

## 5-HT<sub>2B</sub> 受体在不同亚型肠易激综合征模型大鼠发病中的作用

陈 燕,李正阳,杨 焱,林 琳,张红杰\*

(南京医科大学第一附属医院消化科,江苏 南京 210029)

**[摘要]** 目的:观察 5-HT<sub>2B</sub> 受体在不同亚型肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)模型大鼠中表达的差异。方法:45 只大鼠随机分为腹泻型 IBS 组(D-IBS 组)、便秘型 IBS 组(C-IBS 组)和对照组,每组 15 只。乙酸加束缚应激法制备 D-IBS 模型,冰水灌胃法制备 C-IBS 模型,对照组不予任何处理。从大鼠粪便湿重、含水量、结直肠扩张(CRD)刺激下腹外斜肌放电活动和结肠组织 HE 染色四个方面来评估造模是否成功。免疫组化法观察各组大鼠结肠组织中 5-HT<sub>2B</sub> 受体的分布差异;Western blot 法及逆转录 PCR 法检测各组大鼠结肠组织中 5-HT<sub>2B</sub> 受体表达的不同。结果:与对照组相比,D-IBS 组大鼠粪便湿重和含水量均明显增高( $P < 0.05$ ),而 C-IBS 组降低( $P < 0.05$ );模型组大鼠腹外斜肌放电幅值,在压力为 40、60 mmHg 的 CRD 刺激下,均较对照组明显增加,且 D-IBS 组高于 C-IBS 组( $P < 0.05$ );模型组结肠组织中均无炎症产生,从以上四方面可以看出造模成功。5-HT<sub>2B</sub> 受体主要分布在结肠肌间神经丛、纵肌层和黏膜层。D-IBS 组结肠组织中 5-HT<sub>2B</sub> 受体蛋白及 mRNA 表达量显著高于对照组( $P < 0.05$ ),而 C-IBS 组低于对照组( $P < 0.05$ )。结论:5-HT<sub>2B</sub> 受体可能参与了不同亚型 IBS 的发病。

**[关键词]** 肠易激综合征; 5-HT<sub>2B</sub> 受体; 结肠组织

**[中图分类号]** R574.4

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2012)05-609-07

## Effect of 5-HT<sub>2B</sub> receptor on the pathogenetic mechanism of irritable bowel syndrome subgroups in rat models

CHEN Yan, LI Zheng-yang, YANG Yan, LIN Lin, ZHANG Hong-jie\*

(Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the effect of changes in 5-HT<sub>2B</sub> receptor on the pathogenetic mechanism of irritable bowel syndrome (IBS) subgroups in rat models. **Methods:** Forty-five SD rats were divided into the D-IBS group, C-IBS group and control group. The D-IBS model was established in rats by intracolonic instillation of acetic acid and by restraint stress. The C-IBS model was established in rats by gastric instillation of 0-4°C cool water daily for 14 days. The control group was also made. Weight and water content of the feces expelled by the rats were calculated. Abdominal contractions induced by distension of a colonically inserted balloon (0-60 mmHg) were recorded in rats by implanting electrodes in the abdominal external oblique muscle. Histological analysis of colonic tissue was performed. The distributions of 5-HT<sub>2B</sub> receptor in colon tissues of the D-IBS, C-IBS and control groups were detected by immunohistochemistry. The expressions of 5-HT<sub>2B</sub> receptor protein and mRNA in colon tissues in the D-IBS, C-IBS and control group were detected by Western blot and reverse transcription PCR, respectively. **Results:** The wet weight and water content of the feces expelled by the rats in the C-IBS were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ), while those of the D-IBS group were higher than the control group ( $P < 0.05$ ). The amplitude of the abdominal muscle contraction was higher in the D-IBS group and C-IBS group compared with the control group when the balloon was distended at the pressure of 40 and 60 mmHg. The amplitude of the contraction in the D-IBS group was higher than the C-IBS group ( $P < 0.01$ ). Histological analysis of the colon showed no colonic inflammation in any group. These aspects suggested that IBS subgroups were successfully made. Immunohistochemistry demonstrated that the 5-HT<sub>2B</sub> receptor was mainly localized in the myenteric nerve plexus, longitudinal muscle and colon mucosa. Western blot and reverse transcription PCR analyses showed that the expressions of 5-HT<sub>2B</sub> receptor protein and mRNA in the D-IBS group were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ); however, the levels of 5-HT<sub>2B</sub> receptor protein and mRNA in the C-IBS group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The results indicate that 5-HT<sub>2B</sub> receptor plays a role in the pathogenetic

**[基金项目]** 江苏省兴卫工程重点人才项目(RC201163)

\*通讯作者, E-mail: hjzhang06@163.com

mechanism of the IBS subgroup.

[Key words] irritable bowel syndrome (IBS); 5-HT<sub>2B</sub> receptor; colon tissues

[Acta Univ Med Nanjing, 2012, 32(5): 609-615]

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种以腹痛或腹部不适、粪便性状及排便习惯改变为主的最常见的功能性肠病之一,世界范围内发病率为 10%~15%<sup>[1-3]</sup>。根据排便习惯,罗马 III 标准将 IBS 分为 4 型:腹泻型、便秘型、混合型和不定型<sup>[4-5]</sup>。目前其病因和发病机制尚不清楚,胃肠动力学异常和内脏感觉异常是 IBS 主要的病理生理学基础。

5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT),又名血清紧张素或血清素。哺乳动物体内 95%的 5-HT 来源于胃肠道<sup>[6]</sup>,而大部分 5-HT 受体分布于肠道<sup>[7]</sup>,5-HT 释放后和其多种受体结合产生调控肠道运动、感觉和分泌的作用。已有研究证实在人类结肠组织,5-HT 与 5-HT<sub>2B</sub> 受体结合发挥收缩结肠的作用<sup>[8]</sup>。Bassil 等<sup>[9]</sup>的研究表明,5-HT<sub>2B</sub> 受体参与了啮齿类动物的结肠运动和排便电生理,其选择性受体拮抗剂可以阻断这一作用。5-HT 信号系统参与了 IBS 的发病<sup>[8]</sup>,不同亚型 IBS 存在结肠动力的异常。那么,5-HT<sub>2B</sub> 受体在 IBS 各亚型结肠中分布是否有差异,而这种差异是否导致了 IBS 各型间结肠动力的不同,目前未见相关报道。本研究检测 5-HT<sub>2B</sub> 受体在不同亚型 IBS 模型大鼠中表达的差异,进而分析 5-HT<sub>2B</sub> 受体与不同亚型 IBS 形成的关系。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

#### 1.1.1 实验动物

45 只成年雄性 SD 大鼠,购自北京维通利华实验动物公司,体重 200~220 g,置于安静、温暖(18~20℃)、避免强光的环境中喂养,自由饮水、摄食。大鼠饲养和实验操作严格按实验动物饲养及操作规程进行。

#### 1.1.2 主要试剂

醋酸(上海晶美公司),5-HT<sub>2B</sub> 受体一抗(美国 BD 公司),TRIzol 试剂(美国 Invitrogen 公司),反转录酶(日本 TaKaRa 公司),引物(上海闪晶分子生物科技有限公司)。

#### 1.1.3 主要仪器

PowerLab 电生理记录分析仪(version 5, 美国 AD Instruments 公司),ML132 生物电放大器(Bio

Amp, 美国 AD Instruments 公司),PCR 仪(ABI Prism 7000, 美国 Applied Bio-systems 公司),凝胶成像仪(美国 Bio-Rad 公司)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 IBS 模型建立及组织标本留取

根据随机数字表将 45 只大鼠随机分为便秘型 IBS 组(C-IBS 组)、腹泻型 IBS 组(D-IBS 组)和对照组,每组 15 只。C-IBS 组:每只大鼠给予 0~4℃生理盐水 2 ml 灌胃,每天 1 次,连续 14 d。为消除生物节律的影响,上述实验均于上午 08:00 进行。D-IBS 组:实验第 8 天,实验前禁食 12 h,不禁水,大鼠吸入乙醚,轻度麻醉后经肛门插入连接注射器的硅胶管(距肛门 8 cm),灌入 4%的乙酸 1 ml,压迫肛门并将大鼠尾巴抬高 30 s,用 0.01 mol/L PBS 1 ml 冲洗结肠,缓慢拔出硅胶管。实验第 15 天行束缚应激,将大鼠置于一限制其肢体运动但不影响其呼吸的特制透明圆柱形筒内,3 h 后解除束缚将大鼠放回饲养笼中。对照组:不给予任何处理。实验第 15 天,收集 C-IBS 组、D-IBS 组与对照组束缚实验同时间段内大便,观察其性状<sup>[10]</sup>。实验第 25 天,禁食 12 h,0.3%戊巴比妥钠 1 ml/kg 腹腔注射麻醉大鼠,一侧颈动脉插管,取动脉血 1 ml 置于 EP 管中,结扎颈动脉。然后沿腹正中线剪开腹壁暴露肠道,沿直肠向上分离,取距肛门 8 cm 的结肠片段 5 cm,剪成 2 段用于 HE 染色、免疫组织化学、逆转录 PCR 和 Western blot。在生理盐水中漂洗干净后用纱布吸取多余水分,一段固定于 4%的甲醛中,4℃保存,另一段放进冻存管,-80℃保存备用。

#### 1.2.2 IBS 分型的判定标准

观察模型组大鼠大便性状,如果大便湿重和含水量均减少,与对照组相比有统计学差异,即可认定 C-IBS 造模成功;而大便性状、大便湿重和含水量均增多,与对照组相比有统计学差异,即可认定 D-IBS 造模成功<sup>[10]</sup>。

#### 1.2.3 大便湿重和含水量

将收集的每只大鼠 3 h 内的大便用电子天平称湿重,微波烘烤 8 min 后称干重,计算大便含水量,含水量=(湿重-干重)/湿重×100%。

#### 1.2.4 肠道敏感性评估

实验第 16 天,大鼠麻醉后将银制双极电极插入腹股沟韧带上方、距中线 1.5 cm 的一侧腹外斜肌上,电极游离端经皮下隧道置于颈后并固定。恢复 7 d 后即实验第 24 天测腹外斜肌肌电图。检测前 12 h 禁食,3 组大鼠用乙醚浅麻醉后,在肛门内置入外涂石蜡油的球囊,球囊末端距肛门 8 cm,将球囊末端用胶带缠在大鼠尾根部防止其滑出,并将其和血压计连接起来。将大鼠放在固定器中(5 cm × 5 cm × 18 cm),大鼠在固定器中可前后移动但不能左右移动,待大鼠苏醒并完全适应环境后 30 min 开始实验。按照从低到高的梯度注射空气,使球囊内压力分别达到 20、40、60 mmHg,每次扩张持续 20 s,重复 2 次,间歇 2 min。PowerLab 电生理记录分析仪和 ML132 生物电放大器记录在不同结直肠扩张(CRD)压力下(20 s 内)大鼠腹外斜肌的收缩幅值,高频滤过设置为 10 kHz,低频滤过为 1 kHz,电压 1 mV,肌电活动增高超过基线水平 100 μV 以上计为一次腹壁收缩活动<sup>[11]</sup>。实验流程图见图 1。

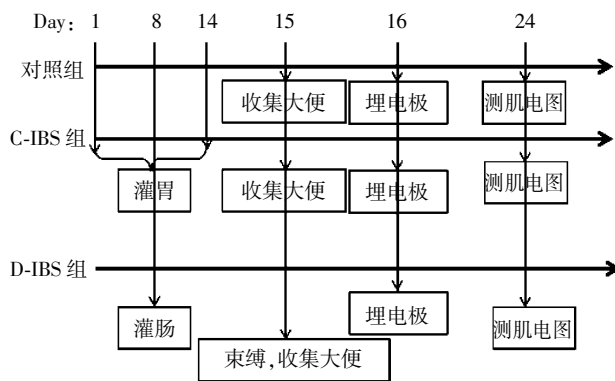


图 1 实验流程图

Figure 1 The flow chart of the experiment

### 1.2.5 结肠组织切片 HE 染色评估炎症

结肠组织固定于 4% 甲醛中,常规脱水、透明,石蜡包埋,切片(厚度为 3~5 μm)。HE 染色后,封片,显微镜下观察结肠组织学变化。

### 1.2.6 免疫组织化学法检测 5-HT<sub>2B</sub> 受体在肠道中分布

切片脱蜡、水化、抗原修复、加抗 5-HT<sub>2B</sub> 受体抗体(1:300)50 μl,4℃过夜,加生物素标记的二抗及链霉素抗生物素蛋白-过氧化物酶各 50 μl,室温孵育 15 min,DAB 显色、复染、脱水、封片。以 PBS 代替一抗作为阴性对照。采用 IPP(Image-Pro Plus)图像分析软件,每只大鼠结肠取 3 张切片,每张切片随机选取 5 个高倍视野(× 400)进行半定量分析,以平均吸光度值表示蛋白的相对表达量<sup>[12]</sup>。

### 1.2.7 Western blot 法检测结肠组织 5-HT<sub>2B</sub> 受体蛋白含量

结肠组织 5-HT<sub>2B</sub> 受体蛋白的分子量是 55 000,结肠组织 GAPDH 蛋白的分子量是 36 000,取 100 mg 结肠组织,匀浆后提取蛋白并定量,行 SDS-PAGE 电泳,蛋白上样量 40 μg/孔,恒压 120 V 电泳 80 min,恒流 250 mA 转膜 90 min,将蛋白转印至 PVDF 膜。5%脱脂奶粉室温封闭 1 h,加入稀释的 5-HT<sub>2B</sub> 受体抗体(1:400)和抗 GAPDH 抗体(1:4 000),4℃过夜。TBST 洗膜 10 min × 3 次,加入化学发光试剂至膜上 3 min,曝光、显影。成像分析系统处理数据,以 5-HT<sub>2B</sub> 受体的蛋白的灰度值与 GAPDH 蛋白的灰度值的比值作为 5-HT<sub>2B</sub> 受体蛋白的相对表达量。

### 1.2.8 逆转录 PCR 检测结肠组织 5-HT<sub>2B</sub> 受体 mRNA 表达

结肠组织 100 mg,用 TRIzol 试剂法提取组织中总 RNA,用逆转录酶将 RNA 逆转录成 cDNA,内参是 β-actin,其引物序列为 5'-TGGAGAAGAGCTAT-GAGCTGCCTG-3'(上游),5'-GTGCCACCAGACAGC-ACTGTGTTG-3'(下游),扩增产物为 201 bp,5-HT<sub>2B</sub> 受体引物序列为 5'-AGAACCAGGGGAATACAG-3'(上游),5'-GGGAAATGGCACAGAGAT-3'(下游),扩增产物 309 bp。取 6 μl PCR 产物,在 1.5%琼脂糖凝胶上电泳 30 min,凝胶成像仪下观察,以 5-HT<sub>2B</sub> 受体 mRNA 的条带积分吸光度值与 β-actin mRNA 条带吸光度值的比值作为 5-HT<sub>2B</sub> 受体 mRNA 的相对表达量<sup>[12]</sup>。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS13.0 统计软件处理,所用数据以均值 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,F 检验比较方差齐性并进行单因素方差分析(one-way ANOVA),应用 Bonferroni 法进行组间两两比较,P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同亚型 IBS 大鼠模型的建立

#### 2.1.1 大便性状及含水量改变

C-IBS 组大鼠的粪便呈球状,质地坚硬,D-IBS 组大鼠束缚应激期粪便外观多呈稀糊状,颜色较淡。粪便湿重在 C-IBS 组和 D-IBS 组分别为(1.29 ± 0.20) g 和(1.88 ± 0.26) g,与对照组(1.55 ± 0.16) g 比较,差异有统计学意义(P < 0.05,图 2);粪便含水量在 C-IBS 组和 D-IBS 组分别为(41.70 ± 2.47)%和(56.80 ± 3.69)%,与对照组(50.26 ± 2.60)%相比,差异有统计学意义(P 均 < 0.05,图 2)。

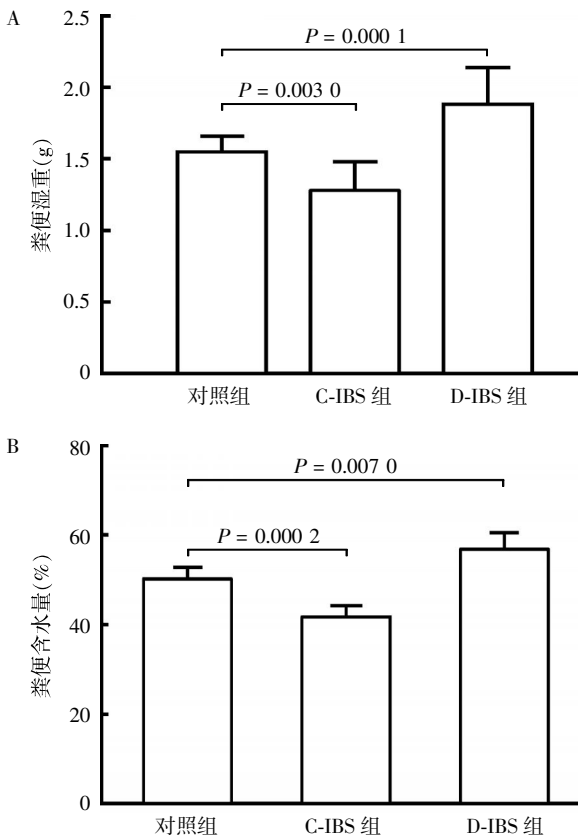
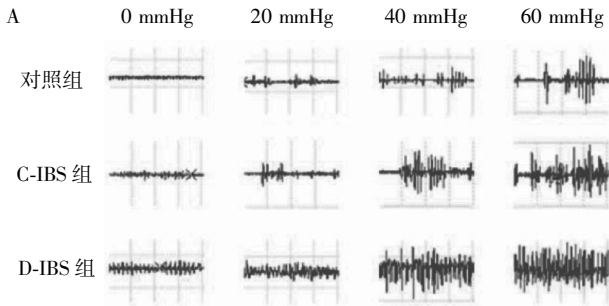


图 2 各组大鼠粪便湿重(A)和含水量(B)的变化(n = 15)  
Figure 2 Weight (A) and water content (B) of the feces in experimental IBS subtypes(n = 15)



2.1.2 腹外斜肌放电幅值的改变

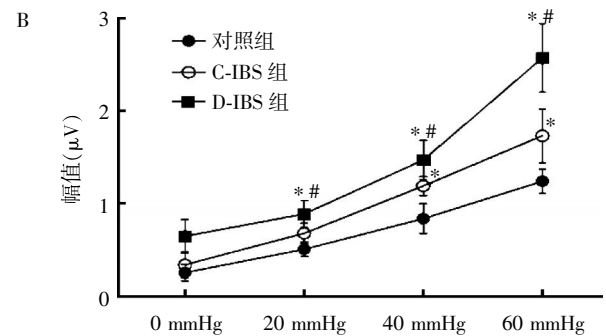
当球囊无扩张,即压力为 0 mmHg 时,各组大鼠腹外斜肌均可记录到很少量的放电活动,模型组和对照组大鼠腹外斜肌放电活动幅值差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。在 CRD 压力为 20、40、60 mmHg 下,D-IBS 组大鼠腹外斜肌放电幅值均明显高于对照组和 C-IBS 组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ,图 3);C-IBS 组大鼠腹外斜肌放电幅值在 CRD 压力为 40 mmHg 和 60 mmHg 的刺激时明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ,图 3)。

2.1.3 HE 染色

结肠组织切片 HE 染色显示各组大鼠均无明显炎症表现(图 4)。从以上几点可以看出,符合成模的标准,模型的制造是成功的。

2.2 免疫组织化学法检测 5-HT<sub>2B</sub> 受体在肠道中分布

5-HT<sub>2B</sub> 受体阳性表达颗粒呈棕黄或棕褐色。从图 5 中看出 5-HT<sub>2B</sub> 受体免疫反应阳性区主要在结肠肌间神经丛、纵肌和黏膜层,在环肌和黏膜下层也有少量表达,且在 D-IBS 组结肠分布的密度高于对照组和 C-IBS 组,C-IBS 组的结肠 5-HT<sub>2B</sub> 受体的分布密度低于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ,n = 10,图 5)。



A:各组大鼠典型肌电图;B:各组大鼠平均放电幅值。与对照组相比较,\* $P < 0.05$ ;与 C-IBS 组相比较,\* $P < 0.05$ ,n = 15。

图 3 不同 CRD 下各组大鼠腹外斜肌肌电活动的变化

Figure 3 Magnitude of visceromotor response to colorectal distension (CRD) in experimental IBS subtypes

2.3 结肠组织 5-HT<sub>2B</sub> 受体蛋白及其 mRNA 的表达

结肠组织 5-HT<sub>2B</sub> 受体蛋白表达量的相对灰度值在对照组、C-IBS 组和 D-IBS 组分别为:2.938 ± 0.760、2.528 ± 0.340、3.916 ± 0.610,与对照组相比,在 D-IBS 组结肠组织 5-HT<sub>2B</sub> 受体蛋白的相对表达量明显增高,而 C-IBS 组则明显下降,且 D-IBS 组结肠组织 5-HT<sub>2B</sub> 受体蛋白的相对表达量明显高于 C-IBS 组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ,n = 10,图 6)。结肠组织 5-HT<sub>2B</sub> 受体 mRNA 表达量的相对灰度值在

对照组、C-IBS 组和 D-IBS 组分别为 0.561 ± 0.038、0.414 ± 0.037、0.694 ± 0.14,相对表达量的趋势与蛋白水平基本一致(图 7)。

3 讨论

IBS 的病因和发病机制尚不完全清楚,已有研究显示,其发病可能与肠道动力异常、内脏感觉异常、激素水平变化、肠道感染及心理因素等有关。其中,胃肠动力学异常和内脏敏感性增高是 IBS 主要

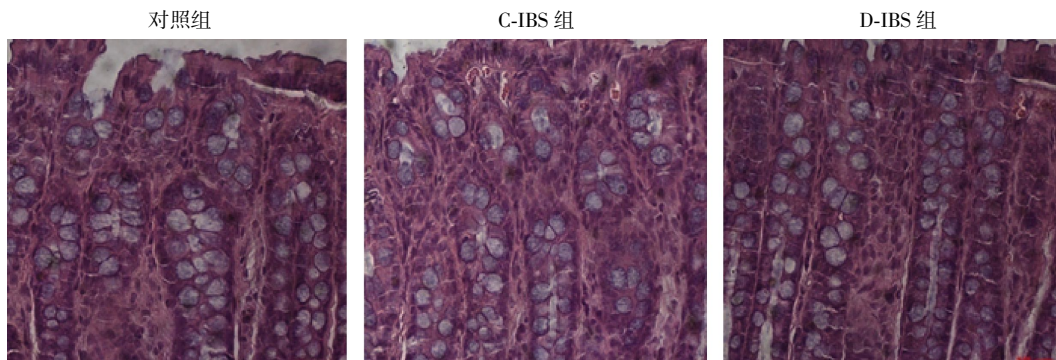
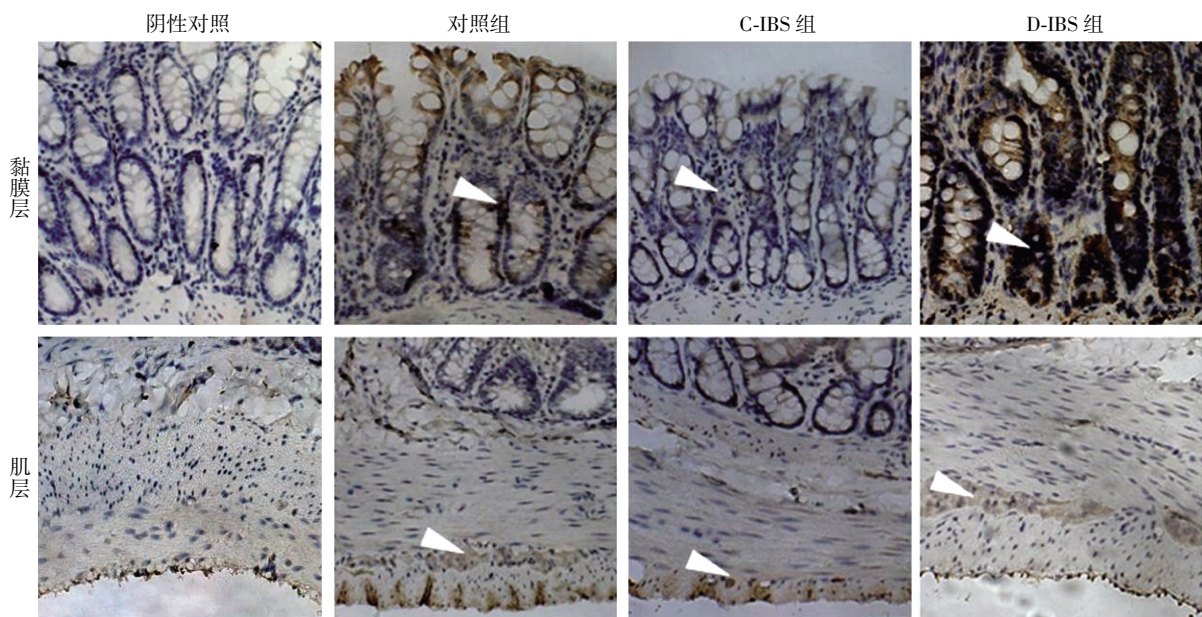


图 4 大鼠结肠组织 HE 染色(× 400)

Figure 4 The colon tissue for HE staining in the three groups (× 400)



箭头所指为阳性表达区(免疫组化,× 400)。

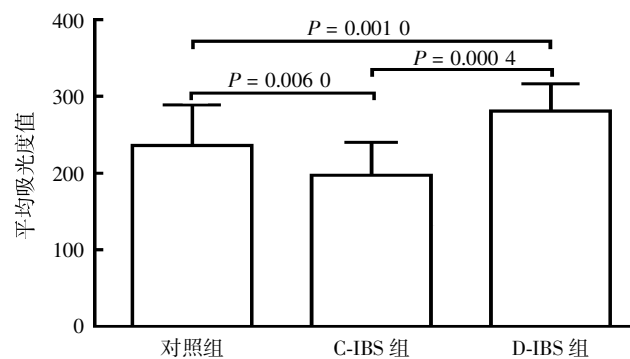


图 5 5-HT<sub>2B</sub>受体在模型组结肠组织的表达变化(n = 10)

Figure 5 Immunohistochemical assessment of 5-HT<sub>2B</sub> receptor expression in experimental IBS subtypes(n = 10)

的病理生理学基础<sup>[13-14]</sup>。

本研究采用乙酸灌肠加束缚应激和冰水灌胃的方法分别制造大鼠 D-IBS 和 C-IBS 模型。这两组大鼠的粪便湿重及含水量符合相应 IBS 亚型的临床

表现,二者结肠组织 HE 染色均没有见到炎症细胞,即无炎症性改变,这也符合 IBS 的特征。在进一步研究模型组大鼠 CRD 刺激下的腹外斜肌放电活动中,我们发现模型组大鼠的内脏敏感性高于对照组,这



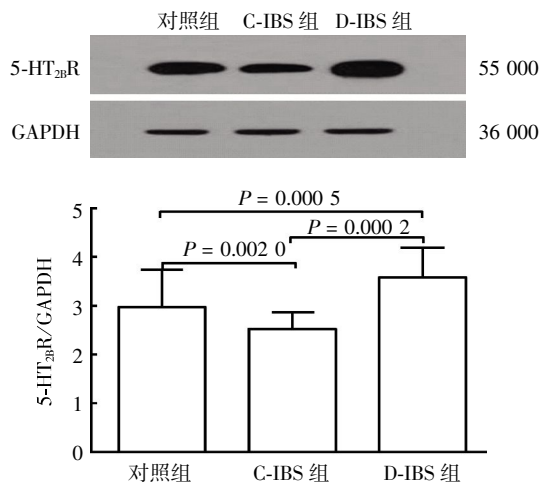


图 6 结肠组织 5-HT<sub>2B</sub> 受体在蛋白水平表达的变化 ( $n = 10$ )  
Figure 6 Expressions of 5-HT<sub>2B</sub> receptor protein in colon in experimental IBS subtypes ( $n = 10$ )

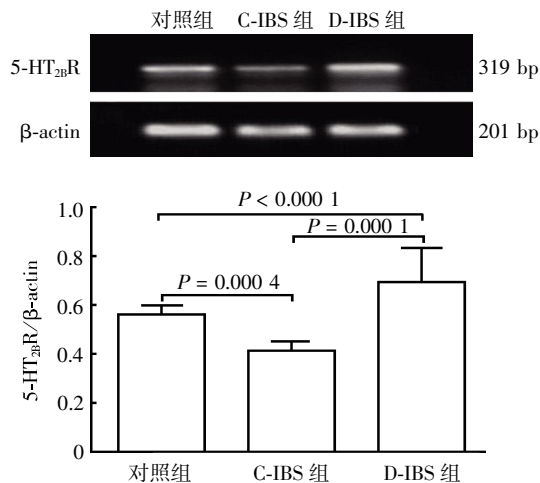


图 7 结肠组织 5-HT<sub>2B</sub> 受体在 mRNA 水平表达的变化 ( $n = 10$ )  
Figure 7 Expressions of 5-HT<sub>2B</sub> receptor mRNA in colon in experimental IBS subtypes ( $n = 10$ )

与 Bouin 等<sup>[15]</sup>的研究是一致的, D-IBS 组内脏敏感性是增高的, 与国内外文献报道相一致<sup>[16-17]</sup>。但是关于 C-IBS 的内脏敏感性报道不一, 有研究报道患者直肠感觉阈和痛阈均与正常人无显著差异<sup>[16]</sup>, 也有研究表明 C-IBS 患者直肠顺应性增高、肠道敏感性降低<sup>[18-19]</sup>。许多动物的研究报道 C-IBS 存在内脏高敏感性<sup>[10]</sup>, 与本研究在 C-IBS 组的结果一致。这些结论的不同可能与 C-IBS 患者(动物)排便时是否伴有明显的腹痛或不适有关, 以上均提示 C-IBS 患者存在内脏敏感性的改变, IBS 可能是一组病理生理机制不尽相同的异质性疾病。因此, 这两种 IBS 的动物模型可以模仿 IBS 患者的临床特征, 帮助我们对其发病机制做进一步的研究。

5-HT<sub>2B</sub> 受体是一种 G 蛋白偶联受体<sup>[20]</sup>。Borman

等<sup>[8]</sup>在人类结肠的研究表明, 5-HT<sub>2B</sub> 受体主要分布在结肠纵、肌环肌和肌间神经丛。本研究免疫组化结果显示 5-HT<sub>2B</sub> 受体免疫反应阳性区域主要分布在结肠肌间神经丛、纵肌和黏膜层, 与上述研究结果基本一致。从免疫组化的结果来看, 结肠 5-HT<sub>2B</sub> 受体主要表达于肌间神经丛和结肠平滑肌上, 这样的分布提示, 平滑肌的收缩可能通过激活运动神经元上的受体后引起, 或者可能通过直接兴奋平滑肌引起, 也可能通过二者共同引起平滑肌收缩反应。已经有在人类和大鼠的研究报道, 平滑肌的收缩是通过激活 5-HT<sub>2B</sub> 受体直接兴奋平滑肌引起的<sup>[21]</sup>。而在 Bassil 等<sup>[9]</sup>的一项研究中发现 5-HT<sub>2B</sub> 受体拮抗剂 RS-127445 是通过竞争肌间神经丛上的 5-HT<sub>2B</sub> 受体来抑制结肠的运动, 间接说明了结肠平滑肌的收缩是通过激活肌间神经元上的 5-HT<sub>2B</sub> 受体引起的, 是否通过二者共同起作用, 需要进一步的研究来证明。

Western blot 和逆转录 PCR 的结果进一步从蛋白和 mRNA 水平分析了 5-HT<sub>2B</sub> 受体在两个 IBS 模型组和对照组大鼠结肠组织中表达的差异。根据 Western blot 及逆转录 PCR 结果: D-IBS 组大鼠结肠组织中 5-HT<sub>2B</sub> 受体的表达上调, 明显高于对照组, 我们推测, 由于 D-IBS 组大鼠结肠组织中高表达的 5-HT<sub>2B</sub> 受体被激活时, 引起了结肠过多运动, 导致了大鼠稀便的形成; 而 C-IBS 组大鼠结肠组织中 5-HT<sub>2B</sub> 受体表达下调, 低于对照组, C-IBS 组大鼠结肠组织少量表达的 5-HT<sub>2B</sub> 受体被激活时, 结肠动力不足, 从而造成了大鼠的便秘。5-HT<sub>2B</sub> 受体在 IBS 不同亚型大鼠结肠组织中分布的不同, 导致了其不同的临床表现, 提示可能参与了 IBS 动力异常的发生。

本研究免疫组化结果还表明 5-HT<sub>2B</sub> 受体在结肠黏膜层也有表达, 这提示 5-HT<sub>2B</sub> 受体也可能参与了内脏的感觉通路, 近年来已有报道说明其选择性受体拮抗剂 RS-127445 可以降低大鼠的内脏高敏感性<sup>[21]</sup>, 提示 5-HT<sub>2B</sub> 受体可能也参与了 IBS 内脏高敏感性的发病, 值得进一步研究。

总之, 本研究结果说明 5-HT<sub>2B</sub> 受体在不同 IBS 亚型中表达不同, 表明 IBS 不同亚型的发病机制不同, 这些结果可以为临床 IBS 不同亚型的治疗提供一定基础。

#### [参考文献]

- [1] Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process[J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(5): 1377-1390
- [2] Clarke G, Quigley EM, Cryan JF, et al. Irritable bowel

- syndrome:towards biomarker identification [J]. Trends Mol Med,2009,15(10):478-489
- [3] Cremonini F,Talley NJ. Irritable bowel syndrome:epidemiology,natural history,health care seeking and emerging risk factors [J]. Gastroenterol Clin North Am,2005,34(2):189-204
- [4] Spiller RC,Thompson WG. Bowel disorders [J]. Am J Gastroenterol,2010,105(4):775-785
- [5] Longstreth GF,Thompson WG,Chey WD,et al. Functional bowel disorders [J]. Gastroenterology,2006,130(5):1480-1491
- [6] Gershon MD,Tack J. The serotonin signaling system:from basic understanding to drug development for functional GI disorders[J]. Gastroenterology,2007,132(1):397-414
- [7] Sanger GJ. 5-hydroxytryptamine and the gastrointestinal tract:where next [J]. Trends Pharmacol Sci,2008,29(9):465-471
- [8] Borman RA,Tilford NS,Harmer DW,et al. 5-HT (2B) receptors play a key role in mediating the excitatory effects of 5-HT in human colon in vitro [J]. Br J Pharmacol,2002,135(5):1144-1151
- [9] Bassil AK,Taylor CM,Bolton VJ,et al. Inhibition of colonic motility and defecation by RS-127445 suggests an involvement of the 5-HT<sub>2B</sub> receptor in rodent large bowel physiology [J]. Br J Pharmacol,2009,158(1):252-258
- [10] Xu JR,Luo JY,Shang L,et al. Effect of change in an inhibitory neurotransmitter of the myenteric plexus on the pathogenetic mechanism of irritable bowel syndrome subgroups in rat models[J]. Chin J Dig Dis,2006,7(2):89-96
- [11] Winston J,Shenoy M,Medley D,et al. The vanilloid receptor initiates and maintains colonic hypersensitivity induced by neonatal colon irritation in rats [J]. Gastroenterology,2007,132(2):615-627
- [12] 成家飞,林琳,宁月季,等. 牛磺酸对三硝基苯磺酸诱导的结肠炎大鼠肠纤维化的抑制作用[J]. 中华消化杂志,2010,30(1):28-32
- [13] Mertz H,Naliboff B,Munakata J,et al. Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome[J]. Gastroenterology,1995,109(1):40-52
- [14] Rossel P,Drewes AM,Petersen P,et al. Pain produced by electric stimulation of the rectum in patients with irritable bowel syndrome:further evidence of visceral hyperalgesia [J]. Scand J Gastroenterol,1999,34(10):1001-1006
- [15] Bouin M,Plourde V,Boivin M,et al. Rectal distention testing in patients with irritable bowel syndrome:sensitivity,specificity,and predictive values of pain sensory thresholds [J]. Gastroenterology,2002,122(7):1771-1777
- [16] 肖文斌,刘玉兰,赵丽莉. 腹泻型、便秘型肠易激综合征和功能性便秘患者的直肠感觉阈值比较 [J]. 世界华人消化杂志,2002,10(11):1291-1294
- [17] Piché M,Arsenault M,Poitras P,et al. Widespread hypersensitivity is related to altered pain inhibition processes in irritable bowel syndrome[J]. Pain,2010,148(1):49-58
- [18] 查慧,谢小平,侯晓华. 不同类型便秘患者直肠敏感性的差异[J]. 临床内科杂志,2006,23(5):317-319
- [19] 彭丽华,杨云生,孙刚,等. 便秘型肠易激综合征新概念模型的建立 [J]. 世界华人消化杂志,2004,12(1):118-122
- [20] MacFarlane PM,Vinit S,Mitchell GS. Serotonin 2A and 2B receptor-induced phrenic motor facilitation:differential requirement for spinal NADPH oxidase activity [J]. Neuroscience,2011,178(1):45-55
- [21] Ohashi-Doi K,Himaki D,Nagao K,et al. A selective,high affinity 5-HT 2B receptor antagonist inhibits visceral hypersensitivity in rats [J]. Neurogastroenterol Motil,2010,22(2):e69-e76

[收稿日期] 2012-01-16