神经病学

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001128

去甲肾上腺素转运体 T182C 基因多态性与抑郁症发病关联性的 Meta 分析

王含彦[1],刘　静[2],邓志霖[2],刘文芹[2]
（川北医学院 1. 基础医学院生物化学教研室;2. 影像系,南充　637000）

【摘　要】目的:采用 Meta 分析探讨去甲肾上腺素转运体(norepinephrine transporter,NET)T182C 基因多态性与抑郁症易感性之间的关系。**方法**:通过检索 PubMed、Embase、万方数据库、维普中文科技期刊数据库、中国知网(Chinese National Knowledge Infrastructure,CNKI)数据库,获取相关研究,提取有效数据后,采用 STATA 12.0 进行统计分析。评价指标采用比值比(odds ratio,OR)、95%可信区间(confidence interval,CI)与 P 值,计算 4 种不同遗传模型下 T182C 基因多态性与抑郁症发病风险的关联性。**结果**:共检索出 12 篇符合标准的文献进入 Meta 分析,包括病例组 3 056 例,对照组 2 861 例。在等位(OR=1.15,95%CI=1.04~1.28,P=0.009)、共显性(OR=1.41,95%CI=1.04~1.90,P=0.026)、隐性(OR=1.44,95%CI=1.13 ~1.85,P=0.004)3 种遗传模式下T182C 位点多态性与抑郁症易感性的关系具有统计学意义,且等位基因 C 或基因型 CC 增加抑郁症发病风险。亚组分析发现采用不同的评价量表是异质性的主要来源。**结论**:NET T182C 基因多态性与抑郁症的发生有关,等位基因 C 是导致抑郁症发生的一个潜在危险因素。

【关键词】去甲肾上腺素转运体;T182C;多态性;抑郁症;Meta 分析
【中图分类号】R749.4;R349.3　　**【文献标志码】**A　　**【收稿日期】**2016-03-25

作者介绍:王含彦,Email:377907149@qq.com,
研究方向:神经生物学。

基金项目:四川省教育厅项目基金资助项目(编号:09ZA040)。
优先出版:http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20170103.1604.008.html
(2017-01-03)

为 MCI 划界分,让经过矫正的 MES 量表更准确地服务于临床,早期发现 AD MCI 期的患者,从而科学有效地进行干预。

参 考 文 献

[1] Burns A,Iliffe S. Alzheimer's disease[J]. BMJ,2009,338:b158.
[2] Albert MS,DeKosky ST,Dickson D,et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease:recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement,2011,7(3):270-279.
[3] 田金洲,时　晶,张学凯,等. 2011 年美国阿尔茨海默病最新诊断标准解读[J].中国医学前沿杂志,2011,3(4):91-100.
[4] Folstein MF,Folstein SE,McHugh PR. Mini-mental state:a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician [J]. J Psychiatr Res,1975,12(3):189-198.
[5] Yu J,Li J,Huang X. The Beijing version of the Montreal Cognitive Assessment as a brief screening tool for mild cognitive impairment:a community-based study[J]. BMC Psychiatry,2012,12:156.
[6] Mitchell AJ. A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment[J]. J Psychiatr Res,2009,43 (4):411-431.
[7] Guo QH,Zhou B,Zhao QH,et al. Memory and executive screening (MES):a brief cognitive test for detecting mild cognitive impairment[J]. BMC Neurol,2012,12:119-127.
[8] 李先涛,赵倩华;郭起浩,等. 记忆与执行筛查量表在判断阿尔茨海默病严重度中的作用[J]. 中国临床神经科学,2013,21(5):548-553.
[9] 李　阳,李小凤,金　茜,等.蒙特利尔认知评估量表在重庆社区中老年人群中的应用研究[J].中国实用内科杂志,2015,35(6):515-518.
[10] 李　阳,李小凤. 4 种神经心理学量表在阿尔茨海默病早期诊断中的应用比较研究[J]. 重庆医科大学学报,2014,39(4):133-137.
[11] Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity[J]. J Intern Med,2004,256(3):183-194.
[12] Grundman M,Petersen RC,Ferris SH,et al. Mild cognitive impairment can be distinguished from Alzheimer disease and normal aging for clinical trials[J]. Arch Neurol,2004,61(1):59-66.
[13] Tombaugh TN,Mclntyre NJ. The mini-mental state examination: a comprehensive review[J]. J Am Geriatr Soc,1992,40(9):922-935.
[14] Terwee CB,Bot SD,de Boer MR,et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires[J]. J Clin Epidemiol,2007,60(1):34-42.

（责任编辑:冉明会）

Association between norepinephrine transporter T182C polymorphism and depression: a Meta-analysis

Wang Hanyan[1], *Liu Jing*[2], *Deng Zhilin*[2], *Liu Wenqin*[2]

(*1. Teaching and Research Section of Biochemistry, School of Basic Medical Sciences;*
2. Department of Imaging, North Sichuan Medical College)

【Abstract】***Objective***: To explore the association between norepinephrine transporter (NET) T182C polymorphism and depression by carrying out a meta-analysis based on published articles. ***Methods***: Databases including PubMed, Embase, WanFang (Chinese), CNKI and CQVIP were searched for literature about norepinephrine transporter T182C polymorphism and depression, and the data were analyzed by using STATA 12.0. *OR*, 95%*CI* and P value were employed as the evaluation index to assess the association between T182C polymorphism and risk of depression under four different genetic models. ***Results***: Twelve studies of 3 056 cases and 2 861 controls meeting the inclusion criteria were enrolled in the Meta-analysis that. Significant association was observed between NET T182C polymorphism and depression under allelotype model (*OR*=1.15, 95%*CI*=1.04 to 1.28, *P*=0.009), co-dominant model (*OR*=1.41, 95%*CI*=1.04 to 1.90, *P*=0.026), recessive model (*OR*=1.44, 95%*CI*=1.13 to 1.85, *P*=0.004); allele C or genotype CC increased the risk of depression. The sub-group analysis showed that employing the different evaluation scales for depression mainly resulted in the heterogeneity. ***Conclusion***: NET T182C polymorphism is related to the depression, and allele C may contribute to the risk of major depressive disorder.

【Key words】norepinephrine transporter; T182C; polymorphism; depression; Meta-analysis

抑郁症是精神科的常见疾病之一，其发病机制至今未明，但普遍认为遗传因素与抑郁症的发生发展密切相关。研究表明，去甲肾上腺素（norepinephrine，NE）主要参与觉醒、情感、意识、食欲、性欲等生理功能，在抑郁症的发病中可能起着重要作用。NE是通过NET的微调而发挥不同作用的：去甲肾上腺素转运体（norepinephrine transporter，NET）位于神经末梢突触前膜，能够重摄取突触间隙的NE进入突触前膜，终止NE对突触后膜NE受体的作用。因此，NET基因成为抑郁症研究的重点候选基因之一[1]，受到学者的广泛关注。

NET基因位于染色体16q12.2，长约45 kb，目前已知有14个位点存在突变。其中，T182C位点位于NET基因启动子区上游182 bp处，其突变可能影响NET基因启动子的转录活性。迄今为止，虽然关于T182C位点多态性与抑郁症相关性的研究较多，但研究结果并不一致。部分研究认为二者无关联性[2-4]，但大部分研究指出NET基因多态性与抑郁症的发生有关联[5-13]。迄今为止，已有2篇关于T182C位点多态性与抑郁症相关性的Meta分析[14-15]，但这2篇文献在进行合并效应量分析时，各研究之间存在较大异质性，可能影响其统计学效力；此外，其纳入的研究样本最晚截止于2013年3月，而近2年来已有多篇新的研究结果，所以存在一定局限性。因此，本文收集了更全面、更丰富的研究样本，并对各研究间异质性来源进行深入分析，对目前已发表的有关NET T182C基因多态性与重症抑郁症关联性的研究结果进行总结，以期增强统计学效力，为进一步认识抑郁症的发病机制提供遗传学证据。

1 资料与方法

1.1 资料来源与检索策略

以万方数据库、维普中文科技期刊数据库、CNKI、PubMed和Embase为文献数据库来源，检索已公开发表的，针对NET T182C基因多态性与抑郁症关联分析的所有研究。文献检索时间均为建库至2016年1月。中文检索词为去甲肾上腺素转运体、抑郁症、双相抑郁、单相抑郁、重症抑郁，英文检索词为NET、norepinephrine transpoter、depression、major depression disorder。检索中文和英文文献，根据摘要检索出与本题有关的文献并获取全文。

1.2 入选和排除标准

1.2.1 入选标准 ①已公开发表的中文或英文文献；②抑郁症诊断标准符合《美国精神障碍诊断与统计手册》第四版（DSM-IV）、汉密顿抑郁量表（Hamilton depression scale，HAMD）

评分大于 17 分或 SSRS；③原始文献研究类型为病例对照研究；④统计方法恰当，有或可计算合并 OR 值。

1.2.2 排除标准 ①原始文献研究对象非人类；②原始文献设计类型不是随机病例对照研究；③抑郁症诊断标准不明确或未提及；④原始文献研究内容不是关于 NET T182C 基因多态性的病例对照研究；⑤数据描述不完整、重复报道及实验群体相同的研究；⑥无法获取全文的文献。

1.3 统计分析

1.3.1 资料提取 由 2 名评价员独立提取资料，按照纳入和排除标准逐一进行筛选，而后交叉核对，如遇分歧通过讨论解决或由第 3 位研究者协助解决。对纳入的文章提取研究者的姓名、出版年份、种族、病例组和对照组的样本量、平均年龄、等位基因及基因型的分布情况、基因型确定方式、所选择的抑郁评估量表以及对照组是否符合哈迪温伯格平衡（Hardy-Weinberg equilibrium，HWE）等基本信息并制作表格。

1.3.2 Meta 分析 采用 STATA12.0 专用统计软件。应用卡方检验对各文献数据进行异质性检验，当 $P\leqslant 0.1$，表示存在异质性，采用 I^2 定量反映异质性程度，$I^2>50$ 时，认为存在显著异质性。根据异质性检验结果选用相应方法进行数据合并，若各研究结果无异质性或异质性较小，采用固定效应模型法进行数据合并，若结果异质性显著，则选择随机效应模型计算合并后 *OR* 值。假设 C 为突变基因，分别计算 4 种遗传模型下的 *OR* 及 95%*CI*，检验水准 $\alpha=0.05$。采用亚组分析结合 Galbrathi 作图法探寻异质性来源，敏感性分析评价Meta 分析结果的稳定性。通过漏斗图观察发表偏倚，并用 Egger's 或 Begg's 检验评价统计学意义。

2 结 果

2.1 文献检索结果

通过指定的文献检索策略进行检索后，共得到文献 130 篇（英文文献 103 篇，中文文献 27 篇）；通过阅读标题和文摘剔除不符合纳入标准的文献 113 篇，其中未涉及 NET T182C 基因多态性的研究 94 篇，动物实验、药物疗效研究、无对照组、综述与 Meta 分析等 19 篇，余下 17 篇，剔除无法获取全文的文献 2 篇，获取全文后再次筛选，剔除重复研究 1 篇及无法获取数据的文献 2 篇，最终余下 12 篇[2-13]研究（中文 4 篇，英文 8 篇）纳入 Meta 分析。具体检索流程如图 1 所示。

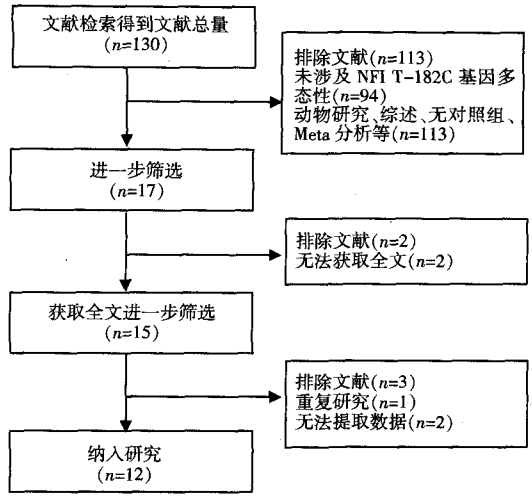


图 1 文献检索流程图

Fig.1 Flow chart of literature selection

2.2 纳入文献特征

最后 12 篇文献进入 Meta 分析（中文文献 4 篇，英文文献 8 篇），累计病例组 3 056 例，对照组 2 861 例。纳入的 12 篇研究病例组人群均为重症抑郁症患者，其中 11 篇研究基于东亚人群（包括中国、日本和韩国人群），1 篇研究基于欧洲人群（德国人群），纳入文献特征、病例组和对照组 T182C 等位基因及基因型分布见表 1。

表 1 纳入文献特征及病例组和对照组 T182C 等位基因及基因型分布

Tab.1 Characteristics of the studies included and genotype and allele of NET T182C polymorphisms

作者	发表年份	人群	平均年龄		病例组				对照组				HWE	等位基因检测方式	诊断量表
			病例组	对照组	*n*	TT	TC	CC	*n*	TT	TC	CC	检测		
Wang YF[5]	2015	China	30.90±9.76	29.49±10.63	388	173	172	43	388	202	160	26	0.449	PCR-测序	DSM-IV
Zill P[3]	2002	Germany	50.40±12.90	48.30±12.60	193	94	77	22	136	61	59	16	0.765	PCR-FRET	HAMD
Min WJ[9]	2009	Han	36.36±12.81	34.88±12.76	579	309	229	41	437	173	51	599	0.086	PCR-RFLP	HAMD & DSM-IV
Chang CC[2]	2007	Han	39.63±14.79	40.08±13.69	216	109	94	13	210	95	101	14	0.000	PCR-测序	HAMD & DSM-IV
Ryu SH[7]	2004	Korea	48.60±14.30	45.30±11.50	112	37	66	9	136	65	60	11	0.58	PCR-测序	DSM-IV
Inoue K[6]	2004	Japan	50.60±12.40	55.20±16.40	145	57	79	9	164	57	80	27	0.904	PCR-RFLP	DSM-IV
Xu Y[8]	2009	Han	34.10±12.60	29.08±10.87	442	192	196	47	393	193	167	26	0.205	PCR-测序	SSRS
Pan Y[13]	2015	Han	32.20±10.40	30.50±10.70	302	163	121	18	302	136	106	60	0.000	SNP	HAMD & DSM-IV
孙宁[10]	2007	Han	32.26±12.20	30.35±12.57	152	70	63	19	152	75	68	9	0.206	PCR-测序	HAMD
崔晓红[12]	2007	Han	32.16±10.41	30.45±10.71	281	130	117	34	281	143	113	25	0.693	PCR-测序	HAMD
孙俊伟[11]	2006	Han	32.17±11.99	30.56±12.68	154	71	64	19	154	75	70	9	0.158	PCR-测序	HAMD
罗有年[4]	2007	China	39.10±41.78	30.81±7.95	92	41	46	5	108	52	53	3	0.014	PCR-RFLP	HAMD

2.3 异质性分析

将纳入的 12 篇研究按 4 种遗传模型分别合并效应量 *OR*、I^2 与 *P* 值结果显示，在 T182C 位点的 4 种遗传模型下，各个研究间均有显著异质性，不适合直接合并效应量，因此进行亚组分析探索异质性来源。亚组分析结果见表 2。

表 2 各亚组 Meta 分析及异质性检验结果

Tab.2 The Meta-analysis and heterogeneity test based on subgroups

亚组	遗传模型	*OR*	95%*CI*	*P* 值	I^2 值
Asian	C vs. T	1.12	0.85~1.48	0.433	90.8
	CC vs. TT	1.07	0.65~1.75	0.799	82.0
	CC + TC vs. TT	1.05	0.89~1.25	0.532	56.2
	CC vs. TT + TC	1.29	0.62~2.68	0.498	92.5
DSM -IV	C vs. T	1.42	0.62~3.22	0.408	95.7
	CC vs. TT	1.00	0.33~2.98	0.994	83.7
	CC + TC vs. TT	1.27	0.85~1.89	0.248	64.4
	CC vs. TT + TC	1.10	0.13~9.33	0.933	97.4
HAMD	C vs. T	1.15	0.99~1.33	0.061	0.0
	CC vs. TT	1.55	1.09~2.19	0.015	0.0
	CC + TC vs. TT	1.10	0.91~1.33	0.345	0.0
	CC vs. TT + TC	1.53	1.10~2.14	0.012	0.0
HAMD & DSM -IV	C vs. T	0.77	0.64~0.94	0.011	37.6
	CC vs. TT	0.47	0.25~0.88	0.019	71.0
	CC + TC vs. TT	0.79	0.66~0.93	0.007	0.0
	CC vs. TT + TC	0.64	0.44~0.93	0.020	0.0
HWE +	C vs. T	1.20	0.89~1.62	0.236	91.1
	CC vs. TT	1.22	0.79~1.88	0.372	74.6
	CC + TC vs. TT	1.11	0.94~1.31	0.204	46.3
	CC vs. TT + TC	1.50	0.71~3.18	0.286	92.0
HWE -	C vs. T	0.83	0.58~1.18	0.302	66.8
	CC vs. TT	0.65	0.21~2.05	0.464	80.4
	CC + TC vs. TT	0.81	0.63~1.03	0.089	15.1
	CC vs. TT + TC	0.68	0.21~2.17	0.511	81.9

2.3.1 亚组分析 为了探索异质性来源，根据从纳入文献提取的信息差异，分别按照人群抑郁诊断标准是否符合 HWE 进行亚组分析。由于纳入的 12 篇研究中，欧洲人群仅有 1篇，因此仅对亚洲人群进行了亚组分析。人群亚组分析结果显示 4 种遗传模型均存在显著异质性，合并效应量 *OR* 无统计学意义。根据文献采用的抑郁诊断量表进行亚组分析，结果显示只有采用 HAMD 量表亚组在 4 种遗传模型下均不存在异质性（*P*=0.000），其中共显性基因型模型（CC vs. TT）和隐性基因型模型（CC vs. TT+TC）的 OR 值均大于 1，且具有统计学意义，说明在共显性和隐性遗传模式下，等位变异 C 与抑郁症的发病呈正相关，可能是抑郁症的易感因素。根据是否符合 HWE 进行分类亚组分析的结果显示，4 种遗传模式的合并效应 *OR* 均无统计学意义。在 HWE 亚组和非 HWE 亚组中的显性遗传模型异质性降低，其余遗传模式下仍存在高度异质性。综上所述，采用不同抑郁量表可能是导致研究间存在异质性的原因。

2.3.2 Galbrathi 图分析异质性来源 采用 Galbrathi 图分析异质性来源。结果（图 2）显示：在 C vs. T 模型、CC vs. TT 模型、CC+TC vs. TT 模型、CC vs. TC+TT 模型中，分别有 4 项[5-6,9,13]、5 项[5-6,8-9,13]、2 项[7,13]、4 项[5-6,9,13]研究分布在置信区间之外，推测可能是其异质性来源。排除上述研究后，重新合并效应量分析，结果显示 4 种模型异质性均明显降低（表 3），因此采用固定效应模型进行数据合并。

2.4 T182C 基因多态性与抑郁症易感性的 Meta 分析

将在 Galbrathi 分析中列于置信区间外的文献排除后重新合并效应量（表 3），结果显示在等位（C vs. T）、共显性（CC vs. TT）、隐性（CC vs. TT+TC）3 种遗传模式下，效应量 OR 均大于 1，且具有统计学意义，提示在以上遗传模式下，等位基因 C 或基因型 CC 增加抑郁症发病风险。显性基因模型（CC+TC vs. TT）差异无统计学意义。综上所述，在等位、共显性和隐性遗传模式下，T182C 基因多态性与抑郁症易感性存在显著关联，等位变异 C 增加抑郁症发病风险。Meta 分析森林图如图 3 所示。

2.5 敏感性分析与偏倚分析

采用逐个排除法对 T182C 位点在 4 种遗传模型下的 Meta分析结果进行了敏感性分析。将文献逐一排除后，剩余研究重新合并效应量，在 4 种遗传模式下，效应量 *OR* 均无实质性改变，提示 Meta 分析结果是稳定可靠的（图 4）。分别对 4 种遗传模型进行偏倚分析，Egger's 检验等位基因模型（C vs. T）*P*=0.790，共显性遗传模型（CC vs. TT）*P*=0.549，显性模型（CC+TC vs. TT）*P*=0.729，隐性遗传模型（CC vs. TC+TT）*P*=0.943；Begg's 检验等位基因模型（C vs. T）*P*=0.711，共显性遗传模型（CC vs. TT）*P* =0.548，显性模型（TC+CC vs. TT）*P*=0.858，隐性遗传模型（CC vs. TC+TT）*P*=0.902。Egger's和 Begg's 线性回归法结果显示各个遗传模型均无发表型偏倚。

表 3 T182C 基因多态性与抑郁症 Meta 分析结果

Tab.3 Meta-analysis results of the association between T182C polymorphism and depression

遗传模式	*OR*（95%*CI*）	*P* 值	*I*（%）	P_I^2 值	*z*
C vs. T	1.15（1.04~1.28）	0.009	9.7	0.355	0.382
CC vs. TT	1.41（1.04~1.90）	0.026	0.0	0.426	0.450
CC+TC vs. TT	1.05（0.94~1.17）	0.377	29.8	0.171	1.136
CC vs. TT+TC	1.44（1.13~1.85）	0.004	0.0	0.511	0.346

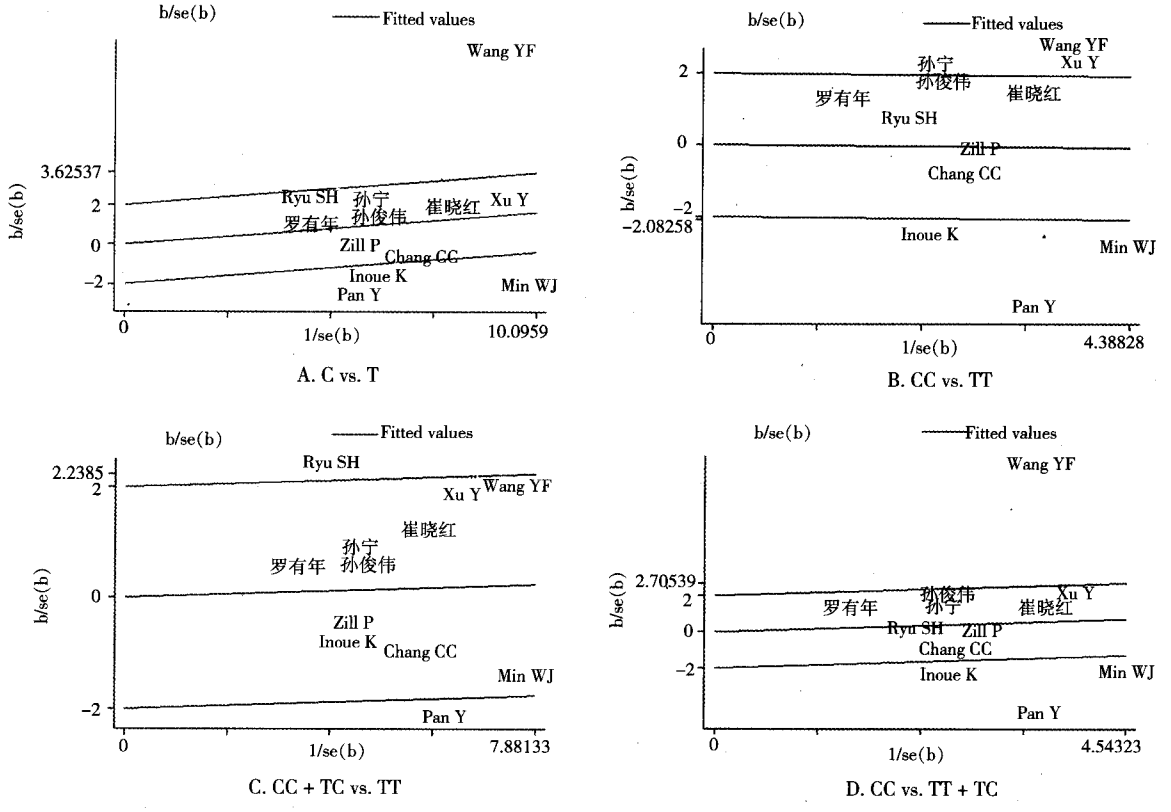


图 2　Galbrathi 星状图分析 4 种遗传模式的异质性来源

Fig.2　Analysis for the heterogeneous source under four genetic models by Galbrathi plot

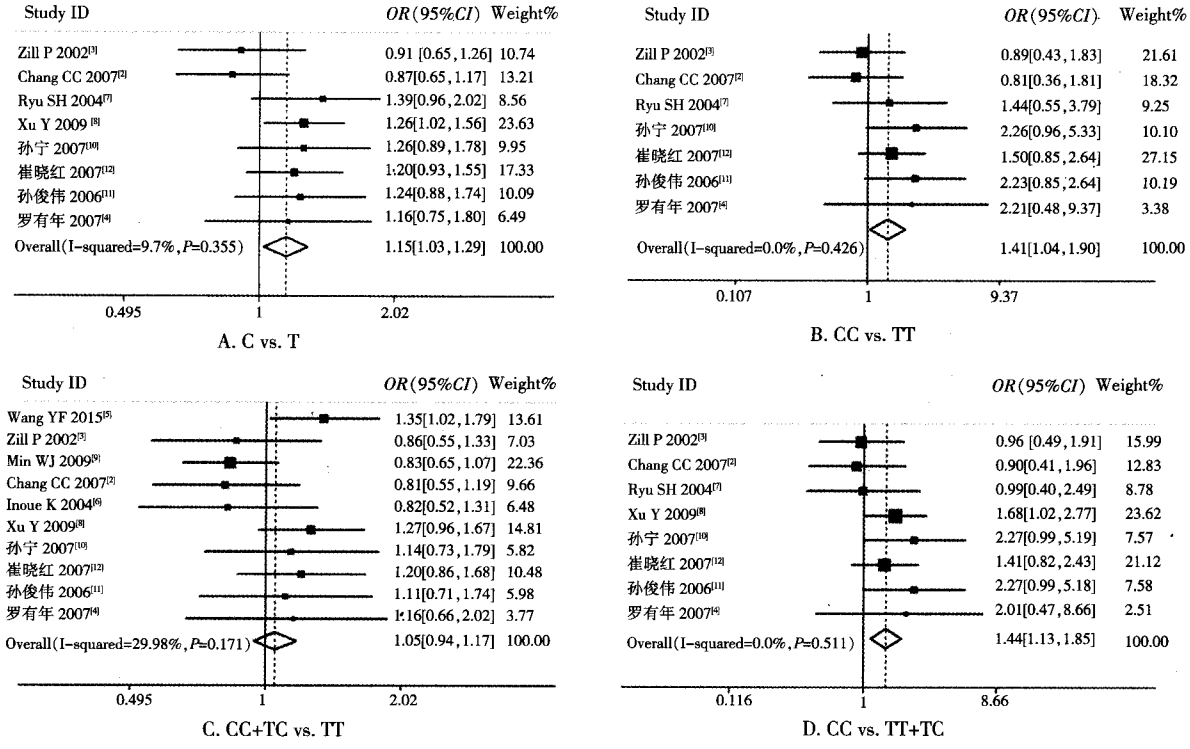


图 3　T182C 基因多态性与抑郁症的 Meta 分析森林图

Fig.3　Forest plot of the association between T182C polymorphism and depression

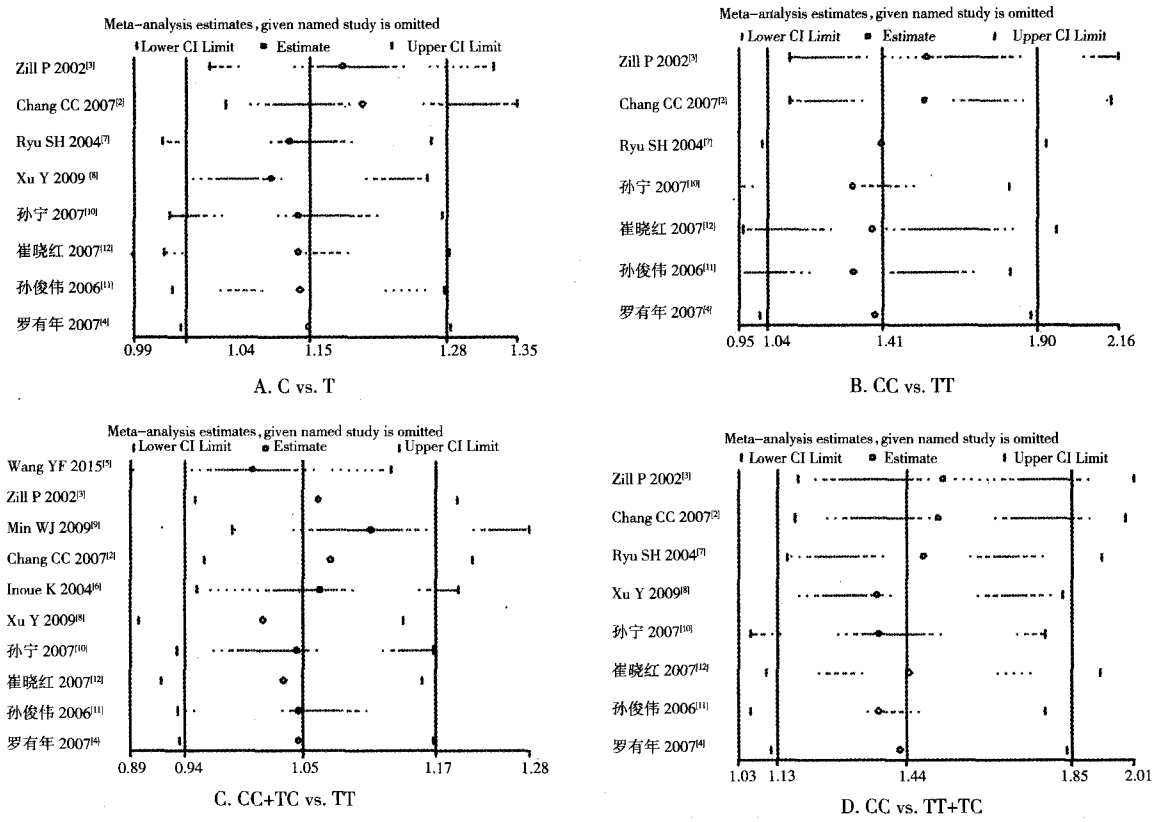


图 4　4 种遗传模型下敏感性分析

Fig.4　Sensitivity analysis of the association between T182C polymorphism and depression under four genetic models

3　讨　论

本文从 12 篇研究文献中，提取基因型、人群、研究方法、评估方式等多重信息，对 T182C 与抑郁症易感性进行了系统分析。第一次 Meta 分析结果表明，4 种遗传模型下 T182C 多态性与抑郁症相关，且提示等位基因 C 和基因型 CC 是抑郁症的危险基因，但各研究之间存在明显异质性。亚组分析显示，基于人群和是否符合 HWE 的亚组分析仍具有较大异质性，而 HAMD 量表亚组在 4 种遗传模式下均无异质性，因此笔者推测采用不同抑郁评估量表是导致异质性的原因。结合 Galbrathi 图分析显示 4 篇文献[5-6,9,13]在置信区间外，可能为异质性的来源。提取这 4 项研究原始信息发现，它们都采用了 DSV-IV 抑郁量表或 HAMD 和 DSV-IV 作为抑郁症诊断依据，由此进一步确定采用不同抑郁量表是异质性的主要来源。

T182C 基因多态性与抑郁症易感性的 Meta 分析显示在等位（C vs. T）、共显性（CC vs. TT）、隐性（CC vs. TT+TC）3 种遗传模式下，效应量 OR 均大于 1，且具有统计学意义，表明 T182 位点 T→C 突变会增加抑郁症发病风险，在上述 3 种遗传模式下等位变异 C 可能是该病的易感因素，这与 Zhao[14]和 Zhou[15]的研究结论不同，推测与以下两方面因素有关：第一，与纳入文献有关。前 2 篇研究收集的文献最晚至 2013 年 3 月，而本文纳入了此后更新的相关研究，数据更全面，更丰富。第二，与异质性分析有关。前两篇研究或未进行异质性分析，或仅对人群做亚组分析并且没有找到异质性来源。张天嵩等[16]认为异质性的存在会影响研究的合并效应及对 Meta 分析结果的解释，Meta 分析如果不能对研究间的异质性进行合理的解释和分析，也不采用一定的方法对其加以控制，结果就不可靠。本文发现诊断量表是导致异质性的因素，并在异质性显著降低的前提下讨论合并效应量 *OR*，结论更加合理稳定。

本次 Meta 分析存在一定局限性。第一，纳入的 12 篇研究中，9 篇基于中国人群，1 篇基于韩国人群，1 篇基于日本人群，仅有 1 篇基于欧洲人群，因此，本研究在人群和地域上具有局限性。第二，检索的

文献全为已发表的文献，尚未发表的文献未纳入。第三，由于大部分研究未涉及抑郁症患者中男性和女性患者的比较，故未将性别纳入研究。第四，抑郁障碍是一类“与人格和社会心理因素密切相关的遗传效应较高的多因子复杂疾病”[17]，抑郁症的发病受到内外环境多因素影响，遗传因素对其发生只有40%~70%的作用[18]，本研究仅仅涉及抑郁症与遗传的关系，而未讨论内外环境因素的影响。第五，有学者认为，抑郁症的发病可能受多个致病基因控制[19]，单个基因的作用较小，样本量较小的研究检验效能相对较低，本文仅关注了 T182C 位点与抑郁症的关系，没有关注其他位点的交互关系，给结果造成了一定偏倚。尽管本研究存在局限，但纳入的病例对照研究文献质量较高，且不存在明显发表偏倚，能较客观反映 NET 基因多态性位点 T182C 与抑郁症的关系。

综上所述，整项研究结果表明：T182C 基因多态性与抑郁症的发生之间存在关联，并且等位基因 C 和基因型 CC 可能会增加抑郁症的发病风险。但是由于抑郁症的发病是与多种基因和社会因素交互作用的结果，而本研究纳入的文献数和样本量有限，因此，在今后的分析中还应考虑多位点的联合分析，同时亟待大样本、设计精密的队列研究加以验证。

参 考 文 献

[1] 王彦芳，徐 勇，孙 宁，等.去甲肾上腺素转运体 T182C 与重性抑郁障碍在控制社会心理因素后的关联[J]. 中国行为医学科学，2008，17(6)：514-516.

[2] Chang CC，Lu RB，Chen CL，et al. Lack of association between the norepinephrine transporter gene and major depression in a Han Chinese population[J]. Journal of Psychiatry and Neuroscience，2007，32(2)：121-128.

[3] Zill P，Engel R，Baghai TC，et al. Identification of a naturally occurring polymorphism in the promoter region of the norepinephrine transporter and analysis in major depression[J]. Neuropsychopharmacology，2002，26(4)：489-493.

[4] 罗有年，胡文生，付 燕，等. 去甲肾上腺素转运蛋白基因多态性与重性抑郁症的关联研究[J]. 中国行为医学科学，2007，16(12)：1086-1087.

[5] Wang YF，Sun N，Li SP，et al. A genetic susceptibility mechanism for major depression：combinations of polymorphisms defined the risk of major depression and subpopulations[J]. Medicine (Baltimore)，2015，94(23)：e778.

[6] Inoue K，Itoh K，Yoshida K，et al. Positive association between T182C polymorphism in the norepinephrine transporter gene and susceptibility to major depressive disorder in a Japanese population[J]. Neuropsychobiology，2004，50：301-304.

[7] Ryu SH，Lee SH，Lee HJ，et al. Association between norepinephrine transporter gene polymorphism and major depression[J]. Neuropsychobiology，2004，49：174-177.

[8] Xu Y，Li F，Huang X，et al. The norepinephrine transporter gene modulates the relationship between urban/rural residency and major depressive disorder in a Chinese population[J]. Psychiatry Research，2009，168：213-217.

[9] Min WJ，Li T，Ma X，et al. Monoamine transporter gene polymorphisms affect susceptibility to depression and predict antidepressant response[J]. Psychopharmacology (Berl)，2009，205：409-417.

[10] 孙 宁，徐 勇，孙俊伟，等. 去甲肾上腺素转运体基因与中国汉族人群重性抑郁症关联分析[J]. 中国神经精神疾病杂志，2007，33(7)：416-419.

[11] 孙俊伟.控制社会心理学因素下 NET 基因 T182C 和 G1287A 与MD 的关联性研究[D]. 太原：山西医科大学，2006.

[12] 崔晓红. NET 基因、社会心理因素及其交互作用与重性抑郁症的关联研究[D]. 太原：山西医科大学，2007.

[13] Pan Y，Cheng Q，Shan MS，et al. Association between polymorphism of the norepinephrine transporter gene rs2242446 and rs5669 loci and depression disorders[J]. Int J Clin Exp Med，2015，8(10)：18837-18842.

[14] Zhao XF，Huang YL，Ma Hui，et al. Association between major depressive disorder and the norepinephrine transporter polymorphisms T182C and G1287A：A meta-analysis[J]. Journal of Affective Disorders，2013，150(1)：23-28.

[15] Zhou YY，Su H，Song J，et al. Association between norepinephrine transporter T182C polymorphism and major depressive disorder：A meta-analysis[J].Neurosci Lett，2014，561：64-68.

[16] 张天嵩，钟文昭，李 博. 实用循证医学方法学[M].2 版.长沙：中南大学出版社，2014：238-239.

[17] 王艳琼，徐 勇，李忻蓉，等. 汉族健康人群和重性抑郁患者去甲肾上腺素转运体 G1287A 基因与人格特征的关联[J]. 中国行为医学科学，2006，15(9)：771-773.

[18] Kendler KS，Prescott CA. A population-based twin study of lifetime major depression in men and women[J]. Arch Gen Psychiatry，1999，56：39-44.

[19] 刘晓华，徐一峰，江开达，等. 首发抑郁症遗传效应及方式的初步研究[J]. 中华精神科杂志，2005，38(1)：7-10.

（责任编辑：张辉洁）