

-1438A/G 基因多态性与进食障碍发病相关性的 Meta 分析*

郑晓娇^{1,2}, 梁雪梅², 向波², 雷威², 陈晶², 刘可智^{1,2△}

(1. 西南医科大学精神病学教研室, 四川泸州 646000; 2. 西南医科大学附属医院精神科, 四川泸州 646000)

[摘要] 目的 评估 5-羟色胺 2A 受体-1438 A/G 基因多态性与进食障碍的发病风险的相关性。方法 检索 PubMed、Web of Science、CNKI、万方数据库中所有相关研究。采用 NOS 量表进行质量评价, 对符合标准的研究用 Revman5.3 软件合并计算 OR 和 95%CI, 并进行异质性评价, 采用逐一排除法进行敏感性评价, 发表偏倚采用漏斗图进行评估。结果 对纳入的 18 个研究(包括病例组 2 327 例, 对照组 2 703 例)总体分析表明:-1438 A 基因与进食障碍发病风险增高相关($OR=1.22, 95\%CI:1.02\sim1.45, P=0.03$)。按疾病亚型、人种差异进行亚组分析发现:在欧洲人中, 在-1438 位点携带 A 等位基因将增加神经性厌食($OR=1.36, 95\%CI:1.11\sim1.67, P=0.00$)、神经性贪食($OR=1.42, 95\%CI:1.05\sim1.93, P=0.02$)的发病风险;但在亚洲人中, -1438A 基因与神经性厌食的发病无关($OR=0.90, 95\%CI:0.75\sim1.09, P=0.29$)。结论 在-1438 A 基因对进食障碍各亚型的致病性上, 欧、亚洲人种之间存在明显差异。

[关键词] 5-羟色胺 2A 受体; 神经性厌食; 神经性贪食; 进食障碍; 基因多态性

[中图分类号] R749.99 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)04-0638-07

Meta-analysis of the association between -1438A/G gene polymorphism and eating disorders*

ZHENG Xiaojiao^{1,2}, LIANG Xuemei², XIANG Bo², LEI Wei², CHEN Jing², LIU Kezhi^{1,2△}

(1. Department of Psychiatry, Southwestern Medical University, Luzhou, Sichuan

646000, China; 2. Department of Psychiatry, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the association between serotonin 2A receptor-1438 A/G gene polymorphism and the risk of eating disorders. **Methods** A comprehensive search was conducted in PubMed, Web of Science, CNKI databases to identify all relevant case-control studies of association. Newcastle-Ottawa Scale was used to evaluate the quality of the selected articles. We calculated odds ratios with 95% confidence intervals to assess the strength of the association. Sensitivity was evaluated by one-by-one exclusion, and publication bias was evaluated by funnel plot. **Results** Overall analysis of 18 studies (including 2 327 cases in the case group and 2 703 cases in the control group) showed that the -1438 A gene was associated with an increased risk of eating disorders ($OR=1.22, 95\%CI:1.02-1.45, P=0.03$). In the subgroup analysis of eating disorders types and ethnicities, -1438 A allele was significant associated with an increased risk of Anorexia Nervosa ($OR=1.36, 95\%CI:1.11-1.67, P=0.00$) and Bulimia Nervosa ($OR=1.42, 95\%CI:1.05-1.93, P=0.02$) in the Europeans. But there was no significant association between -1438 A allele with Anorexia Nervosa in the Asians ($OR=0.90, 95\%CI:0.75-1.09, P=0.29$). **Conclusion** The association between -1438 A allele and eating disorders risk was different between the Europeans and the Asians.

[Key words] 5-HT2A; anorexia nervosa; bulimia nervosa; eating disorders; genetic polymorphism

进食障碍(eating disorders, EDS)主要包括 3 种亚型:神经性厌食(anorexia nervosa, AN)、神经性贪食(bulimia nervosa, BN)以及其他未分型的进食障碍。AN 是指对体质量增加的病理性的恐惧, 进食限制和低体质量。BN 是指在一段时间内无法控制地大量进食^[1]。AN 和 BN 的发病率分别为 8/10 万人/

年, 13/10 万人/年^[2]; 终身患病率分别为 0.9% 和 1.5%^[3]。患者通常死于营养不良或自杀。

在 EDS 致病基因的研究中, 5-HT2A 受体(the serotonin 2A receptors, 5-HT2ARs) 启动子基因-1438A/G(rs6311) 受到较多关注^[4]。5-HT2ARs 通过调节在眶额叶皮层和杏仁核之间的连接实现调控

认知灵活性的作用^[5]。AN 患者皮层区域 5-HT_{2A}R 的效率较对照组低^[6],但在 BN 患者中并未发现显著区别^[7]。CLOOIER 等^[8]在 1997 年首次报道了 AN 患者比健康对照组在-1438 位点携带 A 等位基因的频率更高开始,相关文章陆续发表,然而结论并不一致。因此有必要进行 Meta 分析,以明确该基因在进食障碍中扮演的角色。

1 资料与方法

1.1 文献检索 两名研究者独立检索关于-1438 A/G 多态性与进食障碍发病关系的相关文章。检索数据库包括 PubMed、Web of Science、中国知识资源总库(CNKI)以及万方数据库。语言限定为使用英文或中文发表的文章。英文数据库检索关键字包括:“(5-hydroxytryptamine 2A receptor) OR “receptor, serotonin, 5-HT_{2A}” OR “HTR_{2A}”) AND (“Feeding and Eating disorders” OR “Anorexia Nervosa” OR “Binge-Eating Disorder” OR “Bulimia Nervosa” OR “Feeding and Eating Disorders of Childhood” OR “Female Athlete Triad Syndrome” OR “Pica”) AND polymorphism。中文数据库检索关键词包括:“(5-羟色胺 2A 受体” OR “5-HT_{2A} 受体”)AND(“进食障碍” OR “神经性厌食” OR “神经性贪食” OR “暴食症” OR “儿童期喂养和进食障碍” OR “异食癖”) AND(“基因多态性”)联合检索。检索时间范围限定到 2017 年 11 月 30 日为止。对所有纳入文章的参考文献中提到的相关文章逐一进行人工检索,加以补充。

1.2 纳入和排除标准 文献纳入标准包括:(1)采用病例对照研究;(2)评价了-1438A/G 基因多态性与进食障碍发病的相关性;(3)病例组和对照组的基因频率在文章中已明确标明;(4)至少对照组被试应当满足哈迪-温伯格平衡法则(Hardy-Weinberg equilibrium, HWE)。排除标准包括:(1)基因频率数据不全;(2)重复发表的数据;(3)Newcastle-Ottawa 文献质量评价量表(NOS)得分 6 分。

1.3 数据提取 对纳入文章数据的提取同样也由两名研究者独立进行,对结果中有争议的由两人讨论后决定。需要提取的信息包括:第一作者的姓名(文章发表年份)、国家、人种、基因分型的方法,病例组和对照组基因频率的数据。若有文章上述信息提供不够详细或全面,研究者采取电子邮件联系相应作者取得相关数据。删除重复发表的数据,当不同文章包含同一被试群体时,采纳发表年份靠后且样本量较大的研究。其中一个研究(ENOCH, 1998)报道了来自美国和意大利的两组病例组数据,但是来自意大利的病例组并没有相对照的健康人群,因此删除了该研究中来自意大利的病例组的数据。

1.4 统计学处理 采用 Reman5.3 进行异质性检验、选择效应指标和统计模型。采用 OR 和 95%CI 来评价-1438A/G 基因多态性和进食障碍的相关性的程度,并用 OR[95%CI]表示。各研究之间的异质性采用 Q 检验和 I² 检验,异质性显著时采用随机效应模型,反之则用固定效应模型对数据进行合并。采用秩和检验合并的 ORs 的显著性,以 P<0.05 为差异有统计学意义。文中所有的 P 值均采用双侧检验。亚组分析是基于疾病亚型和人种差异进行的。由于进食障碍是一种多基因共同参与的复杂疾病,其遗传规律并不明确,因此采用等位基因模型(A vs. G)、显性模型(GA+AA vs. GG)、隐性模型(AA vs. GG+GA)、共显性模型(AA vs. GG)和超显性模型(GG+AA vs. GA)来分别合并 OR 值。采用逐一排除法进行敏感性分析,以评价研究结果的稳定性。采用漏斗图来评价纳入的文献可能存在的发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入研究的主要特征 本文根据《Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses(PRISMA)》指南^[9]进行数据的纳入与分析。3 个数据库共检索到 88 篇相关的文章,对检索到的文章的所有参考文献进行逐一人工检索,共增加 7 篇相关文章共同纳入文献筛选。阅读上一步骤纳入的所有文献的题目和摘要后,有 34 篇明显不相关的文章被排除。在对剩下 43 篇文章进行全文阅读后,有 25 篇文章被排除:其中 16 篇为综述,1 篇文章全文是用中、英文以外的语言写作,1 篇文章未采取病例对照研究,6 篇文章目标基因非-1438 基因,剩下 1 篇文章的研究对象为非进食障碍患者,文献筛选流程见图 1。经过质量评价(NOS 文献质量评价量表 6 分者被剔除),最终有 18 篇文章纳入 Meta 分析,包括 2 327 例病例组和 2 703 例对照组。提取最终纳入 Meta 分析的研究中的主要信息见表 1。

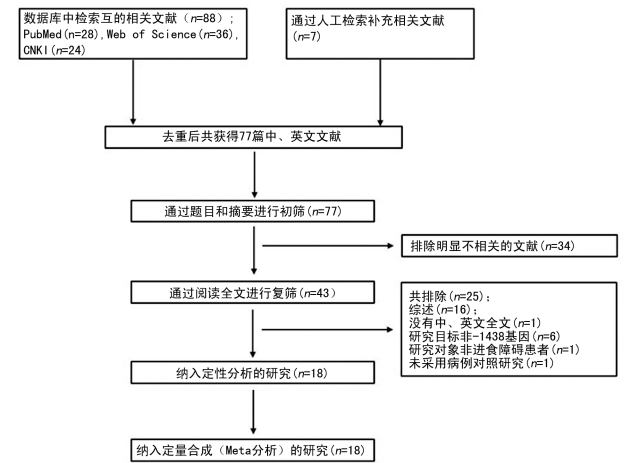


图 1 文献筛选流程

2.2 总体定量分析 采用等位基因模型进行定量分

表 1 纳入文章的主要特征

纳入文献	国家	人种	基因分型方法	病例组			对照组			HWE ^a
				AA	AG	GG	AA	AG	GG	
COLLIER 1997 [8]	英国	高加索人	PCR-RFLPs	25	33	23	34	117	75	是
HINNEY 1997 [10]	德国	高加索人	PCR-RFLPs	20	39	41	62	177	116	是
CAMPBELL 1998 [11]	英国	高加索人	PCR-RFLPs	39	68	45	30	67	53	是
ENOCH 1998 [12]	美国	高加索人	PCR-RFLPs	18	48	24	6	38	25	是
SORBI 1998 [13]	意大利	高加索人	PCR-RFLPs	23	41	13	10	56	41	是
NACMIAS 1999 [14]	意大利	高加索人	PCR-RFLPs	40	94	34	10	56	41	是
ZIEGLER 1999 [15]	德国	高加索人	PCR-RFLPs	7	32	39	21	60	89	是
ANDO 2001 [16]	日本	蒙古利亚人	PCR-RFLPs	21	39	15	32	62	33	是
NISHIGUCHI 2001 [17]	日本	蒙古利亚人	PCR-RFLPs	39	86	57	106	191	77	是
GORWOOD 2002 [18]	欧洲	高加索人	PCR-RFLPs	35	99	80	36	99	64	是
KIPMAN 2002 [19]	法国	高加索人	PCR-RFLPs	27	49	69	22	26	50	是
RICCA 2002 [20]	意大利	高加索人	PCR-RFLPs	60	126	48	12	59	44	是
FUENTES 2004 [21]	西班牙	高加索人	PCR-RFLPs	17	48	30	19	49	39	是
RICCA 2004 [22]	意大利	高加索人	PCR-RFLPs	32	90	26	9	45	35	是
BRUCE 2005 [23]	加拿大	高加索人	PCR-RFLPs	4	17	12	5	14	9	是
RYBAKOWSKI 2006 [24]	波兰	高加索人	PCR-RFLPs	55	60	16	26	49	14	是
MARTASKOVA 2009 [25]	捷克	高加索人	PCR-RFLPs	16	39	20	11	33	21	是
KANG 2017 [26]	中国	蒙古利亚人	SNaP shot assay	64	134	51	63	127	38	是

^a:被试组是否符合哈迪-温伯格平衡法则(Hardy-Weinberg equilibrium,HWE)

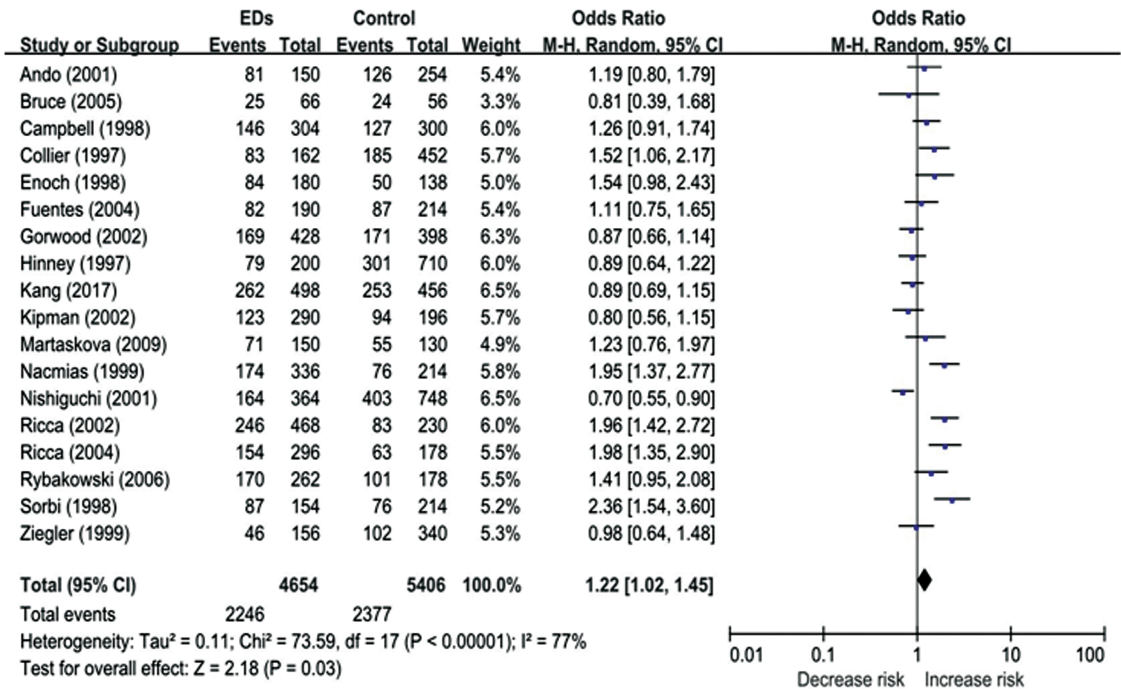


图 2 5-HT2ARs -1438 A/G 基因多态性与进食障碍发病相关性的森林图(等位基因模型)

析发现,18 项研究的异质性检验 $\chi^2=73.59$,自由度为 17, $P<0.01$, $I^2=77\%$,异质性显著,故采用随机效应模型。研究结果表明,相较于 G 等位基因,在-1438 位点携带 A 等位基因将增加罹患进食障碍的风险 [$OR=1.22,95\%CI(1.02,1.45)$, $Z=2.18,P=$

0.03]。其他基因模型分析结果汇总于表 2。
2.3 亚组分析 根据纳入的文献,进食障碍包括的亚型有 AN 组和 BN 组,在疾病亚型之下依据人种不同又进一步分为高加索人和蒙古利亚人两组。在 AN 组的亚组分析中发现,采用等位基因模型时, $I^2=75\%$,

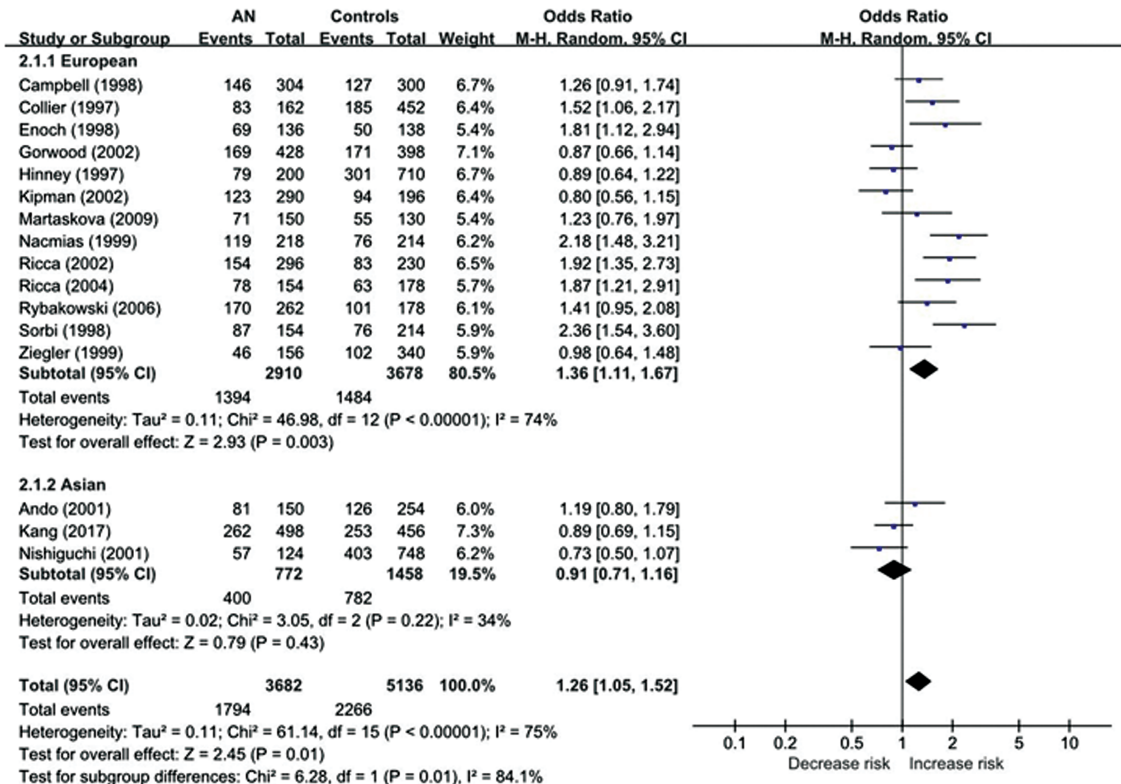


图 3 5-HT2ARs -1438 A/G 基因多态性与 AN 发病相关性的森林图(等位基因模型)

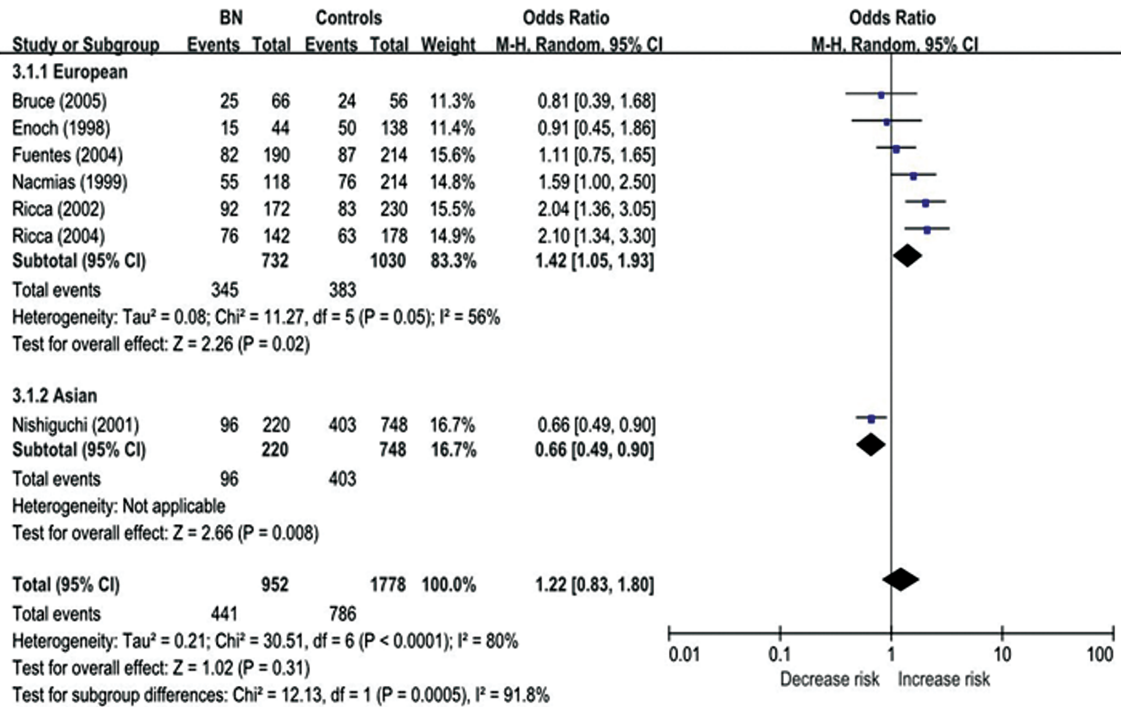


图 4 5-HT2ARs -1438 A/G 基因多态性与 BN 发病相关性的森林图(等位基因模型)

表 2 不同基因模型下疾病亚型和人种的亚组分析

疾病/亚型	人种	n	基因模型	OR[95%CI]	P ^a	I ² (%)	异质性模型 ^b
进食障碍	—	18	GA+AA vs. GG	1.03[0.67,1.58]	0.88	91	R
			AA vs. GG+GA	1.40[1.08,1.81]	0.01	65	R
			AA vs. GG	1.54[1.05,2.24]	0.03	77	R
			GG+AA vs. GA	1.05[0.94,1.18]	0.37	0	F

续表 2 不同基因模型下疾病亚型和人种的亚组分析							
疾病/亚型	人种	<i>n</i>	基因模型	OR[95%CI]	<i>P</i> ^a	<i>I</i> ² (%)	异质性模型 ^b
AN	高加索人	13	A vs. G	1.22[1.02,1.45]	0.03	77	R
			GA+AA vs. GG	1.39[1.05,1.85]	0.02	69	R
			AA vs. GG+GA	1.76[1.27,2.44]	0.00	66	R
			AA vs. GG	2.02[1.28,3.18]	0.00	77	R
			GG+AA vs. GA	1.11[0.96,1.28]	0.16	0	F
	蒙古利亚人	3	A vs. G	1.36[1.11,1.67]	0.00	74	R
			GA+AA vs. GG	0.86[0.62,1.19]	0.37	24	F
			AA vs. GG+GA	0.87[0.64,1.18]	0.38	0	F
			AA vs. GG	0.80[0.54,1.18]	0.26	38	F
			GG+AA vs. GA	0.99[0.76,1.29]	0.96	0	F
BN	高加索人	6	A vs. G	0.90[0.75,1.09]	0.29	34	F
			GA+AA vs. GG	1.81[1.34,2.44]	0.00	47	F
			AA vs. GG+GA	1.66[1.14,2.41]	0.00	37	F
			AA vs. GG	2.14[1.00,4.58]	0.05	62	R
			GG+AA vs. GA	0.78[0.60,1.03]	0.08	0	F
	蒙古利亚人	1	A vs. G	1.42[1.05,1.93]	0.02	56	R
			GA+AA vs. GG	0.49[0.31,0.78]	0.00	—	—
			AA vs. GG+GA	0.71[0.43,1.17]	0.18	—	—
			AA vs. GG	0.46[0.25,0.83]	0.01	—	—
			GG+AA vs. GA	1.35[0.88,2.07]	0.17	—	—
			A vs. G	0.66[0.49,0.90]	0.00	—	—

^a:OR 值的 *P* 值。R:随机效应模型;F:固定效应模型

$\chi^2=61.14(P<0.01)$,因此采用随机效应模型进行合并。结果表明-1438A 等位基因携带者 AN 发病风险显著增加[OR=1.26,95%CI(1.05,1.52),*Z*=2.45,*P*=0.01]。其中,高加索人中-1438 A 等位基因的携带者罹患 AN 的风险显著增加(OR=1.36,*P*=0.003),但在蒙古利亚人中却未发现二者有显著相关(OR=0.91,*P*=0.43),见图 3。

对 BN 组进行亚组分析,7 篇相关文献的异质性系数(*I*²)为 80%,仍采用随机效应模型。结果表明,-1438A 基因携带者罹患 BN 的风险并未显著增加或降低[OR=1.22,95%CI(0.83,1.80),*Z*=1.02,*P*=0.31]。但将来自蒙古利亚人种的 1 篇研究排除后发现,高加索人携带-1438A 等位基因是罹患 BN 的风险因素[OR=1.42,95%CI(1.05,1.93),*P*=0.02],见图 4。针对蒙古利亚人种-1438A/G 基因多态性与 BN 发病相关性的病例对照研究仅 1 篇,无法进行 OR 值合并,但是该文章提示携带-1438A 等位基因并未增加蒙古利亚人 BN 的发病风险。以上结果全部基于等位基因模型进行分析,其他基因模型分析结果汇总,见表 2。

2.4 敏感性分析 采用逐一排除各研究的方法进行敏感性分析,重新估计合并效应量,并与排除前的合

并效应量进行分析比较。采用任何基因模型进行分析时,本文纳入的任何单个研究的保留与删除并没有对合并后的 OR 值产生决定性的影响。这说明本文结果较为稳定,并没有受到单一研究结果的影响。

2.5 发表偏倚 采用漏斗图以评价纳入文献的发表偏倚,纳入的所有文献并无明显发表偏倚,见图 5。

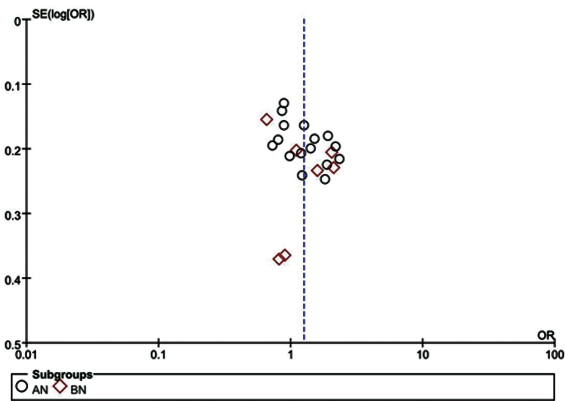


图 5 纳入文章发表偏倚漏斗图

3 讨 论

目前的观点认为进食障碍是一组多种病因导致的复杂疾病。介于 5-羟色胺在食欲控制中发挥的重要作用,过去的 20 年间,研究者们对 5-HT 相关基因

进行了较为深入的研究。总的来说,5-HT_{2A}Rs -1438 位点上携带 A 等位基因是进食障碍发病的风险因素。在根据疾病类型进行分组后发现,该基因增加了 AN 的患病风险,但却与 BN 发病无显著相关。更重要的是,在疾病分型的基础上对不同人种进一步进行亚组分析发现,该等位基因显著增加了高加索人种罹患 AN 和 BN 的发病风险,但没有增加蒙古利亚人种罹患 AN 的风险。

1999 年发表的一篇 Meta 分析^[15],纳入了 6 篇文章,结果显示-1438 A 等位基因病与 AN 发病无相关,OR 值为 1.31[0.99,1.73]。2003 年,GORWOOD 等^[27]纳入 9 篇文章进行 Meta 分析,OR 值为 1.20[1.07,1.35],因此结论是该基因是 AN 发病的风险因素。之所以结论有所出入,是因为后者纳入了 3 项前者未纳入的研究,其中一项来自亚洲^[17]。遗憾的是,后者仍然并没有对人种差异进行亚组分析。最近的一篇相关 Meta 分析同样也只评价了 AN 与-1438 A/G 多态性的相关性,并没有纳入 BN 的相关研究。相较于 2003 年的 Meta 分析,他们增加了两组斯拉夫人种的研究^[24-25],但结论与 GORWOOD 等的研究一致。同样该研究也没有对亚洲人种进行单独分析,因此也并没有反映出欧亚人种之间的差异性。据本研究检索到的所有文献,目前为止还没发表过关于-1438 A/G 基因多态性与 BN 发病风险的相关性的 Meta 分析。

本研究首次发现欧亚人种在进食障碍与-1438A/G 基因多态性的相关性方面的差异。那么,由于致病基因的差异,选择性 5-HT 再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)等目前用于该病治疗的主要药物的疗效在不同人种中是否有差异?有 Meta 分析表明 SSRIs 并不能达到使 AN 患者体质量增加的治疗目的^[28]。原因之一可能是进食障碍是多基因共同作用的,单一基因的研究并不能解释疗效。但该文只纳入了高加索人种的被试,有关蒙古利亚人种的 Meta 分析由于缺乏病例对照研究至今未见发表。因此,需要更多高质量的针对亚洲人种的病例对照研究去关注进食障碍的发病基因和疗效评价。

然而,本文仍存在一些不足之处。(1)纳入的研究的异质性较高,这可能是由于地域的差异,因此本研究采用亚组分析来解决异质性较高的问题。(2)除了列出的信息外,缺少其他的原始数据来评价基因与环境之间的相互作用,在目前生物-社会-心理的医疗模式背景下,无法完全解释发病的全部原因。(3)纳入文献的发表偏倚仍可能存在。鉴于欧亚人种在进食障碍致病基因中的差异,亚洲人种的相关研究应当受到更多关注。

参考文献

- [1] FRANCES A. Diagnostic and statistical manual of mental disorders; DSM-IV [M]. American Psychiatric Association, 1994.
- [2] INCIDENCE H H. Prevalence and mortality of anorexia nervosa and other eating disorders[J]. Curr Opin Psychiatry, 2006, 19(4): 389-394.
- [3] HUDSON. The prevalence and correlates of eating disorders in the National comorbidity survey replication (vol 61, pg 348, 2007)[J]. Biol Psychiatry, 2012, 72(2): 164.
- [4] HALFORD J C, BOYLAND E J, LAWTON C L, et al. Serotonergic Anti-Obesity agents past experience and future prospects[J]. Drugs, 2011, 71(17): 2247-2255.
- [5] AZNAR S, HERVIG M E. The 5-HT_{2A} serotonin receptor in executive function: Implications for neuropsychiatric and neurodegenerative diseases [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2016(64): 63-82.
- [6] FRANK G K, KAYE W H, MELTZER C C, et al. Reduced 5-HT_{2A} receptor binding after recovery from anorexia nervosa[J]. Biol Psychiatry, 2002, 52(9): 896-906.
- [7] KAYE W H, FRANK G K, BAILER U F, et al. Serotonin alterations, in anorexia and bulimia nervosa: New insights from imaging studies[J]. Physiol Behav, 2005, 85(1, SI): 73-81.
- [8] CLOOIER D A, MARIA J, LI T, et al. Association between 5-HT_{2A} gene promoter polymorphism and anorexia nervosa [J]. The Lancet, 1997, 350(412).
- [9] MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and Meta-Analyses: the PRISMA statement[J]. J Clin Epidemiol, 2009, 62(10): 1006-1012.
- [10] HINNEY A, ZIEGLER A, NOTHEN M M, et al. 5-HT_{2A} receptor gene polymorphisms, anorexia nervosa, and obesity[J]. Lancet, 1997, 350(987): 1324-1325.
- [11] CAMPBELL D A, SUNDARAMURTHY D, MARKHAM A F, et al. Lack of association between 5-HT_{2A} gene promoter polymorphism and susceptibility to anorexia nervosa[J]. Lancet (London, England), 1998, 351(9101): 499.
- [12] ENOCH M A, KAYE W H, ROTONDO A, et al. 5-HT_{2A} promoter polymorphism -1438G/A, anorexia nervosa, and obsessive-compulsive disorder [J]. Lancet, 1998, 351(9118): 1785-1786.
- [13] SORBI S, NACMIAS B, TEDDE A, et al. 5-HT_{2A} promoter polymorphism in anorexia nervosa [J]. Lancet, 1998, 351(9118): 1785.
- [14] NACMIAS B, RICCA V, TEDDE A, et al. 5-HT_{2A} receptor gene polymorphisms in anorexia nervosa and bulimia nervosa[J]. Neurosci Lett, 1999, 277(2): 134-136.
- [15] ZIEGLER A, HEBEBRAND J, GORG T, et al. Further

- lack of association between the 5-HT2A gene promoter polymorphism and susceptibility to eating disorders and a meta-analysis pertaining to anorexia nervosa [J]. *Mol Psychiatry*, 1999, 4(5): 410-412.
- [16] ANDO T, KOMAKI G, KARIBE M, et al. 5-HT2A promoter polymorphism is not associated with anorexia nervosa in Japanese patients [J]. *Psychiatr Genet*, 2001, 11(3): 157-160.
- [17] NISHIGUCHI N, MATSUSHITA S, SUZUKI K, et al. Association between 5HT2A receptor gene promoter region polymorphism and eating disorders in Japanese patients [J]. *Biol Psychiatry*, 2001, 50(2): 123-128.
- [18] GORWOOD P, ADES J, BELLODI L, et al. The 5-HT (2A)-1438G/A polymorphism in anorexia nervosa: a combined analysis of 316 trios from six European centres [J]. *Mol Psychiatry*, 2002, 7(1): 90-94.
- [19] KIPMAN A, BRUINS SLOT L, BONI C, et al. 5-HT2A gene promoter polymorphism as a modifying rather than a vulnerability factor in anorexia nervosa [J]. *European Psychiatry*, 2002, 17(4): 227-229.
- [20] RICCA V, NACMIAS B, CELLINI E, et al. 5-HT2A receptor gene polymorphism and eating disorders [J]. *Neurosci Lett*, 2002, 323(2): 105-108.
- [21] FUENTES J A, LAUZURICA N, HURTADO A, et al. Analysis of the-1438 G/A polymorphism of the 5-HT2A serotonin receptor gene in bulimia nervosa patients with or without a history of anorexia nervosa [J]. *Psychiatr Genet*, 2004, 14(2): 107-109.
- [22] RICCA V, NACMIAS B, BOLDRINI M, et al. Psychopathological traits and 5-HT2A receptor promoter polymorphism (-1438 G/A) in patients suffering from anorexia nervosa and bulimia nervosa [J]. *Neurosci Lett*, 2004, 365(2): 92-96.
- [23] BRUCE K R, STEIGER H, JOOBER R, et al. Association of the promoter polymorphism-1438G/A of the 5-HT2A receptor gene with behavioral impulsiveness and serotonin function in women with bulimia nervosa [J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2005, 137(1): 40-44.
- [24] RYBAKOWSKI F, SLOPIEN A, DMITRZAK-WEGLARZ M, et al. The 5-HT2A-1438 A/G and 5-HTTLPR polymorphisms and personality dimensions in adolescent anorexia nervosa: association study [J]. *Neuropsychobiology*, 2006, 53(1): 33-39.
- [25] MARTASKOVA D, SLACHTOVA L, KEMLINK D, et al. Polymorphisms in serotonin-related genes in anorexia nervosa. The first study in Czech population and meta-analyses with previously performed studies [J]. *Folia Biol (Praha)*, 2009, 55(5): 192-197.
- [26] KANG Q, CHEN J, YU S, et al. Association of the 5-HT2A receptor gene promoter polymorphism-1438G/A with anorexia nervosa and psychopathological traits in the Chinese Han population: A preliminary study [J]. *Asia-Pacific Psychiatry*, 2017, 9(3): 40-44.
- [27] GORWOOD P, KIPMAN A, FOULON C. The human genetics of anorexia nervosa [J]. *Eur J Pharmacol*, 2003, 480(1/3): 163-170.
- [28] SUAREZ-PINILLA P, PENA-PEREZ C, ARBAIZAR-BARRENECHEA B, et al. Inpatient treatment for anorexia nervosa: a systematic review of randomized controlled trials [J]. *J Psychiatr Pract*, 2015, 21(1): 49-59.

(收稿日期: 2018-09-22 修回日期: 2018-12-01)

(上接第 637 页)

- [6] 李洁, 冉素娟, 蒋祎, 等. 我国公立医疗机构“集团化发展运行问题”的描述性系统评价 [J]. *重庆医学*, 2015, 44(25): 3581-3583.
- [7] 麻若蒙, 方鹏骞. 公私合作组建医疗联合体的探讨 [J]. *中国医院管理*, 2018(5): 10-12.
- [8] 周斌, 史戈, 李济宇, 等. 基于医疗联合体的双向转诊流程探索与实践 [J]. *中国医院*, 2015, 19(6): 25-26.
- [9] 陈玲丽, 余昌胤, 刘仕方, 等. 新型农村合作医疗居民对医疗联合体的利益诉求分析 [J]. *中国医院管理*, 2016, 36(5): 4-7.
- [10] 王琼, 孙雪, 黄宵. 公立医院“医疗联合体”改革探析 [J]. *医学与哲学*, 2014, 35(8A): 57-60.
- [11] 杨振然, 谭华伟, 张培林, 等. 我国区域纵向医疗联合体医保支付改革: 实践模式与政策路径 [J]. *中国卫生资源*, 2018, 21(2): 127-132.
- [12] 刘也良, 陈晨. 罗湖: 区内医疗资源全统一 [J]. *中国卫生*, 2016(9): 48-50.
- [13] 陈静, 夏述旭. 紧密型医疗联合体人力资源配置与共享关键问题分析 [J]. *中国医院管理*, 2018, 38(2): 50-52.
- [14] 宫芳芳, 孙喜琢, 林汉群, 等. 深圳市罗湖区推进区域医疗资源整合的探索与实践 [J]. *中国医院*, 2017(11): 4-6.
- [15] 孙辉, 赵颖波, 陈薇薇, 等. 基于分级诊疗的医疗联合体及其信息化建设 [J]. *中国数字医学*, 2017(4): 26-28.
- [16] 王琼, 孙雪, 黄宵, 等. 紧密型“医疗联合体”改革模式的 SWOT 分析 [J]. *重庆医学*, 2014, 44(22): 2958-2960.
- [17] 吴雪影, 李向东, 王秋节, 等. 基于区域医疗联合体双向转诊云平台在分级诊疗应用中的路径分析 [J]. *中国医疗管理科学*, 2017, 7(4): 27-31.
- [18] 王安其, 郑雪倩. 我国互联网医疗运行现状 [J]. *中国卫生政策研究*, 2016, 9(1): 69-73.

(收稿日期: 2018-09-16 修回日期: 2018-12-06)