

脑内 5-羟色胺的生理特点及检测途径

杨先荣¹, 宋晓攀¹, 曾成碧¹, 杨先梅^{2*}

(1. 攀枝花市中心医院, 四川 攀枝花 617000;

2. 绵阳市第三人民医院, 四川 绵阳 621000

* 通信作者: 杨先梅, E-mail: yangxianmei85@163.com)

【摘要】 5-羟色胺(5-HT)是神经精神相关领域的研究热点和难点,本文阐述了其生理特点,并对脑内5-HT的检测途径进行了分析和综述,以利于相关临床研究参考。

【关键词】 5-羟色胺;生理特点;检测途径

中图分类号:R749

文献标识码:B

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2017.02.024

Physiological characteristics and detecting methods of 5-HT in brain

Yang Xianrong¹, Song Xiaopan¹, Zeng Chengbi¹, Yang Xianmei^{2*}

(1. The Central Hospital of Panzhihua, Panzhihua 617000, China;

2. The Third Hospital of Mianyang, Mianyang 621000, China

* Correspondent author: Yang Xianmei, E-mail: yangxianmei85@163.com)

【Abstract】 5-HT is a hot and difficult topic in the area of neuropsychiatry. This article described physiological characteristics of 5-HT, meanwhile analyzed and reviewed the detecting methods of inner brain 5-HT to facilitate the relevant clinical research reference.

【Keywords】 5-HT; Physiological characteristics; Detect method

5-羟色胺(5-HT)又名血清素(serotonin),是一种吲哚衍生物,最早在血清中被发现,是一种强血管收缩剂和平滑肌收缩刺激剂,能促进血管平滑肌细胞的增生、迁移,参与血压的调节,活化血小板,诱导血小板的聚集,刺激有丝分裂的发生,活化T、B、NK和吞噬细胞。因5-HT参与多种中枢神经系统功能活动,特别是情绪的调节过程^[1],成为脑科学研究的热点,然而外周组织中5-HT相关研究相对少,迄今仍有许多问题待解答。本文通过检索近年来国内外相关文献,回顾5-HT的生理学特点,总结脑内5-HT的检测途径,以利于找寻更好的切入点,进一步研究5-HT的功能,助力临床工作的开展。

1 5-HT的生理特点

1.1 5-HT的合成、分布与释放

5-HT合成的前体是色氨酸(TP),TP是一种人体必需氨基酸,必须从食物蛋白中获得。TP经色氨酸羟化酶(TPH)转化为5-羟色氨酸(5-TPH),再经5-TPH脱羧酶脱羧成为5-HT。外周血中TP以游离和结合两种形式存在。其中80%~90%与血浆蛋白结合,不能穿透血脑屏障;10%~20%为游离形式,与血液中的中分子支链氨基酸竞争性穿过血脑屏障。血浆中的5-HT不能通过血脑屏障,那么中枢神经系统中的5-HT只能在脑内进行合成。

血液中的TP需先经载体转运穿过血脑屏障进入脑内,再通过细胞膜进入5-HT能神经元内,经TPH转化为5-TPH,再经5-TPH脱羧酶脱羧成为5-HT,脑内5-HT储存于5-HT能神经末梢囊泡里。人体内约99%的5-HT存在于外周组织中,其中约90%由肠嗜铬细胞合成与储存,8%~9%的5-HT释放、弥散到血液,并被血小板摄取储存于致密体中,还有少量分布在各种组织的肥大细胞中,仅1%左右存在于中枢神经细胞内^[1]。

外周组织中,当肠道受到刺激后,可使肠嗜铬细胞释放5-HT,并与分布于肠道神经元、肠平滑肌细胞和嗜铬细胞的受体结合,参与肠道运动、内脏感觉及上皮分泌等多种生理过程^[2]。中枢神经系统中5-HT能神经接收到信号刺激后,末梢囊泡释放5-HT进入突触间隙,与受体结合又迅速解离,大部分通过5-HT泵被突触前末梢再摄取。低浓度时,部分5-HT被5-HT神经末梢所摄取,大部分进入囊泡贮存,小部分被降解;高浓度时,其他神经末梢也能摄取5-HT,小部分被降解。因而5-HT在突触间隙的消除过程主要包括再摄取和酶解失活两种方式。

1.2 5-HT合成与释放的调节

1.2.1 TP的含量影响5-HT的浓度

长时间运动交感神经兴奋、脂肪分解加速可使

外周支链氨基酸浓度降低、血液中游离脂肪酸增多,游离脂肪酸与 TP 竞争血浆蛋白结合位点,可使一部分结合型 TP 转为游离型,血液中游离 TP 与其他支链氨基酸比率升高也会提高 TP 入脑的速度^[3]。

1.2.2 5-HT 的合成是反馈式的自我调节

神经元突触前 5-HT 受体是自身受体,监测 5-HT 的出现,抑制进一步的释放,并终止 5-HT 神经元冲动下传。当轴突终端的突触前 5-HT_{1B/D} 自身受体发现突触间隙存在 5-HT 时,就能与其结合,抑制 5-HT 的释放。5-HT_{1A} 受体是位于神经元胞体和树突的自身受体,当其与 5-HT 结合后,导致 5-HT 神经冲动关闭。当脑内 5-HT 更新率增加,对 5-HT 的需求量增大时,5-HT 合成加速;当脑内 5-HT 含量增加时,合成速度减慢。另外,5-HT 的合成还受神经冲动等因素的影响,神经冲动的到来可以增加 TPH 的活性而加速 5-HT 的合成。

1.2.3 去甲肾上腺素(NE)对 5-HT 释放的双向调节

NE 可通过作用于神经元轴突末端的 α_2 受体来对 5-HT 的释放进行负反馈抑制,也可以同作用于胞体和树突区域里的 α_1 受体对 5-HT 的释放进行正反馈调节作用,取决于与轴突末端的 α_2 受体结合占优势还是与胞体树突上的 α_1 受体结合占优势。当位于 5-HT 能神经元轴突末端的 α_2 受体没有被 NE 占领时,5-HT 从神经元中释放出来;当 α_2 受体与 NE 结合时,分子通道被关闭,从而阻止 5-HT 的释放。 α_1 肾上腺素能受体位于 5-HT 能神经元胞体和树突区域,当该受体没有被 NE 占领时,5-HT 从神经元中分泌出来;当 α_1 受体与 NE 结合时,将刺激 5-HT 能神经元释放 5-HT 的增加^[4]。

2 5-HT 受体的分类与功能

5-HT 受体家族分为 5-HT₁ 受体家族、5-HT₂ 受体家族、5-HT₃ 受体、5-HT₄ 受体、5-HT₅ 受体、5-HT₆ 受体、5-HT₇ 受体 7 大类,包括天然受体和重组受体^[4-7]。5-HT 通过与特异的 5-HT 受体结合,实现复杂的生物学特性。其中 5-HT 细胞体上的 5-HT_{1A} 自身受体对 5-HT 能神经元有抑制作用,可减少中缝神经元的激活及 5-HT 的释放;突触后 5-HT_{1A} 受体抑制皮质锥体神经元,调节激素水平、认知、焦虑和抑郁;选择性 5-HT_{1A} 受体

激动剂具有抗焦虑和抗抑郁作用,可能具有抗攻击性行为 and 抗成瘾效应。5-HT_{1B} 受体为突触前自身受体,调节 5-HT 的合成与释放;可能与酒精的敏感性和其伴发的行为冲动有关;其激动剂能导致焦虑样行为增加。5-HT_{2A} 受体兴奋皮质锥体神经元,增加谷氨酸(Glu)的释放,抑制多巴胺(DA)释放,对睡眠及幻觉具有调节作用;刺激啮齿类动物的该受体引起甩头,介导致幻的作用,其拮抗剂被证实有抗焦虑的作用。5-HT_{2B} 受体调节 DA 和 NE 释放,在肥胖、情绪和认知方面具有一定调节作用;刺激啮齿动物该受体引起中度焦虑,减少理毛行为。

3 脑内 5-HT 检测途径

3.1 脑涨落图(EFG)5-HT 检测

大脑活动时,脑内神经递质与对应的受体结合产生突触后电位,大量神经元同步发生突触后电位的总和形成脑电波^[8-9]。超慢波(S 系统)是从脑电波中分离出,梅磊^[10]认为其信息与脑活动密切相关的代表神经递质浓度变化的化学振荡的周期范围一致,且存在化学振荡通向生物电振荡的实际途径,神经介质与突触后电位之间存在十分精确的定量关系。EFG 基于“脑电涨落理论”,是一种检测脑内多种神经递质功能的无创电生理技术,通过采集 10 min 的脑电信号,提取分析其中的超慢波,根据不同的对应关系,得到包括 5-HT、GABA、Glu、NE、DA、ACh 在内的多种神经递质功能的定量信息,分析各自或者共有的亢进、正常和低下率来了解其功能变化^[11]。不少研究显示,EFG 检测神经递质变化的有效性和可信度。徐建兰等^[12]通过比较 EFG 与高效液相色谱(HPLC)检测脑组织内神经递质浓度,发现二者检测结果高度相关,说明 EFG 检测值可以反映脑内神经递质浓度变化。陈卉等^[13-14]研究表明同一天中不同检测时间及第二天上午相同时间的 EFG 检测结果差异无统计学意义,认为其结果稳定可信。该检测方法因其无创、直接测量、方便、快捷等优点,近年来已初步用于脑梗死、帕金森、精神分裂症、抑郁症、老年痴呆等神经精神疾病的临床研究,但 EFG 检测值能否真实反映被检查者的神经递质功能、检测结果的稳定性以及影响因素是什么,尚待进一步研究。

3.2 脑组织 5-HT 检测

通过制作抑郁症、急慢性应激、攻击行为等不同

类型的动物模型,取出实验动物脑组织,分离不同的脑组织功能区,使用 HPLC 直接检测脑组织中 5-HT 及其代谢产物,达到研究中枢神经系统不同脑功能区的神经递质含量及功能的目的。这是目前脑组织神经生理研究中最广泛使用的方法。周建松等^[15]通过该方法研究显示,5-HT 耗竭大鼠应激时更容易产生抑郁和焦虑症状,并易导致学习、记忆等认知功能受损,对应激适应能力下降。突触后 5-HT_{1A} 的激活能够缓解 5-HT 耗竭及 5-HT 耗竭应激大鼠的焦虑和抑郁症状,促进对慢性应激的适应,但其对大鼠的学习记忆等认知功能无明显影响。

对脑组织中神经递质的检测方法包括放射免疫法、放射酶法、荧光光度法、色谱质谱串联法及高效液相-酶联免疫吸附试验法(HPLC-ELISA)、高效液相色谱-荧光检测法(HPLC-FLD)等。其中色谱法是利用混合物中各组分在两相中分配系数的不同,当流动相推动样品中的组分通过固定相时,在两相中进行连续反复多次分配,从而形成差速移动,达到分离的方法。根据流动相的状态可分为气相色谱法和液相色谱法。在液相色谱中,采用颗粒十分细的高效固定相并采用高压泵输送流动相,全部工作通过仪器来完成。这种色谱称为 HPLC,根据分离机制不同,HPLC 可分四大基础类型:分配色谱、吸附色谱、离子交换色谱和凝胶色谱,四者在应用时相互补充^[16]。HPLC 法是测定单胺类递质主要的方法之一,与气相色谱相比,它免去了进样前所做的衍生处理,它将分离、测定集于一体,配合荧光检测器或酶联免疫吸附试验的高灵敏度,是其他方法很难比拟的。该检测途径的优点是定位精准、结果准确度高,使得研究可更加深入细致。但缺点显而易见,从动物模型制作、取脑组织到实验室检测,对实验技术的要求较高,花费较大,且动物研究的结论在人类身上是否等同,还需进一步研究。

3.3 脑脊液 5-HT 含量检测

通过腰椎穿刺取受试者腰池脑脊液,多采用 HPLC 测定受试者脑脊液中 5-HT 的浓度。此检测途径在抑郁症、脑器质性合并抑郁症的患者研究中使用较多^[17]。候彩兰等^[18]对重性抑郁症患者脑脊液神经递质检测结果显示,有自杀行为和强烈自杀意念的患者 5-HT 含量低于无自杀意念者,王颖等^[19]对脑脊液单胺代谢产物水平的研究显示,脑

脊液 5-HT 水平低下既与抑郁症患者近期自杀行为有关,也可能是预测抑郁症患者远期自杀行为的有效指标。也有研究表明,经文拉法辛治疗后,随着抑郁症状的好转,脑脊液 5-HT 和 NE 含量均显著升高,且与 HAMD 评分减分率呈高度正相关^[20]。此途径可探索人类中枢神经系统 5-HT 含量;但由于血脑屏障的存在,脑脊液中神经递质检测能否准确反映脑内神经递质的情况,需要更多的研究加以说明。脑脊液检测无法实现脑区的定位研究,且脑脊液抽取过程是有创的,获取有一定的难度。

3.4 中枢 5-HT 的外周指标:外周血 5-HT 检测

抽取受试者静脉血,经抗凝、离心后,仍多使用 HPLC 对其中 5-HT 含量进行检测。青春期后,外周血中 5-HT 含量基本稳定,很少受到饮食、年龄或昼夜节律等因素的影响,是较少受干扰的间接指标^[21]。血液中的 5-HT 主要储存于血小板的致密颗粒中,游离于血浆中的 5-HT 较低;当血小板接受刺激大量释放 5-HT 时,血浆 5-HT 含量增高,引发一系列生理病理反应。研究中可选择血小板、血浆或血清进行 5-HT 浓度检测。需注意冰冻复苏后机采血小板计数变化不大,但平均体积和体积分布宽度增加,血小板制品血浆 5-HT 含量显著增高;不同诱导剂作用下,新鲜血小板释放 5-HT 的量均高于冰冻保存的血小板^[22]。

血小板与 5-HT 神经元在 5-HT 释放、5-HT 受体、5-HT 转运体编码及药理学特性等方面有许多共同特性,血小板常作为评价抑郁症中枢 5-HT 代谢和 5-HT 转运体功能的外周指标^[23]。Camacho 等^[24]在 20 世纪 70 年代提出血小板 5-HT_{2A} 受体是中枢神经元 5-HT_{2A} 受体的有效外周模型。血小板的致密体和神经元的突触囊泡均为储存单胺物质的亚细胞器;血小板膜表面也富有 α_2 受体、5-HT₂ 受体、5-HT 再摄取部位以及(3H)-丙咪嗪结合部位;血小板以与中枢神经元相似的机理摄取 5-HT;抗抑郁药物会使血小板 5-HT 的摄取能力降低;高浓度的钾离子不仅能促使突触体释放 5-HT,也能使血小板释放 5-HT;大剂量利血平会使血小板的单胺物质排空^[25]。5-HT 可能是一种血小板的激活剂,抑郁症患者的心血管疾病增加,且大量的研究均认为躯体疾病与抑郁症共病的患者血小板 5-HT 水平较高^[26],与正常对照组相比,5-HT 刺激

会引起抑郁症患者更加广泛的血小板聚集和更强烈的信号反应^[27-28]。但也有研究显示,抑郁症患者治疗前后血小板 5-HT 水平差异无统计学意义^[29],李霞等^[30]对血小板 5-HT 水平降低与中枢的关联性研究表明,抗抑郁药物治疗后血小板 5-HT 水平明显降低,血小板 5-HT 水平可作为抗抑郁药的服药依从性指标,但与脑组织 5-HT 水平不相关。

也有大量研究认为,血浆 5-HT 浓度与中枢 5-HT 浓度呈负相关^[21]。中枢 5-HT 系统功能不稳定是攻击行为的首要生物学特征,尤其是脑内 5-HT 功能低下是攻击行为的生物学基础^[31-32]。蒋少艾等^[33]将血浆 5-HT 水平与青年男性的暴力行为进行相关性研究,结果提示血浆 5-HT 浓度的升高导致攻击性增强,也有研究显示暴力犯罪的男性血清 5-HT 浓度低于正常对照组,女性暴力犯罪与正常对照组血清 5-HT 浓度差异无统计学意义^[34]。

4 小 结

5-HT 作为机体的一种重要神经递质,主要储存在肠嗜铬细胞、血小板的致密体以及脑内 5-HT 能神经末梢囊泡里,受到相应刺激后被释放出,与分布在不同部位的特异性受体结合产生多种生理和病理效应。目前对中枢神经系统 5-HT 进行研究时,多通过脑涨落图、脑组织、脑脊液、外周血 4 个途径,除脑涨落图为无创检测外,另外三类均多采用 HPLC 法进行 5-HT 含量检测。对于测量中枢 5-HT 含量而言,三者皆有利弊。脑组织检测的准确度最高,但难获取;脑脊液的获取亦有一定的难度,且因血脑屏障的影响,准确性受质疑;脑涨落图检测无创、方便,但干扰因素不明,结果是否准确尚存在争议。外周血的 5-HT 检测,虽然一些研究结果不一致,但它常被认为是反映中枢 5-HT 功能的外周指标,且外周血获取相对容易,值得进行更深入的研究。

参考文献

[1] Nordquist N, Oreland L. Serotonin, genetic variability, behaviour, and psychiatric disorders - a review[J]. Ups J Med Sci, 2010, 115(1): 2-10.

[2] 王静, 诸琦. 5-羟色胺受体及转运体在肠易激综合征发病机制中的作用[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2008, 28(8): 1051-1054.

[3] Chaouloff F. Effects of acute physical exercise on central serotonergic systems[J]. Med Sci Sports Exerc, 1997, 29(1): 58-62.

[4] Stahl SM. Stahl 精神药理学精要 神经科学基础与临床应用[M]. 司天梅, 黄继忠, 于欣, 译. 北京: 北京大学医学出版社, 2011: 413-416.

[5] Petrus JP. Diverse signalling by 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptors[J]. Biochem Pharmacol, 2000, 60(12): 1743-1750.

[6] Filip M, Bader M. Overview on 5-HT receptors and their role in physiology and pathology of the central nervous system[J]. Pharmacol Rep, 2009, 61(5): 761-777.

[7] 王海生, 孙德清. 神经精神系统临床药理学[M]. 北京: 化学工业出版社, 2010: 56-62.

[8] Nunez PL, Srinivasan R. A theoretical basis for standing and traveling brain waves measured with human EEG with implications for an integrated consciousness[J]. Clin Neurophysiol, 2006, 117(11): 2424-2435.

[9] 伍国锋, 张文渊. 脑电波产生的神经生理机制[J]. 临床脑电图学杂志, 2000, 9(3): 188-190.

[10] 梅磊. ET-脑功能研究新技术[M]. 北京: 国防工业出版社, 1995: 288-300.

[11] 郭田生. 脑涨落图的技术原理及临床研究应用[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2014, 41(2): 127-130.

[12] 徐建兰, 蔡青, 徐晓雪, 等. 大鼠脑内多巴胺水平与脑电 11mHz 超慢波谱系功率的相关性[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(13): 2510-2514.

[13] 陈卉, 庾青, 李勋, 等. 不同检测时间对脑涨落图仪结果的影响及其信度研究[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2015, 42(1): 26-28.

[14] 莫迪, 王叶芳, 杨曦, 等. 脑涨落图仪在精神分裂症患者中的重测信度分析[J]. 国际精神病学杂志, 2015, 42(6): 4-6.

[15] 周建松, 李凌江, 曹霞, 等. 5-羟色胺及其突触后 1A 受体对慢性应激大鼠情绪和认知的影响[J]. 中南大学学报(医学版), 2008, 33(4): 305-311.

[16] 王昕. 高效液相色谱研究进展[J]. 光明中医, 2011, 26(1): 56-57.

[17] 王春喻, 谭利明, 蒋波. 脑脊液 5-羟色胺和多巴胺及其代谢产物在病毒性脑炎和精神分裂症鉴别诊断中的价值[J]. 临床神经病学杂志, 2007, 20(4): 268-270.

[18] 侯彩兰, 贾福军, 陈佐明, 等. 重性抑郁症患者脑脊液中 P 物质、神经肽 Y、5-羟色胺及去甲肾上腺素含量的研究[J]. 中华精神科杂志, 2005, 38(4): 198-201.

[19] 王颖, 侯钢, 张石宁, 等. 抑郁症患者脑脊液单胺代谢产物水平预测自杀的随访研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2008, 28(10): 1293-1295, 1308.

[20] 董占华, 冯春霞, 马玉凤, 等. 文拉法辛对抑郁症患者脑脊液 5-HT 和 NE 的影响及其与疗效的关系[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2006, 32(2): 150-151.

[21] Lande RG. Whole blood serotonin levels among pretrial murder defendants[J]. Journal of Psychiatry and Law, 2003, 31(3): 287-303.

- [22] 唐宗生,汪承亚,黄成垠,等. 冰冻保存对机采血小板释放 5-HT 的影响[J]. 临床输血与检验, 2008, 10(2): 133-136.
- [23] 房圆,李霞. 血小板 5-HT 作为抑郁症外周生物标记的研究进展[J]. 精神医学杂志, 2011, 24(6): 467-469.
- [24] Camacho A, Dimsdale JE. Platelets and psychiatry: lessons learned from old and new studies[J]. Psychosom Med, 2000, 62(3): 326-336.
- [25] Wurtman RJ. Genes, stress, and depression[J]. Metabolism, 2005, 54(Suppl 1): 16-19.
- [26] Ramamoorthy S, Shippenberg TS, Jayanthi LD. Regulation of monoamine transporters: role of transporter phosphorylation[J]. Pharmacol Ther, 2011, 129(2): 220-238.
- [27] Ziegelstein RC, Parakh K, Sakhuja A, et al. Platelet function in patients with major depression[J]. Intern Med J, 2009, 39(1): 38-43.
- [28] Shimbo D, Child J, Davidson K, et al. Exaggerated serotonin-mediated platelet reactivity as a possible link in depression and acute coronary syndromes[J]. Am J Cardiol, 2002, 89(3): 331-333.
- [29] Franke L, Schewe HJ, Muller B, et al. Serotonergic platelet variables in unmedicated patients suffering from major depression and healthy subjects: relationship between 5-HT content and 5-HT uptake[J]. Life Sci, 2000, 67(3): 301-305.
- [30] 李霞,房圆,肖世富,等. 血小板五羟色胺水平降低与中枢的关联性研究[C]. 中华医学会第十三次全国精神医学学术会议论文汇编, 2015: 118.
- [31] 周建松,王小平,李凌江. 五羟色胺系统与攻击行为[J]. 国际精神病学杂志, 2005, 32(3): 174-177.
- [32] Moore TM, Scarpa A, Raine A. A meta-analysis of serotonin metabolite 5-HIAA and antisocial behavior[J]. Aggressive Behav, 2002, 28(4): 299-316.
- [33] 蒋少艾,方冰,王小平,等. 青年男性暴力犯罪高危因素与血浆 5-HT 水平相关性研究[J]. 中国临床心理学杂志, 2006, 14(3): 250-251.
- [34] 陈建梅,况利. 外周血 5-HT 浓度对犯罪性质的影响[J]. 重庆医科大学学报, 2007, 32(2): 157-159, 181.

(收稿日期:2017-01-06)

(本文编辑:陈霞)