

抓出痕癢的所以然

痕癢這種感覺，對普遍的人來說，不外是冬天皮膚乾燥或是給小蚊蟲咬了一口的家常事。可是，對很多患上慢性腎病，肝病等系統性疾病病人來說，惱人的痕癢不止是抗藥性；搔癢更是一種使他們留有紅印，且往往使他們無法入眠的折磨。一直以來，科學家認為痕癢是較弱程度的痛楚。這就是說，輕微的刺激會造成癢的感覺，而激烈的就會變成痛。但事實上，近年研究卻指出「癢」和「痛」是兩種不同但互相影響的感覺。這篇文章將探討我們如何感覺「癢」，以及「癢」和「痛」的關係。

什麼是痕癢？

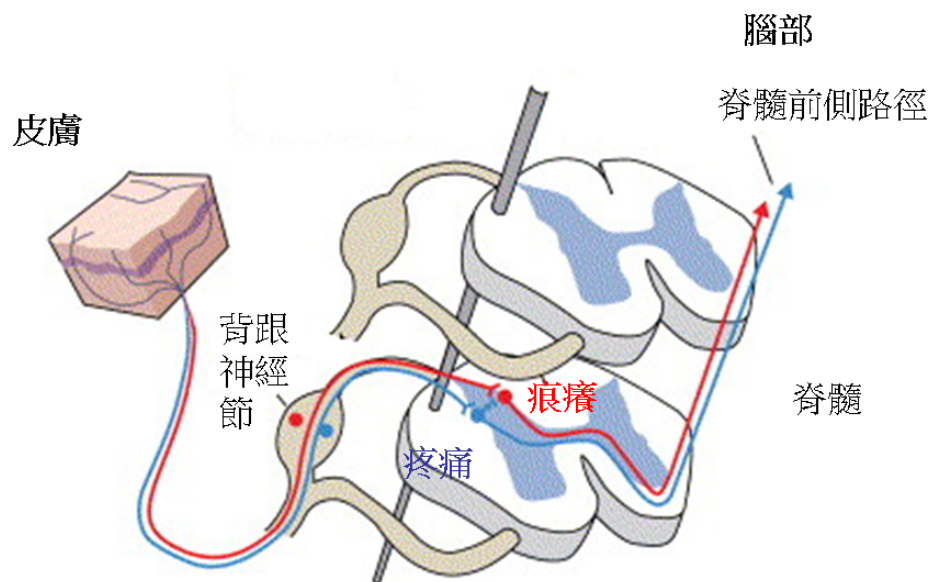
痕癢是指可引發抓癢反應衝動的不悅感覺。現代醫學將「癢」以癢的從周邊或是中樞神經系統的源性分為四類，而每類癢都可以共存：一) 由皮膚發炎而引發的癢；二) 系統性疾病如愛滋病引發的引起全身性皮膚癢症；三) 神經性的癢是由病變周邊或是中樞神經系統引發；而最後，四) 心因性的癢是由長期壓力、精神病或憂鬱症引發。

傳遞「癢」的神經迴路

痕癢的訊息是由初級傳入神經纖維傳遞至脊髓和腦部。這些神經纖維連接皮膚、肌肉和內臟器官的癢覺受體。當受體受到刺激，脈波就會傳遞至我們脊椎的背根神經節，經脊髓前側路徑把訊息往上傳遞到視丘，最後，再傳到大腦的皮質(圖一)。其中主要觸動神經網路的刺激就是組織胺。而且，搔癢的機轉亦主要由對組織胺的反應而分類。對於可以用抗組織胺來治療的癢症，痕癢的訊息是由 c 神經纖維傳遞。在我們的周邊神經系統，初級傳入神經纖維依其直徑可區分為 A β 、A δ 和 c 三種。A 神經纖維外覆具絕緣性的髓鞘質。最粗大的 A β 神經纖維主要負責傳送觸覺的訊息，其神經傳導速率便最快，相當於飛機的航速。而 A δ 神經纖維則負責傳遞很快速的刺痛感。而橫切面最短的 c 神經纖維是沒有髓鞘質包裹的，所以屬於慢速型，比走路的速率還要再慢一些。

c 神經纖維又可依是否對機械力敏感分成兩種。其中，負責傳遞由組織胺引起的急性痕癢的是對機械力不敏感的 c 神經纖維，CMi。CMi 的末梢神經在皮膚分佈細密。在受傷或發炎時，皮下組織會釋放組織胺，進而活化末梢神經上的 H1-受體，使我們周邊的血管擴張，進而造成紅腫。相對地，痛覺是由對機械力敏感的神經纖維來傳遞的。不過，許多長期癢症不能用抗組織胺來治療。痕癢亦

可由機械力、熱力等刺激觸動，但此等刺激絕不會經 CMi 傳遞。最近科學家經常以黎豆莢毛進行痕癢實驗；對比由組織胺引起的痕癢，黎豆莢毛引起的痕癢只會引發局部的皮膚紅腫。雖然，為何黎豆莢毛能引起痕癢仍是一個謎團。不過可以肯定的是，沒有初級傳入神經纖維是只對痕癢刺激有反應的。「癢」的獨特感覺，是源自在脊髓通往中樞的路徑。



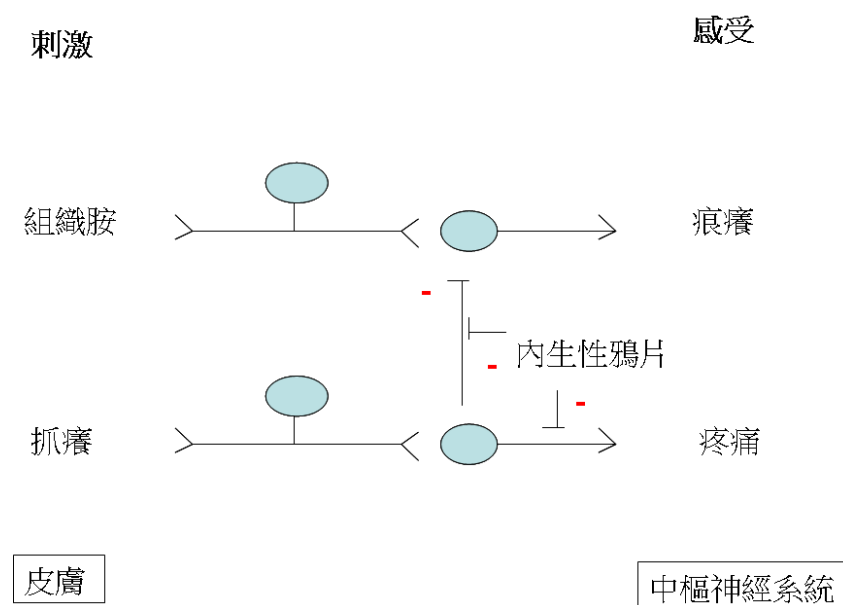
圖一）痕癢的神經生理：負責傳遞疼痛及痕癢訊息的 c 神經纖維來自皮膚，再經由兩個不同路徑往中樞處理。(圖片來源：參考資料 [2])

癢和痛的事情

從許多把痛跟癢擺在一起的成語，例如「無關痛癢」，彷彿就說明了中國人似乎很早就知道痛跟癢是有關係。但其實，雖然痛跟癢都是令人厭倦的感覺，癢引發抓癢反射，而痛卻是引發抽離反射。而且，在大腦中處理癢和痛的中樞皮質區域，幾乎是完全重複的。跟痕癢相類，痛的多樣性受體受到刺激，脈波就會傳遞至我們脊椎的背根神經節，再傳到中樞。那究竟，「癢」和「痛」的神經迴路是不是完全分開？這個問題困擾科學家多年。

相信大家對抓癢都滿有經驗。抓癢是無需經過大腦的一個反射。抓癢這個動作活化 A 神經纖維，而脈波就會傳遞至我們脊椎去抑制癢的傳遞。而事實上，除了抓，癢亦能被機械力、熱力等刺激抑制。有趣的是，使皮膚涼快或溫暖都能有效地止癢。這是因為對組織胺敏感的 c 神經纖維亦對溫度敏感。所以，引發低程度的「痛覺」的確能用來止癢。

反過來，抑制疼痛反而令痕癢更糟。內生性鴉片是由腦部釋出，可緩和疼痛，亦可引起快樂的生理物質。它們作用在其遍佈周邊和中樞神經系統的受體（ μ -, κ -, δ -）。因此，鴉片或含有鴉片劑的藥物，就能如同內生性鴉片一樣，刺激同一種受體，引起興奮的感覺。而 μ -內生性鴉片在臨床醫學上有止痛作用。有趣的是，在脊椎活化 μ -受體會產生癢的感覺。由於缺乏周邊的刺激，癢的感覺只能由內生性鴉片的止痛作用解釋。所以內生性鴉片能抑制負責疼痛的神經元，因此對癢神經元的抑制便會解除，而活化痕癢的神經迴路。總言之，痛能止癢，而止痛使癢（圖二）。痛跟癢拮抗的關係，對研發止癢藥有很大的啟示。例如， μ -內生性鴉片拮抗劑納洛酮，一種可以對抗鴉片劑的藥物，就能用作減輕系統性疾病引起的痕癢。



圖二）疼痛及痕癢的中樞處理：疼痛刺激能抑制痕癢，而內生性鴉片則阻止痕癢抑制。

叫人又愛又恨的抓癢反射

痕癢和抓癢的慾望關係密切。抓癢的時候，大腦的前運動皮層會活化。到目前為止，科學家亦未研究出癢的神經迴路如何連接抓癢反射。不知大家有沒有發現，看見另一個人抓癢，甚至是閱讀本篇關於痕癢的文章，會令自己不期然而莫名其妙的感到痕癢？這現象被視作與致癢的心理因素有關，而被稱作「傳染性痕癢」。最近有一個研究，一群聽眾在參與公眾講座，而科學家用攝影機來記錄聽眾們的觸覺反應。他們發現，言語和視覺上的刺激都能致癢。為何痕癢能被傳染仍是一個謎團，但部分科學家認為「傳染性痕癢」可能與鏡像神經元有關。鏡像神經元是科學家在猴子大腦的運動皮質區發現的。當猴子看到別人拿東西吃時，牠自己大腦掌管那個動作的一組神經元都會活化起來，彷彿鏡子一樣投射，就跟牠們自己伸手去拿東西吃時一樣。這個神經機制不單是一種以模仿為本的學習模

式，還能讓人類去理解別人的行為和情緒，進而進行溝通。另一個生活上的例子就是打哈欠。一個學生打哈欠，旁邊的容易跟著一起打，接著全班學生都在打哈欠了。其實，由於人類及猴子都屬於社會動物，因此不難想像，跟著別人做同一動作，迅速了解他人行為，是有其生存優勢的。雖然「傳染性痕癢」的機制還沒有被證實，但由此可見，痕癢並不區局限於被蚊蟲咬傷，而是一個值得被深思的現象。

結語

相比於疼痛，痕癢的神經機制是一個較少數被科學家探究的領域。由於普遍動物在有否刺激下都慣於抓癢，缺乏一個恰當的動物模式造成一個主要的研究障礙。目前為止，沒有一種止癢藥能有效地治療所有癢症。科學家才剛剛開始抓出痕癢的所以然。進一步明白疼痛與痕癢的機制能啟發我們--在不增強疼痛感受的前提下--發展出更有效的療程。

參考資料

1. Andrew, D., and A. D. Craig. 2001. Spinothalamic lamina I neurons selectively sensitive to histamine: a central neural pathway for itch. *Nat. Neurosci.* 4:72.
2. Yosipovitch, G., M. W. Greaves, and M. Schmelz. 2003. Itch. *Lancet* 361:690.
3. Ikoma, A., M. Steinhoff, S. Stander, G. Yosipovitch, and M. Schmelz. 2006. The neurobiology of itch. *Nat. Rev. Neurosci.* 7:535.
4. Stander, S., M. Steinhoff, M. Schmelz, E. Weisshaar, D. Metze, and T. Luger. 2003. Neurophysiology of pruritus: cutaneous elicitation of itch. *Arch. Dermatol.* 139:1463.
5. Twycross, R., M. W. Greaves, H. Handwerker, E. A. Jones, S. E. Libretto, J. C. Szepietowski, and Z. Zylicz. 2003. Itch: scratching more than the surface. *QJM.* 96:7.
6. Julius, D., and A. I. Basbaum. 2001. Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 413:203.
7. Davidson, S., X. Zhang, C. H. Yoon, S. G. Khasabov, D. A. Simone, and G. J. Giesler, Jr. 2007. The itch-producing agents histamine and cowhage activate separate populations of primate spinothalamic tract neurons. *J. Neurosci.* 27:10007.

8. Schmelz, M. 2001. A neural pathway for itch. *Nat. Neurosci.* 4:9.
9. Schmelz, M. 2002. Itch--mediators and mechanisms. *J. Dermatol. Sci.* 28:91.
10. Ikoma, A., R. Rukwied, S. Stander, M. Steinhoff, Y. Miyachi, and M. Schmelz. 2003. Neurophysiology of pruritus: interaction of itch and pain. *Arch. Dermatol.* 139:1475.
11. Niemeier, V., J. Kupfer, and U. Gieler. 2000. Observations during an itch inducing lecture. *Dermatol. Psychosom.* 1:15.
12. Rizzolatti, G., and L. Craighero. 2004. The mirror-neuron system. *Annu. Rev. Neurosci.* 27:169.