

Neural similarities and differences between pain and itch: Reception, transmission and modulation

___, ___ and ___

Citation: ___ 65, 1556 (2020); doi: 10.1360/TB-2019-0743

View online: <http://engine.scichina.com/doi/10.1360/TB-2019-0743>

View Table of Contents: <http://engine.scichina.com/publisher/scp/journal/CSB/65/16>

Published by the _____

Articles you may be interested in

[Shear and extensional rheology of entangled polymer melts: Similarities and differences](#)

SCIENCE CHINA Chemistry **55**, 779 (2012);

[Effect of nocistatin in pain modulation](#)

Chinese Science Bulletin **45**, 716 (2000);

[MODULATION OF PREOPTIC AREA ON DISCHARGES OF PARAFASCICULAR PAIN NEURONS](#)

Chinese Science Bulletin **28**, 401 (1983);

[A PROSENCEPHALIC NEURONAL CIRCUIT POSSIBLY INVOLVED IN MODULATION OF PAIN](#)

Science in China Series B-Chemistry, Biological, Agricultural, Medical & Earth Sciences **27**, 48 (1984);

[Pain inhibits pain: Conditioned pain modulation \(CPM\)](#)

Chinese Science Bulletin **61**, 642 (2016);





疼痛与痒神经机制的异同: 感受、传导与调控

魏朝行^{1,2}, 张明^{1,2*}, 孔亚卓^{1,2*}

1. 中国科学院行为科学重点实验室(中国科学院心理研究所), 北京 100101;

2. 中国科学院大学心理学系, 北京 100049

* 联系人, E-mail: zhangming@psych.ac.cn; kongyz@psych.ac.cn

2020-01-08 收稿, 2020-02-26 修回, 2020-02-27 接受, 2020-03-02 网络版发表

国家自然科学基金(81871436)和中国科学院“科研信息化应用工程”(XXH13506-306)资助

摘要 疼痛和痒是人体最重要的两种保护性躯体感觉, 它们会导致个体产生不同的保护性反射行为. 疼痛和痒在感觉信息传导过程中存在一些相似之处, 但两者是否共享神经通路, 目前还存在很大争议. 本文以近些年神经影像和电生理学领域的研究结果为主, 从躯体感觉在外周和中枢神经系统之间上行传导和下行调控的角度系统总结和比较了疼痛和痒在神经机制方面的异同. 首先, 本文从外周神经系统、脊髓水平以及大脑水平3个层面阐述了疼痛与痒的神经编码机制及其异同点; 其次介绍了两者中枢调控系统的异同, 并从感觉缓解与奖赏系统激活的角度阐述两者神经机制的关系. 现有研究结果表明, 疼痛和痒之间并不是单纯的独立、重叠或拮抗关系, 而是存在着复杂的交互作用, 并且疼痛与痒的缓解也与奖赏系统存在双向调控关系.

关键词 疼痛, 痒, 神经机制, 感受, 传导, 调控

躯体感觉系统能够赋予人和动物监视个体内环境和外环境的能力. 与饥饿、口渴以及困倦一样, 疼痛(pain)和痒(itch)是躯体安全系统的一部分^[1], 也是日常生活中最常见的两种令人不愉悦的感觉, 它们可以通过引起反射性的行为反应(如退缩)使个体避免受到伤害, 从而保护身体的器官和组织^[2]. 有证据表明, 先天或因故导致痛痒减弱或缺失的人在生活非常容易受伤^[3], 寿命相对更短^[4], 因此疼痛和痒的存在, 作为保护机制的一部分, 对于个体的生存来说十分重要. 但是, 由躯体感觉系统出现问题而引发的慢性疼痛或瘙痒等病理性感觉异常会对人体造成极大的伤害^[5], 严重影响人们的生活质量. 目前, 与病理性感觉异常相关的疾病已经涉及数百万人, 成为全球性的健康问题^[5], 但由于机制尚不明确, 临床治疗方面仍缺少有效的方法. 疼痛和痒的关系十分复杂, 例如: 疼痛可以抑制痒, 但止痛

药又可能具有诱发瘙痒的副作用; 辣椒素既能诱发疼痛, 又能诱发痒等. 深入了解疼痛和痒的传导、调控机制有助于深入了解两种现象的本质, 对于更有效地开发慢性疼痛、瘙痒的针对性治疗方法来说具有重要的推动作用^[6].

人们关于疼痛的神经机制已经开展了一定的研究并有了相对深入的认识和了解, 但是对痒的神经机制仍然存在很大的探索空间. 关于疼痛和痒神经编码的关系, 最早的假说是由Von Frey^[7]在1922年提出的“强度理论(intensity theory)”, 该理论将痒看作是“轻微的疼痛”, 认为伤害感受器(nociceptor)在受到较低强度的刺激时编码痒, 而受到强烈的刺激时则编码疼痛. 然而, 许多研究提出了与强度理论相反的证据, 例如Han等人^[8]在2013年发现存在“痒感受特异性”神经元MrgprA3⁺, 该研究支持了痒感受(itch reception)与伤害

引用格式: 魏朝行, 张明, 孔亚卓. 疼痛与痒神经机制的异同: 感受、传导与调控. 科学通报, 2020, 65: 1556-1568

Wei Z X, Zhang M, Kong Y Z. Neural similarities and differences between pain and itch: Reception, transmission and modulation (in Chinese). Chin Sci Bull, 2020, 65: 1556-1568, doi: 10.1360/TB-2019-0743

性感受(nociception)并不完全共享编码系统的观点。目前关于疼痛和痒编码机制的关系仍广受热议的是“特异性理论(specificity theory)”和“群体编码理论(population code theory)”。特异性理论又称“标记线理论(labeled-line theory)”,基于现代分子、遗传和行为学研究,这一理论提出,存在特定的神经元群体分别专门用于疼痛和痒的传导,即伤害性感受和痒感受都是由特异性的通路传递至大脑进行感觉加工,但这种说法尚不能解释疼痛和痒之间复杂的关系。有研究表明,痒感受特异性神经元也可以对诱导伤害性感受的辣椒素做出反应^[9],这说明对辣椒素敏感的背根神经节(dorsal root ganglia, DRG)神经元包含了分别对伤害性感受和痒感受敏感两种亚群,伤害性感受和痒感受敏感神经元并非具有完全的特异性。基于这一矛盾又有新的群体编码理论被提出^[10],该理论不否认疼痛和痒存在特定的感觉神经环路,但是个体的感受器和神经纤维对特定感受刺激的反应不一定与该刺激的感知一致,这些通路之间并非完全独立,而是相互拮抗、协同作用,共同构成个体的躯体感觉系统。

基于过去关于疼痛和痒神经机制关系的种种争论和假设,越来越多的研究开始致力于在中枢层面探究两种躯体感觉之间的差异和交互作用。电生理和神经影像等技术逐渐被应用于躯体感觉研究领域,为在宏观层面阐明两者的神经机制提供了可能。本文以该领域中使用电生理和神经影像为主要技术手段的研究进展为主,阐述了近年以来关于疼痛和痒在上行传递、感觉感知和下行调控机制方面的研究现状。

1 疼痛和痒传导与表征机制的神经编码

1.1 外周系统神经编码

感受器接受外界刺激信号的输入是躯体感觉产生的第一步。伤害性感受器与痒感受器的分布位置存在非常明显的差异:伤害性感受器几乎可以在躯体的任何部位出现,但是痒感受只能在皮肤、黏膜或结膜等表皮区域产生,这种区别可能是由特异性初级传入神经元的类型和神经末梢的分布不同导致^[11]。

通常伤害性感受器并不介导单一类型的躯体感觉,例如机械刺激感受器也可以传递无伤害的触觉刺激。迄今为止还没有研究发现痒感受特异性的初级感觉神经元^[12],大部分初级感觉传入纤维都是“多觉型纤维”(polymodal fiber)^[13],一般根据其有无髓鞘和对机械

刺激的敏感性来进行分类。例如,可以根据对机械刺激的敏感性分为机械敏感型传入纤维(mechanically sensitive afferents, MSAs)和机械不敏感型传入纤维(mechanically insensitive afferents, MIAs)^[14]。

传导伤害性感受的无髓鞘纤维又称C纤维,信号传导速度较慢,主要传递施加在手部无毛皮肤的烧灼痛以及持续压痛,即“慢痛”。目前多项研究证明,痒感受主要通过C纤维传导,根据传导通路和诱发方式的不同可以将痒分为组胺依赖型和非组胺依赖型两种,不同类型的痒通过不同亚型的C纤维传导。组胺依赖型痒被组胺诱导,主要通过机械不敏感型C纤维传递(C-MIAs)。Schmelz等人^[15]早期利用神经微电极记录法发现,机械不敏感型C纤维的激活与组胺诱发痒的强度相一致,而机械热敏感型C纤维则几乎不会被组胺激活^[16],这一结论通过神经阻滞法得到了进一步的验证。当机械敏感多觉型伤害感受纤维被阻断时,组胺仍然能够诱发出痒感受,说明机械不敏感型伤害感受器足以产生组胺依赖型痒^[17]。由藜豆毛刺等刺激物诱发的非组胺依赖型痒则主要通过多觉型C纤维(polymodal C-fiber),尤其是机械热敏感型C纤维(mechano-heat-sensitive C-fiber, CMH)进行传导。Johanek等人^[18]在2008年以恒河猴为研究对象,通过单纤维记录法发现,藜豆毛刺可以引起CMH的强烈激活,而且激活强度是组胺的两倍以上,这说明灵长类动物传递机械和热痛刺激的神经纤维同样可以传递非组胺依赖型痒。在人类身上阻断股骨外侧皮肤神经(lateral femoral cutaneous nerve, NCFL)可引起局部皮肤机械感觉丧失并导致热痛阈升高,CMH的信号传递功能被削减。近期研究发现,在阻滞NCFL皮肤区域施加化学伤害性刺激时被诱发的疼痛强度降低,而且藜豆毛刺也无法在该区域诱发痒^[19],证明了CMH在非组胺依赖型痒传导中的主要作用。

传导伤害性感受的有髓鞘纤维又称A δ 纤维,信号传导速度较快,主要传递施加在有毛皮肤的急性热痛以及锐物导致的机械痛,即“快痛”。化学刺激(如辣椒素等)诱发的疼痛可以通过A δ 和多觉型C纤维两种类型的纤维传导,如果将辣椒素施加在表皮会导致辣椒素受体(transient receptor potential vanilloid subfamily member 1, TRPV1)功能缺失,具体表现为传导温度和热痛感受的A δ 和C纤维敏感性降低^[20]。Andersen等人^[21]利用这一感觉抑制范式,发现辣椒素的施加可以有效抑制经皮电刺激诱发痒,这说明电刺激诱发痒的传导途径为对辣椒素敏感的A δ 纤维和多觉型C纤维。

A δ 纤维在藜豆毛刺诱发的非组胺依赖型痒的传导过程中也承担一定的作用. 机械敏感型A纤维(mechano-sensitive afferents, MSA)激活的峰值潜伏期与藜豆毛刺诱发痒的强度峰值潜伏期一致^[22], 而且对藜豆毛刺的反应比对组胺和辣椒素的反应更强烈. 基于这些结果可以认为, A δ 纤维能够传递电刺激和藜豆毛刺诱发的非组胺依赖型痒, 但其传导痒感受的特征与伤害性感受是否一致仍需进一步的探究.

1.2 脊髓层面的神经编码

脊髓是中枢神经系统的重要组成部分, 在躯体感觉的编码、传导和调控方面发挥着必不可少的作用. 位于躯体的伤害性感受信号和痒感受信号可以经由初级传入神经传递至DRG, 进而投射至脊髓背角的不同层面. 其中, C纤维的突触位于脊髓背角第I、II层^[23], 这里存在表达胃泌素释放肽受体(gastrin-releasing peptide receptor, GRPR)的中间神经元, 这种神经元可以传导化学型痒^[24], 它的投射位置与传递伤害性感受的C纤维的神经元突触位置相符^[12]. A δ 纤维的突触也主要位于I层和II层, 少量可以延伸至V层^[25].

伤害性感受信号和痒感受信号自脊髓向大脑的传递主要通过脊髓丘脑束(spinothalamic tract, STT)和脊髓臂旁核通路(spinoparabrachial pathway, SP)进行. 脊髓丘脑束位于脊髓白质中, 由脊髓侧索和脊髓前索两部分组成^[26], 是感觉信息由脊髓上行传递至大脑的重要通路. 伤害性感受信号和痒感受信号在脊髓背角换元后交叉投射至对侧, 伤害性感受信号主要通过前外侧索上行传递, 而不同类型的痒感受信号也可以激活不同类型的脊髓丘脑束细胞^[27], 进而将感觉信息传递至丘脑腹后外侧核. 脊髓臂旁核通路也是疼痛和痒的传导通路的重要组成部分. 臂旁核是环绕在脑桥结合臂周围的灰质结构, 在解剖上可以分为内侧核和外侧核两部分, 主要由谷氨酸、 γ -氨基丁酸(GABA)和脑啡肽神经元组成, 接受来自脊髓背角I层和三叉神经尾核中伤害感受神经元的直接投射^[28]. 其中, 臂旁外侧核是脊髓和脑中伤害性信息上行传递的重要中继站^[29], 可以将伤害性信号进一步传递至中央杏仁核或下丘脑腹内侧核等其他核团^[30]. Mu等人^[31]研究发现, 大鼠脊髓背角表层臂旁核投射神经元的活性因受到痒感受刺激而升高, 而且利用光遗传方法阻断脊髓-臂旁核通路可以显著抑制组胺、氯喹和蛙皮素等致痒物质诱导的抓挠行为, 但不会影响大鼠的行为能力以及对热刺激

和机械刺激的反应, 这说明脊髓臂旁核通路是痒感受加工的一条关键环路. 脊髓臂旁核通路在传递疼痛情感和动机维度信息的过程中承担着较为重要的作用^[32], 但目前关于臂旁核在痒感受加工中的具体作用还知之甚少, 未来的研究可以关注臂旁核在痒感受加工过程中的具体功能与伤害性感受是否存在差异, 以及臂旁外侧核在痒的加工中承担的作用.

1.3 大脑皮质、皮质下结构和小脑的神经编码

对疼痛和痒神经机制的研究过去主要集中在外周和脊髓水平, 随着神经影像技术的发展, 近些年才对两种躯体感觉的大脑皮层机制开展更加深入的研究. 疼痛相关的脑影像研究在近年来有很多新进展, 以人类为对象的疼痛实验方法和技术也都相对完备, 相比之下痒的脑机制研究仍处于起步阶段, 痒的诱发、控制范式仍不成熟, 导致较多研究结果的可重复性较差.

与视觉、听觉等存在明确且相对单一表征脑区的感知觉不同, 迄今研究发现与疼痛和痒相关的脑区都是涉及多个区域的脑网络而非单一的皮层区, 各个区域相互协作分工, 共同作用于疼痛和痒的感知及其调控. 目前研究者们常用“疼痛矩阵”^[33]的概念代指表征疼痛的脑区, 该矩阵中包含一系列参与对伤害性刺激做出反应的皮层和皮层下区域, 如初级躯体感觉皮层(primary somatosensory cortex, SI)、次级躯体感觉皮层(secondary somatosensory cortex, SII)、辅助运动区(supplementary motor area, SMA)、前运动皮层(premotor cortex, PM)和前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC)等皮层区域, 以及丘脑(thalamus)、脑岛(insula)、杏仁核(amygdala)、扣带皮层(cingulate cortex)、纹状体(striatum)、中脑导水管周围灰质(periaqueductal gray, PAG)等亚皮层结构及小脑(cerebellum). 而现有研究发现的“痒矩阵”与疼痛激活脑区高度重合^[34]. 疼痛包括感觉辨别、情感和认知等几个维度, 分别由疼痛矩阵中部分脑区构成的子网络参与编码与调控, 近年来关于痒的脑机制研究多集中于验证这些脑区在疼痛和痒的加工中承担的作用是否一致.

(i) 脑岛. 脑岛参与情绪和躯体感觉的感知加工, 在结构上根据空间位置可以分为前、后两部分, 分别编码疼痛的不同维度. 有fMRI研究发现, 受试者对温度刺激的主观感觉评分与脑岛前部的激活水平显著相关, 前脑岛的损伤还会导致述情障碍等与情绪加工相关的功能异常^[35]. 而刺激的物理强度则与脑岛后部的

激活水平显著相关^[36], 对该脑区施加电刺激可以引起疼痛及一些非伤害性的体表感觉^[37], 而且脑岛后部的损伤会导致体感丧失^[38]或自发疼痛^[39]等躯体感觉异常。一项研究使用动脉自旋标记(arterial spin labeling, ASL)灌注成像方法测量辣椒素诱发持续性疼痛的脑活动, 发现只有疼痛刺激作用位置对侧的背侧后脑岛绝对脑血流量(cerebral blood flow, CBF)与受试者对疼痛感受的主观评分呈显著正相关^[40]。这些研究进一步表明, 脑岛的前部和后部分别编码疼痛的情感和感觉辨别成分。相比之下, 目前关于脑岛在痒的加工中的作用研究还较少, 似乎还没有直接的证据表明脑岛在疼痛和痒的加工过程中的作用存在差异。现有研究发现, 后脑岛的激活也与痒感受刺激的物理强度呈显著正相关^[41], 而前脑岛的激活则与痒的主观感受强度和愉悦度显著正相关^[42]。

(ii) 杏仁核。杏仁核是边缘系统的重要组成部分, 是焦虑和恐惧等情绪加工的重要脑区^[43]。其中, 中央杏仁核接受来自臂旁核的直接投射, 因此又被称为“伤害性感受杏仁核”, 在疼痛的感知和情感维度的调控方面承担着重要的作用^[44]。脑成像研究发现, 痒感受刺激也可以诱导杏仁核的激活, 而抓挠行为则可以使这种激活降低^[45], 这说明杏仁核也参与痒的加工。

一些研究结果提示, 杏仁核在疼痛和痒的调控过程中可能起到类似的作用, 即主要负责情感维度的调节。国内一项研究将GABA能受体激动剂注射到大鼠中央杏仁核后出现显著的镇痛效果, 即中央杏仁核中的GABA_A型受体参与疼痛调控^[46], 而之后的研究发现大鼠的抓挠行为(瘙痒模型通过5-羟色胺皮内注射建立)可以受到GABA_A型受体激活的抑制^[47], 这一结果说明中央杏仁核对痒也存在一定的调控作用。多个研究发现, 压力情境会使慢性瘙痒患者的瘙痒强度增加^[48]。比如, 近期一项研究使用光遗传技术和行为测试发现, 当小鼠的杏仁核神经元亚群被激活时, 由组胺诱导的焦虑样行为也随之增加, 具体表现为在高架十字迷宫(elevated plus maze, EPM)测试中小鼠在开臂中的停留时间显著少于对照组, 以及在旷场实验(open field test, OFT)中小鼠在中心方框的停留时间显著减少^[49]。这些结果说明, 杏仁核在压力情景促进痒感受增强的过程中承担着一定的作用^[50]。因此杏仁核、臂旁核、中扣带回以及内侧前额叶也许构成了痒的情感维度环路, 驱动了抓挠行为和其他由瘙痒导致的焦虑样行为^[49]。

(iii) 扣带皮层。扣带皮层被认为是负性情绪、疼

痛以及认知控制交互作用的区域^[51], 伤害性刺激可以诱发前扣带回(anterior cingulate cortex, ACC)的激活。多项研究表明, ACC优先编码疼痛的情感维度而非感觉辨别维度^[52], 可以与杏仁核、岛叶皮层、终纹床核等边缘系统结构组成神经网络共同参与疼痛的负性情绪加工^[53], 并且参与疼痛慢性化过程^[54]。痒可以激活前扣带回的后部^[41], 已有研究认为前扣带回与动机、认知、动作以及行为控制的编码相关^[55], 前扣带回可能主要参与痒诱导抓挠行为的加工。近期一项以小鼠为对象的研究^[56]试图探究痒的中枢机制, 实验发现ACC到背内侧纹状体的神经投射是抓挠行为加工的关键神经回路。这条通路内通过*Bhlhb5*抑制性中间神经元(*Bhlhb5*-expressing inhibitory interneurons, B5-I)使脊髓背角^[57]对痒感受信号产生抑制效应, 而且该投射只影响组胺型痒引起的抓挠行为, 对温度、机械以及化学刺激诱发的急性疼痛没有显著调控作用, 因此扣带回可能是疼痛诱发退缩行为而痒诱发抓挠行为这一差异的关键脑区, 但目前仍不清楚前扣带回是否优先编码痒的情感维度及其在慢性瘙痒病程发展中的作用。

(iv) 初级、次级躯体感觉皮层。SI和SII主要对躯体感觉产生响应, SI的激活与刺激强度和主观疼痛强度都呈线性关系, 这意味着SI在疼痛强度的感知中承担着重要的作用^[58]。以癫痫病人为对象的研究发现SII能够编码从感觉阈值到疼痛阈值这一阶段的疼痛强度感知, 但对更高强度刺激的编码存在天花板效应^[59]。SI和SII对于痒的响应模式存在一定差异, 当在单侧施加痒感受刺激时, 对侧SI^[60]以及双侧SII^[42]都能出现一定水平的激活, 但对侧SII的激活要显著早于同侧SII, 这说明信号是从对侧SII传递至同侧^[61], 然而SI和SII各自在痒的加工中承担的具体作用仍不明确。有研究者^[41]使用PET技术探究不同强度痒刺激诱发的脑响应, 结果发现SI区域的激活与痒的刺激强度和受试者主观评分呈显著正相关, 在SII区域则未发现这一规律, 说明SI可能是负责痒的刺激强度编码的主要区域。相比之下, 主流观点认为SII并不负责痒的强度编码, 而是与疼痛加工类似, 仅参与认知维度的加工。

(v) 楔前叶。楔前叶(precuneus)主要参与注意转换、空间信息加工及记忆, 是默认模式网络的核心功能区域^[62], 在疼痛感知过程中也发挥着一定的作用, 有研究指出疼痛敏感性与楔前叶的灰质密度有关^[63]。目前考察楔前叶与痒关系的研究较少, 已有证据表明楔前叶的激活与主观痒体验存在正相关^[64], 而且激活似

乎与注意转换和位置辨别等因素有关^[65], 这或许是疼痛与痒加工矩阵中的重要差异, 未来的研究可以更加关注楔前叶与痒敏感性的关系, 进一步探索其在疼痛与痒加工中作用的异同。

2 疼痛和痒中枢调控系统的异同

目前关于痒中枢调控系统的研究, 多倾向于检验其与疼痛调控系统是否存在一致性, 并在此基础上进一步探究二者的差异。

2.1 下行调控系统异同

疼痛的感知可以受下行疼痛调控系统(descending pain modulation system, DPMS)自上而下的调控, 通过环境、情景和认知等因素对个体的疼痛体验产生影响^[66]。DPMS由大脑皮层-皮层下结构-脑干模式构成, 以一种脑干驱动的方式改变疼痛信号在脊髓背角的输入, 从而调控(促进或抑制)伤害性信息向大脑的传递^[67]。疼痛下行调控系统包括背外侧前额叶(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)、前扣带皮层前端(rACC)、下丘脑、杏仁核、脑岛以及包括延髓腹内侧区(rostral ventromedial medulla, RVM)、楔状核(nucleus cuneiformis, NCF)和PAG等部分^[33]。这种中枢调控主要是通过调节内源性阿片类物质的释放起作用, 多项研究表明, 安慰剂镇痛正是由于疼痛下行抑制系统的参与而起效^[68]。

痒是否存在与疼痛一致的下行调控系统一直以来备受关注。抓挠是最常用的抑制痒的方式, 灵长类动物恒河猴在接受组胺皮下注射或吗啡鞘内注射后可产生与人类相似的抓挠反应, 这样的抓挠反应一般被认为是痒的外在行为表现^[69]。痒刺激诱导的抓挠行为与疼痛刺激导致的退缩行为的差异可能是研究痒痒神经机制差异的关键突破口, 因此抓挠抑制痒的原理受到了研究者的重视。电生理学研究在脊髓层面上为抓挠抑制痒提供了一定的解释, 即抓挠行为可能通过抑制脊髓背角中的组胺敏感型投射神经元^[70](如GABA能和甘氨酸中间神经元^[71])的活动来调控伤害性感受对痒感受的抑制。脊髓背角中的B5-I神经元接受对机械和化学刺激敏感的伤害性传入神经的传入^[72], *Bhlhb5*基因的缺失会导致自发抓挠行为以及痒感受敏感性升高, 而且该神经元被认为可以通过伤害性传入神经的交叉激活来抑制痒感受^[73], 这些结果说明在抓挠抑制痒的过程中存在脊髓水平的直接控制。

然而, 多项研究表明, 脊髓的直接调控并不能完全解释抓挠对痒的抑制, 自上而下的中枢调控也会参与这一过程。Davidson等人^[70]试图以恒河猴为对象探究中枢系统是否参与调控抓挠对痒的抑制效果, 向其腿部注射组胺时, 刺激信号可以通过脊髓丘脑束传递至大脑, 从而产生痒感受; 当实验者抓挠恒河猴发痒的腿部时, 刺激信号的传递频率显著降低, 当抓挠其未注射药剂的腿部时, 信号传递频率反而显著增加。这一研究结果意味着抓挠对脊髓中痒感受特异性神经元的影响是状态依赖性的, 而且可以通过抑制该神经元的活动来抑制痒感受信号的上行传递, 同时中枢神经系统也可以产生自上而下的调控, 两者共同对痒产生抑制作用。另一项研究^[74]发现, 切断小鼠颈髓上部后, 抓挠仍然能够减少24%的痒感受信号传递, 但是相比切断颈髓之前信号传递减少的效果下降了50%, 这一发现证明, 脊髓中痒感受相关神经元活动和大脑皮层自上而下的调控都与抓挠对痒的抑制有关。近期一项以人为对象的行为实验证明, 条件性疼痛调节对痒存在抑制作用, 即无论是施加在痒感受野之内还是感受野之外的疼痛刺激均可以降低痒的主观感受强度, 然而条件性痒刺激对痒和疼痛均不存在抑制作用^[75], 这进一步说明在人类身上疼痛对痒的抑制存在一定的自上而下的中枢调控。

PAG是下行疼痛抑制系统中的一个关键中脑区域, 许多研究在探讨痒的中枢调控机制是否与疼痛一致时都会关注PAG的激活, 并以此为感兴趣区探究与其他脑区的功能连接程度是否在痒的抑制过程中发生改变。PAG对脑桥核(pontine nuclei, PN)和RVM均有神经投射, 脑桥核可以通过释放去甲肾上腺素和血清素来抑制脊髓中伤害性信息的传入^[76], RVM可以向脊髓传递下行神经信号从而抑制或增强脊髓中的神经反应^[77]。临床上常用的针对外周神经系统的正中神经电刺激(median nerve electrical stimulation, MNS)也可以激活PAG, 诱导基于疼痛下行调控系统的镇痛现象^[78]。PAG的激活变化与注意力转移导致的疼痛评分差异量也存在显著相关^[79]。一项以出生1~8天的足月婴儿为对象的脑影像研究发现, DPMS功能网络连接的强度与伤害性刺激所诱发的脑活动显著相关^[80], 这说明在婴儿时期DPMS网络已经可以影响疼痛相关的脑活动^[81]。以上多项研究表明, PAG在疼痛抑制过程中存在激活, 而且激活程度与疼痛抑制程度有关。

但是痒的抑制过程中PAG的激活形式在不同研究

中存在差异,这可能受到实验范式等因素的影响,因此关于疼痛与痒的中枢调控机制是否相同这一问题目前仍饱受争议。Mochizuki等人^[82]在一项PET研究中发现,使用冷痛刺激抑制痒时PAG激活增强。后续研究^[83]进一步证明,包括PAG在内的中脑区域在抓挠抑制痒的过程中也出现显著正向激活。因此他们认为,存在一个与疼痛下行抑制通路类似的下行抑制系统参与痒的中枢调控,并且PAG在这一调控系统中承担关键作用。但另一项fMRI研究^[84]的结果与之不同,该研究中受试者在主动抓挠瘙痒区域时PAG呈显著负激活,而且负激活程度与愉悦度正相关,由此这项研究提出痒可能存在与疼痛相反的中枢调控机制。一项最新的动物光遗传研究表明,PAG对氯喹引起的抓挠过程存在双向调控作用:PAG中的GABA能和谷氨酸能神经元的激活方式相反^[85],这一研究结果也许可以为前期人类影像学研究中得出的不一致结论提供一定的合理解释。与抓挠止痒相关的另一项动物研究^[86]发现,外侧和腹外侧PAG中的速激肽神经元表达出了与抓挠行为相关的神经活动,抑制该神经元的活动可以减少瘙痒诱发的抓挠行为,激活该神经元则会在未施加痒刺激的情况下诱导出抓挠行为。这说明PAG中的速激肽能神经元或许是大脑中控制抓挠行为的关键神经元亚群,而且外侧和腹外侧PAG通过RVM投射通路实现对痒的中枢调控。以上研究能够证明PAG参与痒的中枢调控,而且目前多数研究结果表明其在疼痛和痒中枢调控过程中的功能是类似的,但这一结论仍需更多的研究结果予以支持。

与PAG类似,RVM在疼痛中枢调控系统中也承担着重要的输出作用,并且会参与痒的中枢调控。RVM中有两类具有不同生理学意义的神经元——“启动神经元(ON-cell)”和“停止神经元(OFF-cell)”。ON-cell可以被伤害性信号迅速激活,而OFF-cell的放电活动则会被伤害性信号抑制,这种对可以增强疼痛的ON-cell的快速激活和对可以抑制疼痛的OFF-cell的迅速抑制可以形成一种正反馈回路,促进RVM对传入纤维输入信息的响应^[87]。2014年,一项以小鼠为对象的研究^[88]试图探究RVM中5-羟色胺能(5-HT)神经元对抓挠行为的作用,结果发现相比对照组小鼠,损伤RVM中5-HT的投射路径可以有效减少实验组小鼠的抓挠行为,这一结果说明RVM也参与对痒感受的抑制。近期有研究利用单细胞微电极记录法证明,上行传递的痒感受信号可以增强RVM中的ON-cell的活动,并且抑制OFF-cell的

激活^[89],这与两种细胞对伤害性信号的反应类似,说明RVM在痒感受调控中的作用与疼痛类似。

现有的结论已经能够证明,痒也存在自上而下的中枢调控系统,但是该系统与疼痛中枢调控系统之间的关系还不明确,未来的研究可以尝试在不同维度上探索两种调控系统的异同点。

2.2 感觉缓解与奖赏系统激活的关系

在日常生活中,由疼痛和瘙痒引起的厌恶感普遍被认为是处于奖赏感对立面的情绪体验,然而寻求疼痛和瘙痒缓解的动机和行为可以使机体达成内稳态,从这一角度来说厌恶感觉的缓解对于个体则成为一种奖赏事件^[90]。fMRI研究发现,部分脑区同时参与疼痛感知和奖赏加工两种过程,例如纹状体、前额叶、前扣带回、眶额皮质以及杏仁核等,而且在经历慢性疼痛时这些脑区的结构和功能会发生改变,因此可以认为它们与疼痛慢性化这一病理现象有关^[91]。在安慰剂镇痛条件下伏隔核(nucleus accumbens, NAc)中的多巴胺能神经元存在激活,而在疼痛慢性化过程中,皮质纹状体的连接性可以预测疼痛的严重程度、持续时间以及不愉悦度^[92],这些研究结果能够进一步说明,疼痛感知和奖赏加工的脑区之间存在交叉重叠。

疼痛缓解可以激活奖赏加工系统,但是两者之间并不是单纯的单向激活关系。Navratilova等人^[93]利用大鼠建立术后疼痛模型,试图探究疼痛的缓解能否直接引起奖赏通路的激活。结果发现,阻断伤害性信息的输入可以激活中脑腹侧背盖区(ventral tegmental area, VTA)中的多巴胺能神经元,而且可以增加NAc中多巴胺的释放。以人为对象的fMRI研究发现,在施加热痛刺激时NAc的激活下降,当热痛刺激停止时NAc的激活上升^[94],而且NAc的激活还与提示疼痛即将缓解导致的愉悦感之间存在相关关系^[95]。这一系列结果似乎可以证实疼痛的缓解能够直接导致奖赏通路的激活。但是近期一项探究NAc与睡眠、奖赏以及疼痛调控关系的研究^[96]发现,NAc在疼痛开始施加时出现激活,而在疼痛持续过程中以及疼痛停止时并未出现激活。这一相反的结果提示,疼痛缓解和奖赏系统激活之间可能存在更复杂的关系。

奖赏系统的激活也可以影响疼痛感知,奖赏系统中的脑区参与内源性阿片系统对疼痛感知的调控,例如ACC在安慰剂镇痛和持续性疼痛中都检测到了内源性阿片信号^[91],而且可能作用于疼痛的情绪调节^[97]。这

说明奖赏系统和疼痛加工系统之间存在交互作用, 这种交互作用可以为部分阿片类药物对慢性疼痛治疗的无效性^[98]提供一定的解释. 疼痛的学习和动机模型提出, 除了经典条件反射, 包括奖励结果反应在内的操作性条件反射对慢性疼痛的发生和发展来说十分重要^[93]. 例如, 人们为了获得一种愉悦性的奖励, 就可能忽略疼痛从而产生止痛效果^[99]. 此外, 像愉悦的音乐或者食物等类型的奖励性刺激也可以减少对疼痛的预期, 疼痛刺激则可以增加获得奖赏的动机^[100].

个体对奖赏结果的预期也会影响疼痛和痒的缓解及感知的效果. 腹侧纹状体的活动与奖赏预期和评估有关, 而背侧纹状体则会涉及计划、运动加工以及习惯学习^[101], 已有证据表明, 这些区域可能与疼痛慢性化的发展有关. 有研究发现, 对于14~15岁的青年来讲, 奖赏反馈期间背侧纹状体的激活水平可以显著预测两年以后疼痛疾病的严重程度, 即个体对奖赏结果的预期准备和行为计划参与越多, 越容易患疼痛疾病^[102], 这种较多的参与可能会逐渐转化成一种习惯性反应行为, 而这种习惯反应行为则是慢性疼痛发展的先决条件^[103].

挠痒引起的愉悦感会促使过度抓挠行为的产生, 而这一行为往往会导致皮肤的破损, 从而降低慢性瘙痒疾病患者的生活质量^[104]. 研究者们试图探究过度抓挠这一现象背后的脑机制, 结果发现, 奖赏系统在抓挠的愉悦感被唤起时出现激活. 具体包括中脑、纹状体、内侧前额皮层(mPFC)、前扣带回以及眶额皮层(orbito-frontal cortex, OFC)等, 而中脑的VTA、PAG、黑质和蓝斑核等几个区域则与愉悦度评分显著相关^[83]. 过度抓挠行为还可能与多巴胺能神经元的激活有关. 目前行为和药理学研究已经证明了多巴胺通路与奖赏系统的关系^[105]: 中脑边缘系统通路与奖赏加工有关, 黑质纹状体通路与运动激活有关. 虽然目前的研究没有直接探讨多巴胺与抓挠诱导愉悦感之间的关系, 但是考虑到中脑的激活随着抓挠诱导愉悦感的增加而增强, 那么多巴胺的释放也许会随着抓挠诱导愉悦感的增加而增多. 这也许可以解释过度抓挠行为的产生: 痒诱导抓挠行为, 而抓痒本身会导致奖赏系统的激活, 产生愉悦感, 从而进一步促进抓挠行为, 形成过度抓挠. 一项最新研究发现, 在痒的加工过程中小鼠VTA的GABA能神经元和多巴胺能神经元的激活不同^[106], 即急性痒刺激可以直接激活GABA能神经元, 而且与抓挠行为几乎同时出现, 而多巴胺能神经元只有在抓挠持续一段时

间之后才出现激活. 前人研究发现, VTA区的GABA能神经元主要编码厌恶情绪, 这也许能够说明VTA区的GABA能神经元介导痒产生的厌恶感, 而多巴胺能神经元则在奖赏行为中发挥作用^[107], 介导抓挠带来的愉悦感. 此外, PAG中的GABA能神经元也能够编码痒导致的厌恶感^[85]. 基于目前的研究结果, 临床上也许可以采用抑制奖赏系统激活的方法(如注射多巴胺受体拮抗剂等)暂时缓解慢性痒患者的过度抓挠行为.

3 疼痛与痒的相互作用

疼痛和痒的主观感受会受到刺激施加方式和机体当前状态的影响. 将辣椒素点状施加在表皮时可以诱发痒^[108], 而局部涂抹时可以先引起短暂的痒, 随后诱发疼痛^[109]; 常用的痒感受诱剂组胺在皮肤表面施加时会引起痒, 而将其进行皮下注射则能够引起疼痛. 慢性痒患者往往会出现痒的中枢敏化现象, 有研究发现, 为慢性痒患者施加电刺激、接触性热痛以及皮下注射柠檬酸盐等常用伤害性刺激时都主要诱发了痒而非疼痛^[110]. 这说明疼痛和痒的信号输入和感觉感知之间并非完全对应的关系, 刺激施加的方式以及个体本身的状态都会对感觉感知产生影响.

疼痛和痒之间并不是简单的拮抗关系, 而是存在复杂的交互作用. 阿片类药物作为常见的镇痛药, 临床应用时除了具有易成瘾的风险之外, 还存在产生皮肤瘙痒的副作用^[111]. 增强伤害性刺激强度可以抑制痒, 反之, 抑制疼痛加工则可能会减弱这种抑制效果从而促使痒的产生^[112]. 这一现象也许与脊髓层面的 μ -阿片受体有关, 有动物实验已经证实, 该受体可以诱导皮层水平的镇痛作用, 同时也产生皮层层面的致痒副作用^[113]. 2011年, 一项研究表明, μ -阿片类药物的镇痛和致痒效果可能分别由MOR1和MOR1D这两种不同亚型的受体介导^[114], 而早期研究发现, κ -阿片受体拮抗剂可以增强痒程度, 而 κ -阿片受体激动剂则可以增强由 μ -阿片类药物副作用引起的痒痒症状, 这一研究结论已经在慢性痒患者的临床研究中得到了证实^[115]. 这些研究结果具有很重要的临床意义, 提示我们可以通过受体层面的调节来缓解阿片类镇痛药物产生的痒痒副作用.

4 未来研究展望

目前, 国内外已经开展了很多关于疼痛和痒的外周和中枢机制的研究^[116], 而且越来越多的关注点开始

投入到痒的下行调控机制层面^[117]。虽然目前已经有研究者^[118]试图对这两种躯体感觉诱导的行为指标及脑活动进行直接比较,但是由于疼痛和痒的诱发方式、诱发强度方面存在很大的差异,这些干扰因素为比较两种感觉的脑机制差异带来了很大的难度。在以人类为受试者的研究中,实验性疼痛已经具有相对统一和标准化的诱发、评估方法^[6],而痒还没有较为通用且兼具无创、稳定等优点的诱发范式,导致相关研究结果的可靠性和可重复性面临很大挑战。

以往痒的神经机制研究大多以动物为对象,神经影像技术的不断发展使得无创性的脊髓fMRI成为感知觉研究领域中一种可行的技术手段:脊髓fMRI数据采集和分析方法(如生理噪声去除^[119,120])正逐渐标准化,而且有研究证明脊髓中存在符合生理特性分布功能网

络^[121],脊髓双侧背角和腹角之间的功能连接较强^[122],并利用脊髓fMRI和头颈联合fMRI技术分别探索了痒^[123]和疼痛^[124]相关的神经机制。未来可以在此基础上选择合适的实验诱导范式,比较伤害性感受和痒感受刺激诱发的大脑与颈髓BOLD信号空间位置和强度的差异,直接探究两者在上行传导和下行调控机制上的异同点。

痒会诱导一种主动式的抓挠行为,而疼痛则会导致一种回避式的退缩行为,这两种截然相反的躯体保护行为就像是一枚硬币的正反面,研究者和临床医生可以尝试通过抑制奖赏系统来降低慢性瘙痒患者的重复抓挠冲动,也可以利用激活奖赏系统的方式来缓解慢性疼痛患者的痛苦情绪,辅助临床的治疗效果,提高患者的生活质量。

参考文献

- Gatto G, Smith K M, Ross S E, et al. Neuronal diversity in the somatosensory system: Bridging the gap between cell type and function. *Curr Opin Neurobiol*, 2019, 56: 167–174
- Denton D A, McKinley M J, Farrell M, et al. The role of primordial emotions in the evolutionary origin of consciousness. *Conscious Cogn*, 2009, 18: 500–514
- Phatarakijirund V, Mumm S, McAlister W H, et al. Congenital insensitivity to pain: Fracturing without apparent skeletal pathobiology caused by an autosomal dominant, second mutation in SCN11A encoding voltage-gated sodium channel 1.9. *Bone*, 2016, 84: 289–298
- Bennett D L H, Woods C G. Painful and painless channelopathies. *Lancet Neurol*, 2014, 13: 587–599
- Ständer S, Schmelz M. Chronic itch and pain—Similarities and differences. *Eur J Pain*, 2006, 10: 473
- Tracey I, Woolf C J, Andrews N A. Composite pain biomarker signatures for objective assessment and effective treatment. *Neuron*, 2019, 101: 783–800
- Von Frey M. Zur physiologie der juckempfindung. *Arch Neerland Physiol*, 1922, 7: 142–145
- Han L, Ma C, Liu Q, et al. A subpopulation of nociceptors specifically linked to itch. *Nat Neurosci*, 2013, 16: 174–182
- Green B G, Shaffer G S. The sensory response to capsaicin during repeated topical exposures: Differential effects on sensations of itching and pungency. *Pain*, 1993, 53: 323–334
- Ma Q. Labeled lines meet and talk: Population coding of somatic sensations. *J Clin Invest*, 2010, 120: 3773–3778
- Ross S E. Pain and itch: Insights into the neural circuits of aversive somatosensation in health and disease. *Curr Opin Neurobiol*, 2011, 21: 880–887
- Koch S C, Acton D, Goulding M. Spinal circuits for touch, pain, and itch. *Annu Rev Physiol*, 2018, 80: 189–217
- Perl E R. Cutaneous polymodal receptors: Characteristics and plasticity. *Progr Brain Res*, 1996, 113: 21–37
- Jonas R, Namer B, Stockinger L, et al. Tuning in C-nociceptors to reveal mechanisms in chronic neuropathic pain. *Ann Neurol*, 2018, 83: 945–957
- Schmelz M, Schmidt R, Bickel A, et al. Specific C-receptors for itch in human skin. *J Neurosci*, 1997, 17: 8003–8008
- Schmelz M, Schmidt R, Weidner C, et al. Chemical response pattern of different classes of C-nociceptors to pruritogens and algogens. *J Neurophysiol*, 2003, 89: 2441–2448
- Schley M, Rukwied R, Blunk J, et al. Mechano-insensitive nociceptors are sufficient to induce histamine-induced itch. *Acta Derm Venerol*, 2013, 93: 394–399
- Johanek L M, Meyer R A, Friedman R M, et al. A role for polymodal C-fiber afferents in nonhistaminergic itch. *J Neurosci*, 2008, 28: 7659–7669
- Weinkauff B, Dusch M, van der Ham J, et al. Mechano-sensitive nociceptors are required to detect heat pain thresholds and cowhage itch in human skin. *Eur J Pain*, 2016, 20: 215–222
- Henrich F, Magerl W, Klein T, et al. Capsaicin-sensitive C- and A-fibre nociceptors control long-term potentiation-like pain amplification in humans. *Brain*, 2015, 138: 2505–2520

- 21 Andersen H H, van Laarhoven A I M, Justesen F D, et al. Capsaicin-sensitive cutaneous primary afferents convey electrically induced itch in humans. *Neurosci Lett*, 2018, 666: 186–189
- 22 Ringkamp M, Schepers R J, Shimada S G, et al. A role for nociceptive, myelinated nerve fibers in itch sensation. *J Neurosci*, 2011, 31: 14841–14849
- 23 Saeed A W, Ribeiro-da-Silva A. Non-peptidergic primary afferents are presynaptic to neurokinin-1 receptor immunoreactive lamina I projection neurons in rat spinal cord. *Mol Pain*, 2012, 8: 64
- 24 Sun Y G, Zhao Z Q, Meng X L, et al. Cellular basis of itch sensation. *Science*, 2009, 325: 1531–1534
- 25 Boada M D, Woodbury C J. Myelinated skin sensory neurons project extensively throughout adult mouse substantia gelatinosa. *J Neurosci*, 2008, 28: 2006–2014
- 26 Yam M F, Loh Y C, Tan C S, et al. General pathways of pain sensation and the major neurotransmitters involved in pain regulation. *Int J Mol Sci*, 2018, 19: 2164
- 27 Davidson S, Zhang X, Khasabov S G, et al. Pruriceptive spinothalamic tract neurons: Physiological properties and projection targets in the primate. *J Neurophysiol*, 2012, 108: 1711–1723
- 28 Cechetto D F, Standaert D G, Saper C B. Spinal and trigeminal dorsal horn projections to the parabrachial nucleus in the rat. *J Comp Neurol*, 1985, 240: 153–160
- 29 Saito H, Katagiri A, Okada S, et al. Ascending projections of nociceptive neurons from trigeminal subnucleus caudalis: A population approach. *Exp Neurol*, 2017, 293: 124–136
- 30 Asano H, Arima Y, Yokota S, et al. New nociceptive circuits to the hypothalamic perifornical area from the spinal cord and spinal trigeminal nucleus via the parabrachial nucleus. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 512: 705–711
- 31 Mu D, Deng J, Liu K F, et al. A central neural circuit for itch sensation. *Science*, 2017, 357: 695–699
- 32 Han S, Soleiman M T, Soden M E, et al. Elucidating an affective pain circuit that creates a threat memory. *Cell*, 2015, 162: 363–374
- 33 Tracey I, Mantyh P W. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron*, 2007, 55: 377–391
- 34 Mochizuki H, Kakigi R. Central mechanisms of itch. *Clin Neurophysiol*, 2015, 126: 1650–1660
- 35 Gu X, Hof P R, Friston K J, et al. Anterior insular cortex and emotional awareness. *J Comp Neurol*, 2013, 521: 3371–3388
- 36 Geuter S, Boll S, Eippert F, et al. Functional dissociation of stimulus intensity encoding and predictive coding of pain in the insula. *eLife*, 2017, 6: e24770
- 37 Ostrowsky K. Representation of pain and somatic sensation in the human insula: A study of responses to direct electrical cortical stimulation. *Cerebr Cortex*, 2002, 12: 376–385
- 38 Jones C L, Ward J, Critchley H D. The neuropsychological impact of insular cortex lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81: 611–618
- 39 Isnard J, Magnin M, Jung J, et al. Does the insula tell our brain that we are in pain? *Pain*, 2011, 152: 946–951
- 40 Segerdahl A R, Mezue M, Okell T W, et al. The dorsal posterior insula subserves a fundamental role in human pain. *Nat Neurosci*, 2015, 18: 499–500
- 41 Drzezga A, Darsow U, Treede R D, et al. Central activation by histamine-induced itch: Analogies to pain processing: A correlational analysis of O-15 H₂O positron emission tomography studies. *Pain*, 2001, 92: 295–305
- 42 Papoiu A D P, Coghill R C, Kraft R A, et al. A tale of two itches. Common features and notable differences in brain activation evoked by cowhage and histamine induced itch. *NeuroImage*, 2011, 59: 3611–3623
- 43 Janak P H, Tye K M. From circuits to behaviour in the amygdala. *Nature*, 2015, 517: 284–292
- 44 Thompson J M, Neugebauer V. Amygdala plasticity and pain. *Pain Res Manag*, 2017, 2017: 8296501
- 45 Papoiu A D P, Kraft R A, Coghill R C, et al. Butorphanol suppression of histamine itch is mediated by nucleus accumbens and septal nuclei: A pharmacological fMRI study. *J Invest Dermatol*, 2015, 135: 560–568
- 46 Jiang H, Fang D, Kong L Y, et al. Sensitization of neurons in the central nucleus of the amygdala via the decreased gabaergic inhibition contributes to the development of neuropathic pain-related anxiety-like behaviors in rats. *Mol Brain*, 2014, 7: 72
- 47 Chen L, Wang W, Tan T, et al. GABAA receptors in the central nucleus of the amygdala are involved in pain- and itch-related responses. *J Pain*, 2016, 17: 181–189
- 48 Schut C, Weik U, Tews N, et al. Coping as mediator of the relationship between stress and itch in patients with atopic dermatitis: A regression and mediation analysis. *Exp Dermatol*, 2015, 24: 148–150
- 49 Sanders K M, Sakai K, Henry T D, et al. A subpopulation of amygdala neurons mediates the affective component of itch. *J Neurosci*, 2019, 39: 3345–3356
- 50 Pavlenko D, Akiyama T. Why does stress aggravate itch? A possible role of the amygdala. *Exp Dermatol*, 2019, 28: 1439–1441
- 51 Shackman A J, Salomons T V, Slagter H A, et al. The integration of negative affect, pain and cognitive control in the cingulate cortex. *Nat Rev Neurosci*, 2011, 12: 154–167

- 52 Xiao X, Zhang Y Q. A new perspective on the anterior cingulate cortex and affective pain. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 90: 200–211
- 53 Johansen J P, Fields H L, Manning B H. The affective component of pain in rodents: Direct evidence for a contribution of the anterior cingulate cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 8077–8082
- 54 Bliss T V P, Collingridge G L, Kaang B K, et al. Synaptic plasticity in the anterior cingulate cortex in acute and chronic pain. *Nat Rev Neurosci*, 2016, 17: 485–496
- 55 Matsumoto K, Suzuki W, Tanaka K. Neuronal correlates of goal-based motor selection in the prefrontal cortex. *Science*, 2003, 301: 229–232
- 56 Lu Y C, Wang Y J, Lu B, et al. ACC to dorsal medial striatum inputs modulate histaminergic itch sensation. *J Neurosci*, 2018, 38: 3823–3839
- 57 Kardon A P, Polgár E, Hachisuka J, et al. Dynorphin acts as a neuromodulator to inhibit itch in the dorsal horn of the spinal cord. *Neuron*, 2014, 82: 573–586
- 58 Bornhövd K, Quante M, Glauche V, et al. Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory cortex: A single-trial fMRI study. *Brain*, 2002, 125: 1326–1336
- 59 Frot M, Magnin M, Mauguière F, et al. Human SII and posterior insula differently encode thermal laser stimuli. *Cerebr Cortex*, 2006, 17: 610–620
- 60 Schneider G, Ständer S, Burgmer M, et al. Significant differences in central imaging of histamine-induced itch between atopic dermatitis and healthy subjects. *Eur J Pain*, 2008, 12: 834–841
- 61 Mochizuki H, Inui K, Tanabe H C, et al. Time course of activity in itch-related brain regions: A combined MEG-fMRI study. *J Neurophysiol*, 2009, 102: 2657–2666
- 62 Utevsky A V, Smith D V, Huettel S A. Precuneus is a functional core of the default-mode network. *J Neurosci*, 2014, 34: 932–940
- 63 Emerson N M, Zeidan F, Lobanov O V, et al. Pain sensitivity is inversely related to regional grey matter density in the brain. *Pain*, 2014, 155: 566–573
- 64 Herde L, Forster C, Strupf M, et al. Itch induced by a novel method leads to limbic deactivations—A functional MRI study. *J Neurophysiol*, 2007, 98: 2347–2356
- 65 Cavanna A E, Trimble M R. The precuneus: A review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*, 2006, 129: 564–583
- 66 Ossipov M H, Dussor G O, Porreca F. Central modulation of pain. *J Clin Invest*, 2010, 120: 3779–3787
- 67 Kwon M, Altin M, Duenas H, et al. The role of descending inhibitory pathways on chronic pain modulation and clinical implications. *Pain Pract*, 2014, 14: 656–667
- 68 Tracey I. Getting the pain you expect: Mechanisms of placebo, nocebo and reappraisal effects in humans. *Nat Med*, 2010, 16: 1277–1283
- 69 Ko M C H, Song M S, Edwards T, et al. The role of central μ opioid receptors in opioid-induced itch in primates. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, 310: 169–176
- 70 Davidson S, Zhang X, Khasabov S G, et al. Relief of itch by scratching: State-dependent inhibition of primate spinothalamic tract neurons. *Nat Neurosci*, 2009, 12: 544–546
- 71 Chéry N, De Koninck Y. Junctional versus extrajunctional glycine and GABA_A receptor-mediated IPSCs in identified lamina I neurons of the adult rat spinal cord. *J Neurosci*, 1999, 19: 7342–7355
- 72 Hachisuka J, Baumbauer K M, Omori Y, et al. Semi-intact *ex vivo* approach to investigate spinal somatosensory circuits. *eLife*, 2016, 5: e22866
- 73 Chiang M C, Hachisuka J, Todd A J, et al. Insight into B5-I spinal interneurons and their role in the inhibition of itch and pain. *Pain*, 2016, 157: 544–545
- 74 Akiyama T, Iodi Carstens M, Carstens E. Transmitters and pathways mediating inhibition of spinal itch-signaling neurons by scratching and other counterstimuli. *PLoS One*, 2011, 6: e22665
- 75 Andersen H H, van Laarhoven A I M, Elberling J, et al. Modulation of itch by conditioning itch and pain stimulation in healthy humans. *J Pain*, 2017, 18: 1437–1450
- 76 Odeh F, Antal M. The projections of the midbrain periaqueductal grey to the pons and medulla oblongata in rats. *Eur J Neurosci*, 2001, 14: 1275–1286
- 77 Vanegas H, Schaible H G. Descending control of persistent pain: Inhibitory or facilitatory? *Brain Res Rev*, 2004, 46: 295–309
- 78 Chen Y H, Lee H J, Lee M T, et al. Median nerve stimulation induces analgesia via orexin-initiated endocannabinoid disinhibition in the periaqueductal gray. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115: E10720–E10729
- 79 Tracey I, Ploghaus A, Gati J S, et al. Imaging attentional modulation of pain in the periaqueductal gray in humans. *J Neurosci*, 2002, 22: 2748–2752
- 80 Goksan S, Hartley C, Emery F, et al. fMRI reveals neural activity overlap between adult and infant pain. *eLife*, 2015, 4: e06356
- 81 Goksan S, Baxter L, Moultrie F, et al. The influence of the descending pain modulatory system on infant pain-related brain activity. *eLife*, 2018, 7: e37125
- 82 Mochizuki H, Tashiro M, Kano M, et al. Imaging of central itch modulation in the human brain using positron emission tomography. *Pain*, 2003, 105: 339–346

- 83 Mochizuki H, Tanaka S, Morita T, et al. The cerebral representation of scratching-induced pleasantness. *J Neurophysiol*, 2014, 111: 488–498
- 84 Papoiu A D P, Nattkemper L A, Sanders K M, et al. Brain's reward circuits mediate itch relief. A functional MRI study of active scratching. *PLoS One*, 2013, 8: e82389
- 85 Samineni V K, Grajales-Reyes J G, Sundaram S S, et al. Cell type-specific modulation of sensory and affective components of itch in the periaqueductal gray. *Nat Commun*, 2019, 10: 1–5
- 86 Gao Z R, Chen W Z, Liu M Z, et al. Tac1-expressing neurons in the periaqueductal gray facilitate the itch-scratching cycle via descending regulation. *Neuron*, 2019, 101: 45–59.e9
- 87 Roeder Z, Chen Q L, Davis S, et al. parabrachial complex links pain transmission to descending pain modulation. *Pain*, 2016, 157: 2697–2708
- 88 Liu C, Liu T T, He Z G, et al. Inhibition of itch-related responses by selectively ablated serotonergic signals at the rostral ventromedial medulla in mice. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7: 8917–8921
- 89 Follansbee T, Akiyama T, Fujii M, et al. Effects of pruritogens and algogens on rostral ventromedial medullary on and off cells. *J Neurophysiol*, 2018, 120: 2156–2163
- 90 Porreca F, Navratilova E. Reward, motivation, and emotion of pain and its relief. *Pain*, 2017, 158: S43–S49
- 91 Becker S, Gandhi W, Schweinhardt P. Cerebral interactions of pain and reward and their relevance for chronic pain. *Neurosci Lett*, 2012, 520: 182–187
- 92 Baliki M N, Petre B, Torbey S, et al. Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain. *Nat Neurosci*, 2012, 15: 1117–1119
- 93 Navratilova E, Xie J Y, Okun A, et al. Pain relief produces negative reinforcement through activation of mesolimbic reward-valuation circuitry. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 20709–20713
- 94 Baliki M N, Geha P Y, Fields H L, et al. Predicting value of pain and analgesia: Nucleus accumbens response to noxious stimuli changes in the presence of chronic pain. *Neuron*, 2010, 66: 149–160
- 95 Leknes S, Lee M, Berna C, et al. Relief as a reward: Hedonic and neural responses to safety from pain. *PLoS One*, 2011, 6: e17870
- 96 Seminowicz D A, Remeniuk B, Krimmel S R, et al. Pain-related nucleus accumbens function. *Pain*, 2019, 160: 1196–1207
- 97 Navratilova E, Xie J Y, Meske D, et al. Endogenous opioid activity in the anterior cingulate cortex is required for relief of pain. *J Neurosci*, 2015, 35: 7264–7271
- 98 Brooks A, Kominek C, Pham T C, et al. Exploring the use of chronic opioid therapy for chronic pain: When, how, and for whom? *Med Clin*, 2016, 100: 81–102
- 99 Fields H L. Understanding how opioids contribute to reward and analgesia. *Reg Anesth Pain Med*, 2007, 32: 242–246
- 100 Gandhi W, Becker S, Schweinhardt P. Pain increases motivational drive to obtain reward, but does not affect associated hedonic responses: A behavioural study in healthy volunteers. *Eur J Pain*, 2013, 17: 1093–1103
- 101 Delgado M R. Reward-related responses in the human striatum. *Ann New York Acad Sci*, 2007, 1104: 70–88
- 102 Nees F, Becker S, Millenet S, et al. Brain substrates of reward processing and the μ -opioid receptor: A pathway into pain? *Pain*, 2017, 158: 212–219
- 103 Huijnenl I P J, Verbuntl J A, Petersl M L, et al. Differences in activity-related behaviour among patients with chronic low back pain. *Eur J Pain*, 2011, 15: 748–755
- 104 Oaklander A L, Cohen S P, Raju S V Y. Intractable postherpetic itch and cutaneous deafferentation after facial shingles. *Pain*, 2002, 96: 9–12
- 105 Schultz W. Getting formal with dopamine and reward. *Neuron*, 2002, 36: 241–263
- 106 Su X Y, Chen M, Yuan Y, et al. Central processing of itch in the midbrain reward center. *Neuron*, 2019, 102: 858–872.e5
- 107 Watabe-Uchida M, Eshel N, Uchida N. Neural circuitry of reward prediction error. *Annu Rev Neurosci*, 2017, 40: 373–394
- 108 Sikand P, Shimada S G, Green B G, et al. Similar itch and nociceptive sensations evoked by punctate cutaneous application of capsaicin, histamine and cowhage. *Pain*, 2009, 144: 66–75
- 109 Wang H, Papoiu A D P, Coghill R C, et al. Ethnic differences in pain, itch and thermal detection in response to topical capsaicin: African americans display a notably limited hyperalgesia and neurogenic inflammation. *British J Dermatol*, 2010, 162: 1023–1029
- 110 Ikoma A, Fartasch M, Heyer G, et al. Painful stimuli evoke itch in patients with chronic pruritus: Central sensitization for itch. *Neurology*, 2004, 62: 212–217
- 111 Szarvas S, Harmon D, Murphy D. Neuraxial opioid-induced pruritus: A review. *J Clin Anesth*, 2003, 15: 234–239
- 112 Atanassoff P G, Brull S J, Zhang J, et al. Enhancement of experimental pruritus and mechanically evoked dysesthesiae with local anesthesia. *Somatosensory Motor Res*, 1999, 16: 291–298
- 113 Schmelz M. Itch—Mediators and mechanisms. *J Dermatol Sci*, 2002, 28: 91–96
- 114 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: 447–458

- 115 Kumagai H, Ebata T, Takamori K, et al. Effect of a novel kappa-receptor agonist, nalfurafine hydrochloride, on severe itch in 337 haemodialysis patients: A phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transpl*, 2009, 25: 1251–1257
- 116 Jiang S J. Processing of itch in cerebral cortex (in Chinese). Master Dissertation. Shanghai: East China Normal University, 2012 [江淑娟. 大脑对痒觉信息的处理. 硕士学位论文. 上海: 华东师范大学, 2012]
- 117 Zhu W J. Effect and neuronal mechanism of stimulation of midbrain periaqueductal gray on itch (in Chinese). Master Dissertation. Shanghai: East China Normal University, 2013 [朱文瑾. 刺激中脑导水管周围灰质对痒觉的影响及神经机制的研究. 硕士学位论文. 上海: 华东师范大学, 2013]
- 118 Vierow V, Forster C, Vogelgsang R, et al. Cerebral networks linked to itch-related sensations induced by histamine and capsaicin. *Acta Derm Venerol*, 2015, 95: 645–652
- 119 Kong Y, Jenkinson M, Andersson J, et al. Assessment of physiological noise modelling methods for functional imaging of the spinal cord. *NeuroImage*, 2012, 60: 1538–1549
- 120 Eippert F, Kong Y, Jenkinson M, et al. Denoising spinal cord fMRI data: Approaches to acquisition and analysis. *NeuroImage*, 2017, 154: 255–266
- 121 Kong Y, Eippert F, Beckmann C F, et al. Intrinsically organized resting state networks in the human spinal cord. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 18067–18072
- 122 Eippert F, Kong Y, Winkler A M, et al. Investigating resting-state functional connectivity in the cervical spinal cord at 3 T. *NeuroImage*, 2017, 147: 589–601
- 123 van de Sand M F, Sprenger C, Büchel C. Bold responses to itch in the human spinal cord. *NeuroImage*, 2015, 108: 138–143
- 124 Tinnermann A, Geuter S, Sprenger C, et al. Interactions between brain and spinal cord mediate value effects in nocebo hyperalgesia. *Science*, 2017, 358: 105–108

Summary for “疼痛与痒神经机制的异同：感受、传导与调控”

Neural similarities and differences between pain and itch: Reception, transmission and modulation

Zhaoxing Wei^{1,2}, Ming Zhang^{1,2*} & Yazhuo Kong^{1,2*}

¹ Key Laboratory of Behavioral Science, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;

² Department of Psychology, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

* Corresponding authors, E-mail: zhangming@psych.ac.cn; kongyz@psych.ac.cn

Both pain and itch are important protective sensations of the human body, which could induce reflective behaviors such as withdraw and scratch when facing danger. Pain and itch have some similarities in the process of sensory information transmission and modulation, but whether the two sensations share the same neural pathway is still controversial. Most of the existing research focuses on a single level (e.g., neurons, fibers, or brain regions) to explore the relationship between two sensations. Here, we discussed the similarities and differences of neural mechanisms between pain and itch perceptions from bottom-up and top-down pathways of the peripheral and central nervous system based on recent neuroimaging and electrophysiological studies.

First, we reviewed the neural coding mechanisms of pain and itch on the peripheral nervous system and central nervous system. Existing research based on the peripheral nervous system shows that the itch reception and nociception induced by different stimuli, such as heat pain, mechanically pain, histamine dependent and independent itch, selectively transmit through different primary afferent nerves, including A δ and C fibers. Furthermore, we summarized the roles of the spinothalamic tract and the spinoparabrachial pathway in the sensory information transmission of pain and itch sensations separately at the spinal cord level. Then we compared the specific brain regions related to these two sensations, including the insula, amygdala, cingulate cortex, primary and secondary sensory cortex, which composed a “matrix” responsible for producing the perception of itch and pain but with different features. Second, we introduced the descending pain modulation system with critical regions of the periaqueductal gray (PAG) and the rostral ventromedial medulla (RVM), and we compared the different modulation mechanisms of pain and itch perceptions in the central nervous system. Meanwhile, we explained the pain and itch analgesic mechanism in the view of bidirectional modulation involved the reward system, which usually considered merely the opposite of aversive somatosensory system.

The existing research conclusion showed that the neural mechanisms of pain and itch are not purely independent, overlapping, or antagonistic, but have very complex interactions. To reveal the underlying mechanisms of complex interactions, more precise neurological techniques (e.g., high-resolution head-neck combined imaging) are needed for future studies. To distinguish the mechanisms of pain and itch sensations are very important to the targeted clinical treatment. Our review summarized their similarities and differences, which could provide some new insights to explore the useful treatment directions.

pain, itch, neural mechanism, reception, transmission, modulation

doi: [10.1360/TB-2019-0743](https://doi.org/10.1360/TB-2019-0743)