

• 论 著 •

便秘型肠易激综合征患者的血浆 5-HT 水平与氧化应激作用的相关性分析*

史盛梅¹, 韩文¹, 袁东红¹, 温彦丽¹, 王会丰¹, 冯义朝¹, 孟存英¹, 戴光荣¹, 刘磊²

(1. 延安大学附属医院消化内科, 陕西延安 716000; 2. 河北医科大学第四医院消化外科, 河北石家庄 050000)

摘要:目的 分析便秘型肠易激综合征患者的血浆 5-羟色胺(5-HT)表达与氧化应激作用的相关性。方法 选择 78 例便秘型肠易激综合征患者作为观察组, 78 例健康人作为对照组, 两组均进行血浆 5-HT、脂质过氧化物(LPO)和丙二醛(MDA)的检测, 以及空腹血糖(FBG)、血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的检测与相关性分析。结果 观察组血浆 MDA 浓度(4.46±0.51)nmol/L 高于对照组(1.68±0.38)nmol/L, 差异有统计学意义($P<0.05$); 观察组 LPO 浓度(18.67±1.48)nmol/L 高于对照组(6.62±1.29)nmol/L, 差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组血浆 5-HT 浓度(1 828.44±300.87)pg/mL 高于对照组(1 236.93±289.48)pg/mL, 差异有统计学意义($P<0.05$)。偏相关分析便秘型肠易激综合征的血浆 5-HT 与 MDA($r=0.325, P<0.05$)、LPO($r=0.432, P<0.05$)、TC($r=0.357, P<0.05$)都呈正相关, 而与 HDL-C($r=-0.385, P<0.05$)呈负相关; 多因素 Logistic 回归分析显示 MDA、LPO、TC 与 HDL-C 都为影响 5-HT 的独立危险因素($P<0.05$)。结论 便秘型肠易激综合征患者中血浆 5-HT 呈现高表达状况, 同时伴随有 MDA 与 LPO 的高表达, 且 MDA 与 LPO 的表达情况会影响 5-HT 的表达, 可能是便秘型肠易激综合征的病理生理机制之一。

关键词:便秘型肠易激综合征; 5-羟色胺; 氧化应激作用; 相关性; 丙二醛

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.14.004 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2016)14-1914-03

The correlation of plasma 5-HT expression and oxidative stress in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome*

SHI Shengmei¹, HAN Wen¹, YUAN Donghong¹, WEN Yanli¹, WANG Hui Feng¹,
FENG Yichao¹, MENG Cunying¹, DAI Guangrong¹, LIU Lei²

(1. Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an, Shaanxi 716000, China;
2. Department of Digestive Surgery, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050000, China)

Abstract: **Objective** To analyze the correlation of plasma 5-hydroxytryptamine (5-HT) expression and oxidative stress in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome. **Methods** A total of 78 patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome were selected as the observation group, and 78 healthy people were chosen as the control group at the same period. 5-HT, lipid peroxide (LPO) and malondialdehyde (MDA) were detected as well as fasting blood-glucose (FBG), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and high density lipoprotein cholesterol (HDL-C). The correlation was analyzed by Partial correlation analysis and Logistic regression analysis. **Results** The level of MDA (4.46±0.51)nmol/L and LPO(1.68±0.38)nmol/L in the observation group were higher than that of the control group ($P<0.05$). The level of 5-HT in the observation group (1 828.44±300.87)pg/mL was also found to be significantly higher than that of control group (1 236.93±289.48)pg/mL ($P<0.05$). Partial correlation analysis showed that the level of 5-HT were positively correlated with MDA ($r=0.325, P<0.05$), LPO($r=0.432, P<0.05$) and TC($r=0.357, P<0.05$) in the patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome. However, level of 5-HT were negatively correlated with HDL-C($r=-0.385, P<0.05$). Logistic regression analysis showed that MDA, LPO, TC and HDL-C were the independent risk factors of the 5-HT($P<0.05$). **Conclusion** Patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome has over expression levels of 5-HT accompanied with over expression of MDA and LPO. In addition, the expression of MDA and LPO can affect the expression of 5-HT, which may be the mechanism of pathophysiology in the constipation-predominant irritable bowel syndrome.

Key words: constipation-predominant irritable bowel syndrome; 5-hydroxytryptamine; oxidative stress; correlation; malondialdehyde

肠易激综合征(IBS)是一种常见的以肠功能紊乱为主的胃肠功能性疾病, 无任何器质性病变或生化指标的异常^[1]。多数 IBS 患者表现为便秘症状, 多为便秘型 IBS^[2]。当前由于各种因素的影响, 便秘型 IBS 在我国的发病率比较高, 患者年龄多

在 20~50 岁之间, 女性多见^[3]。便秘型 IBS 的病因和发病机制目前尚未完全清楚, 可能与内脏感觉异常、肠道感染、精神心理异常、胃肠动力紊乱等有关; 当前有研究试图从脑-肠互动的高度, 从更深的层次去揭示便秘型 IBS 的病因和发病机制^[4-5]。

* 基金项目: 河北省 2013 年医学科学研究课题(20130249)。
作者简介: 史盛梅, 女, 副主任医师, 主要从事胃肠动力学研究。

5-羟色胺(5-HT)是人体重要的血管流活性物质和神经递质, 主要分布在胃肠道内,其可通过外周及中枢途径调节肠道的运动、分泌和感觉,从而可导致便秘、腹泻、或内脏敏感性的变化等^[6-7]。同时便秘型 IBS 的患者会产生不同程度的应激反应,特别是氧化应激反应对患者的康复和预后有重要的影响。氧化应激可以通过多种机制参与便秘型 IBS 的发病机制,但其具体机制仍不清楚^[8-9]。本文具体分析了便秘型 IBS 的血浆 5-HT 表达与氧化应激作用的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择延安大学附属医院消化内科 2011 年 1 月至 2015 年 1 月诊治的便秘型 IBS 患者 78 例为观察组,以罗马Ⅱ关于便秘型 IBS 的诊断标准^[1];排除组织结构或生化异常对症状的解释;同时患者在 1 年内至少累积 3 个月有反复发作的腹痛或腹部不适。选择同期在本院进行健康体检的健康人 78 例为对照组。两组入选者的年龄为 18~75 岁,纳入研究前 3 个月未服用免疫抑制剂、维生素 E、抗氧化等影响氧化应激水平的药物,本研究得到医院伦理委员会的批准,所有研究对象均无肝、肾、血液病、自身免疫性疾病和甲状腺疾病史。经过对比,两组的性别、年龄、体质量、身高等基础资料对比差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 所有研究对象取清晨空腹静脉采血 5 mL,抗凝后摇匀,4℃下离心 3 000r/min,离心 15 min,分离血清放置-80℃保存,测定前 4℃下复苏,用同一批号试剂测定。采用硫代巴比妥酸法测定丙二醛(MDA)浓度,采用乳过氧化物酶法测定脂质过氧化物(LPO)浓度,试剂盒都来自南京建成生物科技有限公司。5-HT 指标的测定采用双抗体夹心酶联免疫法,试剂盒由上海西唐生物科技有限公司提供。为防止样本过度氧化,以上数据在 16 周内测量完毕。同时进行了血生化指标的检测与调查,包括空腹血糖(FBG)、血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)。对所有研究对象都进行了问卷调查,主要内容包括性别、年龄、职业、体质量、身高、民族、文化程度等一般情况。对于观察组患者还调查了腹痛、腹胀情况,最近 1 年有无大便秘异常,大便频率、大便性状、饮食情况、既往胃肠炎病史等。

1.3 统计学处理 选择 SPSS13.0 软件进行分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验或者方差分析;计数资料采用百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用偏相关及多因素 Logistic 回归分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血浆 MDA 与 LPO 浓度对比 经过检测,观察组的血浆 MDA 浓度高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组 LPO 浓度高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组血浆 MDA 与 LPO 浓度对比 (nmol/L, $\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	MDA	LPO
观察组	78	4.46±0.51	18.67±1.48
对照组	78	1.68±0.38	6.62±1.29
<i>t</i>		9.134	7.245
<i>P</i>		<0.05	<0.05

2.2 血浆 5-HT 浓度对比 经过检测,观察组血浆 5-HT 浓

度(1 828.44±300.87)高于对照组(1 236.93±289.48),差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组血浆 5-HT 浓度对比 (pg/mL, $\bar{x}\pm s$)		
组别	<i>n</i>	5-HT
观察组	78	1 828.44±300.87
对照组	78	1 236.93±289.48
<i>t</i>		5.209
<i>P</i>		<0.05

2.3 偏相关分析 将观察组 MDA、LPO、TC、HDL-C 与血浆 5-HT 进行偏相关分析,结果显示血浆 5-HT 与 MDA($r=0.325, P<0.05$)、LPO($r=0.432, P<0.05$)、TC($r=0.357, P<0.05$)都呈正相关,而与 HDL-C 呈负相关($r=-0.385, P<0.05$)。

2.4 多因素线性逐步回归分析 在观察组中,以 MDA、LPO、TC、HDL-C 为自变量,以血浆 5-HT 作为因变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示 MDA、LPO、TC 与 HDL-C 都为独立的影响因素($P<0.05$),见表 3。

表 3 影响便秘型 IBS 的血浆 5-HT 表达的多因素 Logistic 回归分析						
变量	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
MDA	0.549	0.193	4.472	<0.05	1.298	1.093~1.439
LPO	0.724	0.223	4.287	<0.05	1.509	1.084~2.081
TC	0.009	0.400	12.335	<0.05	6.123	2.614~14.287
HDL-C	0.293	0.119	8.245	<0.05	4.398	1.945~7.194

3 讨 论

流行病学调查显示,在消化内科门诊就诊的患者中,IBS 患者占 34.3%^[10]。在 IBS 中,80.0%以上为便秘型 IBS,患者在大便成形甚至是大便干结时出现排便紧迫感,增强的直肠感觉意识可能成为便秘的基础,不同程度的影响患者的工作与生活^[11]。

便秘型 IBS 的病因和发病机制复杂,可能的发病机理有肠道动力异常、脑-肠相互作用、神经免疫机制、内脏感觉异常等^[12]。相关的研究认为内脏感觉的高敏感性可能与神经调节和传递介质及炎性介质释放失调或感觉神经末梢对这些介质的敏感性增加有关,胃肠激素广泛参与胃肠道运动的调节^[13]。其中 5-HT 受体广泛分布于肠道及中枢,5-HT 及能与其受体结合的配体介导不同的病理生理过程,可通过感知外周及中枢途径调节肠道的运动、分泌和感觉,从而调节消化道功能^[14]。本研究显示观察组的血浆 5-HT 浓度明显高于对照组($P<0.05$),表明便秘型 IBS 患者伴随有血浆 5-HT 的高表达。

氧化应激是指体内总含氧化合物生成超过抗氧化系统防御功能的一种状态,而含氧化合物主要包括超氧阴离子、羟自由基、过氧化氢、单线态氧、激发态氧、臭氧等^[15]。当机体内如果含氧化合物产生过多和/或机体清除其能力下降,这种平衡被破坏,机体就会出现氧化应激,引起组织细胞损伤,可能会诱导相关疾病的发生。在氧化应激作用下,会产生过多的自由基,从而引起脂质过氧化反应产生 LPO^[16]。而 MDA 毒性作用比较大,它的浓度可间接反映组织受自由基损伤的程度,也

是反映机体脂质过氧化速率及强度的有效指标^[17]。本研究显示观察组的血浆 MDA 与 LPO 浓度都明显高于对照组($P < 0.05$),也证实了自由基损伤、氧化应激效应参与了便秘型 IBS 的发病机制。

当前研究认为 IBS 与神经-内分泌-免疫网络失调有关,而 5-HT 是该网络的重要因子之一^[18]。生理状态下机体内存在一定的 5-HT,以维持肠道正常的运动和分泌功能;而在肠腔压力增加、过敏反应、十二指肠酸化、迷走神经刺激等刺激下可导致细胞释放更多的 5-HT,然后通过 5-HT 受体调节胃肠道感觉、运动和分泌功能。同时便秘型 IBS 患者伴随着明显的氧化应激状态的改变,而其导致的细胞增殖和凋亡失衡是肠黏膜通透性增加的机制之一,也是促成肠道屏障功能障碍和发生的关键因素^[19]。有学者研究表明 5-HT 可激活内源性初级感觉神经及外在外性初级感觉神经,借助不同的 5-HT 受体亚型激活不同的神经-内源性感觉神经,从而可以适当选择 5-HT 受体拮抗剂只影响 5-HT 信号,而不影响 5-HT 发动的肠道蠕动和分泌^[20]。本研究显示在便秘型 IBS 患者中,血浆 5-HT 与 MDA、LPO、TC 都呈现明显正相关,而与 HDL-C 呈现明显负相关;多因素 Logistic 回归分析显示 MDA、LPO、TC 与 HDL-C 都为影响 5-HT 的独立危险因素($P < 0.05$)。表明便秘型 IBS 患者机体存在氧化应激状态,可能与机体的 5-HT 信号传导有关。

总之,便秘型 IBS 患者中血浆 5-HT 呈现高表达状况,同时伴随有氧化应激指标 MDA 与 LPO 的高表达,且 MDA 与 LPO 的表达情况会影响 5-HT 的表达,可能是便秘型 IBS 的病理生理基础之一。

参考文献

- [1] 中华医学会消化病学分会. 肠易激综合征诊治的共识意见[J]. 中华内科杂志, 2003, 42(9): 669-673.
- [2] Maes M. A new case definition of Neuro-Inflammatory and Oxidative Fatigue (NIOF), a neuroprogressive disorder, formerly known as chronic fatigue syndrome or Myalgic Encephalomyelitis: results of multivariate pattern recognition methods and external validation by neuro-immune biomarkers[J]. Neuro Endocrinol Lett, 2015, 36(4): 320-329.
- [3] 李佃贵, 赵玉斌. 痛泻要方对肠易激综合征作用机制的实验研究[J]. 中草药, 2011, 37(11): 1681-1685.
- [4] 郑义珊, 刘素月. 马来酸曲美布丁联合氟哌噻吨美利曲辛治疗肠易激综合征疗效观察[J]. 中国医药指南, 2011, 9(3): 5-6.
- [5] Kuo B, Bhasin M, Jacquart J, et al. Genomic and clinical effects associated with a relaxation response mind-body intervention in patients with irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease[J]. PLoS One, 2015, 10(4): 123-126.
- [6] 邹庆伟. 消化性溃疡患者血 SOD、NO 及 LPO 水平变化研究[J]. 中国现代医生, 2015, 53(6): 68-70.
- [7] Garabadu D, Shah A, Singh S, et al. Protective effect of eugenol against restraint stress-induced gastrointestinal dysfunction: Potential use in irritable bowel syndrome[J]. Pharm Biol, 2015, 53(7): 968-974.
- [8] 储浩然, 丁凤. 5-HT、IL-8 等炎症因子在肠易激综合征中的研究进展[J]. 实用中西医结合临床, 2015, 15(5): 89-91.
- [9] Fatima G, Das SK, Mahdi AA. Oxidative stress and antioxidative parameters and metal ion content in patients with fibromyalgia syndrome: implications in the pathogenesis of the disease[J]. Clin Exp Rheumatol, 2013, 31(6 Suppl 79): 128-133.
- [10] 张亚楠, 王世军, 王晓燕. 电针对便秘型肠易激综合征模型大鼠血浆降钙素基因相关肽和 P 物质表达的影响[J]. 国际中医中药杂志, 2013, 35(5): 413-415.
- [11] 全俊, 严晋, 丁懿, 等. D-IBS 与 FD 重叠征大鼠精神状态、胃肠激素水平改变[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2015, 24(8): 930-934.
- [12] Banji D, Banji OJ, Pavan B, et al. Zingerone regulates intestinal transit, attenuates behavioral and oxidative perturbations in irritable bowel disorder in rats[J]. Phyto-medicine, 2014, 21(4): 423-429.
- [13] 丁泳, 毛水泉, 谢瑛. 肠安逍遥汤治疗腹泄型肠易激综合征的疗效观察及其对血清 5-HT 的影响[J]. 中国中医药科技, 2015, 22(4): 436-437.
- [14] 王深皓, 董蕾, 李路, 等. 5-HT₄ 受体激动剂对肠易激综合征患者消化间期运动及胃肠激素的影响[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2014, 35(2): 254-257.
- [15] Asadi-Shahmirzadi A, Mozaffari S, Sanei Y, et al. Benefit of Aloe vera and Matricaria recutita mixture in rat irritable bowel syndrome: Combination of antioxidant and spasmolytic effects[J]. Chin J Integr Med, 2012, 11(21): 145-147.
- [16] 于惠玲, 鲁素彩, 王阳阳, 等. 老年功能性消化不良重叠腹泄型肠易激综合征的胃肠激素水平变化[J]. 中国老年学杂志, 2015, 21(7): 6175-6176.
- [17] 李步满, 高彦彬, 夏晶, 等. 糖络宁浸膏对糖尿病大鼠周围神经氧化应激及下游 MAPKs 信号转导通路的影响[J]. 中医杂志, 2015, 56(8): 694-698.
- [18] Furuta A, Suzuki Y, Hayashi N, et al. Transient receptor potential A1 receptor-mediated neural cross-talk and afferent sensitization induced by oxidative stress: implication for the pathogenesis of interstitial cystitis/bladder pain syndrome[J]. Int J Urol, 2012, 19(5): 429-436.
- [19] 张声生, 杨成. 痛泻要方对 D-IBS 结肠黏膜 5-HT 及 CGA 相关离子通道转运机制的研究[J]. 首都医科大学学报, 2015, 4(16): 645-648.
- [20] 崔俊芳, 殷云勤. 研究肠易激综合征患者血浆 5-HT 的水平[J/CD]. 临床医药文献电子杂志, 2015, 24(14): 4957.