

胃食管反流病患者甘丙肽、5-羟色胺的表达及其与精神心理因素的相关性

袁媛, 刘恒昶, 陈阳, 肖茹萍, 卜平

袁媛, 刘恒昶, 陈阳, 肖茹萍, 卜平, 扬州大学医学院中西医结合系 江苏省扬州市 225001

袁媛, 在读硕士, 主要从事消化系统胃食管反流病的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81173392

作者贡献分布: 课题设计、研究过程、数据分析、论文写作均由袁媛、刘恒昶、陈阳、肖茹萍及卜平共同完成。

通讯作者: 卜平, 教授, 主任医师, 225001, 江苏省扬州市淮海路11号, 扬州大学医学院中西医结合系. boping@yzu.edu.cn
电话: 0514-7978801

收稿日期: 2015-12-29

修回日期: 2016-01-18

接受日期: 2016-01-23

在线出版日期: 2016-03-18

Correlation between plasma galanin and 5-hydroxytryptamine and psychological status in patients with gastroesophageal reflux disease

Yuan Yuan, Heng-Yang Liu, Yang Chen, Ru-Ping Xiao, Ping Bu

Yuan Yuan, Heng-Yang Liu, Yang Chen, Ru-Ping Xiao, Ping Bu, Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Medical College of Yangzhou University, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81173392

Correspondence to: Ping Bu, Professor, Chief Physician, Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Medical College of Yangzhou University, 11 Huaihai Road, Yangzhou 225001, Jiangsu

Province, China. boping@yzu.edu.cn

Received: 2015-12-29

Revised: 2016-01-18

Accepted: 2016-01-23

Published online: 2016-03-18

Abstract

AIM: To investigate the difference in plasma galanin (GAL) and 5-hydroxytryptamine (5-HT) in patients with different subtypes of gastroesophageal reflux disease (GERD) and their relationship with patients' anxiety and depression.

METHODS: The Self-rating Anxiety Scale (SAS) and Self-rating Depression Scale (SDS) were used to assess anxiety and depression in GERD patients and healthy controls. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to analyze the contents of 5-HT and GAL in plasma of GERD patients and healthy controls.

RESULTS: Compared with the healthy control group, GERD patients without anxiety or depression had increased 5-HT and decreased GAL ($t = 1.97, P < 0.05$). Compared with reflux esophagitis (RE) patients, non-erosive reflux disease (NERD) patients had more serious anxiety and depression ($F = 55.92, 36.51, P < 0.05$). Compared with the control group, 5-HT decreased and GAL increased in NERD patients ($F = 54.53, 8.00, P < 0.05$). 5-HT had a negative correlation with SAS and SDS scores ($r = -0.789, -0.787, P < 0.05$), but GAL had a positive correlation with SAS and SDS scores ($r = 0.688, 0.705, P < 0.05$). 5-HT was negatively

背景资料

胃食管反流病 (gastroesophageal reflux disease, GERD) 通常被分为三种类型: 非糜烂性反流病、反流性食管炎和 Barrett 食管。目前 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 在 GERD 发病机制中的作用及甘丙肽对消化系的作用均有报道, 但不同类型 GERD 患者 5-HT、甘丙肽水平与焦虑、抑郁的相关性未见报道。

同行评议者

克力木·阿不都热依木, 教授, 主任医师, 新疆维吾尔自治区人民医院微创外科; 施诚仁, 教授, 上海交通大学医学院附属新华医院小儿外科

■ 研究前沿

GERD与心理疾病之间的关系日益受到重视, 两者之间的生理关系值得进一步研究, 对甘丙肽(galanin, GAL)及其受体的研究, 可能是未来抗焦虑、抑郁药物的研究发展方向, 对治疗GERD也起着至关重要的作用。

correlated with GAL ($r = -0.744, P < 0.05$).

CONCLUSION: In GERD patients without anxiety or depression, 5-HT increases and GAL decreases. NERD patients have more serious anxiety and depression problems than RE patients, and 5-HT decreases and GAL increases. The more serious anxiety and depression problems, the lower 5-HT and the higher GAL.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Gastroesophageal reflux disease; Galanin; 5-hydroxytryptamine; Psychological factors

Yuan Y, Liu HY, Chen Y, Xiao RP, Bu P. Correlation between plasma galanin and 5-hydroxytryptamine and psychological status in patients with gastroesophageal reflux disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(8): 1247-1251 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1247.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i8.1247>

摘要

目的: 探讨甘丙肽(galanin, GAL)及5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)在不同亚型的胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)患者血浆中表达水平的差异及其与焦虑、抑郁的关系。

方法: 采用焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)和抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)对GERD患者和健康对照组进行测试, 评定心理状况; 采用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)分析GERD患者和健康对照组血浆中5-HT、GAL的含量。

结果: 无合并焦虑、抑郁的GERD患者与健康对照组比较, 5-HT升高, GAL下降($t = 1.97, P < 0.05$); 非糜烂性反流病(non-erosive reflux disease, NERD)患者与反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)患者比较, 焦虑、抑郁问题更严重(F 分别为55.92、36.51, 均 $P < 0.05$), 且与健康对照组相比, 5-HT下降, GAL升高(F 分别为54.53、8.00, 均 $P < 0.05$); 5-HT与SAS、SDS评分呈负相关(r 分别为-0.789、-0.787, 均 $P < 0.05$), GAL与SAS、SDS评分呈正相关(r 分别为0.688、0.705, 均 $P < 0.05$), 5-HT与GAL呈负相关($r = -0.744, P < 0.05$)。

结论: 无合并焦虑、抑郁的GERD患者,

5-HT升高, GAL下降; NERD患者比RE患者焦虑、抑郁问题更严重, 5-HT下降, GAL升高; 焦虑、抑郁问题越严重, 5-HT越低, GAL越高。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 胃食管反流病; 甘丙肽; 5-羟色胺; 精神心理因素

核心提示: 本文对胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease)患者血浆中甘丙肽(galanin, GAL)及5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)的表达水平, 发现反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)患者5-HT升高, GAL下降, 非糜烂性反流病(non-erosive reflux disease, NERD)患者5-HT下降, GAL升高; 5-HT与焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)、抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)评分呈负相关, GAL与SAS、SDS评分呈正相关, 5-HT与GAL呈负相关。

袁媛, 刘恒咏, 陈阳, 肖茹萍, 卜平. 胃食管反流病患者甘丙肽、5-羟色胺的表达及其与精神心理因素的相关性. *世界华人消化杂志* 2016; 24(8): 1247-1251 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1247.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i8.1247>

0 引言

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)是指胃内容物反流引起不适症状和/或并发症的一种疾病^[1]。他通常被分为三种类型: 非糜烂性反流病(non-erosive reflux disease, NERD)、反流性食管炎(reflux esophagitis, RE)和Barrett食管(Barrett's esophagus, BE)^[2]。其临床症状多样, 可引起患者焦虑、抑郁、睡眠障碍, 影响患者的生活质量^[3]。目前神经递质5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)在GERD发病机制中的作用及神经肽甘丙肽(galanin, GAL)对消化系的作用均有报道^[4,5], 但本病GAL与焦虑、抑郁的相关性未见报道, 本研究探讨GERD患者5-HT、GAL与焦虑、抑郁的相关性。

1 材料和方法

1.1 材料 采用反流性疾病问卷(Reflux Disease Questionnaire, RDQ)进行问诊采集, 选择2014-08/2015-09在苏北人民医院就诊的238例GERD患者为研究组, 入组的GERD患者皆行胃镜检查, 根据内镜下表现, 分为NERD组、

■ 相关报道

Werner等学者研究发现, 精神心理异常如抑郁症的发病机制可能与GAL对NE、5-HT等的调节有关。

表 1 NERD、RE患者及健康对照组SAS、SDS评分及5-HT、GAL水平比较

指标	NERD组	RE组	对照组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
SAS(分)	51.95 ± 13.38	45.27 ± 13.62	30.82 ± 7.50	55.92	<0.05
SDS(分)	52.12 ± 13.87	47.85 ± 13.89	34.45 ± 9.29	36.51	<0.05
5-HT(ng/mL)	130.33 ± 48.61	195.95 ± 52.51	173.71 ± 40.99	54.34	<0.05
GAL(pg/mL)	25.58 ± 8.93	23.44 ± 8.79	24.00 ± 9.87	8.00	<0.05

NERD: 非糜烂性反流病; RE: 反流性食管炎; 5-HT: 5-羟色胺; GAL: 甘丙肽; SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表。

■ 创新盘点

GERD与心理疾病之间的关系日益受到重视,但两者之间的生理关系研究较少,其中5-HT已有一些报道,但本病GAL水平与焦虑、抑郁的相关性未见报道。

表 2 SAS、SDS评分与5-HT、GAL的相关性及5-HT与GAL两者的相关性

指标	SAS		SDS		5-HT	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
5-HT	-0.789	<0.05	-0.787	<0.05	1.000	<0.05
GAL	0.688	<0.05	0.705	<0.05	-0.744	<0.05

5-HT: 5-羟色胺; GAL: 甘丙肽; SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表。

RE组。对照组来自同期苏北人民医院健康体检者60例。血浆采用ELISA法检测, 5-HT、GAL试剂盒均购自碧云天生物科技公司, 酶标仪为美国伯乐公司bio-680型。

1.2 方法 研究组为RDQ≥12分的GERD患者238例, 其中RE患者124例、NERD患者114例, 健康体检者60例, 采用焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)^[6]和抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)^[7]评定GERD患者和健康对照组心理状况; 采集患者空腹静脉血5 mL, 置于乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K2)抗凝管中, 3000 r/min离心15 min, 离心半径为11 cm, 收集上清液分装后于-80 ℃冻存待测。采用酶联免疫吸附法(ELISA)分析GERD患者和健康对照组血浆中5-HT、GAL的含量, 操作步骤均按说明书要求严格操作, 外周血标本均经知情同意后取得。

统计学处理 使用SPSS19.0统计软件对资料进行统计分析, 以mean±SD表示, 计量资料之间的比较采用*t*检验, 3组之间采用单因素方差分析, 相关性分析采用Pearson相关分析, *P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般人口学特征 114例NERD患者中, 男性55例, 女性59例, 男女比例为1:1.1, 平均年龄49.73岁±12.02岁; 124例RE患者中, 男性66例, 女性58例, 男女比例1.1:1, 平均年龄49.58岁±

14.62岁; 60例健康对照组中, 男性30例, 女性30例, 男女比例1:1, 平均年龄48.45岁±13.22岁。

2.2 NERD、RE患者及健康对照组SAS、SDS评分及5-HT、GAL水平及焦虑、抑郁程度比较 若GERD患者未合并焦虑、抑郁, 则5-HT升高(*t* = 1.97, *P*<0.05)、GAL降低(*t* = 1.97, *P*<0.05)。NERD、RE患者SAS、SDS评分均高于健康对照组, 且NERD患者SAS、SDS评分高于RE组, 差异具有统计学意义; NERD患者5-HT低于健康对照组, GAL高于健康对照组; RE患者5-HT高于健康对照组, GAL低于健康对照组, 差异具有统计学意义(表1)。

焦虑、抑郁程度越重, 5-HT越低, GAL越高; 5-HT与GAL之间存在负相关, 5-HT越高, GAL越低(表2)。

3 讨论

3.1 5-HT、GAL对消化系统的作用 国内外学者研究发现, 5-HT、GAL在消化系疾病的发病机制中有着重要的作用^[8,9]。5-HT与消化系动力和感觉息息相关, 有学者^[10]认为, 5-HT₄受体存在于人及动物的食管中, 当5-HT含量增加时, 食管的动力发生障碍, 胃酸停留时间变长, 且5-HT可通过神经调节使食管处于高敏状态, 导致GERD的发生。GAL可增高下食管括约肌静息张力, 引起下食管括约肌的收缩, 对食管的病理生理起着重要作用。本研究中, 非合并焦虑、抑郁的GERD患者相对于健康对照组,

■ 应用要点

5-HT和GAL可能成为未来治疗GERD新的靶点。

■名词解释

甘丙肽(GAL): 甘丙肽于1983年由Tatemoto在猪小肠中发现, 由29个氨基酸残基组成, 因其N和C端分别为甘氨酸和丙氨酸残基, 命名为甘丙肽, 广泛分布于中枢和外周神经系统。近年来, GAL对消化系的作用越来越受到人们的重视, 具有较高的临床应用价值, 其应用前景十分广阔。

5-HT含量显著增高, GAL含量显著下降, 考虑外周5-HT水平上升、GAL水平下降与GERD的发生发展可能密切相关。

3.2 5-HT、GAL对精神心理的影响 目前已证实, 5-HT、GAL与多种精神疾患的发病有关^[11,12]。临床上多应用选择性5-HT重摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)治疗抑郁等精神疾患, 表明5-HT是精神疾患发病机制中重要的神经递质^[13]。目前, 5-HT对精神心理异常的作用研究主要集中在5-HT合成不足、5-HT运输障碍等方面^[14]。GAL在外周和中枢神经系统均有广泛的分布, 有学者提出GAL及其受体对抑郁症的发生发展有着重要作用^[15]。本研究发现NERD患者5-HT低于健康对照组, GAL高于健康对照组。考虑精神心理异常与NERD之间存在一定的关系。有学者研究发现, NERD、RE患者均存在一定的精神心理异常, 但NERD的严重程度高于RE患者^[2,16]。本研究中, NERD、RE患者的SDS、SAS得分均高于健康对照组, 且NERD患者SDS、SAS得分高于RE患者, 表明NERD患者合并焦虑、抑郁的问题比RE患者严重。

3.3 5-HT与GAL的相关性 GAL是一种抑制性调质, 通过超极化作用调节去甲肾上腺素(NE)和5-HT的释放^[17]。关于GAL与这些经典神经递质之间的关系, 国内的研究和报道较少, 国外的研究结果并不十分一致。5-HT含量或活性的异常可能与多种精神疾患的发病有关, Albert等^[11]学者研究表明, 5-HT活性的降低会引起焦虑、抑郁症状。近年来, 越来越多的学者提出GAL及其受体对抑郁症的发生、发展有着重要作用^[15]。Werner等^[18]学者研究发现, 精神心理异常如抑郁症的发病机制可能与GAL对NE、5-HT、多巴胺能神经元的调节有关。本研究发现, GAL与5-HT存在负相关, 焦虑、抑郁症状越严重, 5-HT越低, GAL越高。

总之, 本研究发现, 5-HT、GAL对GERD的发生发展有着重要的作用, 无合并焦虑、抑郁的GERD患者, 5-HT升高, GAL下降。在NERD的发生发展过程中, 精神心理异常的影响较大, 焦虑、抑郁症状更严重, 5-HT下降, GAL升高。在选择经典的治疗GERD药物的同时, 可以合并使用抗焦虑、抑郁的药物, SSRIs对精神心理异常的疗效在临床上已得以证实, 对GAL及其受体的研究, 可能是未来抗焦虑、

抑郁药物的研究发展方向, 对治疗GERD也起着至关重要的作用。

4 参考文献

- 1 Yan C, Liang WT, Wang ZG, Hu ZW, Wu JM, Zhang C, Chen MP. Comparison of Stretta procedure and toupet fundoplication for gastroesophageal reflux disease-related extra-esophageal symptoms. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 12882-12887 [PMID: 26668513 DOI: 10.3748/wjg.v21.i45.12882]
- 2 Yang XJ, Jiang HM, Hou XH, Song J. Anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disease and their effect on quality of life. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 4302-4309 [PMID: 25892882 DOI: 10.3748/wjg.v21.i14.4302]
- 3 Kim JY, Kim N, Seo PJ, Lee JW, Kim MS, Kim SE, Jo SY, Lee DH, Jung HC. Association of sleep dysfunction and emotional status with gastroesophageal reflux disease in Korea. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 344-354 [PMID: 23875102 DOI: 10.5056/jnm.2013.19.3.344]
- 4 Saegusa Y, Takeda H, Muto S, Oridate N, Nakagawa K, Sadakane C, Nahata M, Harada Y, Iizuka M, Hattori T, Asaka M. Decreased motility of the lower esophageal sphincter in a rat model of gastroesophageal reflux disease may be mediated by reductions of serotonin and acetylcholine signaling. *Biol Pharm Bull* 2011; 34: 704-711 [PMID: 21532161]
- 5 He B, Shi M, Zhang L, Li G, Zhang L, Shao H, Li J, Fang P, Ma Y, Shi Q, Sui Y. Beneficial effect of galanin on insulin sensitivity in muscle of type 2 diabetic rats. *Physiol Behav* 2011; 103: 284-289 [PMID: 21352839 DOI: 10.1016/j.physbeh.2011.02.023]
- 6 Zung WW. A rating instrument for anxiety disorders. *Psychosomatics* 1971; 12: 371-379 [PMID: 5172928]
- 7 Zung WW. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry* 1965; 12: 63-70 [PMID: 14221692]
- 8 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]
- 9 Zhang Z, Sheng S, Guo L, Li G, Zhang L, Zhang L, Shi M, Bo P, Zhu Y. Intracerebroventricular administration of galanin antagonist sustains insulin resistance in adipocytes of type 2 diabetic trained rats. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 361: 213-218 [PMID: 22564511 DOI: 10.1016/j.mce.2012.04.012]
- 10 Zhuang ZH, Zou FM, Tang DP, Zhuang JY, Wei JJ, Yang LY. The 5-HT₄ receptor agonist mosapride attenuates inflammation of reflux esophagitis. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 115-119 [PMID: 24895805]
- 11 Albert PR, Vahid-Ansari F, Luckhart C. Serotonin-prefrontal cortical circuitry in anxiety and depression phenotypes: pivotal role of pre- and post-synaptic 5-HT_{1A} receptor expression. *Front Behav Neurosci* 2014; 8: 199 [PMID: 24936175 DOI: 10.3389/fnbeh.2014.00199]
- 12 Borroto-Escuela DO, Narvaez M, Di Palma M,

- Calvo F, Rodriguez D, Millon C, Carlsson J, Agnati LF, Garriga P, Díaz-Cabiale Z, Fuxe K. Preferential activation by galanin 1-15 fragment of the GalR1 protomer of a GalR1-GalR2 heteroreceptor complex. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 452: 347-353 [PMID: 25152404 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.08.061]
- 13 Albert PR, Fiori LM. Transcriptional dysregulation in anxiety and major depression: 5-HT1A gene promoter architecture as a therapeutic opportunity. *Curr Pharm Des* 2014; 20: 3738-3750 [PMID: 24180393]
- 14 Jacobsen JP, Medvedev IO, Caron MG. The 5-HT deficiency theory of depression: perspectives from a naturalistic 5-HT deficiency model, the tryptophan hydroxylase 2Arg439His knockin mouse. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2012; 367: 2444-2459 [PMID: 22826344 DOI: 10.1098/rstb.2012.0109]
- 15 Saar I, Lahe J, Langel K, Runesson J, Webling K, Järvi J, Rytönen J, Närvänen A, Bartfai T, Kurrikoff K, Langel Ü. Novel systemically active galanin receptor 2 ligands in depression-like behavior. *J Neurochem* 2013; 127: 114-123 [PMID: 23600864 DOI: 10.1111/jnc.12274]
- 16 Chen CL, Hsu PI. Current advances in the diagnosis and treatment of nonerosive reflux disease. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 653989 [PMID: 23935610 DOI: 10.1155/2013/653989]
- 17 Rovin ML, Boss-Williams KA, Alisch RS, Ritchie JC, Weinshenker D, West CH, Weiss JM. Influence of chronic administration of antidepressant drugs on mRNA for galanin, galanin receptors, and tyrosine hydroxylase in catecholaminergic and serotonergic cell-body regions in rat brain. *Neuropeptides* 2012; 46: 81-91 [PMID: 22317959 DOI: 10.1016/j.npep.2012.01.001]
- 18 Werner FM, Coveñas R. Classical neurotransmitters and neuropeptides involved in major depression in a multi-neurotransmitter system: a focus on antidepressant drugs. *Curr Med Chem* 2013; 20: 4853-4858 [PMID: 24083608]

■同行评价

本文选题及设计合理, 具有一定创新性. GERD与心理疾病之间关系日益受到重视, 该文在初步探讨了两者之间的生理关系, 值得进一步研究. 具有较高的引用价值.

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利

