

[文章编号] 1674-8115(2013)08-1112-05

· 论 著 ·

5-HTR2A 基因-1438A/G 多态性与强迫症及舍曲林疗效的关联研究

刘延辉¹, 张心华², 张立霞¹

(1. 滨州市优抚医院精神科, 滨州 256612; 2. 青岛大学医学院 心理学与精神病学教研室, 青岛 266000)

[摘要] 目的 探讨五羟色胺 2A 受体(5-HTR2A)基因-1438G/A 多态性与强迫症(OCD)的关联及舍曲林疗效之间的关系。方法 随机抽取 127 例 OCD 患者作为研究对象, 舍曲林(最高剂量 200 mg/d)治疗 8 周, 采用耶鲁-布朗强迫量表(Y-BOCS)评定疗效。应用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性技术对 OCD 患者和健康对照(对照组, $n = 224$)的 5-HTR2A 功能基因进行遗传关联分析。结果 5-HTR2A 基因-1438G/A 多态性位点的等位基因和基因型分布频率的分析结果显示: OCD 组与对照组等位基因分布频率的差异有统计学意义($P < 0.05$), 而基因型分布频率的差异无统计学意义($P > 0.05$); 舍曲林治疗有效组与无效组等位基因分布频率的差异无统计学意义($P > 0.05$), 而基因型分布频率的差异有统计学意义($P < 0.05$); OCD 女性组等位基因和基因型分布频率与对照组女性比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); OCD 早发组与对照组的基因型和等位基因分布频率的差异有统计学意义($P < 0.05$); OCD 早发组与晚发组基因型和等位基因分布频率的差异均有统计学意义($P < 0.05$); OCD 仅有强迫行为组与对照组的基因型和等位基因分布频率比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 5-HTR2A 基因-1438A 等位基因可能是 OCD 患者发病的危险因素; -1438G/A 多态性可能与 OCD 患者为女性、起病早、仅有强迫行为有关; 舍曲林治疗 OCD 患者的疗效与 5-HTR2A 基因-1438G/A 多态性的基因型存在关联。

[关键词] 强迫症; 五羟色胺受体; 基因多态性; 舍曲林

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2013.08.015

[中图分类号] R749.4

[文献标志码] A

Association of 5-HTR2A gene -1438G/A polymorphisms with obsessive-compulsive disorder and efficacy of sertraline treatment

LIU Yan-hui¹, ZHANG Xin-hua², ZHANG Li-xia¹

(1. Division of Psychiatry, Binzhou Youfu Hospital, Binzhou 256612, China; 2. Department of Psychiatry and Psychology, Medical School of Qingdao University, Qingdao 266000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the association of 5-HT2A receptor (5-HTR2A) gene -1438G/A polymorphisms with obsessive-compulsive disorder (OCD) and efficacy of sertraline treatment. **Methods** One hundred and twenty-seven patients with OCD were selected, and were treated with sertraline for 8 weeks, with 200 mg/d as the highest dose of sertraline. The efficacy was rated by Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS). Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism was used to detect -1438G/A polymorphisms of 5-HTR2A gene in patients with OCD and healthy controls ($n = 224$). **Results** There were significant differences in the allele distribution frequencies between OCD group and control group ($P < 0.05$), while there was no significant difference in the genotype distribution frequency between two groups ($P > 0.05$). There was no significant difference in the allele distribution frequency between sertraline effective group and sertraline invalid group ($P > 0.05$), while there were significant differences in the genotype distribution frequencies between two groups ($P < 0.05$). There were significant differences in the allele distribution frequencies and genotype distribution frequencies between females in OCD group and those in control group ($P < 0.05$), between OCD early onset group and control group ($P < 0.05$), between OCD early onset group and OCD late onset group ($P < 0.05$), and between patients only with obsessive-compulsive behavior in OCD group and control group ($P < 0.05$). **Conclusion** 5-HTR2A gene -1438A allele may be the risk factor of development of OCD. -1438G/A polymorphism may be associated with female gender, early disease onset and obsessive-compulsive behavior as the only symptom in OCD. The genotype of 5-HTR2A gene -1438G/A polymorphisms may be associated with the efficacy of sertraline treatment in OCD.

[Key words] obsessive-compulsive disorder; serotonin receptor; gene polymorphism; sertraline

[作者简介] 刘延辉(1974—), 男, 主治医师, 硕士; 电子邮箱: lyh747@sina.cn.

强迫症 (obsessive-compulsive disorder, OCD) 是一种以被迫和强制为特征, 伴随明显社会功能受损的高致残性慢性精神障碍, 患病率为 1%~2%^[1]。目前 OCD 的病理生理机制尚不明确, 药理学研究^[2]提示 OCD 与中枢某些通路 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 功能不足有关。因此, 5-HT^[3]、5-HT 受体、转运体及相关基因 (5-HT_{1A}^[4]、5-HT_{2A}^[5] 等) 便成了 OCD 病因研究的热点。

研究发现 5-HT_{2A} 基因与一些精神疾病有关, 如心境障碍^[6]、精神分裂症^[7] 和酒依赖^[8] 等。关于 5-HT_{2A} 基因与 OCD 的研究不多, 且结果也不一致^[9-11], 为此, 本研究选择阳性率较高的 -1438G/A 位点, 通过观察和分析 OCD 患者服用舍曲林后的疗效与基因多态性的关系, 探讨多态性位点与 OCD 患者的性别、起病年龄及舍曲林疗效的关联, 对影响舍曲林疗效的因素进行前瞻性研究。

1 对象与方法

1.1 对象和分组

1.1.1 病例选择 选取 2003 年 12 月—2011 年 12 月在青岛大学医学院附属医院心理科就诊的患者, 以连续入组方式入组。OCD 患者 138 例, 研究过程中脱落 11 例, 实际完成研究 127 例, 其中男性 75 例, 女性 52 例; 平均年龄 (31.67 ± 13.28) 岁。入组标准: ①符合美国精神障碍与统计手册第四版 (DSM-IV) OCD 诊断标准; ②耶鲁-布朗强迫量表 (Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale, Y-BOCS) 评分 > 16 分^[12]; ③未使用任何精神药物或停药 2 周以上; ④汉族, 男女不限, 小学及以上文化程度, 有足够的视听水平完成研究必需的检查, 自愿参加本研究。排除继发及共病情况, 排除现患严重躯体疾病者、精神活性物质滥用者、严重自杀企图者、孕妇或哺乳期妇女。

1.1.2 分组 根据 Black 等^[13] 对 OCD 早发和晚发的划分标准, 按患者的发病年龄分为早发组 (≤ 16 岁, $n=34$) 和晚发组 (> 16 岁, $n=93$), 两组患者 OCD 严重程度和病程比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。按临床表现不同分为仅有强迫观念组 ($n=41$)、既有强迫观念又有强迫行为组 (强迫观念/行为组, $n=56$) 和仅有强迫行为组 ($n=30$)。对照组入选 224 名, 其中男性 119 名, 女性 105 名; 平均年龄 (32.48 ± 10.51) 岁; 为青岛大学医学院附属医院体

检中心行常规体检者。入组标准: 无任何符合 DSM-IV 诊断标准的精神疾患; 汉族, 男女不限, 小学及以上文化程度; 排除现患严重躯体疾病者以及怀孕、哺乳及药物滥用者。OCD 组与对照组年龄及性别构成的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。本研究通过青岛大学医学院附属医院伦理委员会批准。所有入组对象均签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 临床治疗 以连续入组方式入组, 患者入组后给予舍曲林单一药物治疗, 观察 8 周, 舍曲林起始剂量 25 mg/d, 根据患者的耐受情况, 舍曲林逐渐加至治疗量 (100~200 mg/d)。治疗期间不得同时服用抗精神病药、锂盐等可能增强抗强迫效果的药物或合并氯米帕明及其他选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)。

1.2.2 疗效评定 两名评分者不参与实验设计。应用舍曲林治疗前, 对评分者进行统一量表培训及一致性检验, Kappa 值为 0.93。分别于治疗前及治疗 8 周后进行 Y-BOCS 评定, 以 Y-BOCS 减分率 [(治疗前评分 - 治疗后评分) / (治疗前评分 - 基线分) × 100%] 作为疗效评定指标, 减分率 ≥ 35% 为有效, 减分率 < 35% 为无效^[12]。

1.2.3 基因分型 抽取所有受试者外周静脉血 10 mL, 置于 EDTA 抗凝管中, 放置于 -20 ℃ 冰箱。采用常规酚/氯仿抽提法提取基因组 DNA, 测定浓度后标准化至 50 ng/mL, 放置于 -80 ℃ 冰箱保存待用。5-HT_{2A} 基因-G1438A 多态性 PCR 引物序列: 5'-AAGCTGCAAGGTAGCAACAGC-3' (上游), 5'-AACCAACTATTCTAGCAG-3' (下游)。25 μL PCR 反应体系内含 100 ng 基因组 DNA, 0.2 mmol/L dNTPs, 30 pmol 引物, 1 × PCR 缓冲液, 1.2 U Taq 酶。PCR 扩增反应条件: 95 ℃ 预变性 5 min; 95 ℃ 30 s, 60 ℃ 30 s, 72 ℃ 60 s, 共 35 个循环; 最后 72 ℃ 延伸 10 min。酶切体系 (10 μL): PCR 产物 5 μL, 酶切缓冲液 1 μL; 限制性内切酶 Msc I 3 U, 用高蒸水补齐; 37 ℃ 酶切过夜。用 3% 琼脂糖凝胶电泳, 分离目的片段产物, 读取基因。G1438A 基因型: A/A (野生型) 为 468 bp, A/G (杂合型) 为 468, 244 和 224 bp, G/G (突变型) 为 244, 224 bp。

1.2.4 脱落情况 OCD 组开始为 138 例, 至研究结束共脱落 11 例, 其中 3 例因患有其他严重躯体疾病,

不再符合研究标准;2 例意外死亡;6 例因不能耐受药物,于第 2 周终止。最终完成全部治疗与评估且问卷有效及该基因型成功的 OCD 组患者 127 例。对照组无脱落发生。

1.2.5 质量控制 定期质量控制会议:参与本研究的医师、评估师等定期开会,总结归纳研究开展及实施中的一些问题,研究解决方案。评估师的培训及再培训:评估师每 6 个月接受一次再培训,复习量表的使用规范,保证评估的准确性及评估师间的一致性。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。计量资料的比较采用独立或配对样本 t 检验,计数资料的比较采用 χ^2 检验。所有方法均用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Hardy-Weinberg 平衡法则的吻合度检验

对照组基因型($\chi^2 = 0.20, P = 0.66$)与 OCD 基因型($\chi^2 = 0.16, P = 0.69$)的观察值和期望值吻合良好,符合 Hardy-Weinberg 平衡法则。

2.2 5-HTR2A 基因-1438G/A 多态性

2.2.1 OCD 组与对照组比较 OCD 组与对照组基因型分布频率的差异无统计学意义($P > 0.05$),而等位基因分布频率的差异有统计学意义($P = 0.03, OR = 1.41, 95\% CI: 1.03 \sim 1.92$)(表 1)。

2.2.2 舍曲林疗效与基因多态性分布的关系 OCD 舍曲林治疗有效组与无效组间 5-HTR2A 基因-1438G/A 多态性位点的等位基因分布频率比较差异

无统计学意义($\chi^2 = 1.40, P = 0.24$),而基因型分布频率比较差异有统计学意义($\chi^2 = 6.86, P = 0.03$)(表 2)。

2.2.3 基因多态性分布与 OCD 患者性别、起病年龄和临床表现的关系

①性别:OCD 女性组与对照女性组的基因型($\chi^2 = 7.32, P = 0.026$)和等位基因($\chi^2 = 7.47, P = 0.006, OR = 1.93, 95\% CI: 1.20 \sim 3.11$)分布频率的差异有统计学意义;OCD 男性组与对照男性组的基因型($\chi^2 = 0.46, P = 0.80$)和等位基因($\chi^2 = 0.12, P = 0.73$)分布频率的差异无统计学意义。②起病年龄:OCD 早发组与对照组的基因型($\chi^2 = 15.77, P = 0.000\ 38$)和等位基因($\chi^2 = 9.53, P = 0.002, OR = 2.27, 95\% CI: 1.34 \sim 3.87$)分布频率的差异有统计学意义;OCD 晚发组与对照组的基因型($\chi^2 = 1.29, P = 0.53$)和等位基因($\chi^2 = 0.97, P = 0.32$)分布频率的差异无统计学意义;OCD 早发组与晚发组的基因型($\chi^2 = 10.39, P = 0.006$)和等位基因($\chi^2 = 4.98, P = 0.026, OR = 1.91, 95\% CI: 1.08 \sim 3.40$)分布频率的差异有统计学意义(表 3)。③临床表现:OCD 仅有强迫观念组与对照组的基因型($\chi^2 = 1.97, P = 0.37$)和等位基因($\chi^2 = 1.70, P = 0.19$)分布频率的差异无统计学意义;强迫观念/行为组与对照组的基因型($\chi^2 = 0.95, P = 0.62$)和等位基因($\chi^2 = 0.72, P = 0.40$)分布频率的差异无统计学意义;仅有强迫行为组与对照组的基因型($\chi^2 = 8.98, P = 0.011$)和等位基因($\chi^2 = 6.16, P = 0.013, OR = 1.99, 95\% CI: 1.15 \sim 3.47$)分布频率的差异有统计学意义(表 4)。

表 1 OCD 组与对照组 5-HTR2A 基因-1438G/A 多态性分布(n,%)

Tab 1 Distributions of 5-HTR2A gene -1438G/A polymorphisms in OCD group and control group (n,%)

组别	基因型			等位基因	
	GG	GA	AA	G	A
OCD 组(N=127)	29(22.8)	61(48.0)	37(29.1)	119(46.9)	135(53.1)
对照组(N=224)	67(29.9)	114(50.9)	43(19.2)	248(55.4)	200(44.6)

表 2 OCD 舍曲林有效组与无效组 5-HTR2A 基因-1438G/A 多态性分布(n,%)

Tab 2 Distributions of 5-HTR2A gene -1438G/A polymorphisms in sertraline effective group and sertraline invalid group (n,%)

组别	基因型			等位基因	
	GG	GA	AA	G	A
舍曲林有效组(N=96)	21(21.9)	52(54.2)	23(24.0)	94(49.0)	98(51.0)
舍曲林无效组(N=31)	8(25.8)	9(29.0)	14(45.2)	25(40.3)	37(59.7)

表 3 5-HT_{2A} 基因-1438G/A 多态性与 OCD 患者性别和起病年龄的关系(n, %)Tab 3 Associations of 5-HT_{2A} gene -1438G/A polymorphisms with gender and age of onset of OCD (n, %)

组别	基因型			等位基因	
	GG	GA	AA	G	A
OCD 女性组(N=52)	13(25.0)	22(42.3)	17(32.7)	48(46.2)	56(53.8)
对照女性组(N=105)	42(40.0)	47(44.8)	16(15.2)	131(62.4)	79(37.6)
OCD 男性组(N=75)	16(21.3)	39(52.0)	20(26.7)	71(47.3)	79(52.7)
对照男性组(N=119)	25(21.0)	67(56.3)	27(22.7)	117(49.2)	121(50.8)
OCD 早发组(N=34)	7(20.6)	10(29.4)	17(50.0)	24(35.3)	44(64.7)
OCD 晚发组(N=93)	22(23.7)	51(54.8)	20(21.5)	95(51.1)	91(48.9)
对照组(N=224)	67(29.9)	114(50.9)	43(19.2)	248(55.4)	200(44.6)

表 4 5-HT_{2A} 基因-1438G/A 多态性与 OCD 患者不同临床表现的关系(n, %)Tab 4 Associations of 5-HT_{2A} gene -1438G/A polymorphisms with different clinical manifestations of OCD (n, %)

组别	基因型			等位基因	
	GG	GA	AA	G	A
强迫观念组(N=41)	8(19.5)	23(56.1)	10(24.4)	39(47.6)	43(52.4)
强迫观念/行为组(N=56)	15(26.8)	27(48.2)	14(25.0)	57(50.9)	55(49.1)
强迫行为组(N=30)	6(20.0)	11(36.7)	13(43.3)	23(38.3)	37(61.7)
对照组(N=224)	67(29.9)	114(50.9)	43(19.2)	248(55.4)	200(44.6)

3 讨论

5-HT_{2A} 基因-1438G/A 由于位于该基因的启动子区域,具有潜在的药物治疗效果而备受关注。在对 OCD 的药理学研究中,激活 5-HT_{2A} 能使 OCD 症状减轻,因此 5-HT_{2A} 可能是治疗 OCD 药物发挥作用的重要部位。本研究中 5-HT_{2A} 基因-1438G/A 多态性在 OCD 组和对照组的基因型分布频率的差异无统计学意义;而等位基因分布频率的差异有统计学意义,且-1438A 是 OCD 的一个危险因素。Walitza 等^[10] 也发现-1438G/A 多态性在基因型和等位基因的分布频率与 OCD 存在关联。刘薇等^[14] 也发现-1438G/A 与 OCD 遗传易感性相关,与我们的研究结果较一致,且-1438A 是 OCD 的一个危险因素,但她的研究是家系研究;而其他研究^[15-17] 未发现 5-HT_{2A} 受体基因的多态性与 OCD 有关联。

本研究中 OCD 患者-1438G/A 多态性位点的等位基因分布频率在舍曲林有效组和无效组间的差异无统计学意义,而基因型分布频率的差异有统计学意义。在张岚等^[18] 的研究中,比较了有效组与无效组患者的 5-HT_{2A} 基因-1438G/A 基因型分布频率,结果显示药物无效者含有更多的纯合子,与本研究较一致,提示不同疗效的患者可能存在遗传上的差异,5-HT_{2A} 基因-1438G/A 可能是 OCD 治疗效果

不佳的预测因子,5-HT_{2A} 基因可能与 OCD 药物治疗效果有关。

大量研究发现遗传因素在早发 OCD 中起具有更为明显的作用。本研究根据发病年龄进行的分组比较结果显示:OCD 早发组与对照组、早发组与晚发组在-1438G/A 位点上基因型和等位基因分布频率的差异均有统计学意义,且-1438A 是 OCD 发病的一个危险因素。刘薇等^[15] 的研究也表明,-1438G/A 多态性与早发组 OCD 存在关联,与我们的研究结论一致。张岚等^[19] 对不同发病年龄 OCD 患者的比较结果与我们的研究结果一致。许多研究也提出了在 OCD 发病机制中可能存在性别差异的观点。Enoch 等^[20] 发现-1438A 等位基因与成年女性 OCD 患者有关。本研究进行的性别分层比较发现,携带-1438A 等位基因的女性患者的基因型分布频率显著高于对照组,OCD 女性组与对照女性组的基因型和等位基因分布频率的差异有统计学意义;本研究发现这个位点多态性与女性 OCD 的发病有关联。

在分析不同临床表现亚组的患者时发现,在-1438G/A 位点上,仅有强迫行为的患者在基因型和等位基因分布频率与对照组的差异有统计学意义,提示-1438G/A 多态性可能与仅有强迫行为的 OCD 亚型的易感性有关。刘薇等^[15] 研究发现,在-1438G/A 位点上,既有强迫观念又有强迫行为患者

的基因型和等位基因分布频率与对照组的差异有统计学意义,提示-1438G/A多态性可能与表现为强迫观念合并强迫行为的 OCD 亚型的易感性有关。Tot 等^[16]的研究虽然未发现 5-HT2A 基因-1438G/A 多态性与 OCD 有关,但却发现了该多态性与 OCD 的某些临床症状相关。而我们的研究不仅发现 5-HT2A 基因-1438G/A 多态性与 OCD 有关,而且发现了该多态性与 OCD 的某些临床症状相关。

综上所述,本研究发现 5-HT2A 基因-1438G/A 多态性可能与 OCD 有关,而且在分层后与患者的性别(女性)、起病年龄(早发)和临床表现(仅有强迫行为)有关联。5-HT2A 基因-1438G/A 多态性可能与舍曲林治疗 OCD 的临床疗效有关,基因型是疗效好的预测因子,但与国内外其他学者的研究结果不一致。分析各研究存在差异的可能原因:第一,基因多态性具有种族差异和人口地域差异;第二,病例对照设计可能存在潜在的人群分层误差;第三,研究方法的不同。第四,在舍曲林治疗的疗效方面,只做了总的统计,没有考虑到年龄不同对舍曲林耐受的影响,忽略了用药剂量不同对疗效产生的影响。本研究结论尚需加大样本、多位点,在不同族群、种群中进一步验证。

【参考文献】

- [1] Fortenelle LF, Hasler G. The analytical epidemiology of obsessive-compulsive disorder: risk factors and correlates[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2008, 32(1): 1-15.
- [2] 沈渔邨. 精神病学[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社,2011:21.
- [3] 王国强,张亚林,程灶火,等. 首诊强迫症患者脑脊液与血浆单胺类神经递质的对照研究[J]. *中国行为医学科学*, 2008, 17(11): 985-986.
- [4] Walitza S, Wewetzer C, Warnke A, et al. 5-HT2A promoter polymorphism -1438G/A in children and adolescents with obsessive-compulsive disorders[J]. *Mol Psychiatry*, 2002, 7(10): 1054-1057.
- [5] 王振,肖泽萍,徐勇,等. 5-羟色胺转运体基因多态与强迫症的关系[J]. *上海第二医科大学学报*, 2005, 25(9): 918-921.
- [6] 谢光荣,赵敏,张向晖,等. 5-HT2A 受体基因-1438G/A 多态性与情感障碍的关联研究[J]. *中国行为医学科学*, 2006, 15(1): 4-6.
- [7] Melkersson K, Hulthén AL. Serotonin receptor 2A gene polymorphisms and schizophrenia: association with family history, diagnostic subtype and height in patients[J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2009, 30(3): 343-351.
- [8] Wrzosek M, Jakubczyk A, Wrzosek M, et al. Serotonin 2A receptor gene (HTR2A) polymorphism in alcohol-dependent patients[J]. *Pharmacol Rep*, 2012, 64(2): 449-453.
- [9] Meira-Lima I, Shavitt RG, Miguita K, et al. Association analysis of the catechol-o-methyl-transferase (COMT), serotonin transporter (5-HTT) and serotonin 2A receptor (5HT2A) gene polymorphisms with obsessive-compulsive disorder[J]. *Genes Brain Behav*, 2004, 3(2): 75-79.
- [10] Walitza S, Bové DS, Romanos M, et al. Pilot study on HTR2A promoter polymorphism, -1438G/A (rs6311) and a nearby copy number variation showed association with onset and severity in early onset obsessive-compulsive disorder[J]. *J Neural Transm*, 2012, 119(4): 507-515.
- [11] Frisch A, Michaelovsky E, Rockah R, et al. Association between obsessive-compulsive disorder and polymorphisms of genes encoding components of the serotonergic and dopaminergic pathways[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2000, 10(3): 205-209.
- [12] Goodman WK, McDougle CJ, Price LH. Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder[J]. *J Clin Psychiatry*, 1992, 53(Suppl): S29-S37.
- [13] Black DW, Noyes R Jr, Goldstein RB, et al. A family study of obsessive-compulsive disorder[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1992, 49(5): 362-368.
- [14] 刘薇,曹金霞,郭峰伟,等. 强迫症与 5-羟色胺候选基因的关联研究[J]. *中国行为医学科学*, 2007, 16(6): 497-499.
- [15] 刘薇,郭峰伟,王吉国,等. 强迫症与 5-羟色胺受体基因的关联研究[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2007, 33(7): 438-440.
- [16] Tot S, Erdal ME, Yazici K, et al. T102C and -1438G/A polymorphisms of the 5-HT2A receptor gene in Turkish patients with obsessive-compulsive disorder[J]. *Eur Psychiatry*, 2003, 18(5): 249-254.
- [17] Nicolini H, Cruz C, Camarena B, et al. DRD2, DRD3 and 5HT2A receptor genes polymorphisms in obsessive-compulsive disorder[J]. *Mol Psychiatry*, 1996, 1(6): 461-465.
- [18] 张岚,刘协和,李涛,等. 强迫症药物疗效与六个功能基因的分子遗传药理学研究[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2004, 21(5): 479-481.
- [19] 张岚,刘协和,李涛,等. 不同发病年龄强迫症患者 6 种功能基因的分子遗传学研究[J]. *中华精神科杂志*, 2004, 7(4): 198-201.
- [20] Enoch MA, Greenberg BD, Murphy DL, et al. Sexually dimorphic relationship of a 5-HT2A promoter polymorphism with obsessive-compulsive disorder[J]. *Biol Psychiatry*, 2001, 49(4): 385-388.

【收稿日期】2013-04-17

【本文编辑】张哲康