

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.17.010

文章编号: 1005-8982(2019)17-0054-04

综述

5-羟色胺在消化系统中的作用研究进展*

赵菊, 胡艳霞, 刘松坡, 杨信容, 王海波, 谢睿

(遵义医学院附属医院 消化内科, 贵州 遵义 563099)

摘要: 5-羟色胺(5-HT)是一种广泛分布于哺乳动物组织内且高度保守的神经信号传导物质,在大脑皮质及神经突触中含量特别丰富,并作为抑制性神经递质发挥作用,而外周组织中的5-HT则参与了肌肉收缩、血压调控、血小板聚集等众多生理调节过程。近年来研究发现除了中枢及外周神经系统,消化系统也有5-HT的广泛表达,并在消化系统各器官的生理、病理过程中起着重要的调控作用,然而却鲜少有学者进行系统的总结。该文将综述5-HT在消化系统中的表达变化、调控机制及相关研究进展,为后期研究消化系统疾病与神经内分泌关系提供依据,为治疗消化系统相关疾病提供新的方向及治疗靶点。

关键词: 消化系统;生理学;病理学;5-HT/受体,血清素

中图分类号: R57;R33

文献标识码: A

Research progress of serotonin in digestive system*

Jü Zhao, Yan-xia Hu, Song-po Liu, Xin-rong Yang, Hai-bo Wang, Rui Xie
(Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital Zunyi Medical University,
Zunyi, Guizhou 563099, China)

Abstract: Serotonin (5-HT) is a highly conserved neurotransmitter and widely expresses in various tissues of mammals. Extensive expression of 5-HT in cerebral cortex and synapses acts as an inhibitory neurotransmitter. 5-HT in peripheral tissues involves in many physiological processes such as muscle contraction, blood pressure regulation and platelet aggregation. Recently, researchers have found that in addition to the central and peripheral nervous system, 5-HT was widely expressed in the digestive system and played an important role in the physiological and pathological processes of digestive system. This review intends to explore the role of 5-HT in digestive pathophysiology and regulatory mechanism as well as 5-HT-based therapeutics for the treatment of digestive diseases.

Keywords: digestive system; physiology; pathology; 5-HT/receptor, serotonin

5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)是一种广泛分布于哺乳动物组织内且高度保守的神经信号传导物质,近年的研究发现除了中枢及外周神经系统,消化系统也有5-HT的广泛表达,并在消化系统各器官的生理、病理过程中起着重要的调控作用,然而却鲜少有学者进行系统的总结,因此,本文将综述5-HT在消化系统中的表达变化、调控机制以及相关

研究进展。

1 5-HT及其受体家族

5-HT是一种吲哚衍生物,最早在血清中发现,又名血清素。5-HT可经单胺氧化酶催化为5-羟色醛和5-羟吲哚乙酸,随尿液排出体外^[1]。在人体内,约5% 5-HT来源于中枢神经系统,而95%源自胃肠道。中枢神经

收稿日期: 2019-03-03

* 基金项目: 贵州省科技厅联合基金项目(黔科合 LH[2017]7103号); 大学生创新创业重点项目(No: 遵医 201751023)

[通信作者] 谢睿, E-mail: xr19841029@aliyun.com; Tel: 0851-28608155

系统的 5-HT 作为一种重要的抑制性神经递质, 可调控包括运动、摄食、睡眠、抑郁、情感异常等多种生理、病理过程。而在消化系统中, 其广泛表达于多种消化器官特别是胃肠道, 是一种与胃肠道活动及吸收关系密切的肠肽, 具有多种生物学功能。已知源自胃肠道的 5-HT, 其中约 90% 由肠道黏膜层的肠嗜铬细胞分泌, 肠嗜铬细胞将其释放至血液、周围组织和肠腔, 在肠道感觉、运动、分泌等生理过程中起重要作用。其余 10% 存在于肌间神经丛的 5-HT 神经元中^[2]。已知 5-HT 发挥效应均需通过与效应细胞或者组织上的不同受体结合才能启动, 研究表明, 5-HT 受体超家族可分为 7 种亚型和 15 种亚亚型。目前已知胃肠道存在 5 种 5-HTR, 即 5-HT1R、5-HT2R、5-HT3R、5-HT4R 及 5-HT7R。其中 5-HT3R 通过肠黏膜外源性神经, 将不适信号传递至大脑。5-HT1R、5-HT7R 通过黏膜下内在初级传入神经元, 引起蠕动和分泌反射。刺激 5-HT4R 可增加乙酰胆碱的释放, 兴奋肠道平滑肌^[3]。而 5-HT2R 除表达于胃肠道以外, 也高表达于肝胆、胰腺等消化器官。由此可见, 5-HT 在体内的作用取决于肠道神经元、肠嗜铬细胞、胃肠道平滑肌以及可能存在于肠上皮细胞和免疫组织中的 5-HTR 亚型。本文拟从 5-HT 及其受体的角度出发, 探讨其在食管、胃、肠道、肝脏、胰腺、脾脏等消化系统器官生理病理中的作用并进行综述。

2 5-HT 与食管

5-HT 广泛存在于包括人在内的各种哺乳动物的胃肠道组织中, 而关于 5-HT 及其受体在食管生理及病理中的作用却知之甚少。近年来, 越来越多的人关注 5-HT 在食管中的作用, HEMPFLING 等^[4]首次描述小鼠食管肠内神经节、运动终板、肌层黏膜及血管中的 5-HT 免疫活性肠神经元和神经纤维的作用, 免疫组织化学证实颈段和上胸段食管的黏膜下层和外膜的细胞质中 5-HT 广泛表达, 在中、下胸段及腹段食管也可测到少量 5-HT 的阳性信号, 提示 5-HT 及其受体可能与食管的功能调控密切相关。国内外研究发现 5-HT 及其受体可能参与整个食管分离的层状组织黏膜的运动调节。免疫组织化学显示 5-HT4R 在豚鼠、小鼠的食管中均有广泛表达^[5], 已知 5-HT 能的运动神经元存在于食管肌层和黏膜肌层, 因此人们推测 5-HT 调节食管纹状肌肉的迷走神经运动。另外, 5-HT3R 作为 5-HT 受体中唯一的非 G 蛋白耦联受体, 在黏膜下神经丛和肌间神经丛广泛表达, 5-HT3R 的

活化可导致细胞膜去极化, 从而兴奋中枢以及外周神经元, 促进副交感神经末梢释放乙酰胆碱等神经递质, 导致内脏高敏感性的产生并调节食管平滑肌的收缩与舒张^[6]。

在 5-HT 及其受体与食管疾病的相关性研究中发现, 非糜烂性胃食管反流病组大鼠的血清与食管的 5-HT 水平明显上升, 免疫组织化学染色证实 5-HT3R 的表达水平明显升高^[7], 提示 5-HT 及其受体的表达异常可能是非糜烂性胃食管反流病患者食管-内脏敏感性升高的重要原因。但目前与 5-HT 及其受体相关的食管疾病仍鲜有报道, 需进一步探讨及研究, 为以 5-HT 为靶点的食管疾病治疗提供更多的科学依据。

3 5-HT 与胃

人体内约 90% ~ 95% 的 5-HT 由存在于肠道的肠嗜铬细胞分泌。肠嗜铬细胞是一种肠内内分泌细胞, 主要分布在胃肠黏膜上皮内层, 其摄取色氨酸后将其合成为 5-HT 并储存起来。当肠嗜铬细胞感受到乙酰胆碱、神经刺激、升高的腔内压力和低 pH 值等刺激时, 就会释放 5-HT, 与胃肠道平滑肌细胞表面的 5-HTR 结合并发挥作用。在胃内, 5-HT 主要参与了胃内消化过程的调节及胃平滑肌的蠕动, 其主要通过与在黏膜下神经丛和肌间神经丛均有表达的 5-HT3R 结合, 使细胞发生去极化, 钙离子内流, 从而兴奋中枢及外周神经元, 促进副交感神经末梢释放乙酰胆碱等神经递质, 调节平滑肌的收缩与舒张^[8]。目前暂无更多研究表明 5-HT 及其受体的异常表达跟一些胃相关的疾病如胃炎等有一定的关系。但根据 5-HT 对胃肠道的作用, 可以得出两者之间是有一定关系的推论, 这也有待研究者们进一步去证实。

4 5-HT 与肠道

在大家的认知中, 5-HT 或者色氨酸是主要存在于中枢神经系统并发挥神经递质作用的一类重要物质, 人们更倾向于将 5-HT 跟抑郁、睡眠、食欲或体温控制等联系在一起。有关肠道 5-HT 在肠道中的作用的研究, 可追溯到 20 世纪, 有研究表明, 5-HT 也是一种肠神经系统生长因子, 其可能通过与 5-HTR2B/2C 结合促进肠神经元的发育, 分离出神经嵴衍生的前体^[9], 并且调控肠黏膜上皮的生长和转运。唐吟菡等^[9]曾提出 5-HT 由肠嗜铬细胞合成, 分泌后大部分被自身再摄取, 小部分被肥大细胞摄取, 肥大细胞作为一种载体将 5-HT 运输到神经末梢周围, 参

与肠道活动。而在肠道疾病及 5-HT 的研究中, 学者们证实肠嗜铬细胞合成和分泌的 5-HT 可能参与肠易激综合征及肠道炎症的发生、发展^[10], 环境刺激改变 5-HT 能神经元的活性后, 可以使肠道在结构和功能上产生持久的变化。在 FAURE 等^[11]的试验中发现不同肠道疾病中 5-羟色胺能神经元的表达发生差异性的变化, 肠易激综合征患者结肠黏膜 5-HT 蛋白表达明显升高, 唐洪梅和刘满君等^[12-13]在腹泻型肠易激综合征患者中检测到血浆及结肠黏膜中的 5-HT 均明显升高。5-HT 的异常升高会导致肠道动力异常和内脏感觉过敏, 是引起腹泻的重要物质, 采用益气固肠治疗能够明显降低腹泻型肠易激综合征患者肠黏膜组织中的 5-HT 表达, 使患者的症状得到显著缓解, 刘伟等^[14]研究中也发现益气固肠方治疗后, 腹泻型肠易激综合征患者结肠组织 5-HT 水平、肥大细胞数量、肥大细胞脱颗粒比例均有所下降。同时王深皓等^[15]也分别通过实验证实便秘型肠易激综合征的儿童肠道中 5-HT 含量相比健康人明显降低, 提示 5-HT 与肠易激综合征的发生、发展关系密切。而在更多的研究中也发现, 5-HT 与功能性消化不良存在着一定的联系, 张惠玲^[16]研究发现, 消食健脾合剂治疗小儿功能性消化不良可使 5-HT 水平明显下降, 给笔者更多治疗功能性消化不良的启发。另外, 在肠道炎症反应的研究中发现 5-HT 可通过作用于 5-HT_{7R} 启动细胞先天免疫机制, 导致肠道炎症反应的发生, 从而引起肠道炎症性疾病^[17], 例如在溃疡性结肠炎、克罗恩病等炎症相关性疾病的研究中, 董仕祯等^[18]发现 5-HT 加重 DSS 诱导的小鼠结肠炎, 其不仅参与小鼠结肠组织炎症的发生发展, 并且通过上调 Duox2 的表达影响胃肠道的氧化应激和炎症的发生。虽然目前已有大量的报道证实 5-HT 的过表达与很多系统肿瘤存在着密切关系。而涉及肠道肿瘤, 虽有部分文献提出 5-HT 与结肠癌等有一定临床相关性, 但其作用机制目前并不完全清楚, 这也是下一步需要开拓的研究方向。

5 5-HT 与肝、胆系统

近年来的报道证实 5-HT 可能参与众多肝脏的生理和病理过程。STOYANOVA 等^[19]在门静脉系统的研究中发现与 5-HT 同源的血清素在神经纤维中有阳性表达, 并且主要存在于大鼠肝小叶内的纤维间隔。对肝脏而言, 5-HT 是一把双刃剑。生理上, 5-HT 除了调节肝血流量、神经支配等还参与了肝细胞再生的调控机制, BALASUBRAMANIAN 等^[20]首次研究 5-HT

在诱导肝细胞 DNA 合成过程中的作用, 证实 5-HT 在胰岛素和表皮生长因子的存在下可显著诱导肝细胞增殖。在肝脏缺血动物模型的研究中发现, 缺血模型组小鼠肝门和肝静脉中 5-HT 水平升高, 导致肝血流减少和肝微循环损伤^[21]。同时肝炎患者发生肝硬化的病理机制也证实 5-HT 参与肝纤维化进展为肝硬化的全过程, 在 *n*-亚硝基二乙胺诱导大鼠肝细胞癌实验中, 5-HT 含量显著增加, 相反给予 NDEA 治疗大鼠后 5-HT_{1A}R 数量明显减少, 提示肝 5-HT 及其受体 5-HT_{1A} 下调可促进肝癌细胞增殖^[22]。

在胆道系统的研究中, 5-HT 已被证实可以通过自分泌/旁分泌信号来调节胆管的生长, 而且扮演着负性调控作用。MARZIONI 等^[23]的随访研究证实 5-HT 可能促进胆管癌的发生、发展, 同时还证实大鼠胆管细胞中高表达 5-HT_{1A}R 和 5-HT_{1B}R, 显著抑制大鼠胆管树的生长和利胆活动, 并参与慢性胆汁淤积的全过程。ALPINI 对 48 例胆管癌患者进行临床分析观察, 结果显示胆管癌细胞系和肿瘤组织中 5-HT 合成的限速酶 TPH 均明显升高, 5-HT 的合成明显增多, 从而促进胆管癌细胞系的生长^[24]。且在体外和体内实验中, 抑制 5-HT 的合成, 可以显著抑制胆管癌细胞的生长。

6 5-HT 与胰腺组织、脾脏

5-HT 作为胃肠道中释放出来的一种神经传导物质, 可通过影响迷走神经反射通路调节胰腺的分泌。在 MUSSA 等^[25]的研究中证实 5-HT 是一种重要的胰腺分泌物调控器, 胰腺迷走神经是 5-HT_{3R} 的一个靶点, 一旦受体被激活, 便可促使胰腺产生分泌物, 进而调节胰腺内外分泌部的功能, 这也提示胰腺内外分泌障碍的疾病可能与 5-HT 有密切关系。另外, KAWAMOTO 等^[26]对胰腺类癌的研究中发现由其产生的 5-HT 可以诱发胰腺纤维化和胰管阻塞, 这提示 5-HT 可能作为胰腺类癌的产物并参与胰腺炎的发病与病理形成过程。

早在 20 世纪 30 年代的研究中就发现 5-HT 存在于大鼠的脾脏中, 而在 1995 年赵勇等^[27]的研究中发现一定浓度的 5-HT 可明显抑制小鼠体外正常脾细胞自发增殖能力, 说明 5-HT 对小鼠脾细胞增殖及功能具有一定的抑制作用。然而 5-HT 于体内对脾脏作用仍没有较多的研究, 因此需要更多时间及研究来证实 5-HT 在体内对脾脏功能是否具有影响。

5-HT 仅作为一种信号分子的概念已经发生革命性的变化, 5-HT 既可以作为旁分泌因子, 也是胃肠蠕

动、肠神经发生黏膜生长和维持、肠道炎症、肝再生、胰腺分泌等过程重要的调控递质, 越来越多的研究证明 5-HT 在消化系统中的重要作用, 且作用机制远比想象的复杂, 学者们对 5-HT 在消化系统中作用的探索, 将为后期研究消化系统疾病与神经内分泌关系提供依据, 为治疗消化系统相关疾病提供新的方向及治疗靶点。

参 考 文 献:

- [1] 周航宇, 江淮芜, 王明佳. 5-羟色胺及其受体研究进展[J]. 山东医药, 2014, 54(12): 90-93.
- [2] VANDEN BERGHE P, COULIE B, TACK J, et al. Neurochemical coding of myenteric neurons in the guinea-pig antrum[J]. Cell Tissue Res, 1999, 297(1): 81-90.
- [3] REEVES J J, BUNCE K T, HUMPHREY P P. Investigation into the 5-hydroxytryptamine receptor mediating smooth muscle relaxation in the rat oesophagus[J]. Br J Pharmacol, 1991, 103(1): 1067-1072.
- [4] HEMPFLING C, NEUHUBER W L, WORL J. Serotonin-immunoreactive neurons and mast cells in the mouse esophagus suggest involvement of serotonin in both motility control and neuroimmune interactions[J]. Neurogastroenterol Motil, 2012, 24(1): e67-78.
- [5] ARMSTRONG S R, MCCULLOUGH J L, BEATTIE D T. Measurement of 5-HT₄ receptor-mediated esophageal responses by digital sonomicrometry in the anesthetized rat[J]. J Pharmacol Toxicol Methods, 2006, 53(3): 198-205.
- [6] KAPELLER J, HOUGHTON L A, MNNIKES H, et al. First evidence for an association of a functional variant in the microRNA-510 target site of the serotonin receptor type 3E gene with diarrhea predominant irritable bowel syndrome[J]. Human Molecular Genetics, 2008, 17(19): 2967-2977.
- [7] 郭一, 李军祥, 毛堂友, 等. 和胃降逆方对非糜烂性胃食管反流病大鼠 5-HT₃/5-HT₄ 受体表达的影响(二)[J]. 中医药导报, 2018, 24(1): 18-21.
- [8] FIORICA-HOWELLS E, MAROTEAUX L, GERSHON M D. Serotonin and the 5-HT (2B) receptor in the development of enteric neurons[J]. J Neurosci, 2000, 20(1): 294-305.
- [9] 唐吟菡, 吴萍, 许树长. 食物不耐受的腹泻型肠易激综合征患者肠黏膜肥大细胞及 5-HT 的变化及意义[J]. 同济大学学报(医学版), 2014, 35(3): 25-29.
- [10] MICHAEL D G. 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2013, 20(1): 14-21.
- [11] FAURE C, PATEY N, GAUTHIER C, et al. Serotonin signaling is altered in irritable bowel syndrome with diarrhea but not in functional dyspepsia in pediatric age patients[J]. Gastroenterology, 2010, 139(1): 249-258.
- [12] 唐洪梅, 房财富, 廖小红, 等. 神经肽 Y 和 5-羟色胺在腹泻型肠易激综合征模型大鼠中表达的研究[J]. 中国药理学通报, 2012, 28(7): 916-920.
- [13] 刘满君, 麻倩, 康亚超. 益气固肠方治疗腹泻型肠易激综合征的疗效观察及对结肠组织 5-羟色胺和肥大细胞脱颗粒情况的影响[J]. 河北中医, 2018, 40(1): 23-28.
- [14] 刘伟, 刘莹莹, 高学清, 等. 益气固肠方治疗腹泻型肠易激综合征的疗效观察及对结肠组织 5-HT 和肥大细胞脱颗粒情况的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(5): 411-415.
- [15] 王深皓, 董蕾, 李路. 肠易激综合征患者小肠黏膜 5-HT 信号系统的研究[J]. 国际消化病杂志, 2013, 33(6): 415-419.
- [16] 张惠玲. 消食健脾合剂辅助治疗功能性消化不良脾虚型的临床疗效及对血清胃动素, 神经肽, 5-羟色胺的影响[J]. 中医儿科杂志, 2018, 14(6): 46-49.
- [17] LI N, GHIA J E, WANG H, et al. Serotonin activates dendritic cell function in the context of gut inflammation[J]. Am J Pathol, 2011, 178(2): 662-671.
- [18] 董仕桢, 陈梦露, 戴发亮, 等. 双氧化酶 2 在 5-羟色胺加重的小鼠结肠炎模型中的表达及作用[J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52(3): 337-343.
- [19] STOYANOVA I. Relevance of mast cells and hepatic lobule innervation to liver injury[J]. Rom J Gastroenterol, 2004, 13(3): 203-209.
- [20] BALASUBRAMANIAN S, PAULOSE C S. Induction of DNA synthesis in primary cultures of rat hepatocytes by serotonin: possible involvement of serotonin S₂ receptor[J]. Hepatology, 1998, 27(1): 62-66.
- [21] MURATA R, HAMADA N, NAKAMURA N, et al. Serotonin activity and liver dysfunction following hepatic ischemia and reperfusion[J]. In Vivo, 2003, 17(6): 567-572.
- [22] SULAIMAN P, JOSERPH B, KAIMAL S B, et al. Decreased hepatic 5-HT_{1A} receptors during liver regeneration and neoplasia in rats[J]. Neurochem Res, 2008, 33(3): 444-449.
- [23] MARZIONI M, GLASER S, FRANCIS H, et al. Autocrine/paracrine regulation of the growth of the biliary tree by the neuroendocrine hormone serotonin[J]. Gastroenterology, 2005, 128(1): 121-137.
- [24] ALPINI G, INVERNIZZI P, GAUDIO E, et al. Serotonin metabolism is dysregulated in cholangiocarcinoma, which has implications for tumor growth[J]. Cancer Res, 2008, 68(22): 9184-9193.
- [25] MUSSA B M, SARTOR D M, VERBERNE A J. Activation of cholecystokinin (CCK1) and serotonin (5-HT₃) receptors increases the discharge of pancreatic vagal afferents[J]. European Journal of Pharmacology, 2008, 601(1/2/3): 198-206.
- [26] KAWAMOTO S, SHI C, HRUBAN R H, et al. Small serotonin-producing neuroendocrine tumor of the pancreas associated with pancreatic duct obstruction[J]. Gastrointestinal Imaging, 2011, 197(3): W482-488.
- [27] 赵勇, 龚守良. 5-羟色胺对小剂量辐射小鼠脾细胞免疫功能的影响[J]. 辐射研究与辐射工艺学报, 1995, 13(3): 173-176.

(张西倩 编辑)