

5-羟色胺-7 受体激动剂对大鼠内侧前额叶皮层锥体神经元电活动的影响

范玲玲,王红伟,胡志红,任爱红,胡咏梅,杨东伟

(河南科技大学医学院生理学系,河南 洛阳 471003)

[摘要] 目的:探讨 5-羟色胺-7(5-hydroxytryptamine-7,5-HT₇)受体对内侧前额叶皮层(medial prefrontal cortex,mPFC)中锥体神经元电活动的影响。方法:以大鼠为研究对象,采用在体细胞外生物电记录的方法,观察 mPFC 锥体神经元电活动的变化。结果:静脉给予累积剂量的(40~640 μg/kg)5-HT₇受体激动剂 AS19 后,对大鼠 mPFC 中锥体神经元的电活动产生兴奋、抑制和不变 3 种不同的影响。无论是体循环,还是 mPFC 局部微量注射 AS19(0.08 μg/100 nl),锥体神经元的总体反应都是兴奋的,而体循环给予 AS19 所引起的抑制效应能够被 γ-氨基丁酸 A 型受体拮抗剂 picrotoxinin(2 mg/kg)反转。静脉给予 picrotoxinin 能兴奋所有记录到的锥体神经元;静脉注射 picrotoxinin 后,再局部给予 AS19 能够进一步增加所记录到的神经元的放电频率。结论:mPFC 锥体神经元的活动直接或间接地受到 5-HT₇受体的调控。

[关键词] 内侧前额叶皮层;锥体神经元;5-羟色胺-7 受体;大鼠

[中图分类号] R745

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2013)07-953-06

doi:10.7655/NYDXBNS20130720

Effect of 5-HT₇ receptor agonist on pyramidal neurons in medial frontal cortex of rats

Fan Lingling, Wang Hongwei, Hu Zhihong, Ren Aihong, Hu Yongmei, Yang Dongwei

(Department of Physiology, Medical College, Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the activity of medial prefrontal cortex (mPFC) pyramidal neurons in rats and their response to 5-hydroxytryptamine-7 (5-HT₇) receptor stimulation. **Methods:** The change of the spontaneous firing of pyramidal neurons in mPFC was observed by extracellular recording *in vivo*. **Results:** In this study, we reported that systemic and local administration of 5-HT₇ receptor agonist AS19 produced excitation, inhibition and no change in the firing rate of pyramidal neurons in mPFC of rats. The mean response of the pyramidal neurons to AS19 (0.08 μg/100 nl) by systemic and local administration in mPFC was excitatory. The inhibitory effect by systemic administration of AS 19 was reversed by γ-aminobutyric acid A receptor antagonist picrotoxinin (2 mg/kg). Systemic administration of picrotoxinin excited all the neurons examined in rats. After treatment with picrotoxinin, the local administration of AS19 increased the firing rate of the neurons. **Conclusion:** These results indicate that the activity of mPFC pyramidal neurons is regulated through activation of 5-HT₇ receptor by direct or indirect action.

[Key words] medial prefrontal cortex; pyramidal neuron; 5-HT₇ receptor; rat

[Acta Univ Med Nanjing, 2013, 33(7):953-958]

内侧前额叶皮层 (medial prefrontal cortex, mPFC) 是调控许多脑高级功能的一个重要区域,这一脑区中的神经元是治疗精神疾病的药物靶点。mPFC 内的神经元根据其形态不同可分为锥体神经元和非锥体神经元两大类,其中锥体神经元以谷氨酸为神经递质,是皮层主要的兴奋性神经元,而大多数非锥体神经元是以 γ-氨基丁酸 (γ-

aminobutyric acid, GABA) 作为神经递质,是一类抑制性中间神经元。许多研究证实 mPFC 接受来自中脑缝核的 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 能神经纤维支配^[1-2], 并且表达多种 5-HT 受体亚型,如 5-HT_{1A}、5-HT₂、5-HT₃ 和 5-HT₇^[3-6]。

5-HT₇ 受体是较晚被克隆的一种 5-HT 受体亚型,它与多种生物功能,如情绪调控、生物节律以及

睡眠紊乱等情感性精神障碍有密切关系。原位杂交、免疫印迹、放射性免疫实验都显示大鼠的新皮层有 5-HT₇ 受体的表达^[6];离体的电生理实验研究也发现激活 5-HT₇ 受体能提高海马、丘脑、苍白球等多个脑区神经元的兴奋性^[7-9];此外,研究发现激活 5-HT₇ 受体能引起发育大鼠前额叶皮层第 V 层锥体神经元产生内向离子流^[10]。但是,目前有关 5-HT₇ 受体对 mPFC 锥体神经元活动的影响还知之甚少。本实验采用电生理技术,在体研究 5-HT₇ 受体激动剂 AS19 对正常大鼠 mPFC 锥体神经元电活动的影响。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

实验采用成年雄性 SD 大鼠,体重 270~320 g,由西安交通大学实验动物中心提供。大鼠饲养在适宜环境的饲养笼,室温保持在(21 ± 2)℃,随意摄入食物和饮水。

1.1.2 主要试剂

GABA_A 受体拮抗剂 picrotoxinin(美国 Sigma 公司),AS19 和 5-HT₇ 受体拮抗剂 SB269970(英国 Tocris 公司)。SB269970 溶于生理盐水,AS19 和 picrotoxinin 分别溶于含 1%和 5%二甲基亚砷的生理盐水中。所有药物均于实验当日配制。

1.2 方法

1.2.1 电生理学记录

大鼠用 4%水合氯醛麻醉(400 mg/kg,腹腔注射),行气管及颈外静脉插管术后,头部用立体定位仪固定。实验中随时补充麻醉药(80 mg/kg,静脉注射),用恒温电热垫使大鼠体温维持在(37.0 ± 0.5)℃,全程进行心电监控。采用玻璃微电极细胞外记录法记录 mPFC(AP:2.7~3.4 mm;L:0.5~1.0 mm;D:1.5~4.0 mm)神经元的电活动。细胞放电经 AVB-11A 微电极放大器显示于 VC-11 记忆示波器,并储存在装有 Spike 2 分析软件的计算机内,可随时进行离线分析。mPFC 锥体神经元细胞外放电波宽较长(>1 ms),放电形式为不规则放电基础上的爆发式放电。符合以上标准且基础自发放电频率能稳定维持 2 min 的神经元放电被纳入下一步实验。

1.2.2 给药方式

体循环给药:记录到 mPFC 锥体神经元自发放电后,稳定 5 min,然后通过颈外静脉连续给予累积剂量的 AS19(40、80、160、320、640 μg/kg),间隔约 90 s;最后一个剂量的 AS19 注射 90 s 后,再给予

SB269970(200 μg/kg),继续观察放电 5 min。每次注射的溶液量为 0.1 ml。为观察 AS19 的效应是否通过 GABA 能中间神经元来实现,部分实验在 AS19 系列给药后,再给予 picrotoxinin(2 mg/kg)替代 SB269970。

局部给药:用双管玻璃微电极(记录电极和给药电极)记录 mPFC 锥体神经元的电活动,当记录到锥体神经元自发放电后,稳定 5 min,通过给药电极给予 AS19 溶液 100 nl,含 AS19 0.08 μg,15 s 注射完。间隔 90 s 后,再给予 SB269970(2 mg/kg)。为了观察局部给予 AS19 引起的效应是否通过 GABA 能中间神经元来影响锥体神经元的活动,在局部给药之前 200 s,先静脉注射 picrotoxinin(2 mg/kg)。

1.2.3 Nissl 染色

电生理学记录完毕后,通过玻璃微电极电泳溴胺天蓝标记记录位点(-20 μA,15 min)。大鼠在过量麻醉下,经心脏灌注生理盐水 200 ml,随后用 4%多聚甲醛 200 ml 灌注固定;取脑,后固定 4 h;再将鼠脑置于 25%蔗糖溶液中过夜,行连续冠状冰冻切片,片厚 40 μm。Nissl 染色确定记录点的位置。

1.3 数据统计和分析

在药物注射前,记录神经元的基础电活动 5 min。在给予受体激动剂或拮抗剂后,单个神经元的电活动变化超过基础电活动的 20%,即认为神经元的电活动产生了显著改变^[11]。药物给予后放电频率的变化应用单因素方差分析(one-way ANOVA)或 Student's *t* 检验。Post-hoc 多重比较应用 Dunnett's 检验。所有数据均采用均数 ± 标准误($\bar{x} \pm s$)或基础放电率的百分比表示。应用 SPSS13.0 进行统计学分析, $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

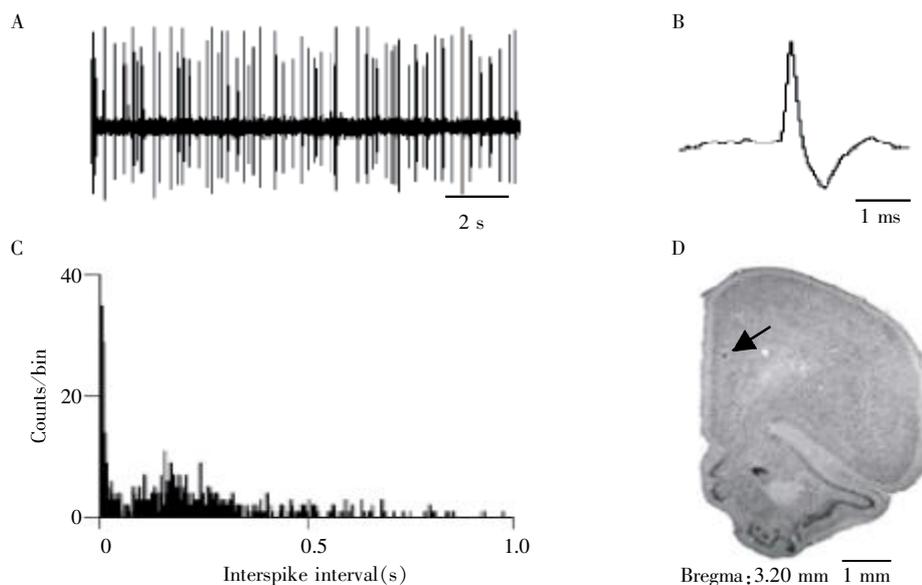
2 结果

2.1 mPFC 锥体神经元电活动

所有记录的 mPFC 锥体神经元的电生理学特征与文献报道相一致^[12](图 1A~C)。实验大鼠所有电生理记录位点经组织学染色证实均位于 mPFC 内(图 1D)。锥体神经元的平均放电频率为(1.21 ± 0.1) spikes/s($n = 62$)。

2.2 5-HT₇ 受体激动剂 AS19 对 mPFC 锥体神经元电活动的影响

体循环给予 AS19 引起锥体神经元的电活动产生了 3 种不同形式的变化。当 AS19 的累积剂量达到 640 μg/kg 时,在被观察的 28 个神经元当中,有 15 个(54%)神经元的放电频率增加,5 个神经元的



A: mPFC 中锥体神经元的放电形式; B: 动作电位波形; C: 放电间隔直方图; D: 尼氏染色显示溴胺天蓝标记的 mPFC 中的记录位点。

图 1 大鼠 mPFC 中的记录位点以及 mPFC 中锥体神经元的放电特征

Figure 1 The localization of the neurons recorded in mPFC of rat and spontaneous firing activity of mPFC pyramidal neurons.

放电频率降低(18%),另有 8 个神经元的频率没有发生改变(28%)(图 2A、B)。考虑所有神经元对 AS19 的反应,发现静脉给予累积剂量的 AS19(40~640 $\mu\text{g}/\text{kg}$)能够剂量依赖性地兴奋锥体神经元($n = 28, F = 2.71, P < 0.05$,图 2C)。当累积剂量为 160 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 时,神经元的兴奋程度已明显高于基础放电,且具有统计学意义($n = 28, P < 0.05$,图 2C)。在累积给药剂量达到 640 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 时,神经元的放电频率是基础放电频率的(158 \pm 21)%。AS19 所引起地效应能够被特异性 5-HT₇ 受体拮抗剂 SB269970(200 $\mu\text{g}/\text{kg}$)所反转,频率恢复到基础放电频率的(104 \pm 15)%($n = 15$,图 2A、B)。此外,AS19 所产生的抑制效应还能被 GABA_A 受体拮抗剂 picrotoxinin (2 mg/kg)反转到基础频率的(87 \pm 11)%($n = 4$,图 2D)。

为了进一步验证激活 5-HT₇ 受体对 mPFC 锥体神经元电活动的影响,采取 mPFC 内局部微量给药的方式观察神经元的反应。首先,在正常大鼠局部微量注射生理盐水观察是否对神经元放电产生影响,结果发现给予 100 nl 生理盐水轻微降低了锥体神经元的放电频率,为基础放电频率的(95 \pm 6)%($n = 7, P > 0.05$)。实验大鼠局部给予 AS19(0.08 $\mu\text{g}/100$ nl)后,所观察的 18 个神经元中,有 14 个神经元兴奋,2 个抑制,2 个没有变化(图 3A~C),总体反应是神经元的放电频率增加到基础放电频率的(272 \pm 55)%($n = 18, P < 0.01$,图 3D);静脉注射 SB269970(200 $\mu\text{g}/\text{kg}$)能够完全反转 AS19 的兴奋

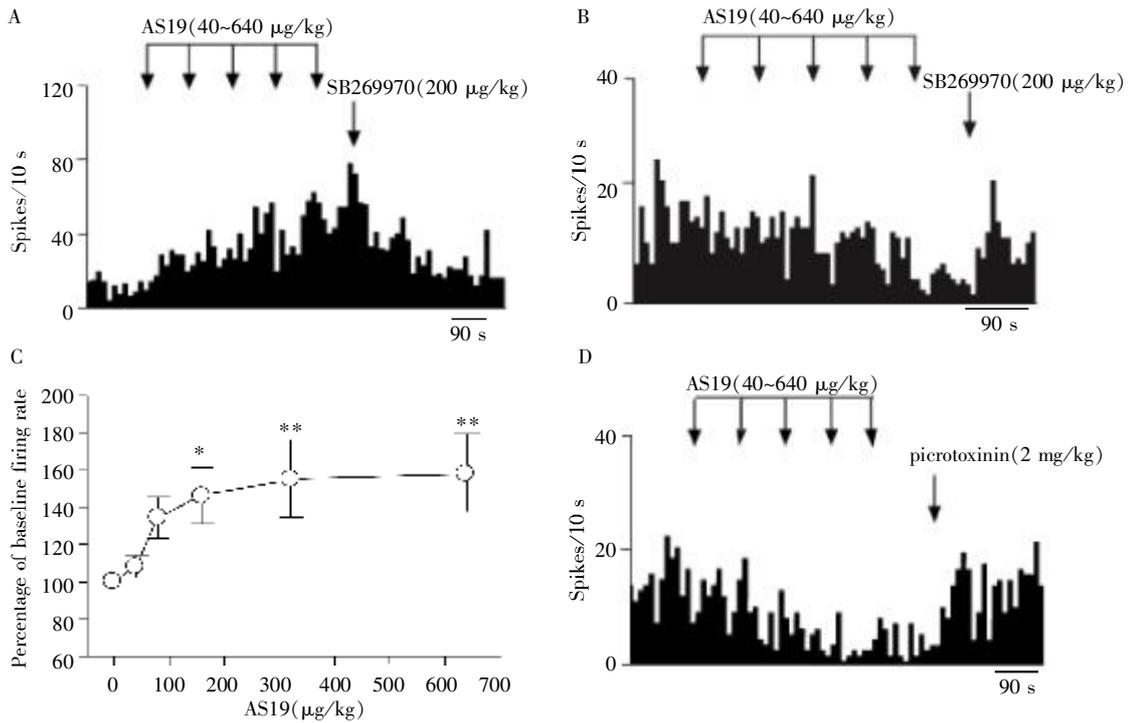
效应,使放电频率恢复到基础放电频率的(105 \pm 14)%($n = 5$,图 3A、B 和 D)。

为了探讨 AS19 引起的抑制效应是否和 GABA 中间神经元有关,mPFC 局部给药前 200 s,静脉注射 GABA_A 受体拮抗剂 picrotoxinin(2 mg/kg),以阻断突触后 GABA_A 受体的作用。结果发现 picrotoxinin 兴奋所有记录到的锥体神经元,使放电频率增加到基础放电频率的(181 \pm 18)%($n = 13, P < 0.001$,图 4A~C),局部给予 AS19 进一步使这些神经元的放电频率增加到基础放电频率的(246 \pm 50)%($n = 13, P < 0.001$,图 4A~C),而且这种兴奋效应能够被 SB269970 反转,使放电频率恢复到基础放电频率的(110 \pm 20)%($n = 5$,图 4A、C)。

3 讨论

本实验结果表明:①体循环给予 5-HT₇ 受体激动剂 AS19,当累积剂量达到 160 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 时,可增加大鼠 mPFC 锥体神经元的平均放电频率,局部微量注射 0.08 $\mu\text{g}/100$ nl 的 AS19 也可兴奋锥体神经元;②体循环给予 GABA_A 受体拮抗剂 picrotoxinin 能完全反转静脉给予 AS19 对锥体神经元的兴奋效应;③体循环给予 picrotoxinin 能兴奋所有记录到的 mPFC 锥体神经元,mPFC 局部注射 AS19 使锥体神经元进一步兴奋。

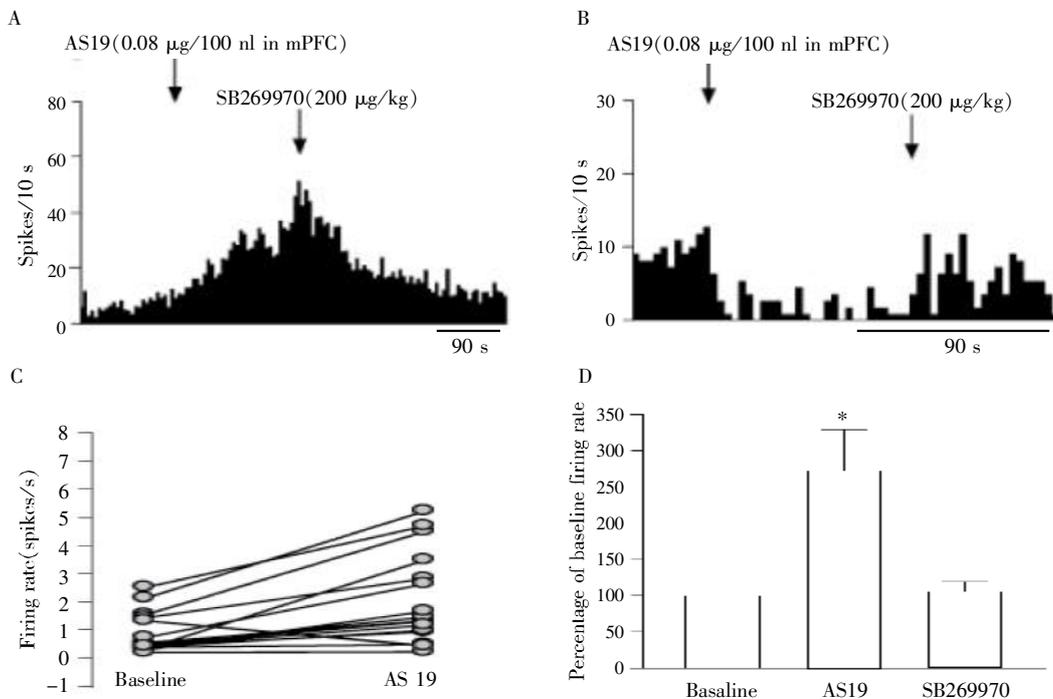
mPFC 接受大量来自缝核的 5-HT 能神经纤维支配,并且分布有大量的各种 5-HT 受体亚型。5-HT,



A、B: 静脉给予 AS19 导致锥体神经元产生两种反应: 兴奋(A)和抑制(B), 这种兴奋和抑制作用均可以被 SB269970 所反转; C: 剂量依赖曲线表明大鼠静脉给予累积剂量的 AS19 对锥体神经元的影响; D: 体循环给予 AS19 对 mPFC 锥体神经元产生的抑制效应可被 picrotoxinin 完全反转。与基础放电频率比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。箭头显示静脉给予 AS19、SB269970 或 picrotoxinin 的时间。

图2 大鼠静脉给予累积剂量的 5-HT₇ 受体激动剂 AS19 对 mPFC 中锥体神经元的作用

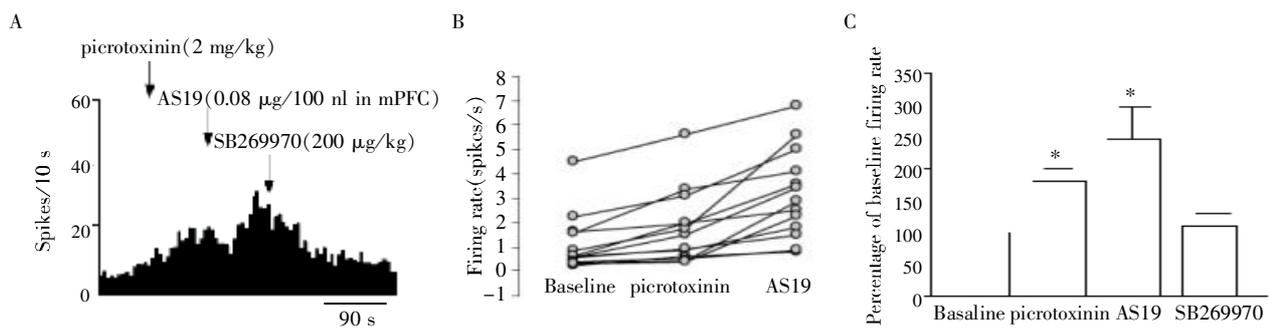
Figure 2 Systemic administration of 5-HT₇ receptor agonist AS19 regulated firing rate of mPFC pyramidal neurons



A、B: 局部给予 AS19 在锥体神经元产生两种反应: 兴奋(A)和抑制(B), 且这两种作用都可以被 SB 269970 完全反转; C: 散点图显示在大鼠 mPFC 内局部给予 AS19 的作用; D: 柱状图显示在正常大鼠 mPFC 内局部给予 AS19 对锥体神经元放电频率的影响。箭头显示 AS19 或 SB269970 的给药时间, 与基础放电频率比较, * $P < 0.01$ 。

图3 大鼠 mPFC 内局部注射 5-HT₇ 受体激动剂 AS19 对锥体神经元的影响

Figure 3 The local administration of 5-HT₇ receptor agonist AS19 regulated firing rate of mPFC pyramidal neurons



A: 体循环应用 picrotoxinin 后增加神经元的放电频率,再局部给予 AS19 进一步增加锥体神经元放电频率,并且 SB269970 能够反转 AS19 的这种作用;B: 散点图显示大鼠体循环给予 picrotoxinin 后 mPFC 内局部给予 AS19 的作用;C: 柱状图表示在大鼠体循环应用 picrotoxinin、局部应用 AS19 和体循环给予 SB269970 对 mPFC 中锥体神经元放电频率的影响。箭头表示体循环应用 picrotoxinin、局部给予 AS19 或体循环给予 SB269970 的时间。与基础放电率相比, * $P < 0.001$ 。

图 4 大鼠体循环给予 picrotoxinin 后再局部给予 AS19 对 mPFC 锥体神经元放电频率的影响

Figure 4 Effects of AS19 on mPFC pyramidal neurons after blockage of GABA_A receptor

受体是新近发现的 14 个 5-HT 受体亚型中的一种。几个研究表明 5-HT₇ 受体不仅在多个种属动物的皮层有分布,而且在丘脑、海马、下丘脑、杏仁核以及缝核等多个脑区均有表达^[6]。当 5-HT₇ 受体被 5-HT 或激动剂激活后,和 G 蛋白偶联,继而促进 cAMP 合成^[13]。因而 5-HT₇ 受体激活能够增加神经元的兴奋性^[8,14-16]。

在本实验中,当大鼠 AS19 体循环给药的累积剂量达到 640 μg/kg 时,能明显兴奋 54% 的 mPFC 锥体神经元,18% 的神经元被抑制,28% 的神经元没有变化,但总体效应是兴奋。局部给药能兴奋 78% 的锥体神经元,并且这种兴奋能够被 5-HT₇ 受体拮抗剂 SB269970 完全反转,说明 AS19 引起的锥体神经元兴奋是由 5-HT₇ 受体所介导。因此,我们认为体循环和局部微量注射 AS19 引起 mPFC 锥体神经元的兴奋很可能是 AS19 直接激活了锥体神经元上的 5-HT₇ 受体,也就是说,呈现兴奋效应的神经元上可能有 5-HT₇ 受体表达。离体海马脑片电生理记录表明,5-HT₇ 受体激活会降低慢后超极化电位,增加超极化电位激活的 I_h 离子流,从而引起海马 CA1 和 CA3 区锥体神经元兴奋^[8,16]。另外,也有文献报道 5-HT₇ 受体参与了海马 CA1 和 CA3 区神经元电活动的易化,并且参与调控离体去抑制海马切片 CA3 区癫痫样放电^[16-17],这些研究给我们的实验结果提供了有力的证据。

此外,大鼠静脉给予相同剂量 AS19 后,有 18% 的锥体神经元出现抑制效应,局部给药后也有 11% 的神经元放电频率降低,这种抑制效应同样能被 SB269970 反转,说明这种抑制效应应该也是由 5-HT₇ 受体介导的。然而,这个结果与前面描述的兴奋

效应相矛盾。同时,本实验还发现 AS19 引起的抑制效应能被 GABA_A 受体拮抗剂 picrotoxinin(2 mg/kg) 反转,而且 picrotoxinin 体循环给药后,再局部给予 AS19 不会产生神经元的抑制效应,这些结果表明 GABA_A 受体与 AS19 产生的抑制作用有关。尽管 5-HT₇ 受体在 mPFC 锥体和中间神经元上的分布尚不十分明了,但是全身和局部应用 AS19 产生的抑制效应很可能是由于支配锥体神经元的中间神经元上的 5-HT₇ 受体被激活引起的。另外,在额叶皮层上,有 50%~60% 的锥体神经元和 20%~30% 的中间神经元都表达 5-HT_{1A} 受体^[5],该受体通过 G 蛋白与钾离子通道偶联,最终引起膜电位的超极化,导致神经元抑制^[18]。因此,由 AS19 诱导的 mPFC 锥体神经元的抑制,除了 GABA 中间神经元的作用之外,有部分可能是由于这些神经元上 5-HT_{1A} 受体激活所致。更重要的是,SB269970 既能反转兴奋效应,也能反转抑制效应,说明这些效应都是由 5-HT₇ 受体介导的。

AS19 并不是一个选择性很高的 5-HT₇ 受体激动剂。有研究表明,与 5-HT_{1A} 受体和 α_{2a} 肾上腺素受体相比,AS19 与 5-HT₇ 受体仅具有中等程度的结合力,此外,AS19 与 5-HT_{2A}、D₁、α_{1a}、H₁ 受体以及 M₁ 毒蕈碱受体都有一定的亲和力^[19]。然而,SB269970 是一种对 5-HT₇ 受体具有很高选择性的拮抗剂,它和 5-HT₇ 受体的结合能力是它和 5-HT₁、5-HT₂、5HT₃、5-HT₄、5-HT₆、α₁、D₂ 及 D₃ 等受体结合力的 250 倍以上,也是与 5-HT_{5A} 受体结合力的 50 倍^[20]。有研究发现 SB269970 有很强的中枢渗透力以及典型的 5-HT₇ 受体拮抗剂的特征^[6,21]。综上所述,正因为 AS19 对 mPFC 锥体和 GABA 能中间神经元的作用

均能够被 SB269970 所反转, 所以我们认为这种作用是通过 5-HT₇ 受体介导的。

[参考文献]

- [1] Soiza-Reilly M, Commons KG. Glutamatergic drive of the dorsal raphe nucleus[J]. *J Chem Neuroanat*, 2011, 41(4):247-255
- [2] O'Hearn E, Molliver ME. Organization of raphe-cortical projections in rat: a quantitative retrograde study [J]. *Brain Res Bull*, 1984, 13(6):709-726
- [3] Zhang QJ, Li LB, Niu XL, et al. The pyramidal neurons in the medial prefrontal cortex show decreased response to 5-hydroxytryptamine-3 receptor stimulation in a rodent model of Parkinson's disease[J]. *Brain Res*, 2011, 1384:69-79
- [4] Gui ZH, Zhang QJ, Liu J, et al. Unilateral lesion of the nigrostriatal pathway decreases the response of fast-spiking interneurons in the medial prefrontal cortex to 5-HT_{1A} receptor agonist and expression of the receptor in parvalbumin-positive neurons in the rat [J]. *Neurochem Int*, 2011, 59(5):618-627
- [5] Santana N, Bortolozzi A, Serrats J, et al. Expression of serotonin_{1A} and serotonin_{2A} receptors in pyramidal and GABAergic neurons of the rat prefrontal cortex[J]. *Cereb Cortex*, 2004, 14(10):1100-1109
- [6] Hedlund PB, Sutcliffe JG. Functional, molecular and pharmacological advances in 5-HT₇ receptor research [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2004, 25(9):481-486
- [7] Goillard JM, Vincent P. Serotonin suppresses the slow afterhyperpolarization in rat intralaminar and midline thalamic neurones by activating 5-HT₇ receptors[J]. *J Physiol*, 2002, 541(Pt 2):453-465
- [8] Tokarski K, Zahorodna A, Bobula B, et al. 5-HT₇ receptors increase the excitability of rat hippocampal CA1 pyramidal neurons[J]. *Brain Res*, 2003, 993(1-2):230-234
- [9] Chen L, Yung KK, Chan YS, et al. 5-HT excites globus pallidus neurons by multiple receptor mechanisms [J]. *Neuroscience*, 2008, 151(2):439-451
- [10] Beique JC, Chapin-Penick EM, Mladenovic L, et al. Serotonergic facilitation of synaptic activity in the developing rat prefrontal cortex[J]. *J Physiol*, 2004, 556(Pt 3):739-754
- [11] Querejeta E, Oviedo-Chavez A, Araujo-Alvarez JM, et al. *In vivo* effects of local activation and blockade of 5-HT_{1B} receptors on globus pallidus neuronal spiking [J]. *Brain Res*, 2005, 1043(1-2):186-194
- [12] Tseng KY, Mallet N, Toreson K, et al. Excitatory response of prefrontal cortical fast-spiking interneurons to ventral tegmental area stimulation *in vivo* [J]. *Synapse*, 2006, 59:412-417
- [13] Lovenberg TW, Baron BM, de Lecea L, et al. A novel adenylyl cyclase-activating serotonin receptor (5-HT₇) implicated in the regulation of mammalian circadian rhythms[J]. *Neuron*, 1993, 11(3):449-458
- [14] Tokarski K, Bobula B, Grzegorzewska-Hiczwa M, et al. Stress- and antidepressant treatment-induced modifications of 5-HT₇ receptor functions in the rat brain[J]. *Pharmacol Rep*, 2012, 64(6):1305-1315
- [15] Tsuji M, Takeuchi T, Miyagawa K, et al. Role of brain 5-HT₇ receptors as a functional molecule involved in the development of stress adaptation [J]. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*, 2012, 32(4):187-193
- [16] Matsumoto M, Kojima T, Togashi H, et al. Differential characteristics of endogenous serotonin-mediated synaptic transmission in the hippocampal CA1 and CA3 fields of anaesthetized rats[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2002, 366(6):570-577
- [17] Gill CH, Soffin EM, Hagan JJ, et al. 5-HT₇ receptors modulate synchronized network activity in rat hippocampus[J]. *Neuropharmacology*, 2002, 42(1):82-92
- [18] McCreary AC, Jones CA. Antipsychotic medication: the potential role of 5-HT_{1A} receptor agonism[J]. *Curr Pharm Des*, 2010, 16(5):516-521
- [19] Bosker FJ, Folgering JH, Gladkevich AV, et al. Antagonism of 5-HT_{1A} receptors uncovers an excitatory effect of SSRIs on 5-HT neuronal activity, an action probably mediated by 5-HT₇ receptors[J]. *J Neurochem*, 2009, 108(5):1126-1135
- [20] Hagan JJ, Price GW, Jeffrey P, et al. Characterization of SB-269970-A, a selective 5-HT₇ receptor antagonist [J]. *Br J Pharmacol*, 2000, 130(3):539-548
- [21] Andries J, Lemoine L, Le Bars D, et al. Synthesis and biological evaluation of potential 5-HT₇ receptor PET radiotracers [J]. *Eur J Med Chem*, 2011, 46(8):3455-3461

[收稿日期] 2013-03-14