



• 综 述 •

5-HT 受体在瘙痒中的作用研究进展 *

陆 屹[#] 徐 森[#] 吴 彬 刘 通[△] 周国坤[△]

(南通大学特种医学研究院, 南通 226019)

摘 要 由组胺介导的经典瘙痒信号通路以及非组胺介导的其他瘙痒信号通路对于瘙痒的产生和感知具有重要作用。5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 又称血清素, 是一种神经递质和血管活性胺类物质, 可以引起明显的瘙痒行为。大量研究揭示了 5-HT 及其多种受体在急性和慢性瘙痒发生中的重要性, 然而介导 5-HT 能瘙痒的信号机制尚不完全清楚。本文对 5-HT 及其受体家族在瘙痒中的作用及其相关信号机制进行简要梳理总结, 为瘙痒相关疾病的临床诊疗或药物开发提供一定的参考。

关键词 5-羟色胺; 5-羟色胺受体; 瘙痒; 致痒原

The role of serotonin receptors in itch *LU Yi[#], XU Sen[#], WU Bin, LIU Tong[△], ZHOU Guo-kun[△]

(Institute of Pain Medicine and Special Environmental Medicine, Nantong University, Nantong 226019, China)

Abstract The classical itch signal pathway mediated by histamine and the other non-histamine mediated itch signal pathways are vital in itch generation and sensation. 5-hydroxytryptamine (5-HT) or serotonin is a kind of neurotransmitter and a vasoactive amine, causing distinct itch behaviors. Accumulated studies showed that 5-HT and its receptors may play an important role in both acute and chronic itch, while the underlying mechanisms remain not fully clear. Here, we give the brief summary about the function of 5-HT and its receptor family in itch, as well as their related signaling mechanisms, hoping to offer some references for the clinical therapy or drug development of itch-associated diseases.

Keywords 5-HT; 5-HT receptor; itch; pruritogen

瘙痒是一种能够引起人们强烈抓挠欲望的、令人不快的感觉, 在日常生活中是机体一种保护性机制^[1]。根据持续时长的不同, 瘙痒分为急性和慢性两种形式。急性瘙痒常见于皮肤接触到过敏物质而造成的局部皮肤炎症^[2], 然而慢性瘙痒不仅仅只存在于皮肤炎症类疾病, 更高发于其他慢性疾病和一些吗啡术后镇痛过程中^[3]。流行病学调查报告指出, 瘙痒影响人群广泛, 在老年人群的发病率接近 40%。慢性瘙痒难以根治, 并且随着疾病时间延长, 严重影响治疗效果, 是临床上亟待解决的难题。

5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 是中枢神经系统主要的神经递质之一, 在抑郁、焦虑和慢性疼痛的产生中都具有重要的调控作用^[4]。近年研究发现, 5-HT 是一种强效的致痒因子, 通过作用于其多种不同亚型的受体引起痒觉。临床上采用赛庚啶

(一种 5-羟色胺受体-2 拮抗剂) 治疗瘙痒取得了较好的效果^[5]。目前, 5-HT 受体家族不同亚型在急性和慢性瘙痒调控的重要作用已有较多的国内外文献报道, 但尚不完全清楚。5-HT 受体在瘙痒中的作用机制涉及中枢和外周多种不同的信号通路, 本文对 5-HT 及其受体家族在瘙痒领域的相关研究进行回顾和分析, 以期理解 5-HT 受体家族的生理病理功能机制提供理论参考, 促进慢性瘙痒新药研发和临床治疗方法的发展。

一、瘙痒的类型

瘙痒可以由多种因素引起, 临床上将瘙痒分为以下六种类型: 由皮肤疾病引起的瘙痒 (dermatological pruritus)、由系统性疾病引起的瘙痒 (systemic pruritus)、神经性瘙痒 (neurological pruritus)、心因性瘙痒 (psychological/psychosomatic pruritus)、多因

* 基金项目: 国家自然科学基金 (82171229、81870874、82101305); 江苏省自然科学基金青年项目 (BK20210839)

[#] 共同第一作者

[△] 通信作者 周国坤 gkzhountu@163.com; 刘通 tongliu@ntu.edu.cn



素引起的瘙痒 (mixed causing pruritus) 以及未知原因的瘙痒^[6]。由此可见, 瘙痒在疾病以及日常生活中出现的可能性极大。有研究从瘙痒出现的概率、出现的原因以及对个体生活的影响方面进行了流行病学分析, 发现瘙痒的发生影响了多达 25% 的人口, 其出现原因甚至能够扩展至种族因素、性别因素以及年龄因素等, 并且根据出现时个体状态的不同, 对日常生活同样产生了不同程度的影响^[7]。

机体传导瘙痒信号的过程根据传导的区域分为中枢与外周机制, 通过周围神经系统 (peripheral nervous system, PNS) 和中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 共同作用传导至相应的大脑感知区域, 从而引发特征性行为反应, 即抓挠行为。基于对瘙痒信号传导机制的研究, 瘙痒可分为组胺依赖性和非组胺依赖性两种类型。组胺通过作用于感觉神经末梢上的组胺受体所引起瘙痒是人们所熟知的经典的组胺或组胺能介导的瘙痒^[8]。多年来, 临床上治疗瘙痒的一线药物多为抗组胺药, 但单一的抗组胺治疗对于很多炎症类的皮肤病达不到理想的治疗效果, 且可能产生较明显的不良反应。因此, 近年来对于非组胺依赖性瘙痒的研究也引起了越来越广泛的关注。研究发现多种物质可以引起非组胺依赖性的瘙痒, 这些物质可以通过结合特定的瘙痒受体引起痒觉或者引起某些内源性致痒介质的释放间接引起痒觉, 5-HT 就是其中代表性的瘙痒原之一^[9]。

二、5-HT 及其受体亚型

1. 5-HT 的来源

5-HT 因最早从血清中被发现故又被称为血清素 (serotonin), 在哺乳动物组织中广泛存在。在中枢神经系统中, 5-HT 是由中脑的一小部分表达色氨酸羟化酶的中缝核神经元合成, 并沿下行投射纤维传递至脊髓背角。而外周 5-HT 的合成主要是位于肠嗜铬细胞中, 且人体中大部分的 5-HT 都是由此类细胞合成的。因 5-HT 无法穿过血脑屏障, 不同组织中 5-HT 的含量取决于关键氨基酸 L-色氨酸的表达水平, 所以中枢和外周的 5-HT 系统独立行使各自的功能, 不会互相影响。有研究发现 5-HT 这种经典的内源性活性物质在特应性皮炎的病变皮肤中, 是一种强效的组胺非依赖性瘙痒原, 且在荨麻疹病人中, 5-HT 是引发痒觉的重要物质^[10,11]。

2. 5-HT 受体亚型分类及其信号通路

在外周组织中, 最初鉴定出两类 5-HT 受体, 被称为“D”和“M”型 5-HT 受体, 随着研究的深入, 药理学和分子生物学的结合发现了更多 5-HT 受体的亚型。目前已发现 5-HT 受体家族有 7 个成员,

分别为 5-HT₁ 至 5-HT₇, 其中 5-HT₁ 受体有 5 种亚型: 5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{1D}、5-HT_{1E} 和 5-HT_{1F}, 5-HT₂ 受体有 5-HT_{2A}、5-HT_{2B} 和 5-HT_{2C} 3 种亚型, 5-HT₃ 受体、5-HT₄ 受体、5-HT₆ 受体和 5-HT₇ 受体仅有一种亚型, 5-HT₅ 受体有 5-HT_{5A} 和 5-HT_{5B} 2 种亚型, 除 5-HT_{2C} 和 5-HT₅ 受体只在中枢神经系统表达外, 其他受体亚型在中枢和外周神经系统均有表达^[12], 多种不同的选择性激动剂或拮抗剂可靶向这些特定的 5-HT 受体亚型 (见表 1), 为探究其相关信号通路及生理病理功能提供了丰富的药物工具。

5-HT 受体家族中的 14 种亚型中, 5-HT₃ 为配体门控型离子通道, 其余受体亚型均为 G 蛋白耦联受体, G 蛋白耦联受体在神经递质相关的调节中扮演了重要的角色。G 蛋白耦联受体为一类七次跨膜螺旋蛋白受体, 这类受体会与细胞内的 GTP 结合蛋白耦联, 在激活的状态下, G 蛋白会触发多种第二信使的产生, 参与调节机体的多种功能。根据耦联的 G 蛋白类型不同, 其下游机制主要可分为以下几种: ①与 Gi 类型 G 蛋白耦联的受体主要通过抑制腺苷酸环化酶以减少 cAMP 的形成; ②与 Gs 类型 G 蛋白耦联的受体主要通过激活腺苷酸环化酶以增加 cAMP 的形成; ③与 Gq/11 类型 G 蛋白耦联的受体主要通过激活磷脂酶 C (phospholipase C, PLC), 增加第二信使肌醇三磷酸 (inositol triphosphate, IP3) 和二酰基甘油 (diacylglycerol, DAG) 的产生^[13]。

除常见的经典 G 蛋白耦联受体信号传导通路外, 代谢型的 5-HT 受体还能够介导非常规性的信号通路。这些信号通路可以是 G 蛋白依赖或者是非 G 蛋白依赖性的。非 G 蛋白依赖性的信号通路通常涉及到其耦联的 β 蛋白亚基, 该蛋白可作为信号转导支架, 将包括细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 等促分裂原活化蛋白激酶拉近, 从而激活相关通路。

三、5-HT 受体介导瘙痒的相关机制

1. 5-HT₁ 受体与瘙痒

5-HT 能神经元主要位于脑中缝核中, 通过下行和上行神经通路调控多种生理功能。有研究发现在雌性及雄性大鼠的颈背部皮内注射 5-HT_{1A} 受体的激动剂能够引起雌性大鼠的抓挠行为, 脸颊模型进一步验证了 5-HT_{1A} 受体的激活仅会引起瘙痒, 而非疼痛。通过使用 5-HT_{1A} 受体的拮抗剂对两种性别的大鼠进行预处理后, 再进行 5-HT 的注射, 结果发现仅雄性大鼠的抓挠行为得到缓解, 雌性大鼠抓挠行为无改善。虽然性别上有差异, 但很显然 5-HT_{1A} 受体与瘙痒之间存在密切的联系^[15]。

表 1 5-HT 受体亚型

5-HT 受体家族	亚型分类	表达定位	G 蛋白类型	激动剂	拮抗剂
5-HT ₁	5-HT _{1A}	CNS, PNS	Gi/o	8-OH-DPAT ^[14]	WAY100635 ^[15]
	5-HT _{1B}	CNS, PNS	Gi/o	CP94253 ^[16]	SB224289 ^[17]
	5-HT _{1D}	CNS, PNS	Gi/o	PNU109291 ^[18]	BRL15572 ^[19]
	5-HT _{1E}	CNS, PNS	Gi/o	BRL-54443 ^[20]	/
	5-HT _{1F}	CNS, PNS	Gi/o	LY344864 ^[21]	/
5-HT ₂	5-HT _{2A}	CNS, PNS	Gq/11	DOI ^[22]	Ketanserin ^[23]
	5-HT _{2B}	CNS, PNS	Gq/11	α -Me-5-HT ^[24]	RS127445 ^[25]
	5-HT _{2C}	CNS	Gq/11	Lorcaserin ^[26]	Mesulergine ^[26]
5-HT ₃	/	CNS, PNS	Ion channel	SR-57227 ^[15]	Granisetron ^[15]
5-HT ₄	/	CNS, PNS	Gs	BIMU8 ^[27]	SB207266 ^[27]
5-HT ₅	5-HT _{5A}	CNS	Gi/o	LSD ^[28]	SB699551 ^[29]
	5-HT _{5B}	CNS	Gi/o	/	/
5-HT ₆	/	CNS, PNS	Gs	WAY208466 ^[27] EMD-386088 ^[30]	SB258585 ^[27]
5-HT ₇	/	CNS, PNS	Gs	LP44 ^[31] AS-19 ^[32]	SB269970 ^[31]

CNS: 中枢神经系统; PNS: 外周神经系统

中枢 5-HT 及其受体 5-HT_{1A} 在痒觉调控中具有重要作用。有研究报道, 脊髓中的 5-HT_{1A} 能够介导瘙痒。研究者发现促胃泌素释放肽 (gastrin-releasing peptide, GRP) 通过激活脊髓背侧与 GRPR⁺ 神经元存在交流的 5-HT_{1A} 受体, 增强了 GRP-GRPR 信号传导, 使 GRPR 阳性神经元兴奋性增强, 从而诱导瘙痒。而通过阻断 5-HT_{1A} 受体, 能够有效缓解由 GRP-GRPR 信号持续传导所导致的慢性瘙痒, 这一研究揭示了 5-HT 受体参与瘙痒调控的中枢机制 (见图 1)^[33]。此外, 研究表明 5-HT₁ 受体家族中的 5-HT_{1F} 与外周致痒有关, 5-HT_{1F} 激活后的致痒机制可能是通过 Gi 与 G14 亚基进行互作, 进而激活 PLC。PLC 的下游分子主要被认为是 TRP 通道, 通过激活 TRP 通道, 使胞内钙离子浓度升高, 从而使细胞兴奋, 产生致痒效应 (见图 2)^[21]。也有研究指出皮肤中的 5-HT₁ 受体可能因为脂氧合酶代谢刺激肥大细胞释放 5-HT 而参与此种瘙痒^[34]。并且在胆汁淤滞引起的瘙痒中, 5-HT₁ 家族中受体的 mRNA 表达均有上调, 这些证据都证明了 5-HT₁ 受体参与瘙痒调控的重要作用。

2. 5-HT₂ 受体与瘙痒

除了 5-HT₁ 受体外, 5-HT₂ 受体也参与了 5-HT 引起的外周瘙痒机制。有研究表明, 在皮肤中 5-HT 诱导的急性瘙痒与 5-HT₂ 受体家族相关, 并且根据在特应性皮炎病人病变以及非病变的皮肤活检中, 发现了 5-HT_{1A} 与 5-HT_{2A} 受体的表达量明显增加, 这提示 5-HT_{1A} 与 5-HT_{2A} 受体均参与了特应性皮炎

的发展过程^[35]。此外一项针对 5-HT_{2A} 受体的研究表明, 葡萄糖基鞘氨醇 (glucosylsphingosine, GS) 作为一种内源性鞘脂可以激活 5-HT_{2A}, 随后通过 G α q/11 和 G β γ 复合物激活 PLC, 分解 PIP₂ 为 IP₃ 和 DAG, DAG 可进一步激活 PKC, 敏化 TRPV4。而 TRPV4 的激活足以诱发去极化, 在外周感觉神经元中产生动作电位, 动作电位信号进一步通过脊髓传递到大脑, 最终被感知为瘙痒 (见图 2)^[23]。随后有研究表明在特应性皮炎的过程中, 5-HT_{2B} 受体的抑制剂能抑制 T 细胞依赖性与非依赖性反应, 从而减轻免疫与致痒反应^[36]。在银屑病模型中, 由于表皮受到药物的刺激后释放了大量的炎症因子, 刺激角质化细胞释放 miRNA-203b-3p, 激活位于小鼠背根神经节神经元中的 5-HT_{2B} 受体, 磷酸化 PKC, 激活 TRPV4, 诱导神经元胞内的钙离子反应, 最终引起小鼠的抓挠行为 (见图 2)^[37]。另一项研究表明, 一种被称为选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs) 的抗抑郁药或者一种 5-HT_{2B} 的选择性激动剂 α -甲基 5-HT (α -Me-5-HT) 均能诱发强烈的抓挠反应, 其主要通过激活 5-HT_{2B} 进而作用于 PLC β 3 再激活 TRPC4 诱导钙反应和神经元兴奋性, 最终引发瘙痒 (见图 2)^[24]。

3. 5-HT₃ 受体与瘙痒

有研究发现, 在小鼠腹腔内使用 5-HT₃ 受体拮抗剂预处理后, 再进行颈背部皮内注射 5-HT 诱发瘙痒, 结果显示小鼠抓挠行为减少, 提示 5-HT₃ 受体与 5-HT 引起的瘙痒密切相关^[38]。有报道称应用

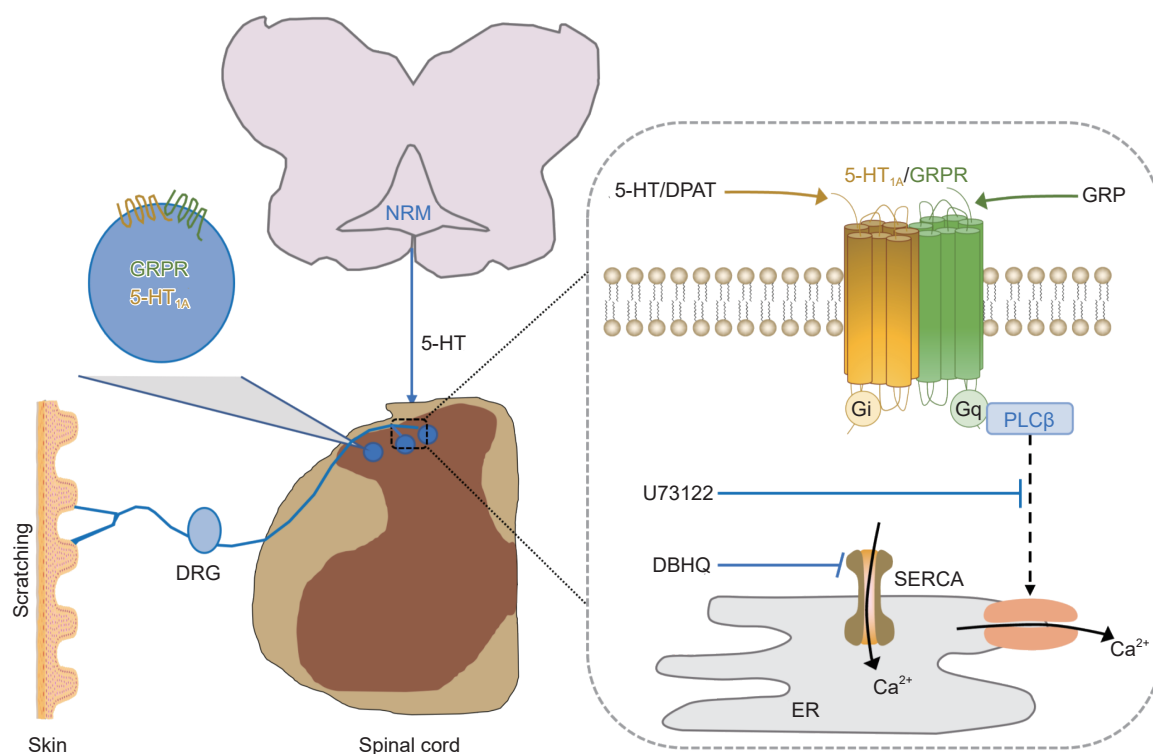


图1 中枢 5-HT 受体介导瘙痒的信号机制

Skin: 皮肤; Scratching: 抓挠; DRG: 背根神经节; Spinal cord: 脊髓; GRP: 胃泌素释放肽; GRPR: 胃泌素释放肽受体; 5-HT: 5-羟色胺; NRM: 中缝大核; DPAT: 5-HT_{1A} 受体激动剂; PLCβ: 磷脂酶 C β 型同工酶; U73122: PLC 抑制剂; DBHQ: 内质网钙离子-ATP 酶抑制剂; ER: 内质网; SERCA: 内质网钙离子-ATP 酶泵

5-HT 后能够导致大鼠背根神经节神经元的钙反应及膜去极化, 产生动作电位, 伴随着膜电导的持续下降。在 Wistar 大鼠中, 5-HT₃ 受体与 5-HT_{1A} 受体共同介导了 5-HT 皮内注射引起的搔抓行为, 皮内注射两者的选择性拮抗剂显著缓解了大鼠的搔抓行为^[15]。5-HT₃ 受体除了参与 5-HT 介导的瘙痒外, 还参与了阿片类药物引起的瘙痒, 通过对中枢 5-HT₃ 受体的抑制, 能够有效缓解阿片类药物介导的瘙痒, 这一结果对于临床上缓解鞘内注射吗啡后引发瘙痒的不良反应有重要参考价值^[39]。在胆汁淤积症的瘙痒中, 通过使用 5-HT₃ 受体拮抗剂 granisetron 能够有效缓解瘙痒症状, 同样也提示了 5-HT₃ 受体参与了胆汁淤积性瘙痒^[40] (见图 2)。因此, 5-HT₃ 受体可能与其他 5-HT 受体存在互作关系, 共同介导了瘙痒的产生。

4. 5-HT₄、5-HT₅ 和 5-HT₆ 受体与瘙痒

目前对 5-HT₄、5-HT₅ 和 5-HT₆ 受体与瘙痒关系的研究还较为缺乏, 近期有研究报道 5-HT₄ 和 5-HT₆ 受体与瘙痒有关。在氯喹诱发的瘙痒模型小鼠中, 5-HT₄ 和 5-HT₆ 受体拮抗剂均显著缓解了氯喹引起的小鼠抓挠行为, 而 5-HT₅ 受体拮抗剂则没有类似的效果, 且这三种受体拮抗剂对于组胺引起的小鼠抓

挠行为均无显著影响, 这些受体在急性痒觉信号处理的过程中作用不尽相同^[27]。也有研究表明在慢性干皮病瘙痒模型中, 脊髓组织 5-HT_{1A} 与 5-HT₆ 受体的表达有明显升高的现象, 提示 5-HT_{1A} 和 5-HT₆ 受体可能参与了干皮病发展过程中出现的瘙痒^[41]。虽然还并没有更多证据证明 5-HT₆ 能够直接介导瘙痒, 但是目前可以肯定的是 5-HT₆ 与瘙痒之间存在密切关联。

5. 5-HT₇ 受体与瘙痒

5-HT₇ 受体通路已被证明在疼痛调节中有重要作用^[42]。5-HT₇ 受体与瘙痒也有密切的关系, 在直接使用 SSRI 或处于特应性皮炎的状态下, 皮肤内 5-HT 水平的提高以及 5-HT₇ 受体选择性激动剂 LP44 的应用能够激活 5-HT₇ 受体。5-HT₇ 受体在功能上与 TRPA1 耦联, 通过 Gβγ 蛋白和激活腺苷酸环化酶 (adenylate cyclase, AC) 信号, 使 TRPA1 离子通道激活, 神经元发生去极化并伴随动作电位发放, 介导 5-HT 或 LP44 引起瘙痒行为^[31] (见图 2)。并且经过验证, 5-HT₇ 受体仅诱发瘙痒而没有引起疼痛, 这些结果表明 5-HT₇ 受体介导了 5-HT 诱发的急慢性瘙痒。此外, Luo 等^[43] 研究发现位于真皮巨噬细胞与角质形成细胞上的 TRPV4 离子通道被激活后, 能够引起真皮巨噬细胞与角质细胞及血小

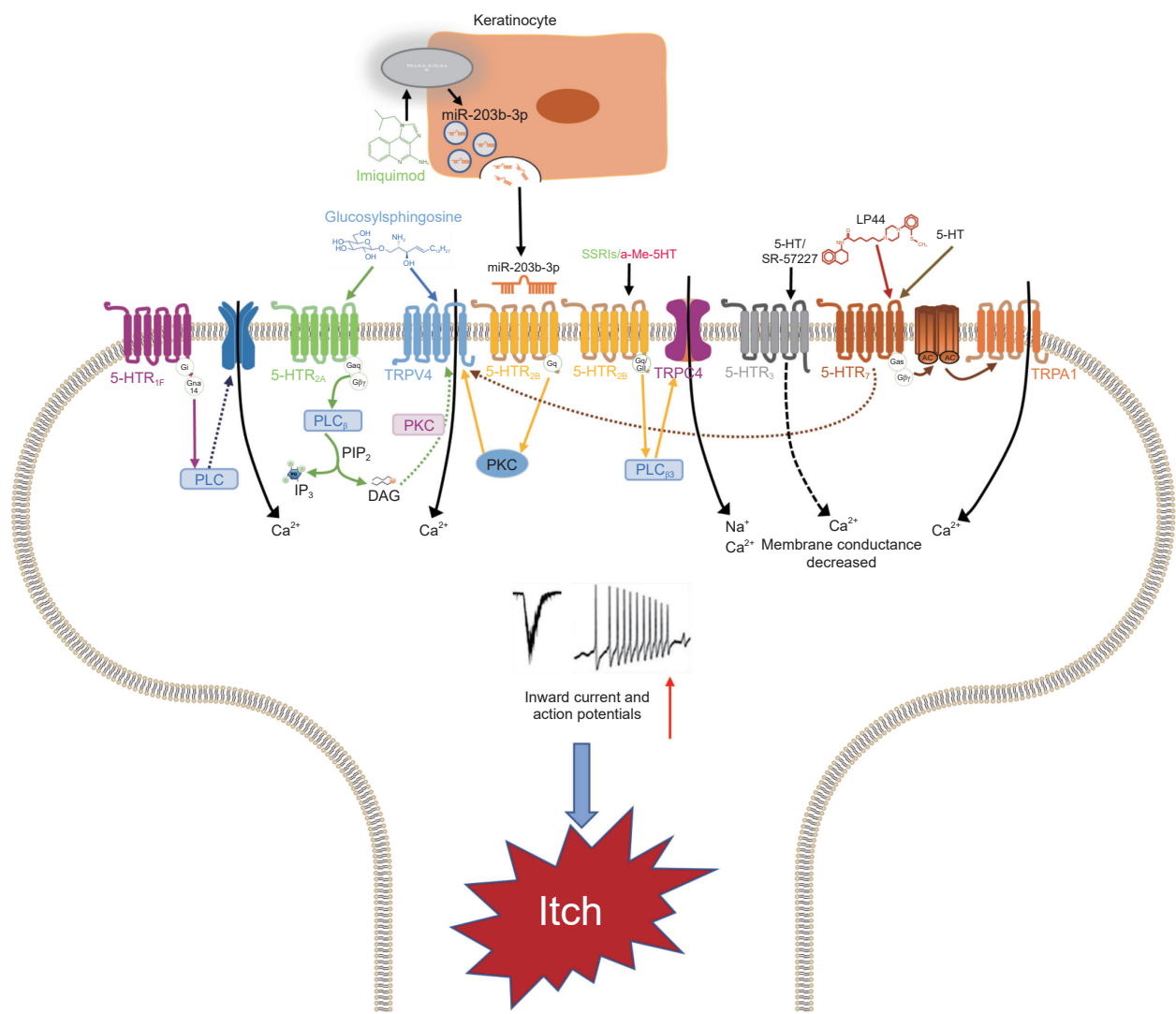


图2 外周 5-HT 受体介导瘙痒的信号机制
Keratinocyte: 角质形成细胞; Imiquimod: 咪喹莫特; Glucosylsphingosine: 葡萄糖基鞘氨醇; PLC: 磷脂酶 C; IP3: 三磷酸肌醇; PIP2: 磷脂酰肌醇二磷酸; DAG: 甘油二酯; PKC: 蛋白激酶 C; SSRIs: 5-羟色胺再摄取选择性抑制剂; Membrane conductance: 膜电导; Inward current: 内向电流; action potential: 动作电位; Itch: 瘙痒

板释放 5-HT, 激活 5-HT_{2A} 与 5-HT₇ 受体, 介导过敏感性和非过敏性慢性瘙痒。这也提示 5-HT 受体家族和 TRPV4 共同介导慢性瘙痒的关系与机制。

四、总结与展望
瘙痒尤其是慢性瘙痒在皮肤疾病以及尿毒症、糖尿病等多种疾病中发生率非常高, 严重影响病人生活质量和疾病治疗。深入探究瘙痒发生机制, 寻找新的治疗方法仍然是当前基础和临床研究中的重要任务。本文中总结了 5-HT 及其不同的受体家族在瘙痒调控中的重要作用和可能的信号机制。不同的 5-HT 受体亚型介导不同的信号通路, 并且可能与其他离子通道或受体相互作用, 对瘙痒的产生发挥着重要的作用。相关研究拓展了我们对于 5-HT 及其受

体在生物机体中生理与病理作用的理解。当然, 还有许多问题需要在未来研究中进行深入探索, 例如介导瘙痒的 5-HT 的释放来源以及其不同受体在不同类型瘙痒中的作用和机制等, 这些研究将有助于开发针对不同病因、不同形式的慢性瘙痒的有效疗法, 为临床上更好地靶向慢性瘙痒的治疗提供重要参考。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

[1] 段冲, 郑瑞. 皮肤性瘙痒相关机制的研究进展 [J]. 中国医学创新, 2017, 14(11):136-140.
[2] Guo CJ, Grabinski NS, Liu Q. Peripheral mechanisms of itch[J]. J Invest Dermatol, 2022, 142(1):31-41.



- [3] 汤洋, 李楠琦, 彭哲, 等. 脊髓小胶质细胞激活参与吗啡诱导瘙痒的机制[J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(6):407-413.
- [4] Berger M, Gray JA, Roth BL. The expanded biology of serotonin[J]. *Annu Rev Med*, 2009, 60:355-366.
- [5] 黄建国, 黄朝崑, 龚启英, 等. 5-羟色胺与瘙痒[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2014, 28(10):1072-1074.
- [6] Ständer S. Classification of itch[J]. *Curr Probl Dermatol*, 2016, 50:1-4.
- [7] Leader B, Carr CW, Chen SC. Pruritus epidemiology and quality of life[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2015, 226:15-38.
- [8] Yang TB, Kim BS. Pruritus in allergy and immunology[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 144(2):353-360.
- [9] Akiyama T, Carstens E. Neural processing of itch[J]. *Neuroscience*, 2013, 250:697-714.
- [10] Hosogi M, Schmelz M, Miyachi Y, *et al.* Bradykinin is a potent pruritogen in atopic dermatitis: a switch from pain to itch[J]. *Pain*, 2006, 126(1-3):16-23.
- [11] 董飞, 张旭. 痛痒伴发的分子和细胞机制[J]. 中国疼痛医学杂志, 2019, 25(6):401-402.
- [12] Pithadia AB, Jain SM. 5-hydroxytryptamine receptor subtypes and their modulators with therapeutic potentials[J]. *J Clin Med Res*, 2009, 1(2):72-80.
- [13] Millan MJ, Marin P, Bockaert J, *et al.* Signaling at g-protein-coupled serotonin receptors: recent advances and future research directions[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2008, 29(9):454-464.
- [14] Singh S, Botvinnik A, Shahar O, *et al.* Effect of psilocybin on marble burying in icr mice: role of 5-HT_{1A} receptors and implications for the treatment of obsessive-compulsive disorder[J]. *Transl Psychiatry*, 2023, 13(1):164.
- [15] Domocos D, Selescu T, Ceafalan LC, *et al.* Role of 5-HT_{1A} and 5-HT₃ receptors in serotonergic activation of sensory neurons in relation to itch and pain behavior in the rat[J]. *J Neurosci Res*, 2020, 98(10):1999-2017.
- [16] Nonogaki K, Kaji T. Pharmacological stimulation of serotonin 5-HT_{1B} receptors enhances increases in plasma active glucagon-like peptide-1 levels induced by dipeptidyl peptidase-4 inhibition independently of feeding in mice[J]. *Diabetes Metab*, 2015, 41(5):425-428.
- [17] Garcia R, Le T, Scott SN, *et al.* Preclinical support for the therapeutic potential of zolmitriptan as a treatment for cocaine use disorders[J]. *Transl Psychiatry*, 2020, 10(1):266.
- [18] Muñoz-Islas E, Gupta S, Jiménez-Mena LR, *et al.* Donitriptan, but not sumatriptan, inhibits capsaicin-induced canine external carotid vasodilatation via 5-HT_{1B} rather than 5-HT_{1D} receptors[J]. *Br J Pharmacol*, 2006, 149(1):82-91.
- [19] Bobade V, Bodhankar SL, Aswar U, *et al.* Prophylactic effects of asiaticoside-based standardized extract of *Centella asiatica* (L.) urban leaves on experimental migraine: involvement of 5-HT_{1A/1B} receptors[J]. *Chin J Nat Med*, 2015, 13(4):274-282.
- [20] Xu P, Huang S, Zhang H, *et al.* Structural insights into the lipid and ligand regulation of serotonin receptors[J]. *Nature*, 2021, 592(7854):469-473.
- [21] Stantcheva KK, Iovino L, Dhandapani R, *et al.* A subpopulation of itch-sensing neurons marked by ret and somatostatin expression[J]. *EMBO Rep*, 2016, 17(4):585-600.
- [22] Pędzich BD, Medrano M, Buckinx A, *et al.* Psychedelic-induced serotonin 2A receptor downregulation does not predict swim stress coping in mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23):15284.
- [23] Sanjel B, Kim BH, Song MH, *et al.* Glucosylsphingosine evokes pruritus via activation of 5-HT_{2A} receptor and TRPV4 in sensory neurons[J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 179(10):2193-2207.
- [24] Lee SH, Cho PS, Tonello R, *et al.* Peripheral serotonin receptor 2B and transient receptor potential channel 4 mediate pruritus to serotonergic antidepressants in mice[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 142(4):1349-1352.e1316.
- [25] Yang T, Wang H, Li Y, *et al.* Serotonin receptors 5-HTR_{2A} and 5-HTR_{2B} are involved in cigarette smoke-induced airway inflammation, mucus hypersecretion and airway remodeling in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 81:106036.
- [26] He Y, Brouwers B, Liu H, *et al.* Human loss-of-function variants in the serotonin 2C receptor associated with obesity and maladaptive behavior[J]. *Nat Med*, 2022, 28(12):2537-2546.
- [27] Miyahara Y, Funahashi H, Haruta-Tsukamoto A, *et al.* Differential contribution of 5-HT₄, 5-HT₅, and 5-HT₆ receptors to acute pruriceptive processing induced by chloroquine and histamine in mice[J]. *Biol Pharm Bull*, 2023, 46(11):1601-1608.
- [28] Waeber C, Grailhe R, Yu XJ, *et al.* Putative 5-HT₅ receptors: localization in the mouse CNS and lack of effect in the inhibition of dural protein extravasation[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1998, 861:85-90.
- [29] Gwynne WD, Shakeel MS, Girgis-Gabardo A, *et al.* Antagonists of the serotonin receptor 5A target human breast tumor initiating cells[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1):724.
- [30] Bokare AM, Bhonde M, Goel R, *et al.* 5-HT₆ receptor agonist and antagonist modulates icv-stz-induced memory impairment in rats[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2018, 235(5):1557-1570.
- [31] Morita T, McClain SP, Batia LM, *et al.* HTR₇ mediates serotonergic acute and chronic itch[J]. *Neuron*, 2015, 87(1):124-138.



- [32] Viguier F, Michot B, Kayser V, *et al.* Gaba, but not opioids, mediates the anti-hyperalgesic effects of 5-HT₇ receptor activation in rats suffering from neuropathic pain[J]. *Neuropharmacology*, 2012, 63(6):1093-1106.
- [33] Zhao ZQ, Liu XY, Jeffry J, *et al.* Descending control of itch transmission by the serotonergic system via 5-HT_{1A}-facilitated GRP-GRPR signaling[J]. *Neuron*, 2014, 84(4):821-834.
- [34] Kim DK, Kim HJ, Kim H, *et al.* Involvement of serotonin receptors 5-HT₁ and 5-HT₂ in 12(S)-hpete-induced scratching in mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 579(1-3):390-394.
- [35] Rasul A, El-Nour H, Lonne-Rahm SB, *et al.* Serotonergic markers in atopic dermatitis[J]. *Acta Derm Venereol*, 2016, 96(6):732-736.
- [36] Palmqvist N, Siller M, Klint C, *et al.* A human and animal model-based approach to investigating the anti-inflammatory profile and potential of the 5-HT_{2B} receptor antagonist am1030[J]. *J Inflamm (Lond)*, 2016, 13:20.
- [37] De Logu F, Maglie R, Titiz M, *et al.* Mirna-203b-3p induces acute and chronic pruritus through 5-HTR_{2B} and TRPV4[J]. *J Invest Dermatol*, 2023, 143(1):142-153.e110.
- [38] Ostadhadi S, Kordjazy N, Haj-Mirzaian A, *et al.* 5-HT₃ receptors antagonists reduce serotonin-induced scratching in mice[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2015, 29(3):310-315.
- [39] Bonnet MP, Marret E, Josserand J, *et al.* Effect of prophylactic 5-HT₃ receptor antagonists on pruritus induced by neuraxial opioids: a quantitative systematic review[J]. *Br J Anaesth*, 2008, 101(3):311-319.
- [40] Jones EA, Molenaar HA, Oosting J. Ondansetron and pruritus in chronic liver disease: a controlled study[J]. *Hepatogastroenterology*, 2007, 54(76):1196-1199.
- [41] Liu BW, Li ZX, He ZG, *et al.* Altered expression of itch-related mediators in the lower cervical spinal cord in mouse models of two types of chronic itch[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44(3):835-846.
- [42] 徐晓白, 刘璐, 赵洛鹏, 等. 偏头痛病理生理机制与 5-HT₇ 受体相关性研究进展 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2018, 24(4):274-280.
- [43] Luo J, Feng J, Yu G, *et al.* Transient receptor potential vanilloid 4-expressing macrophages and keratinocytes contribute differentially to allergic and nonallergic chronic itch[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(2):608-619.e607.

· 消 息 ·

第十七届疼痛学科建设发展学术研讨会胜利召开

2024 年 5 月 25 日, 由中国医药教育协会、《中国疼痛医学杂志》主办, 重庆医科大学附属第二医院协办的“第十七届疼痛学科建设发展学术研讨会”在重庆市召开。

国家疼痛专业医疗质量控制中心主任、中国医师协会疼痛科医师分会会长、中华医学会疼痛学分会候任主任委员樊碧发教授, 国家疼痛专业医疗质量控制中心副主任、中华医学会疼痛学分会主任委员张达颖教授, 中国中西医结合学会疼痛学专业委员会主任委员熊东林教授, 中国医药教育协会疼痛医学专业委员会主任委员李水清教授, 吉林省人民医院党委书记苑志新教授, 重庆医科大学附属第二医院院长何大维教授等出席开幕式!

樊碧发教授致开幕词, 他在致辞中提到: 疼痛学科作为医学领域的重要组成部分, 它的发展不仅关系到病人的生活质量, 更关系到整个社会的健康福祉, 并提出了对此次大会的期待: 为了共同探讨疼痛学科的未来方向, 携手应对挑战, 创造更多可能, 通过此次会议能够促进学科间的交流与合作, 为疼痛学科的发展注入新的动力。

张达颖教授就“疼痛综合管理试点方案”发表了重要讲话, 张教授指出, 疼痛科管理试点不仅是行业内的一项创新实践, 更是引领未来疼痛管理方向的关键举措。他呼吁这些试点项目要发挥标杆作用, 通过不断探索和积累成功经验, 为疼痛科乃至整个医疗行业的疼痛管理提供可借鉴的范本, 共同推动疼痛综合管理水平的提升。

本次会议的成功举办, 不仅为疼痛管理领域的专家学者提供了宝贵的学术交流和学习机会, 也提供了前沿的治疗手段和实践经验, 为未来的研究和临床实践提供了宝贵的思路 and 方向。

(吴大胜 供稿)