

# 眼部瘙痒的发生机制及信号通路研究进展

黎彪\*,袁晴\*,邵毅

引用:黎彪,袁晴,邵毅. 眼部瘙痒的发生机制及信号通路研究进展. 国际眼科杂志 2021;21(8):1383-1385

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81660158);江西省重点研发项目(No.20181BBG70004);江西省杰出青年人才计划项目(No.20192BCBL23020);中央引导地方科技发展专项资金项目(No.20211ZDG02003)

作者单位:(330006)中国江西省南昌市,南昌大学第一附属医院眼科

\*:黎彪和袁晴对本文贡献一致。

作者简介:黎彪,在读硕士研究生,研究方向:角膜病及眼表疾病;袁晴,在读硕士研究生,研究方向:角膜病与眼表疾病。

通讯作者:邵毅,毕业于中山大学,眼科学博士,主任医师,科室副主任,研究方向:角膜病、眼表疾病. freebee99@163.com

收稿日期:2020-07-14 修回日期:2021-06-28

## 摘要

眼部瘙痒是眼表疾病的常见症状之一,人们对眼部瘙痒发生机制了解甚少,临床上往往只能通过使用滴眼液来暂缓眼部不适,眼部瘙痒常常令患者感到无比痛苦和不适。瘙痒感由初级神经元传入,主要是小直径无髓鞘的传入神经元纤维,其胞体位于背根神经节或三叉神经节,这些神经元将瘙痒感从皮肤传递到中枢神经系统。在脊髓中,这些传入神经与背角中的次级神经元突触相连并向大脑发出信号。瘙痒感觉神经元通常被认为是痛觉神经元的亚群。强度编码理论认为,在低发射率下,神经元的活动会导致瘙痒的感觉。随着分子生物学和神经科学技术的进步,发现 Mas 相关 G 蛋白偶联受体(Mrgpr)蛋白的一个主要功能是瘙痒,并且多数 Mrgprs(所有 MrgprA、MrgprB 和 MrgprC 亚家族成员、MrgprD)几乎是排他的表达于特定的背根和三叉神经节神经元。本综述将介绍眼部瘙痒的发生机制及信号通路、Mrgpr 蛋白在眼部瘙痒方面的作用,并为眼部瘙痒的治疗提供参考。

关键词:眼部瘙痒;Mrgpr;信号通路;神经元;痒痒原

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.8.14

## Research progress on mechanism and signal pathway of ocular pruritus

Biao Li\*, Qing Yuan\*, Yi Shao

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.81660158); Key Research Foundation of Jiangxi Province (No.20181BBG70004); Excellent Talents Development Project of Jiangxi Province (No.20192BCBL23020); Special Funds for the Central Government to Guide Local Scientific and Technological Development (No.20211ZDG02003)

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of

Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China  
Co-first authors: Biao Li and Qing Yuan

Correspondence to: Yi Shao. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. freebee99@163.com

Received:2020-07-14 Accepted:2021-06-28

## Abstract

• Ocular pruritus is one of the common symptoms of ocular surface diseases. People know little about the mechanism of ocular pruritus. In clinical practice, eye drops can only be used to relieve eye discomfort. Eye itch often makes patients feel extremely painful and uncomfortable. The itch is afferent from primary neurons, mainly small - diameter unmyelinated afferent neuron fibers, whose cell bodies are located in the dorsal root ganglia or trigeminal ganglia. These neurons transmit the itch from the skin to the central nervous system. In the spinal cord, these afferent nerves synapse with secondary neurons in the dorsal horn and send signals to the brain. Pruritus sensory neurons are generally considered to be a subgroup of pain neurons. Intensity coding theory suggests that at low emissivity, neuronal activity can cause the sensation of itching. With the advancement of molecular biology and neuroscience technology, it was discovered that one of the main functions of Mrgpr (mas-related G protein-coupled receptor) protein is pruritus, and most of Mrgprs (all MrgprA, MrgprB and MrgprC subfamily members, and MrgprD) are almost exclusively expressed in specific dorsal root and trigeminal ganglion neurons. This review will introduce the mechanism and signal pathways of ocular pruritus, as well as the role of Mrgpr protein in ocular pruritus, and provide help for the treatment of ocular pruritus.

• KEYWORDS: ocular pruritus; Mrgpr; signal pathways; neurons; prurigen

Citation: Li B, Yuan Q, Shao Y. Research progress on mechanism and signal pathway of ocular pruritus. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2021;21(8):1383-1385

## 0 引言

瘙痒是许多眼部疾病的常见症状,如过敏性结膜炎、干眼及微生物感染等<sup>[1-3]</sup>,且过敏性眼病患者的眼部瘙痒症状常常很严重<sup>[4]</sup>,但目前可用的治疗方法往往并无很好的疗效。眼部瘙痒主要发生在结膜、上睑和下睑内侧的黏膜<sup>[5]</sup>,而强行摩擦、抓揉瘙痒的眼睛则可能导致眼部感染、红肿、圆锥角膜甚至是白内障<sup>[6-7]</sup>。研究表明,眼部瘙痒发生在结膜而不在角膜是由于三叉神经节对结膜与角膜的支配方式不同<sup>[5]</sup>,特异性支配结膜的感觉神经元主要表

达 MrgprA3,其负责痒觉信息的传导。眼部瘙痒主要发生在结膜,而多数眼痛则发生在角膜,利用轴索追踪的方法发现结膜和角膜之间的感觉神经支配模式不同,其中以 MrgprA3 表达为标志的一组结膜选择性感觉纤维为主,介导了痒感的形成,且组胺和非组胺痒原的作用都集中在结膜感觉纤维上,使它们在过敏性结膜炎相关的瘙痒中发挥关键作用。

## 1 眼部瘙痒机制

**1.1 眼部瘙痒的外周神经机制** 眼结膜和角膜均接受三叉神经节的初级感觉神经元支配,在检查人群中发现了两种初级感觉神经元,它们选择性地支配结膜而非角膜。第一类是 MrgprD 阳性感觉纤维,其仅支配结膜而不支配角膜,与它们在皮肤中广泛的神经支配相似,MrgprD 阳性感觉纤维仅支配边缘结膜,该区域在眨眼期间与眼表直接接触。第二类是 MrgprA3 阳性感觉纤维,通过利用 MrgprA3GFP-cre 等转基因小鼠研究发现 MrgprA3 阳性感觉神经纤维选择性地支配结膜而在角膜中完全不表达。MrgprA3 阳性感觉神经纤维终端富集于靠近内外侧眼角的结膜,这是对瘙痒最敏感的区域,暗示 MrgprA3 感觉纤维在眼部瘙痒中起到了关键性作用,尽管表达生长激素抑制素(somatostatin,SST)等其他瘙痒相关性感觉神经元在皮肤中具有密集的神经支配,但在结膜和角膜中均不表达<sup>[8]</sup>。

为了证实仅支配结膜的 MrgprD 和 MrgprA3 阳性感觉神经元在眼部感觉传导中的作用,将不同的镇痛剂和致痒剂作用于小鼠下结膜囊,发现能选择性激活皮肤中 SST 阳性感觉神经元的两种免疫因子白介素-31(interleukin-31,IL-31)<sup>[9]</sup>和白三烯 D4(leukotriene D4,LTD4)<sup>[10]</sup>均未能能在结膜诱发小鼠产生刮擦抓挠行为,表明 SST 阳性感觉纤维并未在结膜中表达。而 MrgprD 受体激动剂 β-丙氨酸(β-Alanine)可诱发少量抓挠行为;MrgprA3 受体激动剂氯喹(chloroquine,CQ)可诱发严重的抓挠行为。研究发现,敲除 MrgprA3 受体后,不仅 CQ 不会诱发小鼠在结膜处的抓挠行为,其它致痒剂组胺和 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine,5-HT)也不会诱发,表明 MrgprA3 阳性感觉神经元在眼部瘙痒中起重要的传导作用。应用转基因小鼠记录 MrgprA3 阳性神经元的钙信号,结果表明,MrgprA3 阳性神经元会被神经肽 FF(neuropeptide FF,NPFF)、CQ、组胺、5-HT 这 4 种致痒剂激活,表明结膜 MrgprA3 阳性感觉神经元介导组胺与非组胺急性痒觉,与皮肤痒觉传递的神经机制不同<sup>[11]</sup>。组胺、5-HT 和类胰蛋白酶可由肥大细胞分泌,不同类型的肥大细胞刺激会诱导不同的肥大细胞介质释放,导致不同的感觉神经元和痒觉模式的激活<sup>[12-14]</sup>。研究表明,当结膜发生过敏反应时,肥大细胞会产生脱颗粒作用,诱发大量刮擦抓挠行为,尤其是在肥大细胞脱颗粒后,可直接与 MrgprA3 阳性感觉纤维相互作用。敲除 MrgprA3 阳性神经元能够显著减少结膜过敏诱发的抓挠行为,表明 MrgprA3 阳性神经感觉纤维是过敏性结膜炎中主要的痒觉感觉纤维<sup>[15]</sup>。

**1.2 眼部瘙痒的中枢神经机制** 调控结膜与角膜的中枢神经环路有明显的差异表现,但尚不清楚这种解剖学差异是否与眼部瘙痒的结膜起源及角膜对瘙痒不敏感相关。神经介素 B(neuromedin B,NMB)是一种在小直径感觉神经元中高表达的肽,包括 MrgprA3 阳性神经元<sup>[16-17]</sup>。通过在结膜或角膜中注射逆行示踪剂麦胚凝集素(wheat germ agglutinin,WGA),发现 NMB 主要表达在支配结膜的感觉

神经元中。而且,支配结膜的感觉神经元的中枢投射区域有大量 NMB 受体(NMBR)表达,而支配角膜的感觉神经元的中枢投射区域则无 NMBR 表达。此外,敲除 NMB 或 NMBR 会大幅降低小鼠抓挠行为,表明中枢 NMB-NMBR 信号通路支配结膜并介导了痒觉的产生<sup>[18]</sup>。

## 2 眼部瘙痒信号通路

对于 Mas 相关的 G 蛋白偶联受体或基因(Mrgprs),痒痒似乎是其主要功能,该受体具有如下特点:(1)其配体特异性相对混杂,对致痒物质亲和性最好;(2)在皮肤感觉神经元和肥大细胞中表达,是痒痒的主要细胞成分;(3)它们首先出现在四足动物的进化过程中,四足动物的胳膊和腿在造成伤害之前,需要通过抓挠清除皮肤上的寄生虫或其他有毒物质<sup>[19]</sup>。G 蛋白偶联受体(GPCRs)是一个大的 7 跨膜结构域的超蛋白家族,G 蛋白与外周信使(配体)相互作用以进行细胞内信号传递<sup>[20]</sup>。GPCRs 具有检测如脂类、离子和蛋白质等刺激物的作用,根据 GPCRs 的表达,痒痒敏感神经元可分为 3 类,即 NP1~3,以占主导地位的痒痒相关受体描述每个类别。NP1 神经元表达 MrgprD,NP2 神经元表达 MrgprA3 和 MrgprC11。NP3 神经元表达 5-HT 受体<sup>[10]</sup>。

### 2.1 MrgprD 阳性的 NP1 神经元介导的眼部瘙痒信号通路

与皮肤中广泛的神经支配相似,MrgprD 阳性感觉纤维支配结膜边缘。MrgprD 的激活导致痒痒,β-Alanine 是 MrgprD 受体特异性激动剂<sup>[21]</sup>。MrgprD 阳性神经元中对 β-Alanine 敏感者占其总数 40%<sup>[22]</sup>。研究表明,在鼠中无论是皮内注射还是口服 β-Alanine 均会引起痒痒<sup>[22]</sup>。重要的是,应用 β-Alanine 未能引起 MrgprD 阴性小鼠痒痒。β-Alanine 可诱发 MrgprD 强阳性表达的神经元激动,但对消融 MrgprD 神经元的动物没有影响,并且 MrgprD 阳性的 NP1 神经元具有瞬时受体电位 A1(transient receptor potential,TRPA1)信号通道也参与痒痒感觉的信号传递<sup>[19]</sup>。

### 2.2 MrgprA3 和 MrgprC11 阳性的 NP2 神经元介导的眼部瘙痒信号通路

小鼠 MrgprA3(mMrgprA3)目前还没有内源性配体。然而,已证明其能被 CQ 激活,当 mMrgprA3 与合适的配体结合时,可打开瞬时受体电位(transient receptor potential,TRP)通道,在痒痒过程中激活 mMrgprA3 的主要通道不是 TRPV1,而是 TRPA1,因为 TRPA1 敲除后小鼠对 mMrgprA3 激动剂 CQ 几乎没有反应,而在 TRPV1 敲除后,组胺诱导的小鼠痒痒感觉则变得迟钝。此外,敲除 TRPA1 的小鼠对 mMrgprC11 激动剂 BAM8-22 也不再反应。尽管如此,mMrgprC11 并不能直接打开 TRPA1 通道,mMrgprC11 似乎通过磷脂酶 C 激活打开 TRPV1 通道,而该通道又能有效激活 TRPA1 信号通道。这表明主要是 TRPA1 介导 mMrgprA3 和 mMrgprC11 的眼部痒痒信号传递。NP2 神经元还存在组胺 H1 受体和 TRPV1 参与的过敏后痒痒感觉信号传递。

### 2.3 5-HT 受体阳性 NP3 神经元介导的眼部瘙痒信号通路

NP3 神经元除了主要表达 5-HT 受体外,NP3 神经元还富含其他独特受体,包括半胱氨酸白三烯 2 受体、IL-31 受体、利钠肽、神经紧张素和生长抑素<sup>[19]</sup>,但 NP3 神经元眼部痒痒具体作用及信号通路尚不清楚。

### 2.4 眼部过敏性痒痒信号通路

眼结膜主要由杯状细胞和层状鳞状细胞两类细胞组成,杯状细胞合成并分泌一种大的凝胶形成黏液,即高分子量黏液。黏液可以捕获包括花粉和其他空气传播病原体在内的眼部过敏原,减少眼部

过敏性瘙痒<sup>[11]</sup>。包括眼部瘙痒的许多临床相关瘙痒症状具有肥大细胞依赖性机制,当结膜发生过敏反应时,肥大细胞会产生脱颗粒作用,诱发大量刮擦抓挠行为。肥大细胞特异性受体 MRGPRX2(也称为 MRGPRb2)触发肥大细胞脱颗粒,这是过敏性反应的关键过程<sup>[23]</sup>。肥大细胞能够释放多种免疫调节因子,包括组胺、前列腺素和细胞因子<sup>[24]</sup>。释放的组胺能与 NP2 和 NP3 神经元上的组胺受体结合,引发瘙痒感觉。肥大细胞的典型活化是通过与免疫球蛋白 E(IgE)受体交联,各种毒素、神经肽和激素等非 IgE 多肽也可以激活肥大细胞<sup>[24]</sup>。在 TRPV1 敲除鼠中,组胺诱导的小鼠瘙痒反应则变得迟钝,提示 TRPV1 阳性通道也参与介导细胞对组胺的瘙痒反应。

### 2.5 脊髓 GRPR 阳性神经元参与的眼部瘙痒信号通路

胃泌素释放肽受体(gastrin-releasing peptide receptor, GRPR)和利钠肽受体 A(natriuretic peptide receptor A, Npra)是表达于背角椎板 I 的两种受体,被认为是脊髓中神经元的瘙痒选择性受体<sup>[25]</sup>。GRPR 阴性鼠对多种瘙痒原、化合物 48/80(肥大细胞激活剂)和 CQ 无反应<sup>[26]</sup>。GRPR 阳性神经元接受 MrgprA3 阳性周围单突触神经元传入的信号,使眼部瘙痒感觉由外周感受器传向神经中枢。GRPR 阳性神经元层状 I 神经元亚群提供特异性瘙痒感觉。有文献报道瘙痒感觉沿脊髓神经的传导通路,并在细胞水平阐明皮肤感受器通过接收瘙痒原的刺激,刺激信号经初级神经纤维传入、分化,再经过脊髓,最终被大脑接收<sup>[19]</sup>。

### 3 总结与展望

Mrgprs 在瘙痒发生过程中发挥重要作用,MrgprD 阳性的 NP1 神经元,MrgprA3、Mrgprc11 阳性的 NP2 神经元活化介导眼部瘙痒,且两类瘙痒敏感神经元的 TRPA1 通道是重要的信号通路之一,而 TRPV1 参与介导细胞感受器对组胺的瘙痒刺激反应。瘙痒原激活瘙痒敏感神经元受体后,致使细胞内信号改变,初级神经元将这种信号传递到脊髓 GRPR 阳性神经元,使眼部瘙痒信号由外周传向中枢。其中 GRPR 阳性神经元层状 I 神经元亚群提供特异性瘙痒感觉。目前混合使用 CQ 及钠通道阻断剂 N-乙基利多卡因(N-ethyl-lidocaine QX-314)阻断 MrgprA3 阳性感觉神经元活化,为眼部瘙痒的治疗提供了思路。NP3 神经元眼部瘙痒具体信号通路尚不清楚,进一步研究清楚其介导瘙痒的作用机制将为临床上瘙痒的治疗提供参考。针对特异性的、已知的瘙痒原,避免接触是患者避免瘙痒症状烦恼的方法之一,但对于瘙痒原未知或病程中出现难以避免的瘙痒症的患者,临床上尚缺乏特别有效的止痒药物,针对瘙痒原特异性神经传导通路有效的阻断方法的研究将是未来研究工作需要突破的方向。

#### 参考文献

- 1 Elieh Ali Komi D, Rambasek T, Bielory L. Clinical implications of mast cell involvement in allergic conjunctivitis. *Allergy* 2018; 73(3): 528-539
- 2 Galor A, Small L, Feuer W, et al. The Relationship Between Ocular Itch, Ocular Pain, and Dry Eye Symptoms (An American Ophthalmological Society Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2017; 115: T5
- 3 Yang B, Li X, Liang Q, et al. Characteristics of pathogenic microorganisms found in 99 cases of conjunctivitis from the Qinghai Tibetan area. *Sci China Life Sci* 2016; 59(6): 571-572
- 4 Liu F, Xu L, Chen N, et al. Neuronal Fc-epsilon receptor I

- contributes to antigen-evoked pruritus in a murine model of ocular allergy. *Brain Behav Immun* 2017; 61: 165-175
- 5 Ono SJ, Abelson MB. Allergic conjunctivitis: Update on pathophysiology and prospects for future treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(1): 118-122
- 6 Ben-Eli H, Erdinest N, Solomon A. Pathogenesis and complications of chronic eye rubbing in ocular allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019; 19(5): 526-534
- 7 Beck KM, Seitzman GD, Yang EJ, et al. Ocular co-morbidities of atopic dermatitis. part I: associated ocular diseases. *Am J Clin Dermatol* 2019; 20(6): 797-805
- 8 Huang CC, Yang WS, Guo CX, et al. Anatomical and functional dichotomy of ocular itch and pain. *Nat Med* 2018; 24(8): 1268-1276
- 9 Meng JH, Moriyama M, Feld M, et al. New mechanism underlying IL-31-induced atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(5): 1677-1689
- 10 Usoskin D, Furlan A, Islam S, et al. Unbiased classification of sensory neuron types by large-scale single-cell RNA sequencing. *Nat Neurosci* 2015; 18(1): 145-153
- 11 Dartt DA, Masli S. Conjunctival epithelial and goblet cell function in chronic inflammation and ocular allergic inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014; 14(5): 464-470
- 12 Voisin T, Chiu IM. Mast cells get on your nerves in itch. *Immunity* 2019; 50(5): 1117-1119
- 13 Meixiong J, Anderson M, Limjunyawong N, et al. Activation of mast-cell-expressed mas-related G-protein-coupled receptors drives non-histaminergic itch. *Immunity* 2019; 50(5): 1163-1171
- 14 Razin E, Mencia-Huerta JM, Stevens RL, et al. IgE-mediated release of leukotriene C4, chondroitin sulfate E proteoglycan, beta-hexosaminidase, and histamine from cultured bone marrow-derived mouse mast cells. *J Exp Med* 1983; 157(1): 189-201
- 15 Liu R, Che D, Zhao T, et al. MRGPRX2 is essential for sinomenine hydrochloride induced anaphylactoid reactions. *Biochem Pharmacol* 2017; 146: 214-223
- 16 Zhao ZQ, Wan L, Liu XY, et al. Cross-inhibition of NMBR and GRPR signaling maintains normal histaminergic itch transmission. *J Neurosci* 2014; 34(37): 12402-12414
- 17 Fleming MS, Ramos D, Han SB, et al. The majority of dorsal spinal cord gastrin releasing peptide is synthesized locally whereas neuromedin B is highly expressed in pain- and itch-sensing somatosensory neurons. *Mol Pain* 2012; 8: 52
- 18 Steinhoff M, Buddenkotte J, Lerner EA. Role of mast cells and basophils in pruritus. *Immunol Rev* 2018; 282(1): 248-264
- 19 Bader M, Alenina N, Andrade-Navarro MA, et al. MAS and its related G protein-coupled receptors, Mrgprs. *Pharmacol Rev* 2014; 66(4): 1080-1105
- 20 Kroeze WK, Sheffler DJ, Roth BL. G-protein-coupled receptors at a glance. *J Cell Sci* 2003; 116(Pt 24): 4867-4869
- 21 Thomsen ARB, Plouffe B, Cahill TJ III, et al. GPCR-G protein-beta-arrestin super-complex mediates sustained G protein signaling. *Cell* 2016; 166(4): 907-919
- 22 Liu Q, Sikand P, Ma C, et al. Mechanisms of itch evoked by beta-alanine. *J Neurosci* 2012; 32(42): 14532-14537
- 23 Subramanian H, Gupta K, Guo Q, et al. Mas-related gene X2 (MrgX2) is a novel G protein-coupled receptor for the antimicrobial peptide LL-37 in human mast cells: resistance to receptor phosphorylation, desensitization, and internalization. *J Biol Chem* 2011; 286(52): 44739-44749
- 24 Olivera A, Beaven MA, Metcalfe DD. Mast cells signal their importance in health and disease. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142(2): 381-393
- 25 Mishra SK, Hoon MA. The cells and circuitry for itch responses in mice. *Science* 2013; 340(6135): 968-971
- 26 Sun YG, Zhao ZQ, Meng XL, et al. Cellular basis of itch sensation. *Science* 2009; 325(5947): 1531-1534