

## 五羟色胺信号系统与胃肠道疾病的研究进展

郝晓冬, 段志军

郝晓冬, 段志军, 大连医科大学附属第一医院 辽宁省大连市 116011

段志军, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事慢性肝病、肝纤维化以及相关并发症的实验和临床研究以及胃肠动力障碍性疾病(胃食管反流病、便秘等)的临床诊疗研究。

作者贡献分布: 本文由郝晓冬完成; 段志军指导写作与修改。

通讯作者: 段志军, 教授, 主任医师, 博士生导师, 116011, 辽宁省大连市西岗区中山路222号, 大连医科大学附属第一医院。cathy@firsthosp-dmu.com  
电话: 0411-83635963

收稿日期: 2017-03-28

修回日期: 2017-04-17

接受日期: 2017-05-02

在线出版日期: 2017-07-08

### Serotonin signaling system and gastrointestinal diseases

Xiao-Dong Hao, Zhi-Jun Duan

Xiao-Dong Hao, Zhi-Jun Duan, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning Province, China

Correspondence to: Zhi-Jun Duan, Professor, Chief Physician, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, 222 Zhongshan Road, Xigang District, Dalian 116011, Liaoning Province, China. cathy@firsthosp-dmu.com

Received: 2017-03-28

Revised: 2017-04-17

Accepted: 2017-05-02

Published online: 2017-07-08

### Abstract

Serotonin 5-hydroxytryptamine (5-HT) is an important component of the signaling pathways of the brain-gut axis. 5-HT signaling system can regulate gastrointestinal motility,

sensory and secretory functions, and plays an important role in the pathogenesis of gastrointestinal diseases. When the dysfunction of the synthesis, release, specific receptor binding or re-uptake process of 5-HT occurs, gastrointestinal disorders, including both functional diseases and organic diseases, may develop. Clinically, 5-HT receptor agonists, antagonists and selective reuptake inhibitors have been widely used in the treatment of multiple gastrointestinal disorders. This paper summarizes the relationship of the 5-HT signaling system with the pathophysiology of gastrointestinal diseases and discusses the role of 5-HT receptor in the gastrointestinal tract and the clinical utility of related drugs, with an aim to provide a theoretical basis for the prevention and treatment of gastrointestinal diseases.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: 5-hydroxytryptamine; 5-HT receptor; Serotonin transporter; Gastrointestinal diseases

Hao XD, Duan ZJ. Serotonin signaling system and gastrointestinal diseases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(19): 1697-1704 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1697.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i19.1697>

### 摘要

五羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)是脑肠轴调控路径中的一个重要组成部分。5-HT信号系统在多种胃肠道疾病的发病机制中扮演重要的角色,参与调节胃肠运动、感觉及分泌等功能。5-HT的合成、释放、与特异性受体结合及再摄取过程中任意一个环节发生异常,均与胃肠道功

### ■背景资料

脑肠轴调控路径的改变是功能性胃肠病发病的关键因素,能引起胃肠道功能紊乱,其不仅在功能性疾病中存在作用,与器质性疾病也有很大的关系。五羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)是脑肠轴调控路径中的一个重要组成部分,而5-HT信号系统的异常可参与多种胃肠道疾病的发生过程。近几年来,5-HT信号系统与胃肠道疾病的关系备受广大学者的关注。

### ■同行评议者

迟雁,副教授,北京大学第一医院消化内科; 蒋小华,副教授,副主任医师,同济大学附属东方医院胃肠外科

## ■ 研发前沿

5-HT信号系统在多种胃肠道疾病的发病机制中扮演重要的角色。临床上5-HT受体激动剂、拮抗剂及选择性再摄取抑制剂已被广泛运用到多种胃肠道疾病的治疗中, 但5-HT信号系统在胃肠道疾病发病机制中的作用及因果关系仍需进一步探讨。

能紊乱的发生密切相关, 其不仅在功能性疾病中存在作用, 与器质性疾病也有很大的关系。临床上5-HT受体激动剂、拮抗剂及选择性再摄取抑制剂已被广泛运用到多种胃肠道疾病的治疗中。本文阐述了5-HT信号系统与胃肠道疾病病理生理的关系, 从而研究5-HT受体在胃肠道中的作用及其相关药物的临床效用, 为胃肠道疾病的防治提供理论依据。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 5-羟色胺; 5-羟色胺受体; 5-羟色胺转运体; 胃肠道疾病

**核心提要:** 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)信号系统异常可引起胃肠道功能紊乱, 与多种胃肠道疾病的发生有关, 探究其与疾病病理生理机制的关系, 从而达到预防、治疗胃肠道疾病的目的, 也为新药物的研发提供了基础。

郝晓冬, 段志军. 5-羟色胺信号系统与胃肠道疾病的研究进展. 世界华人消化杂志 2017; 25(19): 1697-1704 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i19/1697.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i19.1697>

## 0 引言

2016年发布的功能性胃肠病罗马IV标准<sup>[1]</sup>中指出脑肠轴调控路径的改变是功能性胃肠病发病的关键因素, 任一环节发生异常均能引起胃肠道功能紊乱, 其不仅在功能性疾病中存在作用, 与器质性疾病也有很大的关系。5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)是脑肠轴调控路径其中的一个重要组成部分, 5-HT信号系统的异常参与到多种胃肠道疾病的发生发展过程, 本文就近年来5-HT信号系统与胃肠道疾病关系的相关进展进行综述。

## 1 5-HT受体分布及主要功能

5-HT又名血清素, 机体中90%的5-HT是由肠道中的肠嗜铬细胞(enterochromaffin cell, EC)合成、分泌并发挥作用的。色氨酸在色氨酸羟化酶(tryptophan hydroxylase, TPH)的作用下生成5-羟色氨酸, 然后通过5-羟色氨酸脱羧酶的作用生成5-HT, 并储存于EC细胞囊泡内。5-HT与特异性受体结合后又迅速解离, 解离后的5-HT可被5-HT转运体(serotonin transporter, SERT)再摄取进入胞内, 使其终止对胃肠道的作用, 失去生理活性<sup>[2]</sup>。5-HT及其受体广泛存在于中

枢神经系统、周围神经系统(central nervous system and peripheral nervous system, CNS/PNS)及胃肠道、心血管和血液等非神经组织中, 参与了胃肠道运动、摄食、睡眠、情绪等多种生理功能的调控。5-HT受体存在7大类型, 若干个亚型, 目前研究<sup>[3]</sup>认为影响胃肠道功能的主要有5-HT<sub>1</sub>、5-HT<sub>2</sub>、5-HT<sub>3</sub>、5-HT<sub>4</sub>、5-HT<sub>7</sub>这几种受体。

5-HT<sub>1A</sub><sup>[4]</sup>受体主要分布于肠神经系统, 尤其在黏膜下层和肠肌间神经丛表达, 调控肥大细胞脱颗粒及介质(包括组胺)的释放。5-HT<sub>2A</sub>及5-HT<sub>2B</sub>受体主要存在于消化道等周边组织, 起到收缩胃肠道平滑肌的作用。5-HT<sub>3</sub><sup>[5]</sup>受体主要分布在胃和结肠的神经元中, 可使肠道平滑肌收缩, 引起胃肠道蠕动, 导致疼痛。5-HT<sub>4</sub><sup>[6]</sup>受体在升结肠、十二指肠、胃平滑肌等神经元表达。通过和兴奋性的G蛋白偶联激活腺苷酸环化酶而发挥作用, 其主要调控平滑肌收缩、神经递质释放的过程, 并具有促动力等效应<sup>[7]</sup>。5-HT<sub>7</sub>受体广泛分布于胃肠道平滑肌和肠神经元中, 有松弛胃肠道平滑肌的作用。最近有研究<sup>[8]</sup>发现, 在小肠的淋巴细胞中存在5-HT<sub>7</sub>受体, 可能与肠道炎症的产生有关。5-HT受体分布及作用机制详见表1<sup>[3-10]</sup>。

## 2 5-HT与常见胃肠道疾病关系的研究进展

5-HT对胃肠疾病的病理生理改变的作用是多样的, 其主要与胃肠道运动紊乱, 内脏高敏感性及脑肠轴异常等有关。近期有研究发现, 肠神经丛中的色胺能神经元可以通过5-HT<sub>2A</sub>受体控制黏膜下胆碱能神经元的分泌, 黏膜下神经元接收到5-HT的刺激而被激活, 传导至黏膜而清除隐窝上皮细胞。缺乏SERT的小鼠或应用选择性5-HT再摄取抑制剂(selective-serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)的小鼠, 其血浆5-HT表达增加, 使其小肠绒毛增长, 肠道隐窝增加, 而抑制TPH-2或应用5-HT<sub>2A</sub>受体拮抗剂酮色林可以抑制上述增长<sup>[11]</sup>。但也有研究<sup>[12]</sup>发现, TPH-2缺乏可以增加炎症的严重程度, 神经元分泌的5-HT可以抵抗EC分泌的5-HT, 有抗炎的作用。5-HT信号系统对于肠道的作用既是“矛”也是“盾”。通过研究5-HT信号系统, 可能对这些胃肠道疾病的治疗有一定的指导意义。5-HT受体激动剂、拮抗剂及再摄取抑制剂的已知或潜在的临床效用详见表2<sup>[11,13-24]</sup>。

表 1 5-HT受体在神经系统及胃肠道中的作用

| 亚型                                  | 分布  | 机制   |
|-------------------------------------|-----|--|
| 5-HT <sub>1</sub> <sup>[3,9]</sup>  |     |  |
| 5-HT <sub>1A</sub> <sup>[4]</sup>   | CNS | 神经元超极化                                     |
|                                     | 胃肠道 | 肥大细胞脱颗粒; 介质释放                              |
| 5-HT <sub>1B</sub>                  | CNS | 自身受体; 抑制神经递质释放                             |
| 5-HT <sub>1C</sub>                  | CNS | 激活磷脂酶C促进磷酸肌醇水解引发细胞反应                       |
| 5-HT <sub>1D</sub>                  | CNS | 抑制神经递质释放                                   |
|                                     | 脑血管 | 收缩血管平滑肌                                    |
| 5-HT <sub>1E</sub>                  | CNS | 未知   |
| 5-HT <sub>1F</sub>                  | CNS | 整合与边缘功能相关的感觉和传入信息                          |
| 5-HT <sub>1like</sub>               | CNS | 抑制去甲肾上腺素释放                                 |
|                                     | 脑血管 | 收缩平滑肌                                      |
| 5-HT <sub>1p</sub>                  | 胃肠道 | 兴奋迷走传入神经                                   |
| 5-HT <sub>2</sub> <sup>[6,9]</sup>  |     |  |
| 5-HT <sub>2A</sub>                  | CNS | 参与神经化学及行为效应的神经兴奋剂                          |
|                                     | 胃肠道 | 收缩肠道平滑肌                                    |
| 5-HT <sub>2B</sub>                  | 胃肠道 | 增加结肠纵向平滑肌应答                                |
| 5-HT <sub>2C</sub>                  | CNS | 调节情绪                                       |
|                                     | 脉络丛 | 脑脊液  |
| 5-HT <sub>3</sub> <sup>[5,10]</sup> | CNS | 调节其他神经介质的释放(如多巴胺, 乙酰胆碱, 肽, $\gamma$ -氨基丁酸) |
|                                     | 胃肠道 | 传播蠕动及疼痛, 收缩肠道平滑肌                           |
| 5-HT <sub>4</sub> <sup>[7,9]</sup>  | CNS | 记忆, 认知功能, 情感状态                             |
|                                     | 胃肠道 | 收缩结肠平滑肌、促动力、释放神经递质                         |
| 5-HT <sub>5</sub> <sup>[3]</sup>    | CNS | 调节情绪、学习、感官知觉、神经内分泌功能和记忆                    |
| 5-HT <sub>6</sub> <sup>[3]</sup>    | CNS | 调节情绪                                       |
| 5-HT <sub>7</sub> <sup>[8]</sup>    | CNS | 调节情绪                                       |
|                                     | 胃肠道 | 松弛胃肠道肌肉                                    |

5-HT: 5-羟色胺。

**2.1 胃食管反流病** 5-HT是重要的神经递质之一, 与胃肠道动力密切相关, 在胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)的发病机制中发挥重要作用, 食管平滑肌的应答主要通过受体通路和非受体通路介导, 其中受体通路包括乙酰胆碱和5-HT受体通路。Barth等<sup>[25]</sup>研究发现, 在芳香族氨基酸脱羧酶缺乏症的患儿中, 色氨酸生成5-HT受阻, 5-HT水平下降, 引起食管动力障碍, 从而参与了GERD的发病机制。Yang等<sup>[26]</sup>比较反流性食管炎和非糜烂性反流病患者的病变活检, 发现前者病变组织中的5-HT明显升高, 而2组的SERT mRNA及5-HT<sub>4</sub>受体表达明显下降, 说明5-HT的含量增多与炎症的产生相关, 5-HT<sub>4</sub>受体介导的信号通路异常, 导致了食管动力发生障碍。同时, Saegusa等<sup>[27]</sup>研究发现, 抑制5-HT<sub>4</sub>受体活性, 可以减弱食道下括约肌的收缩, 而引起反流。因此5-HT<sub>4</sub>受体激动剂对于质子泵抑制剂无效的

GERD患者可能是一个新的治疗方法, 而选择性的抑制5-HT受体, 可降低肠道的炎症反应, 对于GERD的治疗也存在意义。

**2.2 功能性消化不良** 功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)是一种常见的消化系统功能紊乱性疾病, 其发病机制至今仍未完全清楚, 可能与胃肠道动力障碍、内脏高敏感性、精神、社会、基因多态性等多种因素有关, 其症状的严重程度不是由胃肠病的病理生理因素决定的, 而是由精神心理因素所决定。有研究<sup>[28]</sup>发现SERT基因的启动子区(5-HTTLPR)的S等位基因可能与FD-餐后不适综合征亚型的发病以及FD患者伴随精神症状的发生有关, 目前FD基因多态性方面的研究尚少, 其与遗传的相关性也有待进一步的研究。

近年来, SSRIs开始在临床上应用, Korendovych等<sup>[29]</sup>利用SSRIs依他普仑治疗FD患者, 结果发现这些患者的消化不良症状明显

#### ■ 相关报道

Camilleri等认为5-HT信号系统对胃肠道疾病的作用已被广泛的研究, 然而其不良反应限制了很多5-HT受体靶向药物的应用, 例如SSRIs的使用, 使消化道出血的可能增加了两倍以上。提出了药物安全性的问题, 医生需要选择不良反应更小、更安全的治疗方案。



■ 创新盘点

5-HT与胃肠道疾病的关系是目前研究的一大热点,但很少有文章详细的归类介绍5-HT受体激动剂、拮抗剂及再摄取抑制剂与疾病的对应关系。本文阐述了5-HT信号系统与多种胃肠道疾病病理生理的关系,从而研究5-HT受体在胃肠道中的作用及其激动剂、拮抗剂及再摄取抑制剂的临床效用。

表 2 5-HT受体激动剂和拮抗剂的临床效用与胃肠道5-HT代谢紊乱的关系

| 亚型                                   | 机制                  | 药物   | 已知或潜在的临床应用                                    |
|--------------------------------------|---------------------|--|---|
| 5-HT <sub>1</sub> <sup>[13-16]</sup> | 激动剂                 | 丁螺环酮、舒马曲坦  | FD; IBS-C                                     |
|                                      | 拮抗剂                 | -  | FD; IBS-D; GERD                               |
| 5-HT <sub>2</sub> <sup>[13-16]</sup> | 激动剂                 | -  | 无   |
|                                      | 拮抗剂                 | 酮色林 <sup>[11]</sup>  | IBS-D(女性)                                     |
| 5-HT <sub>3</sub> <sup>[17]</sup>    | 激动剂                 | -  | GERD; IBS-C                                   |
|                                      | 拮抗剂 <sup>[18]</sup> | 阿洛司琼、昂丹司琼 <sup>[19]</sup> 、格拉司琼、帕罗诺司琼、雷莫司琼 <sup>[20]</sup>                   | IBS-D; FD; 夜间反流; 放化疗导致的恶心、呕吐; 术后呕吐; IBD       |
| 5-HT <sub>4</sub> <sup>[13-16]</sup> | 激动剂 <sup>[21]</sup> | 甲氧氯普胺、替加色罗、普芦卡必利 <sup>[22]</sup> 、西沙必利 <sup>[23]</sup> 、莫沙必利 <sup>[24]</sup> | GERD; IBS-C; FD; CC; 胃轻瘫; 复合型IBS( IBS-M); IBD |
|                                      | 拮抗剂                 | -  | -   |
| 5-HT <sub>7</sub> <sup>[13-16]</sup> | 激动剂                 | -  | 未应用于胃肠道疾病, 该受体可以松弛胃肠道肌肉, 因此具有治疗功能性胃肠病的潜在作用    |
|                                      | 拮抗剂                 | -  | -   |
| 选择性5-HT再摄取抑制剂 <sup>[13-16]</sup>     | -                   | 美利曲辛、舍曲林、帕罗西汀、氟伏沙明、氟西汀、依他普仑  | IBS; FD; 弥漫性食管痉挛; GERD                        |

5-HT: 5-羟色胺; FD: 功能性消化不良; IBS-C: 肠易激综合征-便秘型; IBS-D: 肠易激综合征-腹泻型; GERD: 胃食管反流病; IBD: 炎症性肠病; CC: 慢性便秘; IBS: 肠易激综合征; IBS-M: 肠易激综合征-混合型。

缓解,同时降低了其焦虑抑郁程度,提高了生活水平。但Bahuva等<sup>[30]</sup>发现,SSRIs的使用,使消化道出血的可能增加了两倍以上,SSRIs使用的安全性仍需进一步验证。Cheung等<sup>[31]</sup>选取54例FD患者与28名无症状健康人,在禁食一夜后,让受试者食用液体食物并进行<sup>13</sup>C-辛酸呼气试验,结果发现FD患者的基础及餐后血浆5-HT水平明显降低。增加血浆5-HT水平及其活性,是治疗FD的有效手段,在常规治疗基础上联合应用5-HT受体激动剂或SSRIs,是FD治疗的新思路。

2.3 肠易激综合征 肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是以腹痛、排便习惯和大便性状异常为主要症状,持续存在或间歇发作的常见的功能性胃肠病之一<sup>[32]</sup>。近来,人们对IBS的认识从单一的生物模式向生物-社会-心理-基因模式转变,就IBS发病机制来说5-HT信号系统异常是国内外研究的新热点。

Kerckhoffs等<sup>[33]</sup>研究表明,IBS患者的SERT和TPH-1 mRNA表达下降,5-HT再摄取减少,血浆5-HT水平增加,形成内脏高敏感性,与IBS发病相关。El-Salhy等<sup>[34]</sup>研究显示,长期精神刺激可引起脑肠轴功能紊乱,导致肠黏膜层EC数量增加,5-HT合成、释放增加,5-HT通过作用于肠道肌间神经丛和黏膜下神经丛表达的5-HT受体,使肠道敏感性增加。Cremon等<sup>[35]</sup>对IBS患者和健康对照者进行研究,IBS患者空腹血浆5-HT含量明显高于对照组,且与肥大细胞数量

和腹痛程度密切相关,说明5-HT释放增加可能通过激活黏膜免疫应答导致腹痛。内脏高敏感性是IBS的主要发病机制之一,高水平5-HT参与IBS内脏高敏感性的形成。Zhang等<sup>[36]</sup>发现菌群代谢产物丙酮可使血浆5-HT增加,抑制小肠对水的重吸收,引起腹泻、内脏高敏感性等,菌群结构紊乱会导致IBS的发生。肠道菌群的主要代谢产物之一短链脂肪酸可促进5-HT分泌<sup>[37]</sup>,增强结肠平滑肌收缩,加快结肠传输速度。便秘型IBS(constipation-predominant IBS, IBS-C)患者经益生菌治疗后,5-HT分泌增多,症状显著改善。抑制5-HT的合成及分泌,可以有效治疗腹泻型IBS,但对于便秘型IBS患者我们可以利用益生菌或SSRIs增高血浆5-HT水平,使便秘的症状得到改善。

同时也有越来越多的学者致力于基因组学的研究,Zhang等<sup>[38]</sup>利用聚合酶链式反应和限制性片段长度多态性分析等方法,通过免疫化学法研究中国女性腹泻型IBS(diarrhea-predominant IBS, IBS-D)患者结肠黏膜中微小RNA-510(miR-510)及5-HT<sub>3</sub>基因(serotonin receptor 3E gene, 5-HTR3E)的表达,结果发现IBS-D患者的miR-510及5-HTR3E表达增加,降低以上两者的表达,可能有助于IBS-D患者的治疗。Zhang等<sup>[39]</sup>利用Meta分析,分析3443例东亚地区IBS患者,发现5-HT转运体基因(serotonin transporter gene polymorphism, 5-HTTLPR)基因突变,可导致IBS-C。而Areeshi等<sup>[40]</sup>也利用Meta

分析,发现SERT基因SLC6A4与美洲及亚洲人群患IBS有关.目前虽有许多关于IBS基因方面的研究,但大多数是集中于少部分人群的研究,仍需进一步扩大样本含量,做更深入的探究.

**2.4 慢性便秘** 慢性便秘(chronic constipation, CC)是困扰很多人的临床常见病,CC与便秘型IBS有很大程度的症状重叠,很难鉴别,二者虽然都有5-HT改变,但其机制不同<sup>[41]</sup>.有研究<sup>[42]</sup>表明CC患者结肠黏膜活检的5-HT阳性细胞数量和染色强度均明显增加,且慢传输型便秘患者的血浆5-HT高水平的原因也很难解释.Li等<sup>[43]</sup>研究发现,高水平5-HT使结肠组织中孕酮受体表达升高,孕酮通过作用于SERT,使血浆中5-HT水平升高,引起无效的肠道平滑肌收缩,减少了粪便排出量,引起便秘.5-HT在CC发病机制中的作用,可能与脑肠轴、胃肠动力及肠分泌有关,5-HT是肠道重要的神经递质及旁分泌信号分子,在脑肠轴信息传递中扮演着重要的角色,脑肠轴异常是引起便秘的重要原因之一.5-HT及其受体参与调节胃肠道动力和分泌,调节肠内容物转运,5-HT信号系统异常与CC的发病有关.5-HT可以刺激肠道蠕动,其受体激动剂可以用于CC的治疗,普芦卡必利是一种高选择性、高亲和力的5-HT<sub>4</sub>受体激动剂,有较强的促蠕动作用.先前在美国进行的多中心III期临床试验,应用普芦卡必利12 wk,与安慰剂组比较,其完全自发排便明显升高,降低了便秘的严重程度并提高了生活质量<sup>[22]</sup>.高选择性、高亲和力的5-HT受体激动剂,为治疗慢性便秘提供了新选择.

**2.5 炎症性肠病** 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括两个病因不明、反复发作的慢性炎症,溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD).目前对IBD发病机制的研究主要集中于免疫学和遗传学方面,但也有研究表明,IBD的发病机制中存在功能性因素.Vivinus-Nébot等<sup>[44]</sup>用三硝基苯磺酸建立IBD动物模型时发现,5-HT信号系统可引起肠道动力异常,表现为肠道组织EC数量增加,5-HT利用率以及释放量增加,SERT表达下降.经治疗后内镜下黏膜未见异常的IBD患者中,仍有部分患者出现腹痛、便秘等类似于IBS的症状,这可能与肠道活动性炎症关系不大,却与肠道功能紊乱有关.在人体及动物IBD模型中5-HT信号系统的改变已

被证实<sup>[45]</sup>,5-HT分泌增加其炎症反应也增加,说明5-HT除了可引起肠道功能紊乱,还有促炎的作用,选择性的抑制肠道黏膜的5-HT水平,有治疗IBD的潜在可能.

**2.6 乳糜泻** 乳糜泻是一种免疫介导的胃肠道功能紊乱性疾病,主要与小肠吸收不良有关,小麦、大麦、裸麦中的谷蛋白激活异常的黏膜免疫应答而引起<sup>[46]</sup>.小肠隐窝增生及血浆5-HT增加也与乳糜泻有关.Di Sabatino等<sup>[47]</sup>发现难治性乳糜泻(refractory celiac disease, RCD)患者肠道黏膜中EC数量增加,5-HT分泌增加,TPH-1的表达也显著增加,单胺类神经递质在乳糜泻炎症应答过程中起到很重要的作用.Gross等<sup>[11]</sup>研究发现,缺乏SERT的小鼠或应用SSRIs的小鼠,其血浆5-HT水平增加,小肠绒毛增长,肠道隐窝增生,而产生了乳糜泻,进一步证实了血浆5-HT增加可导致乳糜泻的发生.也有研究认为<sup>[48]</sup>乳糜泻时促进了Th1细胞因子的产生,高浓度的肿瘤坏死因子- $\alpha$ 和干扰素- $\gamma$ 可以减少SERT的表达,从而减少5-HT在小肠细胞中吸收,增加了血浆5-HT水平.5-HT变化与乳糜泻的因果关系可待进一步研究.至今仍无治疗乳糜泻安全、有效的药物,我们需要进一步研究5-HT在乳糜泻发病机制中的作用,为乳糜泻的治疗提供方法及依据.

**2.7 憩室炎** 憩室炎是欧美地区的一种常见疾病,但其发病机制却鲜少了解.动力异常是其主要机制,而5-HT信号系统和代谢异常可能也起到很大的作用.结肠憩室是结肠壁局限性膨出的疝囊,而憩室炎是由结肠憩室发展而来<sup>[49]</sup>.Costedio等<sup>[50]</sup>研究发现,将无症状的憩室炎患者、有急性憩室炎病史的患者以及健康对照组相比,发现其唯一的区别是,有急性憩室炎病史患者的SERT表达下降,血浆5-HT水平增加,其炎症活动可能与5-HT信号有关.但近期也有研究<sup>[51]</sup>发现,憩室炎患者以及健康对照组结肠活检组织中5-HT的数量并没有区别.5-HT信号系统在憩室炎发病机制中的作用仍需更多的研究.

### 3 结论

5-HT信号系统在全身广泛分布,甚至连淋巴细胞也有分布,具有调节胃肠道运动和感觉、产生内脏高敏感性、参与免疫应答、促炎及改善精神心理状态等作用,参与多种胃肠道疾病

#### 应用要点

5-HT信号系统对于多种胃肠道疾病发生发展有重要作用,5-HT受体激动剂、拮抗剂及再摄取抑制剂对于胃肠道疾病治疗的重大意义,为胃肠道疾病的治疗提供了新选择,有良好的应用前景.

## ■ 名词解释

五羟色胺(5-HT): 又名血清素, 是一种吲哚衍生物, 分子式为  $C_{10}H_{12}N_2O$ , 普遍存在于动植物组织中, 特别在大脑皮层及神经突触内含量很高, 他也是一种抑制性神经递质。

的发生、发展。5-HT信号系统与胃肠道疾病的相互关系是非常复杂的, 5-HT可以促进肠道的蠕动, 5-HT缺乏与肠道动力障碍有关, 故应用5-HT受体激动剂或再摄取抑制剂, 可以缓解便秘, 或因胃肠道动力障碍所引起的反流、腹胀、呕吐、消化不良等不适。5-HT水平增高与炎症的产生相关, 故抑制5-HT受体, 可降低炎症程度, 5-HT受体拮抗剂可以用来治疗炎症相关胃肠道疾病。临床上5-HT受体激动剂、拮抗剂及SSRIs已被广泛运用到多种胃肠道疾病的治疗, 但5-HT信号系统在胃肠道疾病发病机制中的作用及因果关系仍需进一步探讨, 在今后的5-HT信号系统与胃肠道疾病的相关研究中, 更需要系统性地从这一环节入手, 更全面、透彻地了解5-HT信号系统在胃肠道疾病中的发病机制, 从而为临床预防、治疗及新药物的研发提供理论依据。

## 4 参考文献

- 1 Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology* 2016 Feb 19. [Epub ahead of print] [PMID: 27144617 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032]
- 2 Mawe GM, Hoffman JM. Serotonin signalling in the gut—functions, dysfunctions and therapeutic targets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 473-486 [PMID: 23797870 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.105]
- 3 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]
- 4 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 serotonin1A receptor in guinea pig and human intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013; 304: G855-G863 [PMID: 23518679 DOI: 10.1152/ajpgi.00421.2012]
- 5 Kato S. Role of serotonin 5-HT<sub>3</sub> receptors in intestinal inflammation. *Biol Pharm Bull* 2013; 36: 1406-1409 [PMID: 23995650]
- 6 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]
- 7 Tack J, Camilleri M, Chang L, Chey WD, Galligan JJ, Lacy BE, Müller-Lissner S, Quigley EM, Schuurkes J, De Maeyer JH, Stanghellini V. Systematic review: cardiovascular safety profile of 5-HT<sub>4</sub> agonists developed for gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 745-767 [PMID: 22356640 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05011.x]
- 8 Kim JJ, Khan WI. 5-HT<sub>7</sub> receptor signaling: improved therapeutic strategy in gut disorders.

- Front Behav Neurosci* 2014; 8: 396 [PMID: 25565996 DOI: 10.3389/fnbeh.2014.00396]
- 9 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]
- 10 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-HT<sub>3</sub> receptors and anti-ulcerogenic action via 5-HT<sub>4</sub> receptors. *Pharmacol Res* 2012; 66: 226-234 [PMID: 22699012 DOI: 10.1016/j.phrs.2012.06.002]
- 11 Gross ER, Gershon MD, Margolis KG, Gertsberg ZV, Li Z, Cowles RA. Neuronal serotonin regulates growth of the intestinal mucosa in mice. *Gastroenterology* 2012; 143: 408-417.e2 [PMID: 22609381 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.05.007]
- 12 Liu MT, Kuan YH, Wang J, Hen R, Gershon MD. 5-HT<sub>4</sub> receptor-mediated neuroprotection and neurogenesis in the enteric nervous system of adult mice. *J Neurosci* 2009; 29: 9683-9699 [PMID: 19657021 DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1145-09.2009]
- 13 Hasler WL. Serotonin and the GI tract. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11: 383-391 [PMID: 19765366 DOI: 10.1007/s11894-009-0058-7]
- 14 Jing F, Zhang J. Metabolic kinetics of 5-hydroxytryptamine and the research targets of functional gastrointestinal disorders. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 2642-2648 [PMID: 24916714 DOI: 10.1007/s10620-014-3244-x]
- 15 Manocha M, Khan WI. Serotonin and GI Disorders: An Update on Clinical and Experimental Studies. *Clin Transl Gastroenterol* 2012; 3: e13 [PMID: 23238212 DOI: 10.1038/ctg.2012.8]
- 16 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]
- 17 Walstab J, Rappold G, Niesler B. 5-HT<sub>3</sub>(3) receptors: role in disease and target of drugs. *Pharmacol Ther* 2010; 128: 146-169 [PMID: 20621123 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2010.07.001]
- 18 Moore NA, Sargent BJ, Manning DD, Guzzo PR. Partial agonism of 5-HT<sub>3</sub> receptors: a novel approach to the symptomatic treatment of IBS-D. *ACS Chem Neurosci* 2013; 4: 43-47 [PMID: 23342199 DOI: 10.1021/cn300166c]
- 19 Garsed K, Chernova J, Hastings M, Lam C, Marciani L, Singh G, Henry A, Hall I, Whorwell P, Spiller R. A randomised trial of ondansetron for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Gut* 2014; 63: 1617-1625 [PMID: 24334242 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305989]
- 20 Min YW, Rhee PL. The clinical potential of ramosetron in the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhea (IBS-D). *Therap Adv Gastroenterol* 2015; 8: 136-142 [PMID: 25949526 DOI: 10.1177/1756283X15572580]
- 21 Ford AC, Brandt LJ, Young C, Chey WD, Foxx-Orenstein AE, Moayyedi P. Efficacy of 5-HT<sub>3</sub>



- antagonists and 5-HT<sub>4</sub> agonists in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1831-1843; quiz 1844 [PMID: 19471254 DOI: 10.1038/ajg.2009.223]
- 22 Yiannakou Y, Piessevaux H, Bouchoucha M, Schiefke I, Filip R, Gabalec L, Dina I, Stephenson D, Kerstens R, Etherson K, Levine A. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of prucalopride in men with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 741-748 [PMID: 25869393 DOI: 10.1038/ajg.2015.115]
  - 23 Zacuto AC, Marks SL, Osborn J, Douthitt KL, Hollingshead KL, Hayashi K, Kapatkin AS, Pypendop BH, Belafsky PC. The influence of esomeprazole and cisapride on gastroesophageal reflux during anesthesia in dogs. *J Vet Intern Med* 2012; 26: 518-525 [PMID: 22489656 DOI: 10.1111/j.1939-1676.2012.00929.x]
  - 24 Liu Q, Feng CC, Wang EM, Yan XJ, Chen SL. Efficacy of mosapride plus proton pump inhibitors for treatment of gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 9111-9118 [PMID: 24379638 DOI: 10.3748/wjg.v19.i47.9111]
  - 25 Barth M, Serre V, Hubert L, Chaabouni Y, Bahi-Buisson N, Cadoudal M, Rabier D, Tich SN, Ribeiro M, Ricquier D, Munnich A, Bonneau D, de Lonlay P, Christa L. Kinetic analyses guide the therapeutic decision in a novel form of moderate aromatic Acid decarboxylase deficiency. *JIMD Rep* 2012; 3: 25-32 [PMID: 23430870 DOI: 10.1007/8904\_2011\_43]
  - 26 Yang L, Cai H, Tou J, Gu W, Shu X, Zhang T, Yang X, Shen Z, Jiang M. The role of the 5-hydroxytryptamine pathway in reflux-induced esophageal mucosal injury in rats. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 219 [PMID: 23092450 DOI: 10.1186/1477-7819-10-219]
  - 27 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 DOI: 10.1248/bpb.34.704]
  - 28 韩仙芝, 高峰, 赵立群. 功能性消化不良及其伴随精神症状与五羟色胺转运体基因多态性的关系. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 3599-3603
  - 29 Korendovych IV, Svintsits'kyi AS, Revenok KM, Maliarov SO. Psychopharmacological approach with the usage of selective serotonin reuptake inhibitors in functional dyspepsia treatment. *Lik Sprava* 2014; (11): 58-64 [PMID: 25528834]
  - 30 Bahuva R, Yee J, Gupta S, Atreja A. SSRI and the risk of gastrointestinal bleed: more than what meets the eye. *Am J Gastroenterol* 2015; 110: 346 [PMID: 25646912 DOI: 10.1038/ajg.2014.373]
  - 31 Cheung CK, Lee YY, Chan Y, Cheong PK, Law WT, Lee SF, Sung JJ, Chan FK, Wu JC. Decreased Basal and postprandial plasma serotonin levels in patients with functional dyspepsia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1125-1129 [PMID: 23591288 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.03.026]
  - 32 El-Salhy M. Irritable bowel syndrome: diagnosis and pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 5151-5163 [PMID: 23066308 DOI: 10.3748/wjg.v18.i37.5151]
  - 33 Kerckhoffs AP, ter Linde JJ, Akkermans LM, Samsom M. SERT and TPH-1 mRNA expression are reduced in irritable bowel syndrome patients regardless of visceral sensitivity state in large intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 302: G1053-G1060 [PMID: 22323131 DOI: 10.1152/ajpgi.00153.2011]
  - 34 El-Salhy M, Wendelbo I, Gundersen D. Serotonin and serotonin transporter in the rectum of patients with irritable bowel disease. *Mol Med Rep* 2013; 8: 451-455 [PMID: 23778763 DOI: 10.3892/mmr.2013.1525]
  - 35 Cremon C, Carini G, Wang B, Vasina V, Cogliandro RF, De Giorgio R, Stanghellini V, Grundy D, Tonini M, De Ponti F, Corinaldesi R, Barbara G. Intestinal serotonin release, sensory neuron activation, and abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1290-1298 [PMID: 21427712 DOI: 10.1038/ajg.2011.86]
  - 36 Zhang S, Jiao T, Chen Y, Gao N, Zhang L, Jiang M. Methylglyoxal induces systemic symptoms of irritable bowel syndrome. *PLoS One* 2014; 9: e105307 [PMID: 25157984 DOI: 10.1371/journal.pone.0105307]
  - 37 Almansa C, Agrawal A, Houghton LA. Intestinal microbiota, pathophysiology and translation to probiotic use in patients with irritable bowel syndrome. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 6: 383-398 [PMID: 22646259 DOI: 10.1586/egh.12.9]
  - 38 Zhang Y, Li Y, Hao Z, Li X, Bo P, Gong W. Association of the Serotonin Receptor 3E Gene as a Functional Variant in the MicroRNA-510 Target Site with Diarrhea Predominant Irritable Bowel Syndrome in Chinese Women. *J Neurogastroenterol Motil* 2016; 22: 272-281 [PMID: 26787495 DOI: 10.5056/jnm15138]
  - 39 Zhang ZF, Duan ZJ, Wang LX, Yang D, Zhao G, Zhang L. The serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and irritable bowel syndrome: a meta-analysis of 25 studies. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 23 [PMID: 24512255 DOI: 10.1186/1471-230X-14-23]
  - 40 Areeshi MY, Haque S, Panda AK, Mandal RK. A serotonin transporter gene (SLC6A4) polymorphism is associated with reduced risk of irritable bowel syndrome in American and Asian population: a meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e75567 [PMID: 24069428 DOI: 10.1371/journal.pone.0075567]
  - 41 Eswaran S, Guentner A, Chey WD. Emerging Pharmacologic Therapies for Constipation-predominant Irritable Bowel Syndrome and Chronic Constipation. *J Neurogastroenterol Motil* 2014; 20: 141-151 [PMID: 24840367 DOI: 10.5056/jnm.2014.20.2.141]
  - 42 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. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1173-1180 [PMID: 20010921 DOI: 10.1038/

## 同行评价

本文综述了5-HT系统在不同胃肠道疾病中的作用及其相关受体的临床应用, 让读者对5-HT系统广泛参与各种胃肠道疾病尤其为功能性胃肠病的病理生理有了初步的认识。文章思路清晰, 条理清楚, 论据充分, 能反映5-HT信号系统与胃肠道疾病的最新研究成果。

- ajg.2009.683]
- 43 Li CP, Ling C, Biancani P, Behar J. Effect of progesterone on colonic motility and fecal output in mice with diarrhea. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24: 392-e174 [PMID: 22284724 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01875.x]
- 44 Vivinus-Nébot M, Frin-Mathy G, Bziouche H, Dainese R, Bernard G, Anty R, Filippi J, Saint-Paul MC, Tulic MK, Verhasselt V, Hébuterne X, Piche T. Functional bowel symptoms in quiescent inflammatory bowel diseases: role of epithelial barrier disruption and low-grade inflammation. *Gut* 2014; 63: 744-752 [PMID: 23878165 DOI: 10.1136/gutjnl-2012-304066]
- 45 Levin AD, van den Brink GR. Selective inhibition of mucosal serotonin as treatment for IBD? *Gut* 2014; 63: 866-867 [PMID: 23868328 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305283]
- 46 Internal Clinical Guidelines Team (UK). Coeliac Disease: Recognition, Assessment and Management. London: National Institute for Health and Care, Excellence (UK): 2015
- 47 Di Sabatino A, Giuffrida P, Vanoli A, Luinetti O, Manca R, Biancheri P, Bergamaschi G, Alvisi C, Pasini A, Salvatore C, Biagi F, Solcia E, Corazza GR. Increase in neuroendocrine cells in the duodenal mucosa of patients with refractory celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 258-269 [PMID: 24394748 DOI: 10.1038/ajg.2013.426]
- 48 Margolis KG, Stevanovic K, Li Z, Yang QM, Oravec T, Zambrowicz B, Jhaveri KG, Diacou A, Gershon MD. Pharmacological reduction of mucosal but not neuronal serotonin opposes inflammation in mouse intestine. *Gut* 2014; 63: 928-937 [PMID: 23749550 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304901]
- 49 Elisei W, Tursi A. Recent advances in the treatment of colonic diverticular disease and prevention of acute diverticulitis. *Ann Gastroenterol* 2016; 29: 24-32 [PMID: 26752946]
- 50 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]
- 51 Jeyarajah S, Akbar N, Moorhead J, Haji A, Banerjee S, Papagrigoriadis S. A clinicopathological study of serotonin of sigmoid colon mucosa in association with chronic symptoms in uncomplicated diverticulosis. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27: 1597-1605 [PMID: 22744736 DOI: 10.1007/s00384-012-1515-6]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》外文字符标准

**本刊讯** 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标。静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig。s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为1/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P<sup>H</sup>, *H pylori*不能写成HP, T<sub>1/2</sub>不能写成tl/2或T<sub>1</sub>, V<sub>max</sub>不能Vmax, μ不写为英文u。需排斜体的外文字, 用斜体表示。如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种。如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn.var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数K; 一些统计学符号(如样本数n, 均数mean, 标准差SD, F检验, t检验和概率P, 相关系数r); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如N, O, P, S, d, l)如n-(normal, 正), N-(nitrogen, 氮), o-(ortho, 邻), O-(oxygen, 氧, 习惯不译), d-(dextro, 右旋), p-(para, 对), 例如n-butyl acetate(醋酸正丁酯), N-methylacetanilide(N-甲基乙酰苯胺), o-cresol(邻甲酚), 3-O-methyl-adrenaline(3-O-甲基肾上腺素), d-amphetamine(右旋苯丙胺), l-dopa(左旋多巴), p-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸)。拉丁字及缩写in vitro, in vivo, in situ; Ibid, et al, po, vs; 用外文字母代表的物理量, 如m(质量), V(体积), F(力), p(压力), W(功), v(速度), Q(热量), E(电场强度), S(面积), t(时间), z(酶活性, kat), t(摄氏温度, °C), D(吸收剂量, Gy), A(放射性活度, Bq), ρ(密度, 体积质量, g/L), c(浓度, mol/L), φ(体积分数, mL/L), w(质量分数, mg/g), b(质量摩尔浓度, mol/g), l(长度), b(宽度), h(高度), d(厚度), R(半径), D(直径), T<sub>max</sub>, C<sub>max</sub>, Vd, T<sub>1/2</sub> CI等。基因符号通常用小写斜体, 如ras, c-myc; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白。





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,  
CA 94588, USA  
Fax: +1-925-223-8242  
Telephone: +1-925-223-8243  
E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

