

## 5-羟色胺1受体、5-羟色胺转运体与酒精依赖综合征关联研究进展

黎宽<sup>1\*</sup>, 张柠<sup>1\*</sup>, 阮冶<sup>2</sup>, 鲍建军<sup>2</sup>, 张旭兰<sup>2</sup>, 杨朔<sup>1</sup>, 赵斐<sup>3</sup>, 卢晓筱<sup>1</sup>, 杨晓佩<sup>4</sup>, 钟树荣<sup>1,5#</sup>

<sup>1</sup>昆明医科大学法医学院, 云南 昆明

<sup>2</sup>云南省精神病医院, 昆明医科大学附属精神卫生中心, 云南 昆明

<sup>3</sup>江西神州司法鉴定中心, 江西 南昌

<sup>4</sup>楚雄医药高等专科学校, 云南 楚雄

<sup>5</sup>昆明医科大学司法鉴定中心, 云南 昆明

Email: #zhongshurong@hotmail.com

收稿日期: 2021年8月6日; 录用日期: 2021年9月6日; 发布日期: 2021年9月13日

### 摘要

酒精依赖综合征指反复大量饮酒引起的特殊心理状态, 表现为对酒精的渴求和经常需要饮酒的强迫性体验, 是饮酒导致酒精的精神和躯体依赖。有害使用酒精已成为世界范围内致病、致残和致死的五大风险因素之一, 给社会造成严重的经济负担。研究表明酒精依赖综合征与遗传因素相关联。本文综述了遗传基因多态性与酒精依赖综合征患者关联的研究进展, 分析了两者间形成关联的可能机制, 提出了目前研究存在的局限性以及未来的研究方向, 为酒精依赖综合征的预防控制提供科学依据。

### 关键词

5-HTR, 5-HTT, 单核苷酸多态性, 酒精依赖综合征

## Research Progress on the Association between Serotonin 1 Receptor, Serotonin Transporter and Alcohol Dependence Syndrome

Kuan Li<sup>1\*</sup>, Ning Zhang<sup>1\*</sup>, Ye Ruan<sup>2</sup>, Jianjun Bao<sup>2</sup>, Xulan Zhang<sup>2</sup>, Shuo Yang<sup>1</sup>, Fei Zhao<sup>3</sup>,

\*共同第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 黎宽, 张柠, 阮冶, 鲍建军, 张旭兰, 杨朔, 赵斐, 卢晓筱, 杨晓佩, 钟树荣. 5-羟色胺1受体、5-羟色胺转运体与酒精依赖综合征关联研究进展[J]. 自然科学, 2021, 9(5): 732-738. DOI: 10.12677/ojns.2021.95079

Xiaoxiao Lu<sup>1</sup>, Xiaopei Yang<sup>4</sup>, Shurong Zhong<sup>1,5#</sup>

<sup>1</sup>School of Forensic Medicine, Kunming Medical University, Kunming Yunnan

<sup>2</sup>The Mental Hospital of Yunnan Province, Mental Health Center Affiliated to Kunming Medical University, Kunming Yunnan

<sup>3</sup>Jiangxi Shenzhou Judicial Identification Center, Nanchang Jiangxi

<sup>4</sup>Chuxiong Medical College, Chuxiong Yunnan

<sup>5</sup>Judicial Identification Center of Kunming Medical University, Kunming Yunnan

Email: #zhongshurong@hotmail.com

Received: Aug. 6<sup>th</sup>, 2021; accepted: Sep. 6<sup>th</sup>, 2021; published: Sep. 13<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

**Alcohol dependence syndrome refers to a special psychological state caused by repeated heavy drinking, manifested as a thirst for alcohol and a compulsive experience of frequent need to drink, which is the mental and physical dependence of alcohol caused by drinking. Harmful use of alcohol has become one of the five major risk factors for disease, disability, and death worldwide, causing a serious economic burden on society. Studies have shown that alcohol dependence syndrome is associated with genetic factors. This article reviews the research progress on the association between genetic polymorphisms and alcohol dependence syndrome patients, analyzes the possible mechanism of the association between the two, and proposes the limitations of current research and future research direction, providing scientific basis for the prevention and control of alcohol dependence syndrome.**

## Keywords

5-HTR, 5-HTT, Single Nucleotide Polymorphism, Alcohol Dependence Syndrome

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

酒精依赖所致的精神与行为障碍已成为当前全球范围内十分突出的精神卫生问题。据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)于2018年9月21日发布的《2018年酒精与健康全球状况报告》显示:

“2016年,全球有大约300万人因有害使用酒精而死亡。饮酒导致的死亡率高于肺结核、艾滋病和糖尿病,占全球死亡总数的5.3%,其中大部分为男性。2016年全球15岁以上酒精依赖的12个月患病率为2.6%。2016年中国酒精依赖的12个月患病率为2.3%,其中男性为4.4%,女性为0.1%”[1]。如何有效预防与治疗酒精依赖,现已成为关系到世界各国国计民生的一个热点问题。

酒精依赖综合征也称为酒精依赖、酒依赖、酒精成瘾等,指长期反复大量饮酒且超过公认的安全量,造成对躯体和精神的损害。表现为对酒精的渴求和经常需要饮酒的强迫性体验。停止饮酒后就会出现焦虑、抑郁、坐立不安、肢体震颤、胸闷心悸、恶心呕吐、出汗、睡眠障碍等戒断症状,恢复饮酒后,这些症状就会消失[2][3]。正是由于这种以焦虑抑郁为主的戒断反应,导致约过半的酒依赖患者在一年内出现复饮等情况,导致病情反复无法根治。而这种焦虑抑郁情绪往往与大脑中的五羟色胺(5-hydroxytryptamine,

5-HT)系统密切相关。

5-HT 最早是从血清中发现的, 又名血清素, 广泛存在于胃肠道、血小板和中枢神经系统中, 特别在大脑皮层质及神经突触内含量很高。它也是一种抑制性神经递质, 起到重要的调节精神和情绪作用, 几乎影响到大脑活动的各个方面, 已经被广泛证明与酒依赖之间具有密切的关联性。酒依赖与 5-HT 的关系主要是通过两种方式进行。第一种是 5-HT 参与的奖赏效应, 目前与成瘾密切相关的奖赏通路主要是与中脑边缘多巴胺系统, 5-HT 与多巴胺共同参与奖赏通路的调节, 并且 5-HT 受体能够影响多巴胺的释放, 当多巴胺释放增加时, 会出现欣快感, 继而增加个体的寻求行为的机会(如酒精寻求)。第二种是 5-HT 能递质失调, 5-羟色胺水平较低的人群更容易发生焦虑、抑郁、冲动行为、酗酒、自杀、攻击及暴力行为。酒依赖患者常常伴发着焦虑和抑郁反应, 并且脑内出现低 5-HT 的水平, 当酒精摄入以后有助于个体减轻焦虑与抑郁情绪反应, 并且短暂性地提高 5-HT 的水平, 但是随着时间延长, 5-HT 会进入一个低谷水平, 出现更严重的情绪反应。为了规避这种情绪反应, 酒依赖患者往往需要长期定时饮酒。因此正是由于这种戒断之后的焦虑与抑郁反应, 使得戒酒成为困难。

5-HT 要发挥作用则需要结合相应的受体, 而目前与酒依赖报道较多的则是 5-HT<sub>1</sub> 受体, 编码 5-HT<sub>1</sub> 受体的基因多态性则是影响其功能的主要因素, 因此对于酒依赖患者 5-HT<sub>1</sub> 受体基因多态性的研究显得尤为重要。同样与 5-HT 水平密切相关的则是五羟色胺转运(serotonin transporter, 5-HTT), 目前临床缓解焦虑抑郁情绪主要是通过选择性抑制 5-HTT 的再摄取功能增加中枢 5-HT 水平实现的[4]。5-HTT 是通过终止突触间隙的 5-HT 再摄取作用, 进而影响酒精依赖有关的 5-羟色胺能神经元的活动。因此影响 *SLC6A4* 作为编码 5-HTT 的基因其多态性的研究显得尤为重要的。众多研究表明通过检测 5-HT<sub>1</sub> 与 5HTT 基因在单核苷酸多态性和单倍型水平证实了其酒精依赖相关性[5] [6]。家系调查发现酒依赖患者一级亲属发病的危险性比一般人群高 4~7 倍。寄养子研究、双生子研究及神经生理与神经化学的研究都表明遗传因素在酒依赖形成与发病中起着至关重要的作用, 可见 5-HT<sub>1</sub>、5-HTT 基因多态性与酒精依赖的形成息息相关。为此本文就 5-羟色胺能系统 5-HT<sub>1</sub> 和 5-HTT 主要相关基因与酒依赖的关联研究作一综述, 并对酒精依赖的防治以及今后的研究方向等方面进行阐述。

## 2. 5-HT 受体

5-羟色胺因其最早从血清中发现, 故又名血清素。5-羟色胺是一种吲哚衍生物, 分子式为  $C_{10}H_{12}N_2O$ , 普遍存在于动植物组织中。脑 5-HT 系统起源于表达色氨酸羟化酶 2 (5-HT 合成的限速酶)的缝核的神经元[7], 这些神经元在整个大脑中广泛分布, 以调节许多生理功能, 包括睡眠, 情绪和压力反应性, 并参与精神疾病[5]。色氨酸经色氨酸羟化酶催化首先生成 5-羟色氨酸, 再经 5-羟色氨酸脱羧酶催化成 5-羟色胺。然后被摄取并储存在小泡, 被分泌到胞外即发挥作用。当 5-HT 发挥作用后, 5-HTT 将突触间隙的 5-HT 重新摄取至突触前神经元。5-HT 可经单胺氧化酶催化成 5-羟色醛及 5-羟吲哚乙酸而随尿液排出体外。5-HT 在体内发挥生理作用, 主要是通过与 5-HT 受体结合激活相应的细胞, 而这些受体根据其结构、功能和药理学特征可以分为 7 个家族及许多亚型[4], 目前对于 5-HT<sub>1</sub> 受体的研究最多并被广泛认可, 不仅是对外周 5-HT 浓度调节能力, 以及作为整个 5-HT 系统的“刹车”系统控制其基准水平对酒精依赖的形成起到至关重要的作用, 因此在这里我们主要介绍 5-HT<sub>1</sub> 受体以及进行编码的基因。

### 5-HT<sub>1</sub> 受体与酒依赖的关系

5-HT<sub>1</sub> 受体共有五个亚型, 即 5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>1B</sub>、5-HT<sub>1D</sub>、5-HT<sub>1E</sub>、5-HT<sub>1F</sub>。5-HT<sub>1</sub> 受体的各个亚型氨基酸序列的同源性为 40%~60%, 均有 7 个跨膜结构。5-HT<sub>1</sub> 调节外周血清素水平, 并且支配了犒赏通路中起到重要作用的中皮层皮质脑区域, 这些中央大脑区域源自中脑腹侧被盖区神经元, 并投射到

伏隔核, 嗅结节, 额叶皮层, 尤其是杏仁核复合体, 与酒精依赖相关遗传易感性的研究已经得到广泛认可; 5-HT<sub>1B</sub> 受体可以作为自身受体, 抑制 5-羟色胺的释放, 或作为异源受体, 调节其他受体的释放[6]。5-HT<sub>1B</sub> 受体在调节 5-HT 释放中的作用具有相对直接的抑制性, 结合 5-HT<sub>1B</sub> 受体后, 5-HT 抑制环磷酸腺苷的形成和下游细胞反应, 对神经递质释放起到全面抑制作用[8], 5-HT<sub>1B</sub> 受体可以间接抑制多巴胺、谷氨酸等相关递质的释放, 对“稿赏通路”产生调节作用, 从而参与酒精依赖的发生发展。并且 5-HT<sub>1B</sub> 受体已被证明与抑郁症、焦虑症和酒依赖等多种精神疾病有关。而抑郁焦虑情绪与酒精戒断密切相关。因此研究 5-HT<sub>1B</sub> 受体基因多态性与酒依赖研究至关重要。*HTR1B* 敲除的小鼠表现出了增加对酒精的渴求, 表明其介导与物质消耗的相关行为。

Contini 与 Diana 等人都未发现 rs130058 与酒依赖的相关性[9] [10], 但是 Sun H-F S [11]等率先报道了 rs130058 (A-161T)的 T 等位基因是台湾汉族酒依赖的危险因素, Sheng-Yu Lee 等在普通型酒依赖患者中并未发现 rs130058 与酒依赖的关联, 但是在焦虑、抑郁型的酒依赖患者中 T 等位基因频率明显升高[12]。目前关于该 SNP 位点的研究仍然存在矛盾, 未来可以通过转录组学等研究进行下一步的确证实验。

李培凯[13]在对云南省西双版纳地区基诺族酒依赖患者与曹金霞[14]在中国汉族人群中的研究结果一致。[10]在 136 名巴西酗酒者和 237 名对照者中研究了 5-*HTR1B* 变异与酒精依赖的相关性。使用来自全基因组关联分析数据, 结果表明基因启动子区域的功能变异(rs11568817)与酒精依赖性之间存在关联[10]。

上述研究都发现 rs11568817 的 G 等位基因作为酒精依赖的风险因子。主要是由于 rs11568817 位于 *HTR1B* 启动子区域与基因的转录密切相关, 该 SNP 的次要等位基因与基因启动子区域中转录因子的结合增加有关, 从而使基因转录增加 2.3 倍。作为一种自身受体, 血清素 1B 受体可以调节中缝核释放的血清素量。如果基因转录增加, 1B 受体的密度将被放大, 这可能导致对血清素释放的抑制增加。当 5-HT<sub>1B</sub> 自身受体进行选择性敲低时可以增加细胞外 5-HT 水平[6]。因此, rs11568817 的 G 等位基因作为酒精依赖的危险因素可能会增加受体转录活性, 从而抑制 5-HT 的浓度, 最终导致携带该等位基因的酒精依赖患者出现长期的低 5-HT 状态, 需要通过长期饮酒来缓解这种状态。并且 rs11568817 的 G 等位基因同样被发现与中国汉族重度抑郁患者的自杀意念之间存在显著关联性[15]。rs11568817 G 等位基因增强了转录活性; 相反, rs130058 T 等位基因可以起到一定的逆转作用[16], 这可能是部分研究中 T 等位基因被发现酒依赖患者中升高的原因, 更多的可能作为一种保护因子出现在酒依赖患者中, 因此导致目前的研究结果不同。综上所述 rs11568817 的 G 等位基因已经成为酒依赖患者中显著的风险因子, 而 rs130058 T 等位基因则可以成为保护因素进行拮抗。

### 3. 5-羟色胺转运体蛋白

5-羟色胺转运体位于 17q11.1-q12, 是 5-羟色胺能神经末梢的一种膜蛋白, 通过从突触间隙再摄取 5-羟色胺来调节情绪, 其表达的改变直接影响着 5-羟色胺能神经元的活动[17]。血清素转运蛋白是依赖钠和氯的神经递质转运蛋白家族的成员[18]。它是一个 630 个氨基酸的蛋白质, 具有 12 个跨膜结构域, 其 C 和 N 末端位于细胞质中[19]。它选择性地转运血清素与 Na<sup>+</sup>和 Cl<sup>-</sup>进入细胞并在同时转运 K<sup>+</sup>出细胞和调节血清素信号传导和神经信号传递[20]。5-羟色胺转运蛋白清除了细胞外 5-HT, 随后其被单胺氧化酶-A 灭活[21]。酒精通过升高树突状细胞中环磷酸腺苷上调 5-羟色胺转运蛋白和单胺氧化酶-A, 这可能导致细胞外 5-HT 的浓度降低。由于 5-HT 是主要的神经递质和炎症介质, 因此其酒精介导的 5-HT 耗竭可能引起神经和免疫失调[22]。

### 5-羟色胺转运体蛋白与酒依赖的关系

编码 5-羟色胺转运蛋白的基因 *SLC6A4* 引起的 5-HT 能系统紊乱已被广泛认为与 AD 以及戒断性抑郁

症状密切相关[23]。*SLC6A4* 的启动子区域(5-HTTLPR)位于 5-HTT 编码序列的转录调控区, 存在插入缺失多态性, 最常见的等位基因是 14 个重复的短(S)等位基因和 16 个重复的长(L)等位基因。S 等位基因经常与 AD 相关, 相比之下 L 等位基因则与某些 AD 患者的药理反应有关[24]。在行为层面, S 等位基因与更高的情绪激发能力相关[17]。L 等位基因导致 5-羟色胺转运蛋白的 mRNA 转录升高[25]。

王学静等研究发现, 酒精依赖患者组和正常对照组的 5-HTTLPR 的基因型分布存在显著性差异, LL 和 LS 基因型的携带者人群嗜酒发生率显著低于 SS 基因型人群( $P = 0.026$ ) [26]。Pascale E 通过对 403 名意大利酒精中毒患者和 427 名对照组进行了 *SLC6A4* 基因(LS)多态性的基因分型研究, 与没有 S 等位基因的男性相比, 具有 S 等位基因的男性的平均发病年龄要低得多[27]。Sahni S.对印度酒依赖患者的研究提示, SS 基因型与酒精摄入天数增加, 依赖持续时间呈正相关[28]。血清素转运蛋白基因的功能性 5' 启动子多态性的 S 等位基因的携带者杏仁核的反应性增加, 减低了处理负面情绪的能力这是由于 S 等位基因携带者的边缘区域灰质体积减少, 这个区域对于处理负面情绪至关重要, 尤其是周缘扣带回和杏仁核。在对恐惧刺激进行感知处理后对这些区域的功能分析表明, 紧密耦合是一种消极情绪消退的反馈电路, 短等位基因载体显示该电路相对解耦联。这些与基因型有关的解剖结构和杏仁核 - 扣带回电路的功能对情绪调节密切相关, 这可能由于遗传易感性相关的神经系统对于情绪反应性的作用调控机制相关[29]。因此拥有 S 等位基因的个体, 更容易出现负面情绪, 以及紊乱的 5-HT 系统, 这类个体更容易通过长期饮酒缓解这种负面情绪以及 5-HT 系统紊乱引起的抑郁焦虑等, 而由于长期饮酒形成依赖, 进行戒断后又反复出现这一类的情绪情感等戒断反应导致复饮。尽管文献中关于 5-HTTLPR 与 AD 的关联性研究不一致, 但数据趋势可能表明 S 等位基因可能更常与 AD 相关[29]。今后还需要更多研究进一步验证, 寻找更多与酒依赖相关的候选基因, 从而为阐明酒依赖发病机制提供依据。

#### 4. 结语与展望

酒精依赖综合征是一种多因子控制的复杂疾病, 由于遗传因素在其发病机制中扮演着重要角色, 因此主要围绕酒依赖的易感基因进行了大量的研究。由于研究群体存在种族差异, 不同种族的酒依赖患者, 有着不尽相同的易感基因。因此, 开展对不同民族、不同种族酒依赖患者的研究, 寻找其易感基因, 是今后的研究方向之一。

另外, 目前酒依赖易感基因的研究, 大多局限于单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点与酒依赖的关联研究。因此进一步研究基因与基因之间, 基因与环境之间的交互作用对酒依赖的影响是今后的研究方向。由于酒依赖的产生与环境因素有关, 因此探讨表观修饰等对基因表达的影响, 也可以作为今后的研究方向。此外, 利用树鼯、猕猴等灵长类动物建立酒依赖模型, 也许能为揭示酒精依赖的成瘾机制提供重要线索。

肠道微生物作为人类“第二个大脑”功能的代表, 近年来, 备受全球很多科学家的关注。目前, 很多研究结果都表明肠道微生物和多种疾病发病直接相关, 比如自闭症、抑郁症、肥胖、神经变性疾病、酒精和非酒精性脂肪肝等。关于肠道微生物和大脑的通讯机制目前尚不太清楚。根据当前的研究进展, 肠道菌群可能通过辅助生产大量神经传导因子(血清素)、促使免疫细胞分泌大量细胞因子以及产生细菌代谢产物三种方式影响大脑反应。因此, 还可以从酒依赖患者肠道微生态变异的角度, 研究“微生物 - 肠道 - 大脑轴”在酒依赖发病机制中的作用。以期在此基础上, 通过改变酒依赖患者的肠道菌群构成, 从而减轻酒依赖的成瘾症状。

#### 基金项目

国家自然科学基金资助项目(81660232, 81000577); 昆明医科大学百名中青年学术技术骨干项目

(60117190413); 昆明医科大学研究生创新基金项目(2021S116)。

## 参考文献

- [1] World Health Organization (2018) Global Status Report on Alcohol and Health. World Health Organization, Geneva.
- [2] Schuckit, M.A. (2009) Alcohol-Use Disorders. *The Lancet (London, England)*, **373**, 492-501. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60009-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60009-X)
- [3] (2009) Alcohol Misuse Needs a Global Response. *The Lancet (London, England)*, **373**, 433. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60146-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60146-X)
- [4] Asan, E. (1998) The Catecholaminergic Innervation of the Rat Amygdala. *Advances in Anatomy, Embryology, and Cell Biology*, Vol. 142, Springer, Berlin, 1-118. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-72085-7\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-642-72085-7_1)
- [5] Hornung, J.P. (2003) The Human Raphe Nuclei and the Serotonergic System. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, **26**, 331-343. <https://doi.org/10.1126/science.1078197>
- [6] Rutz, S., Riegert, C., Rothmaier, A.K., *et al.* (2006) Presynaptic Serotonergic Modulation of 5-HT and Acetylcholine Release in the Hippocampus and the Cortex of 5-HT<sub>1B</sub>-Receptor Knockout Mice. *Brain Research Bulletin*, **70**, 81-93. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2006.04.004>
- [7] Walther, D.J., Peter, J.U., Bashammakh, S., *et al.* (2003) Synthesis of Serotonin by a Second Tryptophan Hydroxylase Isoform. *Science*, **299**, 76. <https://doi.org/10.1126/science.1078197>
- [8] Leenders, A.G. and Sheng, Z.H. (2005) Modulation of Neurotransmitter Release by the Second Messenger-Activated Protein Kinases: Implications for Presynaptic Plasticity. *Pharmacology & Therapeutics*, **105**, 69-84. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2004.10.012>
- [9] Müller, D., Grevet, E.H., Panzenhagen, A.C., *et al.* (2017) Evidence of Sexual Dimorphism of HTR1B Gene on Major Adult ADHD Comorbidities. *Journal of Psychiatric Research*, **95**, 269-275. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.09.011>
- [10] Contini, V., Bertuzzi, G.P., Polina, E.R., *et al.* (2012) A Haplotype Analysis Is Consistent with the Role of Functional HTR1B Variants in Alcohol Dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, **122**, 100-104. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.09.020>
- [11] Sun, H.F.S., Chang, Y.T., Fann, S.J., *et al.* (2002) Association Study of Novel Human Serotonin 5-HT<sub>1B</sub> Polymorphisms with Alcohol Dependence in Taiwanese Han. *Biological Psychiatry*, **51**, 896-901. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(01\)01366-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(01)01366-X)
- [12] Lee, S.Y., Lin, W.W., Huang, S.Y., *et al.* (2009) The Relationship between Serotonin Receptor 1B Polymorphisms A-161T and Alcohol Dependence. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **33**, 1589-1595. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2009.00990.x>
- [13] 李培凯. 5-HT<sub>1B</sub>受体基因G861C、A-161T位点多态性与基诺族酒依赖相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 昆明: 昆明医学院, 2007.
- [14] 曹金霞. 酒依赖与5-羟色胺相关基因多态性的关联研究[D]: [博士学位论文]. 哈尔滨: 哈尔滨医科大学, 2010.
- [15] Wang, S., Zhang, K., Xu, Y., *et al.* (2009) An Association Study of the Serotonin Transporter and Receptor Genes with the Suicidal Ideation of Major Depression in a Chinese Han Population. *Psychiatry Research*, **170**, 204-207. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.12.006>
- [16] Duan, J., Sanders, A.R., Molen, J.E., *et al.* (2003) Polymorphisms in the 5'-Untranslated Region of the Human Serotonin Receptor 1B (HTR1B) Gene Affect Gene Expression. *Molecular Psychiatry*, **8**, 901-910. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001403>
- [17] Bevilacqua, L. and Goldman, D. (2011) Genetics of Emotion. *Trends in Cognitive Sciences*, **15**, 401-408. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.07.009>
- [18] Saier, M.H. (1999) A Functional-Phylogenetic System for the Classification of Transport Proteins. *Journal of cellular biochemistry. Supplement*, **32-33**, 84-94. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4644\(1999\)75:32+<84::AID-JCB11>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4644(1999)75:32+<84::AID-JCB11>3.0.CO;2-M)
- [19] Qian, Y., Melikian, H., Rye, D., *et al.* (1995) Identification and Characterization of Antidepressant-Sensitive Serotonin Transporter Proteins Using Site-Specific Antibodies. *Journal of Neuroscience*, **15**, 1261-1274. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-02-01261.1995>
- [20] Blakely, R.D., De Felice, L.J. and Hartzell, H.C. (1994) Molecular Physiology of Norepinephrine and Serotonin Transporters. *The Journal of Experimental Biology*, **196**, 263-281. <https://doi.org/10.1242/jeb.196.1.263>
- [21] Henry, L.K., Adkins, E.M., Han, Q., *et al.* (2003) Serotonin and Cocaine-Sensitive Inactivation of Human Serotonin

- Transporters by Methanethiosulfonates Targeted to Transmembrane Domain I. *The Journal of Biological Chemistry*, **278**, 37052-37063. <https://doi.org/10.1074/jbc.M305514200>
- [22] Babu, D.K., Diaz, A., Samikkannu, T., *et al.* (2009) Upregulation of Serotonin Transporter by Alcohol in Human Dendritic Cells: Possible Implication in Neuroimmune Deregulation. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, **33**, 1731-1738. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2009.01010.x>
- [23] Heinz, A., Ragan, P., Jones, D.W., *et al.* (1998) Reduced Central Serotonin Transporters in Alcoholism. *The American Journal of Psychiatry*, **155**, 1544-1549. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.11.1544>
- [24] Thompson, M.D. and Kenna, G.A. (2016) Variation in the Serotonin Transporter Gene and Alcoholism: Risk and Response to Pharmacotherapy. *Alcohol and Alcoholism*, **51**, 164-171. <https://doi.org/10.1093/alcalc/aggv090>
- [25] Praschak-Rieder, N., Kennedy, J., Wilson, A.A., *et al.* (2007) Novel 5-HTTLPR Allele Associates with Higher Serotonin Transporter Binding in Putamen: A [(11)C] DASB Positron Emission Tomography Study. *Biological Psychiatry*, **62**, 327-331. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.09.022>
- [26] 王学静, 钟树荣, 鲍建军, 等. 云南汉族人群 5-羟色胺转运体基因启动子区多态性与酒精依赖的相关性[J]. 遗传, 2011, 33(1): 48-53.
- [27] Pascale, E., *et al.* (2015) Alcohol Dependence and Serotonin Transporter Functional Polymorphisms 5-HTTLPR and rs25531 in an Italian Population. *Alcohol and Alcoholism*, **50**, 259-265. <https://doi.org/10.1093/alcalc/aggv014>
- [28] Oo, K.Z., Aung, Y.K., Jenkins, M.A., *et al.* (2016) Associations of 5HTTLPR Polymorphism with Major Depressive Disorder and Alcohol Dependence: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, **50**, 842-857. <https://doi.org/10.1177/00048674166637920>
- [29] Mchugh, R.K., Hofmann, S.G., Asnaani, A., *et al.* (2010) The Serotonin Transporter Gene and Risk for Alcohol Dependence: A Meta-Analytic Review. *Drug and Alcohol Dependence*, **108**, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2009.11.017>