

## 5-HTTLPR 基因多态性及人格特征量值与 难治性抑郁症易感性的相关研究

魏云凤<sup>a</sup>, 张媛<sup>a</sup>, 乔娟<sup>b</sup>, 朱相华<sup>b</sup>

(徐州医科大学附属徐州市东方人民医院 a. 检验科; 心理科, 江苏徐州 221004)

**摘要:**目的 探讨五羟色胺转运体基因启动子区(5-hydroxytryptamine transporter gene-linked polymorphic region, 5-HTTLPR)基因多态性与人格特征对难治性抑郁症(treatment resistant depression, TRD)易感性的影响。方法 运用聚合酶链反应-限制性片段长度多态(PCR-RFLP)测定180例难治性抑郁症患者(研究组)和180例非难治性抑郁症(Non resistant depression, nTRD)患者(对照组)的5-HTTLPR基因多态性。应用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)评估两组患者严重程度,明尼苏达多项人格测验(Minnesota Multiphasic Personality Inventory, MMPI)分析两组患者的人格特征,分析基因型与人格特征的交互作用对难治性抑郁症易感性的影响。结果 难治性抑郁症患者组与非难治性抑郁症组基因型分布差异有统计学意义( $\chi^2 = 6.53, P = 0.044$ ),其中难治性抑郁症患者组SS基因型频率高于非难治性组,两组患者等位基因差异有统计学意义( $\chi^2 = 6.74, P = 0.012$ )。难治性抑郁症患者MMPI量表疑病因子分( $t = 3.94, P = 0.001$ )、抑郁因子分( $t = 3.87, P = 0.004$ )、社会内向分( $t = 3.87, P = 0.003$ )均高于非难治性组,差异均有统计学意义。Logistic回归分析显示,SS基因型与疑病、抑郁、内向因子的交互作用进入难治性抑郁的回归方程( $OR = 2.574, 95\% CI: 1.109 \sim 4.937; OR = 1.388, 95\% CI: 1.048 \sim 4.811; OR = 2.724, 95\% CI: 1.134 \sim 5.873$ )。结论 SS基因型可能是难治性抑郁症的易感因素,难治性抑郁症患者存在更多的人格问题,基因型与人格特征的交互作用更易引起难治性抑郁症的发生。

**关键词:**5羟色胺转运体基因启动子区(5-HTTLPR); 难治性抑郁症; 人格特征; 易感性

**中图分类号:**R749.4; Q786 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-7414(2020)01-043-06

**doi:**10.3969/j.issn.1671-7414.2020.01.012

## Correlation of 5-HTTLPR Gene Polymorphism Personality Traits and the Susceptibility of Resistant Depression

WEI Yun-feng<sup>a</sup>, ZHANG Yuan<sup>a</sup>, QIAO Juan<sup>b</sup>, ZHU Xiang-hua<sup>b</sup>

(a. Department of Clinical Laboratory; b. Department of Psychology, Xuzhou Oriental People's Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Jiangsu Xuzhou 221004, China)

**Abstract: Objective** Explore the effects to the susceptibility of treatment resistant depression by serotonin transporter gene promoter region(5-HTTLPR) gene polymorphism and personality traits. **Methods** Measuring the 5-HTTLPR gene polymorphism of 180 cases with treatment-resistant depression by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). Using the Hamilton depression scale (HAMD) to assess the severity of the two groups, Multiphasic Personality Inventory (MMPI) to analyze the personality traits of both groups. Analyzing the difference of genotypes between the two groups, exploring the personality differences, analyzing the influence of the interaction between the genotype and personality characteristics to the treatment-resistant depression susceptibility. **Results** There was a difference between the genotype distribution of resistant depression group and non-resistant depression group ( $\chi^2 = 6.53, P = 0.044$ ). The SS genotype of resistant depression were higher in frequency than those with non-resistant depression. There was a significant difference between the S allele and L allele in both groups ( $\chi^2 = 6.74, P = 0.012$ ), the difference was statistically significant. The hypochondriac ( $t = 3.94, P = 0.001$ ), depression ( $t = 3.87, P = 0.004$ ), introverted factor ( $t = 3.87, P = 0.003$ ) of MMPI were significantly higher in treatment-resistant depression than that of non-resistant depression. Logistic regression analysis showed that the interaction of genotype and hypochondriac, depression, introversion factor were positively correlated with the susceptibility of treat-

**基金项目:**徐州市科技计划项目(编号:KC14SH052)。

**作者简介:**魏云凤(1968-),女,学士,副主任技师,主要研究方向:临床生物化学。

**通讯作者:**张媛(1981-),女,硕士,副主任技师,主要研究方向:临床医学检验, Tel:0516-69850289, E-mail:402157306@qq.com。

ment resistant depression (OR = 2.574, 95% CI: 1.109 ~ 4.937; OR = 1.388, 95% CI: 1.048 ~ 4.811; OR = 2.724, 95% CI: 1.134 ~ 5.873). **Conclusion** SS genotype might be the risk factor of treatment-resistant depression, patients with treatment-resistant depression had more personality problems than non treatment resistant depression. The interaction of the personality traits are more likely causes to the treatment resistant depression.

**Keywords:** 5-HTTLPR; treatment-resistant depression; personality traits; susceptibility

难治性抑郁症 (treatment resistant depression, TRD) 异质性较高<sup>[1]</sup>, 在医学和心理学领域仍面临着巨大的挑战<sup>[2]</sup>, 应对这种挑战的方式一是找出引起 TRD 的危险因素, 然后根据危险因素分别找出有效的解决方案, 到目前为止我们在识别 TRD 临床症状和情感障碍的生物学标记物方面及抗抑郁药物的治疗反应方面取得了一定的进展<sup>[3]</sup>, 国内外学者从遗传、社会、心理、临床特征等多方面来探索 TRD 的危险因素, 在遗传学研究方面, 5-羟色胺转运体基因启动子区 (5-hydroxytryptamine transporter-gene-linked, 5-HTTLPR) 与抑郁症疗效的相关性的研究较多, 但是结论不太一致<sup>[4,5]</sup>。另外, 鉴于 TRD 是多种因素共同作用的结果, 单一的基因多态性与 TRD 的相关性较低<sup>[6]</sup>。因此本研究将 5-HTTLPR 与人格特征相结合来探讨 TRD 的易感因素, 以期能够在多个方面更系统地找出 TRD 的易感因素, 为临床制定更加优化的治疗方案提供依据。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 两组患者均来自于徐州市东方人民医院住院患者。纳入标准: ①符合《国际疾病与相关健康问题统计分类》(International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD-10) 中抑郁发作的诊断标准; ②汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 17 项评分 > 17 分; ③入组前两周内未服用精神科药物。其中经 2 种或 2 种以上不同种类抗抑郁药物足量足疗程治疗效果欠佳者 (经 6 周治疗 HAMD 减分率 < 50%) 入组 TRD 患者组。两组排除标准: ①器质性疾病或其他精神疾病引起的继发性抑郁状态; ②各种躯体疾病、精神活性物质及各种非成瘾性物质所致精神障碍; ③怀孕或准备怀孕的育龄期妇女。

以上两组均书面签署知情同意书, 并经医院伦理委员会的同意, 伦理批件号 (2014ZL004)。TRD 患者共 180 例, 其中男性 74 例, 女性 106 例, 平均年龄  $32.3 \pm 12.8$  岁, 受教育年限  $11.7 \pm 4.1$  年, 基线 HAMD 分值为  $27.7 \pm 13.5$ ; 对照组 180 例, 其中男性 77 例, 女性 103 例, 平均年龄  $33.1 \pm 11.8$  岁, 受教育年限  $10.9 \pm 3.6$  年, 基线 HAMD 分值  $28.3 \pm 12.4$ 。两组间性别、年龄、受教育年限差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。

**1.2 试剂和仪器** 德国 Qiagen 全血 DNA 提取试剂盒购自北京诺博莱德科技有限公司, PCR 扩增所

采用的引物由上海生工生物工程技术有限公司合成。主要仪器: PCR 扩增仪为广州达安公司生产的 DA-7300PCR 分析仪, 离心机为北京时代北利离心机有限公司生产的 GTR16-2 型高速冷冻离心机, 电泳仪为北京六一 DYCZ-20D 电泳仪, 凝胶成像仪为 Bio-rad 170-1870 凝胶成像系统。

## 1.3 方法

**1.3.1 量表评定:** 入院第一天, 由两名经过量表评定培训的高年资主治医师应用 HAMD-17 量表对入组患者进行严重程度评定, 两者评定一致性的 Kappa 值 = 0.83。采用明尼苏达多相人格量表 (MMPI) 评定患者的人格特征, 该量表共 399 项条目, 分为 10 个临床量表, 包括疑病 (Hypos, Hs)、抑郁 (Depression, D)、癔病 (Hysteria, Hy)、精神病性 (Psychotic, Pd)、男性化-女性化 (Male-Female, Mf)、妄想狂 (Paranoia, Pa)、精神衰弱 (Psychasthenia, Pt)、精神分裂 (Schizophrenia, Sc)、轻躁狂 (Mania, Ma)、社会内向 (Social introversion, Si), 以及 4 个效度量表, 包括说谎分 L、诈病分 F、校正分 K、疑问分 Q。由两名经过培训的主治医师患者协助进行量表评分计算工作, 每名患者平均用时约 1h, 中间可以停顿休息, 由两名经过培训的主治医师进行量表评分计算工作。

**1.3.2 样本采集和储存:** 入院第二天, 应用 EDTA 抗凝管抽取入组患者清晨空腹血 5ml, 1h 内以 4℃ (3 000 r/min) 对血标本离心后, 放入 -70℃ 冰箱内储存, 用于 5-HTTLPR 基因型测定。

**1.3.3 基因多态性检测:** 利用全血 DNA 提取试剂盒进行 DNA 提取, 严格按说明进行。PCR 扩增所采用的引物为: 正向 5'-ATGCCAGCACCTAACCCCTAATGT-3', 反向 5'-GGACCGCAAGGTGGGCGGGA-3'。采用聚合酶链式反应扩增目的 DNA 片段, PCR 反应体系容量为 20μl, 反应体系含 50 ng 基因组 DNA, 10 pmol 引物, 1U TaqDNA 酶, 10 × Buffer 缓冲液 2μl, 200 μmol/L dNTPs。PCR 反应条件: 94℃ 预变性 2min, 继 94℃ 变性 60s, 60℃ 退火 2min, 72℃ 延伸 2 min, 共 35 个循环, 72℃ 延伸 4min, 然后降至 4℃, 4℃ 冰箱保存待检。基因型鉴定运用聚合酶链反应 (PCR) 和限制性片段长度多态性 (RFLP) 技术进行。将 PCR 产物于 3g/dl 琼脂糖凝胶中电泳分离 30 min, 在紫外光下检测各条带, 以 100 bpDNA ladder marker 为标准物检查各个片段大小。发现 3 种基因型: 只有 375bp 片段的为 SS 基因型; 有 375bp, 419bp 2 种基因型片段的

为SL基因型;只有419bp的片段为LL基因型。

1.4 统计学分析 应用SPSS 17.0对数据进行分析,我们采用 $\chi^2$ 检验计算Hardy-Weinberg(H-W)平衡( $P>0.05$ 被认为各基因型的分布符合H-W平衡),两组中的基因型及等位基因频率分布差异通过 $\chi^2$ 检验分析。独立样本 $t$ 检验分析两组患者MMPI得分的差异,单因素方差分析(ANOVA)用于比较不同基因型患者的MMPI得分差异,两组患者等位基因间MMPI的差异采用独立样本 $t$ 检验进行,以是否为TRD患者作为因变量,以基因型、MMPI因子分、以及两者之间的交互作用作为自变量,做Logistic回归分析,分析基因型、人格特征及两者交互作用对TRD的影响, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 实验样本的群体代表性分析 5-HTTLPR位点在患者组( $\chi^2=0.562, P=0.237$ )与对照组( $\chi^2=0.366, P=0.289$ )基因型频率分布均符合Hardy-Weinberg平衡定律( $P>0.05$ ),说明5-HTTLPR基因型频率具有群体代表性。

2.2 难治性抑郁症患者与非难治性抑郁症患者基因型及等位基因分布 见表1。两组基因型多态性分布存在差异( $P<0.05$ ),其中TRD患者组SS基因型所占比例高于nTRD组( $P<0.05$ ),LS和LL型频率分布差异无统计学意义( $P>0.05$ ),两组患者S等位基因和L等位基因的差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

表1 5-HTTLPR基因型及等位基因在患者组和对照组中的分布[n(%)]

项目		TRD( $n=180$ )	nTRD( $n=180$ )	$\chi^2$	$P$
基因型	LL	30(16.6)	41(22.8)	6.53	0.044
	LS	66(36.7)	78(43.3)		
	SS	84(46.7)	61(33.9)		
等位基因	S	234(65.0)	200(55.6)	6.74	0.012
	L	126(35.0)	160(44.4)		

2.3 难治性抑郁症患者与非难治性抑郁症患者MMPI因子分差异 见表2。两组收回有效问卷各180份,两组比较,TRD患者组疑病因子Hs分( $t=3.94, P=0.001$ )、抑郁因子D分( $t=3.87, P=0.004$ )、社会内向Si分( $t=3.87, P=0.003$ )高于nTRD患者组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),其余因子分差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ )。

2.4 两组患者不同基因型之间人格特征差异 见表3,表4。nTRD组患者与TRD组患者不同基因型及等位基因之间MMPI各因子变量之间差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ )。

表2 两组患者MMPI的比较( $\bar{x}\pm s$ )

类别	TRD	nTRD	$t$	$P$
Hs	88.5 $\pm$ 20.7	65.2 $\pm$ 15.3	3.94	0.001
D	90.2 $\pm$ 24.6	79.3 $\pm$ 22.9	3.87	0.004
Hy	55.4 $\pm$ 17.6	59.5 $\pm$ 19.9	1.29	0.124
Pd	43.3 $\pm$ 15.1	39.2 $\pm$ 11.3	1.05	0.221
Mf	36.6 $\pm$ 15.1	30.1 $\pm$ 12.6	1.44	0.109
Pa	66.5 $\pm$ 18.7	59.7 $\pm$ 17.2	1.29	0.127
Pt	77.3 $\pm$ 21.2	72.4 $\pm$ 17.7	1.83	0.103
Sc	54.3 $\pm$ 15.5	49.6 $\pm$ 19.1	1.83	0.104
Ma	30.2 $\pm$ 10.4	35.5 $\pm$ 11.7	1.22	0.135
Si	98.3 $\pm$ 25.5	75.1 $\pm$ 14.9	3.87	0.003

注:MMPI临床量表名称:疑病(Hypochondria, Hs)、抑郁(Depression, D)、癔病(Hysteria, Hy)、精神病性(Psychotic, Pd)、男性化-女性化(Male-Female, Mf)、妄想狂(Paranoia, Pa)、精神衰弱(Psychasthenia, Pt)、精神分裂(Schizophrenia, Sc)、躁狂(Mania, Ma)、社会内向(Social introversion, Si)。

2.5 Logistic回归分析 见表5。Logistic回归分析发现SS基因型与疑病、抑郁、内向因子量表的交互作用进入难治性抑郁症的回归方程,与SL及LL基因型相比,SS基因型与疑病、抑郁、内向因子的相互作用更易引起难治性抑郁症的发生( $OR=2.574, 95\%CI:1.109\sim4.937; OR=1.388, 95\%CI:1.048\sim4.811; OR=2.724, 95\%CI:1.134\sim5.873$ )。

## 3 讨论

抑郁症是一种多基因遗传病,每个基因所起的作用不同<sup>[7]</sup>。5-HTTLPR基因多态性是抑郁症遗传学研究中最热门的基因之一,到目前为止,关于5-HTTLPR基因多态性与抑郁症关系的研究结果仍不一致<sup>[5-6]</sup>。在药物疗效方面,大部分的研究集中在SSRI类药物上,少部分集中在SNRI类药物上,研究发现LL基因型与更好的抗抑郁疗效有关,特别是在高加索人群的研究中<sup>[8-10]</sup>,在亚洲人群中却又有一系列不一致的结果,有研究认为SS基因型与抗抑郁剂疗效相关,还有研究得到的结果是阴性的,认为5-HTTLPR基因多态性与抗抑郁剂疗效没有相关性<sup>[11-12]</sup>。本研究结果发现TRD患者SS基因型频率高于nTRD患者,说明SS基因型与TRD的易感性有关,这也间接验证了SS基因型与抗抑郁疗效欠佳有关,这与在亚洲人群中研究的结果相同。除了人种之外,选取药物的差异与抑郁症本身的异质性均会导致研究结果的不一致,本研究没有限定药物的种类,对两组患者症状的异质性没有进行匹配,可能会对结果造成一定的影响。

表3 非难治性抑郁症患者不同基因型及等位基因 MMPI 的差异( $\bar{x} \pm s$ )

类别	LL 基因型	LS 基因型	SS 基因型	<i>F</i>	<i>P</i>	L 等位基因	S 等位基因	<i>t</i>	<i>P</i>
Hs	63.3 ± 13.7	65.6 ± 16.1	66.7 ± 15.7	1.48	0.10	65.3 ± 14.9	64.9 ± 15.7	0.39	0.78
D	76.9 ± 22.1	82.2 ± 20.9	80.3 ± 23.4	1.45	0.11	78.6 ± 21.3	79.7 ± 23.5	0.42	0.73
Hy	60.3 ± 21.9	57.6 ± 17.7	61.1 ± 20.2	1.42	0.12	58.2 ± 18.3	61.1 ± 21.5	0.37	0.79
Pd	40.6 ± 12.4	39.7 ± 11.9	38.9 ± 10.6	1.51	0.09	41.1 ± 13.3	37.6 ± 10.2	0.44	0.68
Mf	32.2 ± 14.7	30.3 ± 12.5	28.7 ± 10.4	1.47	0.10	31.7 ± 13.5	28.9 ± 11.8	0.45	0.63
Pa	61.3 ± 18.9	59.1 ± 16.8	58.7 ± 17.1	1.43	0.12	61.6 ± 18.8	57.8 ± 16.4	0.39	0.77
Pt	70.2 ± 15.5	73.3 ± 18.0	72.2 ± 17.3	1.42	0.12	71.1 ± 16.4	73.8 ± 18.5	0.43	0.71
Sc	50.8 ± 18.5	48.3 ± 16.7	49.2 ± 20.3	1.47	0.11	48.3 ± 18.2	51.1 ± 17.7	0.46	0.61
Ma	35.9 ± 12.1	36.6 ± 11.9	33.7 ± 10.2	1.50	0.10	34.4 ± 10.6	36.5 ± 12.3	0.48	0.66
Si	76.2 ± 16.7	74.3 ± 13.1	75.3 ± 14.1	1.42	0.12	74.7 ± 13.8	76.2 ± 15.9	0.42	0.72

表4 难治性抑郁症患者不同基因型及等位基因 MMPI 的差异( $\bar{x} \pm s$ )

类别	LL 基因型	LS 基因型	SS 基因型	<i>F</i>	<i>P</i>	L 等位基因	S 等位基因	<i>t</i>	<i>P</i>
Hs	87.1 ± 19.6	90.3 ± 21.8	88.2 ± 20.1	1.34	0.11	87.7 ± 20.3	89.3 ± 22.1	0.43	0.67
D	91.5 ± 26.9	90.6 ± 26.2	88.9 ± 24.3	1.31	0.12	89.4 ± 24.8	91.1 ± 26.3	0.42	0.67
Hy	53.8 ± 15.5	56.2 ± 18.7	54.2 ± 16.3	1.28	0.13	54.5 ± 16.7	56.6 ± 18.1	0.46	0.62
Pd	42.2 ± 13.8	44.6 ± 16.2	43.5 ± 14.7	1.32	0.12	44.1 ± 15.9	42.9 ± 13.7	0.47	0.61
Mf	37.1 ± 15.5	36.2 ± 14.1	35.5 ± 14.8	1.33	0.11	35.6 ± 14.1	37.3 ± 15.9	0.49	0.60
Pa	68.4 ± 20.3	65.1 ± 17.8	66.4 ± 18.5	1.28	0.13	69.2 ± 21.1	64.9 ± 16.4	0.46	0.62
Pt	79.1 ± 23.5	76.3 ± 20.6	77.5 ± 22.1	1.30	0.12	75.8 ± 20.3	78.4 ± 23.2	0.43	0.66
Sc	54.1 ± 13.3	53.9 ± 15.6	55.6 ± 17.1	1.32	0.12	55.7 ± 15.5	53.3 ± 15.9	0.46	0.61
Ma	32.1 ± 11.5	31.1 ± 10.8	29.6 ± 9.3	1.34	0.10	31.7 ± 11.2	30.9 ± 10.6	0.48	0.61
Si	100.5 ± 27.8	97.7 ± 22.4	99.6 ± 26.3	1.33	0.11	98.5 ± 21.8	99.3 ± 20.7	0.43	0.66

表5 Logistics 回归分析

项 目	$\beta$	SE	<i>P</i>	OR(95% CI)
SS 基因型与 Hs 交互	2.746	1.002	0.014	2.574(1.109-4.937)
SS 基因型与 D 交互	1.775	0.827	0.021	1.388(1.048-4.811)
SS 基因型与 Si 交互	2.003	1.325	0.017	2.724(1.134-5.873)

本研究发现 TRD 患者 MMPI 中内向性、疑病、抑郁的分值明显高于 nTRD 患者,说明 TRD 患者与 nTRD 患者比,部分人格障碍的程度明显重于 nTRD 患者,既往很多学者研究认为:伴有人格障碍的抑郁

症患者,治疗预后更差,症状更加复杂,说明关于人格问题有可能是 TRD 患者的特殊属性<sup>[13-14]</sup>。关于人格障碍与抑郁症的关系,国内外的研究各有不同:武文珺等<sup>[15]</sup>研究提示,TRD 患者 MMPI 较 nTRD 偏执分值较高。国外 LEVENSON 等<sup>[16]</sup>研究发现人格障碍的严重程度越高,抑郁症患者趋向临床缓解的时间越长,Meta 分析也发现抑郁症状与外向性、神经质、宜人性、责任感及开放性改变有关<sup>[17]</sup>,以上结论支持本研究的结果,因此不管是出于对预后还是对抑郁症治疗的考虑,都要评估抑郁病人的人格特征。国内外出现结果不一致的原因,一部分可能与

东西方文化差异有关,另一部分也可能与使用的评定工具不一致有关,本研究使用的是MMPI,而有的研究中使用的是艾森克人格问卷。

影响TRD患者易感性的因素较多,单纯的遗传因素或人格特征均不能独立的预测TRD的易感性。我们的研究发现TRD与nTRD患者5-HTTLPR不同基因多态性之间人格特征差异没有显著性,这说明在不同疗效的抑郁症患者中,5-HTTLPR基因多态性对人格特征的影响没有差异。

本研究进一步将遗传学与人格特征相结合来探讨影响抑郁症疗效的易感因素,结果发现5-HTTLPR基因多态性中SS基因型与MMPI中内向、疑病、抑郁的交互作用是TRD患者的易感因素。关于5-HTTLPR基因多态性与人格特征的相互作用对抗抑郁疗效的影响方面的研究很少,既往的研究大多集中在基因与应激事件的交互作用上<sup>[18-21]</sup>,而抑郁症患者对负性刺激较敏感,长期对应激事件适应不良会引起人格特征的变化,继而病理性人格会加重抑郁症状,抑郁症患者常伴有长期情绪低下、无力感、自卑等特征<sup>[22]</sup>,这可能是在遗传因素的基础上长期的应激导致患者人格特征的变化,因此,我们推测5-HTTLPR基因多态性与人格特征之间可能存在相互作用。

本研究中的发现建立在小样本的基础上,今后还要在大样本中继续验证,另外鉴于抑郁症的症状的异质性,今后研究中还要对抑郁症的症状亚型进一步的细化,因本研究只是横断面研究,不能反映基因与人格的交互作用对抑郁症患者疗效和预后的影响,因此,下一步的研究中,应进一步的收集临床资料,结合更多的临床指标,更详细地探讨TRD患者的客观生物学指标,为临床指导提供理论依据。

#### 参考文献:

[1] 惠凌云,王凌,张琳,等. CHB患者疾病进程与抑郁症的程度及血清BDNF水平的相关性[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(3): 13-16.  
HUI Lingyun, WANG Ling, ZHANG Lin, et al. Correlation of the disease process, depression severity and serum levels of BDNF in patient with CHB [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2015, 30(3): 13-16.

[2] SCHOSSER A, SERRETTI A, SOUERY D, et al. European group for the study of resistant depression (GSRD)-where have we gone so far: review of clinical and genetic findings[J]. European Neuropsychopharmacology, 2012, 22(7): 453-468.

[3] SCHNEIDER B, PRVULOVIC D. Novel biomarkers in major depression[J]. Current Opinion in Psychia-

try, 2013, 26(1): 47-53.

[4] FLINT J, KENDLER K S. The genetics of major depression[J]. Neuron, 2014, 81(3): 484-503.

[5] CLARKE H, FLINT J, ATTWOOD A S, et al. Association of the 5-HTTLPR genotype and unipolar depression: a meta-analysis [J]. Psychological Medicine, 2010, 40(11): 1767-1778.

[6] 邓佳慧,李素霞,董问天,等. 难治性抑郁症发病机制的研究进展[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2014, 40(2): 123-126.  
DENG Jiahui, LI Suxia, DONG Wentian, et al. Research progress on pathogenesis of resistant depression [J]. Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases, 2014, 40(2): 123-126.

[7] KENDLER K S, AGGEN S H, NEALE M C. Evidence for multiple genetic factors underlying DSM-IV criteria for major depression [J]. JAMA Psychiatry, 2013, 70(6): 599-607.

[8] BAFFA A, HOHOFF C, BAUNE B T, et al. Norepinephrine and serotonin transporter genes: impact on treatment response in depression [J]. Neuropsychobiology, 2010, 62(2): 121-131.

[9] ILLI A, POUTANEN O, SETA LA-SOIKKELI E, et al. Is 5-HTTLPR linked to the response of selective serotonin reuptake inhibitors in MDD [J]. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 2011, 261(2): 95-102.

[10] REIMHERR F, AMSTERDAM J, DUNNER D, et al. Genetic polymorphisms in the treatment of depression: speculations from an augmentation study using atomoxetine [J]. Psychiatry Research, 2010, 175(1/2): 67-73.

[11] KIM H, LIM S W, KIM S, et al. Monoamine transporter gene polymorphisms and antidepressant response in koreans with late-life depression [J]. Journal of the American Medical Association, 2006, 296(13): 1609-1618.

[12] MANOHARAN A, SHEWADE D G, RAJKUMAR R P, et al. Serotonin transporter gene (SLC6A4) polymorphisms are associated with response to fluoxetine in south Indian major depressive disorder patients [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2016, 72(10): 1215-1220.

[13] DE CARLO V, CALATI R, SERRETTI A. Socio-demographic and clinical predictors of non-response/non-remission in treatment resistant depressed patients: A systematic review [J]. Psychiatry Res, 2016, 240: 421-430.

[14] YOSHIMATSU K, ROSEN B H, KUNG S, et al.

- Improvements in depression severity in hospitalized patients with and without borderline personality features[J]. *Journal of Psychiatric Practice*, 2015, 21(3): 208-213.
- [15] 武文珺, 吴迪, 王莹, 等. 难治性抑郁症患者人格特征分析[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2018, 18(4): 264-266.
- WU Wenjun, WU Di, WANG Ying, et al. Study on personality traits of patients with treatment-resistant depression [J]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*, 2018, 18(4): 264-266.
- [16] LEVENSON J C, WALLACE M L, FOURNIER J C, et al. The role of personality pathology in depression treatment outcome with psychotherapy and pharmacotherapy [J]. *Consult Clin Psychol*, 2012, 80(5): 719 - 729.
- [17] HAKULINEN C, ELOVAINIO M, PULKKI-RABACK L, et al. Personality and depressive symptoms: individual participant meta-analysis of 10 cohort studies[J]. *Depression and Anxiety*, 2015, 32(7): 461-470.
- [18] TSAI S J, HONG C J, CHENG C Y. Serotonin transporter genetic polymorphisms and harm avoidance in the Chinese [J]. *Psychiatric Genetics*, 2002, 12(3): 165-168.
- [19] CULVERHOUSE R C, BOWES L, BRESLAU N, et al. Protocol for a collaborative meta-analysis of 5-HTTLPR, stress, and depression [J]. *BMC Psychiatry*, 2013, 13(1): 304-315.
- [20] 柴巧莲, 明庆森, 张芸, 等. 5-羟色胺转运体基因启动子连锁区域多态性与应激的交互效应对青少年焦虑症状预测作用的纵向研究[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2014, 23(3): 196-199.
- CHAI Qiaolian, MING Qingsen, ZHANG Yun, et al. Interaction between a serotonin transporter gene promoter region polymorphism and stress predicts anxiety symptoms in adolescents: a multi-wave longitudinal study [J]. *Chinese Journal of Behavioral Medicine and Brain Science*, 2014, 23(3): 196-199.
- [21] MANDELLI L, MARINO E, PIROVANO A, et al. Interaction between SERTPR and stressful life events on response to antidepressant treatment[J]. *European Neuropsychopharmacology*, 2009, 19(1): 64-67.
- [22] ZAHN R, LYTHER K E, GETHIN J A, et al. The role of self-blame and worthlessness in the psychopathology of major depressive disorder[J]. *Journal of Affective Disorders*, 2015, 186: 337-341.

收稿日期:2019-10-22

修回日期:2019-12-04

(上接 34 页)

- [5] NOURELDINE S I, TUFANO R P. Association of Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer[J]. *Curr Opin Oncol*, 2015, 27(1): 21-25.
- [6] 史敏, 郭晓波, 李思远, 等. 结直肠癌患者组织中 K-ras 和 BRAF 基因突变与不同病理特征的相关性分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2018, 33(3): 27-30.
- SHI Min, GUO Xiaobo, LI Siyuan, et al. Correlation of K-ras and BRAF mutations with pathological features in patients with colorectal cancer[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2018, 33(3): 27-30.
- [7] ROCCA B J, AMBROSIO M R, GINORI A, et al. Detection of BRAFV600E mutation on papillary thyroid carcinoma and metastatic malignant melanoma by Fine-Needle aspiration cytology: how genetic testing May drive toward personalized medicine[J]. *Diagnostic Cytopathology*, 2014, 42(10): 877-879.
- [8] KIM J K, SEONG C Y, BAE I E, et al. Comparison of immunohistochemistry and direct sequencing methods for identification of the BRAF (V600E) mutation in papillary thyroid carcinoma[J]. *Annals of Surgical Oncology*, 2018, 25(6): 1775-1781.
- [9] HAN Litao, HU Jiaqian, MA Ben, et al. IL-17A increases MHC class I expression and promotes T cell activation in papillary thyroid cancer patients with co-existent Hashimoto's thyroiditis [J]. *Diagnostic Pathology*, 2019, 14(1): 52.
- [10] PILLI T, TOTI P, OCCHINI R, et al. Chronic lymphocytic thyroiditis (CLT) has a positive prognostic value in papillary thyroid cancer (PTC) patients: the potential key role of Foxp3 + T lymphocytes [J]. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2018, 41(6): 703-709.
- [11] YANG S W, KANG S H, KIM K R, et al. Do helper T cell subtypes in lymphocytic thyroiditis play a role in the antitumor effect[J]. *J Pathol Transl Med*, 2016, 50(5): 377-384.
- [12] ZIVANCEVIC S S, MIHALJEVIC O, MAJSTOROVIC I, et al. Cytokine production in patients with papillary thyroid cancer and associated autoimmune autoimmune Hashimoto thyroiditis [J]. *Cancer Immunol Immunother*. 2015, 64(8): 1011-1019.
- [13] LIU Y, YUN X, GAO M, et al. Analysis of regulatory T cells frequency in peripheral blood and tumor tissues in papillary thyroid carcinoma with and without Hashimoto's thyroiditis [J]. *Clinical & Translational Oncology*, 2015, 17(4): 274-280.

收稿日期:2019-09-06

修回日期:2019-09-30