

外周 5-羟色胺系统与糖尿病及其并发症防治关系的研究进展

徐立, 李兆波, 王冲, 张红* (陕西中医药大学医学科研实验中心, 陕西 咸阳 712046)

摘要: 糖尿病及相关并发症严重威胁人类的健康, 但由于其发病机制未被阐明, 阻碍了抗糖尿病药物的开发与推广。临床和动物实验结果表明 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)和糖尿病的发生、发展有紧密的关联, 随着研究的不断深入, 外周 5-HT 系统显示出作为治愈糖尿病重要靶点的潜力。本文首先对外周 5-HT 在糖尿病及其并发症发生和发展过程中的作用进行阐述, 接着对 5-HT 调节糖尿病的机制进行探讨, 随后对与糖尿病并发症相关的 5-HT 受体进行系统的总结, 最后对如何利用药物通过 5-HT 系统防治糖尿病提出展望。

关键词: 外周 5-羟色胺; 5-羟色胺受体; 糖尿病; 糖尿病并发症

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2020)22-2803-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.22.021

引用本文: 徐立, 李兆波, 王冲, 等. 外周 5-羟色胺系统与糖尿病及其并发症防治关系的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(22): 2803-2809.

Research Progress on the Relationship of Peripheral 5-Hydroxytryptamine System and Diabetes or Its Complications

XU Li, LI Zhaobo, WANG Chong, ZHANG Hong* (Shaanxi University of Chinese Medicine, Medical Experiment Center, Xianyang 712046, China)

ABSTRACT: Diabetes mellitus and its complications become serious threat to human health. Due to the ambiguous mechanism of diabetes pathogenesis, the development and promotion of anti-diabetes drugs have greatly hindered. Clinical and animal experimental results suggest a close association between 5-hydroxytryptamine(5-HT) and the occurrence and development of diabetes. With the deepening of research, the peripheral 5-HT system has shown its potential as an important target for curing diabetes. First of all, peripheral 5-HT in the occurrence and development of diabetes and its complications is described, and then the mechanism of 5-HT regulating diabetes is discussed, then 5-HT receptors which associated with diabetes complications are systematically summarized, finally, the prospect of how to use drugs to prevent and cure diabetes through 5-HT system is put forward.

KEYWORDS: peripheral 5-HT; 5-HT receptor; diabetes; diabetes complication

5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)由于最初在人的血清中被发现, 又称血清素。5-HT 广泛存在于动物和植物中, 在绝大多数的物种中都起到了控制能量平衡的作用^[1]。由于 5-HT 主要分布于脊椎动物神经中枢和身体的外周而被分别称为中枢和外周 5-HT。外周 5-HT 占机体 5-HT 总量的 95%, 不能通过血脑屏障进入神经中枢, 它主要由胃肠道中的嗜铬细胞合成, 少量由胰岛 β 细胞和其他外周组织^[2]合成。5-HT 的生物学合成过程是色氨酸首先被色氨酸羟化酶(tryptophan hydroxylase, TPH)催化成 5-羟色氨酸(5-hydroxytryptophan, 5-HTP), 随后 5-HTP 在 5-HTP 脱羧酶的作用下生

成 5-HT。TPH1 是合成外周 5-HT 的限速酶, 外周 5-HT 合成后通过结合组织器官中的 5-HT 受体(5-hydroxytryptamine receptors, 5-HTRs)发挥相应的生物学效应, 多余的 5-HT 通过 5-HT 转运体(SERT)运回细胞内被分解或重新分泌。外周 5-HT 系统包含了上述同外周 5-HT 合成、分泌、转运、分解及效应等相关的各种因素。最近, 越来越多的实验结果显示外周 5-HT 系统与糖尿病的发生和发展有重要的关系。基因多态性的研究显示, 5-HT 的关键合成酶及其受体与能量代谢和糖尿病有重要关联^[3]。患有妊娠糖尿病的母亲由于糖代谢失调会影响胎儿 SERT 基因 *SLC6A4* 的甲基化水平^[4],

基金项目: 陕西省教育厅科学研究计划项目(19JK0243, 17JK0218)

作者简介: 徐立, 男, 博士 Tel: (029)38183450 E-mail: maolixu@163.com *通信作者: 张红, 女, 博士, 教授 Tel: (029)38183453 E-mail: zhangh1227@163.com

提示糖代谢紊乱和 5-HT 系统有关。抑制外周 5-HT 水平可以减轻肥胖导致的代谢类疾病,如胰岛素抵抗等^[1-5],进一步证实了 5-HT 对糖尿病的调控作用。外周 5-HT 系统和糖尿病发生和发展的关系涉及 5-HT 的合成、分泌、运输及受体的表达等方面,但外周 5-HT 系统调节糖尿病及其并发症的机制还未被完全阐明。本文对外周 5-HT 系统和糖尿病关系的进展进行综述。

1 外周 5-HT 系统与糖尿病的发生

全球范围内约有 4 亿成人患有糖尿病,每年由糖尿病致死的人数已达到 160 万^[6]。糖尿病发生发展机制没有被完全阐明是阻碍治愈糖尿病药物开发的首要因素。虽然近年来有众多研究结果表明外周 5-HT 和糖尿病的发生有紧密联系,但关于外周 5-HT 对糖尿病发生的作用还存在着争议。临床上发现糖尿病患者血清中 5-HT 的含量比不患病者有明显的升高^[7],因此有观点认为外周 5-HT 具有促进血糖升高的作用。当外周 5-HT 持续升高后伴随着胰岛的变大,小鼠出现了如血清胰岛素、胆固醇和血糖升高等类似 2 型糖尿病的症状^[8],说明 5-HT 能促进糖尿病的发生。通过基因敲除外周 5-HT 合成限速酶 *Tph1* 的基因能降低小鼠外周 5-HT 的合成及分泌量。*Tph1* 基因缺陷型小鼠对高脂饲料所引起的高血糖具有保护作用^[5],反证了外周 5-HT 具有促进糖尿病发生的作用。

相反的观点则认为外周 5-HT 能发挥降低糖尿病患者体内血糖含量的作用。因为有报道证实 5-HT 通过其受体 5-HT_{2A} 抑制了脂肪的分解减弱了糖异生作用而降低血糖^[9]。以上的研究结果虽然存在矛盾但都说明外周 5-HT 系统参与了糖尿病的调节,外周 5-HT 与糖尿病发生的确切关系还需要深入的研究。

2 外周 5-HT 系统对糖尿病的调节机制

2.1 外周 5-HT 系统对胰腺功能的影响

外周 5-HT 具有调节血糖的能力,其对糖尿病的防治作用主要是通过调节胰腺和胰岛细胞功能实现的。除了血液中的外周 5-HT,人体胰腺内有分泌 5-HT 的细胞,其所产生的 5-HT 具有调节胰腺内分泌细胞的功能^[10]。TPH1 是合成外周 5-HT 的关键酶,敲除 *Tph1* 后小鼠无法合成胰岛素^[11],说明外周 5-HT 水平对胰岛细胞合成功能至关重要。单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)能分解 5-HT 降低其在细胞中的生物学效应,胰岛 β 细

胞中 MAO 的缺失会导致 2 型糖尿病胰腺功能的异常^[12],说明延长外周 5-HT 的生物学效应会破坏胰腺的功能,促进糖尿病的发生。外周 5-HT 系统对胰腺功能的调节可能是通过诱导胰岛细胞发育实现的。囊泡单胺转运体(vesicular monoamine transporter, VMAT)负责将细胞内合成的 5-HT 转运到分泌泡内,随后通过胞吐作用将 5-HT 释放到胞外。当用药物抑制 VMAT 的活性后,胚胎干细胞可分化为胰岛 β 细胞,通过移植由干细胞分化而成的胰岛 β 细胞到糖尿病小鼠体内后其血糖随之降低^[13],表明 5-HT 在胰岛 β 细胞的发育过程中起到了定向分化作用。最新研究结果表明,胰岛 β 细胞上的 5-HT 受体 2B(HTR2B)起到了调节 β 细胞增殖的作用^[14]。外周 5-HT 对胰腺功能的调节体现在发育、合成和分泌等多个环节,因此在防治糖尿病的过程中可以直接通过外周 5-HT 系统控制血糖。

2.2 外周 5-HT 系统对胰岛素分泌和利用的影响

5-HT 在正常状态下可同时抑制胰岛素和胰高血糖素的表达^[15],当葡萄糖的摄入量增加时随着 *Tph1* 基因表达增高^[16],胰岛 β 细胞分泌胰岛素的作用也随之增加,提示 5-HT 对胰岛素的分泌有促进作用。5-HT 促进胰岛素的分泌是因为 5-HT 能通过胰岛 β 细胞上的受体激活 Rab3a 和 Rab27a 2 个小三磷酸鸟苷依赖型酶,加快了胰岛素的合成和释放^[11]。近期的实验证实,人胰岛 β 细胞分泌的 5-HT 能通过作用于胰岛 α 细胞的 5-HT_{1F} 受体调节环磷酸腺苷水平从而降低胰高血糖素的分泌,抑制了血糖的升高^[17]。以上实验结果说明外周 5-HT 能通过胰岛细胞内特定的受体发挥对胰岛素分泌的调节作用。

高血糖除了能增加外周 5-HT 的合成外还增加了人和小鼠胰岛中 5-HT 受体的表达,5-HT 对胰岛素分泌的促进作用正是通过作用于胰岛中特异受体实现的。在糖尿病患者的胰岛中,5-HT 受体 5-HT_{1D} 和 5-HT_{2A} 都过量表达^[15]。抑制胰岛 β 细胞内的 5-HT 受体可以降低葡萄糖刺激胰岛素分泌的效应,而在激活胰岛 β 细胞内受体 5-HT_{2B} 后可增强大鼠和人对葡萄糖刺激的胰岛素分泌^[18]。除了上述胰岛中的 5-HT 受体外,分布在胰岛 β 细胞中的 5-HT₄ 对胰岛素分泌同样起到了促进作用,因为 5-HT₄ 激动剂莫沙比利可以降低血糖并且能增加胰岛素的分泌^[19]。在众多 5-HT 受体中

5-HT_{3A} 对由葡萄糖刺激的胰岛素分泌可能起到了决定作用, 因为敲除小鼠 *Htr3a*(Htr3a KO)基因后会导致葡萄糖刺激下的胰岛素分泌显著降低, 并且体外实验证实 5-HT 培养基无法改善 Htr3a 基因敲除型胰岛细胞的胰岛素分泌能力^[20]。

有的观点则认为, 高血糖所引起外周 5-HT 信号表达的增强对胰岛素分泌起到抑制作用。因为使用 5-HT_{2C} 的拮抗剂可增加糖尿病小鼠的胰岛素分泌功能^[21]。延长 5-HT_{2B} 的作用时间会损害葡萄糖刺激下胰岛素的分泌^[22], 证实了 5-HT 信号抑制了胰岛素的分泌作用。造成胰腺中不同 5-HT 受体对胰岛素分泌作用不同的原因很可能是因为胰岛中不同 5-HT 受体所激活的代谢通路不同。

外周 5-HT 系统在调节胰岛素分泌的同时, 胰腺内 5-HT 水平又受到了胰岛素和其他激素的调节。胰岛素对 5-HT 信号传导通路有反馈抑制作用, 因为胰岛素能通过丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路特异性的抑制 5-HT_{2C} 的活性^[23]。糖皮质激素在造成胰岛素分泌减少的同时还抑制胰腺中 5-HT 的分泌^[24], 胰腺内 5-HT 水平的变化后又进一步影响了胰岛素的分泌。尽管外周 5-HT 系统对胰岛素的分泌作用存在争议, 但利用外周 5-HT 系统调节胰岛素的分泌功能是未来治愈糖尿病的一个重要研究方向。

3 外周 5-HT 系统和糖尿病并发症的关系

糖尿病最大的危害在于持续的高血糖促进了多种并发症的发生, 使器官损伤, 最后导致了患者的死亡。外周 5-HT 对糖尿病的调节一方面通过影响胰岛细胞数量和分泌功能调节机体的血糖含量, 另一方面 5-HT 通过作用于其在不同器官上广泛分布的受体参与了多种糖尿病并发症的调节。

3.1 外周 5-HT 和糖尿病肾病

糖尿病会导致肾功能的损害并刺激血小板释放 5-HT 进入血液, 过量的 5-HT 对糖尿病肾病的发展起到了促进作用^[25], 糖尿病肾脏损伤的加重会进一步促进 5-HT 的分泌^[7]。临床研究显示, 糖尿病患者体内 5-HT 的代谢产物 5-羟吲哚乙酸显著升高并且伴有肾功能不足的症状^[26], 提示抑制患者体内 5-HT 水平可以作为改善糖尿病肾病的治疗方法。随后, 有实验研究显示 5-HT_{2A} 的抑制剂可以改善糖尿病肾病早期肾小球内皮的功能^[27]并减

轻蛋白尿的发生^[28], 证实了利用抑制外周 5-HT 受体防治糖尿病肾病的可行性。然而, 长期患糖尿病的大鼠在经 5-HT₂ 受体激动剂处理后肾脏的灌注压增强、肾功能得到改善^[29]则提示外周 5-HT 能减轻糖尿病肾病。以上相反的结果表明在糖尿病不同发展时期 5-HT 对肾功能的作用可能会发生改变, 5-HT 在糖尿病肾病不同时期的具体作用还不清楚, 有待于进一步的研究。

3.2 外周 5-HT 和糖尿病眼病

外周 5-HT 水平与糖尿病眼病的发生和发展有重要关系, 血清中 5-HT 参与了糖尿病视网膜病变的形成^[30]。糖尿病患者血小板中 5-HT 的释放作用增强^[31], 导致眼部血管外周 5-HT 含量上升可能是糖尿病视网膜病变产生的一个重要原因。活性氧和糖尿病眼病的发生有至关重要的联系, 抑制 5-HT 的受体后糖尿病小鼠视网膜中过氧化物的产生显著降低^[32], 减轻了糖尿病对视网膜病变的促进作用。由以上结果可推测糖尿病眼病形成的机制可能是高血糖促进血小板在眼部过量的释放 5-HT, 并通过其受体激活活性氧的过量表达导致眼病的发生。

3.3 外周 5-HT 和糖尿病导致的心血管疾病

糖尿病患者胸廓内动脉对 5-HT 刺激收缩的反应要明显高于健康人^[33], 外周 5-HT 对糖尿病大鼠动脉的刺激要高于普通的大鼠^[34], 提示外周 5-HT 可能促进了糖尿病高血压的形成。糖尿病会使 5-HT_{2A} 的蛋白表达量显著增加并导致肺动脉高血压^[35], 说明外周 5-HT 能与高血糖所导致血管内升高的 5-HT_{2A} 相互作用^[33]促进心血管疾病的发生。5-HT 除了通过 5-HT_{2A} 对心血管进行调节外, 还能通过其受体 5-HT_{1B} 激活 p42/44-MAPK 和 JAK2 通路对心肺外周小动脉进行调节^[36-37]。因此, 外周 5-HT 促进糖尿病高血压形成的机制可能是外周 5-HT 通过同其过量表达的受体 5-HT_{2A} 和 5-HT_{2B} 结合后^[38]激活其下游的 p38MAPK、PI3K、和 Rho 激酶^[39]增强动脉的收缩产生高血压。

3.4 外周 5-HT 和其他糖尿病并发症

糖尿病会导致排尿效率下降, 外周 5-HT 不足可能是造成排尿异常的原因, 因为 5-HT_{2A/2C} 受体激动剂 DOI 能降低糖尿病大鼠膀胱容量, 增加排尿量提高排尿效率, 改善排尿功能障碍^[40]。糖尿病的发生还可导致胃肠功能紊乱, 5-HT 受体在

糖尿病大鼠胃肠道中表达显著增多可能是诱导糖尿病胃肠道功能紊乱的原因^[41]。此前有用 5-HT 受体拮抗剂治疗严重糖尿病腹泻的报道^[42]，证实抑制外周 5-HT 对糖尿病胃肠道紊乱有治疗作用。

外周 5-HT 表现出了对多种糖尿病并发症的调节作用，并且这些调节作用是通过不同组织上的特异性受体发挥的。5-HT 对不同受体所发挥的作用是基于其受体对抑制剂或者激动剂的反应而得出的结论。不同 5-HT 受体对其激动剂或抑制剂所发挥的作用见表 1。

表 1 外周 5-HT 受体相关激动剂和抑制剂对糖尿病并发症的作用

Tab. 1 Effects of peripheral 5-HT receptor related agonists and antagonist on diabetic complications

受体	调节剂名称	效应	功能
5-HT2	α -methyl-5-HT ^[29]	激动剂	增强肾灌注压
5-HT2A	TCB2; BRL54443 ^[38]	激动剂	加强主动脉收缩
5-HT2B	BW723C86 ^[38]	激动剂	加强主动脉收缩
5-HT2C	Lorcaserin ^[43]	激动剂	降低体质量
5-HT1B	SB224289 ^[37]	抑制剂	血管收缩
5-HT2A	MDL11939 ^[38]	抑制剂	减弱主动脉收缩
5-HT2A	Ketanserin ^[44]	抑制剂	肠主动脉收缩
5-HT2A	Sarpogrelate ^[45] ; Hydrochloride ^[46]	抑制剂	膀胱平滑肌收缩; 血小板聚集
5-HT2B	LY272015 ^[38]	抑制剂	减弱主动脉收缩
5-HT3	Ondansetron ^[47] ; Ramosetron ^[42] ; Azasetrone Hydrochloride ^[48] ;	抑制剂	肠道收缩; 糖尿病腹泻
5-HT4	SB-204070 ^[48]	抑制剂	肠道的收缩

4 外周 5-HT 系统与药物防治糖尿病

4.1 外周 5-HT 系统是开发防治糖尿病及其并发症药物治疗的重要靶点

糖尿病和 5-HT 水平变化有密切的联系，两者之间的关联效应同时存在于中枢神经系统和外周组织。中枢 5-HT 及分布于下丘脑的受体 5-HT_{1A} 对血糖和脂肪代谢有调节作用^[49-50]，但是当用降低或增高中枢 5-HT 的方式来调节糖尿病时会产生一定的不良反应。例如，在给老年糖尿病患者服用选择性 5-HT 再吸收抑制剂 SSRIs 后，随着 5-HT 的增加患者会产生更高的胰岛素抵抗风险^[51]。外周 5-HT 同样具有调节能量平衡的作用，但功能却有可能同中枢 5-HT 相反^[2]。那是因为，外周 5-HT 信号系统的不同受体对糖尿病发挥的调节作用不同，例如敲除 *Tph1* 或 *5-Htr3a* 的基因后葡萄糖的耐受性会受到影响，但 *5-Htr2b* 基因敲除鼠的糖耐

受性却没受到影响^[20]。相比于调节中枢神经系统可能造成机体的损害，对外周 5-HT 系统进行调节相对安全。越来越多的研究支持把外周 5-HT 作为治疗糖尿病靶点的特性。外周 5-HT 水平改变后，随即通过作用于分布在不同组织和器官上的 5-HT 受体降低血糖含量或改善糖尿病并发症。在肝脏中 5-HT 分别通过其受体 5-HT_{1/2A} 来促进或者 5-HT_{2B} 抑制糖原的合成达到控制血糖含量的目的^[52]。临床上已经有用 5-HT 抑制剂治疗严重糖尿病导致腹泻^[42]和改善糖尿病导致心血管疾病的案例^[53]。糖尿病患者在服用 5-HT_{2A} 的抑制剂后冠状动脉疾病得到有效改善^[53]，抑制 5-HT_{2A} 还能显著降低糖尿病患者和动物的动脉粥样硬化指数^[54-55]。此外，还有 5-HT_{2A} 阻断剂盐酸沙格雷酯抑制血小板和白细胞的活性减缓高脂饮食导致血管炎症的报道^[56]。近年来众多的药物临床实验结果都证明了通过调节外周 5-HT 系统治疗糖尿病及其并发症的可操作性，但是如何利用 5-HT 受体的抑制剂防治糖尿病及药物在抑制 5-HT 受体时所产生的效应还需进一步研究。

4.2 外周 5-HT 系统是研究中药防治糖尿病机制的主要对象

近年来中药^[57]与中药提取物^[58]在控制血糖水平及治疗糖尿病并发症时显示出了极大的优势。随着对中药经典方剂的深入研究，发现有些中药可能是通过调节外周 5-HT 系统起到抑制糖尿病及其并发症发展的作用。经方茵陈蒿汤在糖尿病的临床治疗中有良好的降血糖效果，研究发现其中的主要成分大黄能够影响大鼠胃肠道内 5-HT 及其受体的表达^[59]，说明茵陈蒿汤很可能是通过调节外周 5-HT 的分泌发挥对糖尿病的治疗。经典名方葛根芩连汤对糖尿病的预防和治疗作用显著并已经应用于对糖尿病的治疗中^[60]，其中葛根、黄连均有一定的降糖作用，曾有报道葛根素能够抑制血小板中 5-HT 的释放^[61]，提示葛根芩连汤对糖尿病治疗作用与其对外周 5-HT 水平的调节有密切的关系。除了降低血糖的作用外，中药对糖尿病并发症的治疗也和外周 5-HT 水平的变化密切相关。金芪枳术汤能提高糖尿病胃瘫大鼠胃内 5-HT 水平并改善了胃动力，促进胃排空，修复黏膜损伤^[62]，而中药复方木丹颗粒具有降低周围神经病变糖尿病大鼠血清 5-HT 的水平的能力^[63]。由于外周 5-HT 主要是在胃肠道内分泌，并通过血小板运送到外

周组织中发挥调节作用,因此中药很可能通过影响胃肠道内 5-HT 及其受体的表达或控制血小板 5-HT 的释放来改善糖尿病及其并发症。

除了中药复方,单味中药或中药提取物是未来开发防治糖尿病药物的重要方向。沙棘的提取物具有降低糖尿病大鼠血清中总胆固醇和甘油三酯的能力,且缓解高血糖对器官的损害,随后在其中检测到了 5-HT^[64],说明植物来源的 5-HT 同样具有防治糖尿病的作用。穿山龙的提取物薯蓣皂苷也被证实可以降低由糖尿病所引起血清中 5-HT 的升高^[65],展示了从中药中提纯的单体通过外周 5-HT 发挥治疗糖尿病作用的证据。近期研究发现,獐芽菜苦苷具有通过 5-HT₂ 受体调节外周 5-HT 信号的作用^[66],提供了中药提取物中有效成分和外周 5-HT 系统作用的一个确切靶点。尽管中药对糖尿病的治疗机制还没有被完全阐明,但中药及其提取物和外周 5-HT 系统的相互作用关系为开发治疗糖尿病的药物提供了新的方向。

5 展望

虽然已经有利用外周 5-HT 系统作为靶点防治糖尿病及其并发症的报道,但是利用外周 5-HT 系统的抑制剂或激动剂治疗糖尿病时,尚存在治疗机制不明确和潜在不良反应等问题。因此,阐明外周 5-HT 系统与糖尿病发生和发展的关系并确定 5-HT 受体激动剂或抑制剂对糖尿病的作用,有利于防治糖尿病药物的开发和推广。此外,近年来中药在治疗糖尿病及其并发症时显示出了一定的优势。伴随着外周 5-HT 系统的调节作用,有些中药及中药提取物对糖尿病的治疗效果明显。阐明 5-HT 系统与糖尿病发生和发展的关系是未来开发防治糖尿病药物的重要基础,同时也为研究中药及其提取物抗糖尿病机制提供了新的研究方向。

REFERENCES

- [1] YABUT J M, CRANE J D, GREEN A E, et al. Emerging roles for serotonin in regulating metabolism: New implications for an ancient molecule [J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(4): 1092-1107.
- [2] NAMKUNG J, KIM H, PARK S K. Peripheral serotonin: A new player in systemic energy homeostasis [J]. *Mol Cells*, 2015, 38(12): 1023-1028.
- [3] OH C M, PARK S, KIM H. Serotonin as a new therapeutic target for diabetes mellitus and obesity [J]. *Diabetes Metab J*, 2016, 40(2): 89-98.
- [4] BLAZEVIC S, HORVATICEK M, KESIC M, et al. Epigenetic adaptation of the placental serotonin transporter gene(SLC6A4) to gestational diabetes mellitus [J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0179934. Doi: 10.1371/journal.pone.0179934.
- [5] CRANE J D, PALANIVEL R, MOTTILLO E P, et al. Inhibiting peripheral serotonin synthesis reduces obesity and metabolic dysfunction by promoting brown adipose tissue thermogenesis [J]. *Nat Med*, 2015, 21(2): 166-172.
- [6] TIMPEL P, HARST L, REIFEGERSTE D, et al. What should governments be doing to prevent diabetes throughout the life course? [J]. *Diabetologia*, 2019, 62(10): 1842-1853.
- [7] HARA K, HIROWATARI Y, SHIMURA Y, et al. Serotonin levels in platelet-poor plasma and whole blood in people with type 2 diabetes with chronic kidney disease [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 94(2): 167-171.
- [8] ERJAVEC I, BORDUKALO-NIKSIC T, BRKLJACIC J, et al. Constitutively elevated blood serotonin is associated with bone loss and type 2 diabetes in rats [J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0150102. Doi: 10.1371/journal.pone.0150102.
- [9] HANSSON B, MEDINA A, FRYKLUND C, et al. Serotonin (5-HT) and 5-HT_{2A} receptor agonists suppress lipolysis in primary rat adipose cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 474(2): 357-363.
- [10] ERIKSSON O, SELVARAJU R K, JOHANSSON L, et al. Quantitative imaging of serotonergic biosynthesis and degradation in the endocrine pancreas [J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(3): 460-465.
- [11] PAULMANN N, GROHMANN M, VOIGT J P, et al. Intracellular serotonin modulates insulin secretion from pancreatic beta-cells by protein serotonylation [J]. *PLoS Biol*, 2009, 7(10): e1000229. Doi: 10.1371/journal.pbio.1000229.
- [12] CATALDO L R, MIZGIER M L, BUSO D, et al. Serotonin-and dopamine-related gene expression in db/db mice islets and in MIN₆ β -cells treated with palmitate and oleate [J]. *J Diabetes Res*, 2016(2016): 3793781. Doi: 10.1155/2016/3793781.
- [13] SAKANO D, SHIRAKI N, KIKAWA K, et al. VMAT2 identified as a regulator of late-stage β -cell differentiation [J]. *Nat Chem Biol*, 2014, 10(2): 141-148.
- [14] MOON J H, KIM Y G, KIM K, et al. Serotonin regulates adult β -cell mass by stimulating perinatal β -cell proliferation [J]. *Diabetes*, 2020, 69(2): 205-214.
- [15] BENNET H, BALHUIZEN A, MEDINA A, et al. Altered serotonin(5-HT) 1D and 2A receptor expression may contribute to defective insulin and glucagon secretion in human type 2 diabetes [J]. *Peptides*, 2015(71): 113-120.
- [16] ZHANG Y Q, DENG R Y, YANG X, et al. Glucose potentiates β -cell function by inducing Tph1 expression in rat islets [J]. *Faseb J*, 2017, 31(12): 5342-2355.
- [17] ALMAÇA J, MOLINA J, MENEGAZ D, et al. Human β cells produce and release serotonin to inhibit glucagon secretion from alpha cells [J]. *Cell Rep*, 2016, 17(12): 3281-3291.
- [18] BENNET H, MOLLET I G, BALHUIZEN A, et al. Serotonin (5-HT) receptor 2b activation augments glucose-stimulated insulin secretion in human and mouse islets of Langerhans [J]. *Diabetologia*, 2016, 59(4): 744-754.
- [19] CHEN H, HONG F, CHEN Y, et al. Activation of islet 5-HT₄ receptor regulates glycemic control through promoting insulin secretion [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016(789): 354-361.

- [20] KIM K, OH C M, OHARA-IMAIZUMI M, et al. Functional role of serotonin in insulin secretion in a diet-induced insulin-resistant state [J]. *Endocrinology*, 2015, 156(2): 444-452.
- [21] ZHANG Q, ZHU Y X, ZHOU W B, et al. Serotonin receptor 2C and insulin secretion [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e54250. Doi:10.1371/journal.pone.0054250.
- [22] CATALDO L R, MIZGIER M L, BRAVO SAGUA R, et al. Prolonged activation of the Htr2b serotonin receptor impairs glucose stimulated insulin secretion and mitochondrial function in MIN₆ cells [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0170213. Doi: 10.1371/journal.pone.0170213.
- [23] HURLEY J H, ZHANG S, BYE L S, et al. Insulin signaling inhibits the 5-HT_{2C} receptor in choroid plexus via MAP kinase [J]. *BMC Neurosci*, 2003(4): 10. Doi: 10.1186/1471-2202-4-10
- [24] HASNI EBOU M, SINGH-ESTIVALET A, LAUNAY J M, et al. Glucocorticoids inhibit basal and hormone-induced serotonin synthesis in pancreatic beta cells [J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0149343. Doi: 10.1371/journal.pone.0149343.
- [25] YANG Y, HUANG H, XU Z, et al. Serotonin and its receptor as a new antioxidant therapeutic target for diabetic kidney disease [J]. *J Diabetes Res*, 2017(2017): 7680576. Doi: 10.1155/2017/7680576.
- [26] SAITO J, SUZUKI E, TAJIMA Y, et al. Increased plasma serotonin metabolite 5-hydroxyindole acetic acid concentrations are associated with impaired systolic and late diastolic forward flows during cardiac cycle and elevated resistive index at popliteal artery and renal insufficiency in type 2 diabetic patients with microalbuminuria [J]. *Endocr J*, 2016, 63(1): 69-76.
- [27] KOBAYASHI S, SATOH M, NAMIKOSHI T, et al. Blockade of serotonin 2A receptor improves glomerular endothelial function in rats with streptozotocin-induced diabetic nephropathy [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2008, 12(2): 119-125.
- [28] TAKAHASHI T, YANO M, MINAMI J, et al. Sarpogrelate hydrochloride, a serotonin 2A receptor antagonist, reduces albuminuria in diabetic patients with early-stage diabetic nephropathy [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2002, 58(2): 123-129.
- [29] RESTREPO B, GARCÍA M, RODRÍGUEZ-BARBERO A, et al. Participation of cyclooxygenase pathway in the vasoconstriction induced by 5-HT in the *in situ* autoperfused kidney of long-term diabetic rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 659(1): 37-44.
- [30] PIETRASZEK M H, TAKADA Y, TAKADA A, et al. Blood serotonergic mechanisms in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus [J]. *Thromb Res*, 1992, 66(6): 765-774.
- [31] 马利成, 翟广奇, 朱旅云, 等. 糖尿病视网膜病变血小板 5-HT 及血浆 NO、ET 的变化[J]. *实用糖尿病杂志*, 2006, 2(5): 20-21.
- [32] DU Y P, CRAMER M, LEE C A, et al. Adrenergic and serotonin receptors affect retinal superoxide generation in diabetic mice: Relationship to capillary degeneration and permeability [J]. *Faseb J*, 2015, 29(5): 2194-2204.
- [33] SHIBA T, YOKOTA A, GAMOH S, et al. Diabetes mellitus induces hyperreactivity of 5-hydroxytryptamine (5-HT)-induced constriction in human internal thoracic artery and is associated with increase in the membrane protein level of 5-HT_{2A} receptor [J]. *Biol Pharm Bull*, 2018, 41(5): 820-823.
- [34] WATANABE S, MATSUMOTO T, TAGUCHI K, et al. Relationship between PDK1 and contraction in carotid arteries in Goto-Kakizaki rat, a spontaneous type 2 diabetic animal model [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2017, 95(4): 459-462.
- [35] LOPEZ-LOPEZ J G, MORAL-SANZ J, FRAZZIANO G, et al. Type 1 diabetes-induced hyper-responsiveness to 5-hydroxytryptamine in rat pulmonary arteries via oxidative stress and induction of cyclooxygenase-2 [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 338(1): 400-407.
- [36] BHASKARAN S, ZALUSKI J, BANES-BERCELI A. Molecular interactions of serotonin (5-HT) and endothelin-1 in vascular smooth muscle cells: *In vitro* and *ex vivo* analyses [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2014, 306(2): 143-151.
- [37] SABE S A, FENG J, LIU Y H, et al. Decreased contractile response of peripheral arterioles to serotonin after CPB in patients with diabetes [J]. *Surgery*, 2018, 164(2): 288-293.
- [38] NELSON P M, HARROD J S, LAMPING K G. 5HT_{2A} and 5HT_{2B} receptors contribute to serotonin-induced vascular dysfunction in diabetes [J]. *Exp Diabetes Res*, 2012(2012): 398406. Doi: 10.1155/2012/398406.
- [39] MATSUMOTO T, WATANABE S, TAGUCHI K, et al. Mechanisms underlying increased serotonin-induced contraction in carotid arteries from chronic type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats [J]. *Pharmacol Res*, 2014(87): 123-132.
- [40] 涂红坚. 5-羟色胺 2A/2C 受体激动剂 DOI 改善糖尿病大鼠排尿障碍的实验研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2014.
- [41] ZHANG Y P, SHI D H, ZHANG K X, et al. The quantity study of β_2 adrenergic receptor and 5-HT receptor of the gastrointestinal tract of diabetic rats with gastrointestinal dysfunction using immunohistochemical stain [J]. *Chin J Diabetes(中华糖尿病杂志)*, 2004, 12(4): 70-72.
- [42] MURAO S, HOSOKAWA H. Serotonin 5-HT₃ receptor antagonist for treatment of severe diabetic diarrhea [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(3): e38. Doi: 10.2337/dc09-2131.
- [43] THOMSEN W J, GROTTICK A J, MENZAGHI F, et al. Lorcaserin, a novel selective human 5-Hydroxytryptamine_{2C} agonist: *In vitro* and *in vivo* pharmacological characterization [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 325(2): 577-587.
- [44] KO E A, PARK W S, FIRTH A L, et al. Increased sensitivity of serotonin on the voltage-dependent K⁺ channels in mesenteric arterial smooth muscle cells of OLETF rats [J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2010, 103(1): 88-94.
- [45] KODAMA M, TAKIMOTO Y. Influence of 5-hydroxytryptamine and the effect of a new serotonin receptor antagonist(sarpogrelate) on detrusor smooth muscle of streptozotocin-induced diabetes mellitus in the rat [J]. *Int J Urol*, 2000, 7(6): 231-235.
- [46] PIETRASZEK M H, TAKADA Y, TAMINATO A, et al. The effect of MCI-9042 on serotonin-induced platelet aggregation in type 2 diabetes mellitus [J]. *Thromb Res*, 1993, 70(2): 131-138.
- [47] GUPTA D, RADHAKRISHNAN M, KURHE Y. Ondansetron, a 5HT₃ receptor antagonist reverses depression and

- anxiety-like behavior in streptozotocin-induced diabetic mice: Possible implication of serotonergic system [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014(744): 59-66.
- [48] TAKAHARA H, FUJIMURA M, TANIGUCHI S, et al. Changes in serotonin levels and 5-HT receptor activity in duodenum of streptozotocin-diabetic rats [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2001, 281(3): G798-G808.
- [49] DERKACH K V, BONDAREVA V M, CHISTYAKOVA O V, et al. The effect of long-term intranasal serotonin treatment on metabolic parameters and hormonal signaling in rats with high-fat diet/low-dose streptozotocin-induced type 2 diabetes [J]. *Int J Endocrinol*, 2015(2015): 245459. Doi: 10.1155/2015/245459.
- [50] GEHLERT D R, SHAW J. 5-Hydroxytryptamine 1A(5HT1A) receptors mediate increases in plasma glucose independent of corticosterone [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014(745): 91-97.
- [51] NOORDAM R, AARTS N, PEETERS R P, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors decrease pancreatic insulin secretion in older adults and increase the risk of insulin dependence in type 2 diabetes patients [J]. *J Clin Psychiatry*, 2016, 77(9): e1124-e1129.
- [52] TUDHOPE S J, WANG C C, PETRIE J L, et al. A novel mechanism for regulating hepatic glycogen synthesis involving serotonin and cyclin-dependent kinase-5 [J]. *Diabetes*, 2012, 61(1): 49-60.
- [53] LEE D H, CHUN E J, HUR J H, et al. Effect of sarpogrelate, a selective 5-HT_{2A} receptor antagonist, on characteristics of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes [J]. *Atherosclerosis*, 2017(257): 47-54.
- [54] NAGAYAMA D, OHIRA M, SAIKI A, et al. Sarpogrelate hydrochloride decreases cardio-ankle vascular index accompanied by increased serum lipoprotein lipase mass in type 2 diabetic patients [J]. *Int Heart J*, 2014, 55(4): 337-341.
- [55] YAMAKAWA J, TAKAHASHI T, SAEGUSA S, et al. Effect of the serotonin blocker sarpogrelate on circulating interleukin-18 levels in patients with diabetes and arteriosclerosis obliterans [J]. *J Int Med Res*, 2004, 32(2): 166-169.
- [56] KATAOKA H, ARIYAMA Y, DEUSHI M, et al. Inhibitory effect of serotonin antagonist on leukocyte-endothelial interactions *in vivo* and *in vitro* [J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0147929. Doi: 10.1371/journal.pone.0147929.
- [57] WANG X Y, ZHAO H M, ZHANG Z Y, et al. Efficacy of modified prescription of Junzi Xiaopi decoction on diabetic gastroparesis patients [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2019, 36(20): 2570-2575.
- [58] DENG G, HAN B. Hypoglycemic effect and mechanism of Endive decoction on diabetic rats [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2020, 37(2): 155-160.
- [59] ZHAO Y L, ZHANG Z H, WANG Z R, et al. Relationship between drastic effect of rhubarb and 5-HT and its receptor in duodenum tissues [J]. *J Yunnan Coll Tradit Chin Med(云南中医学院学报)*, 2002, 25(1): 1-3.
- [60] XIONG X J. Gegen Qinlian Decoction formula syndrome and its application for diabetes, hypertension, hyperlipidemia, and obesity [J]. *China J Chin Mater Med(中国中药杂志)*, 2020, 45(12): 2760-2764.
- [61] 尹钟洙, 曾贵云. 葛根素的药理研究—V. 葛根素对人和动物血小板聚集性和 5-HT 释放的影响[J]. *中国医学科学院学报*, 1981 (S1): 44-47.
- [62] WAN S F, LI Y Q, WANG X L, et al. Effects of Jinqi Zhizhu decoction on gastric motility of gk rats with diabetic gastroparesis [J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med(中国中医药信息杂志)*, 2018, 25(9): 56-60.
- [63] LI C H, YU S J. Effects of Mudan particles on serum 5-H and β -EP expressions in diabetic rats [J]. *J TCM Univ Hunan(湖南中医药大学学报)*, 2012, 32(5): 25-27, 38.
- [64] WANG D M, DONG K, XU W J, et al. Research on 5-HT in seabuckthorn extract protection diabetic rats from organ injury [J]. *Guangming J Chin Med(光明中医)*, 2016, 31(5): 655-658.
- [65] 冷锦红, 邱狮, 董佳妮, 等. 穿山龙提取物薯蓣皂苷对糖尿病模型大鼠血清 HA 和 5-HT 的影响[J]. *江苏中医药*, 2015, 47(8): 76-78.
- [66] SONAWANE R D, DEORE V B, PATIL S D, et al. Role of 5-HT₂ receptors in diabetes: Swertiamarin seco-iridoid glycoside might be a possible 5-HT₂ receptor modulator [J]. *Physiol Behav*, 2015(144): 66-72.

收稿日期: 2019-11-18

(本文责编: 沈倩)