

5-HTR2A 102T>C 基因多态性与抗精神病药物疗效的 Meta-分析

王丽萍, 曾俊芬, 宋金春

武汉大学人民医院 药学部, 湖北 武汉 430060

摘要: 目的 系统评价 5-HTR2A 102T>C 基因多态性与抗精神病药物疗效的相关性。方法 计算机检索 Web of Science、PubMed、中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据库、维普数据库中研究 5-HTR2A 102T>C 基因多态性与抗精神病药物疗效的研究, 检索年限从建库至 2017 年 5 月 2 日。按纳入与排除标准筛选文献、提取资料并评价纳入研究的方法学质量后, 采用 Stata 12.0 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 10 项研究, Meta-分析结果表明, 5-HTR2A 102T>C 基因多态性与抗精神病药物疗效在等位基因模型、共显性基因模型、显性基因模型中均无统计学意义 ($P>0.05$): 等位基因模型 $OR=1.16$, 95% CI (1.00~1.36); 共显性基因 (TT vs CC) 模型 $OR=1.23$, 95% CI (0.91~1.65); 共显性基因 (TT vs TC) 模型 $OR=0.90$, 95% CI (0.68~1.19); 显性基因模型 $OR=1.04$, 95% CI (0.80~1.34); 而隐性基因模型和超显性基因模型具有统计学意义 ($P<0.05$): 隐性基因模型 $OR=1.37$, 95% CI (1.09~1.72); 超显性基因模型 $OR=0.78$, 95% CI (0.62~0.96)。结论 5-HTR2A 102T>C 基因多态性与抗精神病药物疗效有关联性。

关键词: 5-HTR2A 基因; 基因多态性; 抗精神病药物; 系统评价; Meta-分析

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2018) 04- 0656 - 08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.04.032

Correlation of 5-HTR2A Gene with 102T>C Polymorphism and clinical efficacy of antipsychotics based on Meta-Analysis

WANG Liping, ZENG Junfen, SONG Jinchun

Pharmacy Department of Renmin Hospital, Wuhan University, Wuhan 430060, China

Abstract: Objective To evaluate the correlation between the clinical efficacy of antipsychotics and 5-HTR2A gene with 102T>C point mutation. **Methods** The research data from the database of Web of Science, PubMed, CNKI, Wangfang, VIP were searched from the initial date to May 2, 2017 to collect the published studies about the 5-HTR2A 102T>C polymorphism on the effects of antipsychotics. According to the inclusion and exclusion criteria, the studies were screened, the data were extracted, and methodological quality of the included studies was evaluated. Then Meta-analysis was conducted using Stata 12.0 software. **Results** A total of 10 studies were included. There was no significant association between 5-HTR2A gene with 102T>C point mutation and the clinical efficacy of antipsychotics in allele gene model, codominant gene model (TT vs CC), codominant gene model (TT vs TC), and dominant gene model ($P > 0.05$): allele gene model, $OR=1.16$, 95% CI (1.00~1.36); codominant gene model (TT vs CC), $OR=1.23$, 95% CI (0.91~1.65); codominant gene model (TT vs TC), $OR=0.90$, 95% CI (0.68~1.19); dominant gene model, $OR=1.04$, 95% CI (0.80~1.34); However, there was statistical significance in allogene gene model and super-dominant gene model ($P < 0.05$): recessive gene model, $OR=1.37$, 95% CI (1.09~1.72); super-dominant gene model, $OR=0.78$, 95% CI (0.62~0.96). **Conclusion** 5-HTR2A gene with 102T>C point variant has correlation with the clinical efficacy of antipsychotics.

Key words: 5-HTR2A gene; gene polymorphism; antipsychotics; systematic evaluation; Meta-analysis

抗精神病药物是治疗精神障碍的常用药物, 然而根据经验制定的给药方案在疗效上个体差异大。这可能与环境、病理、遗传药理等多种因素有关,

其中遗传药理因素在某种程度上是抗精神病药物能否发挥疗效的重要原因^[1-2], 5-羟色胺 (5-HT_{2A}) 受体由位于第 13 号染色体 q14-21 区的 5-HT_{2A} 受

收稿日期: 2017-10-12

基金项目: 国家自然科学基金 (31500281)

第一作者: 王丽萍, 硕士, 研究方向为临床药学与遗传药理学。Tel: 18986241562 E-mail: lpwang2009@163.com

体基因编码,它在精神分裂症患者的前额皮质中表达量减少,与精神分裂症发病相关,5-HT2A T102C 点突变接近启动子区,对基因调节起到一定作用,有研究认为C等位基因可被甲基化,从而阻止基因表达^[3, 4]。5-HT2A T102C 基因多态性不仅与精神分裂症的易感性有关,与抗精神病药物疗效的相关性也是研究者关注的热点,但实验结果存在分歧,Lane 等^[5]发现携带有CC基因型患者服用利培酮具有更好的疗效,而 Alenius 等^[6]认为5-HTR2A 102T>C点突变与抗精神病药物疗效无关,Pae 等^[7]也证实在韩国人群中5-HTR2 基因多态性与抗精神病药的临床疗效无关。因此,本课题组通过Meta分析系统评价5-HTR2A 102T>C基因多态性与抗精神病药物疗效,为抗精神病药物在精神科的应用提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的关于5-HTR2A 102T>C基因多态性与抗精神病药物疗效的研究;对同一作者的重发表文献,选择最新发表且样本量最大的1篇;统计方法应用恰当,数据质量可靠,结果表达明确,有基因型频率的数据,有或可计算出比值比(OR)值及95%可信区间(95%CI)。纳入文献语种为中文或英文。

1.1.2 研究对象 符合《精神疾病诊断与统计手册 III-R/IV》(DSM-III-R/IV)或《中国精神障碍分类与诊断标准》第三版(CCMD-3)的精神障碍患者;种族不限。

1.1.3 结局指标 纳入研究的药物疗效采用评定量表进行评价[阳性和阴性症状量表(PANSS),简明精神病评定量表(BPRS),临床疗效总评量表-疗效总评(CGI-I),大体评定量表(GAS)],根据患者的减分率、评分或总分提高,分为有效和无效两组。

1.1.4 排除标准 ①非临床研究(包括动物实验、体外实验、药物经济学研究、药物代谢研究);②重复发表的文献。保留总报告,排除分报告,对于连续发表的研究,保留末次发表的文献。

1.2 检索策略

计算机检索 Pubmed、Web of Science、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、维普全文数据库(VIP),同时采用文献追溯的方法,检索5-HTR2A 102T>C基因多态性与抗精神病药

物疗效相关研究,检索时限从建库起至2017年5月3日。中文检索词:5-HTR2A/5-HT2A/5-羟色胺2A受体基因,基因多态性,抗精神病药物。英文检索词:5-HTR2A/5-HT2A/5-HTR2A receptor/5-HT2A receptor/receptor, 5-HT2A/serotonin 2A receptors/receptors, serotonin 2A/serotonin 2A receptor/5-HT(2A) receptor/receptor, serotonin 2A/5-hydroxytryptamine 2A receptor, polymorphism/variant/mutation, antipsychotics/agents, antipsychotic/antipsychotic drugs/antipsychotic agents/antipsychotic effect/effect, antipsychotic/antipsychotic effects/effects, antipsychotic/drugs, antipsychotic。

1.3 文献质量评估

纳入研究的方法学质量评价采用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)^[8, 9],通过研究人群选择、可比性、暴露评价和结果评价3个类别进行质量评价,其中研究人群选择4分、可比性2分、暴露评价和结果评价3分,得分最高为9分。

1.4 资料提取统计分析

由2位研究者独立根据纳入、排除标准独立通过计算机及人工检索阅读全文,交叉核对,意见出现分歧时讨论解决。资料提取内容主要包括:第一作者、发表时间、研究地点、研究对象的种族、样本量、基因型(TT、TC、CC)数量等,以T表示野生型基因、C表示突变基因。

1.5 统计分析

应用Stata 12.0软件进行数据处理分析。纳入研究的异质性分析采用Q检验和I²统计量,当P<0.10或I²>50%时提示研究间异质性有统计学差异;当P≥0.1且I²≤50%时提示研究间异质性无统计学差异。分析显示无异质性时,采用固定效应模型进行合并统计,反之采用随机效应模型合并资料,计算各项研究合并后的OR值和95%CI,检验水准α=0.05, P<0.05时有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入文献及文献质量评价

初步检索出251篇文献,经阅读文献标题和摘要,剔除数据不完整、第一作者重复发表和评价方法不同的文献,最终纳入10篇文献,搜索到的3篇中文期刊中1篇用英文撰写。采用NOS进行质量评价,Anttila等评分6分,其余9篇文献评分均在7分以上。对每篇纳入文献进行相关数

据的提取,见表1。纳入文献的评价量表及基因型频数分布见表2。

2.2 Meta-分析结果

以 T 表示野生型基因, C 表示突变基因, 选取等位基因模型 (T vs C)、共显性基因模型 (TT vs TC 和 TT vs CC) 显性基因模型 [TT vs ($TC+CC$)]、隐性基因模型 [$(TT+TC)$ vs CC] 和超显性基因模型 [$(TT+CC)$ vs TC] , 共 5 种主要的基因模型进行 Meta 分析, 当 $P<0.05$ 时提示具有统计学意义^[20]。

2.2.1 等位基因模型 一致性检验结果显示各实验结果间不存在统计学上的异质性, 故采用固定

效应模型进行 Meta 分析 ($P=27.1\%$, $P=0.195$)。结果显示: 在等位基因模型下, 抗精神药物疗效与 $5-HTR2A$ $102T>C$ 点突变的相关性差异不存在统计学意义 [$OR=1.16$, $95\%CI$ (1.00~1.36), $P=0.054$]。见图 1。

2.2.2 共显性基因 (TT vs CC) 模型 异质性检验结果显示各实验结果间不存在统计学上的异质性, 故采用固定效应模型进行 Meta 分析 ($I^2=0\%$, $P=0.454$)。结果显示: 在共显性基因 (TT vs CC) 模型下, 抗精神药物疗效与 $5-HTR2A$ $102T>C$ 点突变的相关性差异不存在统计学意义 [$OR=1.23$,

表 1 $5-HTR2A$ $102T>C$ 基因多态性与抗精神病药物疗效研究的一般情况

Table 1 General characteristics of data on association of $5-HTR2A$ gene with $102T>C$ polymorphism with antipsychotics

纳入研究	研究地点	人种	n /例	患者诊断	药物名称	随访周期
卫芋君 (2014) ^[10]	中国	汉族	83	精神分裂症	利培酮	12 周
黎雪松 (2012) ^[11]	中国	中国人	300	精神分裂症	氯氮平、氯丙嗪、利培酮	8 周
Wang (2006) ^[12]	中国	汉族	201	精神分裂症	利培酮	8 周
Kim (2008) ^[13]	韩国	朝鲜族	100	精神分裂症	利培酮	4 周
Masellis (1998) ^[14]	美国	高加索人、非裔美国人、亚洲人	181	精神分裂症	氯氮平	6 个月
Burnet (1995) ^[15]	德国	德国人	146	精神分裂症	氯氮平	不清楚
Arrans (1995) ^[16]	英国	西欧人	149	精神分裂症	氯氮平	12 周
Malhotra (1996) ^[17]	美国	不清楚	70	精神分裂症、分裂情感性障碍	氯氮平	10 周
Anttila (2007) ^[18]	芬兰	芬兰人	93	精神分裂症	典型抗精神病	不清楚
Joober (1999) ^[19]	加拿大	高加索人	102	精神分裂症	典型精神安定类药物	不清楚

表 2 纳入文献的评价量表及基因型频数分布

Table 2 Assessment scale of quality and distribution of genotypes of included studies

纳入研究	评价量表	定义有效	TT 基因型		TC 基因型		CC 基因型	
			有效/例	无效/例	有效/例	无效/例	有效/例	无效/例
卫芋君 (2014) ^[10]	PANSS	总减分率 $\geq 50\%$	12	11	17	18	12	13
黎雪松 (2012) ^[11]	PANSS	总减分率 $\geq 50\%$	62	54	56	35	46	47
Wang (2006) ^[12]	PANSS	总减分率 $>50\%$	38	19	54	40	27	23
Kim (2008) ^[13]	CGI-I	CGI-I 评分为 1~3	13	6	48	10	22	1
Masellis (1998) ^[14]	BPRS	总减分率 $\geq 20\%$	19	18	48	43	28	25
Burnet (1995) ^[15]	GAS	总分提高 ≥ 20 分	15	12	33	33	25	28
Arrans (1995) ^[16]	GAS	总分提高 ≥ 20 分	15	9	54	18	23	30
Malhotra (1996) ^[17]	BPRS	总减分率 $\geq 20\%$	2	9	14	27	5	13
Anttila (2007) ^[18]	CGI-I	CGI-I 评分为 1~3	3	4	23	19	17	27
Joober (1999) ^[19]	BPRS/GAS	不清楚	7	7	17	24	15	32

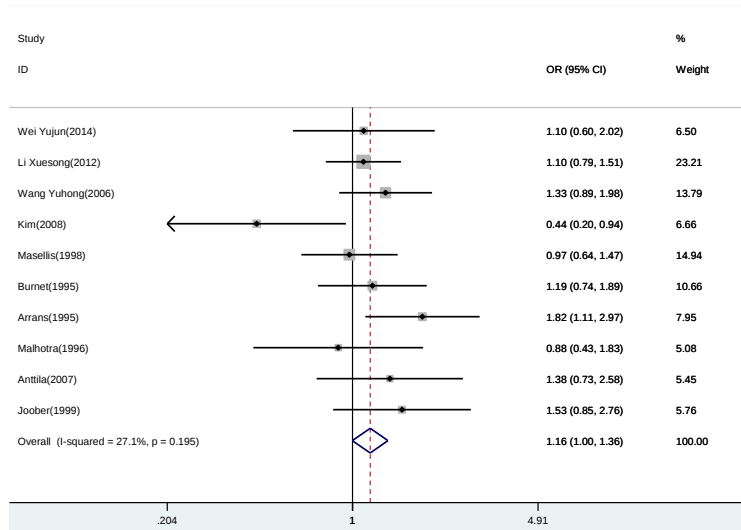


图 1 等位基因模型森林图

Fig. 1 Forest plot of allele model

95%CI (0.91~1.65), $P=0.174$], 见图 2。

2.2.3 共显性基因 (TT vs TC) 模型 异质性检验结果显示各实验结果间不存在统计学上的异质性, 故采用固定效应模型进行 Meta 分析 ($P=0.0\%$, $P=0.624$)。结果显示: 在共显性基因 (TT vs TC) 模型下, 抗精神药物疗效与 $5-HTR2A$ $102T>C$ 点突变的相关性差异不存在统计学意义[OR=0.90, 95%CI (0.68~1.19), $P=0.457$], 见图 3。

2.2.4 显性基因模型 异质性检验结果显示各实验结果间不存在统计学上的异质性, 故采用固定效应模型进行 Meta 分析 ($P=0\%$, $P=0.580$)。结

果显示: 在显性基因模型下, 抗精神药物疗效与 $5-HTR2A$ $102T>C$ 点突变的相关性差异不存在统计学意义 [OR=1.04, 95%CI (0.80~1.34), $P=0.786$], 见图 4。

2.2.5 隐性基因模型 异质性检验结果显示各实验结果间不存在统计学上的异质性, 故采用固定效应模型进行 Meta 分析 ($P=25.7\%$, $P=0.207$)。结果显示: 在隐性基因模型下, 抗精神药物疗效与 $5-HTR2A$ $102T>C$ 点突变的相关性差异存在统计学意义 [OR=1.37, 95%CI (1.09~1.72), $P=0.008$], 见图 5。

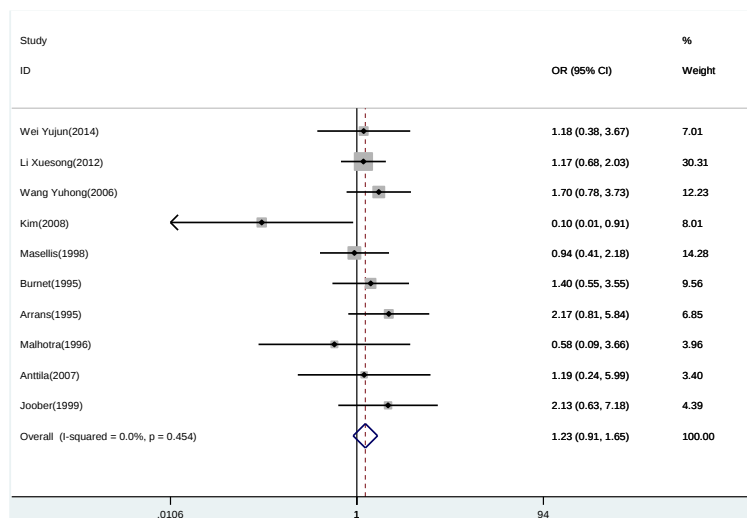


图 2 共显性基因模型森林图 (TT vs CC)

Fig. 2 Forest plot of codominant gene model (TT vs CC)

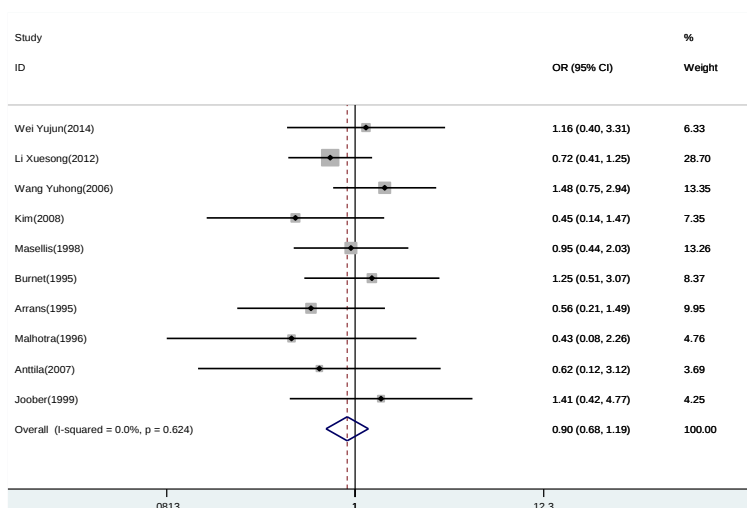


图 3 共显性基因模型森林图 (TT vs TC)

Fig. 3 Forest plot of codominant gene model (TT vs TC)

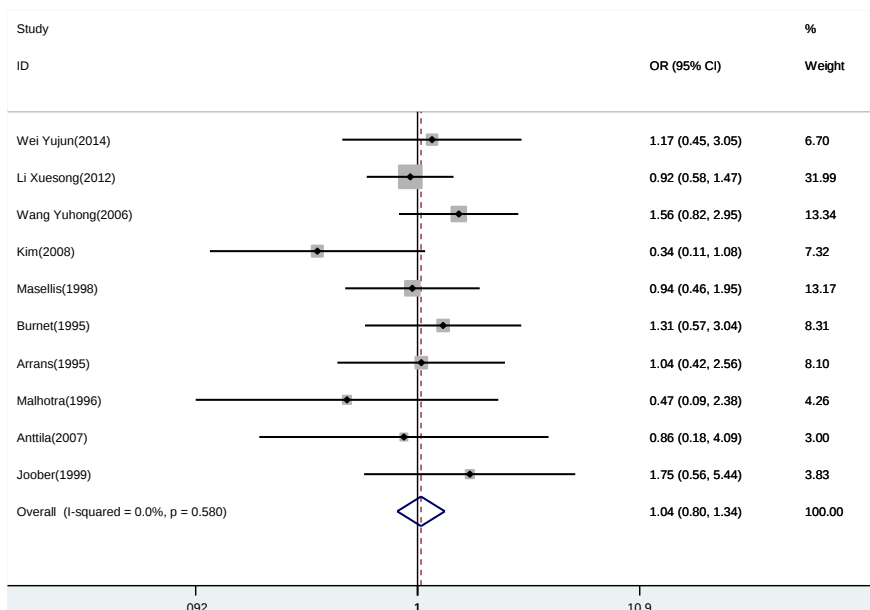


图 4 显性基因模型森林图

Fig. 4 Forest plot of dominant gene model

2.2.6 超显性基因模型 异质性检验结果显示各实验结果间存在统计学上的异质性，故采用固定效应模型进行 Meta 分析 ($P=19.3\%$, $P=0.265$)。结果显示：在超显性基因模型下，抗精神药物疗效与 *5-HTR2A* 102T>C 点突变的相关性差异存在统计学意义 [OR=0.78, 95%CI (0.62~0.96), $P=0.022$]，见图 6。

2.3 敏感性分析

采用不同模型进行敏感性分析，当采用随机

效应模型时，其结果与固定效应模型没有显著性差异。表明本次 Meta 分析结果较稳健。

2.4 发表偏倚分析

利用 Stata 12.0 软件检验发表偏倚。结果倒漏斗图均左右对称，提示全部研究中无显著的发表偏倚，等位基因模型的 Begg 检验 $P=0.474$, Egger 检验 $P=0.495$ ；共显性基因 (TT vs CC) 模型的 Begg 检验 $P=0.371$, Egger 检验 $P=0.253$ ；共显性基因 (TT vs TC) 模型的 Begg 检验 $P=0.474$,

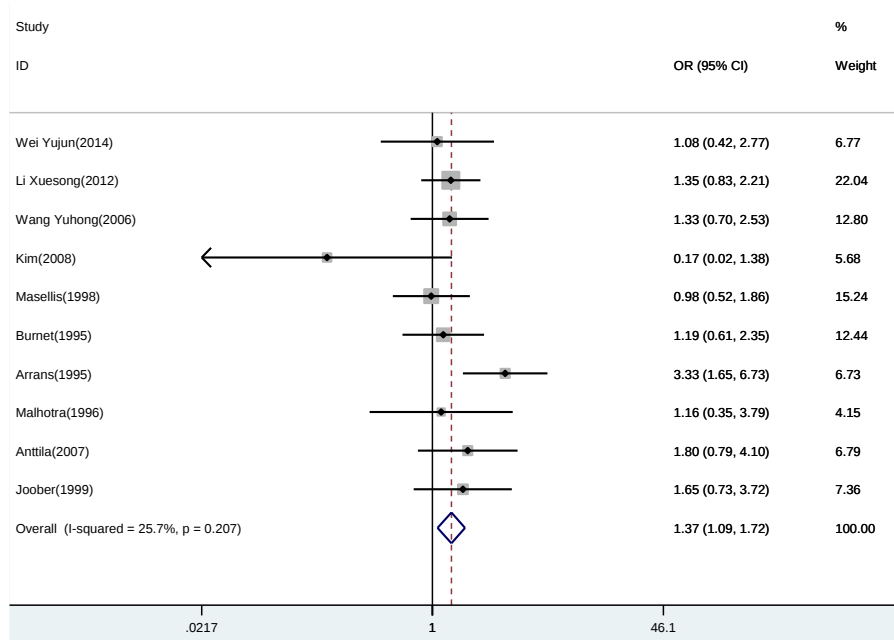


图 5 隐性基因模型森林图

Fig. 5 Forest plot of recessive gene model

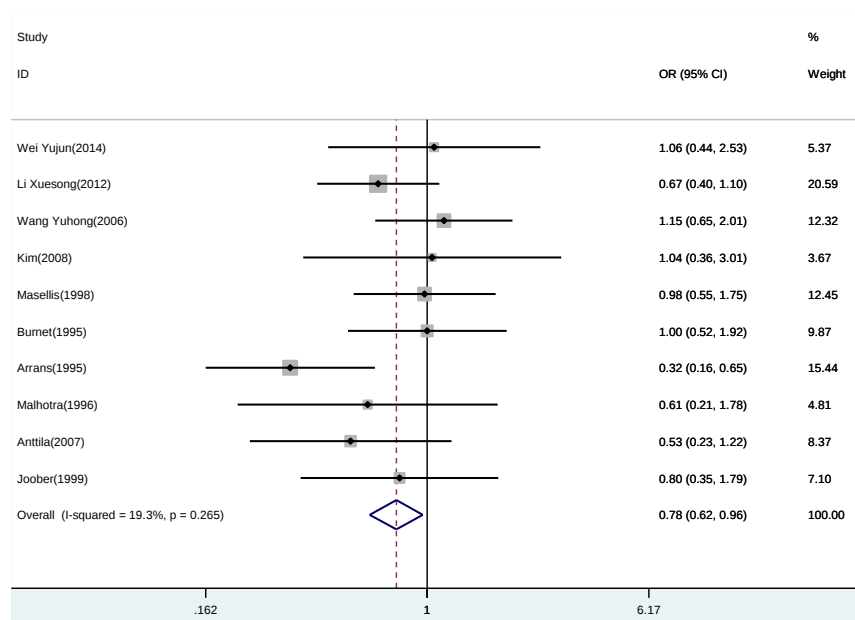


图 6 超显性基因模型森林图

Fig. 6 Forest plot of super-dominant gene model

Egger 检验 $P=0.482$; 显性基因模型的 Begg 检验 $P=0.474$, Egger 检验 $P=0.483$; 隐性基因模型的 Begg 检验 $P=0.592$, Egger 检验 $P=0.291$; 超显性基因模型的 Begg 检验 $P=0.371$, Egger 检验 $P=0.787$, 进一步证明无明显发表偏移 (见图 7)。

3 讨论

本研究是对 *5-HTR2A 102T>C* 基因多态性与

抗精神病药物疗效相关性进行的系统评价, 异质性较好, 漏斗图表示无发表偏倚, 结果提示 *5-HTR2A 102T>C* 点突变与抗精神病药物疗效有统计学差异, 提示携带有 *CC* 基因型患者使用抗精神病药物疗效比携带有 *T* 等位基因患者疗效差, 而携带有杂合子基因型患者使用抗精神病药物疗效好于携带有纯合子 (*TT+CC*) 基因型患者。

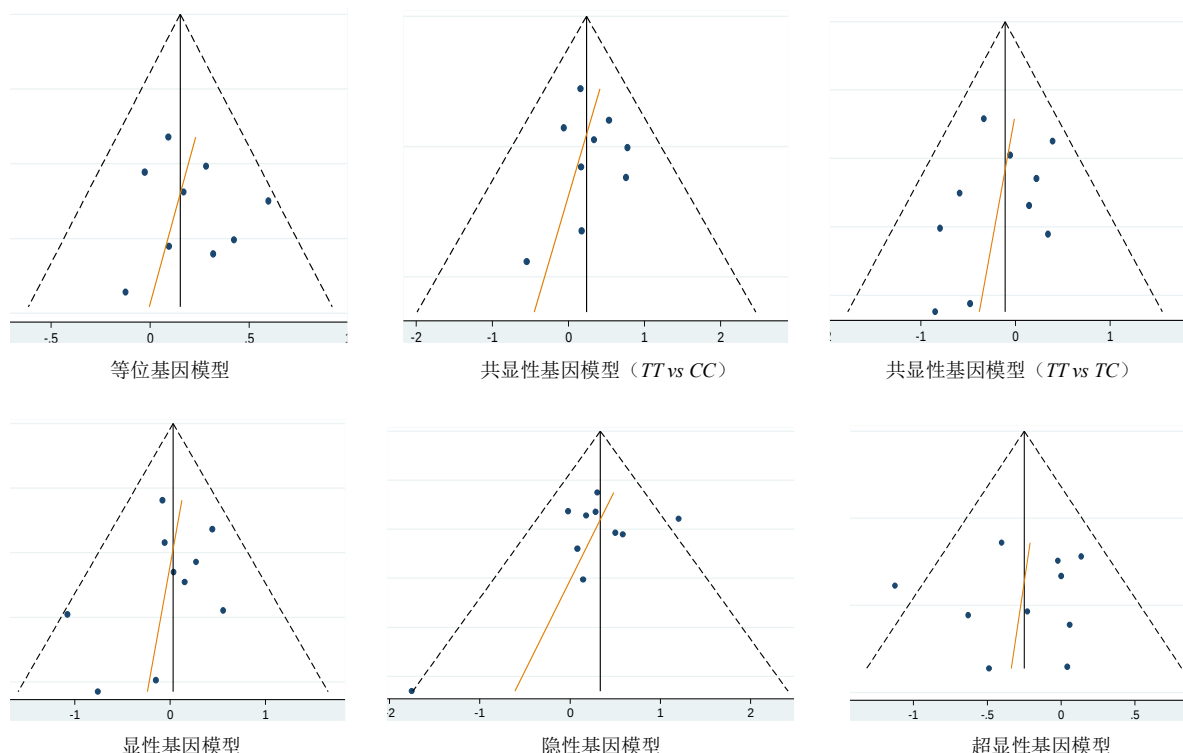


图 7 发表偏倚的漏斗图

Fig. 7 Funnel plot of publication bias

但不能简单地推论出患者携带的基因型与抗精神病药物疗效的关系为 $TC > TT > CC$, 因为在共显性基因模型 (TT vs TC)、(TT vs CC) 中, 携带 TT 基因型的患者与携带有 TC 或 CC 基因型患者相比, 抗精神病药物疗效无显著性差异; 这可能与研究中的入选研究对象有关, 有研究认为携带有 C 等位基因和 CC 基因型患者与典型精神安定药耐受性相关, 但我们并未能对研究对象是否有耐受性进行亚组分析, 是因为 Burnet 等^[15]、Anttila 等^[18]和 Joobe 等^[19]的纳入对象有部分耐受患者, 仅 Masellis 等^[14]和 Arrans 等^[16]的研究对象全部有耐受性。本次研究从基因水平上证实了 $5\text{-HTR2A } 102T > C$ 基因多态性对抗精神病药物疗效的影响, 对临床中应用抗精神病药具有一定的指导意义, 提示医师在用药时应注重实施个体化方案, 在制定给药方案时将患者的基因型纳入考量因素。

由于单个实验结果存在样本量不够大、研究结果不一致等问题, 使得 Meta 分析成为医学研究领域的常用方法, 它对同一主题多样本研究结果进行综合从而得到更大样本量、更广阔角度研究结果。由于纳入文献中研究对象的入选标准、数

量和种族、干预措施、使用的抗精神病药物、实验周期、评价方法等不同, 对 Meta 分析结果影响较大, 本研究通过倒漏斗图检验、begg 检验和 egger 检验均未发现显著的发表偏倚, 通过采用不同模型进行敏感性分析均未发现显著性差异, 因此有一定的可信度, 但本文仍存在一定的局限: (1) 未进行种族、抗精神病药物等亚组分析, 因为纳入的 10 篇文献中, 有 2 篇文献的入选者包含不同人种或人种未注明^[14, 17]; 有 2 篇文献的入选者使用多种抗精神病药物^[18-19], 未能够考察不同种族间, 不同抗精神病药物疗效与 $5\text{-HTR2A } 102T > C$ 基因多态性的相关性。今后还需进一步研究某种特定人群、某种特定抗精神病药物疗效与 $5\text{-HTR2A } 102T > C$ 基因多态性的关系, 尤其对已经产生耐受的患者所携带的基因型与抗精神病疗效的关系进行研究, 这可对临床上需长期服用抗精神病药物的患者带来实际意义的帮助。(2) 本次纳入文献偏少, 仅有 10 篇文献, 这与未能搜索全部数据库以及文献搜索仅限于中、英文语种有关, 对于以其他语种发表的相关文献未能纳入, 其中 1 篇西班牙文的文献未能搜到全文^[21], 这可

能会因证据不全面而导致结果有偏差。

综上,今后期待开展多中心、大样本、同质性好的 5-*HTR2A* 102T>C 基因多态性与抗精神病药物疗效易感相关性的实验研究。

参考文献

- [1] Alenius M, Wadelius M, Dahl M, et al. Gene polymorphism influencing treatment response in psychotic patients in a naturalistic setting [J]. J Psychiatry Res, 2008, 42(11): 884-893.
- [2] Olajosy-Hilkesberger L, Godlewska B, Schosser-Haupt A, et al. Polymorphisms of the 5-HT_{2A} Receptor Gene and Clinical Response to Olanzapine in Paranoid Schizophrenia [J]. Neuropsychobiology, 2011, 64(4): 202-210.
- [3] Penas-Lledo E M, Dorado P, Caceres M C, et al. Association between T102C and A-1438G polymorphisms in the serotonin receptor 2A (5-HT_{2A}) gene and schizophrenia: relevance for treatment with antipsychotic drugs [J]. Clin Chem Lab Med, 2007, 45(7): 835-838.
- [4] Abdolmaleky H M, Yaqubi S, Papageorgis P, et al. Epigenetic dysregulation of HTR2A in the brain of patients with schizophrenia and bipolar disorder [J]. Schizophr Res, 2011, 129(2/3): 183-190.
- [5] Lane H Y, Chang Y C, Chiu C C, et al. Association of risperidone treatment response with a polymorphism in the 5-HT_{2A} receptor gene [J]. Am J Psychiatry, 2002, 159(9): 1593-1595.
- [6] Alenius M, Wadelius M, Dahl M, et al. Gene polymorphism influencing treatment response in psychotic patients in a naturalistic setting [J]. J Psychiatry Res, 2008, 42(11): 884-893.
- [7] Pae C U, Artioli P, Serretti A, et al. No evidence for interaction between 5-HT_{2A} receptor and serotonin transporter genes in schizophrenia [J]. Neurosci Res, 2005, 52(2): 195-199.
- [8] 杨莉萍, 谢 婧, 刘 瑶, 等. CYP2C19*2、*3 基因多态性与氯吡格雷临床疗效相关性的系统评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2012(9): 1063-1070.
- [9] 曾宪涛, 刘 慧, 陈 曦, 等. Meta 分析系列之四: 观察性研究的质量评价工具 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012(4): 297-299.
- [10] 卫芋君. 五羟色胺 1A、2A 受体基因的多态性和利培酮治疗精神分裂症疗效的关联研究 [D]. 昆明: 昆明医科大学, 2014.
- [11] 黎雪松, 龚道元, 李 波, 等. 精神分裂症患者药物疗效与 5-羟色胺 2A 受体基因多态性的关联 [J]. 广东医学, 2012(16): 2418-2421.
- [12] 王育红, 石玉中, 赵国秋, 等. 5-羟色胺 2A 受体基因多态性与利培酮治疗中国首发精神分裂症患者疗效关联 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2006(4): 294-299.
- [13] Kim B, Choi E Y, Kim C Y, et al. Could HTR2A T102C and DRD3 Ser9Gly predict clinical improvement in patients with acutely exacerbated schizophrenia? Results from treatment responses to risperidone in a naturalistic setting [J]. Hu Psychopharm Clin Exper, 2008, 23(1): 61-67.
- [14] Masellis M, Basile V, Meltzer H Y, et al. Serotonin subtype 2 receptor genes and clinical response to clozapine in schizophrenia patients [J]. Neuropsychopharmacology, 1998, 19(2): 123-132.
- [15] Burnet P W, Harrison P J. Genetic variation of the 5-HT_{2A} receptor and response to clozapine [J]. Lancet, 1995, 346(8979): 908-909.
- [16] Arranz M, Collier D, Sodhi M, et al. Association between clozapine response and allelic variation in 5ht(2a) receptor gene [J]. Lancet, 1995, 346(8970): 281-282.
- [17] Malhotra A K, Goldman D, Ozaki N, et al. Lack of association between polymorphisms in the 5-HT_{2A} receptor gene and the antipsychotic response to clozapine [J]. Am J Psychiatry, 1996, 153(8): 1092-1094.
- [18] Anttila S, Kampman O, Illi A, et al. Association between 5-HT_{2A}, TPH1 and GNB3 genotypes and response to typical neuroleptics: a serotonergic approach [J]. BMC Psychiatry, 2007, 7(22). doi:10.1186/1471-244X-7-22.
- [19] Joobar R, Benkelfat C, Brisebois K, et al. T102C polymorphism in the 5HT_{2A} gene and schizophrenia: relation to phenotype and drug response variability [J]. J Psychiatry Neurosci, 1999, 24(2): 141-146.
- [20] 徐 畅, 刘同族, 曾宪涛. Meta 分析系列之十四: Stata 实现单核苷酸多态性研究的 Meta 分析 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2013(5): 445-448.
- [21] Mata-Pastor I, Arranz-Calderon M J, Beperet-Urmeneta M, et al. Influence of serotonergic transmission on response to olanzapine [J]. Actas Esp Psiquiatr, 2002, 30(5): 265-271.