

五羟色胺与慢性便秘

张卫平, 江滨

张卫平, 南京中医药大学 江苏省南京市 210000
江滨, 南京市中医院全国中医肛肠医疗中心 江苏省南京市 210000

作者贡献分布: 本文综述由张卫平完成; 江滨审校。

通讯作者: 江滨, 副教授, 主任医师, 210000, 江苏省南京市, 南京市中医院全国中医肛肠医疗中心. jbfirsh@yahoo.com.cn

收稿日期: 2011-06-10 修回日期: 2011-07-10

接受日期: 2011-08-23 在线出版日期: 2011-08-28

Role of serotonin in the pathogenesis of chronic constipation

Wei-Ping Zhang, Bin Jiang

Wei-Ping Zhang, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China

Bin Jiang, National Medical Center for Colorectal Disease, Nanjing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Associate Professor Bin Jiang, National Medical Center for Colorectal Disease, Nanjing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China. jbfirsh@yahoo.com.cn

Received: 2011-06-10 Revised: 2011-07-10

Accepted: 2011-08-23 Published online: 2011-08-28

Abstract

Serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) is a monoamine neurotransmitter of profound importance in the enteric nervous system. About 95% of the serotonin in the body is found in the GI tract; 90% is in enterochromaffin cells (EC cells) and the remaining 10% in enteric neurons. It plays a key role in the initiation of peristaltic and secretory reflexes and in the modulation of visceral sensations. There are many reports of serotonin in functional bowel disorders, and most of them mainly focus on irritable bowel syndrome (IBS), but serotonin in constipation is rarely reported. Chronic constipation (CC) is a commonly encountered disease, especially in elderly patients. The role of 5-HT plays in CC has been emphasized, and its effects in physiology, pathology and treatment of CC are continuously being resolved. This article is a review of the progress in understanding the role of 5-HT in the pathogenesis and treatment of chronic constipation.

Key Words: Serotonin; Chronic constipation; 5-HT receptors

Zhang WP, Jiang B. Role of serotonin in the pathogenesis of chronic constipation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(24): 2551-2554

摘要

五羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)是肠神经系统中一重要的单胺类神经递质。95%来源于消化系统, 其中90%位于肠黏膜的嗜铬细胞(enterochromaffin cells, EC), 10%位于肠道神经元。5-HT在引发胃肠蠕动和分泌反射, 以及调节内脏感觉中起关键作用。有关5-HT在功能性胃肠疾病中的作用研究较多, 主要集中在对肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的研究, 而在便秘中的研究相对较少。慢性便秘(chronic constipation, CC)是消化系统常见病, 老年患者尤其多见。5-HT在便秘中扮演的角色已被重视, 在便秘的生理、病理及治疗中的作用正在不断得到解析, 现将近年来5-HT和便秘的研究作一简要综述。

关键词: 5羟色胺; 慢性便秘; 5羟色胺受体

张卫平, 江滨. 五羟色胺与慢性便秘. 世界华人消化杂志 2011; 19(24): 2551-2554

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/2551.asp>

0 引言

慢性便秘(chronic constipation, CC)是临床常见病, 西方国家中发病率为2%-27%^[1,2], 我国北京地区调查显示^[3], 便秘发病率约6%。有关CC机制的研究主要集中在对肠神经构造和递质、Cajal间质细胞、平滑肌等方面^[4]。肠神经系统(enteric nervous system, ENS)对胃肠道功能的调节主要通过5-HT介导; 5-HT是参与调节胃肠道运动和胃肠分泌的重要神经递质和旁分泌信号分子, 近年来大量人体和动物实验也证实了5-HT与肠道动力及感觉异常有关^[5-7]。但5-HT与CC的因果关系尚不清楚。

■背景资料

慢性便秘是消化系统常见病, 老年患者尤其多见。五羟色胺在该病发生中扮演着重要角色已被重视。但目前有关五羟色胺的研究, 主要集中在对肠易激综合征, 而关于在便秘中的研究相对较少。

■同行评议者

潘秀珍, 教授, 福建建省立医院消化内科; 陈敬贤, 教授, 安徽医科大学微生物教研室; 刘宝林, 教授、主任医师, 中国医科大学附属盛京医院普通外科

■研发前沿

5-HT在慢性便秘的生理、病理及治疗中的作用正在不断得到解析。目前的研究还存在相关问题: (1)5-HT信号的改变是慢性便秘的原因还是结果?或是伴随现象? (2)5-HT与其他肠神经递质的作用尚不明确; (3)目前的研究主要集中在5-HT的表达量,对其受体亚型及转运体的调控报道不多; (4)目前上市的针对5-HT信号通路的药物还有一些不确定的因素。

■相关报道

Meagan等研究发现,慢性便秘患者结肠黏膜5-HT含量,5-HT释放及TpH-1的转录均明显高于正常人,但EC细胞的数量及SERT转录水平却无改变,因此推断黏膜内5-HT的合成和释放增加,可能是由于其受体敏感性和反应性下降,而导致便秘,另外,该研究对比了阿片诱导的便秘类型,后者未发现上述改变,表明“便秘”作为一症状,不会导致5-HT的合成、释放及信号传导发生代偿性改变。

1 5-HT、5-HT受体及5-HT转运体

5-HT是ENS中重要的单胺类神经递质,人体中约95%的5-HT来自消化系,其中90%位于肠黏膜的嗜铬细胞(enterochromaffin cells, EC), 10%位于肠道神经元。5-HT由EC细胞通过色氨酸羟化酶1(tryptophan hydroxylase 1, TpH-1)合成,当EC细胞受到肠腔内机械或化学刺激时,5-HT从EC细胞的基底部释放至固有肌的细胞间隙;5-HT可刺激固有肌周围的神经纤维受体活性、分泌及血管舒张反应。根据分子结构、作用机制及功能不同,5-HT家族至少包括25个受体亚型,其中5-HT₃、5-HT₄及5-HT₁受体,在调节胃肠道功能中的作用显著^[8,9]。5-HT_{1A}、5-HT₃、5-HT₄受体,分布于肠神经元上,调控神经递质的释放;5-HT_{2A}、5-HT₄受体,分布于肠平滑肌上,直接调控平滑肌的运动。5-HT释放并作用于靶细胞发挥作用后,必须重吸收至细胞内降解、灭活,终止其作用,该过程即由5-HT转运体(serotonin transporter, SERT)完成;研究发现,胃肠道上皮细胞和肠壁神经丛有SERT的表达;因此,5-HT对胃肠道运动功能的调节不仅需要正常表达的5-HT及其受体,还有赖于SERT的正常表达和功能^[10]。

2 便秘模型动物肠道5-HT的研究

Gershon等^[11]研究了5-HT₄受体基因敲除的大鼠,发现其肠动力明显下降,肠神经元减少,且与年龄相关。提示长期缺少5-HT₄受体刺激可能导致结肠神经元减少。桂林等^[12]通过泻剂大黄灌胃,建立大鼠便秘模型得出,大鼠肠道EC细胞密度及组织匀浆5-HT含量明显增高。认为可能机制为长期服用泻剂,使EC细胞出现“耐受”,5-HT相对不足,不足以维持胃肠道运动和分泌,引起胃肠道蠕动减慢,进而出现“泻剂结肠”型便秘。

3 慢性便秘患者肠道5-HT的变化

5-HT可促进肠蠕动和分泌,因此推测CC患者结肠中可能存在5-HT的不足,导致结肠动力和分泌功能下降。但研究发现^[13,14]CC患者的结肠黏膜5-HT阳性细胞数量和染色强度均明显增加,是否源自肠黏膜的EC细胞,还是源于ENS中的5-HT神经元?实验结果显示^[15],肌间神经丛5-HT神经元无明显异常,推测CC患者肠道5-HT的信息通路可能存在异常。Meagan等^[16]研究发现,CC患者结肠黏膜5-HT含量,5-HT释放及

TpH1的转录均明显高于正常人,但EC细胞的数量及SERT转录水平却无改变,因此推断黏膜内5-HT的合成和释放增加,可能是由于其受体敏感性和反应性下降,而导致便秘。另外该研究对比了阿片诱导的便秘类型,后者未发现上述改变,表明“便秘”作为一症状,不会导致5-HT的合成、释放及信号传导发生代偿性改变。CC与便秘型肠易激综合征(irritable bowel syndrome-constipation, IBS-C)有很大程度的症状重叠,很难鉴别,Frissora等^[18]认为,CC和IBS-C是不同个体表现不同症状的同一种肠道功能紊乱。但有关IBS-C中5-HT的研究结果不一:5-HT含量增加^[17]、减少^[10]或没有改变^[16]。而我们认为CC和IBS-C虽然都有5-HT改变,但其机制不同。

4 5-HT在慢性便秘发病中的机制

5-HT在CC的发病中的主要作用: (1)脑肠轴:近年来认为^[18-20]脑-肠轴异常是引起便秘的重要原因。脑-肠之间的双向调节通过交感神经、副交感神经和ENS而影响内脏感觉及运动。5-HT是肠道重要的神经递质及旁分泌信号分子,在脑-肠信息传递中扮演着重要的角色; (2)胃肠动力及肠分泌^[21]:5-HT及其受体参与调节胃肠道动力和肠分泌,调节肠内容物转运。主要是5-HT₃或5-HT₄受体的激活,可加快胃肠道传输,胃肠道分泌可直接通过5-HT₄受体作用于肠细胞、间接通过5-HT₃受体作用于黏膜腺神经及传入迷走神经而起作用。

5 5-HT在慢性便秘治疗中的应用

5-HT激活其受体而发挥广泛的作用,针对5-HT调节消化系功能的药物,主要集中在5-HT₃受体和5-HT₄受体,前者调节介导胃结肠反射,后者介导了蠕动反射。目前应用于CC治疗的主要药物: (1)5-HT₄受体激动剂,包括替加色罗(tegaserod)、普卢卡必利(prucalopride); (2)联合5-HT₄受体激动剂和5-HT₃受体拮抗剂,西沙比利(cisapride)、伦扎比利(renzapride)等。此外,目前还有一些新型5-HT₄受体激动剂(ATI-7505、TD-5108等)尚在研究中。

5.1 替加色罗 替加色罗是高选择性和特异性的5-HT₄受体部分激动剂。通过触发肠黏膜生理反射,刺激EC释放钙基因相关蛋白、VIP和P物质,调节环形肌松弛和收缩,加快肠内容物传递^[22]。多个研究^[5,23,24]证实,替加色罗在CC和IBS-C中有较好的疗效。鉴于它可能增加心血管事件的

发生率, 该药2007-03在美国FDA要求下暂时退出市场^[25]. 同年7月, FDA重新批准替加色罗的再引入, 但仅用于治疗55岁以下女性严重IBS或CC患者, 且需排除心血管疾病^[26]. 对于替加色罗增加心血管事件的研究, 有学者认为^[14,30], 尚无直接证据显示药物和心血管事件的相关性, 其安全性还需要进一步研究.

5.2 普卢卡必利 普卢卡必利是一新型的, 高选择性5-HT₄受体激动剂, 有较强促蠕动作用^[28]. 半衰期长, 血浆浓度迅速升高, 迅速达峰值等特性, 为该药提供了极好的药物动力学基础. 尽管有动物实验^[29]发现, 普卢卡必利可能存在致癌性及心脏不良反应, 但长期临床研究证实该药耐受性良好, 是安全的, 在欧洲已被批准用于CC的治疗. 近年来多个研究也指出, 其治疗CC^[30-33]及吗啡诱导的便秘^[34]疗效确切.

5.3 西沙比利 西沙比利是苯酰胺类衍生物, 可拮抗5-HT₃受体, 又可激动5-HT₄受体. 他可促进肠肌间丛的乙酰胆碱释放, 加速胃排空和肠运输, 在发展中国家被广泛应用于CC的治疗. 有研究回顾了424例患者的治疗发现^[35]: 与安慰剂相比, 西沙比利在CC总的症状(包括腹痛、腹胀、大便频率、大便性状等)评估上无明显改善, 但其可能有心律失常的副作用, 认为西沙比利不能用于治疗CC或IBS-C.

5.4 伦扎比利 伦扎比利为新型的代替苯甲酰胺类化合物. 与西沙比利相似, 没有心血管事件相关的不良反应报道. 在英国完成的IIb临床试验中发现^[36], 每日4 mg伦扎比利对腹痛或不适缓解率、排便频率和粪便性状的改善情况明显优于安慰组, 且伦扎比利不同剂量组均有良好的耐受性; 但在此后完成的III期临床试验中, 伦扎比利的疗效不尽如人意. Lembo等^[37]研究指出, 伦扎比利可明显改善排便频率和大便性状, 且耐受性良好, 但在长期观察中发现可导致缺血性肠炎的发生, 认为伦扎比利的利弊比率(利/弊)尚不支持进一步的临床研究.

6 结论

5-HT在CC中扮演的重要角色得到公认, 它在CC的生理、病理及治疗中的作用将不断得到解析. 目前的研究还存在以下问题: (1)5-HT信号的改变是CC的原因还是结果? 或是伴随现象? (2)5-HT与其他肠神经递质的作用尚不明确; (3)目前的研究主要集中在5-HT的表达量, 对其受体亚型及转运体的调控报道不多; (4)上市的针

对5-HT信号通路的药物还有一些不确定的因素, 新型的5-HT₄受体激动剂(ATI-7505、TD-5108), 在化学结构上消除了可能引起心血管事件的结构, 在健康志愿者中动力学显示其可加速胃排空, 加快结肠蠕动, 软化大便, 改善生活质量等作用^[38,39], 希望为CC的治疗提供更好的选择.

7 参考文献

- Locke GR, Pemberton JH, Phillips SF. AGA technical review on constipation. American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2000; 119: 1766-1778
- Higgins PD, Johanson JF. Epidemiology of constipation in North America: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 750-759
- 郭晓峰, 柯美云, 潘国宗, 韩少梅, 方秀才, 鲁素彩, 郭慧平. 北京地区成年人慢性便秘流行病学调查及其相关因素分析. *基础医学与临床* 2001; 106-107
- Lee JI, Park H, Kamm MA, Talbot IC. Decreased density of interstitial cells of Cajal and neuronal cells in patients with slow-transit constipation and acquired megacolon. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1292-1298
- Kim YS, Choi SC, Park JM, Choi CH, Lee DH, Son HJ, Sung IK, Jeong JJ, Lee JS, Shim KN, Lee KJ, Hong SJ, Choi MG. The effect of tegaserod on symptoms and quality of life in Korean women with irritable bowel syndrome with constipation. *J Neurogastroenterol Motil* 2010; 16: 61-70
- Camilleri M. Serotonin in the gastrointestinal tract. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009; 16: 53-59
- 丁健华, 傅传刚, 赵荣华. 5羟色胺在胃肠道功能性疾病中的研究现状. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 2405-2408
- Baker DE. Rationale for using serotonergic agents to treat irritable bowel syndrome. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62: 700-711; quiz 712-713
- Gershon MD. Review article: serotonin receptors and transporters -- roles in normal and abnormal gastrointestinal motility. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 7: 3-14
- Coates MD, Mahoney CR, Linden DR, Sampson JE, Chen J, Blaszyk H, Crowell MD, Sharkey KA, Gershon MD, Mawe GM, Moses PL. Molecular defects in mucosal serotonin content and decreased serotonin reuptake transporter in ulcerative colitis and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004; 126: 1657-1664
- Gershon MD, Liu MT. Serotonin and neuroprotection in functional bowel disorders. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19 Suppl 2: 19-24
- 桂林, 刘云肖, 徐德龙, 赵淑明. “泻剂结肠”大鼠胃肠道黏膜嗜铬细胞及5-HT的变化. *中国老年学杂志* 2010; 12: 1707-1709
- Zhao RH, Baig MK, Thaler KJ, Mack J, Abramson S, Woodhouse S, Tamir H, Wexner SD. Reduced expression of serotonin receptor(s) in the left colon of patients with colonic inertia. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 81-86
- Costedio MM, Coates MD, Brooks EM, Glass LM, Ganguly EK, Blaszyk H, Ciolino AL, Wood MJ, Strader D, Hyman NH, Moses PL, Mawe GM. Mucosal serotonin signaling is altered in chronic constipation but not in opiate-induced constipation.

■创新盘点

5-HT在多种功能性及炎症性胃肠道疾病中的重要地位已经得到证实, 但关于便秘的研究报道不多. 本文就近年来的文献资料, 对5-HT在慢性便秘的发病机制及5-HT₄受体激动剂、联合5-HT₄受体激动剂和5-HT₃受体拮抗剂两种药物对慢性便秘的作用机制和治疗作用作一简要综述.

■应用要点

本文在5羟色胺与慢性便秘发生的关系上作简要综述, 有助于对慢性便秘发生机制的进一步认识和指导临床应用参考.

■同行评价

本文科学性较好, 综述得当, 数据可信, 对临床实践及研究有较好的指导意义。

- 15 Frissora CL, Koch KL. Symptom overlap and comorbidity of irritable bowel syndrome with other conditions. *Curr Gastroenterol Rep* 2005; 7: 264-271
- 16 Dunlop SP, Coleman NS, Blackshaw E, Perkins AC, Singh G, Marsden CA, Spiller RC. Abnormalities of 5-hydroxytryptamine metabolism in irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 349-357
- 17 Atkinson W, Lockhart S, Whorwell PJ, Keevil B, Houghton LA. Altered 5-hydroxytryptamine signaling in patients with constipation- and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2006; 130: 34-43
- 18 Zhou L, Lin Z, Lin L, Wang M, Zhang H. Functional constipation: implications for nursing interventions. *J Clin Nurs* 2010; 19: 1838-1843
- 19 Devanarayana NM, Rajindrajith S. Association between constipation and stressful life events in a cohort of Sri Lankan children and adolescents. *J Trop Pediatr* 2010; 56: 144-148
- 20 Crowell MD, Wessinger SB. 5-HT and the brain-gut axis: opportunities for pharmacologic intervention. *Expert Opin Investig Drugs* 2007; 16: 761-765
- 21 Sikander A, Rana SV, Prasad KK. Role of serotonin in gastrointestinal motility and irritable bowel syndrome. *Clin Chim Acta* 2009; 403: 47-55
- 22 Liu M, Geddis MS, Wen Y, Setlik W, Gershon MD. Expression and function of 5-HT₄ receptors in the mouse enteric nervous system. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289: G1148-G1163
- 23 Al-Judaibi B, Chande N, Gregor J. Safety and efficacy of tegaserod therapy in patients with irritable bowel syndrome or chronic constipation. *Can J Clin Pharmacol* 2010; 17: e194-e200
- 24 Sabaté JM, Bouhassira D, Poupardin C, Wagner A, Loria Y, Coffin B. Sensory signalling effects of tegaserod in patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 134-141
- 25 FDA announces discontinued marketing of GI drug, Zelnorm, for safety reasons FDA. FDA.gov Online, 2007-03-30, cited 2009-05-21. Available from: <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01597.html>
- 26 FDA permits restricted use of Zelnorm for qualifying patients. FDA.gov Online, 2007-07-27, cited 2009-05-21. Available from: <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01673.html>
- 27 Loughlin J, Quinn S, Rivero E, Wong J, Huang J, Kralstein J, Earnest DL, Seeger JD. Tegaserod and the risk of cardiovascular ischemic events: an observational cohort study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2010; 15: 151-157
- 28 De Maeyer JH, Lefebvre RA, Schuurkes JA. 5-HT₄ receptor agonists: similar but not the same. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 99-112
- 29 Kamm MA. Review article: the complexity of drug development for irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 343-351
- 30 Coremans G. Prucalopride: the evidence for its use in the treatment of chronic constipation. *Core Evid* 2008; 3: 45-54
- 31 Camilleri M, Van Outryve MJ, Beyens G, Kerstens R, Robinson P, Vandeplasse L. Clinical trial: the efficacy of open-label prucalopride treatment in patients with chronic constipation - follow-up of patients from the pivotal studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1113-1123
- 32 Müller-Lissner S, Rykx A, Kerstens R, Vandeplasse L. A double-blind, placebo-controlled study of prucalopride in elderly patients with chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 991-98, e255
- 33 Frampton JE. Prucalopride. *Drugs* 2009; 69: 2463-2476
- 34 Sloots CE, Rykx A, Cools M, Kerstens R, De Pauw M. Efficacy and safety of prucalopride in patients with chronic noncancer pain suffering from opioid-induced constipation. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2912-2921
- 35 Aboumarzouk OM, Agarwal T, Antakia R, Shariff U, Nelson RL. Cisapride for intestinal constipation. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 : CD007780
- 36 George AM, Meyers NL, Hickling RI. Clinical trial: renzapride therapy for constipation-predominant irritable bowel syndrome--multicentre, randomized, placebo-controlled, double-blind study in primary healthcare setting. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 830-837
- 37 Lembo AJ, Cremonini F, Meyers N, Hickling R. Clinical trial: renzapride treatment of women with irritable bowel syndrome and constipation - a double-blind, randomized, placebo-controlled, study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 979-990
- 38 Manabe N, Wong BS, Camilleri M. New-generation 5-HT₄ receptor agonists: potential for treatment of gastrointestinal motility disorders. *Expert Opin Investig Drugs* 2010; 19: 765-775
- 39 Goldberg M, Li YP, Johanson JF, Mangel AW, Kitt M, Beattie DT, Kersey K, Daniels O. Clinical trial: the efficacy and tolerability of velusetrag, a selective 5-HT₄ agonist with high intrinsic activity, in chronic idiopathic constipation - a 4-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1102-1112

编辑 李军亮 电编 何基才