

## 皮膚致癢病生理機轉的新進展

顏育達<sup>1</sup> 黃麗珊<sup>2</sup>

**摘要:** 搔癢是皮膚科患者求診的最常見主訴，並會嚴重影響患者損害生活品質。搔癢是經由發炎性介質、神經傳遞物質和神經胜肽等，刺激活化皮膚神經末梢，導致搔癢信號從周邊皮膚通過脊髓，再傳遞到大腦皮層。雖然一些發炎性皮膚病，如紅斑狼瘡、蜂窩組織炎和苔蘚樣糠疹，可能不太會引起或只有輕微搔癢，但牛皮癬和異位性皮膚炎等其他發炎性皮膚病，會在大多數患者中引起中度至重度搔癢。因此探查導致這種差異的關鍵介質對於搔癢的傳導非常重要。另外非發炎性皮膚疾病，如尿毒症搔癢，通過皮膚中的某些搔癢原引起搔癢，卻沒有皮膚的發炎皮膚變化。同時，有證據表明，搔癢原不僅會引起搔癢，還會與免疫細胞相互作用並充當發炎介質，從而加劇疾病活性。所以能夠增加對這些媒介物以及發炎性和非發炎性致癢原的了解，能有效就常見的搔癢性皮膚病建立目標性治療。

**關鍵詞:** 致癢原，癢感

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:55-60) DOI:10.6320/FJM.202401\_28(1).0007

### 前言

「癢」是人類重要的感覺，雖然是一種不愉悅的感受，但能保護人體產生反射性防禦動作。「癢」也是皮膚科疾病中最常見的症狀，眾多的皮膚疾病中例如異位性皮膚炎，結節性癢疹以及乾癬，皆常常以「癢」作為其常見的臨床表現之一。

### 癢的生理機轉

「癢」的病理生理學非常複雜，涉及多重機制，從皮膚到神經系統都扮演了重要角色，近年來在相關的研究有了很多重要的突破，尤其免疫細胞在「癢」的傳導上，被發現有更多新的作用機轉。癢感的傳導主要來自背節神經元的無髓鞘 C 傳入神經纖維，和少量有髓 A 傳入神經纖維，這些神經纖維廣泛分布到皮膚，並負責癢的感覺傳導[1]。這些分布在皮膚的神經纖維末梢受到外界物質刺激後，不僅能傳導搔癢的神經感覺信號到背節感覺神經元，同時這些被活化的神經纖維末梢，也能釋放各種神經胜肽，並進一步刺激多種免疫細胞，例如肥大細胞、T 細胞和嗜酸性粒細胞等。接

著這些被活化的免疫細胞會釋出發炎因子。除了造成發炎反應外，部份發炎因子還能進一步活化初級傳入感覺神經元 [2] (圖一)。

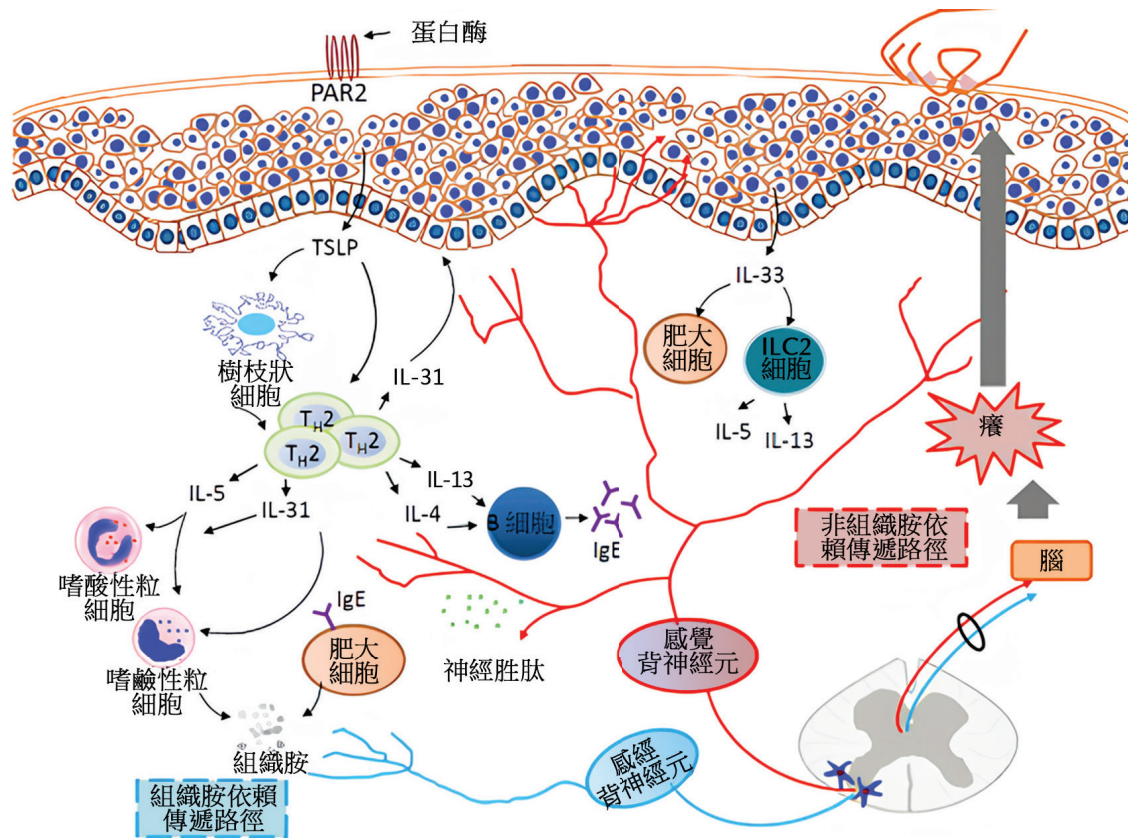
同時值得注意的是，搔癢感所引發的搔抓行為會進一步損害皮膚屏障，皮膚屏障破壞時，會導致角質細胞進一步釋放大量發炎因子，進而引發「癢-搔抓-發炎」的惡性循環，最終導致搔癢且發炎加劇。

### 組織胺依賴型癢感

這些能誘發搔癢的因子，即被稱作「致癢原」。在眾多的致癢原中，組織胺是最為人熟知的物質[3]。組織胺主要由肥大細胞以及嗜鹼性粒細胞釋放，傳統上組織胺是被公認為造成癢感的重要因子。而最近的研究發現，組織胺能導致搔癢感覺與否，與它的受體有重要的相關性。除了較為大眾所認識的 H1 受體外，組織胺還被發現有另外三個受體，包括 H2R, H3R 以及 H4R。組織胺能活化 H1R 和 H4R 這二個受體，進而產生搔癢的感覺，其中 H1R 對蕁麻疹等急性搔癢有重要的作用，因而抗組織胺對於蕁麻疹有一定的治療效果。

<sup>1</sup> 輔英科技大學附設醫院皮膚科，<sup>2</sup> 高雄長庚醫院皮膚科

通訊作者聯絡處：黃麗珊，高雄長庚醫院皮膚科，高雄市鳥松區大埤路 123 號。E-mail: laisan7@hotmail.com



圖一：皮膚中的免疫細胞以及神經系統，藉由各種致癢原在搔癢傳導上之交互作用，其中搔癢的傳導可以分為組織胺依賴型以及非組織胺依賴型二大類

研究發現，活化 H3R 此受體，可以抑制癢感的傳導[4]，可見藉由與不同受體結合與活化，組織胺可產生相反的作用。而對於其他以慢性搔癢為主要症狀的疾病，抗組織胺的效果則非常有限。近年來大量的研究發現，一些被認為是發炎因子的物質本身，即能直接引起癢感。所以除了傳統所了解的「組織胺依賴型癢感」傳導外，最近的研究針對「非組織胺依賴型癢感」的傳導，逐漸受到更多注意。

## 非組織胺依賴型癢感

### 一. 蛋白酶

除了上述的肥大細胞，嗜鹼性粒細胞外，皮膚的其他細胞，包含角質細胞，各種免疫細胞對於癢感的傳導都有比以往了解的有更多層面的影響與作用。首先如角質細胞上的蛋白酶，除了對於皮

膚屏障的平衡穩定很重要外，近年也發現它與其受體對癢感也具有相關的作用。皮膚上的蛋白酶活性能維持皮膚屏障的平衡，無數的蛋白酶的作用則由 PAR (protease and protease-activated receptors) 受體負責。PAR 是 G 蛋白受體，主要有 4 個成員組成，分別為 PAR1、PAR2、PAR3 和 PAR4。在蛋白酶激活相應的受體後，會進而誘發下游發炎反應 [5,6]。

近年研究發現 PAR2 不僅存在於角質細胞，也存在於皮膚的周邊神經上，還有初級感覺神經元中。這些被活化的 PAR2 感覺神經元，會再進一步影響其他與癢感傳導相關的通道，例如 TRPV1 通道，進而引發「非組織胺依賴性的癢感」傳導[7,8]。由此可見，PAR2 可能在角質細胞和感覺神經元中，具有不同的功能，並作為表皮-神經系統溝通的傳導橋樑。

## 二. 胸腺基質淋巴細胞生成素(TSLP)與白細胞介素-33(IL-33)

角質細胞在受到刺激後所分泌的發炎性細胞因子，如胸腺基質淋巴細胞生成素(TSLP)與IL-33，是異位性皮膚炎中重要的病理致病因子[9,10]，它們除了引起發炎反應外，也會傳遞癢的訊號[11,12]。環境過敏原、微生物和內源性發炎症介質，如蛋白酶和 Th2 細胞因子，都能誘發角質細胞分泌 TSLP。研究發現當 TSLP 被注射到老鼠的臉頰，能立即引起老鼠的抓癢行為[12]。此外，TSLP 也可以間接透過 ORAI1/NFAT 路徑信號，活化背神經元細胞中的 TSLP 受體，進而透過 TRPA1 通道依賴所誘發的搔癢行為。因此可見發炎因子在搔癢上的直接作用機制。

角質細胞分泌的另一個發炎因子 IL-33，也在癢的傳導有重要的作用。IL-33 本身是一種有效的肥大細胞激活因子，它也可刺激 ILC2s 細胞和嗜鹼性粒細胞，釋放 Th2 細胞因子，例如 IL-5 和 IL-13，這些都能加劇發炎的情形。此外 IL-33 的受體 ST2 不只存在於人和小鼠的皮膚，ST2 也存在於初級感覺神經元的神經末梢。研究也發現感覺神經元中，ST2 與 TRPV1 通道共同存在，且 IL-33 可以通過誘導鈣離子的流入，來活化背節神經元，達到癢感的傳導作用。

## 三. 白細胞介素-14/13 (IL-14/13)

免疫細胞中，Th2 細胞是第 2 型發炎反應的重要作用者，它所釋放的發炎因子 IL-4/IL-13 [13]，能引起異位性皮膚炎的發炎反應。以往認為 IL-4/IL-13 不直接參與癢的傳導，它們主要是透過其他物質，來間接導致搔癢。但近年的研究則發現，它們在搔癢的誘發有直接的作用。一項研究發現 IL-4 受體存在於人類的背節神經元中，IL-4 和 IL-13 能直接活化這些感覺神經元[14]。這個研究發現 IL-4 或 IL-13 雖然不能直接誘發急性搔癢，但能增強感覺神經元對多種致癢原的作用，例如致癢原 IL-31 的作用。同時背節感覺神經元中的 IL-4 受體，對慢性搔癢以及皮膚發炎，都有重要的作用。

而在皮膚過度表現 IL-13 的轉基因小鼠中也發現，可以產生搔癢表現型的小鼠模型[15]。這些重

要的發現幫助我們了解到，如同異位性皮膚炎這類常出現極度癢感的皮膚疾病中，第 2 型發炎反應的相關因子，對於癢感的傳導的重要性。

## 四. 白細胞介素-31(IL-31)

近年來研究發現，Th2 細胞分泌的另一個發炎因子 IL-31 在引起搔癢上的重要作用。IL-31 被認為是一個重要的「非組織胺依賴性的致癢原」，主要由 Th2 細胞所分泌，但嗜鹼性粒細胞，嗜酸性粒細胞也會釋放 IL-31[16]。IL-31 的作用信號，主要透過 IL-31 受體鏈(IL-31RA)和 OSM (oncostatin M) 鏈形成的異二聚體受體所負責。這些受體分佈於多種細胞中，包括免疫細胞、角質細胞、周邊神經以及背節神經元[16]。研究發現，利用轉基因誘發過度表現 IL-31 的小鼠模型，除了出現異位性皮膚炎的皮膚發炎特徵外，也出現嚴重的抓癢行為，顯示了 IL-31 在導致搔癢的重要角色[17]。

此外，IL-31 也可以促進神經元生長基因表現，活化感覺神經元，同時促進感覺神經的纖維延長和進一步分枝[18,19]。這些作用都能增加癢感的過度敏感反應。需要注意的是，與 TSLP 刺激所引起的「立即搔癢」反應相比，IL-31 刺激皮膚後誘導的是「延遲性的搔癢」反應 [20]，這代表 IL-31 可能通過其他皮膚細胞(如角質細胞)，間接引起搔癢，而不是直接活化皮膚中的感覺神經受體。

## 五. 神經胜肽

皮膚感覺神經末梢可釋放多種神經胜肽，如物質 P(substance P, SP)、降鈣素基因相關胜肽(CGRP)和血管活性腸胜肽(VIP)，這些胜肽可在組織損傷和發炎時釋放。在這些神經胜肽中，SP 和 CGRP 是其中針對癢感傳導研究較深入的神經胜肽[21]。

SP 是一種重要的神經炎症介質，主要通過神經激肽 1 受體 (NK1R)，也稱為速激胜肽受體 1 (TACR-1)，傳達其下游作用。除了中樞和周邊神經系統會表現外，皮膚中多種細胞也有它的受體，包括角質細胞、肥大細胞以及各種免疫細胞[22]。SP 可調節多種細胞因子，進而激活免疫細胞，如 T 細胞、樹突細胞和嗜酸性粒細胞[22]。SP 可刺激肥大細胞釋放組織胺、白三烯 B4、前列腺素 D2、腫瘤壞死因子(TNF- $\alpha$ )、血管內皮生長因子(VEGF)和



IL-1，而引起神經性發炎[23]。

SP 除了作用在 NK1R 受體外，SP 還被發現能與 Mas 相關的 G 蛋白偶聯受體(MRGPCR)結合，活化肥大細胞[24]。值得注意的是 MRGPCR 受體與搔癢信號傳遞有著重要的關係[25]。SP 在搔癢的誘發有其相關的作用。它的受體 NK1R 表現於背神經細胞元、脊髓角和負責搔癢信號傳導的大腦區域[26-28]，另外最近的研究發現，脊髓中 NK1R 表現的神經元，能媒介小鼠的搔癢，研究中顯示，注射 SP 到小鼠可通過 NK1R 引起搔癢，所以 SP 所引起的搔癢，被認為與 NK1R 受體作用有關[29]。

然而，另一研究小組顯示 SP 激活 MRGPCR 在感覺神經元進而誘導小鼠搔癢[30,31]。因此 SP 誘導搔癢的機轉，是經由哪一個受體或是在不同疾病中的角色，還需要進一步的研究加以確立。

## 結語

從這些重要的科學研究發現，提供了我們對「癢」更巨觀的了解。同時又能從這些微觀的病理生理機轉的變化，包括發炎因子在致癢的直接作用，以至致癢本身對發炎的相互影響[32]，進而加深了解皮膚與神經二大系統的溝通互動，以上都能有助於我們發展出更針對性的治療方向。如在異位性皮膚炎，這類以發炎以及癢感為主要表徵的疾病，有創新而重要的臨床意義。所以可見近年來，無論針對控制皮膚發炎以及搔癢這二方面，都有相關嶄新的生物製劑，作為目標性的治療，未來也能期待將會有更多突破性的成果。

## 聲明

本研究之利益衝突：無。知情同意：無。受試者權益：無人體或動物實驗。

## 參考文獻

- Han L, Dong X. Itch mechanisms and circuits. *Annu Rev Biophys* 2014;43:331-55.
- Kabata H, Artis D. Neuro-immune crosstalk and allergic inflammation. *J Clin Invest* 2019;129:1475-82.
- Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: Celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1139-50.e4.
- Rosbach K, Nassenstein C, Gschwandtner M, et al. S. Histamine H1, H3 and H4 receptors are involved in pruritus. *Neuroscience* 2011;190:89-102.
- Lee SE, Jeong SK, Lee SH. Protease and protease-activated receptor-2 signaling in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Yonsei Med J* 2010;51:808-22.
- Moniaga CS, Jeong SK, Egawa G, et al. Protease activity enhances production of thymic stromal lymphopoietin and basophil accumulation in flaky tail mice. *Am J Pathol* 2013;182:841-51.
- Akiyama T, Carstens MI, Carstens E. Excitation of mouse superficial dorsal horn neurons by histamine and/or PAR-2 agonist: Potential role in itch. *J Neurophysiol* 2009;102:2176-83.
- 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 Neurosci* 2004; 24:4300-12.
- Leyva-Castillo JM, Hener P, Jiang H, et al. TSLP produced by keratinocytes promotes allergen sensitization through skin and thereby triggers atopic march in mice. *J Investig Derm* 2013;133: 154-63.
- Unutmaz D, Moussion C, Ortega N, et al. The IL-1-like cytokine IL-33 is constitutively expressed in the nucleus of endothelial cells and epithelial cells in vivo: A novel 'alarmin'? *PLoS ONE* 2008;3:e3331.
- Imai Y. Interleukin-33 in atopic dermatitis. *J Derm Sci* 2019;96:2-7.
- Wilson SR, Thé L, Batia LM, et al. The epithelial cell-derived atopic dermatitis cytokine TSLP activates neurons to induce itch. *Cell*

- 2013;155:285-95.
13. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, et al. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers Nat Rev Dis Primers* 2018;4:1.
  14. Oetjen LK, Mack MR, Feng J, et al. Sensory neurons co-opt classical immune signaling pathways to mediate chronic itch. *Cell* 2017;171:217-28.e213.
  15. Zheng T, Oh MH, Oh SY, et al. Transgenic expression of interleukin-13 in the skin induces a pruritic dermatitis and skin remodeling. *J Invest Dermatol* 2009;129:742-51.
  16. Nakashima C, Otsuka A, Kabashima K. Interleukin-31 and interleukin-31 receptor: New therapeutic targets for atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 2018;27:327-31.
  17. Dillon SR, Sprecher C, Hammond A, et al. Interleukin 31, a cytokine produced by activated T cells, induces dermatitis in mice. *Nat Immunol* 2004;5:752-60.
  18. Cevikbas F, Wang X, Akiyama T, et al. A sensory neuron-expressed IL-31 receptor mediates T helper cell-dependent itch: Involvement of TRPV1 and TRPA1. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133:448-60.
  19. Feld M, Garcia R, Buddenkotte J, et al. The pruritus- and Th 2-associated cytokine IL-31 promotes growth of sensory nerves. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:500-08.e24.
  20. 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. *Allergy* 2014;69:113-7.
  21. Kabata H, Artis D. Neuro-immune crosstalk and allergic inflammation. *J Clin Invest* 2019; 129:1475-82.
  22. Mashaghi A, Marmalidou A, Tehrani M, et al. Neuropeptide substance P and the immune response. *Cell Mol Life Sci* 2016;73:4249-64.
  23. Siiskonen H, Harvima I. Mast cells and sensory nerves contribute to neurogenic inflammation and pruritus in chronic skin inflammation. *Front Cell Neurosci* 2019;13:422.
  24. Subramanian H, Gupta K, Ali H. Roles of Mas-related G protein-coupled receptor X2 on mast cell-mediated host defense, pseudoallergic drug reactions, and chronic inflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:700-10.
  25. Meixiong J, Dong XZ. Mas-related G protein-coupled receptors and the biology of itch sensation. *Ann Rev Genet* 2017;51:105-21.
  26. Akiyama T, Tominaga M, Davoodi A, et al. Roles for substance P and gastrin-releasing peptide as neurotransmitters released by primary afferent pruriceptors. *J Neurophysiol* 2013;109:742-8.
  27. Sheahan TD, Warwick CA, Fanien LG, et al. The neurokinin-1 receptor is expressed with gastrin-releasing peptide receptor in spinal interneurons and modulates itch. *J Neurosci* 2020;40:8816-30.
  28. Lai JP, Cnaan A, Zhao H, et al. Detection of full-length and truncated neurokinin-1 receptor mRNA expression in human brain regions. *J Neurosci Methods* 2008;168:127-33.
  29. Andoh T, Nagasawa T, Satoh M, et al. Substance P induction of itch-associated response mediated by cutaneous NK1 tachykinin receptors in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;286:1140-5.
  30. Azimi E, Reddy VB, Shade KC, et al. Dual action of neurokinin-1 antagonists on Mas-related GPCRS. *JCI Insight* 2016;1:e89362.
  31. Azimi E, Reddy VB, Pereira PJS, et al. Substance P activates Mas-related G protein-coupled receptors to induce itch. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:447-53.e3.
  32. Wong LS, Yen YT, Lee CH. The implications of pruritogens in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Int J Mol Sci* 2021;22:7227.

# Recent Advances in the Mechanisms of Pruritus Transmission in Itchy Dermatitis

Yu-Ta Yen<sup>1</sup>, Lai-San Wong<sup>2</sup>

**Abstract:** Itch is the main chief complaint in patients visiting dermatologic clinics and has the ability to deeply impair life quality. Itch results from activation of cutaneous nerve endings by noxious stimuli such as inflammatory mediators, neurotransmitters and neuropeptides, causing itch signal transduction from peripheral skin, through the spinal cord and thalamus, to the brain cortex. While some inflammatory skin diseases such as lupus erythematosus, cellulitis, and pityriasis lichenoides may or may not cause itch, others such as psoriasis and atopic dermatitis cause moderate-to-severe itch in a majority of the patients. It is important to find the key mediators that cause such differences. On the other hand, primarily noninflammatory diseases, such as uremic pruritus, cause itch through certain pruritogens without causing skin inflammatory change. Meanwhile, there is evidence that pruritogens are not only responsible for eliciting pruritus, but also interact with immune cells and act as inflammatory mediators, which exacerbate disease activities. The understanding of these mediators can provide targeted therapies for inflammatory and noninflammatory itch in common itching skin diseases.

**Key Words:** pruritogen, pruritus

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2023;27:55-60) DOI:10.6320/FJM.202401\_28(1).0007

---

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Fooyin University Hospital, Pingtung; <sup>2</sup>Department of Dermatology, Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital and Chang Gung University College of Medicine, Kaohsiung, Taiwan

Address correspondence to: Lai-San Wong, Department of Dermatology, Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, No.123, Ta-Pei Road, Niao-Sung District, Kaohsiung, Taiwan. E-mail: laisan7@hotmail.com