

载脂蛋白 E 基因多态性对抑郁症易感性及疗效的影响

张 骏¹, 沈鑫华², 钱敏才², 孙菊水², 钟 华², 杨剑虹², 林 敏², 李 良²

¹浙江省海宁市第四人民医院精神科, 浙江海宁 314411

²浙江省湖州市第三人民医院精神科, 浙江湖州 313000

通信作者: 沈鑫华 电话: 0572-2290505, 传真: 0572-2031542, 电子邮件: shenxinhuasun@sina.com

摘要: 目的 评估载脂蛋白 E (APOE) 基因多态性对抑郁症易感性及疗效的影响。方法 将符合 DSM-IV 和 CCMD-3 诊断标准的汉族 275 例抑郁症患者随机分入文拉法辛组 ($n = 136$) 和帕罗西汀组 ($n = 139$), 并以 202 名健康人为正常对照组。抑郁症患者组临床疗效指标采用汉密尔顿抑郁量表 (HAMD17 项), 在基线及治疗后 1、2、4 及 6 周评定。按 HAMD 总分及减分率来衡量疗效, 总分 ≤ 7 分为痊愈, 减分率 $\geq 50\%$ 为有效, $< 50\%$ 为无效。采用聚合酶链反应-限制性片段长度的多态性分析技术完成 275 例抑郁症患者和 202 例正常人基因多态性的测定。结果 文拉法辛组痊愈 72 例 (52.9%), 有效 36 例 (26.5%), 无效 28 例 (20.6%); 帕罗西汀组痊愈 59 例 (42.4%), 有效 44 例 (31.7%), 无效 36 例 (25.9%); 两组间的疗效差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。文拉法辛组 6 周末达痊愈者和非痊愈者、痊愈者和正常人 APOE $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ 基因多态性的基因型和等位基因频率分布差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但非痊愈者和正常人等位基因频率间差异有统计学意义 ($P = 0.02$)。帕罗西汀组 6 周末达痊愈者和非痊愈者、痊愈者和正常人 APOE $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ 基因多态性的基因型和等位基因频率分布差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 但非痊愈者和正常人等位基因频率间差异有统计学意义 ($P = 0.04$), 将 $\epsilon 2/\epsilon 3$ 合为一组, $\epsilon 4$ 为一组, 仍发现与正常人间差异有统计学意义 ($P = 0.014$)。结论 APOE 基因型可能在抑郁症的发生中不起重要作用, 文拉法辛和帕罗西汀的 6 周疗效相似, APOE ($\epsilon 2 + \epsilon 3$) 等位基因可能是帕罗西汀疗效不佳的指标。

关键词: 抑郁症; APOE 基因; 易感性; 文拉法辛; 帕罗西汀; 疗效

中图分类号: R749.4⁺1; R394.3 文献标志码: A 文章编号: 1000-503X(2012)06-0595-06

DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2012.06.011

Effects of Apolipoprotein E Genetic Polymorphism on Susceptibility of Depression and Efficacy of Antidepressants

ZHANG Jun¹, SHEN Xin-hua², QIAN Min-cai², SUN Ju-shui², ZHONG Hua²,
YANG Jian-hong², LIN Min², LI Liang²

¹Department of Psychiatry, the Forth People's Hospital of Haining, Haining, Zhejiang 314411, China

²Department of Psychiatry, the Third People's Hospital of Huzhou, Huzhou, Zhejiang 313000, China

Corresponding author: SHEN Xin-hua Tel: 0572-2290505, Fax: 0572-2031542, E-mail: shenxinhuasun@sina.com

ABSTRACT: Objective To assess the effects of apolipoprotein E (APOE) polymorphism on the susceptibility of depression and the efficacy of antidepressants. **Methods** A total of 275 patients with depression, who met the diagnostic criteria of both CCMD-3 and DSM-IV, were randomly assigned into venlafaxine group ($n = 136$) and paroxetine group ($n = 139$). Another 202 healthy subjects were enrolled as the control group.

Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD) -17 was adopted as the primary rating instrument to evaluate the severity of depression on the baseline and the end of the 1st, 2nd, 4th, 6th week after treatment, respectively. HAMD scores ≤ 7 was defined as remission, and the reduction of HAMD scores $\geq 50\%$ was defined as response while $< 50\%$ was defined as invalid. PCR-restriction fragment length polymorphisms (PCR-RFLP) was applied to detect the genetic polymorphism of the APOE in the case groups and control group. **Results** In the venlafaxine group, the remission rate was 52.9% ($n = 72$), the response rate was 26.5% ($n = 36$), and the invalid rate was 20.6% ($n = 28$), whereas the corresponding data in the paroxetine group were 42.4% ($n = 59$), 31.7% ($n = 44$), and 25.9% ($n = 36$), respectively. There were no significant differences in the efficacy between the two groups ($P > 0.05$). In the venlafaxine group, there were no significant differences in the genotypes and the allele distribution frequency of APOE $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ between the remitters, nonremitters, and healthy controls at the end of the 6th week ($P > 0.05$), but there were significant differences in the allele distribution frequency between the nonremitters and healthy controls ($P = 0.02$). In paroxetine group, there were no significant differences in the genotypes and the allele distribution frequency of APOE $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ among the remitters, nonremitters and healthy controls at the end of the 6th week ($P > 0.05$), but there were significant differences in the allele distribution frequency between the nonremitters and healthy controls ($P = 0.04$); in addition, there were also significant differences in $\epsilon 2/\epsilon 3$ and $\epsilon 4$ allele between the two groups ($P = 0.014$). **Conclusions**

The APOE gene may not play a major role in the pathogenesis of major depression. The efficacy of venlafaxine is same as paroxetine after treatment for six weeks. The APOE ($\epsilon 2 + \epsilon 3$) allele may be an indicator of the bad efficacy of paroxetine treatment.

Key words: depression; APOE gene; susceptibility; venlafaxine; paroxetine; efficacy

Acta Acad Med Sin, 2012, 34(6):595-600

抑郁症是常见病、多发病,在美国的年患病率为 6.6%,终身患病率为 16.2%^[1],我国四省流行病学调查结果显示抑郁症的月患病率为 6%^[2]。抑郁症病因不明,可能的相关因素很多,遗传是其中的一个因素且有较多候选基因^[3-4]。治疗则主要为应用抗抑郁药物,但总体疗效不尽如人意,一般认为 8 周治疗的有效率约为 67%,无效 33% 左右^[5]。与抑郁症疗效可能相关的基因也很多^[6-8],自 1996 年 Ramachandran 等^[9]发现载脂蛋白 E (apolipoprotein E, APOE) $\epsilon 3/\epsilon 4$ 基因型可能与抑郁症状有关后,许多学者开展了抑郁症与 APOE 基因相关性研究,但也有研究认为 APOE 基因多态性和抑郁症无关联^[10-11],且鲜见与疗效相关的研究。本研究选择 APOE $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ 为目标研究基因,采用文拉法辛或帕罗西汀抗抑郁治疗,观察了抑郁症患者 APOE $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ 基因多态性的基因型和等位基因频率分布与正常人之间的差异及文拉法辛和帕罗西汀疗效的差异,评估了两者之间的关联性。

对象和方法

对象及分组 2007 年 4 月至 2010 年 4 月在湖州

市第三人民医院神经症与心身疾病科就诊的患者 275 例,列入研究组。入组标准:(1)符合中国精神障碍分类与诊断标准(第 3 版)(CCMD-3)和美国精神障碍诊断统计手册(第 4 版)(DSM-IV)抑郁发作的诊断标准;(2)基线汉密尔顿抑郁量表(HAMD)17 项评分 ≥ 17 分;(3)年龄 15~80 岁,性别不限;(4)湖州市第三人民医院伦理委员会同意并签署书面知情同意书。排除标准:(1)入组前 2 个月系统服用其他影响精神活动的药物,或任何抗抑郁药物,或接受过电休克治疗或正在接受系统的心理治疗;(2)妊娠或哺乳期妇女;(3)已知对药物过敏者;(4)有严重自杀倾向;(5)实验室及辅助检查有明显异常者。按随机数字表法分为两组,其中文拉法辛组 136 例,失访 2 例,转躁 3 例;帕罗西汀组 139 例,失访 2 例,转躁 1 例。两组患者在性别($P = 0.76$)、年龄($P = 0.93$)、职业($P = 0.54$)、婚姻状况($P = 0.79$)、文化程度($P = 0.13$)、起病年龄($P = 0.94$)、起病形式($P = 0.97$)、总病程($P = 0.30$)、本次病程($P = 0.34$)和家族史($P = 0.24$)等方面差异无统计学意义。

对照组为同期本院工作人员和参加健康体检者

202 人, 其中, 男 51 人, 女 151 人, 平均年龄 (47.3 ± 13.1) 岁 (16~75 岁)。入组标准: (1) 无躯体疾病及精神障碍、物质滥用等; (2) $HAMD_{17} < 7$; (3) 年龄、性别与研究组匹配。

给药方法 文拉法辛组服文拉法辛缓释剂 (怡诺思, 美国惠氏制药公司), 可变剂量 75~225 mg/d, 6 周末平均剂量 (171.07 ± 40.40) mg/d。帕罗西汀组服帕罗西汀 (赛乐特, 中美天津史克制药有限公司), 可变剂量 10~50 mg/d, 6 周末平均剂量 (33.01 ± 10.21) mg/d。疗程均为 6 周。不合用其他抗抑郁剂和抗精神病药。失眠者可短期合用唑吡坦。

疗效评定 疗效指标采用汉密尔顿抑郁量表 (HAMD17 项), 在基线及治疗后 1、2、4 及 6 周评定。按 HAMD 总分及减分率来衡量疗效, 总分 ≤ 7 分为痊愈, 减分率 $\geq 50\%$ 为有效, $< 50\%$ 为无效。

实验室检测 研究组在基线时抽血 5 ml, 乙二胺四乙酸二钾抗凝。1000 g 离心 30 min, 取血浆置 -70°C 条件保存。对照组在入组时同样方法采样。

基因多态性检测: 采用聚合酶链反应-限制性片段长度的多态性 (polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP) 方法检测患者及健康正常对照组 APOE $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ 各突变点基因多态性。DNA 纯化提取试剂盒 (Genra, Minnesota, USA) 提取外周血白细胞 DNA, -80°C 保存。APOE $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ 引物合成参见 Wenham 等^[12] 的方法, 并经与 Gene Bank 上基因序列核对无误, 由上海英俊生物技术有限公司合成。引物稀释终浓度: 20 pmol/L。

APOE $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ 引物序列: Forward primer: 5'-TCCAA-GGAGCTGCAGCGCGCA-3'; Reverse primer: 5'-AC-AGAATTCGCCCGGCCTGGTACTACTGCCA-3'。PCR 反应体积 25 μl , Taq DNA 聚合酶 (5 U/ μL), 94°C 预变性 5 min; 94°C 变性 30 s, 65°C 退火 30 s, 70°C 延伸 90 s, 共 40 个循环; 72°C 延伸 10 min。结束反应后 PCR 产物用 1.5% 琼脂糖电泳观察扩增效果。

统计学处理 所有入组病例均纳入疗效的意向治疗分析, 脱落等导致的缺失数据采用末次观测结转法补充。基因频率采用基因计数法, 等位基因频率按如下公式计算: 等位基因频率 = $[(2 \times \text{纯合子} + \text{杂合子}) \div (2 \times \text{受检总人数})] \times 100\%$ 。基因型比较采用 χ^2 检验, 吻合度检验确定是否符合遗传平衡定律 (Hardy-Weinberg equilibrium, HWE), 采用 H-W 软件完成。采用 SPSS 13.0 统计软件包进行统计处理, 计数资料用 F 检验, 计量资料用 χ^2 检验, 疗效比较用 Ridit 分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

文拉法辛组和帕罗西汀组疗效比较 两组在 1、2、4、6 周末较基线 HAMD 的减分值和减分率差异无统计学意义 (P 均 > 0.05) (表 1)。6 周末文拉法辛组痊愈 72 例 (52.9%), 有效 36 例 (26.5%), 无效 28 例 (20.6%); 帕罗西汀组痊愈 59 例 (42.4%), 有效 44 例 (31.7%), 无效 36 例 (25.9%), 两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 文拉法辛组和帕罗西汀组 HAMD 减分的比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of HAMD score reduction between venlafaxine group and paroxetine group (points, $\bar{x} \pm s$)

分组 Group	基线 HAMD Baseline HAMD	1 周末 1 weekend			2 周末 2 weekend		
		HAMD	减分率 Reduction rate	减分值 Minus score	HAMD	减分率 Reduction rate	减分值 Minus score
文拉法辛 Venlafaxine ($n = 136$)	23.98 ± 3.53	19.54 ± 3.79	18.42 ± 11.28	4.44 ± 2.81	15.83 ± 4.54	33.86 ± 17.15	8.15 ± 4.35
帕罗西汀 Paroxetine ($n = 139$)	23.85 ± 3.98	19.86 ± 4.47	16.90 ± 11.37	3.99 ± 2.81	16.50 ± 5.28	31.30 ± 16.29	7.35 ± 4.01
t	0.284	-0.638	1.111	1.323	-1.144	1.267	1.604
P	0.777	0.524	0.267	0.187	0.254	0.206	0.110
分组 Group	HAMD	4 周末 4 weekend			6 周末 6 weekend		
		减分率 Reduction rate	减分值 Minus score	HAMD	减分率 Reduction rate	减分值 Minus score	
文拉法辛 Venlafaxine ($n = 136$)	10.96 ± 5.77	53.82 ± 24.40	13.01 ± 6.30	8.26 ± 5.93	64.87 ± 25.75	15.71 ± 6.84	
帕罗西汀 Paroxetine ($n = 139$)	12.02 ± 6.35	50.16 ± 23.38	11.83 ± 5.81	9.60 ± 6.53	60.71 ± 24.49	14.25 ± 5.86	
t	-1.446	1.271	1.626	-1.770	1.373	1.900	
P	0.149	0.205	0.105	0.078	0.171	0.059	

治疗组痊愈、非痊愈患者基因型及等位基因频率分布 文拉法辛组内非痊愈患者和正常人间差异有统计学意义 ($P=0.02$); 帕罗西汀治疗非痊愈患者和正常人间差异也有统计学意义 ($P=0.04$) (表2)。将帕罗西汀治疗组非痊愈患者和正常对照组 APOE $\epsilon 2/\epsilon 3$ 合为一组, 和 $\epsilon 4$ 比较, 差异仍有统计学意义 ($P=0.014$) (表3)。

讨 论

APOE 基因共有 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 和 $\epsilon 4$ 3 个等位基因, 并由此产生 APOE $\epsilon 2/2$ 、 $\epsilon 3/3$ 、 $\epsilon 4/4$ 3 种纯合子型和 APOE $\epsilon 2/3$ 、 $\epsilon 2/4$ 、 $\epsilon 3/4$ 3 种杂合子型等 6 种基因型。 $\epsilon 3$ 、APOE $\epsilon 3/3$ 分别是最常见的等位基因和基因型, 但不同人种和地域 APOE 等位基因频率和基

因型频率分布可能有差异。研究显示, $\epsilon 2$ 等位基因是保护性等位基因^[13], $\epsilon 4$ 是晚发性抑郁的危险因素^[14], 因此, 本研究将 $\epsilon 2/\epsilon 3$ 合为一组, $\epsilon 4$ 为一组。结果显示, 正常人群 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 、 $\epsilon 4$ 频率分别为 12.1%、71.8% 和 16.1%, 与王晔等^[15]的结果相近。

Chou 等^[16]研究发现, 孤独作为社会应激导致抑郁症状, APOE $\epsilon 2$ 等位基因可降低易感性。Yen 等^[17-18]发现, 台湾人 APOE $\epsilon 4$ 等位基因和晚发性抑郁症相关联。Rigaud 等^[14]研究显示, EOD 患者 $\epsilon 4$ 等位基因频率与正常对照组之间无差异, 而晚发性抑郁症患者组 $\epsilon 4$ 等位基因频率则明显高于对照组, 从而认为 $\epsilon 4$ 等位基因是晚发性抑郁症的危险因素。García-Peña 等^[19]研究认为老年人中 APOE 等位基因、基因型抑郁症和正常人相似, APOE $\epsilon 4$ 等位基因携带者较 APOE $\epsilon 3$ 有更多的思维和注意缺陷。袁勇贵

表 2 治疗组痊愈、非痊愈患者基因型及等位基因频率分布和正常对照组的比较

Table 2 Comparison of genotype and allele frequency distribution among remitters, nonremitters, and healthy controls

分组 Group	n	等位基因频率 Allele frequency (%)			P	基因型频率 Genotype frequency (%)						P
		$\epsilon 2$	$\epsilon 3$	$\epsilon 4$		$\epsilon 2/2$	$\epsilon 2/3$	$\epsilon 2/4$	$\epsilon 3/3$	$\epsilon 3/4$	$\epsilon 4/4$	
患者组 Patient group	279	80(14.3)	396(71.0)	82(14.7)	0.56	4(1.4)	48(17.2)	24(8.6)	147(52.7)	54(19.4)	2(0.7)	0.88
对照组 Control group	202	49(12.1)	290(71.8)	65(16.1)		2(1.0)	30(14.9)	15(7.4)	108(53.3)	44(21.8)	3(1.5)	
文拉法辛组 Venlafaxine group												
痊愈组 Recovery group	72	18(12.5)	97(67.4)	29(20.1)	0.22 ^a	1(1.4)	10(13.9)	6(8.3)	33(45.8)	21(29.2)	1(1.4)	0.71 ^a
非痊愈组 Non recovery group	64	25(15.9)	75(58.6)	28(21.9)	0.02 ^b	2(3.1)	12(18.8)	9(14.1)	23(35.9)	17(26.6)	1(1.6)	0.17 ^b
对照组 Control group	202	49(12.1)	290(71.8)	65(16.1)	0.52 ^c	2(1.0)	30(14.9)	15(7.4)	108(53.3)	44(21.8)	3(1.5)	0.85 ^c
帕罗西汀组 Paroxetine group												
痊愈组 Recovery group	59	16(13.6)	90(76.3)	12(10.2)	0.75 ^a	0(0)	11(18.6)	5(8.5)	36(61.0)	7(11.9)	0(0)	0.87 ^a
非痊愈组 Non recovery group	80	19(11.9)	128(80.0)	13(8.1)	0.04 ^b	0(0)	15(18.8)	4(5.0)	52(65.0)	9(11.3)	0(0)	0.17 ^b
对照组 Control group	202	49(12.1)	290(71.8)	65(16.1)	0.28 ^c	2(1.0)	30(14.9)	15(7.4)	108(53.3)	44(21.8)	3(1.5)	0.45 ^c

^a: 痊愈比非痊愈; ^b: 非痊愈比对照; ^c: 痊愈比对照

^a: remitters compared with nonremitters; ^b: nonremitters compared with controls; ^c: remitters compared with controls

表 3 帕罗西汀治疗组非痊愈患者和正常对照组 APOE ($\epsilon 2 + \epsilon 3$) / $\epsilon 4$ 基因型及等位基因频率分布 ($n, \%$)

Table 3 Distribution of APOE ($\epsilon 2 + \epsilon 3$) / $\epsilon 4$ allele genes and genotypes frequencies between nonremitters in paroxetine group and control group ($n, \%$)

分组 Group	等位基因 Allele		χ^2	P
	$\epsilon 2 + \epsilon 3$	$\epsilon 4$		
非痊愈组 Nonremitters in paroxetine group	147 (91.9)	13 (8.1)	6.10	0.014
对照组 Control group	339 (83.9)	65 (16.1)		

等^[20]发现老年期抑郁症患者与正常对照组 APOE 的基因型和等位基因频率分布差异均无显著性,按治疗 6 周时的疗效将患者分为治疗有效和无效两组,两组的基因型分布差异无显著性,但两组间的等位基因频率分布差异有显著性。其另一项研究也认为老年期抑郁症患者与正常对照组的 APOE 的基因型和等位基因频率分布差异均无显著性^[21]。Huuhka 等^[22]研究显示,抑郁症患者用电痉挛治疗,总体疗效和 APOE 多态性无关,但其中非精神病性抑郁症有效比无效的患者有更高的 APOE $\epsilon 2$ 等位基因频率。本研究发现,抑郁症患者和正常对照组 APOE 的基因型和等位基因频率分布差异均无统计学意义。治疗 6 周末痊愈和非痊愈患者 APOE 的基因型和等位基因频率分布差异均无显著性。文拉法辛治疗组非痊愈患者较正常人 APOE 等位基因 $\epsilon 2$ 频率高、 $\epsilon 3$ 低、 $\epsilon 4$ 高,差异有统计学意义;但将 APOE 等位基因 $\epsilon 2$ 和 $\epsilon 3$ 合在一起,和 $\epsilon 4$ 比较,差异无显著性。帕罗西汀治疗组,非痊愈患者较正常人 APOE 等位基因 $\epsilon 3$ 频率高、 $\epsilon 4$ 低,差异有显著性;若将 APOE 等位基因 $\epsilon 2$ 和 $\epsilon 3$ 合在一起,和 $\epsilon 4$ 比较,差异有显著性。由此推断 APOE ($\epsilon 2 + \epsilon 3$) 等位基因可能是帕罗西汀治疗效果不佳的指标。

总之,绝大多数研究均认为 APOE $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ 可能不是抑郁症的易感基因,但与疗效是否相关的意见不一,其原因可能有:(1)人种不同;(2)样本的异质性;(3)单个研究样本量不够大;(4)影响抑郁症疗效的因素很多, APOE $\epsilon 2/\epsilon 3/\epsilon 4$ 只是其中一个,其效应较弱,故有些研究可能显示出来,有些则无。由于本研究样本量相对偏小,统计效力不足,且抑郁症是一种多基因复杂疾病,单个基因对其发病的效应相对较小,因此本研究虽然推断 APOE 基因型可能在抑郁症的发生中不起重要作用,但其是否为易感基因尚难以定论。

参 考 文 献

- [1] Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the national comorbidity survey replication (NCS-R) [J]. *JAMA*, 2003, 289(23):3095-3105.
- [2] Phillips MR, Zhang J, Shi Q, et al. Prevalence, treatment, and associated disability of mental disorders in four provinces in China during 2001-05: an epidemiological survey [J]. *Lancet*, 2009, 373(9680):2041-2053.
- [3] Kiyohara C, Yoshimasu K. Molecular epidemiology of major depressive disorder [J]. *Environ Health Prev Med*, 2009, 14(2):71-87.
- [4] 吕少妮,任淑敏,郑春惠,等. 抑郁症相关基因的文献计量分析 [J]. *中华医学图书情报杂志*, 2009, 18(6):75-78.
- [5] Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology neuroscientific basis and practical applications* [M]. 3rd ed. New York: Cambridge University Press, 2008: 514.
- [6] 陆峥,陈静. 抗抑郁药疗效差异候选基因研究进展 [J]. *国外医学精神病学分册*, 2005, 32(2):65-68.
- [7] 吴志国,方贻儒. 抗抑郁治疗反应的预测因素 [J]. *临床精神医学杂志*, 2006, 16(4):243-245.
- [8] 喻妍,赵靖平,杨栋. 影响抗抑郁药物疗效的基因多态性研究进展 [J]. *国际精神病学杂志*, 2008, 35(4):239-243.
- [9] Ramachandran G, Marder K, Tang M, et al. A preliminary study of apolipoprotein E genotype and psychiatric manifestations of Alzheimer's disease [J]. *Neurology*, 1996, 47(1):256-260.
- [10] Surtees PG, Wainwright NW, Bowman R, et al. No association between APOE and major depressive disorder in a community sample of 17, 507 adults [J]. *Psychiatr Res*, 2009, 43(9):843-847.
- [11] 汪栋祥,陆峥,施慎逊,等. ApoE 基因多态性与单相抑郁症无关联 [J]. *上海精神医学*, 2001, 13(2):77-78.
- [12] Wenham PR, Price WH, Blandell G. Apolipoprotein E genotyping by one-stage PCR [J]. *Lancet*, 1991, 337(8750):1158-1159.
- [13] Fan PL, Chen CD, Kao WT, et al. Protective effect of the APOE epsilon 2 allele in major depressive disorder in Taiwanese [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2006, 113(1):48-53.
- [14] Rigaud AS, Traykov L, Caputo L, et al. Association of the apolipoprotein E epsilon4 allele with late-onset depression [J]. *Neuroepidemiology*, 2001, 20(4):268-272.
- [15] 王晔,郑惠明. 载脂蛋白 E 与脑血管病 [J]. *国外医学脑血管疾病分册*, 2000, 8(3):139-141.
- [16] Chou KL. Moderating effect of apolipoprotein genotype on loneliness leading to depressive symptoms in Chinese older adults [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2010, 18(4):313-322.
- [17] Yen YC, Rebok GW, Gallo JJ, et al. ApoE4 allele is associated with late-life depression: a population-based study [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2007, 15(10):858-868.
- [18] Yen YC, Rebok GW, Yang MJ, et al. A multilevel analysis of the influence of Apolipoprotein E genotypes on depressive symptoms in late-life moderated by the environment [J].

- Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2008, 32(2): 479-486.
- [19] García-Peña C, Juárez-Cedillo T, Cruz-Robles D, et al. Depressive symptoms and APOE polymorphisms in an elderly population-based sample. [J]. Psychiatr Genet, 2010, 20(5):215-220.
- [20] 袁勇贵, 李海林, 吴瑞枝, 等. 载脂蛋白 E 基因多态性与老年期抑郁症的相关性研究 [J]. 中国行为医学科学, 2005, 14(11):995-997.
- [21] 袁勇贵, 叶勤, 陈勇, 等. 老年期抑郁症和轻度阿尔茨海默病的血脂和载脂蛋白 E 基因多态性研究 [J]. 中国全科学, 2006, 9(2):106-108.
- [22] Huuhka M, Anttila S, Leinonen E, et al. The apolipoprotein E polymorphism is not associated with response to electroconvulsive therapy in major depressive disorder [J]. ECT, 2005, 21(1):7-11.

(收稿日期: 2012-02-15)