

5-HT信号系统在胃肠中的作用及针灸通过其对IBS的调节

庞婷婷, 余芝, 徐斌

■背景资料

5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)信号通路对胃肠疾病的发生占据重要地位, 他与多种胃肠道疾病包括炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)、肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)和肠内感染等有关, 5-HT受体激动剂及拮抗剂等药物治疗胃肠疾病现如今运用较广泛, 但会存在药物不良反应及药物依赖性, 而针灸作为一种绿色疗法对胃肠疾病适应症广, 早期起效迅速, 远期疗效稳定, 多途径调节, 身心共治等优点, 目前及今后针灸调节胃肠疾病的机制研究备受关注。

■同行评议者

吴焕淦, 教授, 博士生导师, 上海市针灸经络研究所; 唐文富, 教授, 主任医师, 四川大学华西医院中西医结合科

庞婷婷, 余芝, 徐斌, 南京中医药大学国家重点省部共建针药结合实验室 江苏省南京市 210023

庞婷婷, 在读硕士, 主要从事针灸对胃肠疾病的效应规律及机制研究。

国家重点基础研究发展973计划基金资助项目,

No. 2011CB505206

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81202744, 81373749

江苏省高校研究生创新工程自然科学基金省助项目, No. SJZZ_0125

作者贡献分布: 庞婷婷负责科研设计、文献查询及文章撰写; 余芝指导写作与修改; 徐斌资助课题并指导。

通讯作者: 徐斌, 研究员, 210023, 江苏省南京市栖霞区仙林大道138号, 南京中医药大学国家重点省部共建针药结合实验室. xuuuux@sina.com

电话: 025-86798095

收稿日期: 2015-05-06 修回日期: 2015-06-20

接受日期: 2015-06-29 在线出版日期: 2015-07-28

Role of serotonin signaling system in gastrointestinal tract: Implications for regulatory effect of acupuncture and moxibustion on irritable bowel syndrome

Ting-Ting Pang, Zhi Yu, Bin Xu

Ting-Ting Pang, Zhi Yu, Bin Xu, Key Laboratory of Combination of Acupuncture and Medicine Jointly Established by Jiangsu Province and Chinese Ministry of Education, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, Jiangsu Province, China

Supported by: National Key Basic Research Development Program (973 Program), No. 2011CB505206; National Natural Science Foundation of China, Nos. 81202744 and 81373749; Natural Science Research Project of Colleges and Universities in Jiangsu Province, No. SJZZ_0125

Correspondence to: Bin Xu, Researcher, Key Laboratory of Combination of Acupuncture and Medicine Jointly Established by Jiangsu Province and Chinese Ministry of Education, Nanjing University of Chinese Medicine, 138 Xianlin Avenue, Qixia District, Nanjing 210023, Jiangsu Province, China. xuuuux@sina.com

Received: 2015-05-06 Revised: 2015-06-20

Accepted: 2015-06-29 Published online: 2015-07-28

Abstract

The 5-hydroxytryptamine (serotonin, or 5-HT) signaling system plays a key role in the gastrointestinal tract. There have been many studies on the 5-HT signaling system involved in the gastrointestinal tract. This article reviews the recent advances in the knowledge of 5-HT signaling pathways in the gastrointestinal tract, including 5-HT receptor types and subtypes, their distribution in the gastrointestinal tract, physiological and pathological roles of the 5-HT signal system in the gastrointestinal tract, and the change of the 5-HT signal pathway in the gastrointestinal tract. On the basis of the understanding of the above knowledge, we discuss how acupuncture and moxibustion regulate gastrointestinal diseases, especially IBS, through the 5-HT signal system.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: 5-hydroxytryptamine signal system; Gastrointestinal tract; Irritable bowel syndrome; Acupuncture and moxibustion

Pang TT, Yu Z, Xu B. Role of serotonin signaling system in gastrointestinal tract: Implications for regulatory effect of acupuncture and moxibustion on irritable bowel syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(21): 3396-3405 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3396.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i21.3396>

摘要

5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)信号系

统在胃肠道中扮演重要的角色, 关于5-HT信号通路参与胃肠作用调节的研究也相对较多, 本文集中梳理5-HT信号通路中相关知识背景及研究概况, 具体为5-HT受体分型及其在胃肠道的分布情况、5-HT系统在胃肠道中的生理病理作用, 5-HT信号通路的改变对胃肠道的影响, 在了解这些知识背景的基础上进一步梳理针灸是如何通过5-HT信号系统调节胃肠疾病尤其是肠易激综合征的, 以期为今后的科研及临床工作提供参考, 为针灸治疗胃肠疾病的研究提供理论和临床依据。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 5-羟色胺信号系统; 胃肠道; 肠易激综合征; 针灸

核心提示: 本文梳理5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)信号通路在胃肠的作用, 发现针灸调节胃肠功能障碍疾病表现出明显优势, 但针灸通过5-HT信号系统调节胃肠疾病的机制研究目前相对匮乏, 本文对针灸通过5-HT信号通路调节胃肠疾病尤其是肠易激综合征的相关机制进行研究, 以期为今后更深入的科学研究提供参考资料。

庞婷婷, 余芝, 徐斌. 5-HT信号系统在胃肠中的作用及针灸通过其对IBS的调节. 世界华人消化杂志 2015; 23(21): 3396-3405
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3396.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i21.3396>

0 引言

5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT), 又名血清紧张素(serotonin或enteramine), 是脑内含量较低的一类神经递质, 但却占据非常重要的地位, 因此被广泛关注和研究, 但其最初是从血清和胃肠道中分离出来的, 且在这些组织中的含量高达人体5-HT总量的95%以上^[1], 90%胃肠道的5-HT由肠嗜铬细胞(enterochromaffin cell, EC)分泌^[2,3], 剩余的10%包含在肠神经元中^[4,5]. 5-HT会产生许多效应, 它可以与副交感及交感神经系统一起, 也参与了内脏平滑肌的收缩活动, 包括在胃肠道、胆管以及血管. 它能够引起平滑肌收缩(通过胆碱能神经刺激)或舒张(通过刺激抑制性氮氧化物释放神经元)^[6]. 5-HT调节胃肠动力、分泌和内脏感觉, 因此, 可以看出5-HT对胃肠道调节起到至关重要的作用, 5-HT信号通路对胃肠疾

病的发生环节占据重要地位, 他与多种胃肠道疾病包括炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)、肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)和肠内感染等有关. 5-HT受体激动剂及拮抗剂等药物运用治疗胃肠疾病现如今运用较广泛, 但会存在药物不良反应及药物依赖性, 针灸作为一种绿色疗法越来越被世界认可和接受, 尤其是对胃肠疾病的治疗有比较明显的优势, 针灸治疗胃肠病具有适应症广、早期起效迅速, 远期疗效稳定、多途径双向调节、身心共治、总有效率高^[7]的优势, 有研究^[8]显示针灸治疗的消化系统疾病达56种, 其中腹泻、功能性消化不良等疾病为针灸治疗的优势病种, 多数临床及实验研究报道证实针灸对胃肠疾病的改善作用, 其调节机制有新的进展但并不系统完善. 现将5-HT信号通路中有关知识及针灸通过5-HT信号通路调节IBS作用机制梳理如下, 以期科研及临床提供参考资料。

1 5-HT受体分型和分布

5-HT产生的效应是通过多种5-HT受体介导的, 5-HT及其受体广泛存在于中枢和周围神经系统(central nervous system and peripheral nervous system, CNS/PNS)以及许多非神经组织, 如胃肠道、心血管和血液. 目前发现的5-HT受体主要有7大类型, 但其有很多亚型^[9]. 5-HT受体及其亚型因种群差异和分布不同其功能也有所不同, 目前研究的影响胃肠道功能的主要有5-HT₁、2、3、4、7这几种受体^[10,11].

5-HT₁受体是5-HT受体最大的亚家族. 包括5个亚型: 5-HT_{1A}、5-HT_{1B}、5-HT_{1D}、5-HT_{1E}、5-HT_{1F}, 其中与胃肠道活动联系紧密的是5-HT_{1A}、5-HT_{1B}受体, 5-HT_{1A}其主要在中枢、肠神经系统肌间神经丛和黏膜下神经丛表达, 能够抑制兴奋性突出后电位, 抑制肠道平滑肌动力, 同时控制肥大细胞脱颗粒和组胺的释放^[12]. 5-HT_{1B}主要分布在肠神经元中^[13].

5-HT₂受体介导中枢和外周5-HT的多种生理功能, 在临床上备受关注. 5-HT₂受体有3个亚型: 5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C}. 5-HT_{2B}受体主要表达在人胃肠平滑肌肌间神经元^[13,14]. 胃肠系统5-HT_{2B}受体与胃肠道功能联系紧密, 参与IBS的发病, 分布在脑内的5-HT_{2B}受体介

■ 研究前沿

5-HT受体、5-HT重摄取转运体(serotonin reuptake transporter, SERT)以及分泌5-HT的肠嗜铬细胞(enterochromaffin cell, EC)等在5-HT信号系统中的相关通路都涉及胃肠生理病理及发病机制, 5-HT受体、SERT基因表达的异常, EC功能结构的改变, 导致胃肠动力、分泌异常、内脏高敏, 进一步出现胃肠炎症、免疫失衡、传输变化等, 最终导致胃肠功能疾病. 针灸可以通过5-HT信号系统调节肠内分泌细胞EC, 使异常表达的5-HT、SERT水平恢复, 5-HT信号系统趋于正常. 然而, 针灸治疗IBS以外的胃肠疾病的机制研究还相对匮乏, 这将是今后更深入的研究方向。

■ 相关报道

SERT对控制胃肠道5-HT含量及其受体激活和脱敏有重要作用, 涉及5-HT神经递质和肠运动分泌反射。研究发现SERT与IBS相关, SERT表达下降引起IBS症状的原因, 可能是缺乏SERT, 使作用于5-HT受体的5-HT量增加, 从而5-HT效应增强, 引起胃肠道功能紊乱, 针刺可通过调节SERT表达水平治疗IBS。

导的功能尚不清楚。

5-HT₃受体广泛分布在中枢和周围神经系统及外周组织中。在外周, 5-HT₃受体主要存在于自主神经节前、节后神经元和感觉系统神经元。5-HT₃受体主要分布在胃和结肠的神经元中^[13], 涉及胃肠运动功能。有报道^[15]认为5-HT₃受体也分布于肠嗜铬细胞上, 能够快速兴奋突触后电位, 引起神经递质释放分泌增加。

5-HT₄受体在脑和外周组织均有分布。在外周主要分布于胃肠道、膀胱和心脏, 参与胃肠道平滑肌收缩和心脏动力学过程。5-HT₄受体在胃平滑肌、十二指肠、升结肠神经元中表达^[13], 能使神经递质释放增加, 平滑肌收缩, 分泌增加。

5-HT₇受体除在CNS中广泛表达外, 还分布于外周平滑肌组织, 5-HT₇受体广泛表达于结肠、回肠、胃, 在脾、肝、肾少量表达^[16]。研究发现^[17]人的类肠上皮细胞、Coca-2细胞表达5-HT₇受体, 并且调节SERT的活动。在胃肠道, 5-HT受体主要分布于平滑肌、肠神经元, 小肠淋巴组织也有分布^[18], 主要功能是松弛平滑肌^[19]。最近有研究^[18,20-22]证实5-HT₇受体表达于小肠免疫细胞, 与IBD以及肠道感染相关。

2 5-HT信号系统在胃肠道中的作用

2.1 5-HT受体的作用及机制 5-HT在胃肠道中的分布很多, 对胃肠动力、分泌、内脏感觉的调节起到至关重要的作用。越来越多的研究表明5-HT涉及胃肠道病理机制, 以及免疫/炎症反应等, 5-HT病理作用机制是通过5-HT受体分型和亚型等来调节的。

5-HT₃受体是5-HT受体家族中唯一的配体门控离子通道大家族成员, 刺激该受体引起短暂内向电流, 进而打开非选择性阳离子通道(Na^+ 、 Ca^{2+} 内流和 K^+ 外流), 启动快速去极化^[23], 快速兴奋突触后电位, 引起神经递质分泌释放增加。有研究^[24]报道先用5-HT₃受体拮抗剂进行神经阻滞, 再给予5-HT₃受体激动剂诱导大鼠结肠氯离子分泌, 结论得出黏膜水平的5-HT₃受体可能通过非神经元通路调节氯离子的分泌。通过5-HT₃受体影响细胞外 Ca^{2+} 的浓度进一步影响Cajal间质细胞(interstitial cells of Cajal, ICC)肠道起搏器细胞

的活性, 说明ICC细胞的活性可以通过5-HT₃受体增加^[25], 从而提高胃肠道运动, 因此5-HT₃受体与肠道运动功能失调相关。5-HT₃受体介导和调控豚鼠小肠的诸多功能例如肠嗜铬细胞5-HT释放、电解液的分泌、小肠平滑肌收缩和舒张等。5-HT₃受体涉及结肠动力与内脏感觉的调节^[26]。

5-HT₄受体的信号转导通过Gs蛋白激活腺苷(adenylyl cyclase, AC), 增加环磷酸腺苷(cycle adenosine monophosphate, cAMP)的形成, 激活蛋白激酶A(protein kinase A, PKA), 引起平滑肌细胞的去极化和 Ca^{2+} 内流, 使得平滑肌松弛^[27], 因此胃肠平滑肌的松弛对胃肠动力平衡调节起到重要的作用。

5-HT₁受体不参加小鼠十二指肠碳酸氢盐的分泌调节, 5-HT₂受体、5-HT₃受体并未或很少参与十二指肠碳酸氢盐的分泌调节, 真正参与调节的是5-HT₄受体和cAMP、钙离子信号通路^[28]。

在生理情况下, 5-HT₇受体已被证实通过松弛结肠和回肠平滑肌对肠动力调节起到重要作用^[29,30]。另外, 5-HT₇受体参与结肠移行性复合运动(colon migrating myoelectric complex, CMMC)的起始阶段^[31]。5-HT₇受体表达于DCs细胞, 调节肠道炎症。在病理情况下, 5-HT₇受体涉及IBS内脏感觉异常的病理机制。Zou等^[32]研究发现啮齿类动物IBS模型海马、下丘脑、肠(回肠和结肠)5-HT₇受体的表达增高, 且在 这些部位与高cAMP水平有关。5-HT₇受体与抑郁(尽管他在焦虑中的作用还不明确)有联系, 也许他是延伸胃肠以外对IBS一个吸引力的靶目标治疗。

2.2 5-HT重摄取转运体的作用及机制 5-HT重摄取转运体(serotonin reuptake transporter, SERT)是一种负责从突触间隙中再摄取5-HT的转运蛋白, 其作用的动力来自 Na^+/K^+ -ATP酶产生的 Na^+ 浓度梯度差, 是一种高度选择性的 Na^+Cl^- 依赖性转运体。对于人、大鼠和豚鼠, 在肠道, SERT分布于肠黏膜上皮细胞和肌间神经丛, 同时也分布于5-HT能神经元上, 然而EC表达SERT, 所以EC不能灭活5-HT^[33]。从肠道细胞释放的5-HT量多, 且速度快, 为确保正常的调节功能, 5-HT的灭活机制非常旺盛。在肠道细胞膜外没有降解5-HT的酶, 所以对5-HT信号的终止反应必需是5-HT经重摄取进入细胞

后进行. 由于5-HT的生理性条件无法穿越双层脂质细胞膜, 所以细胞膜SERT为5-HT重摄取入细胞所必需, 因此SERT是5-HT信号系统的必须成员, 他对5-HT在5-HT受体处停留发挥作用的持续时间、信号作用的稳定性都具有重要的生理意义.

5-HT通过肠黏膜上皮细胞膜上SERT转运至细胞内灭活, 5-HT能神经元亦可表达SERT重新摄取5-HT到细胞内, SERT能快速清除突触中5-HT, 降低肠道和组织间隙5-HT浓度^[33], 因此, SERT是细胞外环境5-HT至关重要的调节者, 其变化会引起多种生理功能紊乱^[34]. 肠内SERT在5-HT能神经递质和肠运动分泌反射中起到至关重要的作用. SERT对控制胃肠道5-HT含量及其受体激活和脱敏有重要作用^[33].

对于小鼠, 通过药理学阻断减少SERT功能可以显著减少胃肠动力和敏感性, 同时证明SERT表达和功能的改变导致了IBS和IBD的形成^[35]. 在人体, 急性抑制SERT能够提高结肠收缩和引发高幅度的收缩波, 通过SERT, 5-HT的释放和消除涉及结肠动力的调控^[36]. Chen等^[37]研究报道, 在SERT基因敲除的小鼠, 水样泻很可能是由于5-HT信号通路作用增强, 然而慢传输便秘的发生是由于5-HT过度释放导致5-HT受体不敏感.

2.3 EC分泌释放5-HT 5-HT由胃肠道黏膜肠嗜铬细胞分泌^[38,39], EC是肠内分泌细胞最具有特征的子集, 并且构成肠道最大的内分泌细胞群^[40-42]. EC细胞释放的5-HT从大致密核心囊泡中钙依赖方式与动力学从突触小泡释放极其相似^[43], 证实了单一细胞5-HT从主EC细胞释放, 5-HT的释放模式可代表独特的内分泌细胞胞吐模式与胃肠感觉和运动功能相关. 在病理情况下, 肠道SERT减少, 导致5-HT过度释放作用于5-HT受体, 进一步导致受体脱敏和表达水平下降^[37].

3 5-HT信号系统改变-胃肠道的病变

5-HT信号系统的改变目前已经被证实与IBD、IBS、感染后IBS和特发性便秘相关^[44]. 5-HT信号系统的许多方面被用来评估与胃肠道疾病(例如IBS)发生的关系, 包括EC细胞的数量、TpH信号水平、5-HT含量、5-HT释放、SERT的免疫活性、SERT信号水平、无血

小板血清5-HT的水平、血清5-HIAA水平和血小板5-HT等. 关于5-HT信号系统的改变涉及的胃肠道疾病被广泛研究, 目前研究的结果也存在不一致性.

3.1 胃肠运动的变化 目前对于5-HT对结肠动力的研究结果不尽一致. 5-HT₄受体基因缺少的小鼠会有行为学的改变和结肠动力的减慢的表现^[45]. Morita等^[46]研究结果5-HT₃、5-HT₄受体拮抗剂能够抑制狗正常胃窦内消化间期三期的运动和结肠的运动, 在近端结肠, 抑制效果呈药物剂量依赖性, 然而在远端却没有. 5-HT_{2B}受体拮抗剂对结肠运动没有收缩影响. 上述研究中5-HT₃受体拮抗剂抑制正常结肠运动, 然而Youshida等^[47]报道昂丹司琼(一种5-HT₃受体拮抗剂)对狗正常结肠运动没有收缩影响.

SERT基因敲除的动物模型, 大便含水量增加, 有少部分出现腹泻、便秘甚至二者交替出现的现象, 推测腹泻可能由于SERT基因缺失5-HT信号通路增强, 引起肠动力和分泌反射加快, 便秘可能由于5-HT受体脱敏引起肠运动障碍^[37].

慢传输型便秘(slow transit constipation, STC)患者结肠存在5-HT₃和5-HT₄受体表达的下降, 从而影响肠蠕动、分泌反射的正常进行, 可能是STC重要的发病机制^[48].

3.2 炎症/免疫反应 5-HT对结肠炎症的产生起到重要作用^[49]. 人体EC细胞与5-HT含量的变化与克罗恩肠病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的发生密切相关^[50-53]. 在IBS患者5-HT信号通路有改变, 且5-HT有促炎症作用, 这也许与在EC细胞和5-HT信号炎症诱导的改变有关. 另外, 对于UC及肠憩室炎患者, SERT转录减少^[54]. 5-HT在吡啶美辛诱导的小肠溃疡动物模型上因受体类型不同作用也不同, 具体是5-HT₃受体通过增加炎症反应使小肠损伤加重, 但是5-HT₄受体通过激活乙酰胆碱释放引发烟碱型受体效应而有抗溃疡作用^[3]. IBS和结肠炎患者黏膜层SERT表达下降, 说明黏膜炎症可能和SERT表达减少相关. 有研究^[55]证实SERT基因敲除的小鼠, 粪便含水量提高, 结肠动力不正常, 并且SERT基因敲除会加重小鼠TNBS诱导的结肠炎, 说明5-HT和SERT介导其活动终止能够在肠道免疫/炎症调节中起到

■创新盘点

本研究重点从5-HT信号通路着手, 概述其在胃肠作用中的背景知识及研究状况, 并从针灸干预的方式讨论针灸通过5-HT信号系统治疗胃肠疾病的机制研究, 其机制还有待深入研究.

■应用要点

5-HT在胃肠道中的分布很多, 对胃肠动力、分泌、内脏感觉的调节起到至关重要的作用, 5-HT信号系统的改变目前已经被证实与IBD、IBS、感染后IBS和特发性便秘等胃肠疾病有关, 针灸干预治疗胃肠疾病(IBS研究较多), 通过5-HT信号系统调节肠内分泌细胞异常状态, 调节异常的5-HT及其受体表达水平、SERT表达水平, 从而使得5-HT信号系统趋于正常, 为今后的临床治疗提供理论依据。

重要的作用。

3.3 内脏敏感性的改变 内脏高敏已经被提出是IBS发生的机制之一, 中枢系统及胃肠道5-HT信号系统的改变导致了IBS内脏高敏^[56]。5-HT₃受体在内脏疼痛传导通路中起重要作用, 5-HT₃受体拮抗剂阿洛司琼可以阻断内脏敏感性^[57], 然而5-HT₃受体拮抗剂昂丹司琼对内脏敏感性无影响^[58]。Kim报道^[59]在结肠镜检查术中, IBS的疼痛感觉程度比非IBS患者高。

同时, 有研究^[35]结果显示SERT功能减弱(通过药物阻断)能够改变胃肠动力和敏感性, 提示SERT表达和功能的改变导致了与IBS和IBD相关的症状。

4 针灸通过5-HT信号系统调节胃肠疾病-IBS

4.1 通过5-HT受体调节 5-HT降解与合成分泌的不匹配很可能是IBS模型大鼠肠道5-HT水平升高的重要原因, 电针治疗后结肠5-HT含量、转化率明显降低, SERT mRNA表达提高, TPH1表达下调, 提示电针治疗降低5-HT合成速度, 加快重摄取速度, 从而降低5-HT水平; 另外, 通过增加进入胞内5-HT的量, 利于5-HT的降解代谢, 两者都有助于5-HT恢复到正常水平, 电针治疗通过调节肠平滑肌的兴奋性起到良效^[60]。

在IBS模型大鼠结肠5-HT₄受体表达低于正常组, 提示5-HT₄受体表达异常与IBS发生有关, 且EC细胞数目增加, 功能活跃, 胞内5-HT合成限速酶TPH1表达水平也升高, 提示可能与EC细胞5-HT₄受体的前膜受体功能异常有关, IBS大鼠结肠EC细胞膜5-HT₄受体对于结肠高水平5-HT的敏感性减弱似脱敏, 可能与结肠EC细胞合成5-HT功能活跃有关, 并且是导致5-HT水平升高的重要原因之一。宋士一等^[61]运用电针治疗IBS大鼠后, 发现结肠组织5-HT₄受体表达水平比模型组显著升高, 表明电针治疗能够改善IBS大鼠5-HT₄受体表达水平, 使5-HT₄受体功能恢复至正常水平, 进而通过调节EC细胞功能从而使结肠5-HT恢复至正常水平, 这可能是电针治疗IBS的重要机制之一。

4.2 通过SERT调节 5-HT作用于胃肠道黏膜后, 立刻被SERT从细胞外重新摄取至细胞内, 并在胞内完成5-HT的分解代谢, SERT的

作用是终止5-HT信号。SERT重摄取5-HT水平降低后会引引起胃肠道功能异常, 造成内脏感觉异常, 发生腹泻、便秘甚至两者交替发生。研究发现SERT与IBS相关, SERT表达下降引起IBS症状的原因, 可能是缺乏SERT, 使作用于5-HT受体的5-HT量增加, 从而5-HT效应增强, 引起胃肠道功能紊乱。有研究^[62]表明, IBS模型组SERT表达水平显著低于对照组, 电针进行治疗后SERT表达水平较模型组明显升高, 提示电针通过加快5-HT的再摄取速度降低局部5-HT水平, 进而调节结肠平滑肌兴奋性, 达到疗效, 这一调节机制可能是针刺通过调节SERT表达水平进而治疗IBS的重要机制之一。对于压力诱导结肠运动改变伴随机械性刺激导致慢性内脏高敏(chronic visceral hypersensitivity, CVH)模型大鼠, 电针治疗后能够减少内脏敏感性^[63], 提高痛阈^[64], 减少结肠5-HT浓度, 提高5-HT₄受体和SERT表达。因此, 结论得出电针可以通过5-HT能通路CVH模型大鼠减少行为痛觉过敏和压力诱导的结肠运动功能^[65]。

4.3 通过调节肠内分泌细胞/肠嗜铬细胞 Lee等^[66]研究发现电针足三里能够作用于与胃肠功能相关的肠内分泌细胞(胃泌素、5-HT、CGRP、胰岛素和胰多肽)和胃黏膜物质从而调节胃肠消化功能, 这种作用是电针通过自主中心神经刺激和胃肠道内分泌细胞激素分泌的协调作用所得。对于IBS-D模型大鼠, 肠道EC细胞数量增加, 合成分泌5-HT, 合成和分泌5-HT增多, 电针治疗后能够减少肠道EC细胞数量, 从而减少5-HT分泌和合成。通过辩证取穴, 电针刺激外周相关穴位调控胃肠道5-HT分泌合成, 调节肠道功能, 电针“八区十三穴络脑通脏腑”提供现代生物学支撑^[67]。对于便秘型肠易激综合征(constipation-predominant irritable bowel syndrome, IBS-C)模型大鼠结肠黏膜EC, 电针可以调节其异常状态^[68]以及对其释放的5-HT有调节作用。电针能够阻止内脏高敏状态大鼠结肠黏膜中肥大细胞增殖活化, SP、VIP分泌的减少是电针治疗IBS的主要作用^[69]。

4.4 通过调整中枢或外周5-HT水平 5-HT是体内具有重要功能的生物胺类, 在调节胃运动中有重要作用, Zhou等^[70]通过观察针刺对胃运动过程影响探讨外周5-HT贮存和释放的

变化及其与胃运动功能的关系,发现针刺人中穴对狗胃运动产生抑制效应的同时外周血5-HT含量降低,胃壁显示出5-HT荧光的EC细胞数目显著增多,每个EC细胞内5-HT含量增多,说明EC细胞贮存5-HT增多,释放减少导致外周血5-HT水平下降,结论得出这一作用机制可能与针刺抑制胃运动有关.针灸足三里能够逆转IBS结肠运动功能紊乱和内脏高敏,并发现5-HT等物质是针灸足三里调控IBS已经失常的神经-免疫-内分泌网络的中间介质^[71].

在观察腹泻型肠易激综合征(diarrehea-predominant irritable bowel syndrome, IBS-D)患者肠黏膜5-HT变化及隔药灸治疗临床疗效及机制作用发现,针刺组与隔药灸两组痊愈率差异无统计学意义,隔药灸能够改善IBS-D患者肠黏膜5-HT异常增高的表达,改善IBS-D患者临床症状,可能是通过调节5-HT表达发挥治疗作用^[72].对IBS患者,眼针通过降低外周5-HT从而对IBS患者起到治疗作用^[73].在电针治疗IBS模型大鼠,发现针刺百会、足三里能够降低大鼠内脏敏感性,降低海马5-HT水平,进而达到缓解疼痛,改善情绪心理行为障碍,分析其机制与调节脑肠轴功能紊乱,抑制中枢内异常升高的5-HT水平有关^[74].

对于功能性肠病(functional gastrointestinal disorders, FGIDs)模型大鼠,发现隔药灸能下调结肠5-HT表达改善胃肠吸收和感觉异常,结肠5-HT及中枢海马、杏仁核c-fos异常表达提示FGIDs发病机制不仅与内分泌免疫系统有关,同时神经递质也参与发病,提示脑肠轴-中枢途径可能是隔药灸治疗FGIDs机制^[75].电针治疗胃肠功能紊乱大鼠,发现电针足三里穴能够降低大鼠在胃、肠、脑异常增高的5-HT的含量及表达^[76].

总之,在胃肠疾病中,尤其是在IBS-D、IBS-C或者在CVH中,5-HT信号系统会发生明显改变,例如肠内分泌细胞EC功能的减弱,导致5-HT表达水平的变化,SERT表达的异常也会影响5-HT的水平表达,这些都是5-HT信号通路中重要的环节,针灸可以通过5-HT信号系统调节肠内分泌细胞EC,使异常表达的5-HT、SERT水平恢复,从而使得5-HT信号系统恢复正常.然而,针灸治疗IBS以外的胃肠疾病的机制研究还相对匮乏,而且从我们以上的

总结梳理中不难发现针灸通过5-HT信号通路调节胃肠疾病(尤其是IBS中)的机制研究还缺乏系统性的研究,以往的研究主要集中在单一靶目标或单一因子上(观察的对象单一,只停留在单一层次)而很难形成一个完整的信号通路学说,或许这是今后研究主要解决的一个大方向.

5 结论

5-HT信号系统在胃肠道作用中占有重要的地位,认识并了解5-HT信号有助于今后从这一方面更加深入地探讨胃肠疾病发生的作用机制以及如何从5-HT信号系统治疗胃肠疾病.对于5-HT信号系统,纵观以往的研究也存在结果不一致的地方,我们对本文的总结和梳理也只是其中的一部分而已,所以关于5-HT信号系统还需要更进一步深入的研究和认识,无论是临床研究还是动物实验,都是十分必要的.我们通过文献检索阅读发现,5-HT被更广泛的研究与中枢神经系统相关的疾病之中,因为5-HT是中枢神经系统重要的信号分子,他与人的精神、情感、情绪、睡眠、记忆、学习等有重要联系,尤其是在抑郁症的发病机制中占有重要地位^[77],许多胃肠功能障碍的患者常伴有精神紧张情绪异常状态,临床许多针对中枢神经系统的抗抑郁抗焦虑药物对胃肠功能障碍也有明显的缓解作用.因此,认识并深入了解5-HT信号系统是十分必要的,他有助于解决精神以及消化系统的诸多问题.

目前,临床上5-HT受体激动剂拮抗剂以及SERT抑制药物被运用治疗胃肠功能障碍疾病^[78],但是也存在不少报道药物疗效不确切,靶目标给药不单一,及其存在药物不良反应等缺点,且长期运用价格较高的药物给患者带来不小的经济负担.如今,针灸作为一种绿色疗法,有着独特的治疗优势,且越来越被世界所认可接受.针灸通过5-HT信号系统调节胃肠的作用是毋庸置疑的,尽管目前开展的关于这方面的研究较少比较局限且不够深入,并未形成一个完整的信号通路学说,研究层次比较单一,目前研究病种多集中在IBS上,对于IBS以外的胃肠疾病针灸干预研究的相对较少,且针灸疗法运用较单一,目前国内学者主要运用眼针疗法对IBS进行干预研究,

■名词解释

SERT:是一种负责从突触间隙中再摄取5-HT的转运蛋白,在肠道细胞膜外没有降解5-HT的酶,所以对5-HT信号的终止反应必需是重摄取5-HT进入细胞后进行,SERT对控制胃肠道5-HT含量及其受体激活和脱敏有重要作用.SERT是细胞外环境5-HT至关重要的调节者,其变化会引起多种生理功能紊乱.

同行评价

本文综述了5-HT信号通路中相关知识背景及研究概况, 分析了5-HT受体分型及其在胃肠道的分布情况、5-HT系统在胃肠道的生理病理作用, 5-HT信号通路的改变对胃肠道的影

响, 以进一步综述针灸是如何通过5-HT信号系统调节胃肠的。文章书写规范, 条理清楚, 具有一定的创新性, 对于临床研究和基础研究具有一定的参考价值。

今后可将目光延伸至胃肠其他相关疾病的针灸治疗, 并开展多种形式的针灸疗法, 如单纯针刺、电针、艾灸及针药联合等, 并深入探讨其作用机制, 5-HT信号系统所参与胃肠疾病发病机制及针灸如何通过其起到治疗作用也许可以成为今后研究的热点和重点, 希望以上能够为今后的临床治疗和科研提供思路

参考文献

- Gershon MD. Review article: serotonin receptors and transporters -- roles in normal and abnormal gastrointestinal motility. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 7: 3-14 [PMID: 15521849 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02180.x]
- Gershon MD, Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology* 2007; 132: 397-414 [PMID: 17241888 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.002]
- Kato S, Matsuda N, Matsumoto K, Wada M, Onimaru N, Yasuda M, Amagase K, Horie S, Takeuchi K. Dual role of serotonin in the pathogenesis of indomethacin-induced small intestinal ulceration: pro-ulcerogenic action via 5-HT₃ receptors and anti-ulcerogenic action via 5-HT₄ receptors. *Pharmacol Res* 2012; 66: 226-234 [PMID: 22699012 DOI: 10.1016/j.phrs.2012.06.002]
- Gershon MD. 5-HT (serotonin) physiology and related drugs. *Curr Opin Gastroenterol* 2000; 16: 113-120 [PMID: 17024028 DOI: 10.1097/00001574-200003000-00004]
- Wade PR, Tamir H, Kirchgessner AL, Gershon MD. Analysis of the role of 5-HT in the enteric nervous system using anti-idiotopic antibodies to 5-HT receptors. *Am J Physiol* 1994; 266: G403-G416 [PMID: 8166280]
- Kim DY, Camilleri M. Serotonin: a mediator of the brain-gut connection. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2698-2709 [PMID: 11051338 DOI: 10.1016/S0002-9270(00)01970-5]
- 周惠芬, 王玲玲, 衣运玲, 王耀帅. 针灸治疗功能性胃肠病的优势. *针灸临床杂志* 2010; 26: 1-5
- 杜元灏, 李桂平, 林雪, 李晶. 消化系统针灸病谱的研究. *针灸临床杂志* 2006; 22: 1-2
- Shajib MS, Khan WI. The role of serotonin and its receptors in activation of immune responses and inflammation. *Acta Physiol (Oxf)* 2015; 213: 561-574 [PMID: 25439045 DOI: 10.1111/apha.12430]
- Sikander A, Rana SV, Prasad KK. Role of serotonin in gastrointestinal motility and irritable bowel syndrome. *Clin Chim Acta* 2009; 403: 47-55 [PMID: 19361459 DOI: 10.1016/j.cca.2009.01.028]
- Hoyer D, Hannon JP, Martin GR. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 71: 533-554 [PMID: 11888546 DOI: 10.1016/S0091-3057(01)00746-8]
- Wang GD, Wang XY, Zou F, Qu M, Liu S, Fei G, Xia Y, Needleman BJ, Mikami DJ, Wood JD. Mast cell expression of the serotonin_{1A} receptor in guinea pig and human intestine. *Am J Physiol Gastrointest*

- Liver Physiol* 2013; 304: G855-G863 [PMID: 23518679 DOI: 10.1152/ajpgi.00421]
- Sveshnikov DS, Torshin VI, Smirnov VM, Kuchuk AV, Myasnikov IL. [The significance of different 5-HT-receptors in regulation of gastrointestinal motility]. *Patol Fiziol Eksp Ter* 2014; (3): 45-51 [PMID: 25536790]
- Borman RA, Tilford NS, Harmer DW, Day N, Ellis ES, Sheldrick RL, Carey J, Coleman RA, Baxter GS. 5-HT_{2B} receptors play a key role in mediating the excitatory effects of 5-HT in human colon in vitro. *Br J Pharmacol* 2002; 135: 1144-1151 [PMID: 11877320 DOI: 10.1038/sj.bjp.0704571]
- 丁健华. 五羟色胺、五羟色胺受体及五羟色胺转运体在慢传输型便秘患者结肠中的表达及其意义. 上海: 第二军医大学, 2006
- Bard JA, Zgombick J, Adham N, Vaysse P, Branchek TA, Weinshank RL. Cloning of a novel human serotonin receptor (5-HT₇) positively linked to adenylate cyclase. *J Biol Chem* 1993; 268: 23422-23426 [PMID: 8226867]
- Iceta R, Mesonero JE, Aramayona JJ, Alcalde AI. Expression of 5-HT_{1A} and 5-HT₇ receptors in Caco-2 cells and their role in the regulation of serotonin transporter activity. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60: 157-164 [PMID: 19439818]
- Guseva D, Wirth A, Ponimaskin E. Cellular mechanisms of the 5-HT₇ receptor-mediated signaling. *Front Behav Neurosci* 2014; 8: 306 [PMID: 25324743 DOI: 10.3389/fnbeh.2014.00306]
- Prause AS, Stoffel MH, Portier CJ, Mevissen M. Expression and function of 5-HT₇ receptors in smooth muscle preparations from equine duodenum, ileum, and pelvic flexure. *Res Vet Sci* 2009; 87: 292-299 [PMID: 19364615 DOI: 10.1016/j.rvsc.2009.03.009]
- Kim JJ, Khan WI. 5-HT₇ receptor signaling: improved therapeutic strategy in gut disorders. *Front Behav Neurosci* 2014; 8: 396 [PMID: 25565996 DOI: 10.3389/fnbeh.2014.00396]
- Kim JJ, Bridle BW, Ghia JE, Wang H, Syed SN, Manocha MM, Rengasamy P, Shajib MS, Wan Y, Hedlund PB, Khan WI. Targeted inhibition of serotonin type 7 (5-HT₇) receptor function modulates immune responses and reduces the severity of intestinal inflammation. *J Immunol* 2013; 190: 4795-4804 [PMID: 23554310 DOI: 10.4049/jimmunol.1201887]
- Idzko M, Panther E, Stratz C, Müller T, Bayer H, Zissel G, Dürk T, Sorichter S, Di Virgilio F, Geissler M, Fiebich B, Herouy Y, Elsner P, Norgauer J, Ferrari D. The serotonergic receptors of human dendritic cells: identification and coupling to cytokine release. *J Immunol* 2004; 172: 6011-6019 [PMID: 15128784 DOI: 10.4049/jimmunol.172.10.6011]
- Machu TK. Therapeutics of 5-HT₃ receptor antagonists: current uses and future directions. *Pharmacol Ther* 2011; 130: 338-347 [PMID: 21356241 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2011.02.003]
- Day J, King B, Haque SM, Kellum JM. A nonneuronal 5-hydroxytryptamine receptor 3 induces chloride secretion in the rat distal colonic mucosa. *Am J Surg* 2005; 190: 736-738 [PMID: 16226950 DOI: 10.1016/j.amjsurg.2005.07.012]

- 25 Liu HN, Ohya S, Nishizawa Y, Sawamura K, Iino S, Syed MM, Goto K, Imaizumi Y, Nakayama S. Serotonin augments gut pacemaker activity via 5-HT₃ receptors. *PLoS One* 2011; 6: e24928 [PMID: 21949791 DOI: 10.1371/journal.pone.0024928]
- 26 Talley NJ. Review article: 5-hydroxytryptamine agonists and antagonists in the modulation of gastrointestinal motility and sensation: clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther* 1992; 6: 273-289 [PMID: 1600046 DOI: 10.1111/j.1365-2036.1992.tb00050.x]
- 27 Tugay M, Yildiz F, Utkan T, Müezzinoğlu B, Erden F, Gacar N, Ulak G. Esophagitis impairs esophageal smooth muscle reactivity in the rat model: an in vitro study. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 2147-2152 [PMID: 14705820 DOI: 10.1023/B: DDAS.0000004518.98825.6c]
- 28 Tuo BG, Sellers Z, Paulus P, Barrett KE, Isenberg JL. 5-HT induces duodenal mucosal bicarbonate secretion via cAMP- and Ca²⁺-dependent signaling pathways and 5-HT₄ receptors in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286: G444-G451 [PMID: 14576083 DOI: 10.1152/ajpgi.00105.2003]
- 29 Prins NH, Briejer MR, Van Bergen PJ, Akkermans LM, Schuurkes JA. Evidence for 5-HT₇ receptors mediating relaxation of human colonic circular smooth muscle. *Br J Pharmacol* 1999; 128: 849-852 [PMID: 10556917 DOI: 10.1038/sj.bjp.0702762]
- 30 Tonini M, Vicini R, Cervio E, De Ponti F, De Giorgio R, Barbara G, Stanghellini V, Dellabianca A, Sternini C. 5-HT₇ receptors modulate peristalsis and accommodation in the guinea pig ileum. *Gastroenterology* 2005; 129: 1557-1566 [PMID: 16285955 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.08.005]
- 31 Dickson EJ, Heredia DJ, Smith TK. Critical role of 5-HT_{1A}, 5-HT₃, and 5-HT₇ receptor subtypes in the initiation, generation, and propagation of the murine colonic migrating motor complex. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010; 299: G144-G157 [PMID: 20413719 DOI: 10.1152/ajpgi.00496.2009]
- 32 Zou BC, Dong L, Wang Y, Wang SH, Cao MB. Expression and role of 5-HT₇ receptor in brain and intestine in rats with irritable bowel syndrome. *Chin Med J (Engl)* 2007; 120: 2069-2074 [PMID: 18167178]
- 33 Wade PR, Chen J, Jaffe B, Kassem IS, Blakely RD, Gershon MD. Localization and function of a 5-HT transporter in crypt epithelia of the gastrointestinal tract. *J Neurosci* 1996; 16: 2352-2364 [PMID: 8601815]
- 34 Bertrand PP, Bertrand RL. Serotonin release and uptake in the gastrointestinal tract. *Auton Neurosci* 2010; 153: 47-57 [PMID: 19729349 DOI: 10.1016/j.autneu.2009.08.002]
- 35 Coates MD, Johnson AC, Greenwood-Van Meerveld B, Mawe GM. Effects of serotonin transporter inhibition on gastrointestinal motility and colonic sensitivity in the mouse. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 464-471 [PMID: 16700726 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2006.00792.x]
- 36 Tack J, Broekaert D, Corsetti M, Fischler B, Janssens J. Influence of acute serotonin reuptake inhibition on colonic sensorimotor function in man. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 265-274 [PMID: 16393306 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02724.x]
- 37 Chen JJ, Li Z, Pan H, Murphy DL, Tamir H, Koepsell H, Gershon MD. Maintenance of serotonin in the intestinal mucosa and ganglia of mice that lack the high-affinity serotonin transporter: Abnormal intestinal motility and the expression of cation transporters. *J Neurosci* 2001; 21: 6348-6361 [PMID: 11487658]
- 38 Singh P, Dutta SR, Guha D. Gastric mucosal protection by aegle marmelos against gastric mucosal damage: role of enterochromaffin cell and serotonin. *Saudi J Gastroenterol* 2015; 21: 35-42 [PMID: 25672237 DOI: 10.4103/1319-3767.151224]
- 39 Cetin Y, Kuhn M, Kulaksiz H, Adermann K, Bargsten G, Grube D, Forssmann WG. Enterochromaffin cells of the digestive system: cellular source of guanylin, a guanylate cyclase-activating peptide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 2935-2939 [PMID: 8159683 DOI: 10.1073/pnas.91.8.2935]
- 40 Lee HS, Choi SH, Ku SK. Regional distribution and relative frequency of gastrointestinal endocrine cells in the ddN mice: an immunohistochemical study. *Anat Histol Embryol* 2010; 39: 521-528 [PMID: 20712802 DOI: 10.1111/j.1439-0264.2010.01024.x]
- 41 Sharkey KA, Mawe GM. Neuroimmune and epithelial interactions in intestinal inflammation. *Curr Opin Pharmacol* 2002; 2: 669-677 [PMID: 12482729 DOI: 10.1016/S1471-4892(02)00215-1]
- 42 Gunawardene AR, Corfe BM, Staton CA. Classification and functions of enteroendocrine cells of the lower gastrointestinal tract. *Int J Exp Pathol* 2011; 92: 219-231 [PMID: 21518048 DOI: 10.1111/j.1365-2613.2011.00767.x]
- 43 Raghupathi R, Duffield MD, Zekas L, Meedeniya A, Brookes SJ, Sia TC, Wattchow DA, Spencer NJ, Keating DJ. Identification of unique release kinetics of serotonin from guinea-pig and human enterochromaffin cells. *J Physiol* 2013; 591: 5959-5975 [PMID: 24099799 DOI: 10.1113/jphysiol.2013.259796]
- 44 Costedio MM, Hyman N, Mawe GM. Serotonin and its role in colonic function and in gastrointestinal disorders. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 376-388 [PMID: 17195902 DOI: 10.1007/s10350-006-0763-3]
- 45 Gershon MD. Nerves, reflexes, and the enteric nervous system: pathogenesis of the irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: S184-S193 [PMID: 15798484 DOI: 10.1097/01.mcg.0000156403.37240.30]
- 46 Morita H, Mochiki E, Takahashi N, Kawamura K, Watanabe A, Sutou T, Ogawa A, Yanai M, Ogata K, Fujii T, Ohno T, Tsutsumi S, Asao T, Kuwano H. Effects of 5-HT_{2B}, 5-HT₃ and 5-HT₄ receptor antagonists on gastrointestinal motor activity in dogs. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6604-6612 [PMID: 24151388 DOI: 10.3748/wjg.v19.i39.6604]
- 47 Yoshida N, Mizumoto A, Iwanaga Y, Itoh Z. Effects of 5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonists on gastrointestinal motor activity in conscious dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 256: 272-278 [PMID: 16393306 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02724.x]

- 1846418]
- 48 丁健华, 赵荣华, 傅传刚, 毕丽霞, 孟荣贵, 喻德洪. 慢传输型便秘患者结肠中五羟色胺受体亚型的表达及意义. 世界华人消化杂志 2006; 14: 3111-3115
- 49 Ghia JE, Li N, Wang H, Collins M, Deng Y, El-Sharkawy RT, Côté F, Mallet J, Khan WI. Serotonin has a key role in pathogenesis of experimental colitis. *Gastroenterology* 2009; 137: 1649-1660 [PMID: 19706294 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.08.041]
- 50 Ahonen A, Kyösola K, Penttilä O. Enterochromaffin cells in macrophages in ulcerative colitis and irritable colon. *Ann Clin Res* 1976; 8: 1-7 [PMID: 937988]
- 51 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 [PMID: 15188158 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.03.013]
- 52 Bishop AE, Pietroletti R, Taat CW, Brummelkamp WH, Polak JM. Increased populations of endocrine cells in Crohn's ileitis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1987; 410: 391-396 [PMID: 3103321 DOI: 10.1007/BF00712758]
- 53 El-Salhy M, Danielsson A, Stenling R, Grimelius L. Colonic endocrine cells in inflammatory bowel disease. *J Intern Med* 1997; 242: 413-419 [PMID: 9408072 DOI: 10.1046/j.1365-2796.1997.00237.x]
- 54 Costedio MM, Coates MD, Danielson AB, Buttolph TR, Blaszyk HJ, Mawe GM, Hyman NH. Serotonin signaling in diverticular disease. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1439-1445 [PMID: 18491196 DOI: 10.1007/s11605-008-0536-5]
- 55 Bischoff SC, Mailer R, Pabst O, Weier G, Sedlik W, Li Z, Chen JJ, Murphy DL, Gershon MD. Role of serotonin in intestinal inflammation: knockout of serotonin reuptake transporter exacerbates 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid colitis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 296: G685-G695 [PMID: 19095763 DOI: 10.1152/ajpgi.90685.2008]
- 56 Stasi C, Bellini M, Bassotti G, Blandizzi C, Milani S. Serotonin receptors and their role in the pathophysiology and therapy of irritable bowel syndrome. *Tech Coloproctol* 2014; 18: 613-621 [PMID: 24425100 DOI: 10.1007/s10151-013-1106-8]
- 57 Hirata T, Keto Y, Nakata M, Takeuchi A, Funatsu T, Akuzawa S, Sasamata M, Miyata K. Effects of serotonin 5-HT₃ receptor antagonists on stress-induced colonic hyperalgesia and diarrhoea in rats: a comparative study with opioid receptor agonists, a muscarinic receptor antagonist and a synthetic polymer. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 557-565 [PMID: 18221252 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2007.01069.x]
- 58 Talley NJ. Serotonergic neuroenteric modulators. *Lancet* 2001; 358: 2061-2068 [PMID: 11755632 DOI: 10.1016/S0140-6736(01)07103-3]
- 59 Kim ES, Cheon JH, Park JJ, Moon CM, Hong SP, Kim TI, Kim WH. Colonoscopy as an adjunctive method for the diagnosis of irritable bowel syndrome: focus on pain perception. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1232-1238 [PMID: 20594249 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06338.x]
- 60 宋士一, 王德山, 王艳杰, 李丹, 李任峰. 眼针对IBS模型大鼠结肠组织5-HT含量及转化率的影响. 辽宁中医杂志 2010; 37: 2222-2224
- 61 宋士一, 王德山, 王艳杰, 韩晓伟. 眼针疗法对肠易激综合征模型大鼠结肠组织5-羟色胺4受体表达的影响. 中国中医药信息杂志 2010; 17: 41-43
- 62 宋士一, 王艳杰, 王德山, 柴纪严. 眼针对肠易激综合征模型大鼠结肠组织5-羟色胺重摄取转运体表达的影响. 针刺研究 2011; 36: 101-104, 115
- 63 Wu HG, Liu HR, Zhang ZA, Zhou EH, Wang XM, Jiang B, Shi Z, Zhou CL, Qi L, Ma XP. Electro-acupuncture relieves visceral sensitivity and decreases hypothalamic corticotropin-releasing hormone levels in a rat model of irritable bowel syndrome. *Neurosci Lett* 2009; 465: 235-237 [PMID: 19765402 DOI: 10.1016/j.neulet.2009.09.018]
- 64 Liu HR, Wang XM, Zhou EH, Shi Y, Li N, Yuan LS, Wu HG. Acupuncture at both ST25 and ST37 improves the pain threshold of chronic visceral hypersensitivity rats. *Neurochem Res* 2009; 34: 1914-1918 [PMID: 19387829 DOI: 10.1007/s11064-009-9972-1]
- 65 Tian XY, Bian ZX, Hu XG, Zhang XJ, Liu L, Zhang H. Electro-acupuncture attenuates stress-induced defecation in rats with chronic visceral hypersensitivity via serotonergic pathway. *Brain Res* 2006; 1088: 101-108 [PMID: 16650387 DOI: 10.1016/j.brainres.2006.03.014]
- 66 Lee CH, Kim DK, Yook TH, Sasaki M, Kitamura N. Effectiveness of electroacupuncture at Zusanli (ST36) on the immunohistochemical density of enteroendocrine cells related to gastrointestinal function. *J Acupunct Meridian Stud* 2012; 5: 63-71 [PMID: 22483184 DOI: 10.1016/j.jams.2012.01.002]
- 67 王艳杰, 张立德, 王健, 关洪全, 刘旭东, 刘慧慧, 柴纪严, 赵金茹, 王德山. 眼针对腹泻型肠易激综合征模型大鼠结肠组织5-HT表达的影响. 中国中医基础医学杂志 2012; 18: 98-100
- 68 江岩, 吴焕淦, 施征, 周恩华, 赵天平. 电针对便秘型IBS大鼠肠道敏感性和肠道动力调节作用研究. 世界针灸学会联合会成立20周年暨世界针灸学术大会论文摘要汇编, 2007: 2
- 69 Wu HG, Jiang B, Zhou EH, Shi Z, Shi DR, Cui YH, Kou ST, Liu HR. Regulatory mechanism of electroacupuncture in irritable bowel syndrome: preventing MC activation and decreasing SP VIP secretion. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1644-1651 [PMID: 17999187 DOI: 10.1007/s10620-007-0062-4]
- 70 Zhou L, Liu LG, Chen HL, Zhou WY, Li YF, Shi MH. [The effect of acupuncture "renzong" on gastric antral motility and its relation to peripheral 5-hydroxytryptamine]. *Zhenci Yanjiu* 1987; 12: 130-138 [PMID: 3117415]
- 71 杜广中. 针灸足三里治疗肠易激综合征模型大鼠的作用机理研究. 武汉: 湖北中医药大学, 2011
- 72 Liu HY, Yang Y, Wu HG. Clinical study on acupuncture in treating diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Journal of Acupuncture and Tuina Science* 2008; 6: 360-362 [DOI: 10.1007/

- s11726-008-0360-1]
- 73 邹凌云, 王鹏琴. 眼针对肠易激综合征患者血清5-羟色胺水平的影响. 上海针灸杂志 2012; 31: 211-212
- 74 杨帅, 任晓暄, 郭孟玮, 赵雅芳, 杨磊, 沈小雨, 张露芬. 电针"百会"、"足三里"穴对IBS模型大鼠行为及海马5-HT水平的影响. 现代生物医学进展 2013; 13: 1844-1848
- 75 章海凤, 刘未艾, 常小荣, 刘密, 张国山, 石佳. 隔药饼灸对功能性胃肠病肝郁脾虚模型大鼠结肠5-HT含量及中枢c-fos的影响. 中华中医药杂志 2014; 29: 2915-2919
- 76 王晓燕, 王世军, 吴富东. 电针足三里穴对胃肠功能紊乱大鼠5-HT的影响. 针灸临床杂志 2012; 28: 51-53, 75
- 77 郑莉明, 史亚飞, 吴皓萌, 徐志伟. 中枢5-HT能系统在早发性抑郁中的作用研究. 中国药理学通报 2015; 31: 19-23
- 78 Kindt S, Tack J. Mechanisms of serotonergic agents for treatment of gastrointestinal motility and functional bowel disorders. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19 Suppl 2: 32-39 [PMID: 17620086 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2007.00966.x]

编辑: 郭鹏 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注码。如马连生^[1]报告……,潘伯荣等^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和 *World Journal of Gastroenterology* (<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊: 序号, 作者(列出全体作者)。文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。