

5-羟色胺 2 受体对排尿影响的研究进展*

陈加生¹ 谷宝军^{1△}

〔摘要〕 下尿路储尿和排尿功能主要由脊髓反射和脊上神经中枢介导。许多研究表明 5-羟色胺(5-HT)受体对调节这两个通路均有显著作用,其中尤以 5-HT_{1A} 受体为甚,其次为 5-HT₂、5-HT₃ 和 5-HT₇ 受体。5-HT₂ 受体分为 5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C} 三种亚型,其中对排尿有影响的主要为 5-HT_{2A}、5-HT_{2C} 这两种亚型。本文主要就 5-HT₂ 受体的结构、分布、药理作用以及 5-HT₂ 受体对排尿影响的研究进展作一综述。

〔关键词〕 5-羟色胺 2 受体;排尿

〔中图分类号〕 Q517;R334 **〔文献标识码〕** A **〔文章编号〕** 1001-1420(2012)09-0717-04

5-羟色胺(5-HT)受体根据基因结构的不同和对 5-HT 受体激动剂/拮抗剂的不同药理作用分为 7 大类(5-HT_{1~7})和至少 14 种亚型。其中 5-HT₂ 受体分为 5-HT_{2A}、5-HT_{2B} 和 5-HT_{2C} 三种亚型。大量研究表明,5-HT₂ 受体广泛分布于中枢神经系统内,药理学和生理学研究已经证实 5-HT₂ 受体参与了许多疾病的调节,如精神分裂症、抑郁症、疼痛、肥胖、尿失禁等。临床上,5-HT₂ 受体相关的药物已被用于治疗精神分裂症、抑郁、肥胖等。直至近些年来,随着更高特异性配体的出现,5-HT₂ 受体对排尿方面的影响才被受到更多的关注。

1 5-HT₂ 受体的分子结构

5-HT₂ 受体主要包括 5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、5-HT_{2C} 三种受体亚型,均含有 7 个疏水跨膜区。这类受体主要与 Gq/11 蛋白偶联,激活后引起磷脂水解产生磷酸肌醇,同时促进细胞内 Ca²⁺ 外流^[1]。5-HT₂ 受体三种不同亚型间的氨基酸序列高度相似,同一跨膜区域内三者间 80% 以上的氨基酸序列相同^[2]。目前已经从多种动物和组织中克隆出 5-HT₂ 受体。仓鼠、人、猴、小鼠、猪、大鼠以及羊的 5-HT_{2A} 受体均由 471 个氨基酸组成;人、小鼠、大鼠的 5-HT_{2B} 受体分别包含 481、504 和 479 个氨基酸;人、小鼠、大鼠的 5-HT_{2C} 受体则分别由 458、459 和 460 个氨基酸组成^[3]。

5-HT_{2A}、5-HT_{2B} 受体基因均含有 3 个内含子,而 5-HT_{2C} 受体基因只含有 2 个内含子。其中 5-HT_{2A} 受体的基因编码由 1 413 个碱基对组成,人类 5-HT_{2A} 受体的遗传基因位于第 13 号染色体的 q14~q21 区域;5-HT_{2B} 受体的基因编码由 1 443 个碱基对组成,人类 5-HT_{2B} 受体的遗传基因位于第 2 号染色体的 q6.3~q37.1 区域;5-HT_{2C} 受体的基因编码由 1 380 个碱基对组成,人类 5-HT_{2C} 受体的遗传基因位于 X 染色体上 q24 区域。

2 5-HT₂ 受体的分布

应用原位杂交、放射自显影、免疫组化等不同技术,发现 5-HT_{2A} 受体主要表达于端脑(嗅觉系统、大脑皮层、基底前脑、新纹状体、海马、杏仁核)、间脑(背侧丘脑、下丘脑)、中脑(上丘、黑质)、后脑(侧被盖背核)、脊髓(三叉神经脊束核、孤束核、脊髓运动神经元、交感神经元)等区域^[4]。XU 等^[5]运用逆行示踪技术结合免疫组织化学方法,发现 5-HT_{2A} 受体在雄性大鼠脊髓 Onuf's 核的背外侧核高表达,提示 5-HT_{2A} 受体在 5-HT 调节阴茎勃起的反射中发挥重要的作用,而雌性大鼠 5-HT_{2A} 受体免疫活性表达强度相对较弱。此外,5-HT_{2A} 受体还在血管、胃肠道平滑肌、血小板等外周组织中高表达。

5-HT_{2B} 受体广泛分布于外周组织,在心脏、骨骼、血管平滑肌、脂肪组织、肠道、卵巢、子宫、睾丸、肝脏、肾脏、肺脏、胰腺、气管、脾脏、胸腺、甲状腺、前列腺、唾液腺等组织中高表达。在中枢神经系统中,5-HT_{2B} 受体可能表达于脊髓及大脑的不同部位^[6]。

与 5-HT_{2A}/5-HT_{2B} 受体不同,5-HT_{2C} 受体主要在中枢神经系统表达,分布于脉络丛,大脑皮层(橄榄核、梨状核、扣带、压后皮质),边缘系统(伏隔核、海马、杏仁体),基底神经节(尾状核、黑质)^[4]。在脊髓,5-HT_{2C} 受体主要表达于脊髓灰质,腰骶髓副交感神经节前神经元中 5-HT_{2C} 受体表达明显,提示 5-HT_{2C} 受体在 5-HT 调节排尿反射中发挥作用。此外,5-HT_{2C} 受体还表达于脊髓腹角运动神经元,脊上神经中枢可能通过激活脊髓 5-HT_{2C} 受体来调控阴茎勃起反射^[7]。

3 5-HT₂ 受体的药理作用

早期研究发现,非选择性 5-HT 受体激动剂哌嗪、麦斯卡林和 D-麦角酸二乙酰胺(LSD)均可以作用于 5-HT_{2A} 受体。目前,尚未发现 5-HT_{2A} 受体完全选择性激动剂,现 5-HT_{2A} 受体非选择性激动剂二甲氧苯丙胺衍生物(DOI、DOB、DOM)已被广泛用于对 5-HT_{2A} 受体相关功能的研究中^[8]。在活体研究中发现,DOI 作用于 5-HT_{2A} 受体能引起

* 基金项目:国家自然科学基金项目(编号 30872568);上海市科委启明星追踪项目(编号 09QH1402000)

¹ 上海交通大学附属第六人民医院泌尿外科(上海,200233)

[△] 审校者

通信作者:谷宝军, E-mail: baojun70@sohu.com

行为学以及其他方面的不同效应,包括出现幻觉、抽搐、高热、阻止听觉惊反应脉冲抑制等。典型的 5-HT_{2A}受体选择性拮抗剂 M100907 同样被广泛用于对 5-HT_{2A}受体的研究^[9]。除此之外,AT-1015、Sun-C5174、依那色林等选择性 5-HT_{2A}受体拮抗剂已经被用于临床试验,来治疗精神分裂症、失眠、抑郁症等精神性疾病。

大量研究发现,BW-723C86、Ro-600175 两种激动剂对 5-HT_{2B}受体的选择性相对较高,过度兴奋 5-HT_{2B}受体,可能会引起一些病理性状态,如:偏头痛、肺动脉高压、肠易激综合症等。目前,已经发现了多种 5-HT_{2B}受体拮抗剂,但由于 5-HT_{2B}受体拮抗剂可能会影响胎儿发育,因此还没有关于将 5-HT_{2B}受体用于临床研究的报道^[6]。

研究发现所有 5-HT_{2C}受体激动剂都可以抑制动物摄食行为,临床上 5-HT_{2C}受体激动剂已被用于治疗肥胖^[10]。在所有 5-HT_{2C}受体激动剂中,Org-35035 的药效和选择性最强。大鼠实验研究发现 Org-35035 同时还能诱导阴茎勃起以及引起焦虑样症状,这与 5-HT_{2C}受体在中枢神经系统中表达的部位相一致^[4]。ANDREWS 等^[11]最近合成出新的 5-HT_{2C}受体激动剂 PF-3246799;实验还发现其可能对尿失禁的治疗有效。目前有许多关于 5-HT_{2C}受体拮抗剂的报道,如 SB242084、Org-38457、RS102221 等^[12]。前期药物临床试验研究中还发现 5-HT_{2C}受体拮抗剂可能被用于治疗抑郁症、癫痫、精神分裂症、帕金森等精神性疾病。

4 5-HT₂受体在排尿中的作用

下尿路正常的储尿和排尿功能依赖于膀胱、尿道及尿道外括约肌的协同作用,受复杂的大脑脊髓神经机制控制。近年来,药理学和生理学研究已经证明 5-HT 类物质可以通过脊髓反射和脊上神经中枢调节膀胱及尿道外括约肌活动,参与下尿路正常功能调节。5-HT_{2A}/5-HT_{2C}受体在中枢神经系统内广泛分布,其中在丘脑、下丘脑、孤束核和海马等控制排尿的中枢部位相对高表达。通过免疫组织化学方法证实^[5,13,14],5-HT_{2A}受体广泛分布于整个脊髓,在背角、交感神经节前细胞柱及支配尿道外括约肌的 Onuf's 核高水平表达,5-HT_{2C}受体同样在整个脊髓广泛分布,如背角、中间带外侧核、背灰质联合,特别是脊髓前角的 Onuf's 核,表明 5-HT_{2A}/5-HT_{2C}受体参与排尿控制。

最初 STEERS 等^[15]在大鼠实验研究中发现,非选择性 5-HT_{2C}受体激动剂 mCPP 能够抑制大鼠膀胱收缩活动,推断 5-HT₂受体可能参与排尿功能的调节。随后 GUARNERI 等^[16]的研究进一步证实 mCPP 对大鼠膀胱的抑制性作用,同时还报道 5-HT_{2C}受体拮抗剂美舒麦角可以阻止 mCPP 对

膀胱的抑制性作用,而 5-HT_{2A}受体拮抗剂酮色林则可以增强 mCPP 的抑制作用。研究还发现静脉给予 mCPP 同样可以抑制由电刺激脑桥排尿中枢诱导的膀胱兴奋性活动,因此,DE GROAT^[17]认为 mCPP 可能主要是激活位于腰骶部脊髓的 5-HT_{2C}受体产生效应。由于通常情况下,5-HT_{2C}受体激活以产生兴奋性效应为主,因此,5-HT_{2C}受体可能通过兴奋抑制性中间神经元来抑制副交感节前神经元,从而抑制膀胱活动。5-HT_{2A}受体拮抗剂酮色林促进 5-HT_{2C}受体的抑制性作用可能与酮色林同样拮抗 5-HT_{1D}受体有关。有趣的是,TESTA 等^[18]研究还发现单独给予大剂量酮色林同样可以抑制大鼠膀胱活动。

在麻醉猫的实验研究中,观察到激活脊髓 5-HT₂受体可以促进阴部神经反射,兴奋尿道及尿道外括约肌^[19]。MCMURRY 等^[20]研究发现 5-HT_{2C}受体选择性激动剂 Ro6060175 能够兴奋豚鼠尿道外括约肌,而 5-HT_{2C}受体选择性抑制剂 SB242084 则可以抑制其兴奋性作用,因此认为 5-HT_{2C}受体在豚鼠尿道外括约肌的调节中起主要作用^[21]。然而对大鼠的研究发现大鼠尿道及尿道外括约肌主要受 5-HT_{2A}受体调节为主^[22]。5-HT₂受体对尿道外括约肌的调节存在种族差异性,这种差异主要与尿道括约肌在不同物种间所起的作用不同有关。大鼠尿道外括约肌收缩主要作用是促进排尿,而豚鼠尿道外括约肌收缩主要是增加尿道内压力阻止尿液外渗。

最近 RAMAGE 等^[23,24]运用更高选择性的不同 5-HT₂受体配体进行药理学实验,证实 5-HT_{2A}受体主要兴奋大鼠尿道外括约肌,而激活 5-HT_{2C}受体则主要抑制排尿反射;同时还发现激活 5-HT_{2B}受体可能兴奋尿道平滑肌使尿道内压力增大。ANDREWS 等^[11]还合成出新的 5-HT_{2C}受体激动剂 PF-3246799,并且其对尿失禁的治疗有明显作用,被认为是治疗尿失禁的重要潜在药物。KADEKAWA 等^[25]报道称,位于脊髓的 5-HT_{2A}受体可能通过抑制排尿反射传入通路,引起交感神经元兴奋,进而促进尿道外括约肌收缩。有趣的是 GU 等^[26]研究发现脑室内给予非选择性 5-HT₂受体激动可以兴奋排尿反射,这与之前的结论并不矛盾。脊上神经中枢 5-HT₂受体兴奋可能通过不同的机制来调节排尿活动,其具体机制有待于进一步的研究。

除此之外,通过对离体人膀胱逼尿肌的研究发现,5-HT 可能通过激活 5-HT₂受体呈浓度依赖性地增强电刺激引起的离体人膀胱逼尿肌收缩,且 5-HT_{2A}受体拮抗剂酮色林可以抑制其作用^[27]。在对离体豚鼠逼尿肌研究中,发现 5-HT 可能至少通过激活三种 5-HT 受体来增强神经肌肉传递促进

逼尿肌收缩,其中激活 5-HT_{2A} 受体可能与增加嘌呤能传递有关^[28]。最近 REKIK 等^[29]报道 5-HT_{2C} 受体激动剂 WAY161503 能成浓度依赖性地增强电刺激引起的离体大鼠膀胱逼尿肌收缩,而 5-HT_{2A} 受体激动 DOI 则无此作用,并且 5-HT_{2C} 受体拮抗剂 SB242084 能阻止 WAY161503 的作用,提示 5-HT 可能通过激活 5-HT_{2C} 受体来增强电刺激引起的离体大鼠膀胱逼尿肌收缩。上述研究表明,5-HT₂ 受体同样可能在外周神经系统中参与下尿路功能的调节,特别是研究发现 5-HT_{2A} 受体激动剂能够兴奋离体人膀胱逼尿肌,故可以推测选择性 5-HT_{2A} 受体拮抗剂有可能被用于治疗排尿困难和逼尿肌活动过度症。

综上所述,5-HT₂ 受体被发现已有 30 多年,通过大量实验研究,对 5-HT₂ 受体的分子结构、组织分布、药理学及生理学功能有了相对详细的了解。临床上 5-HT₂ 受体相关药物已经被用于精神分裂症、抑郁症等精神性疾病以及肥胖的治疗。近些年的研究表明,5-HT₂ 受体同样对排尿功能有显著作用,5-HT₂ 受体可能是治疗排尿障碍、尿失禁等泌尿系统疾病的重要潜在途径。但由于在排尿方面涉及的 5-HT 受体亚型较多,作用机理复杂,并且存在物种差异性,因此 5-HT₂ 受体对排尿影响的具体作用以及其中机制还需要我们进一步的研究。最近,度洛西汀——一种选择性 5-羟色胺/去甲肾上腺素再摄取抑制剂被批准用于治疗逼尿肌亢进引起的尿失禁,这表明更进一步研究 5-HT 类物质在排尿控制方面的作用,将为我们开发有效的治疗药物提供光明的前景。

参考文献

- [1] KELLY A B, CLARKE W P, CUNNINGHAM K A, et al. Fine-tuning serotonin_{2c} receptor function in the brain: molecular and functional implications[J]. *Neuropharmacology*, 2008, 55:969—976.
- [2] BERG K A, HARVEY J A, SPAMPRINATO U, et al. Physiological and therapeutic relevance of constitutive activity of 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors for the treatment of depression[J]. *Prog Brain Res*, 2008, 172:287—305.
- [3] KROEZE W K, KRISTIANSEN K, ROTH B L. Molecular biology of serotonin receptors structure and function at the molecular level[J]. *Curr Top Med Chem*, 2002, 2:507—528.
- [4] LEYSEN J E. 5-HT₂ Receptors[J]. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*, 2004, 3:11—26.
- [5] XU C, GIULIANO F, SUN X Q, et al. Serotonin 5-HT_{2A} and 5-HT_{2A} receptors are expressed by different motoneuron populations in rat Onuf's nucleus[J]. *J Comp Neurol*, 2007, 502:620—634.
- [6] BREA J, CASTRO-PALOMINO J, YESTE S, et al. Emerging opportunities and concerns for drug discovery at serotonin 5-HT_{2B} receptors[J]. *Curr Top Med Chem*, 2010, 10:493—503.
- [7] KENNETT G A, WOOD M D, BRIGHT F, et al. SE 242084, a selective and brain penetrant 5-HT_{2C} receptor antagonist[J]. *Neuropharmacology*, 1997, 36:609—620.
- [8] DOWD C S, HERRICK-DAVIS K, EGAN C, et al. 1-[4-(3-Phenylalkyl) phenyl]-2-aminopropanes as 5-HT_{2A} partial agonists[J]. *J Med Chem*, 2000, 43:3074—3084.
- [9] VAN OEKELEN D, MEGENS A, MEERT T. Functional study of rat 5-HT_{2A} receptors using antisense oligonucleotides[J]. *J Neurochem*, 2003, 85:1087—1100.
- [10] JENSEN N H, CREMERS T I, SOTTY F, et al. Therapeutic potential of 5-HT_{2C} receptor ligands[J]. *Scientific World Journal*, 2010, 10:1870—1885.
- [11] ANDREW M D, FISH P V, BLAGG J, et al. Pyrimido[4,5-d]azepines as potent and selective 5-HT_{2C} receptor agonists: Design, synthesis, and evaluation of PF-3246799 as a treatment for urinary incontinence[J]. *Bioorg. Med Chem Lett*, 2010, 21:2175—2720.
- [12] LEE J, JUNG L M, LEE J H. 5-HT_{2C} receptor modulators: a patent survey[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2010, 20:1429—1455.
- [13] DOLY S, MADEIRA A, FISCHER J, et al. The 5-HT_{2A} receptor is widely distributed in the rat spinal cord and mainly localized at the plasma membrane of postsynaptic neurons[J]. *J Comp Neurol*, 2004, 472(2):496—511.
- [14] ZENG F Q, XU C, XU G. Distribution of serotonin 5-HT_{2A} and 5-HT₇ receptors in the Onuf's nucleus of the rat spinal cord[J]. *Neural Regen Res*, 2008, 3(8):853—857.
- [15] STEERS W D, DE GROAT W C. Effects of mchlorphenylpiperazine on penile and bladder function in rats[J]. *Am J Physiol*, 1989, 257:R1441—R1449.
- [16] GUARNERI L, IBBA M, TESTA R, et al. The effects of mCPP on bladder voiding contractions in rats are mediated by the 5-HT_{2A}/5-HT_{2C} receptors[J]. *NeuroUrol Urodyn*, 1996, 15:316—317 (abstracts).
- [17] DE GROAT W C. Influence of central serotonergic mechanisms on lower urinary tract function[J]. *Urology*, 2002, 9(5 Suppl 1):30—36.
- [18] TESTA R, GUARNERI L, ANGELIC P. Effect of different 5-hydroxytryptamine receptor subtype antagonists on the micturition reflex in rats[J]. *Br J Urol Int*, 2001, 87:256—264.
- [19] DANUSER H, THOR K B. Spinal 5-HT₂ receptor-mediated facilitation of pudendal nerve reflexes in the anaesthetized cat[J]. *Br J Pharmacol*, 1996, 118:150—154.

- [20] MCNURRAY G, MINER W D. The effect of the 5-HT_{2C} agonist Ro600175 on urinary cystometric parameters in the guinea pig[J]. FASEB, 2005, 19; Abstract # 320. 3.
- [21] CONLON K, MINER W, MCCLEARY S, et al. Identification of 5-HT_{2C} mediated mechanisms involved in urethral sphincter reflexes in a guinea-pig model of urethral function[J]. BJU International, 2011;1464-146x.
- [22] MBAKI Y, WESTBROOK S L, RAMAGE A G. The role of 5-HT₂ receptors subtypes in the control of the urethra and micturition in anaesthetized female rats [J]. Proceeding of BPS meeting December 2005 UCL London.
- [23] MBAKI Y, RAMAGE A G. Investigation of the role of 5-HT₂ receptor subtypes in the control of the bladder and the urethra in the anaesthetized female rat [J]. 2008,155;343-356.
- [24] MBAKI Y, RAMAGE A G, MCNURRAY G, et al. 5-HT_{2A} receptor activation of the external urethral sphincter and 5-HT_{2C} receptor inhibition of micturition: A study based on pharmacokinetics in the anaesthetized female rat[J]. Eur J Pharmacol, 2012, 682;142-152.
- [25] KADEKAWA K, NISHIJIMA S, SUGAYA K, et al. Mechanisms by which the serotonergic system inhibits micturition in rats[J]. Life Sci, 2009, 85;592-596.
- [26] ISHIZUKA O, GU B J, IGAWA Y, et al. Role of supraspinal serotonin receptors formicturition in normal conscious rats[J]. Neurourol Urodyn, 2002, 21; 225-230.
- [27] CORSI M, TOSON P G, PIETRA G, et al. Pharmacological analysis of 5-hydroxytryptamine effects on electrically stimulated human isolated urinary bladder [J]. Br J Pharmacol, 1991, 104;719-725.
- [28] MESSORI E, RIZZI C A, CANDURA S M, et al. 5-Hydroxytryptamine receptors that facilitate excitatory neuromuscular transmission in the guinea-pig isolated detrusor muscle[J]. Br J Pharmacol, 1995, 115;677-683.
- [29] REKIK M, LLUEL P, PALEA S. 5-Hydroxytryptamine potentiates neurogenic contractions of rat isolated urinary bladder through both 5-HT₇ and 5-HT_{2C} receptors[J]. Eur J Pharmacol, 2011, 650;403-410.

(收稿日期:2012-05-17)

泌尿外科及其相关标准医学名词使用标准

宜用	不宜用	宜用	不宜用	宜用	不宜用
直肠阴道隔	直肠阴道膈	前哨淋巴结	信号淋巴结	附睾结核	结核性附睾炎
化学睾丸切除	化学性阉割	性腺发育不全	特纳综合征	库欣综合征	皮质醇增多症
迪特尔危象	游走肾危象	肾素瘤	球旁细胞瘤	肾错构瘤	肾血管平滑肌脂肪瘤
海绵肾	髓质海绵肾	肾积脓	脓肾	原发复合征	原发综合征
脐区	中腹部	精直小管	直细精管	综合征	综合症
直肠阴道隔	直肠阴道膈	腹主动脉	主动脉腹部	变移上皮	移行上皮
血流动力学	血液动力学	血常规	血象	血红蛋白	血色素
肛提肌	提肛肌	苏木精	苏木素	适应证	适应症
肾衰竭	肾功能衰竭	神经元	神经原	肾素瘤	球旁细胞瘤
剖宫产术	剖腹产术	泌尿器	泌尿器官	内镜	内窥镜
原淋巴细胞	淋巴母细胞	尿生殖膈	尿生殖隔	递质	介质
抗结核	抗痨	抗生素	抗菌素	瘢痕	疤痕
精子减少	精子减少症	前列腺增生	前列腺增生症	苏木精-伊红染色	HE 染色
阴茎缺如	先天性阴茎缺如	造口术	造瘘术	隐睾	隐睾症

《临床泌尿外科杂志》编辑部