

# 5-羟色胺对肝脏疾病的作用及其机制研究现状

刘淑青 朱昌鹏 谢渭芬 张 新

**【摘要】** 5-羟色胺(5-HT)是一种重要的单胺类神经递质,主要在中枢神经系统中发挥作用,其也是脑-肠连接介质,可直接或者间接调控胃肠功能。近年来研究发现,5-HT对肝脏再生具有明显的促进作用,可调节肝细胞及胆管细胞增殖,对肝炎及肝纤维化进程具有重要影响,并可促进肝脏肿瘤细胞增殖,提示5-HT参与了肝脏诸多病理生理过程。该文就5-HT在肝脏疾病中的作用及其机制研究现状作一综述。

**【关键词】** 5-羟色胺;肝脏再生;肝炎;肝纤维化;肝细胞癌

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2020.04.005

5-羟色胺(5-HT)又称血清素,是一种单胺类神经递质,主要存在于中枢神经系统和胃肠道,中枢神经系统中的5-HT对调节情绪、饮食、睡眠、记忆和疼痛等具有重要作用,胃肠组织中的5-HT可参与调控胃肠道的运动、分泌和血管舒张等活动,影响胃肠道的消化功能<sup>[1]</sup>。近年来研究发现,5-HT可以促进肝脏再生,并参与肝脏多种病理生理过程。

## 1 5-HT及其受体概述

5-HT最初是从肠道中分离出的一种强效血管收缩物质,由色氨酸在色氨酸羟化酶(TPH)的作用下生成5-羟色氨酸(5-HTP),后者在5-羟色氨酸脱羧酶(5-HTPDC)的作用下最终生成5-HT<sup>[2]</sup>。在此合成过程中,TPH是5-HT合成的限速酶,在体内有TPH1和TPH2两种亚型<sup>[3]</sup>。TPH1主要存在于肠道嗜铬细胞中,其产生的5-HT约占5-HT总量的95%,可参与调节心血管功能、血管张力和肠蠕动等;TPH2主要在大脑表达,其产生的5-HT约占5-HT总量的5%,因5-HT不能通过血脑屏障,故其催化产生的5-HT仅存在于中枢神经系统,可参与调控情绪和摄食等<sup>[3-4]</sup>。血液循环中的5-HT主要来源于肠道,其中约95%通过特异的5-HT转运蛋白(SERT)储存于血小板中,发挥重要的生理作用;5%以游离形式存在,作用尚未明确<sup>[3,5-6]</sup>。在肝脏、肠道等组织及血小板中,5-HT主要由线粒体酶单胺氧化酶A(MAO-A)催化降解,生成5-羟基吲哚乙酸,通过肾脏排出体外,同时产生活性氧簇

(ROS)<sup>[2,7]</sup>。

5-HT通过靶细胞膜上的不同受体发挥不同作用。目前发现5-HT受体家族有7个亚家族,即5-HT<sub>1~7</sub>受体,可分为14种亚型,除5-HT<sub>3</sub>受体为配体-门控离子通道型受体外,其余均属于G蛋白偶联受体超家族<sup>[8]</sup>。5-HT与其受体结合后,主要通过调控AC-cAMP-PKA、PLC-IP<sub>3</sub>/DAG、PI3K-Akt-mTOR、MAPK及JAK-STAT等信号通路发挥作用<sup>[9]</sup>。目前研究发现,与肝脏再生及各种肝脏疾病发生、发展密切相关的5-HT受体主要包括5-HT<sub>1</sub>受体、5-HT<sub>2</sub>受体、5-HT<sub>6</sub>受体和5-HT<sub>7</sub>受体。

## 2 5-HT与肝脏疾病

近年来,5-HT在肝脏多种病理生理过程中的作用及机制备受关注。5-HT具有促进肝脏再生的作用,同时与病毒性肝炎、肝纤维化、肝硬化、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、原发性肝脏肿瘤、肝脏缺血再灌注(I/R)损伤及慢性胆汁淤积等肝脏疾病密切相关。

### 2.1 5-HT与肝脏再生

5-HT不仅在神经系统发挥神经递质作用,还可以促进细胞有丝分裂,参与组织重塑。多项研究发现,5-HT对肝脏再生过程中的肝细胞增殖具有重要的调控作用<sup>[10-13]</sup>。血小板是5-HT在血液中的主要载体,可将5-HT输送至各个器官。在肝脏部分切除术(PH)后的小鼠肝脏再生模型中,减少血小板数量或阻断血小板活性可导致肝细胞增殖能力减弱,利用5-HT受体激动剂可恢复肝细胞的增殖能力;另一方面,在PH术后的小鼠肝脏中,5-HT<sub>2A</sub>

受体和 5-HT<sub>2B</sub>受体 mRNA 表达水平升高,5-HT<sub>2A</sub>和 5-HT<sub>2B</sub>受体拮抗剂可抑制肝细胞增殖;而在缺乏外周 5-HT 的 TPH1 基因敲除(TPH1<sup>-/-</sup>)小鼠中,肝细胞增殖显著减少,补充 5-HT 的前体(5-HTP)可恢复外周 5-HT 水平,促进肝细胞增殖,提示血小板来源的 5-HT 在肝脏再生中发挥非常重要的作用<sup>[10]</sup>。相关研究进一步发现,5-HT<sub>2</sub>受体可能是 DNA 合成的辅助因子,在 5-HT 的作用下可通过激活 G<sub>1</sub>/S 细胞周期转换点,促进肝细胞增殖<sup>[11]</sup>。5-HT<sub>7</sub>受体也参与了肝细胞的有丝分裂,在肝脏再生过程中发挥作用<sup>[12]</sup>。此外,在 PH 术后肝脏再生动物模型中,脑干和皮质中 5-HT 水平升高,致 5-HT<sub>2C</sub>受体水平升高,提示其可能通过刺激交感神经,促进肝细胞增殖<sup>[13]</sup>。

## 2.2 5-HT 与病毒性肝炎

临床研究表明,接受干扰素抗病毒治疗的丙型肝炎病毒(HCV)感染患者的血清 5-HT 水平可作为疗效的预测指标,对于 5-HT 水平较高的患者干扰素治疗的效果较好,提示 5-HT 可能与病毒性肝炎的发生、发展相关<sup>[14]</sup>。在病毒性肝炎小鼠模型中,肝脏中活化血小板数量增加,释放的 5-HT 可减少肝脏血流,减少肝炎病毒清除需要的 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞募集,从而抑制肝炎病毒的清除,加重肝细胞损伤程度;TPH1<sup>-/-</sup>小鼠因缺乏 5-HT,肝损伤程度较野生型明显减轻;应用选择性 5-HT 再摄取抑制剂(SSRI)——氟西汀治疗野生型小鼠,可抑制血小板摄取 5-HT,降低血液 5-HT 水平,从而改善肝脏微循环障碍,加速肝炎病毒清除<sup>[15]</sup>。临床研究发现,SSRI 能以剂量依赖方式降低乙型肝炎病毒(HBV)感染患者发生肝细胞癌(HCC)的风险<sup>[16]</sup>。此外,在应用 HCV 感染培养的肝细胞研究中,发现 5-HT 受体活化可能参与 HCV 入胞,5-HT<sub>2A</sub>受体拮抗剂——酚苄明可以减弱封闭蛋白 1(CLDN1)的膜定位,影响细胞胞吞作用,阻止 HCV 入胞<sup>[17]</sup>。

## 2.3 5-HT 与肝纤维化和肝硬化

肝星状细胞(HSC)活化是肝纤维化发生、发展的关键步骤。5-HT 能促进 HSC 的活化和增殖,抑制神经生长因子诱导的凋亡,从而促进肝纤维化的进展<sup>[18]</sup>。5-HT 主要通过 5-HT<sub>2B</sub>受体激活 HSC 的 ERK 和 JunD 信号通路,促进转化生长因子-β1(TGF-β1)表达,促进 HSC 活化<sup>[18-19]</sup>。应用 5-HT<sub>2</sub>受体拮抗剂可明显抑制 HSC 增殖并促进其凋亡,降低肝组织中 TGF-β1、蛋白激酶 C(PKC)表达以及

p-Smad3、p-ERK1/2 水平,改善肝纤维化<sup>[18,20]</sup>。

5-HT<sub>7</sub>受体可能具有抗纤维化的作用。Ruddell 等<sup>[18]</sup>发现活化的大鼠 HSC 中 5-HT<sub>7</sub>受体 mRNA 表达水平显著下降。Polat 等<sup>[21]</sup>在经四氯化碳(CCl<sub>4</sub>)诱导的肝硬化小鼠模型中发现,肝脏中 5-HT<sub>7</sub>受体 mRNA 表达水平下降,5-HT<sub>7</sub>受体激动剂可减轻肝纤维化及肝硬化,并减缓 HCC 进展。

因此,5-HT 在肝纤维化和肝硬化中可能通过不同受体发挥不同作用。一方面,5-HT 通过 5-HT<sub>2</sub>受体促进 HSC 活化及增殖,从而促进肝纤维化发生、发展;另一方面,5-HT 又可通过 5-HT<sub>7</sub>受体发挥抗纤维化作用。不同肝脏细胞中不同 5-HT 受体的表达水平及其在肝纤维化进程中的作用及机制仍有待进一步研究明确。

## 2.4 5-HT 与 NASH

5-HT 在 NASH 的发病中起重要作用。研究表明,MAO-A 在 NASH 患者中表达显著上调;在缺乏胆碱-蛋氨酸饮食的 NASH 模型中,5-HT 在 MAO-A 作用下降解,在线粒体中产生 ROS 和脂质过氧化物,进一步通过线粒体损伤和炎症反应介导肝细胞损伤,加重 NASH。抑制野生型小鼠 MAO-A 活性,可减轻肝细胞损伤;尽管 TPH1<sup>-/-</sup>小鼠肝脏脂肪变性与野生型小鼠相比无明显改变,但由于 5-HT 合成障碍,ROS 生成减少,肝细胞损伤程度减轻,从而可减轻肝脏炎症反应<sup>[22]</sup>。

此外,5-HT 还可以通过活化 5-HT<sub>2</sub>受体引起肝脏脂代谢异常,促进肝脏脂肪变性和炎症反应,加重 NASH。长期应激伴高糖皮质激素可诱导肝脏 5-HT 及 5-HT<sub>2</sub>受体表达升高,激活 mTOR-S6K 信号通路,内脏脂解作用增强,血清游离脂肪酸水平升高,促进肝脏脂肪变性<sup>[23]</sup>。喂食高脂饮食(HFD)的肠道特异性 TPH1<sup>-/-</sup>小鼠,以及肝脏特异性 5-HT<sub>2A</sub><sup>-/-</sup>受体小鼠的肝脏脂肪变性程度均较野生型小鼠减轻,表明抑制肠源性 5-HT 合成或减少肝脏 5-HT<sub>2A</sub>受体信号转导可以改善肝脏脂肪变性<sup>[24]</sup>。在棕榈酸诱导的肝细胞脂质沉积模型中,5-HT<sub>2A</sub>受体活化水平及 MOA-A 的表达水平均升高,活化的 5-HT<sub>2A</sub>受体通过激活 PKCε 途径,增加脂质合成;而 MAO-A 可增加 ROS 生成,激活核因子-κB(NF-κB),促进肝细胞的炎症反应<sup>[25]</sup>。5-HT<sub>2A</sub>受体拮抗剂可预防 HFD 诱导的肝脏脂肪变性<sup>[24]</sup>;联合应用 5-HT 合成抑制剂和 5-HT<sub>2</sub>受体拮抗剂,可显著减轻糖尿病小鼠肝脏脂肪变性及炎症反应<sup>[25]</sup>。

因此,5-HT<sub>2</sub>受体抑制剂有可能为治疗NASH提供新的方案。

## 2.5 5-HT与原发性肝脏肿瘤

研究发现,多种5-HT受体(包括5-HT<sub>1B</sub>受体、5-HT<sub>1D</sub>受体、5-HT<sub>2B</sub>受体及5-HT<sub>7</sub>受体)在HCC中的表达均上调<sup>[26-31]</sup>。5-HT<sub>1B</sub>受体的表达水平与肿瘤大小呈正相关<sup>[29]</sup>;5-HT<sub>1D</sub>受体高表达的HCC患者预后较差,且5-HT<sub>1D</sub>受体可通过抑制PIK3R1基因泛素化,激活PI3K/Akt信号通路并上调FOXO6表达,促进HCC细胞增殖、转移和上皮-间质转化<sup>[26]</sup>。

Soll等<sup>[31]</sup>发现5-HT可通过激活p70S6K和4E-BP1通路,抑制自噬,减少HCC细胞死亡,促进HCC细胞增殖;5-HT<sub>2B</sub>受体拮抗剂可明显抑制HCC细胞的小鼠皮下成瘤能力。另有研究发现,5-HT可能通过激活5-HT<sub>2B</sub>受体,上调HCC相关基因Yap及FOXO3a的表达,进而促进HCC细胞的增殖、侵袭和转移<sup>[28,30]</sup>。5-HT还可通过活化β-catenin信号通路,促进HCC细胞增殖,而5-HT<sub>7</sub>受体拮抗剂降低了HCC细胞中Wnt/β-catenin信号通路的活性,进而抑制HCC细胞生长<sup>[27]</sup>。

5-HT对胆管细胞癌也具有促进作用。在胆管细胞癌组织中,TPH1表达水平升高,MAO-A表达下调,患者胆汁中5-HT水平升高;5-HT可促进胆管癌细胞增殖,同时TPH抑制剂能显著抑制胆管癌细胞在皮下异种移植模型中的增殖<sup>[32]</sup>。

## 2.6 5-HT与其他肝脏疾病

5-HT可影响I/R后的损伤修复。Murata等<sup>[33]</sup>在肝脏热缺血模型中发现,I/R可导致肝细胞功能障碍,血小板聚集增加,5-HT水平升高,肝脏微循环损伤加重。但Nocito等<sup>[34]</sup>发现在血小板功能受损或免疫性血小板减少的小鼠I/R模型中,肝脏再生和组织修复能力明显降低;在TPH1<sup>-/-</sup>小鼠I/R模型中,5-HT合成发生障碍,肝细胞增殖受到抑制,提示5-HT可通过促进肝脏缺血损伤后的肝细胞增殖参与肝脏组织修复。

在小鼠肝脏胆汁淤积模型中发现,胆管细胞自身能够表达TPH2,合成的5-HT可抑制胆管细胞生长,同时刺激肝脏肌成纤维细胞产生TGF-β1,而增加的TGF-β1反过来可抑制胆管细胞TPH2表达,抑制胆管细胞产生新的5-HT。因此,5-HT可作为自分泌/旁分泌信号调节胆管细胞增殖及功能<sup>[35]</sup>。Marzioni等<sup>[36]</sup>研究表明胆管细胞可表达

5-HT<sub>1A</sub>受体和5-HT<sub>1B</sub>受体,5-HT<sub>1A</sub>受体和5-HT<sub>1B</sub>受体激动剂可以阻断胆管上皮细胞增殖及活性,抑制胆管结扎(BDL)模型大鼠胆管树的生长。

## 3 小结与展望

综上所述,5-HT在肝脏中具有复杂的功能,既可以促进肝脏组织损伤修复,也参与了多种肝脏疾病的发生、发展过程。因此,探究5-HT及其受体在不同肝脏疾病中的作用机制,可为治疗肝脏疾病提供新的治疗靶点。目前,SSRI在HCV及其他肝脏疾病的治疗中表现出一定的积极作用,靶向5-HT受体激动剂或拮抗剂可能为治疗肝脏疾病提供新的有效方案,为慢性肝病、肝脏肿瘤的治疗带来曙光,而如何阻止药物通过血脑屏障,避免5-HT影响中枢神经系统至关重要。

## 参 考 文 献

- 1 Spohn SN, Mawe GM. Non-conventional features of peripheral serotonin signalling - the gut and beyond [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(7): 412-420.
- 2 Berger M, Gray JA, Roth BL. The expanded biology of serotonin[J]. *Annu Rev Med*, 2009, 60: 355-366.
- 3 Lesurtel M, Soll C, Graf R, et al. Role of serotonin in the hepato-gastrointestinal tract: an old molecule for new perspectives[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2008, 65(6): 940-952.
- 4 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.
- 5 Mercado CP, Kilic F. Molecular mechanisms of SERT in platelets: regulation of plasma serotonin levels[J]. *Mol Interv*, 2010, 10(4): 231-241.
- 6 Brand T, Anderson GM. The measurement of platelet-poor plasma serotonin: a systematic review of prior reports and recommendations for improved analysis[J]. *Clin Chem*, 2011, 57(10): 1376-1386.
- 7 Lesurtel M, Soll C, Humar B, et al. Serotonin: a double-edged sword for the liver? [J]. *Surgeon*, 2012, 10(2): 107-113.
- 8 Kroeze WK, Kristiansen K, Roth BL. Molecular biology of serotonin receptors structure and function at the molecular level [J]. *Curr Top Med Chem*, 2002, 2(6): 507-528.
- 9 Raymond JR, Mukhin YV, Gelasco A, et al. Multiplicity of mechanisms of serotonin receptor signal transduction [J]. *Pharmacol Ther*, 2001, 92(2-3): 179-212.
- 10 Lesurtel M, Graf R, Aleil B, et al. Platelet-derived serotonin mediates liver regeneration[J]. *Science*, 2006, 312(5770): 104-107.
- 11 Papadimas GK, Tzirogianis KN, Panoutsopoulos GI, et al. Effect of serotonin receptor 2 blockage on liver regeneration after partial hepatectomy in the rat liver[J]. *Liver Int*, 2006, 26(3): 352-361.

- 12 Tzirogiannis KN, Kourentzi KT, Zyga S, et al. Effect of 5-HT7 receptor blockade on liver regeneration after 60-70% partial hepatectomy[J]. BMC Gastroenterol, 2014, 14: 201.
- 13 Pyroja S, Joseph B, Paulose CS. Increased 5-HT<sub>2C</sub> receptor binding in the brain stem and cerebral cortex during liver regeneration and hepatic neoplasia in rats[J]. J Neurol Sci, 2007, 254(1-2): 3-8.
- 14 Loftis JM, Morasco BJ, Menasco D, et al. Serum serotonin levels are associated with antiviral therapy outcomes in patients with chronic hepatitis C[J]. Open Infect Dis J, 2010, 4: 132-141.
- 15 Lang PA, Contaldo C, Georgiev P, et al. Aggravation of viral hepatitis by platelet-derived serotonin[J]. Nat Med, 2008, 14(7): 756-761.
- 16 Chang CM, Hsieh MS, Yang TC, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus-infected patients[J]. Cancer Manag Res, 2017, 9: 709-720.
- 17 Cao L, Chen J, Wang Y, et al. Identification of serotonin 2A receptor as a novel HCV entry factor by a chemical biology strategy[J]. Protein Cell, 2019, 10(3): 178-195.
- 18 Ruddell RG, Oakley F, Hussain Z, et al. A role for serotonin (5-HT) in hepatic stellate cell function and liver fibrosis[J]. Am J Pathol, 2006, 169(3): 861-876.
- 19 Ebrahimkhani MR, Oakley F, Murphy LB, et al. Stimulating healthy tissue regeneration by targeting the 5-HT<sub>2B</sub> receptor in chronic liver disease[J]. Nat Med, 2011, 17(12): 1668-1673.
- 20 El-Tanbouly DM, Wadie W, Sayed RH. Modulation of TGF- $\beta$ /Smad and ERK signaling pathways mediates the anti-fibrotic effect of mirtazapine in mice [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2017, 329: 224-230.
- 21 Polat B, Halici Z, Cadirci E, et al. Liver 5-HT<sub>7</sub> receptors: A novel regulator target of fibrosis and inflammation-induced chronic liver injury *in vivo* and *in vitro* [J]. Int Immunopharmacol, 2017, 43: 227-235.
- 22 Nocito A, Dahm F, Jochum W, et al. Serotonin mediates oxidative stress and mitochondrial toxicity in a murine model of nonalcoholic steatohepatitis[J]. Gastroenterology, 2007, 133(2): 608-618.
- 23 Fu J, Ma S, Li X, et al. Long-term stress with hyperglucocorticoidemia-induced hepatic steatosis with VLDL overproduction is dependent on both 5-HT<sub>2</sub> receptor and 5-HT synthesis in liver[J]. Int J Biol Sci, 2016, 12(2): 219-234.
- 24 Choi W, Namkung J, Hwang I, et al. Serotonin signals through a gut-liver axis to regulate hepatic steatosis[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 4824.
- 25 Fu J, Li C, Zhang G, et al. Crucial roles of 5-HT and 5-HT<sub>2</sub> receptor in diabetes-related lipid accumulation and pro-inflammatory cytokine generation in hepatocytes [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 48(6): 2409-2428.
- 26 Zuo X, Chen Z, Cai J, et al. 5-Hydroxytryptamine receptor 1D aggravates hepatocellular carcinoma progression through FoxO6 in AKT-dependent and independent manners[J]. Hepatology, 2019, 69(5): 2031-2047.
- 27 Fatima S, Shi X, Lin Z, et al. 5-Hydroxytryptamine promotes hepatocellular carcinoma proliferation by influencing  $\beta$ -catenin [J]. Mol Oncol, 2016, 10(2): 195-212.
- 28 Liu S, Miao R, Zhai M, et al. Effects and related mechanisms of serotonin on malignant biological behavior of hepatocellular carcinoma via regulation of Yap[J]. Oncotarget, 2017, 8(29): 47412-47424.
- 29 Soll C, Riener MO, Oberkofler CE, et al. Expression of serotonin receptors in human hepatocellular cancer [J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(21): 5902-5910.
- 30 Liang C, Chen W, Zhi X, et al. Serotonin promotes the proliferation of serum-deprived hepatocellular carcinoma cells via upregulation of FOXO3a[J]. Mol Cancer, 2013, 12: 14.
- 31 Soll C, Jang JH, Riener MO, et al. Serotonin promotes tumor growth in human hepatocellular cancer[J]. Hepatology, 2010, 51(4): 1244-1254.
- 32 Alpini G, Invernizzi P, Gaudio E, et al. Serotonin metabolism is dysregulated in cholangiocarcinoma, which has implications for tumor growth[J]. Cancer Res, 2008, 68(22): 9184-9193.
- 33 Murata R, Hamada N, Nakamura N, et al. Serotonin activity and liver dysfunction following hepatic ischemia and reperfusion [J]. In Vivo, 2003, 17(6): 567-572.
- 34 Nocito A, Georgiev P, Dahm F, et al. Platelets and platelet-derived serotonin promote tissue repair after normothermic hepatic ischemia in mice [J]. Hepatology, 2007, 45(2): 369-376.
- 35 Omenetti A, Yang L, Gainetdinov RR, et al. Paracrine modulation of cholangiocyte serotonin synthesis orchestrates biliary remodeling in adults[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2011, 300(2): G303-G315.
- 36 Marziani M, Glaser S, Francis H, et al. Autocrine/paracrine regulation of the growth of the biliary tree by the neuroendocrine hormone serotonin [J]. Gastroenterology, 2005, 128(1): 121-137.

(收稿日期:2019-08-22)

(本文编辑:周骏)