

神經生物學的新發現與轉譯醫學的臨床應用 在癢治療的新進展

謝松蒼^{1,2}

摘要：「癢」是一種保護感覺(protective sensation)，是對於致癢源(pruritogens)的搔抓反應。相對於「痛」，雖然一樣是保護感覺，但是兩者從周邊受體，一直到中樞的訊息傳遞、處理，除了有共同的機制(shared mechanisms)，也有特定的病態生理學(unique pathophysiology)，最典型的是：最終的反應不同，「癢」以搔抓表現，「痛」則以逃脫表現。這些神經生物學研究提供了藥物研發的基礎，這一綜說：(1)介紹癢最近 10 年研究的新進展；(2)比較與痛覺神經生物學的異同；(3)探討這些基礎神經科學資訊與轉譯研究，對於臨床精準醫學的應用。在皮膚周邊組織，除了受體，還需要相關成分的交互作用，包括致癢源、皮膚微環境(微血管及血管內分子等)、細胞(表皮細胞、免疫細胞，比如樹狀細胞、T 細胞、嗜鹼性球、肥大細胞(mast cell)等)，以及特定的神經末梢，比痛覺刺激的周邊反應更為複雜。痛覺的刺激傳遞包括受體、背根神經節神經元、脊髓背角、脊髓上行路徑、視丘、大腦皮質。最終在大腦皮質的處理，包括：(1)區辨層次(在視丘與體感覺的皮質)；(2)情緒層次(邊緣系統)。因為癢是保護感覺，臨床評估的第一步是檢查癢是否有皮膚的病灶，如果沒有皮膚病灶，就要評估是否有全身性疾病(systemic disease)、神經的異常活化，或者心理與社會環境的交互作用所誘發與維持。在最近 10 年，因為特定癢覺受體的發現，即 Mas 相關的 G 蛋白鍵合受體(Mas related G protein-coupled receptor, 簡稱 MRGPR)，提供了新穎藥物研發的可能。而基於致癢機制，應用新的生物製劑，如阻斷介白素 31(interleukin 31)等等，對於癢的治療，應用精準醫學的原則。綜上所述，最近 10 年以來，在癢的研究進展，從周邊受體到大腦中樞的可塑性變化，提供了止癢藥物的研發與精準醫學的應用。

關鍵詞：癢覺，痛覺，神經生物學，Mas 相關 G 蛋白鍵合受體，轉譯醫學，治療
(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:32-8) DOI:10.6320/FJM.202401_28(1).0004

「癢」的神經生物學傳遞路徑： 和「痛」的比較

癢覺和痛覺的神經生物學，具有共通的以及特殊的神經傳導路徑，包括從周邊的受體到中樞的訊息處理機制[1,2]。這些受體是感覺神經的末梢，和周邊環境所處的細胞的交互作用，包括免疫細胞等，這些神經末梢的細胞本體在背根神經節的感覺神經，稱為第 1 級感覺神經(primary sensory neuron)，再往上傳遞到脊髓的背角，稱為第 2 級感

覺神經細胞(secondary sensory neuron)。從脊髓背角會有上行的路徑，稱為脊髓視丘徑(spinothalamic tract)，傳達到視丘。視丘這是所有感覺神經的中繼站(relay)，經由這個中繼站，再進一步經由視丘到皮質的神經路徑(thalamocortical projection)傳達到大腦。

大腦的訊號處理包含兩個部分：一個是體感覺的訊號處理中心，另外一個是情緒的處理中心。在大腦，感覺神經基本上，不是單純的神經生理訊號處理，而還有包括認知(cognition)與感知

¹臺大醫學院解剖學暨細胞生物學研究所，²臺大醫院神經部

通訊作者聯絡處：謝松蒼，臺大醫學院解剖學暨細胞生物學研究所，臺北市仁愛路一段 1 號。

E-mail: shsieh@ntu.edu.tw

(perception)的層面。所以，整個從周邊末梢的受體到大腦，我們對於癢與痛的感知，實際上是經由不同的神經路徑，或者是稱為迴路、網路，所交織而成的。而針對癢覺和痛覺，從周邊的受體一直到中樞的傳導路徑，包括視丘的分區以及到大腦不同的區域，可能都有特定的受體及神經細胞。然而，這兩種對於癢與痛的感知，也有共用相同的受體及神經細胞。除此之外，這兩種癢覺與痛覺路徑，包括特定的、相同的及共同的，也可能在癢覺和痛覺的訊號判讀，有交互作用。

痛覺的周邊感受器

在痛覺以及觸覺的部分，過去 20 多年最大的進展，就是在於發現了特定痛覺的受體，或者是離子通道，稱為瞬態感受器電位辣椒素第 1 型 (transient receptor potential vanilloid type 1, TRPV1) [3]。相對於痛覺，另外一類的感受器，也就是機械性的刺激 (mechanostimulation)，或者是觸覺，也有特定的感受器，稱為「壓電分子感受器 (piezo)」。piezo 這一詞之命名，乃源自壓電效應 (piezoelectricity)，原意是指機械能轉換為電能，piezo 這一分子則是將機械性刺激，轉換為神經衝動 [4]。這兩類感受器，一類是對於溫度與疼痛刺激源的偵知，另外一類是負責正常觸覺刺激的傳遞。但是除了在正常觸覺之外，如果神經受傷，這樣的觸覺感受器可能也會轉化變成痛的感知，稱為觸感痛 (allodynia)。

因為這兩種感受器，是在神經科學的研究領域，非常重要的一個里程碑，因此 2021 年的諾貝爾獎，就頒給發現這兩種受器的研究者；實際上，因為有這樣的發現，後續的研究者發現：這些相關的蛋白質實際上是非常多樣性的大家族，不同的刺激源，比如不同的溫度等等，是使用不同的感受器，也因此這一群大家族的分子，統稱為「瞬態感受器電位離子通道」 (transient receptor potential channel) 或者簡稱為 TRP 離子通道 (TRP channel) [5]，而後再依不同的特性 (亞型)，給予不同的特定名稱，比如前述的 TRPV1，偵測高溫且引起痛覺。

目前的研究已知 TRP 離子通道是傳導溫度與痛覺刺激最重要的分子，TRP 離子通道是首先在果

蠅發現的一群分子。進一步研究發現，在這一群的分子裡面，有一些是對於熱的刺激，特別是不愉快的熱刺激 (noxious heat)，會引起電性衝動的受體，不同的受體可以在不同的溫度被刺激到，比如說，TRPV1 可以被 42 度以上的高溫所刺激；不會感到痛的熱刺激也有特定的感受器，稱為 TRPA1。冷的溫度感覺使用不同的受器：TRPM8。目前已經了解，不同的感受器，會被不同範圍的溫度所刺激，而任何一種刺激源，可能會活化不同組合的受體，讓我們可以感受到連續性的溫度感覺。

最早發現、研究最多、最重要的是 TRPV1，這個陽離子通道受體，總共有幾個功能性的蛋白質組區段 (functional domain) 包括：(1) 通過離子通道的孔道 (ion channel pore)；(2) 對於酸鹼度 pH 的感受器 (pH sensors)；(3) 辣椒素結合區段 (capsaicin binding domain)；(4) 瞬態感受器電位區段 (TRP domain)。很重要的，對於 TRPV1，這個通道發現就是對於辣椒素有非常高的結合能力，而這個也稱為是辣椒素的受體 (capsaicin receptor)。依據現有的研究，辣椒素與 TRPV1 受體結合後，陽離子、特別是鈣離子，會經由陽離子通道流入，活化神經細胞，將刺激訊號，向感覺神經及中樞神經傳遞。

經過一系列的研究，目前這一群 TRP 蛋白受體已經確認相關的功能：(1) 有害性熱覺 (noxious heat)，包括 TRPV1、TRPA1、TRPM3，主要是接受、偵測超過攝氏 42 度以上的溫度；(2) 無害性熱覺 (innocuous heat or warmth)，主要是 TRPM2，接受攝氏 30 度以上至約 40 度的溫、熱覺刺激；(3) 冷覺 (cold sensation)，主要是 TRPM8，偵測攝氏 10~20 度的刺激。這些 TRP 受體通道，除了可以溫度改變刺激，也可以相關的化學物質，活化這些受體與感覺神經末梢，比如薄荷醇 (menthol) 可以活化 TRPM8 受體 [6]。

癢覺的周邊感受器

從周邊一直到中樞，在癢覺和痛覺有不同的受體。在癢覺的受體，傳統上認為是以組織胺來活化感覺神經末梢，也因此分為組織胺依靠型受體 (histamine-dependent receptor) 以及組織胺獨立型 (histamine-independent receptor) 的受體。

在過去 10 幾年當中，癢覺領域的受體研究有了長足的進步。目前是一個整合型的觀點，特別是最近這幾年發現新的受體，也就是與 G 蛋白連結的受體(G protein coupled receter)，或是稱為和 G 蛋白鍵合的受體。這當中最有名的就是與 Mas 相關 G 蛋白鍵合受體(Mas related G protein-coupled receptor)，簡稱為 Mrgpr，這也是一個家族的蛋白質分子[7]。對於致癢源的偵知受體，除了(1)這些與 G 蛋白連結的受體，可以激發癢覺有關的受體，還有包括(2)離子通道，以及(3)細胞激素的受體(cytokine receptor)。這些都可以在周邊的組織造成癢的訊號傳遞。

在癢的受體裡面，最重要的也是最大的一群分子，就是前述的 Mas 相關的 G 蛋白受體，這一群受體主要是存在於背根神經節的神經細胞，屬於小型感覺神經細胞(small-sized sensory neurons)以及中型神經感覺神經細胞(medium-sized sensory neurons)。這一群的感覺神經細胞的大小和傳遞痛覺的感覺神經細胞類似，又可以再分成胜肽型感覺神經細胞(peptidergic sensory neuron)以及非胜肽型的感覺神經(non-peptidergic sensory neuron)。

而前面所提到，可以被溫度刺激所活化的 TRPV1 受體，實際上，它也和癢覺的訊息傳遞有關，也就是癢覺和痛覺的受體有某一個程度的重疊。這也顯示，對於癢覺的周邊接受器，其實種類比原來預期的更多、更複雜。在前面提到的這些原先認為和痛覺傳遞有關的陽離子通道，和癢覺有關的，有包括 TRPV1 及 TRPA1。除了前述這些和傳統的 G 蛋白受體傳遞癢覺之外，比較特別的一類，就包括細胞激素的受體。

總結來說，對於癢覺的周邊訊號刺激以及細胞交互作用，在神經生物學上，比一般的痛覺訊號傳遞更為廣泛、更為複雜。整體而言，包括三個成分：

- 一. 會激發癢的刺激，包括癢源以及一些化學的刺激物，最多的就是一些過敏原，以及病原菌、昆蟲，以及植物的一些成分，這些成分都可以活化前面所提到的這些傳遞和癢覺刺激的相關受體。
- 二. 在皮膚，最重要的幾類細胞，主要都會活化前面所提到的這些癢受體，包括表皮細胞、免疫

細胞，以及肥大細胞(mast cell)等不同細胞。

- 三. 在皮膚這個環境內，位在這些感覺神經末梢的受體，就會把這些細胞所釋放的介質，經由陽離子通道的活化或是訊息傳遞路徑，轉化為神經生理的電氣訊號傳到中樞。

癢覺在脊髓的傳遞：中間神經元與上行路徑

這些從背根神經節發出去的感覺神經末梢，是屬於假性的單極神經細胞(pseudounipolar neuron)，也就是有一邊的神經末梢終止在表皮，有另外一側的神經末梢，則傳達到脊髓背角的中間神經元(interneuron，或稱為第 2 級中間細胞，second-order neurons) [8]。目前在脊髓背角，可以知道的是：不同的感覺神經末梢，它會終止在不同層的脊髓背角，比較大直徑的神經末梢，比如：和觸覺有關，是在深層的第 3 層、第 4 層；至於比較小直徑的神經末梢，或是中等直徑的神經末梢，包括胜肽型與非胜肽型的 C 神經(C fiber)則是在第 2 層；而小直徑的 A δ 神經末梢(A δ fiber)則是在第 1 層，也就是不同的神經，傳達到脊髓背角是有層次上的分別，用這樣的突觸連接型式，讓不同的感覺刺激有不同的路徑傳遞。

在脊髓背角，最重要的，主要是有兩類的中間神經細胞：其中一類稱為胃泌激素釋放胜肽受體(gastrin releasing peptide receptor，簡稱 GRPR)，這是在脊髓背角最重要的一個癢覺刺激訊號轉接站，負責有關癢覺神經衝動和訊號往視丘傳遞[9]；另外一類，則是稱為神經激肽第 1 型受體(neurokinin receptor 1，簡稱 NK1)，這些主要是傳達有關痛的訊息，也就是在脊髓背角，癢覺和痛覺是經由不同的中間神經元，再往上傳遞。

目前可以了解的是：從周邊傳輸進來的，包括化學性的癢刺激，組織胺型的刺激以及非組織胺型的刺激，以及觸覺所造成的癢訊號，這些如果傳達到脊髓背角，也都是要經由胃泌激素釋放胜肽受體這個中間神經元往上傳遞，也就是胃泌激素釋放胜肽受體，在脊髓背角是最重要的一個轉接神經元。而這些轉接神經元，再進一步經由脊髓視丘徑傳遞到視丘。至於脊髓視丘徑裡面，是否有非常嚴

格區分癢覺和痛覺的神經，目前在神經生物學的領域知道有其專一性，但是結構上如何排列，尚有需要進一步的研究。

癢覺的大腦中樞路徑：和痛覺訊號傳遞、處理的比較

包括癢覺和痛覺，在中樞神經的連結以及感知，在痛覺的研究領域，是相當的清楚。目前認為是有幾個腦區，合稱為疼痛(pain matrix)，或是疼痛網路[10,11]。這些腦區一般可以分成兩類：一類是屬於判斷型的腦區(discriminatory areas)，也就是用於偵測認知周邊有不愉快的疼痛刺激，另外一類是整合型感知腦區(integrating or affective areas)，這些包括跟情緒相關的成分，因為痛本身其實是一個保護性的感覺，而這種保護性的感覺，如何做進一步的解讀，實際上是需要大腦不同腦區形成一個網路依據，參考過往的經驗，作整合性的判斷與決策[10,12]。

至於在中樞的癢覺，目前認為應該跟痛類似，但是是否有和痛覺有一樣的癢覺末組或是迴路，則尚缺清楚。簡單來說，從周邊傳來的刺激，可以是，比如皮膚疾病的癢源，通常是有有一個皮膚的病灶在。但是，有些病人可能沒有周邊皮膚的病灶，但是卻有慢性的癢感覺。這裡是否有神經性癢(neuropathic itch)的成分，則有賴進一步的研究。

在大腦，除了大腦不同的腦區有不同的功能角色，視丘也是很重要的中繼區，視丘負責除了神經性癢疼痛，也參與癢覺的路徑和區域。至於是否有像痛非常清楚的區域，目前對於癢是有待進一步的研究。簡單的說，在大腦，對於癢覺的訊號解讀，應該可能是類似於痛覺的訊號處理，一部分是區別性的功能腦區(discriminatory areas)，主要成分是在視丘和體感覺皮質；另外一部分是情緒性的功能腦區(affective areas)，主要是在邊緣系統，目前已知包括腦幹的臂旁神經核(parabrachial nucleus)、杏仁核(amygdala)，以及前扣帶腦迴(anterior cingulate gyrus)，應該是屬於癢對於中樞的處理機制[13]。

對癢覺和痛覺刺激的反應，有很大的不同：(1)在痛刺激，主要是要趕快離開這些會傷害身體的刺激；(2)至於癢刺激，並非以手撥開，而是搔抓。

那麼在中樞的處理上，是否有不一樣路徑或區域，在人腦的研究，還不清楚；但是，以啮齒類動物做研究，認為癢覺的神經路徑包括有三個成分：(1)感覺成分；(2)情緒成分；(3)動機成分(motivational component)。在老鼠的動機成分，認為主要是在於中腦的腹側背蓋區(ventral tegmental tract, 簡稱VTA)到紋狀的伏隔核(nucleus accumbens)這個路徑。如果破壞這個路徑，雖然給老鼠癢的刺激，但沒有搔抓的反應，顯示這一區域是和搔抓行為有關。伏隔核在神經生物學與神經學研究了解，與獎賞、快樂、愉悅等正向價值(positive valence)的感受有關，某種程度，說明癢覺的搔抓可以引起愉悅的感受。

對於癢覺的神經路徑，綜合而言，主要是來自於周邊的癢源感受的化學物質，這些刺激經由背根神經節傳達到脊髓背角，再上傳到視丘，最終終止於大腦的體感覺皮質以及邊緣系統，後者負責癢覺相關的認知成分，在啮齒類動物，還包括搔抓的動機路徑，對於人類應該有類似迴路，但是具體的大腦區域以及突觸連結，有賴進一步研究。依據疼痛治療的經驗，這些對於癢覺神經生物學的探討與了解，有助於對於慢性搔癢治療方法的開發(表一)。

癢覺研究的轉譯醫學：慢性搔癢診斷與治療的應用

慢性搔癢(chronic itch)的治療是臨床上的一大挑戰[14]，癢覺的神經生物學本質屬於一種保護感覺(protective sensation)，與痛覺相似，都是在保護生物體免於受傷。但是一旦慢性化(chronification)，本質上就不再是保護，因為不存在傷害性刺激或是致癢源，理論上對於身體並沒有傷害性，但仍持續有癢、痛的不舒服感覺，而會影響生活品質。

不論是慢性搔癢或是慢性疼痛(chronic pain)，治療的原則還是以病因的排除或治療(etiological treatment)為首要，畢竟雖然有慢性化的慢性搔癢或慢性疼痛，仍然要先排除造成搔癢與疼痛的結構性病因或疾病，其次才是針對搔癢與疼痛的機制與分子，給予合適的藥物(全身性或局部性

表一：「癢覺」與「痛覺」的比較：神經生物學與治療

	癢覺	痛覺
受體	1. 組織胺型受體 2. Mas 相關的 G 蛋白鏈合受體(Mas-related G protein-coupled receptor)	1. 瞬態感受器電位離子通道(transient receptor potential channel) 2. 壓電分子感受器 (piezo)
脊髓	胃泌素釋放肽受體 (gastrin-releasing peptide receptor)等	神經激肽第一型受體(neurokinin receptor 1, NK1)等
大腦*	視丘、體感覺皮質、邊緣系統	視丘、體感覺皮質、邊緣系統
治療	1. 抗組織胺 2. 免疫調節、生物製劑	1. 關節痛：非類固醇抗發炎藥 2. 神經痛：抗癲癇藥、抗憂鬱藥、類鴉片型藥物

*：神經投射所在的細部分區，未必相同

給藥)，改善症狀，也就是症狀治療雖然可以給予舒緩不適，但仍然要窮盡一切可能，解除最源頭的病因，症狀治療與病因排除，二者不可偏廢。

以慢性搔癢為例，傳統上，以臨床病因(或機制)分成皮膚型、全身型、神經型(neurogenic)、精神心理型(psychogenic)、藥物導致之搔癢，以及原發型(即原因不明)。皮膚型如異位性皮膚炎(atopic dermatitis)、乾癬(psoasiasis)等，有其特定的過敏免疫機制，需要針對其機制給藥(除給予免疫調節劑或是特定分子之生物製劑)。全身型如慢性腎病之尿毒性搔癢(uremic pruritus)與肝臟疾病之膽汁淤積型搔癢(cholestatic pruritus)，需要針對慢性腎病與慢性肝病，一起治療。

神經性搔癢(neurogenic pruritus 或 neuroaptic pruritus)則是肇因於神經退化或損傷之神經系統疾病，從中樞神經到周邊神經，非常廣泛，包括脊髓損傷(spinal cord injury)、多發性硬化症(multiple sclerosis)，到小纖維神經病變(small fiber neuropathy)等，雖然神經系統疾病不易治療，不過有多篇報告指出腫瘤或壓迫性病灶，比如脊髓之腦室壁細胞瘤(ependyoma)會造成慢性、難治型之慢性搔癢(refractory itch)，因此對於症狀治療缺少療效的慢性搔癢，必需注意是否有結構性病灶。

精神或心理性之搔癢主要以癢之錯覺或幻覺(illusion or delusion)為表現，通常會合併神經科症狀，或是身體轉化型精神疾病之一種表現(somatoform pruritus)，如妄想等，或是在某一特定之生活事件或壓力(life event)精神疾病之發生，但是此種診斷屬於排除診斷(diagnosis by exclusion)，畢竟精神學症狀可能是神經疾病的一種表現，如瞻妄、幻想等精神症狀

就可能是顳葉腦炎(temporal encephalitis)的表現之一，必要時就需要結合影像學(磁共振造影)、生理學(腦波)及腦脊髓檢查等，排除腦部病灶之可能性。

隨著社會之老化及藥物治療之開發與多樣性，多重用藥之現象使藥物導致之副作用需要列入考量，有幾種藥物造成慢性搔癢之頻率較高，比如搔癢抗排斥之免疫調節藥物 tacrolimus(中文藥名：普樂可後)、部分抗癲癇藥物，特別是 carbamazepine(中文藥名：癲通)及其衍生物，類鴉片藥物(opioids)，後者又常用於慢性疼痛之病人。因此詳細的藥物使詢問，是評估慢性搔癢之一環。

對於慢性搔癢的症狀藥物，可以分成幾類：(1)抗組織胺型藥物；(2)新穎分子標的之藥物；(3)依據致癢機制之生物製劑[14,15]。抗組織胺藥物是大部分醫師最常使用的止癢藥物，其副作用如嗜睡等，已知也相當普遍，新一代針對特定組織胺受體的藥物，可以降低作用於中樞神經系統之副作用。

但是就如本文前段所敘述，除了組織胺依賴型的機制，還有組織胺獨立型的制癢，這些有賴於前述的新機制開發藥物，特別是 Mas 相關 G 蛋白建和受體這一大家族分子，如 MRGPR 的不同亞型分子，包含 MrgprA、MrgprB 等等，都有藥物在研發。藥物開發另一個策略是使用如結構生物學設計藥物或是從美國藥物食品管理局已經核准之藥物尋找新的用途和適應症(repurposing drugs)。

這一領域方興未艾，是慢性搔癢治療的新曙光。搔癢之慢性化除了特定的分子受體，前述細胞之交互作用、下游之訊息機制以及免疫作用機制，目前已有藥物或生物製劑，提供了阻斷搔癢慢性化惡性循環的機會，這些包括：(1)阻斷介白素

(interleukin 31)，介白素 31 是第 2 類輔助型 T 細胞 (T Helper 2, TH2) 所製造之細胞激素，在異位性皮膚炎病人的皮膚有高濃度，於臨床試驗，可以減少慢性搔癢 [15,16]；(2) 拮抗胸腺基質淋巴細胞 (thymic stroma lymphopoietin) 是由表皮細胞所分泌，會促進第 2 類輔助型 T 細胞之活化，其單株抗體可以減少異位性皮膚炎之症狀。目前這些治療都還在臨床試驗的第 2 期或是第 3 期前期，但已經顯示從免疫機制著手，阻斷搔癢的慢性化是治療新方向。

慢性搔癢治療的展望

整體而言，在過去 10 年內，從癢覺受體的發現，提供了藥物開發的標的，而經由使用生物製劑，對於免疫機制的調控。是阻斷搔癢慢性化的可行路徑，應用這些新的發現與科技，對於慢性搔癢提供了依據精準醫學的原則，緩解病人症狀的機會。

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

- Lay M, Dong X. Neural mechanisms of itch. *Annu Rev Neurosci* 2020;43:187-205.
- Dong X, Dong X. Peripheral and central mechanisms of itch. *Neuron* 2018;98:482-94.
- Rosenbaum T, Morales-Lazaro SL, Islas LD. TRP channels: A journey towards a molecular understanding of pain. *Nat Rev Neurosci* 2022; 23:596-610.
- Jiang Y, Yang X, Jiang J, et al. Structural designs and mechanogating mechanisms of the mechanosensitive piezo channels. *Trends in Biochemical Sciences* 2021;46:472-88.
- Koivisto AP, Belvisi MG, Gaudet R, et al. Advances in TRP channel drug discovery: From target validation to clinical studies. *Nature Reviews Drug Discovery* 2022;21:41-59.
- Lewis CM, Griffith TN. The mechanisms of cold encoding. *Curr Opin Neurobiol* 2022;75: 102571.
- Meixiong J, Dong X. Mas-related G protein-coupled receptors and the biology of itch sensation. *Annu Rev Genet* 2017;51: 103-21.
- Barry DM, Munanairi A, Chen ZF. Spinal mechanisms of itch transmission. *Neuroscience Bulletin* 2018;34:156-64.
- Chen ZF. A neuropeptide code for itch. *Nat Rev Neurosci* 2021;22:758-76.
- Barroso J, Branco P, Apkarian AV. Brain mechanisms of chronic pain: Critical role of translational approach. *Transl Res* 2021;238: 76-89.
- Reckziegel D, Vachon-Preseu E, Petre B, et al. Deconstructing biomarkers for chronic pain: Context- and hypothesis-dependent biomarker types in relation to chronic pain. *Pain* 2019; 160(Suppl 1):S37-48.
- Chao CC, Hsieh PC, Janice Lin CH, et al. Limbic connectivity underlies pain treatment response in small-fiber neuropathy. *Ann Neurol* 2022;Dec 13. (Online ahead of print.)
- Chen XJ, Sun YG. Central circuit mechanisms of itch. *Nat Commun* 2020;11:3052.
- Sutaria N, Adawi W, Goldberg R, et al. Itch: pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2022;86:17-34.
- Shibuya R, Takimoto-Ito R, Kambe N, et al. A new era with the development of cytokine-based therapy for pruritus. *J Invest Dermatol* 2022;142: 47-52.
- Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, et al. Anti-interleukin-31 receptor A antibody for atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2017;376: 826-35.

Itch Therapy Progress from New Discovery of Basic Neurobiology to Clinical Applications of Translational Medicine

Sung-Tsang Hsieh^{1,2}

Abstract: Itch is a protective sensation with a scratching response to pruritogens, in contrast to pain, which shows an escaping phenomenon as the response element. Both itch and pain have shared mechanisms and unique pathophysiology in neural substrates from the level of peripheral receptors and the central processing spinal cord and brain, respectively. During the previous decade, there has been substantial progress in our understanding on the basic neurobiology of itch which provides foundations of developing new medications for itch. From neurobiology and circuitry points-of-view, itch is initiated from the peripheral receptors in the skin. They are localized at the nerve terminals of primary sensory neuron (first order neuron) in the dorsal root ganglia which interact with various cells in the epidermis and dermis of the skin including keratinocyte, immune cells, such as dendritic cell, T cell, eosinophil, and mast cell etc. The itch signals will then synapse with the second order neurons in the dorsal horn of the spinal cord, and then transmitted via spinothalamic tract to the thalamus. Such itch signals will be processed in the brain including: (1) discriminative perspective at the somatosensory cortex and (2) affective perspective at the limbic system. Over the last decade, the most important progress in the itch field is the discovery of Mas-related G protein-coupled receptor (MRGPR) which opens a new avenue for designing new therapeutic targets for itch. The assessment and treatment of chronic itch pose a challenge in clinical practice. The first step is to identify the cause of itch, in particular, structural lesions or systemic diseases, such as uremia. The next step is then to prescribe personalized and specific therapies based on itch mechanisms and pathophysiology, including conventional antihistamine or biologics of new generation, such as the antagonist against interleukin 31 receptor. In summary, over the past ten years, we have seen the remarkable progress in itch neurobiology which offers a new horizon for designing new therapeutic strategies for chronic itch.

Key Words: itch, pain, neurobiology, Mas-related G protein-coupled receptor (Mrgpr), translational medicine, therapy

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2023;27:32-8) DOI:10.6320/FJM.202401_28(1).0004

¹Department of Anatomy and Cell Biology, National Taiwan University College of Medicine; ²Department of Neurology, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan

Address correspondence to: Sung-Tsang Hsieh, Department of Anatomy and Cell Biology, National Taiwan University College of Medicine, No. 1, Sec. 1, Jen-Ai Rd., Taipei, Taiwan. E-mail: shsieh@ntu.edu.tw