

文章编号: 1004-0374(2011)04-0385-05

## 五羟色胺转运体的研究进展

范东芬, 奚耕思\*, 梁开丹, 张武会

(陕西师范大学生命科学学院, 动物生殖与发育实验室, 西安 710062)

**摘要:** 五羟色胺转运体是一种对五羟色胺 (5-HT, serotonin) 有高度亲和力的跨膜转运蛋白, 能够重新摄取细胞间隙内的 5-HT, 从而调节神经信号的转导。该文简述了五羟色胺转运体的生物学特性、分布以及与人类疾病的关系, 通过分析比较发现, 五羟色胺转运体的多态性与肠易激综合征、抑郁症、强迫症都有着密切的关系。

**关键词:** 五羟色胺; 五羟色胺转运体; 基因多态性; 抑郁症

**中图分类号:** R749.4; R73-36

**文献标识码:** A

### Serotonin transporter progress

FAN Dong-Fen, XI Geng-Si\*, LIANG Kai-Dan, ZHANG Wu-Hui

(College of Life Science, Shaanxi Normal University, Xi'an 710062, China)

**Abstract:** 5-Hydroxytryptamine transporter(SERT) is a kind of transmembrane transporter that has high affinity with 5-HT and can intake 5-HT in the intercellular space. Then SERT can regulate the transduction of neuronal signals. This paper illustrated the bionomics and distribution of SERT, and the relation to the diseases of human. Many investigation found that the polymorphism of the SERT may be related to irritable bowel syndrome, depression and obsessive compulsive disorder.

**Key words:** serotonin; serotonin transporter; gene polymorphism; depression

五羟色胺 (5-HT, serotonin) 是一种广泛分布在脊椎动物和无脊椎动物中高度保守的传导神经信号的化学物质, 存在于大脑和消化道中, 在各种调节过程中起着关键性作用, 包括情感、动机、认知、喂食、睡眠和伤害性感受等<sup>[1]</sup>。5-HT 在发挥生理作用后灭活, 以免产生中毒反应及 5-HT 受体的脱敏, 这个过程主要依靠 5-HT 转运体来完成。

五羟色胺转运体 (5-HT transporter, 5-HTT/serotonin transporter, SERT) 是一种对 5-HT 有高度亲和力的跨膜转运蛋白, 广泛存在于大脑边缘系统、胃肠道嗜铬细胞膜、肥大细胞和五羟色胺能神经突触前膜上<sup>[2]</sup>, 是神经末梢突触的组成成分, 位于神经末梢突触前膜。它从神经突触间隙中重新摄取五羟色胺进入突触前神经元, 直接影响突触间隙五羟色胺的浓度, 并间接反映五羟色胺能神经纤维末梢的数量<sup>[3]</sup>。五羟色胺转运体从突触间隙中移除五羟色胺而决定突触后受体介导信号

的量和作用持续时间, 从而在五羟色胺神经传递的微调中起关键作用。

### 1 五羟色胺转运体的生物学特性

五羟色胺转运体是一种约含 630 个氨基酸残基的蛋白质, 在不同种属及不同细胞的克隆中氨基酸残基数目略有差异。人和鼠的五羟色胺转运体的编码基因 (*SLC6A4*) 分别位于 7 号和 11 号染色体上<sup>[4,5]</sup>, 两者均由跨度约为 35 kb 的 14 个外显子组成, 有保守的外显子/内含子结构及相对较短的 5' 端非编码区和调节序列, 包含 12~13 个跨膜区, N 端及 C 端位于胞质中, 靠近 N 端处有 cAMP 依

收稿日期: 2010-09-29; 修回日期: 2010-10-21

基金项目: 陕西省农业攻关项目(2008K02-10)

\*通讯作者: E-mail: xigengsi@snnu.edu.cn; Tel: 13772429027

赖性蛋白激酶结合位点,在第三与第四跨膜区之间有一位于细胞外的环状部分,是N-连接的糖基化位点<sup>[6]</sup>,其主要作用为重摄取突触间隙中的5-HT,在数量、时间上对5-HT的神经传递进行精细调控,是SSRIs的作用靶点。

SERT基因存在三个多态性位点。(1)在第二内含子上有一可变数目串联重复区VNTRs(variable number tandem repeats),形成三个等位基因*S Tin2.9*、*S Tin2.10*、*S Tin2.12*,并可形成STin2.12/12、STin2.12/10、STin2.12/9、STin2.10/10和STin2.9/9共5种基因型,VNTR的功能尚不清楚<sup>[7,8]</sup>。(2)另一多态性位点5-HTTLPR(SERT gene-linked polymorphic region),由5'启动子区44 bp的插入/缺失形成长型(L)和短型(S)两种等位基因,从而产生L/L、L/S、S/S三种等位基因类型<sup>[9]</sup>;但5-HTTLPR调节SERT基因的转录,S型较L型转录效率低。(3)在5-HTT基因的3'端,1 947~2 509 bp处有一段非编码区存在一个单碱基突变,引起Pst I限制性片段长度多态性(5-HT3/UTRG/T)<sup>[10]</sup>。

SERT属于Na<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup>依赖性神经递质转运蛋白基因家族,包括单胺(NE、DA、5-HT)、抑制性氨基酸(gamma aminobutyric acid, GABA)转运蛋白。作为同一家族成员,这些转运蛋白具有很高的氨基酸序列同源性,SERT和DAT(DA transporter)及NET(norepinephrine transporter)和DAT之间的同源性分别为69%及80%。神经递质转运蛋白是细胞质膜蛋白,通过吸收胞外释放的神经递质从而阻止神经递质对细胞外受体的作用,它们是递质循环的第一步。这些质膜神经递质转运体利用Na<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup>、K<sup>+</sup>离子的跨膜梯度和内部的负电荷来运输神经递质<sup>[11,12]</sup>。

## 2 五羟色胺转运体的分布

SERT的mRNAs的分布情况与5-HT的阳性免疫反应神经细胞是一致的,这说明SERT主要位于五羟色胺神经细胞处。然而,除了神经细胞外,SERT同样也分布在各种类型的非神经细胞处,包括肺血管内皮细胞、心肌细胞、脉络纵上皮细胞等<sup>[13,14]</sup>。另外,早在1999年Mortensen等<sup>[15]</sup>利用RT-PCR技术在牛的胎盘组织、脑干、骨髓、肾、肺、心、肾上腺、肝、甲状旁腺、甲状腺、胰腺和小肠中检测到SERT的RNA的表达。Pavone等<sup>[16]</sup>通过RT-PCR、免疫组化和Western blotting首次在哺乳动物的生殖道中评估了SERT的表达。免疫组化显

示,SERT在前列腺和前庭腺的薄壁组织细胞中出现,表现为小的圆形颗粒,有时聚集成簇,分布在两种腺体的薄壁组织细胞的细胞质中,表明转运体在哺乳动物生殖道中功能活跃。他们证实牛生殖道中的SERT蛋白与哺乳动物已知的SERT在结构上相似,SERT可能是5-HT(无论是神经分泌细胞分泌的还是通过毛细血管转运的)的清理工具,尤其是SERT在清除腺体内神经内分泌细胞分泌的或通过毛细血管到达组织处的5-HT的过程中起作用。SERT在生殖道中是否还有其他的运输功能还有待确定。

## 3 五羟色胺转运体的药物药理学机制

单胺类转运体是可卡因、安非他命等滥用药物高亲和力的目标蛋白<sup>[17]</sup>,这些转运蛋白同样也是治疗药物,如安非他酮、利他林(哌甲酯)、丙咪嗪、氟西汀和舍曲林等作用的分子靶标,常被用来治疗神经和情绪障碍疾病,例如注意力缺陷多动症、轻微脑功能障碍、抑郁症等<sup>[18,19]</sup>。选择性五羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)包括氟西汀、舍曲林、帕罗西汀、西酞普兰等都是SERT的抑制剂,是近年来疗效良好的抗抑郁症药物。SERT除了是药物专门的靶标外,也同样受可卡因、苯异丙胺的影响。可卡因作为一个单一的SERT抑制剂同样也和去甲肾上腺素和多巴胺的转运蛋白NSS密切相关<sup>[20]</sup>。突触前膜上的SERT能够被SSRIs阻断,影响了5-HT的再摄取,从而提高突触间隙5-HT浓度,进而发挥治疗作用。

尽管已经有许多研究证明,五羟色胺转运体是可卡因的关键靶蛋白之一,但是可卡因具体结合位点在哪里,与什么样的残基结合还不清楚。Sumandeep等从烟草天蛾(*Manduca sexta*)的中央神经系统中克隆出SERT,这种转运体的氨基酸序列与人类和果蝇的同源性分别是53%和74%,但是与人类和果蝇相反的是*M. sexta*的转运蛋白不能被氟西汀和可卡因抑制。当在人的五羟色胺转运体(hSERT)中插入烟草天蛾五羟色胺转运体(MasSERT)的一个区域后,其可卡因的敏感性就降低了,于是确定出可卡因拮抗作用的区域是一个胞外域(148~152个氨基酸)。在人类和烟草天蛾五羟色胺转运体中构建了一系列的嵌合体,涉及N端互换包括跨膜区域(transmembrane domain, TMD)1和2<sup>[21]</sup>,同样,通过构建跨物种的嵌合体,如人和家鸡<sup>[22]</sup>、人类和果蝇<sup>[23]</sup>、人类和小鼠<sup>[24]</sup>等,也发

现了可卡因敏感的两个跨膜区域。研究结果显示, TMD1 和 TMD2 影响底物的运输, 通过改变转运体的构象来改变拮抗物的敏感度<sup>[21]</sup>。

从家蚕中克隆到了五羟色胺转运体 (bmSERT)。当在培养细胞中进行表达时, bmSERT 对可卡因的敏感度要比果蝇五羟色胺转运体 (dmSERT) 低 95%。利用 bmSERT 和 dmSERT 进行种突变扫描证实: 在家蚕 SERT 的第十二个跨膜区处有两个相邻的苏氨酸残基 (TT); 在果蝇的 SERT 和哺乳动物的单胺类转运体处是两个丝氨酸残基 (SS)。在 dmSERT 中, 用苏氨酸残基 TT 代替丝氨酸残基 SS 可以降低可卡因的敏感度; 同样, 把苏氨酸残基 TT 转换成丝氨酸残基 SS 时可以提高可卡因的敏感度<sup>[25]</sup>。另外, Howard 等通过区域划分构建不同的嵌合体和突变体, 也鉴定出了五羟色胺转运体可卡因敏感的两个残基。多巴胺转运体结合残基发生突变同样可以改变可卡因的结合力<sup>[26]</sup>。对于药物结合力的下降可以大体归结为转运体结构的改变, 同时药物亲和力的增加也很可能是由于特定的改变直接或间接地增加了药物和转运体之间的相互作用。

## 4 五羟色胺转运体与人类疾病

### 4.1 五羟色胺转运体与肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)

目前 IBS 分为以下几个亚型: (1)IBS 便秘型 (IBS-C); (2)IBS 腹泻型 (IBS-D); (3) 混合型 IBS (IBS-M); (4) 不确定型 IBS<sup>[27]</sup>。大量证据表明 SERT 与 IBS 关系密切, Ha 等<sup>[28]</sup>发现 IBS 与 5-HTTLPR 基因多态性有关, S/S 基因型在 IBS 患者的分布高于正常对照组, 而 L/L 基因型明显低于正常对照和 IBS 患者中的 L/S 基因型或 S/S 基因型。具有 L/L 基因型和 L 等位基因的人更易患 IBS-C, 而具有 S/S 基因型和 S 等位基因的人更易患 IBS-D, L/L 基因型可能是 IBS-D 的保护因素之一<sup>[29]</sup>。通过研究肠易激综合征三组病例发现, 5-HTTLPR SS 基因型与腹泻型紧密相关<sup>[30]</sup>。L/L 型人较易患 IBS-C, S/S 组和 S/L 组的替加色罗 (5-HT<sub>4</sub> 受体的激动剂) 疗效优于 L/L 组<sup>[31]</sup>。王邦茂等<sup>[32]</sup>认为 SERT 基因 VNTR STin2.12/10 基因型可能与 IBS 相关, 具有 L/L 基因型以及 12/12-L/L 基因型联合的人群可能更易患 IBS-C, L/S 基因型的人群易患 IBS-D 和 IBS-M。Pata 等<sup>[33]</sup>认为 S/S 基因型 SERT 低表达导致 5-HT 堆积使突触后 5-HT 受体下调与 C-IBS 的发生有关。推测 SERT 表达降低或缺失, 5-HT 灭活不足, 过多

的 5-HT 作用于受体可能与 IBS 发病机制有关<sup>[34,35]</sup>。

### 4.2 五羟色胺转运体与人类精神疾病

SERT 在五羟色胺能系统中的功能是运输五羟色胺到大脑、血液和外周器官的同源和异源受体, 如果 SERT 发生改变, 五羟色胺和五羟色胺受体的合成、清除以及功能将会受到很大的改变。这些改变对 SERT 抑制剂具有很重要的临床意义, 这些经典的药物包括 SRIs、SSRIs 和 SNRIs, 用来治疗神经精神病和许多其他的疾病, 也是血清素等娱乐性毒品作用的目标, 如兴奋剂 (迷魂药) 和可卡因等。人类 SERT 的编码基因为 *SLC6A4*, 许多试验已经证明如果 *SLC6A4* 发生变异, 那么它的表达功能和调节都将发生改变, 这些改变与大脑中 SERT 结合位点的密度、情绪刺激的脑成像反应、人格特质以及涉及中枢神经系统 (CNS)、心脏、肺和其他系统的多种疾病有关<sup>[36,37]</sup>。此外, 一些 *SLC6A4* 变种已被发现与药物治疗效应有关, 影响 SERT 和血清素系统药物的副作用, 特别是 SRIs 以及与 SERT 相关药物的治疗。人们特别感兴趣的是 SRIs 是治疗强迫症的唯一有疗效作用的药物, 并且不影响其他的三环类药物抗抑郁、抗焦虑剂对焦虑症的作用<sup>[38,39]</sup>。

人类 5-HTT 基因的转录活动由 5-HTT 基因启动子的 5-HTTLPR 多态性调控, 这种多态性的两种等位基因 (S 型和 L 型) 对转录活动的调控有差别, 即 5-HTTLPR 是具有功能差异的多态性。目前, 多数研究认为 S 型等位基因限制 5-HTT 基因启动子的转录活性, 导致 5-HTT 低表达<sup>[40]</sup>。在 5-HT 代谢途径中, S/S 或 L/S 基因型比 L/L 基因型释放入突触间隙的 5-HT 重摄取率要低。淋巴母细胞培育实验也证实, L/L 基因型细胞 5-HTT 的表达量明显多于 S/S 或 L/S 基因型<sup>[41]</sup>。因此, 在 5-HTT 基因多态性和抑郁症关系上, 更多的集中在 5-HTTLPR。在中国汉族人群中, 5-HTTLPR 多态性与抑郁症存在相关性。与正常人相比, 抑郁症患者 S/S 基因型分布、S 等位基因频率有较高趋势, 提示 S/S 基因型人群可能是抑郁症易患人群, S 等位基因是抑郁症的易感基因, L 等位基因可能是保护性基因<sup>[42]</sup>。在国外, 有关 5-HTTLPR 多态性与抑郁症的关联性研究都显示 S/S 基因型和 S 等位基因与抑郁症的发病有关<sup>[43,44]</sup>, 但是也有较多相反的研究结论。Mnirov 等<sup>[45]</sup>认为该多态性位点对于重型抑郁症不是重要的易患因子, 5-HTTLPR 多态性无论是与单相抑郁症或双相障碍的诊断, 还是与显性性状 (包

括阳性家族史、自杀未遂)及其抑郁症状无明显关系<sup>[46]</sup>。也有人认为 5-HTTLPR 多态性和抑郁症无明显的相关性<sup>[47]</sup>,不是重要的致病因子,或者仅提示该多态性对疾病的作用呈隐性,仅与疾病的易感性与疾病的发病可能有关<sup>[48]</sup>,而且 5-HTTLPR 多态性与自杀行为不相关<sup>[49]</sup>。

## 5 小结

随着研究的不断深入,5-HT 信号系统在胃肠道功能的生理及病理生理中的复杂作用正不断得到解析。事实上,由于 SERT 是转运 5-HT 的重要分子,与情绪、食欲、睡眠、记忆、学习等许多生理心理功能相关,有关 5-HT 信号系统研究更为深入的是在神经精神性疾病中,SERT 及 5-HT 表达改变可引起焦虑、抑郁、强迫症、恐惧症,甚至精神分裂症。了解单胺转运体的药物结合位点将会有助于抗成瘾药物的合理设计,研究结果证实在 SERT 中保守的丝氨酸残基影响着成瘾药物的高亲和力。临床上,慢传输性便秘、IBS、功能性腹胀等胃肠功能性疾病患者常伴有明显的情绪精神状态异常,而一些针对 SERT 的抗抑郁药、抗焦虑药也能有效缓解 IBS,这又从另一个侧面提示了 SERT 在胃肠道功能性疾病中扮演了重要角色。5-HTTLPR 与人类疾病的相关性需要我们进一步探索,相信对 5-HT、SERT、5-HT 受体亚型及其基因多态性的深入透彻研究,将有助于我们进一步认识抑郁症、强迫症、IBS 等胃肠道功能性疾病的发病机制,并为临床药物治疗提供重要依据。

### [参 考 文 献]

- [1] Serretti A, Calati R, Mandelli L, et al. Serotonin transporter gene variants and behavior: a comprehensive review. *Curr Drug Targets*, 2006, 7(12): 1659-69
- [2] Chen JX, Pan H, Rothman TP, et al. Guinea pig 5-HT transporter: cloning, expression, distribution, and function in intestinal sensory reception. *Am J Physiol: Gastrointest Liver Physiol*, 1998, 275(3): 433
- [3] Lesch KP, Bengel D, Heils A, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, 1996, 274(5292): 1527-31
- [4] Angel M, Esnuaud H, Grallma D. Pharmacological characterization of the cloned human 5-hydroxytryptamine transporter. *Biochem Pharmacol*, 1996, 51(9): 1145-51
- [5] Lesch KP, Gross J, Franzek E, et al. Primary structure of the serotonin transporter in unipolar depression and bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 1995, 37(4): 215-23
- [6] Blkaely RD, Besron HE, Fermeua RT, et al. Cloning and expression of a functional serotonin transporter from rat brain. *Nature*, 1991, 354(6348): 66-70
- [7] Lesch KP, Balling U, Gross J, et al. Organization of the human serotonin transporter gene. *J Neural Transm*, 1994, 95(2): 157-62
- [8] Lesch KP, Bengel D, Heils A, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*, 1996, 274(5292): 1527
- [9] Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, et al. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci*, 2005, 8(6): 828-34
- [10] Hong F, Wang S, Tsai SJ. Association study of serotonin transporter gene VNTR polymorphism and mood disorders, onset age and suicide attempts in a Chinese sample. *Neuropsychobiology*, 2003, 48: 5-9
- [11] Murphy DL, Lerner A, Rudnick G, et al. Serotonin transporter: gene, genetic disorders, and pharmacogenetics. *Mol Interv*, 2004, 4(2): 109
- [12] Ni W, Watts SW. 5-hydroxytryptamine in the cardiovascular system: focus on the serotonin transporter(SERT). *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2006, 33(7): 575-83
- [13] Pavone LM, Mithbaokar P, Mastellone V, et al. Fate map of serotonin transporter-expressing cells in developing mouse heart. *Genesis*, 2007, 45(11): 689-95
- [14] Pavone LM, Tafuri S, Mastellone V, et al. Expression of the serotonin transporter (SERT) in the choroid plexuses from buffalo brain. *Anat Rec*, 2007, 290(12): 1492-9
- [15] Mortensen OV, Kristensen AS, Rudnick G, et al. Molecular cloning, expression and characterization of a bovine serotonin transporter1. *Mol Brain Res*, 1999, 71(1): 120-6
- [16] Pavone LM, Tafuri S, Lo Muto R, et al. Expression of the serotonin transporter SERT in the genital tract of cattle. *Regul Pept*, 2009, 154 (1-3): 1-4
- [17] Han DD, Gu HH. Comparison of the monoamine transporters from human and mouse in their sensitivities to psychostimulant drugs. *BMC Pharmacol*, 2006, 6(1): 6
- [18] Seeman P, Madras BK. Anti-hyperactivity medication: methylphenidate and amphetamine. *Mol Psychiatry*, 1998, 3(5): 386-96
- [19] Smith BH, Pelham WE, Gnagy E, et al. Equivalent effects of stimulant treatment for attention-deficit hyperactivity disorder during childhood and adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1998, 37(3): 314
- [20] Gu H, Wall SC, Rudnick G. Stable expression of biogenic amine transporters reveals differences in inhibitor sensitivity, kinetics, and ion dependence. *J Biol Chem*, 1994, 269(10): 7124
- [21] Sandhu SK, Ross LS, Gill SS. A cocaine insensitive chimeric insect serotonin transporter reveals domains critical for cocaine interaction. *Eur J Biochem*, 2002, 269(16): 3934-44
- [22] Larsen MB, Elfving B, Wiborg O. The chicken serotonin transporter discriminates between serotonin-selective reuptake inhibitors. *J Biol Chem*, 2004, 279(40): 42147

- [23] Demchyshyn LL, Pristupa ZB, Sugamori KS, et al. Cloning, expression, and localization of a chloride-facilitated, cocaine-sensitive serotonin transporter from *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91(11): 5158
- [24] Pavone LM, Mithbaokar P, Mastellone V, et al. Expression of the serotonin transporter (SERT) gene during mouse development. *Vet Res Commun*, 2008, 32: 167-9
- [25] Gu HH, Wu X, Han DD. Conserved serine residues in serotonin transporter contribute to high-affinity cocaine binding. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 343(4): 1179-85
- [26] Wu X, Gu HH. Cocaine affinity decreased by mutations of aromatic residue phenylalanine 105 in the transmembrane domain 2 of dopamine transporter. *Mol Pharmacol*, 2003, 63(3): 653
- [27] Drossman DA, Dumitrascu DL. Rome III: new standard for functional gastrointestinal disorders. *J Gastrointest Liver Dis*, 2006, 15(3): 237
- [28] Ha TM, Cho DM, Park SW, et al. Evaluating associations between 5-HTTLPR polymorphism and Alzheimer's disease for Korean patients. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2005, 20(1): 314
- [29] 张晓敏, 林志辉. 5-羟色胺转运体基因多态性与肠易激综合征的相关性. *世界华人消化杂志*, 2006, 14(018): 1790-4
- [30] Las Van Kerkhoven R, Janse J. Meta-analysis: a functional polymorphism in the gene encoding for activity of the serotonin transporter protein is not associated with the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 26(7): 979-86
- [31] 谭慧珍, 谢军, 李瑜元, 等. 5-羟色胺转运体蛋白基因多态性与替加色罗治疗便秘型肠易激综合征疗效的关系. *广东医学*, 2006, 27(001): 84-5
- [32] 王邦茂, 王玉明, 张维铭, 等. 肠易激综合征患者5-羟色胺转运体的基因多态性. *中华内科杂志*, 2004, 43(006): 439-41
- [33] Pata C, Erdal ME, Dericci E, et al. Serotonin transporter gene polymorphism in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*, 2002, 97(7): 1780-4
- [34] 王静, 赖华梅, 诸琦, 等. 内脏高敏感大鼠肠道 5-羟色胺转运体的变化以及中药肠吉安治疗的研究. *胃肠病学*, 2008, 13(001): 18-21
- [35] 王静, 徐萍, 诸琦. 5-羟色胺转运体在肠易激综合征腹痛机制中的研究. *中华消化杂志*, 2010, 30(6): 398-401
- [36] Murphy DL, Lerner A, Rudnick G, et al. Serotonin transporter: gene, genetic disorders, and pharmacogenetics. *Mol Interv*, 2004, 4(2): 109
- [37] Murphy DL, Lesch KP. Targeting the murine serotonin transporter: insights into human neurobiology. *Nat Rev Neurosci*, 2008, 9(2): 85-96
- [38] Greist J, Jefferson JW, Kobak KA, et al. Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *Archiv Gen Psychiatry*, 1995, 52(1): 53
- [39] Pigott TA, Pato MT, Bernstein SE, et al. Controlled comparisons of clomipramine and fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder: behavioral and biological results. *Arch Gen Psychiatry*, 1990, 47(10): 926
- [40] 陈鹏宇, 胡泽卿. 5-羟色胺能系统在抑郁症中的研究进展. *神经疾病与精神卫生*, 2008, 8(004): 325-7
- [41] Brown GW, Harris TO. Depression and the serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism: a review and a hypothesis concerning gene-environment interaction. *J Affect Disord*, 2008, 111(1): 1-12
- [42] 宋亚静. 5-羟色胺转运体相关基因多态性与抑郁症及其药物疗效关联性研究进展. *中国城乡企业卫生*, 2008, (004): 53-4
- [43] Gutiérrez B, Pintor L, Gastó C, et al. Variability in the serotonin transporter gene and increased risk for major depression with melancholia. *Hum Genet*, 1998, 103(3): 319-22
- [44] Hauser J, Leszczyska A, Samochowiec J, et al. Association analysis of the insertion/deletion polymorphism in serotonin transporter gene in patients with affective disorder. *Eur Psychiatry*, 2003, 18(3): 129-32
- [45] Minov C, Baghai TC, Schüle C, et al. Serotonin-2A-receptor and-transporter polymorphisms: lack of association in patients with major depression. *Neurosci Lett*, 2001, 303(2): 119-22
- [46] Julien Mendlewicz IM, Daniel Souery J. Serotonin transporter 5HTTLPR polymorphism and affective disorders: no evidence of association in a large European multicenter study. *Eur J Human genet*, 2004, 12(5): 377-82
- [47] 杨杨, 高成阁, 于学文. 5-HTTLPR 多态性与抑郁症及其临床特征的相关性. *西安交通大学学报: 医学版*, 2007, 28(001): 18-20
- [48] Bellivier F, Henry C, Szöke A, et al. Serotonin transporter gene polymorphisms in patients with unipolar or bipolar depression. *Neurosci Lett*, 1998, 255(3): 143-6
- [49] Lin PY, Tsai G. Association between serotonin transporter gene promoter polymorphism and suicide: results of a meta-analysis. *Biol Psychiatry*, 2004, 55(10): 1023-30