

· 临床研究 ·

## 自杀未遂与 5-羟色胺转运体基因的连锁不平衡研究\*

高新学<sup>1</sup>,艾明<sup>2</sup>,陈建梅<sup>2</sup>,黎雪梅<sup>2</sup>,甘窈<sup>2</sup>,况利<sup>2△</sup>

(1. 山东省济宁市精神病防治院精神六科 272051; 2. 重庆医科大学附属第一医院心理卫生中心 400016)

**摘要:**目的 探讨自杀未遂与 5-羟色胺转运体(5-HTT)基因之间的分子遗传学关系。方法 以重庆地区汉族人群中自杀未遂核心家系作为研究对象,采集 86 个核心家系的 258 个家系成员的肘静脉血,将其分为患者组与父母组。应用聚合酶链反应(PCR)和限制性片段长度多态性方法,研究 5-HTT 基因启动子区多态性(5-HTTLPR)、5-HTT 基因第二内含子多态性(5-HTTVNTR)与自杀未遂之间的分子遗传学关系,并进行基于单体的单体型相对风险(HHRR)分析及连锁不平衡(TDT)分析。结果 父母组和患者组的 5-HTTLPR、5-HTTVNTR 基因型及等位基因频率的总体分布比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。HHRR 分析结果显示患者组与虚拟对照组的 5-HTTLPR、5-HTTVNTR 基因频率差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。多等位基因 TDT 统计分析显示 86 个核心家系分别有 54 及 89 个杂合子父母纳入 5-HTTLPR、5-HTTVNTR 的统计,5-HTTLPR、5-HTTVNTR 与自杀未遂间不存在连锁不平衡( $P>0.05$ )。在 5-HTT 基因的 2 个多态性位点组合成的 4 种单体型中进行单体型分析,组间差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),提示自杀未遂患者与这 2 个位点形成的单体型不存在传递上的偏倚。结论 5-HTT 基因不是自杀未遂的主要遗传基因。

**关键词:**自杀未遂;等位基因;基因频率;多态现象,遗传;色胺类

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.17.010

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)17-1689-04

## Research of linkage disequilibrium between suicide attempts and 5-hydroxytryptamine transporter gene\*

Gao Xinxue<sup>1</sup>, Ai Ming<sup>2</sup>, Cheng Jianmei<sup>2</sup>, Li Xuemei<sup>2</sup>, Gan Yao<sup>2</sup>, Kuang Li<sup>2△</sup>

(1. Sixth Department of Psychiatry, Jining Psychiatric Hospital, Jining, Shandong 272051, China; 2. Mental Health Center, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**Abstract:** Objective To discuss the molecular genetics correlation between suicide attempts and 5-hydroxytryptamine transporter(5-HTT) gene. Methods Nuclear family with suicide attempts of Han nationality in Chongqing area was served as research object. Cubital venous blood were collected from 258 members in 86 nuclear families, and they were divided into patient group and parents group. Polymerase chain reaction(PCR) and restriction fragment length polymorphism method were employed to study the molecular genetics correlation between serotonin-transporter-linked polymorphic region(5-HTTLPR) or serotonin transporter gene 2 VNTR polymorphism(5-HTTVNTR) and suicide attempts, and haplotype-based haplotype relative risk(HHRR) and transmission disequilibrium test(TDT) analysis were conducted. Results Differences of overall distribution of 5-HTTLPR, 5-HTTVNTR polymorphism genotype and allele frequencies between parents group and patient group showed no statistically significant ( $P>0.05$ ). HHRR analysis demonstrated that there was no statistically significant difference in allele frequencies of 5-HTTLPR and 5-HTTVNTR between patient group and the virtual control group( $P>0.05$ ). Multi-allele TDT statistical analysis showed that there were 54 and 89 heterozygous parents from 86 nuclear families were recruited to conduct 5-HTTLPR and 5-HTTVNTR analysis, respectively. Both 5-HTTLPR and 5-HTTVNTR showed no linkage disequilibrium with suicide attempts( $P>0.05$ ). Analyzing 4 haplotypes composed of 2 polymorphic sites of 5-HTT gene showed no statistically significant difference among them( $P>0.05$ ), suggesting that biased transmission did not exist in patients with suicide attempts and haplotypes composed of these 2 polymorphic sites. Conclusion 5-HTT gene is not a major gene involving suicide attempts.

**Key words:** suicide, attempt; alleles; gene frequency; polymorphism, genetic; tryptamines

据 WHO 统计,全球自杀率在 14.5/100 000 左右。最近的研究显示中国每年约有 25 万人死于自杀,还有约 200 万人自杀未遂<sup>[1]</sup>。自杀在国内已成为一个极其严重的公共卫生问题。自杀的生化研究结果显示自杀未遂者和自杀死亡者体内的 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)功能均下降,且这种变化与自杀者是否患某种精神疾病无关<sup>[2]</sup>。因此,自杀候选基因主要从与 5-HT 的合成、失活、作用及转运等相关的酶或受体基因中选择,如色氨酸羟化酶(tryptophan hydroxylase, TPH)基因、5-HT 转运体(5-HT transporter, 5-HTT)基因及单胺氧化酶基因等。近年来 5-HTT 已成为自杀未遂病因研究的一个新方向。

目前国外对 5-HTT 的遗传学研究主要集中在启动子和第二内含子的基因多态性方面,而国内罕有相关报道。有研究显示 5-HTT 基因与自杀行为之间无明显关联,自杀性家族史是自杀行为的明显特征,这种家族的攻击性较高,是构成自杀倾向的一部分,并在家族中被不断地继承下来<sup>[3]</sup>。比较有、无自杀行为的精神障碍患者,发现自杀未遂者的亲属中有自杀行为的比较普遍,推测自杀行为的风险与遗传因素有关<sup>[4]</sup>。由于不同种族的基因可能存在差异,因此,本研究进行了汉族人群自杀未遂与 5-HTT 基因启动子区多态性(serotonin-transporter-linked polymorphic region, 5-HTTLPR)、5-HTT 基因第二内含子多态性(serotonin transporter gene 2 VNTR poly-

\* 基金项目:重庆市卫生局科研项目(07-2-049)。△ 通讯作者, Tel:13908379733; E-mail:Kuangli0308@163.com。

morphism, 5-HTTVNTR) 的相关性研究以及核心家系的传递不平衡分析, 探讨 5-HTT 基因与自杀未遂行为的关系。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 研究对象为 2007 年 1 月至 2008 年 3 月在重庆医科大学附属第一医院心理卫生中心住院部及急诊科就诊的自杀未遂者及其生物学父母, 共收集 86 个汉族核心家系 258 人, 将其分为患者组及父母组: 患者组 86 例, 其中男 38 例, 女 48 例; 年龄 16~45 岁, 平均(32.6±11.8)岁; 父母组 172 例。纳入标准: (1) 年龄不低于 15 岁; (2) 有自杀未遂行为; (3) 患者之间均无血缘关系; (4) 自愿参加本研究, 并签署书面知情同意书。自杀未遂定义为主动结束自己的生命未造成死亡的结局, 包括决心自杀但未死亡和自杀意图不强而蓄意自伤<sup>[5]</sup>。采用美国国立精神卫生研究所分子遗传学家庭问卷(family interview for genetic studies, FIGS)自编家系调查表(包括社会人口学资料、疾病发作特点、家族史、个人史及既往治疗情况等)并结合测量工具[如北京回龙观医院北京心理危机研究及干预中心设计的自杀态度及心理健康调查量表、肖水源自杀意念调查表及 DSM-IV-TR 轴 I 障碍临床定式检查(structured clinical interview for DSM-IV-TR axis I disorders-patient, SCID-I/P)]<sup>[6]</sup>进行检查, 由 2 名经过严格操作培训的高年资精神科医师评定。

## 1.2 实验方法

**1.2.1 基因组 DNA 的制备** 采集研究对象肘静脉血 5 mL, 用 0.2% 乙二胺四乙酸(ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA)抗凝, 常规酚-氯仿法抽提基因组 DNA。

**1.2.2 引物** 5-HTTLPR 和 5-HTTVNTR 引物均参考文献<sup>[7]</sup>。上游引物分别为: 5'-GGC GTT GCC GCT CTG AAT GC-3'; 5'-GTC AGT ATC ACA GGC TGC GAG-3', 下游引物分别为: 5'-GAG GAC TGA GCT GGA CAA CC AC-3'; 5'-TGT TCC TAG TCT TAC GCC AGTG-3'。引物由上海生物工程有限公司合成。聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)扩增试剂盒亦由上海生物工程有限公司提供。

**1.2.3 PCR 反应** PCR 反应液共 50  $\mu$ L, 含有 50~100 ng 基因组 DNA、10 pmol 引物、1U TaTaRa Ex Taq 酶、10 $\times$ Ex Taq 缓冲液(不含 Mg<sup>2+</sup>)、2.5 mmol/L dNTPs、1.5 mmol/L MgCl<sub>2</sub>, 用双蒸水补充至 50  $\mu$ L。5-HTTLPR 多态性位点 PCR 反应条件为 95  $^{\circ}$ C 预变性 4 min, 94  $^{\circ}$ C 变性 30 s, 56  $^{\circ}$ C 退火 30 s; 72  $^{\circ}$ C 延伸 1 min, 35 个循环; 最后 72  $^{\circ}$ C 延伸 10 min。5-HTTVNTR PCR 反应条件为 94  $^{\circ}$ C 预变性 4 min, 94  $^{\circ}$ C 变性 1 min, 61  $^{\circ}$ C 退火 1 min, 72  $^{\circ}$ C 延伸 1 min, 共 35 个循环; 最后 72  $^{\circ}$ C 延伸 10 min。将 PCR 产物于 2% 琼脂糖凝胶中电泳分离, 以溴乙锭染色法检测各区带, 与相对分子质量标准物比较各片段的大小。

**1.3 5-HTT 基因多态性位点的 HHRR 分析** 采用 HHRR 关联法对 86 个家系进行分析, 将患者父母的 4 个等位基因划分为两组, 传递给患病子女的 2 个等位基因为患者组, 即患者基因型; 未传给子女的 2 个等位基因为对照组, 即虚拟对照组, 然后计算患者组和虚拟对照组的基因频率, 进行差异显著性检验, 并计算相对风险。

**1.4 统计学处理** 遗传学资料采用 Spielman 等<sup>[8]</sup>的传递不平衡检验(transmission disequilibrium test, TDT), 运用 Genehunter2.1 软件进行分析, 一般资料采用 SPSS13.0 统计软件进行分析, 基于单体的单体型相对危险度(haplotype-based haplotype relative risk, HHRR)分析采用  $\chi^2$  检验, 对基因型频

率和基因频率采用 Hardy-Weinberg 平衡检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 5-HTTLPR 与 5-HTTVNTR 的 Hardy-Weinberg 平衡的吻合度检验** 将 86 个核心家系中的父母组和患者组的基因分型后, 其基因型观察值和期望值的 Hardy-Weinberg 平衡吻合度良好: 5-HTTLPR 位点父母组  $\chi^2 = 2.496, P = 0.114$ ; 患者组  $\chi^2 = 1.275, P = 0.259$ 。5-HTTVNTR 位点父母组  $\chi^2 = 1.626, P = 0.202$ ; 患者组  $\chi^2 = 2.415, P = 0.120$ 。患者组及父母组均符合该平衡定律, 提示选择的个体间无血缘关系。

**2.2 5-HTTLPR 与 5-HTTVNTR 基因型和等位基因频率分布**

**2.2.1 5-HTTLPR 基因型和等位基因频率分布** 由表 1 可见, 5-HTTLPR 父母组和患者组基因型和等位基因频率的总体分布差异均无统计学意义( $\chi^2 = 0.088, P = 0.767$ ;  $\chi^2 = 2.670, P = 0.263$ )。

表 1 5-HTTLPR 患者组及父母组基因型及等位基因频率分布[n(%)]

组别	n	基因型频数(频率)			等位基因频数(频率)	
		L/L	L/S	S/S	L	S
患者组	86	6(7.0)	26(30.2)	54(62.8)	38(22.1)	134(77.9)
父母组	172	13(7.6)	54(31.4)	105(61.0)	80(23.3)	264(76.7)

**2.2.2 5-HTTVNTR 基因型和等位基因频率分布** 由表 2 可见, 父母组和患者组 5-HTTVNTR 基因型和等位基因频率的总体分布差异均无统计学意义( $\chi^2 = 0.939, P = 0.330$ ;  $\chi^2 = 4.892, P = 0.087$ )。

表 2 5-HTTVNTR 患者组及父母组基因型及等位基因频率分布[n(%)]

组别	n	基因型频数(频率)			等位基因频数(频率)	
		10/10	10/12	12/12	10	12
患者组	86	13(15.1)	32(37.2)	41(47.7)	58(33.7)	114(66.3)
父母组	172	21(12.2)	89(51.7)	62(36.0)	131(38.1)	213(61.9)

**2.3 5-HTTLPR 与 5-HTTVNTR 位点的 HHRR 分析**

**2.3.1 5-HTTLPR 位点 HHRR 分析** 根据表 3 患者组 5-HTTLPR 位点等位基因的传递情况, 按  $\chi^2 = 2N(W \times Z - X \times Y)^2 / (W+X)(W+Y)(X+Z)(Y+Z)$  计算, 患者组与虚拟对照组之间的 5-HTTLPR 位点基因频率差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.260, P > 0.05$ )。

表 3 5-HTTLPR 位点的 HHRR 分析

是否传递	易感基因型		合计
	S	L	
传递	134(W)	38(X)	172
不传递	130(Y)	42(Z)	172
合计	264(N)	80(N)	344

**2.3.2 5-HTTVNTR 位点的 HHRR 分析** 根据表 4 患者组 5-HTTVNTR 位点等位基因的传递情况, 按  $\chi^2 = 2N(W \times Z - X \times Y)^2 / (W+X)(W+Y)(X+Z)(Y+Z)$  计算, 患者组与虚拟对照组之间的 5-HTTVNTR 位点基因频率差异无统计学意义

( $\chi^2=2.770, P>0.05$ )。

表 4 5-*HTTVNTR* 多态性位点的 HHRR 分析

是否传递	易感基因型		合计
	10	12	
传递	58(W)	114(X)	172
不传递	73(Y)	99(Z)	172
合计	131(N)	213(N)	344

2.4 5-*HTT* LPR 与 5-*HTTLPR* 位点的 TDT 分析 根据父母基因型在患病子女中的传递情况,在 86 个家系中进行 TDT 分析<sup>[9-10]</sup>。

2.4.1 5-*HTTLPR* 位点的 TDT 分析 5-*HTTLPR* 位点的多基因 TDT 统计结果见表 5。在收集的 86 个家系中共有 54 个杂合子父母纳入分析,他们分别传递了 33 个 S 等位基因和 21 个 L 等位基因给患病子女。按  $\chi^2 = (b-c)^2/(b+c)$  计算和 Monte Carlo 逼真法 1 000 次重复校正后的经验 *P* 值,显示 5-*HTTLPR* 位点与自杀未遂之间不存在连锁不平衡( $\chi^2 = 2.670, P>0.05$ )

表 5 5-*HTTLPR* 位点的 TDT 分析

等位基因	传递	不传递
S	33(b)	21(c)
L	21(c)*	33(b)*

\*:*P*>0.05,与 S 等位基因比较。

2.4.2 5-*HTTVNTR* 位点的 TDT 分析 5-*HTTVNTR* 位点的多基因 TDT 统计结果见表 6。在收集的 86 个家系中共有 89 个杂合子父母纳入分析,他们分别传递了 38 个 10 等位基因和 51 个 12 等位基因给患病子女。按  $\chi^2 = (b-c)^2/(b+c)$  计算和经 Monte Carlo 逼真法 1 000 次重复校正后的经验 *P* 值,显示 5-*HTTVNTR* 位点与自杀未遂之间不存在连锁不平衡( $\chi^2 = 1.900, P>0.05$ )。

表 6 5-*HTTVNTR* 位点的 TDT 分析

等位基因	传递	不传递
10	38(b)	51(c)
12	51(c)	38(b)

\*:*P*>0.05,与 10 等位基因比较。

2.5 5-*HTT* 基因各位点组合的单体型分析 5-*HTT* 基因的两个多态性位点共组合成 4 种单体型,见表 7。父母单体型 S12 中有 31 个传递给了患者,22 个未传递( $\chi^2 = 1.530, P>0.05$ )。S10 中有 24 个传递,37 个未传递( $\chi^2 = 2.770, P>0.05$ )。L12 中有 13 个传递,17 个未传递( $\chi^2 = 0.530, P>0.05$ )。L10 中有 2 个传递,4 个未传递( $\chi^2 = 0.670, P>0.05$ )。提示自杀未遂患者与这 2 个位点形成的 4 种单体型均不存在传递上的偏倚。

表 7 5-*HTT* 基因各位点组合的单体型分析

各位点组合单体型	传递	不传递	$\chi^2$
S12	31	22	1.530
S10	24	37	2.770
L12	13	17	0.530
L10	2	4	0.670

### 3 讨论

近年来许多学者探讨了 5-*HTT* 基因与自杀行为的关系,5-*HTT* 可能是自杀行为的一个生物学基础<sup>[11]</sup>, Anguelova 等<sup>[12]</sup> 提出 5-*HTT* 在自杀中可能起着自杀易患病体质的角色。1994 年 Ramamoorthy 等<sup>[13]</sup> 克隆了 5-*HTT* 基因,人类 5-*HTT* 基因定位于 17q11.1~q12(基因标志是 SLC6A4)与 D17S98 紧密相邻,跨度 37.8 kb,由 14 个外显子组成,编码蛋白大约由 630 个氨基酸组成,目前共发现 5-*HTT* 有 3 种多态性。国外对 5-*HTT* 的遗传学研究主要集中在 5-*HTTLPR* 和 5-*HTTVNTR* 的基因多态性方面,国内有学者对 5-HT2A 受体基因多态性与自杀行为,以及 5-HT2A 受体基因 A-1438G 多态性与精神疾病患者自杀未遂的关系进行了研究<sup>[14-15]</sup>,而 5-*HTT* 基因与自杀未遂的关系仍无相关报道。

5-*HTTLPR* 为人类和灵长类所特有,在人类情绪调节方面有着非常重要的作用。它影响 5-*HTT* 的转录活性与功能。长片段“L”转录活性比短片段“S”高 2.5 倍,而且具有 S/L 或 S/S 基因型者与具有 L/L 基因型者比较,前者的淋巴细胞 5-*HTT* 基因的转录较少,蛋白表达较弱。同时 5-HT 代谢途径中释放到突触间隙的 5-HT 的回吸收率比 L/L 基因型者低,5-*HTTLPR* 可能通过影响基因的转录活性和 5-*HTT* 蛋白的功能而影响 5-HT 的回吸收速率,使 5-HT 系统功能不同,“S”等位基因能减少 5-*HTT* 基因的转录和 5-*HTT* 蛋白的表达,从而使 5-HT 的回吸收率减少。

5-*HTTVNTR* 存在 17 bp 的可变数目串联重复多态性,关于 5-*HTTVNTR* 的功能,目前还不十分清楚。有研究显示 5-*HTTVNTR* 可能在调节 5-*HTT* 蛋白表达方面发挥一定的作用,该序列长度大小可能影响 5-*HTT* 基因的转录活性<sup>[16]</sup>。

3.1 5-*HTTLPR* 和 5-*HTTVNTR* 的基因型和基因频率的分析 不同人群,基因型分布不同。本研究通过 PCR 技术显示来自重庆地区的汉族人群中,在 5-*HTTLPR* 位点仅仅扩增出 2 个等位基因“L”和“S”,组成 LL、LS 及 SS 3 种基因型。528 bp 片段为“L”,484 bp 片段为“S”,并未发现文献报道的 L<sup>+</sup> (528 bp)等位基因<sup>[17]</sup>,这可能与取样不同有关。本研究结果显示,L/L 基因型占 7.0%,L/S 基因型占 30.2%,S/S 基因型占 62.8%,L 等位基因频率为 22.1%,S 等位基因型频率为 77.9%,与高树贵等<sup>[18]</sup> 和艾明等<sup>[19]</sup> 报道基本一致。可见此位点的多态性可能存在明显的种族和地域差异。

本研究在 5-*HTTVNTR* 位点也仅扩增出 2 个等位基因:10 repeat(简称 10)与 12 repeat(简称 12)等位基因,组成 3 种基因型 10/10、10/12、12/12,267 bp 片段为 10 repeat,301 bp 为 12 repeat。未发现所报道的 9 repeat 等位基因<sup>[20]</sup>。作者认为 9 repeat 是人群中的稀有片段,在取样较少的情况下可能观察不到。本研究结果显示,10/10 基因型占 15.1%,10/12 基因型占 37.2%,12/12 基因型占 47.7%,10 等位基因频率为 33.7%,12 等位基因频率为 66.3%。与国内艾明等<sup>[21]</sup> 报道基本一致。而与国内文献高树贵等<sup>[22]</sup> 报道的有明显差异,与欧洲和北美人种差异显著。

本研究结果显示患者组和父母组的 5-*HTTLPR* 与 5-*HTTVNTR* 位点的基因型和基因频率均无明显差异,与国内报道一致<sup>[18-21]</sup>。说明 5-*HTT* 基因多态性可能与人群及地域的差别有关。

3.2 5-*HTTLPR* 和 5-*HTTVNTR* 与自杀未遂患者的连锁不平衡分析 本研究采用核心家系作为研究对象,避免了因遗传背景不同而对研究结果的影响。所有家系都来自重庆地区,人口流动性相对较小,具有较好的遗传同质性。HHRR 检验结

果显示患者组与虚拟对照组之间的 5-*HTTLPR* 位点和 5-*HTTVNTR* 位点基因频率均缺乏关联性。TDT 检验也提示 5-*HTTLPR* 位点和 5-*HTTVNTR* 位点与自杀未遂患者均不存在连锁不平衡。

在既往对重庆地区自杀未遂与正常对照的研究中也未发现 5-*HTTLPR* 和 5-*HTTVNTR* 基因型及等位基因频率与自杀未遂有关联<sup>[19-21]</sup>。Hranilovic 等<sup>[20]</sup>对克罗地亚的自杀死亡与正常对照的研究发现 5-*HTTVNTR* 基因型、等位基因频率与自杀死亡缺乏关联, De Luca 等<sup>[23]</sup>对自杀未遂的对照研究中未发现二者存在关联, Russ 等<sup>[24]</sup>也未发现自杀与 5-*HTT* 基因相关。目前的研究均显示 5-*HTTVNTR* 基因型、等位基因频率与自杀行为缺乏关联。

本研究还发现 5-*HTTLPR* 和 5-*HTTVNTR* 组成的 4 个单体型均不存在连锁不平衡。由于时间的限制, 只研究了 2 个位点的多态性, 组成的 4 个单体型未发现其与自杀未遂的关联。但这并不能排除在多个位点组合的单倍体中会存在某些关联。本研究采用以家系为基础的对照研究方法, 较好地解决了患者组与父母组的配对问题, 排除了遗传背景的不一致性, 避免出现假阳性结果及群体结构分层的现象。

#### 参考文献:

- [1] Phillips MR, Li X, Zhang Y, et al. Suicide rates in China, 1995-99[J]. *Lancet*, 2002, 359(9309): 835-840.
- [2] Golden RN, Gilmore JH, Corrigan MH, et al. Serotonin, suicide, and aggression: clinical studies [J]. *J Clin Psychiatry*, 1991, 52 Suppl: S61-69.
- [3] Mann JJ, Bortinger J, Oquendo MA, et al. Oquendo, et al. Family history of suicidal behavior and mood disorders in probands with mood disorders [J]. *Am J Psychiatry*, 2005, 162(9): 1672-1679.
- [4] Kim CD, Seguin M, Therrien N, et al. Familial aggregation of suicidal behavior: a family study of male suicide completers from the general population[J]. *Am J Psychiatry*, 2005, 162(5): 1017-1019.
- [5] 李献云, 费立鹏, 王玉萍, 等. 冲动性与非冲动性自杀未遂的比较[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2003, 29(1): 27-31.
- [6] First MB, Spitzer RL, Gibbon M, et al. DSM-IV-TR 轴 I 障碍定式临床检查患者版 (SCID-I/P) [M]. 李涛, 周茹英, 胡峻梅, 等, 译. 成都: 四川大学华西医院心理卫生研究所, 2002.
- [7] Glatz K, Mössner R, Heils A, et al. Glucocorticoid-regulated human serotonin transporter (5-*HTT*) expression is modulated by the 5-*HTT* gene-promotor-linked polymorphic region[J]. *J Neurochem*, 2003, 86(5): 1072-1078.
- [8] Spielman RS, McGinnis RE, Ewens WJ. Transmission test for linkage disequilibrium: the insulin gene region and insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) [J]. *Am J Hum Genet*, 1993, 52(3): 506-516.
- [9] 杨仕贵. 病例父母对照研究在遗传性疾病中的应用[J]. *疾病控制杂志*, 2002, 6(2): 143-145.
- [10] 华琳, 郑卫英, 闫岩. 传递不平衡在人类基因表达变化中的应用[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2007, 15(5): 1-2.
- [11] Purselle DC, Nemeroff CB. Serotonin transporter: a potential substrate in the biology of suicide[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2003, 28(4): 613-619.
- [12] Anguelova M, Benkelfat C, Turecki G. A systematic review of association studies investigating genes coding for serotonin receptors and the serotonin transporter: II. Suicidal behavior[J]. *Mol Psychiatry*, 2003, 8(7): 646-653.
- [13] Ramamoorthy S, Bauman AL, Moore KR, et al. Antidepressant- and cocaine-sensitive human serotonin transporter: molecular cloning, expression, and chromosomal localization[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90(6): 2542-2546.
- [14] 曹莉萍, 李涛, 许珂, 等. 自杀未遂与 5-HT<sub>2A</sub> 受体基因 A-1438G 多态性的关联研究[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2001, 27(4): 296.
- [15] 沙维伟, 张晓斌, 耿德勤, 等. 5-羟色胺 2A 受体基因 A-1438G 多态性与精神疾病患者自杀未遂的关系[J]. *中国行为医学科学*, 2005, 14(4): 346.
- [16] Kirov G, Rees M, Jones I, et al. Bipolar disorder and the serotonin transporter gene: a family-based association study[J]. *Psychol Med*, 1999, 29(5): 1249-1254.
- [17] 唐牟尼, 李涛, 刘协和, 等. 载脂蛋白 E、5-羟色胺转运体基因多态性与阿尔茨海默病的关联分析[J]. *中华精神科杂志*, 2002, 33(3): 145-148.
- [18] 高树贵, 刘少文, 蔡贵庆, 等. 5-羟色胺转运体基因启动子区与心境障碍的关联分析[J]. *上海精神医学*, 2004, 16(3): 141-144.
- [19] 艾明, 况利, 李大奇, 等. 5-羟色胺转运体基因多态性与自杀未遂的关联研究[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2007, 33(11): 685-686.
- [20] Hranilovic D, Stefulj J, Furac I, et al. Serotonin transporter gene promoter (5-*HTTLPR*) and intron 2 (VNTR) polymorphisms in Croatian suicide victims[J]. *Biol Psychiatry*, 2003, 54(9): 884-889.
- [21] 艾明, 况利, 陈建梅, 等. 5-羟色胺转运体基因第二内含子多态性与自杀未遂的关联分析[J]. *中国行为医学科学*, 2007, 16(12): 1078-1079.
- [22] 高树贵, 刘少文, 蔡贵庆, 等. 5-羟色胺转运体基因第 2 内含子 VNTR 与情感性精神障碍的连锁不平衡分析[J]. *浙江医学*, 2004, 26(7): 483-486.
- [23] De Luca V, Tharmalingam S, King N, et al. Association study of a novel functional polymorphism of the serotonin transporter gene in bipolar disorder and suicidal behaviour[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2005, 182(1): 128-131.
- [24] Russ MJ, Lachman HM, Kashdan T, et al. Analysis of catechol-O-methyltransferase and 5-hydroxytryptamine transporter polymorphisms in patients at risk for suicide [J]. *Psychiatry Res*, 2000, 93(1): 73-78.

(收稿日期: 2011-03-30 修回日期: 2011-04-17)