

과민성 장증후군 환자에서 세로토닌 수송단백질 유전자의 다형성과 혈중 세로토닌치간의 연관 관계

연세대학교 의과대학 내과학교실

박효진 · 이덕용 · 김민수 · 최은주 · 김영균 · 지상원 · 이상인

Serotonin Transporter Gene Polymorphism and its Relationship to Plasma Serotonin in Irritable Bowel Syndrome.

Hyojin Park, M.D., Dok Yong Lee, M.D., Min Su Kim, M.D., Eun Ju Choi, B.S., Young Gyun Kim, M.D.,
Sang Won Ji, M.D., and Sang In Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background/Aims: Serotonin is an important mediator of intestinal peristalsis and it undergoes reuptake by a transporter protein (SERT). It has been reported that polymorphisms in the promoter for synthesis of SERT (SERT-P) influence the response to a serotonin reuptake inhibitor and a serotonin receptor antagonist. The aim of this study was to investigate gene polymorphism in the SERT-P in healthy adults and patients with irritable bowel syndrome (IBS) and a plasma serotonin level according to genetic polymorphism. **Methods:** SERT gene polymorphism was assessed by polymerase chain reaction on DNA chains in serum samples from 53 patients with IBS and 56 healthy adults. The platelet-depleted plasma serotonin level of a fasting state was quantitatively measured by ELISA. **Results:** There was no significant difference in the allele frequency between the IBS and the control group, and according to the subtypes of IBS patients. The platelet-depleted plasma serotonin level was significantly higher in IBS patients than in controls ($P<0.05$). However, there was no significant difference in the plasma serotonin level according to the subtypes of IBS or genetic polymorphism of SERT-P. **Conclusions:** SERT-P is not a key factor in determining the development of IBS in Korea. Patients with IBS have significantly higher fasting plasma serotonin levels than controls, irrespective of genetic polymorphism at SERT-P. (Kor J Neurogastroenterol Motil 2004;10:125-129)

Key words: Irritable bowel syndrome, Serotonin, Serotonin transporter protein

서 론

세로토닌(serotonin, 5-hydroxytryptamine, 5-HT)은 뇌-장관 상호작용을 매개하는 중요한 신경전달물질의 하나로서, 세로토닌의 분비 및 조절의 이상은 과민성 장 증후군(irritable bowel syndrome, IBS)의 중요한 유발요인으로 생각되어지고 있다.¹ 즉, Bearcroft 등²은 설사 우세형 IBS 환자에서 식후 혈

청 세로토닌치가 정상인에 비해 높다는 사실을 관찰하고 일부 IBS의 증상유발에 세로토닌이 관여할 것이라고 주장하였고, Spiller 등³은 장내 감염 후 발생한 IBS 환자에서 세로토닌을 포함하는 enteroendocrine 세포의 수가 증가됨을 확인하였다.

세로토닌 수송단백질(serotonin transporter, SERT)은 중추신경계에서 신경접합열(synaptic cleft)에 존재하는 세로토닌을 접합전 신경 말단(presynaptic nerve terminal)과 신경축삭류(axonal varicosity) 내로 재흡수함으로써 세로토닌의 작용을 종결시키며,^{4,5} 장관 내에서도 세로토닌을 매개하는 신경전달을 종결시킨다.^{6,7} 한편, SERT 유전자의 promotor 부위에는

접수: 2004년 9월 23일, 승인: 2004년 11월 15일
책임저자: 박효진, 서울 강남구 도곡동 146-92(135-270)
연세대학교 의과대학 영등세브란스병원 내과
Tel: (02)3497-3318, Fax: (02)3463-3882
E-mail: HJPARK21@yumc.yonsei.ac.kr

16개의 repeat element가 존재하는데, 16개의 repeat element 중에서 일부 repeat element의 삽입 혹은 삭제에 의한 유전자 다형성은 SERT의 전사의 효율을 조절하며, 그에 따른 SERT의 표현과 세로토닌의 세포 내로의 이동에 영향을 주는 것으로 알려져 있다.⁸

Pata 등⁹은 IBS 환자의 SERT 유전자 다형성을 알아본 연구에서, 대조군과 IBS 환자군간에 유전자형의 분포 차이는 없었으나, 변비 우세형에서 S/S 유전자형이 설사 우세형 혹은 설사-변비 교대형보다 유의하게 많았고, L/S형이 설사 우세형에서 유의하게 많았다고 보고하였다. 본 교실에서도, SERT 유전자형은 인종간에도 차이가 있을 수 있기에 시행한 연구상, 건강한 성인 및 IBS 환자에서 SERT 유전자 조절 부위의 S/S 유전자형이 다른 아형보다 많았지만, 건강한 성인과 IBS 환자에 있어서 SERT의 유전자형의 차이는 없었으며 IBS의 아형에 따른 SERT의 유전자형의 차이도 없었다고 보고한 바 있다.¹⁰

이에 대한 후속 연구로서, 증례 수 추가를 통한 유전자형 재분석을 해보고, 아직 국내외적으로 이들 유전자형에 따른 혈중 세로토닌치를 비교 분석한 연구 결과는 없기에, 유전자의 다형성에 따른 혈중 세로토닌 차이 유무를 알아보고자 본 연구를 수행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1) 건강 대조군

2003년 3월부터 2004년 6월까지 영동세브란스병원 건강검진센터를 내원한 수진자를 대상으로 하였다. 문진과 기본적인 검사를 통하여 기질적인 질환을 가지고 있거나 IBS의 과거력이 있는 사람들은 제외하였다. 건강 대조군은 56명(남자 37명, 여자 19명)이었으며 나이(평균±표준편차)는 47.6±11.0세였다.

2) 과민성 장 증후군 환자군

2003년 6월부터 동년 9월까지 영동세브란스병원 소화기내과 외래에 내원한 환자를 대상으로 하였다. 환자들의 과거력에서 장염을 앓았거나, 정신-신경학적 질환이나 대사 및 내분비 질환 등이 없는지를 확인하였다. 또한, 하제나 지사제 등을 복용한 경우와 종양 등의 기질적인 질환이 있는 경우는 제외하였다. 설문지를 통하여 로마 기준 II에 해당한지의 여부와 IBS의 아형을 결정하였다. IBS 환자는 모두 53명(남자 27명, 여자 26명)이었으며 나이(평균±표준편차)는 44.6±

15.2세였다.

2. 방법

1) 유전자형 분석(Genotyping)

정맥혈을 3 mL 채혈한 후 유전자 DNA를 분리하였다. 유전자 DNA 분리에는 Genomic DNA purification kit인 QIAamp DNA Blood Midi Kit (Qiagen, Valencia, CA, USA)를 사용하였다. 분리된 후에 유전자형 분석 전까지 -20°C에서 보관하였다. 분리된 genomic DNA μ g, 34.6 nM primer (forward 19.7 nM, backward 14.9 nM)를 0.1 mM dNTP, 10 mM tris.HCL (pH 9.0), 40 mM KCl, 1.5 mM MgCl₂가 미리 포함된 PCR Premix (BIONEER, Taegeon, Korea)를 이용하여 중합효소 연쇄반응 반응물을 만들었다. 중합효소 연쇄반응은 predenature 94°C 5분 1회, 94°C 30초, 61°C 30초, 72°C 60초에서 30회, 72°C에서 7분 간 post-elongation을 한 후에 4°C를 유지하였다. 증폭된 중합효소 연쇄반응 생성물은 100 base pair ladder를 표지자로 사용하여 2.5% 아가로스 겔에서 14, 16 repeat가 들어 있는 띠들을 비교하고 확인하였다. 사용된 primer는 str5; 5'-GGCGTTGCCGCTCT-GAATGC와 str3; 5'-GAGGGACTGAGCTGGACAACCAC였다.^{10,11}

2) 혈중 세로토닌치 측정

건강 대조군 및 IBS 환자로 하여금 전날 밤부터 12시간 금식시킨 후 아침에 정맥혈을 채취하였다. 혈소판 제거 혈장을 얻기 위해서, 혈액 채취 즉시 15분간 원심 분리(4,000 rpm, 4°C)하였고, 얻은 상층액을 급속 동결시켜 ELISA(IBL, Hamburg, Germany) 실험 전까지 영하 70°C 냉동고에 보관시켰다.

3) 통계학적 분석

χ^2 test와 ANOVA를 사용하여 SERT 유전자의 다형성과 혈중 세로토닌치가 IBS 환자군과 건강 대조군의 차이가 있는지와 IBS 각 아형에서 차이가 있는지에 대해서 분석하였다. *p*값이 0.05 미만일 경우 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1. 건강 대조군 및 과민성 장증후군 환자의 세로토닌 수송 단백질 유전자의 다형성

건강 대조군의 SERT 유전자형의 분포는 S/S, S/L, L/L의 경우 각각 32명(57.1%), 21명(37.5%), 3명(5.4%)이었으며 IBS 환자에서는 S/S, S/L, L/L의 경우 각각 29명(54.7%), 19명

(35.9%), 5명(9.4%)이었다. 성별에 따른 유전자형 빈도의 차이는 없었으며 IBS 환자와 건강 대조군의 경우에도 유전자형의 빈도의 차이는 없었다(Table 1).

Table 1. Polymorphism of the SERT-P Region in the SERT Gene ($\chi^2=0.665$ $p=0.717$)

Genotype	SERT gene SERT-P polymorphism	
	Control (n=56)	IBS (n=53)
S/S	32 (57.1%)	29 (54.7%)
S/L	21 (37.5%)	19 (35.9%)
L/L	3 (5.4%)	5 (9.4%)

IBS환자에서 각 아형에 따른 빈도는 설사 우세형 27명, 변비 우세형 13명, 설사와 변비 교대형 13명이었다. 아형에 따른 유전자형의 빈도는 설사 우세형의 경우에 S/S, S/L, L/L은 14명(51.9%), 12명(44.4%), 1명(3.7%)이었으며, 변비 우세형의 경우 S/S, S/L, L/L은 10명(76.9%), 1명(7.7%), 2명(15.4%)이었으며 설사와 변비 교대형의 경우 S/S, S/L, L/L의 경우 5명(38.5%), 6명(46.1%), 2명(15.4%)이었다. IBS 환자군의 아형에 따른 빈도의 차이는 없었다(Table 2).

Table 2. Polymorphism of the SERT-P Region in the SERT Gene in IBS Patients According to Their Subtypes ($\chi^2=7.572$ $p=0.109$)

Genotype	SERT gene SERT-P polymorphism		
	Diarrhea predominant (n=27)	Constipation predominant (n=13)	Diarrhea-Constipation (n=13)
S/S	14 (51.9%)	10 (76.9%)	5 (38.5%)
S/L	12 (44.4%)	1 (7.7%)	6 (46.1%)
L/L	1 (3.7%)	2 (15.4%)	2 (15.4%)

2. 건강 대조군 및 과민성 장증후군 환자의 혈중 세로토닌치

공복시 혈소판결핍 혈장 세로토닌치(평균±표준편차)는 대조군 0.69±0.53 ng/mL, 환자군 1.04±0.78 ng/mL로 환자군에서 유의하게 높았다(Fig. 1). 성별에 따른 혈장 세로토닌치는 차이가 없었으며 IBS 아형에 따른 혈중 세로토닌치(평균±표준편차)는 변비 우세형, 설사 우세형, 교대형 각각 0.94±0.98 ng/mL, 1.28±0.79 ng/mL, 0.78±0.38 ng/mL 로 각 군

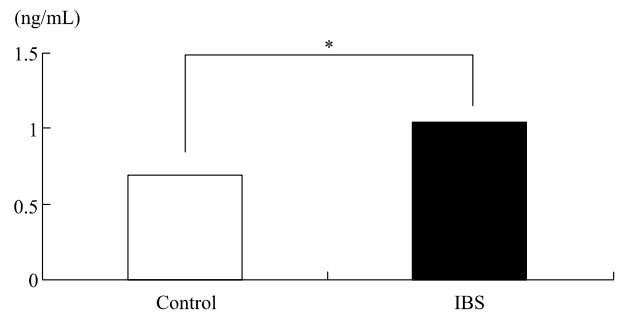


Fig. 1. Fasting levels of platelet-depleted plasma serotonin in patients with IBS and healthy subjects. * $p<0.05$.

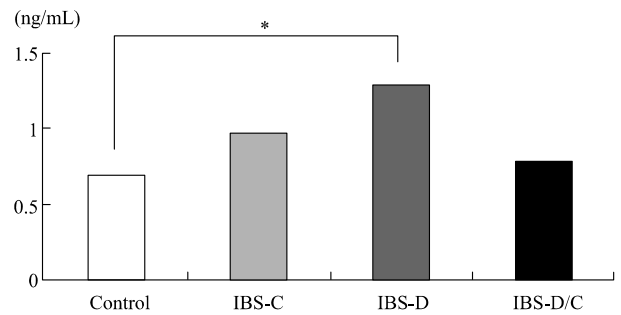


Fig. 2. Fasting levels of platelet-depleted plasma serotonin according to subtypes of IBS. * $p<0.05$.

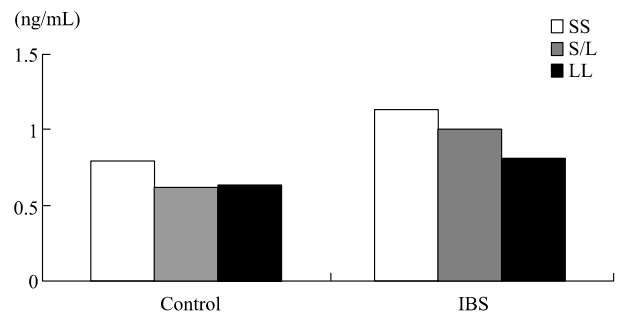


Fig. 3. Fasting levels of platelet-depleted plasma serotonin according to genotypes of SERT-P.

간의 유의한 차이는 없었으나 대조군과의 비교시 설사 우세형에서만 유의하게 높았다(Fig. 2). SERT 유전자형에 따라서도 혈중 세로토닌 치의 유의한 차이가 없었다(Fig. 3).

고찰

본 연구 결과상 외국 보고와는 달리, 한국인에서 건강 대조군 및 IBS 환자의 세로토닌 수송단백질(serotonin transporter,

SERT) 유전자의 다형성에 유의한 차이가 없음을 확인하였고, 환자군의 아형에 따른 유전자형의 빈도 차이도 없었다. 그러나, 인종별로 유전자형의 빈도 차이를 발견하였는데, 한국인 건강 대조군의 SERT 유전자형의 분포는 S/S, S/L, L/L 이 각각 57.1%, 37.5%, 5.4%이었으나, 터키 보고⁹는 각각 39.5%, 37.0%, 23.5%, 독일 보고¹²는 각각 16%, 50%, 34%로 인종별로 다양함을 알 수 있었다. 환자군에서 공복시 혈소판 결핍 혈장 세로토닌치가 유의하게 높았으나, 국내외 문헌 검색상 최초로 시행한 SERT 유전자형에 따른 혈중 세로토닌치는 유의한 차이가 없었다. 즉, SERT 유전자형은 한국인에 있어서는 IBS 아형 및 혈중 세로토닌치에 중요한 역할을 하지 않을 것으로 생각된다.

SERT 유전자에는 2개의 다형성 부위가 알려져 있으며, 이는 두 번째 intron의 17 염기쌍이 반복하는 variable number tandem repeats (VNTRs)와 일정한 반복적인 염기 서열의 삽입과 삭제에 의해서 short(S)와 long(L)의 유전자를 형성하는 5'-flanking 조절 부위(SERT gene-linked polymorphic region)이다.⁸ 전사(VNTR)의 기능은 잘 알려져 있지 않지만, 후자는 IBS에 관련한 유전자로 알려져 있고, L/L, L/S, 및 S/S 등의 세 가지 유전자형으로 구분된다. 이 중 short 동종접합(S/S) 및 이형접합(L/S) 유전자는 L/L형에 비하여, 전사 및 단백질 발현이 적고, 세로토닌의 재흡수를 감소시켜, 세로토닌성 활성도를 더 오래 유지시킨다.^{8,11} 이를 근거로 SERT 유전자형에 따라서 IBS 유형에 차이가 있는지 알아본 첫 보고⁹에 따르면, S/S 유전자형의 빈도가 설사 우세형 혹은 설사-변비 교대형에서 대조군보다 유의하게 낮았고, 이러한 결과는, S/S 유전자형이 설사에 대한 방어 인자로 작용한다고 주장하였다. 그런데, 일반적으로 세로토닌이 장 운동을 증가시킨다고 알려져 있고, 세로토닌 재흡수가 덜한 S/S형이 변비 우세형 IBS 환자에서 많이 관찰되는 것과 모순이 되는 바, 이에 대한 설명으로는 실험적으로, 장 내 SERT를 억제하면, 처음에는 장 운동이 증가되다가, 세로토닌 수용체가 탈감작되면서, 결국에는 연동 반사가 소실된다.¹³ Chen 등¹⁴은 SERT +/- 생쥐에서 장 내 신경세포 간격 내 세로토닌 재흡수가 유의하게 높았고, SERT -/- 쥐에서는, 처음에는 장 운동이 증가했다가, 나중에는 점차로 불규칙하게 되고, 변비가 발생함을 관찰하여, 신경세포 간격 내에 증가된 세로토닌성 활성도가 시간이 지남에 따라 세로토닌 수용체의 하방조절(down regulation)을 초래함으로써 발생하는 현상으로 설명하였다. 그러나, 본 교실의 이전 연구,¹⁰ 증례 추가를 통한 본 연구 및 Camilleri 등¹⁵의 보고 등에서는 유전자형과 IBS 아형간에 유의한 상관

관계가 없어 SERT-P 유전자형 자체가 IBS 발병에 중요한 역할을 하지 않으리라 생각된다. 하지만 최근 설사 우세형 IBS 환자에서 SERT promotor 부위의 유전자 다형성이 5-HT3 길항제의 투약 반응에 관여할 것이라는 보고도 있어,¹⁵ 추후 후속검증이 필요하다고 하겠다.

세로토닌은 신경 전달 물질의 하나로 약 5% 정도는 뇌에 존재하며, 나머지 95%는 소화관에 존재하는 것으로 알려져 있다. 소화관에서 발견되는 세로토닌의 90%는 enterochromaffin (EC) 세포에, 그리고 나머지 10%는 장 신경원에 존재하는데,¹ 음식이나 내장의 팽창과 같이 장의 점막이 자극되면 EC세포에서 세로토닌이 분비되며 분비된 세로토닌은 내장신경총의 수용체와 결합하여 위장관의 감각과 운동 기능에 관여하므로 세로토닌은 IBS의 병태생리에 중요한 역할을 한다고 한다.¹ 세로토닌은 실험적으로 흰쥐에서 회장-대장 통과를 촉진시키고,¹⁶ 기니 픽에서 인공변의 대장 통과를 촉진시키며,¹⁷ 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor)는 사람의 소장 통과 시간¹⁸ 및 기니 픽 인공변의 대장 통과를 촉진시킨다.¹³ 혈중 세로토닌은 거의 모두 위장관에서 유래되는 것인데, 혈중에서는 혈소판에 의해 신속하게 흡수되거나, 간 및 신장에 의해 대사가 된다. 따라서, 혈소판 결핍 혈장 내 세로토닌 농도는 혈중 세로토닌의 일시적인 변화를 더욱 더 정확히 반영한다고 하겠다.¹⁹ 설사 우세형 IBS 환자에서는 건강 자원자에 비하여 식후 혈소판결핍 혈장 세로토닌치가 높다는 보고들이 있으며, 특히 IBS 환자의 식후 증상이 혈중 세로토닌치의 증가와 연관있다고 한다.² Houghton 등²⁰의 연구에서는 설사 우세형 IBS 환자군에서 공복시 혈소판결핍 혈장 세로토닌 농도가 높은 경향을 보였다고 하였고, 본 연구에서는 공복시 혈소판결핍 혈장 세로토닌치가 환자군에서 유의하게 높았으나, IBS 아형에 따른 혈중 세로토닌치는 각 군간에 유의한 차이가 없었으며, 대조군과의 비교시 설사 우세형에서만 유의하게 높았다. SERT 유전자형에 따라서도 혈중 세로토닌치의 유의한 차이가 없었다. 즉, 혈중 세로토닌치가 설사 우세형 IBS환자에서 높은 본 연구 결과는, 일반적으로 설사 우세형 IBS에서 대장 통과 시간이 빠르고, 세로토닌이 장운동을 촉진시킨다는 보고들을 입증하는 자료라고 생각된다.²¹

결론적으로, 한국인에 있어 SERT 유전자형은 IBS 유형 및 혈중 세로토닌치에 중요한 역할을 하지 않으리라 생각되나, IBS 환자, 특히 설사 우세형 IBS환자에서 관찰된 혈중 세로토닌치의 증가는 향후 본 질환의 병태생리를 이해하는데 중요한 자료라고 생각된다.

요 약

목적: 건강한 성인 및 IBS 환자에서 SERT 유전자형 분석을 해보고, 유전자의 다형성에 따른 혈중 세로토닌치의 차이 유무를 알아보고자 본 연구를 수행하였다. **대상 및 방법:** 건강한 성인 56명 (남자 37명, 여자 19명; 나이, 47.6±11.0세) 및 IBS 환자 53명(남자 27명, 여자 26명; 나이, 44.6±15.2세)을 대상으로 하여 SERT의 유전자의 다형성을 중합효소 연쇄반응을 이용하여 측정하였고, ELISA검사를 이용하여 혈중 세로토닌치를 측정하였다. **결과:** 건강 대조군의 SERT 유전자형의 분포는 S/S, S/L, L/L의 경우 각각 32명(57.1%), 21명(37.5%), 3명(5.4%)이었으며, IBS 환자와 건강 대조군의 경우에 유전자형의 빈도의 차이는 없었다. IBS환자에서 변비 우세형, 설사 우세형, 교대형 각각 아형에 따른 유전자형의 빈도 차이는 없었다. 공복시 혈소판결핍 혈장 세로토닌치는 환자군에서 유의하게 높았다. IBS 아형에 따른 혈중 세로토닌치는 각 군간에 유의한 차이는 없었으나, 대조군과의 비교시 설사 우세형에서만 유의하게 높았다. SERT 유전자형에 따라서도 혈중 세로토닌치의 유의한 차이가 없었다. **결론:** 한국인에 있어 SERT 유전자형은 IBS 유형 및 혈중 세로토닌치에 중요한 역할을 하지 않으리라 생각되나, IBS 환자, 특히 설사 우세형 IBS 환자에서 관찰된 혈중 세로토닌치의 증가는 향후 본 질환의 병태생리를 이해하는데 중요한 자료라고 생각된다.

색인단어 : 과민성 장 증후군, 세로토닌, 세로토닌 수송단백질

감사의 글

본 연구는 2003년도 연세대학교 의과대학 일반교수연구비의 일부 보조로 이루어졌음.

참고문헌

- Kim DY, Camilleri M. Serotonin: a mediator of the brain-gut connection. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2698-2709.
- Bearcroft CP, Perrett D, Farthing MJG. Postprandial plasma 5-hydroxytryptamine in diarrhoea predominant irritable bowel syndrome: a pilot study. *Gut* 1998;42:42-46.
- Spiller RC, Jenkins R, Thornley JP, et al. Increased rectal mucosa enteroendocrine cells, T lymphocytes and increased gut permeability following acute Campylobacter enteritis and in post-dysenteric irritable bowel syndrome. *Gut* 2000;47:804-811.
- Qian Y, Melikian HE, Rye DB, Levey AI, Blakely RD. Identification and characterization of antidepressant-sensitive serotonin transporter proteins using site-specific antibodies. *J Neurosci* 1995;15:1261-1274.
- Sur C, Betz H, Schloss P. Immunocytochemical detection of the serotonin transporter in rat brain. *Neurosci* 1996;73:217-231.
- Pan H, Gershon MD. Activation of intrinsic afferent pathways in submucosal ganglia of the guinea-pig small intestine. *J Neurosci* 2000;20:3295-3309.
- Chen J-X, Pan H, Rothman TP, Wade PR, Gershon MD. Guinea pig 5-HT transporter: cloning, expression, distribution, and function in intestinal sensory reception. *Am J Physiol* 1998;275:G433-G448.
- Lesch K-P, Bengel D, Heils A, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996;274:1527-1531.
- Pata C, Erdal ME, Derici E, Yazar A, Kantk A, Ulu O. Serotonin transporter gene polymorphism in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1780-1784.
- Lee DY, Park H, Kim WH, Lee SI, Seo YJ, Choi YC. Serotonin transporter gene polymorphism in healthy adults and patients with irritable bowel syndrome. *The Kor J Gastroenterol* 2004;43:18-22.
- Heilis A, Teufel A, Petri S, et al. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem* 1996;66:2621-2624.
- Offenbaecher M, Bondy B, de Jonge S, et al. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum* 1999;42:2482-2488.
- Wade PR, Chen J, Jaffe B, Kassem IS, Blakely RD, Gershon MD. Localization and function of a 5-HT transporter in crypt epithelia of the gastrointestinal tract. *J Neurosci* 1996;16:2352-2364.
- Chen JJ, Li Z, Pan H, et al. Maintenance of serotonin in the intestinal mucosa and ganglia of mice that lack the high-affinity serotonin transporter: Abnormal intestinal motility and the expression of cation transporters. *J Neurosci* 2001;21:6348-6361.
- Camilleri M, Atanasova E, Carlson PJ, et al. Serotonin-transporter polymorphism pharmacogenetics in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002;123:425-432.
- Oosterbosch L, von der Ohe M, Valdovinos MA, Kost LJ, Phillips SF, Camilleri M. Effects of serotonin on rat ileocolonic transit and fluid transfer in vivo: possible mechanisms of action. *Gut* 1993;34:749-798.
- J.-G. Jin, A. E. Foxx-Orenstein, J. R. Grider. Propulsion in guinea pig colon induced by 5-hydroxytryptamine (HT) via 5-HT4 and 5-HT3 receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;288:93-97.
- Gorard DA, Libby GW, Farthing MJG. 5-Hydroxytryptamine and human small intestinal motility: effect of inhibiting 5-hydroxytryptamine reuptake. *Gut* 1994;35:496-500.
- Da Prada M, Tranzer JP, Pletscher A. Storage of 5-hydroxytryptamine in human blood platelets. *Experientia* 1972;28:1328-1329.
- Houghton LA, Atkinson W, Whitaker RP, Whorwell PJ, Rimmer MJ. Increased platelet depleted plasma 5-hydroxytryptamine concentration following meal ingestion in symptomatic female subjects with diarrhoea predominant irritable bowel syndrome. *Gut* 2003;52:663-670.
- Spiller RC. Effects of serotonin on intestinal secretion and motility. *Curr Opin Gastroenterol* 2001;17:99-103.