠理之间,达到“祛风透邪、活血养血”的目的。中医学认为痒的形成,外因常与风、湿、热、虫淫侵袭以及肌肤间气血不和有关,内因多由脏腑气血失调,血虚风燥,肌肤失养所致。火针来源于火与针的结合体,既有火的温热效应,又有强烈的针刺感,温热效应可促进血行,针孔可引邪外出。火针疗法既有开门驱邪、除湿消肿、引热外出的局部作用,又有激发经气、养血润燥之全身功效。因火针能温通经络、行气活血,故可开门逐贼驱动风邪、虫淫使之无处存留;或可利用火针助阳化气、温散湿邪的功能,使气机疏散,津液输布运行调达,则湿邪祛;或者利用火针的引气和发散之功,借火力强开外门,引体内火热毒邪直接外达。风散湿除热泄血足则痒止。正如《针灸聚英》云:“盖火针大开其孔穴,不塞其门,风邪从此而出。”临床常见的慢性湿疹、神经性皮炎、结节性痒疹、银屑病等慢

性瘙痒性皮肤病,缠绵难愈,经反复搔抓、摩擦刺激后导致皮损肥厚、浸润、苔藓样变,由于火针灼烙作用,出针后针孔不会立即闭合,进而人为打开经络之外门,使得风寒湿热等邪气直接从针孔排除体外而达到治愈的目的。二是火针可使皮肤的“痒”转“痛”而化。中医学从病机侧重上讲气血不和则为痒,气血不通则为痛。从症状轻重上讲“痒为痛之渐,痛为痒之甚。”所以一般以为痒和痛是由同一神经传导,痛的阈下刺激可产生痒^[31]。当患者使劲抓挠瘙痒部位,即使皮肤被挠烂都丝毫不感觉不到疼痛,皮损剧烈瘙痒时,皮肤痛觉敏感性会大幅度降低,甚至不敏感。火针直接作用于表皮与真皮间游离的神经末梢,将针刺信号传导给大脑皮层的第二兴奋灶,提高痛觉、降低痒觉已达止痒目的。

5 结语

综上所述,通过对 GPRS、细胞因子受体和 TRP 两大模块之间信号通路的梳理,从分子层面对瘙痒机理有了更为细致的了解。火针以其温热之性大开体表孔窍,可使邪不从内消而直接从肌表腠理而解,邪去正安,故能迅速缓解症状,起到止痒的目的。因其止痒起效快、疗程短、疗效显著、操作简便,可作为目前以及将来治疗瘙痒性疾病的新亮点被临床医者广泛应用。本文虽从宏观、微观角度论述了火针的止痒机理,但目前对于火针止痒的实验研究仍然不足,还需进一步探索火针治疗瘙痒有关疾病的相关机制,为火针止痒提供有力证据。

参考文献

- [1] Sun SH, Dong XZ. Trp channels and itch. [J]. Seminars in immunopathology, 2016, 38(3).
- [2] Moran MM, McAlexander MA, Biro T. Transient receptor potential channels as therapeutic targets [J]. Nature reviews. Drug discovery, 2011, 10(8): 601-620.
- [3] Valdes-Rodriguez R, Kaushik SB. Transient receptor potential channels and dermatological disorders [J]. Current topics in medicinal chemistry, 2013, 13(3): 335-343.
- [4] Han L, Ma C, Liu Q, et al. A subpopulation of nociceptors specifically linked to itch [J]. Nature neuroscience, 2013, 16(2): 174-182.
- [5] Shim WS, Tak MH, Lee MH, et al. TRPV1 mediates histamine-induced itching via the activation of phospholipase A2 and 12-lipoxygenase [J]. The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience, 2007, 27(9): 2331-2337.
- [6] Tóth BI, Oláh A, Szöllösi AG. TRP channels in the skin [J]. British journal of pharmacology, 2014, 171(10): 2568-2581.
- [7] Geppetti P, Veldhuis NA, Lieu T. G Protein-Coupled Receptors: Dynamic Machines for Signaling Pain and Itch [J]. Neuron, 2015, 88(4): 635-649.
- [8] Imamachi N, Park GH, Lee H, et al. TRPV1-expressing primary afferents generate behavioral responses to pruritogens via multiple mechanisms [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2009, 106(27): 11330-11335.
- [9] Kim BM, Lee SH, Shim WS. Histamine-induced Ca^{2+} influx via the PLA(2)/lipoxygenase/TRPV1 pathway in rat sensory neurons [J]. Neuroscience letters, 2004, 361(1-3): 159-162.
- [10] Morita T, McClain SP, Batia LM, et al. HTR7 Mediates Serotonergic Acute and Chronic Itch [J]. Neuron, 2015, 87(1): 124-138.
- [11] 叶巧园, 樊翌明. P 物质、蛋白酶、阿片样肽 3 种非组胺依赖性瘙痒介质的研究进展 [J]. 广东医学院学报, 2008, 26(5): 553-556.
- [12] Dai Y, Wang S, Tominaga M, et al. Sensitization of TRPA1 by PAR2 contributes to the sensation of inflammatory pain [J]. The Journal of clinical investigation, 2007, 117(7): 1979-1987.
- [13] Mollanazar NK, Smith PK. Mediators of chronic pruritus in atopic dermatitis: getting the Itch out? [J]. Clinical reviews in allergy & immunology, 2016, 51(3): 263-292.
- [14] Andoh T, Nagasawa T, Satoh M. Substance P induction of itch-associated response mediated by cutaneous NK1 tachykinin receptors in mice [J]. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics, 1998, 286(3): 1140-1145.
- [15] 黄蓓, 万君晗, 吴永秋, 等. 皮肤瘙痒的发生机制及治疗的中药成分研究进展 [J]. 海峡药学, 2018, 30(12): 1-6.
- [16] Liu Q, Tang Z, Surdenikova L, et al. Sensory neuron-spe-

- cific GPCR Mrgprs are itch receptors mediating chloroquine-induced pruritus [J]. Cell, 2009, 139 (7): 1353-1365.
- [17] 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(6): 579-585.
- [18] Ziegler SF, Roan F, Bell BD, et al. The biology of thymic stromal lymphopoietin (TSLP) [J]. Advances in pharmacology (San Diego, Calif.), 2013, 66: 129-155.
- [19] He R. Thymic stromal lymphopoietin [J]. Annals of the New York Academy of Sciences, 2010, 1183: 13-24.
- [20] Wilson SR, The L, Batia LM, et al. The epithelial cell-derived atopic dermatitis cytokine TSLP activates neurons to induce itch [J]. Cell, 2013, 155(2): 285-295.
- [21] Hawro T, Saluja R, Weller K, et al. Interleukin-31 does not induce immediate itch in atopic dermatitis patients and healthy controls after skin challenge [J]. Allergy, 2014, 69(1): 113-117.
- [22] Cornelissen C, Marquardt Y, Czaja K, et al. IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models [J]. The Journal of allergy and clinical immunology, 2012, 129(2): 426-33, 433. e1-8.
- [23] Kasraie S, Niebuhr M. Interleukin (IL)-31 activates signal transducer and activator of transcription (STAT)-1, STAT-5 and extracellular signal-regulated kinase 1/2 and down-regulates IL-12p40 production in activated human macrophages [J]. Allergy, 2013, 68(6): 739-747.
- [24] 李晶晶, 睦明红, 林诗雨, 等. 利用微透析技术测定火针对类风湿性关节炎大鼠病变组织中 5-羟色胺、组胺和前列腺素 E2 的影响[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2017, 38(4): 314-321.
- [25] 张其镇, 苗雨, 王大力, 等. 独活寄生汤配合温针灸治疗风寒湿痹型膝关节炎患者的疗效及对血清疼痛介质、炎症介质、白三烯的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(18): 153-158.
- [26] 杨静芬, 王炎, 崔勇. 温针灸联合依巴斯汀和布地奈德喷鼻剂治疗变应性鼻炎疗效及对血清 TSLP、IL-13、IgE 水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(15): 1645-1647.
- [27] 刘恩明. 刘氏毫火针特色疗法[M]. 北京: 人民军医出版社, 2011: 36-37.
- [28] 甘宗容, 万娟, 阳君, 等. 火针治疗常见瘙痒性皮肤病的应用概况与止痒机理浅析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(6): 224-225.
- [29] Carlsson CP. Therapeutic and experimental therapeutic studies on acupuncture and itch: review of the literature [J]. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV, 2010, 24(9): 1013-1016.
- [30] Dhond RP, Kettner N. Neuroimaging acupuncture effects in the human brain [J]. Journal of alternative and complementary medicine (New York, N. Y.), 2007, 13(6): 603-616.
- [31] 温杰鹏, 杨志涛, 董艳华. 火针疗法对皮肤病瘙痒止痒效果观察[J]. 中国民族民间医药, 2013, 22(7): 88, 90.

(收稿日期: 2020-05-26 编辑: 蒲瑞生)