

抑郁症的胃肠道症状与 5-HT 系统关系研究进展

李 倩 张媛媛 刘 欢 孙 鹏 徐凯勇 李自发 魏 盛

摘 要 抑郁症的躯体化症状越来越受到重视,其中胃肠道症状最为多见。本文通过对抑郁症与胃肠道疾病之间的关系分析,结合现代研究结果,从 5-HT 信号通路、受体及转运体三方面,初步探索了 5-HT 系统在抑郁症胃肠道症状中的作用,以期揭示抑郁症胃肠道症状的机制,为临床医生结合抗抑郁诊治抑郁症的胃肠道症状提供理论支撑。

关键词 抑郁症 胃肠道症状 5-HT 抗抑郁

中图分类号 R3

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.12.043

抑郁症是以抑郁为主要症状的心境或情感障碍性疾病,具有高发生率、高复发率、高致残率、高自杀率、低治疗率等特点^[1]。抑郁症病因及发病机制尚不明确。临床抑郁症患者除了明显的情绪异常症状外,常伴有明显的恶心、反酸、腹痛、腹泻、腹胀、食欲不振等胃肠道症状^[2]。目前,对于抑郁症与胃肠道症状之间的机制尚未揭示,为进一步探索二者之间的关系,现对抑郁症的胃肠道症状及其与 5-HT 系统的关系进行如下综述。

一、抑郁症与胃肠道症状的关系

临床发现,抑郁症已严重威胁到患者的生活、工作以及社交等。抑郁症患者的躯体化症状往往会导致抑郁症状加重,甚至成为诱发患者自杀的直接原因。临床上,约有 50% 以上的抑郁症患者以躯体症状为主诉就诊。Mussell 等研究证实,高水平的抑郁及焦虑症患者存在胃肠道症状,如肠易激综合征、功能性消化不良、慢性肠炎等。抑郁症的炎症假说得到越来越多的证实,抑郁症常伴有明显的胃肠道炎症、心脑血管疾病等慢性炎症^[3]。加拿大杰弗里·迈耶研究小组最新发现,抑郁症患者大脑炎症的发生率较正常人高 30%,脑部炎症发生率与抑郁症严重程度呈正相关^[4]。

胃肠道的活动受自主神经支配,现代研究认为,胃肠道具有肠神经系统,能够独立于中枢神经系统之外,自主地完成复杂的蠕动、分泌反射。肠神经系统

除直接接受胃肠道内各种信号外,也受中枢神经(脑-肠轴)的调节,由此可见,在胃肠道的调节中,自主神经系统、肠神经系统和中枢神经系统都发挥着重要的作用^[5]。因此,内外环境的刺激导致机体情绪变化,即脑-肠轴功能紊乱的同时,也能够引起胃肠道等外周器官功能的改变。

有资料显示,临床抑郁症患者中,约 67% ~ 71% 患者出现食欲不振和便秘,而其他胃肠道症状发生率为 36% ~ 63%。当机体抑郁或恐惧时,胃肠道的消化和排空时间较正常人明显延长。抗抑郁药物可以有效治疗抑郁症躯体症状表现的肠易激综合征,这可能与胃肠道受到脑-肠轴的调节相关。另外实验研究发现,对抑郁症模型大鼠,海马定位微量注射 GLu 和 NMDA 受体阻断剂,能够分别降低和增大胃的收缩幅值。综上所述,应激引发抑郁,通常还伴有胃肠活动的改变和胃肠道疾病的发生。

Williams 等研究发现,临床胃肠疾病患者中,约有 60% 就诊时以精神症状特别是抑郁症状为主诉。舒必利做为苯甲酰胺类抗精神病药物,具有抗抑郁、镇吐、抗胆碱能作用,能够同时改善抑郁症及其胃肠道症状^[5]。研究表明,维生素 B、D 等胃肠道炎症的微生态制剂,可以减轻炎性刺激大脑应激,改善抑郁症状^[6]。由此推测,抑郁症等精神疾病的治疗药物或方式,能够改善胃肠道症状,提高胃肠道疾病的疗效。

王伯军通过对门诊诊断的胃肠疾病患者,予以抑郁症量表评分,最后得出结论,胃肠疾病的大部分患者都存在较高的情绪障碍发生率。有研究发现,结合抗抑郁药物治疗肠易激综合征,其疗效有所提高^[7]。抗抑郁药物联合抗消化不良药物治疗功能性胃肠病,3 个月后抑郁及胃肠症状明显改善^[8]。综上

基金项目:国家自然科学基金资助项目(面上项目)(81573854)

作者单位:250355 济南,山东中医药大学中医药经典理论教育部重点实验室(李倩、张媛媛、刘欢);250355 济南,山东中医药大学实验中心(孙鹏、徐凯勇、李自发、魏盛)

通讯作者:魏盛,博士,电子信箱:waysaint@163.com

所述,胃肠道疾病与抑郁症等精神疾病密切相关。

二、5-HT 系统在抑郁症胃肠道症状中的作用

抑郁症的发病机制尚不明确,目前主流的学说包括单胺学说、受体学说、免疫学说、神经内分泌学说等,其中受体学说中 5-HT 受体研究最多。与抑郁症发病密切相关受体主要包括 5-HT_{1A}R、5-HT₂R、5-HT₃R、5-HT₆R、5-HT₇R^[9]。

5-HT 作为中枢神经系统的重要神经递质,参与大脑的情绪调节。普遍认为抑郁症等精神疾病的发生与 5-HT 密切相关,5-HT 及亚型表达异常是导致抑郁症发病的重要因素。5-HT 作用的发挥,与 5-HT 能神经元及 5-HT 受体密切相关,Yatham 等研究表明,和正常人相比,抑郁症患者脑内 5-HT 受体数量偏低。选择性 5-HT 再摄取抑制剂(SSRIs)作为目前抗抑郁的主要药物,其抗抑郁作用的发挥主要是通过增加 5-HT 数量来实现,这也从侧面佐证了这一理论^[10]。

三、5-HT 信号通路与抑郁症胃肠道症状的关系

5-HT 作为外周神经系统的神经递质,广泛存在于胃肠道,通过结合 5-HT 特异性受体,调节胃肠活动,与胃肠道疾病密切相关。研究发现,抑郁症患者服用 5-HT 信号系统抗抑郁药的同时,胃肠道疾病得到一定程度的缓解^[11]。胃肠动力障碍时 5-HT 含量会降低,而增加 5-HT 含量可以明显改善胃肠功能^[12]。同时抑郁症诱发的脑-肠轴功能紊乱,能够促进胃肠道 5-HT 的分泌,增加肠蠕动。体外实验研究证实,5-HT 受体信号通路异常,使得食管平滑肌的松弛反应下降。因此,5-HT 信号通路与抑郁症伴随的胃肠症状可能存在密切联系。

四、5-HT 受体及亚型对胃肠道的调节作用

人体大约有 95% 的 5-HT 分布于胃肠道。存在于胃肠道的 5-HT 受体主要有 7 种,每种又分不同亚型,其中 5-HT₃R、5-HT₄R、5-HT₇R 为兴奋性受体,5-HT₁R、5-HT₂R 为抑制性受体,而对胃肠功能影响最大的是 5-HT₃R、5-HT₄R。胃肠道主要通过这 5 个受体调节胃肠动力、感觉和分泌活动。它们对胃肠道的主要作用包括参与胃肠道炎症、延长胃排空、调控胃肠道平滑肌运动、延长消化道移行性复合运动的周期等,这些均与胃肠道疾病发生密切相关。5-HT 主要通过结合受体,直接作用于平滑肌和神经元,参与胃肠道功能活动的调节,并发挥着重要作用。有关 5-HT 受体及其亚型对胃肠道调节的研究,近年来开展较多,其中与胃肠道关系最为密切、研究最

多的主要有 5-HT_{1A}R、5-HT_{1B}R、5-HT_{2A}R、5-HT_{2B}R、5-HT₃R、5-HT₄R、5-HT₇R。

5-HT₁R 是 5-HT_R 中最大的亚家族,其中与胃肠道关系最为密切的是 5-HT_{1A}R、5-HT_{1B}R,两者均分布于肠神经元中,其中 5-HT_{1A}R 在中枢神经元中也有一定的表达,都能够抑制肠平滑肌的收缩^[13]。Janssen 等予切除迷走神经的大鼠 5-HT_{1A}R 拮抗剂 WAY-100635,结果发现大鼠胃组织紧张状态得到缓解。

5-HT_{2A}R、5-HT_{2B}R 主要分布于肠肌层,肠黏膜和肠肌层胆碱能神经元也有部分 5-HT_{2A}R 分布,起到调节肠黏膜生长的作用,Fiorica 等发现摘除 5-HT_{2A}R 的大鼠肠肌层变薄、上皮细胞数量减少,并推测 5-HT_{2A}R 可能对维持肠道功能完整性起到一定作用。国内研究发现,与良性疾病相比,胃癌患者体内 5-HT_{2B}R 存在高表达现象^[14]。

5-HT₃R 主要存在于胃肠神经元,通过兴奋突触后电位,增加 5-HT 分泌,主要介导胃肠反射,调节胃肠道的感觉和分泌功能。Rajkumar 等^[15]研究发现,5-HT₃R 拮抗剂兼具抗焦虑和改善消化不良的作用。有研究发现,严重消化不良患者体内存在 5-HT_{3A}R 的等位基因,而该等位基因能够诱发情绪改变^[16]。

5-HT₄R 广泛分布于胃肠上皮细胞、胃肠平滑肌和胃肠肠神经元,通过直接作用于胃肠道平滑肌或者促进胆碱能神经系统释放神经递质,参与胃肠道平滑肌收缩运动,在胃肠道的动力和分泌中均发挥重要作用。胃食管反流病的病变部位 5-HT 含量明显增多,这被认为与 5-HT₄R 介导的信号通路异常、引发胃动力障碍和胃酸分泌增多致使黏膜受损有关^[17]。5-HT₄R 激动剂已被证实能够引起结肠近端收缩和远端松弛的运动改变,即介导胃肠道的蠕动反射。

5-HT₇R 除在中枢神经系统有广泛表达外,主要分布于胃肠道平滑肌和肠神经元,具有松弛平滑肌的作用,也有研究认为 5-HT₇R 对胃肠蠕动存在一定的抑制作用。5-HT₇R 在结肠移行性复合运动起到一定调节作用。肠易激综合征的发生被认为与大脑和结肠 5-HT₇R 数量的增加与有关。

五、5-HT 转运体对胃肠道的调节作用

5-HT 转运体在多种精神障碍中发挥重要作用,研究发现抑郁症、强迫症等精神疾病患者脑内 5-HT 转运体结合位点减少。5-HT 转运体跨膜转运蛋白(SERT)广泛分布在肠道上皮,主要由肠嗜铬细胞分

泌,具有灭活 5-HT 的作用。5-HT 作为信号分子,和其他神经递质一样,在发挥生理作用后需要被不断灭活,避免受体脱敏和器官毒性的发生,体外实验研究中发现,过量的 5-HT 能够引发小鼠过敏性休克。5-HT 因其生理特性不能穿过细胞膜进行细胞内灭活,因此其灭活过程需要依赖载体转运,除肠黏膜上皮细胞分泌 5-HT 转运体外,5-HT 能神经元也可以进行一定的 5-HT 转运体表达。研究表明,药物阻断导致小鼠体内 SERT 低表达,使胃肠动力和敏感度发生改变。综上,5-HT 对胃肠道的调节依赖于 SERT 转运,SERT 的主要作用是调节肠道 5-HT 的含量变化,另外也有研究表明 SERT 对 5-HT 受体起到激活和脱敏的作用^[18]。

SERT 的表达与精神及胃肠道状态密切相关^[19]。Chen 等通过实验发现,敲除 SERT 基因的大鼠出现了便秘、腹泻及两者交替的症状。元静^[20]研究发现,5-HT 转运体 SLC6A4 转录活力低、基因低表达,5-HT 的再摄取能力下降,肠道内 5-HT 不能够被及时灭活而堆积,导致肠蠕动增强发生腹泻,引发肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)。目前以 5-HT 为作用靶点研发 IBS 等胃肠道疾病的新药成为热点,抗抑郁药物逐渐成为治疗 IBS 的新型用药^[21]。

5-HT 作为人体内重要的神经递质,对中枢神经系统和周围神经系统都有一定的调节作用。大量临床资料证实,抑郁症患者服用 SSRIs,抑郁情绪及伴随的腹痛、腹泻等胃肠道症状均得到改善。系统对胃肠道的调节作用,得到越来越多的验证。对 5-HT 系统的研究不断深入,以 5-HT 为作用靶点的相关药物研发已经成为热点。然而有关抑郁症胃肠道症状的机制,及其与 5-HT 系统的内在联系,目前尚未明确,需要进一步的探索。

参考文献

- Gibson TB, Jing Y, Smith CG, *et al.* Cost burden of treatment resistance in patients with depression[J]. *Am J Managed Care*, 2010, 16(5): 370-377
- 滕金艳. 不同电针对抑郁症胃肠道躯体症状的临床观察及实验研究[D]. 北京:北京中医药大学,2013
- Baune BT, Dannlowski U, Domschke K, *et al.* The interleukin 1 beta (IL1B) gene is associated with failure to achieve remission and impaired emotion processing in major depression[J]. *Biol Psychiat*,

- 2010, 67(6): 543-549
- Kenk M, Selvanathan T, Rao N, *et al.* Imaging neuroinflammation in gray and white matter in schizophrenia: an in-vivo PET study with [18F]-FEPPA[J]. *Schizophrenia Bulletin*, 2015, 41(1): 85-93
- 王培升, 刘义, 孙树华, 等. 抑郁症患者存在胃肠道症状的原因分析及应对策略[J]. *中外医疗*, 2013, 12: 191-192
- Fehér J, Kovács I, Balacco Gabrieli C. Role of gastrointestinal inflammations in the development and treatment of depression[J]. *Orv Hetil*, 2011, 152(37): 1477-1485
- 朱梅, 董涛, 王亚萍. 抗抑郁药物在治疗肠易激综合征中的应用[J]. *陕西医学杂志*, 2014, 8: 1085-1087
- 王晓民, 宁翠霞, 员晓辉, 等. 功能性胃肠疾病与抑郁症的关系及治疗[J]. *中国医药导报*, 2012, 9(16): 32-34
- 杨敏, 康洪钧, 戴晓畅. 抑郁症的发病机制与治疗进展[J]. *四川生理科学杂志*, 2015, 37(3): 146-150
- 张彦峰, 孙红日, 朱晨娇. 抑郁症治疗药物及临床应用进展[J]. *医学信息: 中旬刊*, 2010, 5(11): 3159-3161
- 曹吉云. 帕罗西汀治疗肠易激综合征抑郁症的临床分析[J]. *亚太传统医药*, 2010, 6(7): 61-62
- 谢英. 中药促胃肠动力抗抑郁假说的提出与验证[D]. 长沙:中南大学, 2012
- Sveshnikov DS, Torshin VI, Smirnov VM, *et al.* The significance of different 5-HT-receptors in regulation of gastrointestinal motility[J]. *Patol Fiziol Eksp Ter*, 2014, 3: 45-51
- 周航宇. 5-羟色胺 2B 受体在胃癌中表达及临床意义[D]. 泸州医学院, 2014
- Rajkumar R, Mahesh R. Review: the auspicious role of the 5-HT₃ receptor in depression: a probable neuronal target? [J]. *JP psychopharmacol*, 2010, 24(4): 455-469
- Mujakovic S, ter Linde JJM, de Wit NJ, *et al.* Serotonin receptor 3A polymorphism c.-42C>T is associated with severe dyspepsia[J]. *BMC Med Genetics*, 2011, 12(1): 1
- Yang L, Cai H, Tou J, *et al.* The role of the 5-hydroxytryptamine pathway in reflux-induced esophageal mucosal injury in rats[J]. *World J Surg Oncol*, 2012, 10(1): 1
- Bertrand PP, Bertrand RL. Serotonin release and uptake in the gastrointestinal tract[J]. *Auton Neurosci*, 2010, 153(1): 47-57
- 杨晨玉, 韩亚楠, 王子旭, 等. 5-HT 转运体/受体在肠道疾病发生中的作用研究进展[J]. *神经解剖学杂志*, 2014, 30(6): 720-724
- 元静. 5-羟色胺转运体 SLC6A4 基因多态性与肠易激综合征的关联研究[D]. 云南:昆明医科大学, 2013
- 赵鑫鑫, 黄文龙, 钱海, 等. 肠易激综合征治疗药物的研究进展[J]. *中国药科大学学报*, 2011, 42(2): 182-188

(收稿日期:2016-04-19)

(修回日期:2016-04-19)