# 세로토닌과 정신의학

양 병 환*†

# Serotonin in Psychiatry

Byung-Hwan Yang, M.D., Ph.D.*†


## ABSTRACT

Serotonin has been implicated in the etiology of many disease states and may be particularly important mental illness, such as depression, anxiety, schizophrenia, sleep disorders, suicide, eating disorders, obsessive compulsive disorders, migraine and others. Many currently used treatments of these disorders are thought to act by modulating serotonergic function.

The identification of many serotonin subtypes, most of which have been shown to have functional activity and differential distribution, has stimulated considerable effort into synthesizing selective ligands(drugs) to help understand their significance.

This should understand the role of serotonin in mental disorders and these new drugs can be studied alone and in combination with other treatments in order to clarify the parameters of drug use for the clinical effect.


**KEY WORDS** : Serotonin · Mental disorder · Serotonin receptor subtypes · Selective serotonin receptor drugs.

## 서 론

1930년대부터 혈청(serum)에는 수축(tonic)작용이 있는 물질인 serotonin이 있다고 알려져 있었고(Page 1932), 장점막(intestinal mucosa)의 chromaffin cell에는 enteramine이라는 물질이 있다고 알려져 오다가, serotonin과 enteramine은 동일한 물질이라는 것이 알려졌다. 1948년에 Cleveland Clinic의 연구결과 serotonin(5-hydroxy tryptamine, 5-HT)이 분리정제(Fig. 1)된 이래, 세로토닌은 신경세포사이에서 다양한 작용을 하는 신경전달물질로서 광범위하게 존재하는 것이 알려져 왔다. 초기의 연구는 주로 세로토닌의 생성과 분해에 관여하는 경로(Fig. 2)를 밝히는데 집중되어 있었고, 이런 과정에 관여하는 약물들의 개발이 주목적이었다. 이러한 연구결과의 하나로 monoamine 억제제(MAOI)가 우울증에 효과가 있다고 알려지면서 MAOI계열의 약물들이 개발되어 항우울제로 사용하게 되었고, 이를 근거로 하여 monoamine인 serotonin과 norepinephrine 이 우울증의 기전에 관여한다는 우울증가설로 연결되었다. 다른 한편 1949년에 대표적인 환각제인 LSD가 합성되어 개발되면서, 그 환각작용에 관련하여 LSD의 구조가 세로토닌과 유사한 점(Fig. 1)에 연결하여 정신병이나 정신분열병에 대한 세로토닌의 역할을 주목하였다가(Wooley 1962), 정신병에 관한 도파민 가설이 등장하면서 세로토닌 가설은 정신병의 원인론에서 관심 밖에 있었다. 그러나 최근에 비정형 항정신병 약물인 clozapine과 risperidone의 효과가 알려지면서 다시 세로토닌이 관심을 받게 되었다.

초기의 연구는 세로토닌의 생성과 분해에 관여하는 생화학적 경로에 집중하다가 후기의 연구는 세로토닌 수용체에 관한 연구가 주류를 이루어 왔다.

Gaddum과 Picaselli(1957)는 세로토닌 수용체를 M수용체와 D수용체로 나누었는데, dibenzyline으로 차단(block)하는 수용체는 D형으로 morphine을 차단하는 수용체는 M형 수용체로 구분하였다.

*한양대학교 정신건강연구소 및 의과대학 신경정신과학교실
*Department of Neuropsychiatry, College of Medicine & the Mental Health Research Institute, Hanyang University, Seoul, Korea*
†교신저자 : 양병환, 133-792 서울시 성동구 행당동 17
전화) (02) 290-8422, 전송) (02) 298-2055

그후 Peroutka와 Snyder(1979)에 의해 D형은 5-HT2와 일치하고, M형 수용체는 Derkach등(1989)에 의하여 5-HT3와 일치하는 것이 알려졌다.

Radio ligand기법이 발달하면서 세로토닌에는 여러 가지 아형(subtype)들이 있다는 것이 알려지게 되었다. 최근의 분자생물학적 연구방법의 발달은 세로토닌 수용체들을 클로닝하게 되면서 다양한 아형을 밝히게 되었고(Fargin등 1988 ; Julius등 1988 ; Tecott와 Julius 1993), 그에 따른 신호전달체계도 다양하다는 것이 알려지게 되었다(Hoyer등 1994).

이에 따라 이러한 세로토닌 수용체 아형에 선택적으로 작용하는 약물들을 개발하면서 세로토닌 수용체의 아형과 신호전달체계에 관한 연구가 최근에는 주류를 이루고 있다.

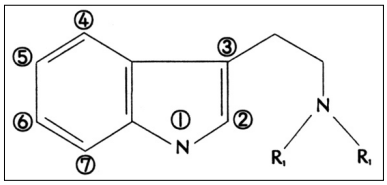

**Fig. 1.** Structural relationships of the various indolealkyl amin

| *Compound* | *Substitutions* |
|---|---|
| Tryptamine | $R_1$ and $R_2$=H |
| Serotoinin | Tryptamine with 5 hydroxy |
| DMT* | $R_1$ and $R_2$=methyl |
| DET* | $R_1$ and $R_2$=ethyl |
| Bufotenine* | 5 hydroxy, DMT |
| Szara psychotrope* | 6 hydroxy, DET |
| Psilocin* | 4 hydroxy, DMT |
| Harmaline* | 6 methoxy ; $R_1$ forms isopropyl link to $C_2$ |
| 5-MT | 5-methoxytryptamine |
| 5, 6 DHT | 5,6 dihydroxytryptamine |
| 5, 7 DHT | 5,7 dihydroxytryptamine |

*Pychotropic or behavioral effects

## 세로토닌계

세로토닌 신경세포는 caudal linea nucleus(CLN)와 dorsal raphe nucleus(DRN)와 median raphe nucleus(MRN)와 supralemniscal nucleus(SLN)로 크게 4가지로 나누어지고, 이중에서도 가장 중요한 ascending nucleus는 dorsal raphe nucleus이며 235,000의 5-HT immunoreactive neuron을 가지고 있다(Baker 1990).

봉선핵(raphe nucleus)의 superior group에서 시작한 세로토닌 신경세포는 주로 전뇌에 분포한다(Fig. 3).

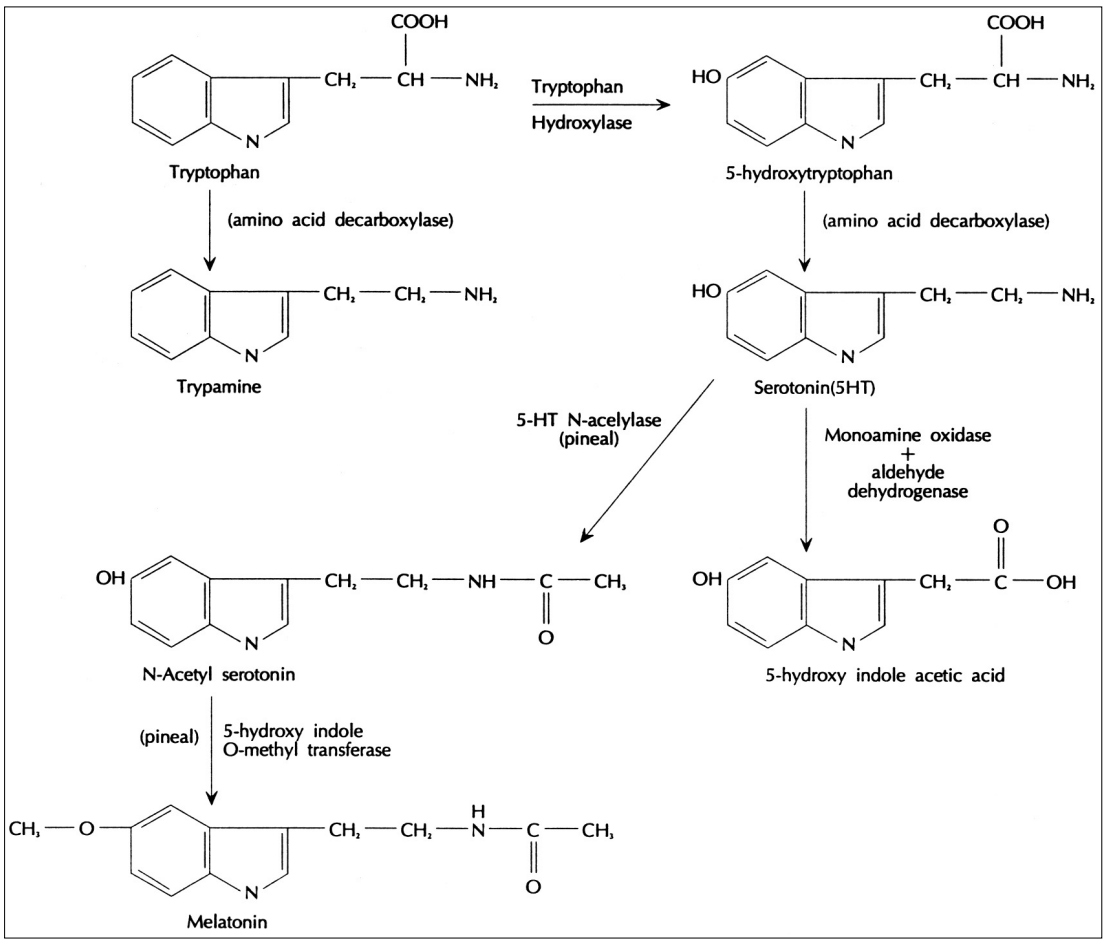


**Fig. 2.** The metabolic pathways available for the synthesis and metabolism of serotoin.

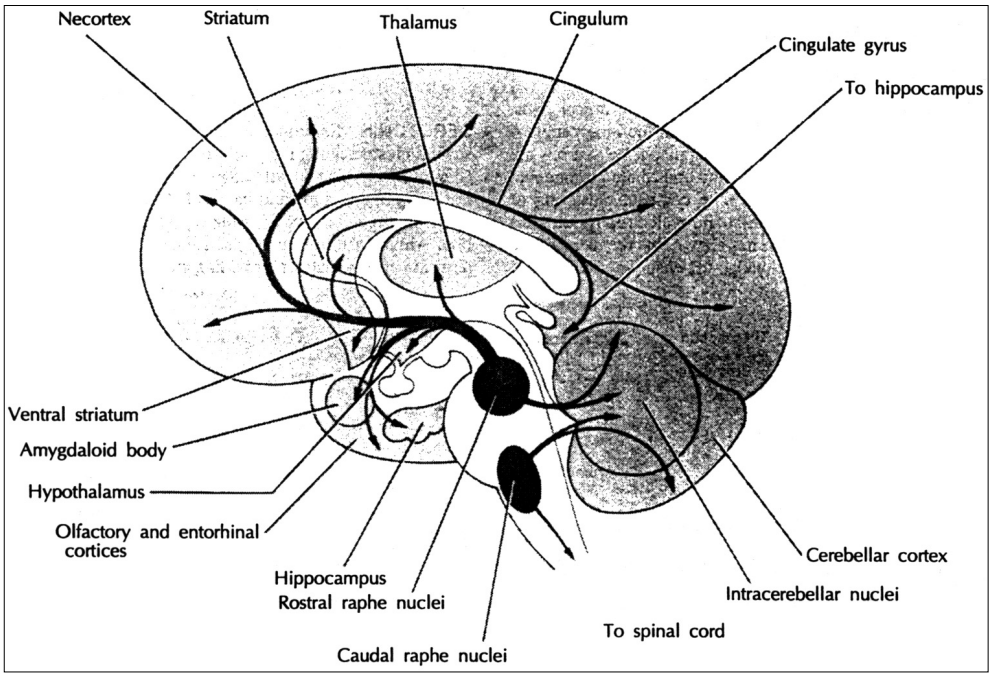


**Fig. 3.** Serotonergic pathways.

뇌피질에 있는 세로토닌 신경세포는 변연계와 감각피질과 연합피질 부위에 많이 퍼져 있다. 뇌피질 특히 해마에서는 세로토닌 신경세포와 granule 신경세포가 밀접한 연합이 있다. Granule 신경세포는 thalamocortical connection과 직접 연관되므로, 세로토닌 신경세포도 뇌피질로 들어가는 electrical entry를 조정하고 인지기능에 영향을 준다.

그러므로 serotonin innervation은 여러 가지 neuronal circuits를 형성하고, interneuronal pool을 consolidation하는데 개입한다고 제안되고 있다(Lidow와 Molliver 1982).

## 세로토닌과 행동(Behavior)

세로토닌은 모든 것에 일단은 관여하지만, 명확하게 밝혀진 것은 아직 없다. 세로토닌에 관련된 초기의 학설은 환각작용에 관련짓거나, 정신분열증이나 우울증에 연관하는 연구들이었으나 최근의 학자들은 세로토닌에 관여하는 복잡한 미지의 기능에 관심이 높다.

세로토닌 수용체는 아형이 다양하고, presynaptic과 postsynaptic 작용도 하고, 이에 따른 신호전달 체계의 다양성이 중추신경계에서의 세로토닌의 역할이 광범위하여 세로토닌은 많은 정신기능의 조절에 관여하고 있어서 감정조절, 각성, 공격성 행동, 수면 작용, 체온 조절, 기억 및 학습, 통증 전달, 성행위, 음식 섭취, 운동 조절 작용, 생물학적 리듬, 스트레스 반응과 여러 가지 신경내분비기능에 관련되며(Table 1)(Fig. 4), 또한 뇌의 발달과 성숙에도 관여한다(Dubovsky 1994).

**Table 1.** Clinical areas influenced by altered 5-HT function

| | |
|---|---|
| Affective disorders | Substance abuse |
| Anxiety disorders | Pain sensitivity |
| Obsessive-compulsive disorder | Emesis |
| | Mycoclonis |
| Schizophrenia | Neuroendocrine regulation |
| Eating disorders | Circadian rhythm regulation |
| Sleep disorders | Stress disorders |
| Sexual disorders | Carcinoid syndrome |
| Impulse disorders | |
| Developmental disorders | |
| Aging and neurodegenerative disorders | |

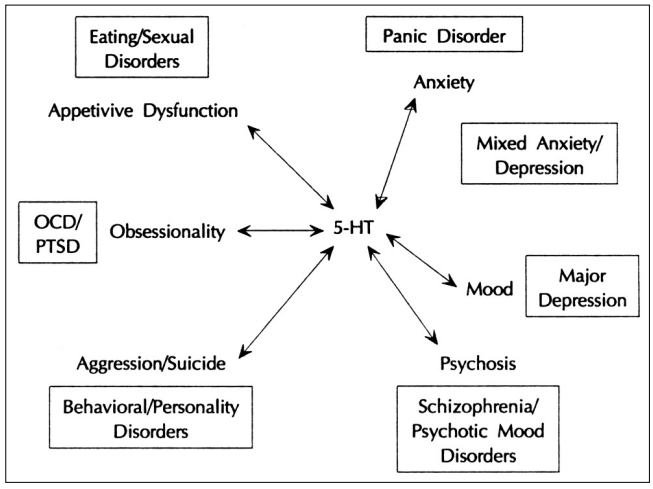


**Fig. 4.** Influence of some serotonergic dimensions on diagnosis. Abbreviations : OCD=obsessive compulsive disorder. PTSD=posttraumatic stress disorder.

또한 세로토닌 신경세포는 gene transcription을 변화시키는 glucocorticoid 수용체와 관련이 있어서 스트레스 반응에 따라서 feedback에 의하여 세로토닌 기능을 조절한다.

세로토닌 세포는 여러 신경전달세포 뿐만 아니라 glia 세포를 포함하여 복잡한 neural network를 형성하여 정신 기능을 나타낸다.

최근에는 물리적 스트레스나 약물 또는 사회심리적 스트레스에 유도된 세로토닌 불균형(imbalance)이 장기적으로 뇌의 발달에 영향을 주고 정신장애에 관여할 가능성에도 주목하고 있다(Dubovsky와 Thomas 1995).

## 세로토닌 수용체 아형

세로토닌의 다양한 작용은 수용체 아형과 신호전달체계의 다양성과 밀접하게 관련되어 있고, 개개의 수용체 아형은 각자 특색이 있으며, 뇌의 부위에 따라서는 서로 중복되기도 하여 세로토닌의 특이한 작용차이에 기여한다.

또한 세로토닌은 같은 신경세포내에서 GABA와 노에피네프린과 공유할 수 있으며, 또 도파민세포와 상호작용하기도 하고, 또한 아세틸콜린의 유리에도 관여한다.

분자생물학의 급속한 발전에 의하여 세로토닌 수용체도 용이하게 클로닝 됨으로서 세로토닌 수용체들은 15가지 이상의 아형이 밝혀졌으며(Table 2), 뇌내의 수용체 분포와 이질성이 알려지고 있고, 각 수용체 아형의 기능과 이에 관련된 정신장애들이 연구되고 있다.

클로닝된 수용체들은 아미노산 서열의 정도와 신호전달체계와의 관련성에 기초하여 분류하고 있다.

5-HT1 family는 가장 많이 알려져 있으며(Perouka와 Snyder 1979), adenylate cyclase를 억제한다.

5-HT1 family 중에서 5-HT1C는 추후 연구에서 5-HT2 family로 밝혀져 5-HT2C로 재명명되었다.

5HT1A 수용체는 hippocampus, septum, amygdala에 주로 분포되어 있고, 성적 행동, 식욕 조절, 체온 조절, 심혈관 기능 등에 관여한다. 임상적으로 불안증과 우울증 환자와 관련이 있고, alcohol과 새로운 항불안약물인 buspirone같은 약물과 관련이 있다고 알려져 있다(Pedigo등 1981).

5-HT1A는 최근의 연구에 의하면 astrocytes에 존재하는데, 이는 neuro-trophic factor인 S-100β는 뇌피질 신경세포와 astrocyte의 성장 발달에 관련이 있어서 developmental disorder라고 추정되는 Down증후군과 정신분열증의 뇌와의 관련성에 관하여 연구가 진행중이다.

5-HT1B 수용체는 substantia nigra, globus pallidus, dorsal subiculum, superior colliculi에 분포되어 있고(Pazos와 Palacios 1985), 체온조절과 호흡, 불안증, 식욕조절, 성적행동과 공격성 등에 관련이 있다고 알려져 있다. 5-HT1D는 중추신경계 전체에 광범위하게 분포되어 있으며, 기능은 아직 알려져 있지 않으나 불안증과 우울증에 관련되어 있는 것 같다.

**Table 2.** Serotonin receptor chassification

| Effector mechanism | Subtype | Primary effector | Brain locations |
|---|---|---|---|
| G protein coupled | $5\text{-HT}_{1A}$ | ↓AC, $K^+$ chanel | Hippocampus, amygdalal, entorhinal cortex, raphe nuclei |
| | $5\text{-HT}_{1B}$ | ↓AC | Hippocampus, striatum, substantia nigra, rapha nuclei, cerebellum |
| | $5\text{-HT}_{1D\alpha}$ | ↓AC | Dorsal raphe nucleus |
| | $5\text{-HT}_{1D\beta}$ | ↓AC | Hippocampus, striatum, substantia nigra, raphe nuclei, cerebellum |
| | $5\text{-HT}_{1E}$ | ↓AC | Cerebral cortex, putamen |
| | $5\text{-HT}_{1F}$ | ↓AC | Cerebral cortex, hippocampus, raphe nuclei, solitary tract nucleus |
| | $5\text{-HT}_{2A}$ | ↑PI turnover | Cerbral cortex, hippocampus, striatum |
| | $5\text{-HT}_{2B}$ | ↑PI turnover | (Stomach fundus) |
| | $5\text{-HT}_{2C}$ | ↑PI turnover | Choroid plexus, hippocampus, habenula, substantia nigra, locus coreruleus, raphe nuclei |
| | $5\text{-HT}_{4}$ | ↑AC | Colliculi, hippocampus |
| | $5\text{-HT}_{5A}$ | Unknown | Olfactory bulb, cerebral cortex, hippocampus, habenula, cerebellum |
| | $5\text{-HT}_{5B}$ | Unknown | Hippocampus, habenula, raphe nuclei |
| | $5\text{-HT}_{6}$ | ↑AC | Striatum, amygdala, cortex |
| | $5\text{-HT}_{7}$ | ↑AC | Thalamus, hypothalamus |
| Ligand-gated ion channel | $5\text{-HT}_{3}$ | Cation selective (excitatory) | Olfactory bulb, cerebral cortex, hippocampus, amygdala, hypothalamus, solitary tract nucleus |

*Note.* AC=adenylate cyclase activity PI=phosphatidylinositol

5-HT1E 수용체는 1992년 인간의 뇌에서 Levy 등에 의하여 클로닝되었고, 그 밖에 5-HT1F, 5-HT1P, 5-HT1S 등이 알려져 있고, 5-HT1S는 척수에서 통증을 조정한다고 알려져 있다.

5-HT2 family는 phosphoinositol에 관련하여 phospholipase C를 자극하는 수용체를 포함한다(Conn과 Saunders-Bush 1985).

5-HT2A 수용체는 전뇌에 광범위하게 분포되어 있으며, 특히 neocortex에 풍부한다(Hoyer등 1986). 이 수용체는 식욕조절, 체온조절과 수면 그리고 심혈관 기능에 관련된다.

5-HT2A antagonist는 최근에 ritancerin에 관련되고, 항정신병약물로서의 가능성에 관한 임상연구가 진행 중이다(Melzer와 Nash 1991).

5-HT2A antagonist는 또한 도파민 수용체와 결합한다(Me-

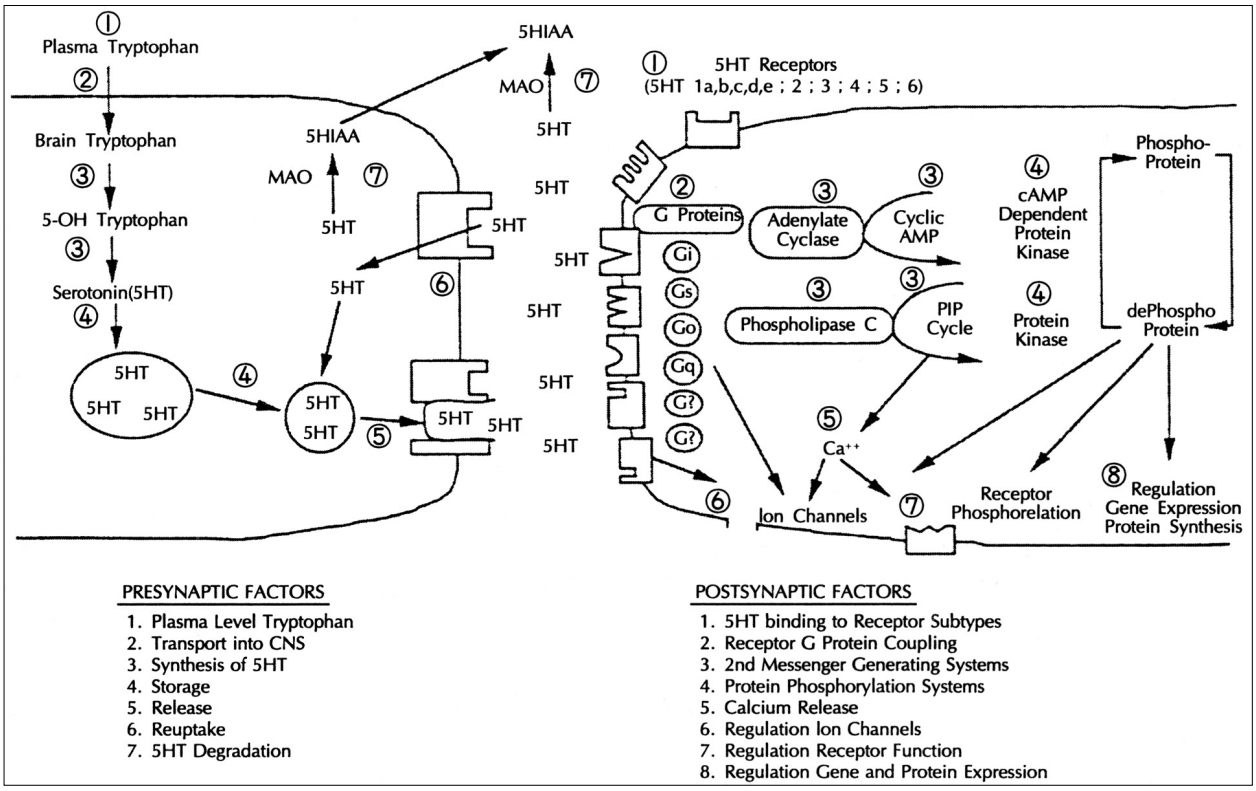


**Fig. 5.** A schematic diagram of aspects of serotonergic neurotransmission that could be modified by pharmacologic treatments or that may be altered in disease states.

lzer등 1989). 또한 5 - HT2A는 환각제의 기능과도 관련이 있다(Glennon 1990).

5 - HT2B는 rat stomach fundas에서 흔히 발견된다(Foguet 등 1992).

5 - HT2C 수용체는 처음에는 5 - HT1C로 분류되었으며, ph - osphoinositol과의 관련이 있고 cGMP자극에 연관되어 있으며, 뇌에 광범위하게 퍼져 있다(Pompeiano등 1994). 편두통과의 관련성이 알려져 있고, 여러 가지 비정형 항정신병 약물들은 5 - HT2A와 5 - HT2C 수용체와 결합한다는 것이 알려지고 있다.

다른 5 - HT 수용체들이 모두 G단백과 상호 작용하는 수용체인데 비하여 5 - HT3 수용체는 ligand - gated 이온 채널 수용체이다(Maricg등 1991).

5 - HT3 수용체는 area postrema, entorhinal cortex와 전두엽 피질, 해마 등에 분포되어 있고(Tecott등 1993), 오심과 구토, 편두통과 기억의 기능과 관련이 있고, 항불안작용과 비정형 항정신병약물과의 관련성이 연구되고 있다. 5 - HT4 수용체 family는 adenylate cyclase를 자극하며, mouse embryo의 일차 세포 배양에서 확인되었으며, 뇌에 넓게 분포되어 있으나(Grossman등 1993), 아직 클로닝되지 않았고, 작용도 아직 많이 알려져 있지 않다.

5 - HT5 수용체도 역시 많이 알려져 있지 않으나 5 - HT5A와 5 - HT5B로 나누어지고 ion channel에 관련되리라 추측되고 있으며, LSD와 관련이 있다. 5 - HT5A 수용체는 뇌의 성장 발달에 중요한 역할이 기대되고 있다. 5 - HT6 수용체는 adenylate cy - clase를 자극하며 corpus striatum, limbic, cortex에 분포되어 있으며, 비정형 항정신병 약물과 관련되어 연구되고 있다(Roth 등 1994).

5 - HT7 수용체는 adenylate cyclase를 자극하는 수용체이며 감정과 학습에 관계되고, neuroendocrine 기능과 관련이 있고, 정신병에서의 역할을 연구하고 있다. 또한 ritancerin과 LSD 그리고 clozapine의 작용기전과 연관이 있다고 알려지고 있다(Roth 등 1994).

세로토닌의 다양한 생리, 병리학적 현상의 특징은 이러한 수용체 아형들이 매개하고 있다는 것이 밝혀지고 있다.

## 세로토닌과 임상장애

수용체의 다양성과 그에 따른 신호전달 체계의 다양성(Fig. 5)과 신경계 분포에 따른 이러한 수용체의 발현의 차이가 세로토닌이 왜 그렇게 다양한 행동과 임상장애와 약물반응과 연관되어 있는 지를 설명해준다.

세로토닌계의 기능장애는 다양한 형태의 정신장애와 관련되어

있어서 우울증, 불안증, 강박증, 섭취장애, 편두통, 수면장애, 계절 감정장애, 알코올 장애, 정신분열증, 알쯔하이머병, 자폐증, 주의결핍장애, 뚜렛 증후군, 자살 충동, 성격장애 등과도 밀접한 관련이 있음이 알려지고 있다(Dubovsky 1994). 세로토닌의 광범위한 작용은 이에 관련된 약물의 연구에 관심을 집중시켜 오고 있다.

세로토닌 수용체 아형에 선택적으로 작용하는 약물들은 더 특수한 작용을 나타낼 수 있다. 물론 생화학적 기전이 약물의 임상효과와 직선적인 관계를 가지는 것은 아니다. 세로토닌과 관련되어 많은 약물들이 개발되어 있다. 항우울제조는 selective serotonin receptor inhibitor(SSRI)들로서 fluoxetine, paroxetine 등이 개발되어서 아직 선택적인 기능이 있다고 하기에는 미흡하나, 임상에서 널리 사용되고 있다.

비정형 항정신병약물의 대표적인 약물인 clozapine과 risperidone 그리고 olanzapine같은 약물들도 세로토닌 수용체에 작용하고 있지만, 물론 선택적이지는 않고 여러 생화학적 기전을 포함하고 있다.

항불안약물로는 buspirone이 개발되어 있으며, 이 약은 벤조디아제핀계열이 아닌 새로운 약물로서 습관성이 없다고 알려져 있다.

항구토제로서 ondansetron이 사용되고 있고, 환각제인 LSD나 mescaline과 세로토닌과의 관련성은 오래전부터 알려져 있다.

항편두통 약물로서 sumatriptan과 식욕저하제로서 fenfluramine이 사용되는 등 다양하다. 그러나 아직도 이러한 약물들이 세로토닌 수용체 아형에 선택적이기는 미흡하다.

향후에 세로토닌 수용체 아형에 특별히 선택적으로 작용하는 agonist와 antagonist의 개발은 수용체 기능의 이해와 이에 관련된 장애의 치료에 도움이 될 것이다.

최근의 연구 경향은 유전자파괴기법(gene knockout technology)을 포함한 gene targeting procedure를 도입하고 있다(Dulawa등 1997).

선택적으로 세로토닌 수용체 아형을 파괴함으로서 파괴된 수용체아형의 기능이 무엇이었는가를 명확히 밝히려는 시도로서 많은 성과를 기대하고 있다. 이러한 유전자파괴기법에 의하여 세로토닌 수용체의 기능을 명확히 파악하고, 이에 관련되는 선택적 약물 개발에 응용할 수 있고, 더 나아가 정신장애의 원인을 밝히려는 시도가 전개되고 있다.

## 결 어

1948년에 serotonin(5-HT)이 분리정제된 이후, 신경 세포 사이에서 다양한 작용을 하는 신경 전달 물질로서 신경계에 광범위하게 존재하는 것이 알려져 왔다.

초기의 연구는 주로 세로토닌의 생성과 분해에 관여하는 경로를 밝히고, 이런 과정에 관여하는 약물의 개발이 주목적이었다.

그러나 최근의 분자생물학적 연구방법의 발달은 세로토닌 수용체들을 클로닝하게 되면서 세로토닌 수용체가 다양한 아형으로 이루어져 있고, 그에 따른 신호 전달 체계도 다양하다는 것이 알려져 있으며, 이러한 세로토닌 수용체 아형에 선택적으로 작용하는 약물들을 개발하면서 세로토닌 수용체의 아형과 신호 전달 체계에 관한 연구가 주류를 이루고 있다.

뇌에서 세로토닌 경로의 광범위한 분포는 많은 정신기능의 조절에 관여하고 있어서 감정 조절, 각성, 공격성 행동, 수면 작용, 체온 조절, 기억 및 학습, 통증 전달, 성행위, 음식 섭취, 운동조절 작용, 생물학적 리듬, 스트레스 반응과 여러가지 신경 내분비 기능에 관련되며, 또한 뇌의 발달과 성숙에도 관여한다.

그리고 세로토닌계의 기능 장애는 다양한 형태의 정신장애와 관련되어 있어서 우울증, 불안증, 강박증, 섭취장애, 편두통, 수면장애, 계절 감정장애, 알코올 장애, 정신분열증, 자살 충동 등과도 밀접한 관련이 있다.

세로토닌과 관련되어 개발된 약물로는 항우울제, 비정형 항정신병약물, 항불안약물, 항구토제, 환각제, 항편두통 약물과 식욕저하제 등 다양하다.

세로토닌 수용체 아형에 특별히 선택적으로 작용하는 약물들의 개발은 수용체기능의 이해와 이에 관련된 장애의 치료에 도움이 될 것으로 기대하고 있다.

**중심 단어** : 세로토닌 · 정신장애 · 세로토닌 수용체 아형 · 선택적 세로토닌 수용체 약물.

## 참고문헌

**Baker KG, Halliday GM, Toerk I(1990)** : *Cytoarchitecture of the human dorsal raphe nucleus. J Comp Neurol 301 : 147-161*

**Conn PJ, Sanders-Bush E(1986)** : *Serotonin stimulated phosphoinositide turnover. J Pharmacol Exp Ther 234 : 195-203*

**Derkach V, Suprenant A, North RA(1989)** : *5-HT3 receptors are membrane ion channels. Nature 339 : 706-709*

**Dubovsky SL(1994)** : *Beyond the serotonin reuptake inhibitors. J Clin Psychiatry 55-2, Suppl 34-44*

**Dubovsky SL, Thomas M(1995)** : *Serotonergic mechanisms and current and future psychiatric practice. J Clin Psychiatry 56, Suppl 2, 38-48*

**Dulawa SC, Scearce-Levie RHK, Geyer MA(1997)** : *Serotonin1B receptor modulation of startle reactivity, habituation, and prepulse inhibition in wild-type and serotonin1B knockout mice. Psychopharmacology 132 : 125-134*

**Fargin A, RaymondJ, Lohie J Koblika BK, Caron MJ, Lefkowwitz RJ(1988)** : *The genomic clone G-21 which resembles a beta-adrenergic receptor sequence encodes the 5-ht1A receptor. Nature 335 : 358-360*

**Foguet M, Hoyer D, Pardo LA(1990)** : *Cloning and functional cha-*

*racterization of the rat stomach fundus serotonin receptor. EMBO J 11：3481-3487*

**Gaddum J, Picarelli Z(1957)：** *Two kinds of tryptamine receptor. British Journal of Pharmacology and chemotherapy 12：323-328*

**Glennon RA(1990)：** *Do hallucinogens act as 5-HT2 agonists or antagonists? Neuropsychopharmacology 56：509-517*

**Grossman CJ, Kilpatrick GJ, Brunce KJ, Oxford AW, Gale JD, Whitehead JF, Hamphery PA(1993)：** *Development of a radioligand binding assay for 5-HT4 receptors in guinea pig and rat brain. Br J Pharmacol 109：618-624*

**Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR(1994)：** *International union of pharmacology classification of receptors for serotonin. Pharmacol Rev 46：157-203*

**Hoyer D, Pazos A, Probst A(1986)：** *Serotonin receptors in the human brain. Brain Res 376：97-107*

**Jalius D, MacDermott AB, Axel R(1988)：** *Molecular charecterization of a functional cDNA encoding the serotonin 1c receptor. Science 241：558-564*

**Levy FO, Gudermann T, Birnbaumer M, Kaumann AJ, Birnbaumer L(1992)：** *Molecular cloning of a human gene encoding. a novel serotonin receptor mediating inhibition of adenylyl cyclas. FEBS Lett 296：201-206*

**Lidov HGQ, Molliver ME(1982)：** *An immunohistochemical study of serotonin neuron development in the rat. Brain Ros Ball 8：389-430*

**Maricg AV, Peterson AS, Brake AJ, Meyers Rm, Julian D(1991)：** *Primary structure and Functional expression of the 5-HT3 receptor：Science 254：432-437*

**Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC(1989)：** *Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamin D-1, D2, and serotonin2. J Pharmacol Exp Ther 251：123-130*

**Meltzer HY, Nash TF(1991)：** *Effects of antipsychotic drugs on serotonin receptors. Pharmacol Rev 43：587-604*

**Page IH(1952)：** *The vascular action of natural serotonin, 5- and 7-hydroxytryptamine. J Pharmacol Exp Ther 105：58*

**Pazos A, Palacios JM(1985)：** *Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in the rat brain. Brain Res 346：205-230*

**Pedigo N, Yamamura H, Nelson D(1981)：** *Discrimination of multiple 3H 5-HT binding sites by the neuroleptic spiperone in rat brain. J Neurochem 36：220-226*

**Peorutka S, Snyder S(1979)：** *Multiple serotonin receptors. Mol Pharmacol 16：687-699*

**Pompeiano M, Palacios JM, Mengod G(1994)：** *Distribution of the serotonin 5-HT2 receptor subfamily mRNAs. Molecular Brain Research 23：163-178*

**Roth BL, Crigo SC, Choudhary MS(1994)：** *Binding of typical and atypical antipsychotic agents to 5-hydroxytryptamine-6 and 5-hydrozytryptamine-7 receptors. J Pharmacol Exp Ther 268：1404-1440*

**Tecott LH, Julias DJ(1993)：** *A new wave of serotonin receptors. Current Opinion in Neurobiology 3：310-315*

**Tecott L, Maricq A, Julius D(1993)：** *Nervous system distribution of serotonin 5-HT3 receptor MRNA. Proc Natl Aca Sci USA 90：1430-1434*

**Whitaker-Azmitia PM, Claeke C, Azmitia EC(1993)：** *5-HT1A immunoreactivity in brain astrocytes colocalized with GFAP. Synapse 14：201-205*