

- 9 O'Han MK, Baxter RC, Schedlich LJ. Effects of endogenous insulin-like growth factor binding protein-3 on cell cycle regulation in breast cancer cells. *Growth Factors*, 2009, 27(6):394-408
- 10 O'Rear L, Longobardi L, Torello M, *et al.* Signaling cross-talk between IGF-binding protein-3 and transforming growth factor- β in mesenchymal chondroprogenitor cell growth. *J Mol Endocrinol*, 2005, 34(3):723-737
- 11 McIntosh J, Dennison G, Holly JM, *et al.* IGFBP-3 can either inhibit or enhance EGF-mediated growth of breast epithelial cells dependent upon the presence of fibronectin. *J Biol Chem*, 2010, 285(50):38788-38800
- 12 Koyama S, Cobb LJ, Mehta HH, *et al.* Pomegranate extract induces apoptosis in human prostate cancer cells by modulation of the IGF-IGFBP axis. *Growth Horm IGF Res*, 2010, 20(1):55-62
- 13 Granata R, Trovato L, Garbarino G, *et al.* Dual effects of IGFBP-3 on endothelial cell apoptosis and survival: Involvement of the sphingolipid signaling pathways. *FASEB J*, 2004, 18(12):1456-1458
- 14 Alami N, Page V, Yu Q, *et al.* Recombinant human insulin-like growth factor-binding protein 3 inhibits tumor growth and targets the Akt pathway in lung and colon cancer models. *Growth Horm IGF Res*, 2008, 18(6):487-496
- 15 Dar AA, Majid S, Nosrati M, *et al.* Functional modulation of IGF-binding protein-3 expression in melanoma. *J Invest Dermatol*, 2010, 130:2071-2079
- 16 Fang P, Hwa V, Little BM, Rosenfeld RG. IGFBP-3 sensitizes prostate cancer cells to interferon- γ -induced apoptosis. *Growth Horm IGF Res*, 2008, 18(1):38-46
- 17 Chan SS, Schedlich LJ, Twigg SM, *et al.* Inhibition of adipocyte differentiation by insulin-like growth factor-binding protein-3. *Am J Physiol. Endocrinol Metab*, 2009, 296(4):E654-E663
- 18 Kim HS, Ingermann AR, Tsubaki J, *et al.* Insulin-like growth factor binding protein-3 induces caspase-dependent apoptosis through a death receptor-mediated pathway in MCF-7 human breast cancer cells. *Cancer Res*, 2004, 64(6):2229-2237
- 19 Ingermann AR, Yang YF, Han J, *et al.* Identification of a novel cell death receptor mediating IGFBP-3-induced anti-tumor effects in breast and prostate cancer. *J Biol Chem*, 2010, 285(39):30233-30246
- 20 Natsuizaka M, Ohashi S, Wong GS, *et al.* Insulin-like growth factor binding protein-3 promotes transforming growth factor- β 1-mediated epithelial-to-mesenchymal transition and motility in transformed human esophageal cells. *Carcinogenesis*, 2010, 31(8):1344-1353
- 21 Forbes K, Souquet B, Garside R, *et al.* Transforming growth factor- β (TGF- β) receptors I/II differentially regulate TGF- β 1 and IGF-binding protein-3 mitogenic effects in the human placenta. *Endocrinology*, 2010, 151(4):1723-1731
- 22 Butt AJ, Firth SM, King MA, *et al.* Insulin-like growth factor binding protein-3 modulates expression of Bax and Bcl-2 and potentiates p53-independent radiation-induced apoptosis in human breast cancer cells. *J Biol Chem*, 2000, 275(50):39174-39181
- 23 Wu C, Yao G, Zou M, *et al.* N-Acetylgalactosaminyl-transferase 14, a novel insulin-like growth factor binding protein-3 binding partner. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 357(2):360-365
- 24 Muhlbradt E, Asatiani E, Ortner E, *et al.* NKX3.1 Activates expression of insulin-like growth factor binding protein-3 to mediate insulin-like growth factor-I signaling and cell proliferation. *Cancer Res*, 2009, 69(6):2615-2622

(收稿:2011-01-09)

(修回:2011-05-11)

边缘型人格障碍遗传学研究

王兰兰 肖泽萍

边缘型人格障碍(BPD)长期以来都是精神医学界争论的焦点,其症状表现具有广泛异质性。根据目前DSM-IV对边缘型人格障碍的诊断标准规定,满足9条标准中的5条即可诊断为BPD,这样通过不同的排列组合就有可能得到151种不同的对BPD的诊断标准。这种状况极大阻碍了对BPD病因、病理机

制的研究。于是有专家提出进行症状维度及症状内在表型研究,以减少异质性症状的复杂性。美国精神病协会将边缘型人格障碍的症状维度概括为4大类:①情感不稳定性;②冲动攻击,及自伤、自杀行为;③认知-感知功能缺损;④人际关系紊乱。随着行为遗传学技术的发展,越来越多的研究表明人类复杂的行为背后有其内在的生物学原因。对边缘型人格障碍病因的理解,也有许多专家提出了基因-环境交互模型,认为正是由于先天易感性素质与后天不良环境(儿童期创伤、不良的家庭环境及教养方式等)共同作用,导致了边缘型人格障碍的形成^[1-3]。相关分子

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81000591);美国国立卫生研究院 Fogarty 国际中心基金支持项目(5D43TW005809-08)

作者单位:200030 上海交通大学医学院附属精神卫生中心

通讯作者:肖泽萍,教授,博士生导师,电子信箱:xiaozeping@gmail.com

遗传学研究也进一步证实了边缘型人格障碍病理症状、行为背后存在一定基因缺陷。本文就边缘型人格障碍的遗传学研究进行综述。

一、家系研究

基于家系研究及临床观察, Skodol 和 Torgersen 等发现边缘型人格障碍具有家族聚集性, 与健康对照相比, BPD 患者一级亲属中患有该病的概率显著增高^[4]。Nigg 等^[5]报道 BPD 一级家属中共病有边缘型人格障碍的概率为 11.5%, 远高于该病在普通人群中的患病率(1%~2%)。

二、双生子研究

Torgersen 等最早在 1984 年对边缘型人格障碍进行了双生子研究, 发现 7 对同卵双生子中同病一致率为 0%, 而 18 对异卵双生子同病一致率为 11.1%, 提示环境因素对边缘型人格障碍的发病起了重要作用。但由于样本量小, 研究方法存在很大局限性, 故研究结果受到普遍质疑。2000 年, Torgersen 等^[4]再次调查了 92 对单卵双生子和 129 对异卵双生子, 发现单卵双生子中同时患有边缘型人格障碍的概率为 35%, 而异卵双生子中同时患有 BPD 的概率为 7%。最近 3 项双生子研究报道, 边缘型人格障碍的加性遗传度分别为 69%、35%、42%。这些研究都证明边缘型人格障碍是一种遗传因素和环境因素共同作用导致的复杂的精神类疾病^[4,6,7]。但目前尚没有中国各民族人群中双生子研究的报告。

三、连锁研究

Distel 等^[8]在荷兰收集了 711 对双生子的表型数据及基因型数据, 同时收集了 561 对其生物双亲的基因型数据, 结果发现边缘型人格障碍与第 1、4、9、18 号染色体存在显著连锁关系, 其中连锁最高峰值在 9p D9S286 位点上 ($LOD = 3.548$, $P = 0.0001$)。

四、BPD 症状维度相关的候选基因的关联研究

1. 冲动攻击及自伤、自杀行为: 冲动攻击性和情感不稳定性是 BPD 的核心症状。研究表明冲动攻击行为主要与 5-HT 在大脑内的活性有关。结构及功能影像学研究显示冲动行为患者的前扣带回区、海马及杏仁核功能异常, 而这些区域主要分布着 5-HT 神经递质^[9]。大量研究显示冲动攻击性及自伤、自杀行为与 5-HT 功能下降有关。

5-羟色胺转运体(5-HTT), 又名可溶性载体家族 6-4 号(SLC6A4), 其功能是将突触间隙的 5-HT 回吸收至突触前神经元。人类 5-HTT 基因定位于

17q11.1~12, 长约 31kb, 含 14 个外显子。该基因已知存在 3 种多态: ①启动子区 44bp 插入/缺失多态性(5-HTTLPR), 其常见的等位基因有两个: 短等位基因(S)、长等位基因(L); ②第二内含子区由 17bp 核心序列重复 9、10 或 12 次而形成的一个可变数目串联重复多态性(VNTR); ③第 763 位碱基 C 与 A 置换。其中前二者可影响该基因的转录活性, 改变 5-HTT 的表达, 成为了研究的热点。大量研究证明 5-HTT 基因对自杀行为、冲动行为、以及不稳定性情感起着重要作用, 因此 5-HTT 基因被认为是边缘型人格障碍的候选基因^[10-12]。

色氨酸羟化酶(TPH)是 5-HT 合成限速酶, TPH 基因被认为是导致 BPD 遗传素质的主要候选基因之一。主要有两种亚型 TPH-1 和 TPH-2。TPH-1 基因定位于 11p14~15.3 区(11p14~p15.3)约长 29 kb, 至少包括 11 个外显子, 一个 5'端非转录区。在内含子 7 中存在两种多态性, 即 A218C(rs1800532)和 A799C(rs1799913)。有研究显示单核苷酸多态性 A779C 与冲动行为受试者脑脊液中 5-HIAA 的浓度密切相关, 且该基因多态性与有自杀企图的暴力行为者、共病抑郁的酒精依赖者有显著联系。而也有研究发现在有自杀企图的抑郁症患者中携带 A799A 等位基因者明显较多。目前对 TPH-2 的研究相对较少。

单胺氧化酶 A(MAO-A)是多巴胺(DA)、5-羟色胺(5-HT)及去甲肾上腺素(NE)降解的关键酶, 其活性变化直接影响单胺类神经递质的灭活率, 从而改变突触间单胺类神经递质的水平。人类 MAOA 基因位于 Xp11.23~11.4 上, 在其启动子区, 编码序列上游 112kb 处有一个 30bp 重复序列多态性, 可出现 2、3、3.5、4 及 5 倍的重复。该多态性影响 MAOA 基因的转录活性, 3.5、4、5 倍重复长等位基因比 3 倍重复等位基因转录效率高 2~10 倍。长等位基因酶活性升高。研究显示转基因小鼠该基因突变会导致 MAO 活性丧失, 并出现较多的攻击和伤害同伴的行为。Caspi 等^[13]提出假设: MAOA 的低活性将不足以调节环境因素(童年期各类应激事件)所造成的 NE、5-HT、DA 等神经递质的失衡, 从而导致各种冲动性及攻击性行为的出现。Caspi 等对 1037 名儿童从其出生开始到 26 岁进行的前瞻性队列随访研究发现携带低活性 MAOA 等位基因的男性儿童遭遇儿童期创伤(如躯体虐待、性虐待)或不良家庭环境(如母性抚养者的拒绝及重要抚养者的缺失)会导致反社

会行为明显增加。该研究揭示了并非所有经历严重儿童期创伤的个体都会出现冲动攻击行为的个体差异性原因。随后有相关研究进一步证实 MAOA 基因多态低活性是形成行为障碍、反社会人格障碍、多动障碍及注意缺陷的危险因素。目前虽然尚没有探索 MAOA 与 BPD 的关系,但基于 BPD 具有冲动攻击性的临床特点,胆碱能系统高反应性及 5-HT 系统功能紊乱的生物学特性,以及高度纠结的遗传-环境交互作用的病因模式,对 MAOA 与 BPD 的关系进行研究是非常必要的。

2. 情感不稳定性:儿茶酚-氧位-甲基转移酶 (COMT)也是 NE、5-HT、DA 的分解代谢酶。COMT 基因定位于 22p11 区域,在第 4 外显子 158 号密码上可发生碱基 G 与 A 的置换,从而导致 COMT 上第 158 个氨基酸残基出现氨基酸 Val 与 Met 的置换,从而影响 COMT 的活性。基因型为 Val/Val 酶具有高活性,Val/Met 基因型的酶具有中度活性,而 Met/Met 基因型的酶活性低。Val158 基因多态性对人类行为和精神功能具有多效作用^[14]。Smolka 等^[15]发现杏仁核、海马、边缘皮质结构中随着 Met158 等位基因数增加,受试者对负性情绪刺激的反应增强。研究发现 Val158 等位基因与成人抗负性情绪能力密切相关。而 BPD 患者存在显著的负性情绪调节障碍。Tadic 等^[16] (2008 年)研究也发现 BPD 患者中存在更多的 Met158Met 基因型,且 Met158Met 基因型与 5-HTTLPR(S)等位基因密切相关。

去甲肾上腺素转运体(norepinephrine transporter, NET)位于肾上腺素能神经突触前膜上,其功能是将神经元释放的 NE 再摄取回到突触前膜中,对调控突触间隙中 NE 浓度、终止神经冲动信号、维持受体对神经递质的敏感性极为重要。人类 NET 基因 (SLC6A2) 位于 16q12.2 染色体上,已有文献报道 NET 有 14 种基因突变,其中启动区 rs2242446 (-182T/C)和外显子 9 的 rs5569 (1287G/A)是目前认为突变率较高且可能与情感性精神障碍相关的单核苷酸多态性^[17]。国内一项汉族人群中的研究显示^[18]:携带 rs2242446 C 等位基因和 rs5569 A 等位基因可能是情感障碍的易感因素。目前尚没有关于 NET 与 BPD 的相关研究,鉴于去甲肾上腺素能系统对应激反应的调节作用提示相关研究具有一定必要性。

3. 认知功能缺损:2004 年 Friedel 等^[19]提出边缘型人格障碍多巴胺功能紊乱假说。该假说的提出主要基于动物及人类实验和临床药物试验。大量研究显示 DA 参与情绪信息处理、冲动控制、及认知过程。DA 参与调节对显著正性或负性事件的情绪反应,以及对刺激的情绪唤醒;在调节工作记忆及认知的过程中 DA 也起着重要作用;有研究显示脑脊液中高香草酸(HVA)的浓度与 BPD 患者的冲动行为相关。另外大量临床研究显示非典型抗精神病药物治疗 BPD,对改善其敌意、偏执观念、矛盾情感、冲动控制等临床症状显著有效,如利培酮,奥氮平^[20]。而非经典抗精神病药物主要作用于阻断 D₂ 受体。而且 BPD 与物质滥用的高共病率也显示患者可能存在多巴胺能奖赏通路异常。因此与 DA 功能密切相关的多巴胺转运体基因 (DAT1)可能是 BPD 的重要候选基因。

多巴胺转运体主要功能是再摄取 DA,是调节多巴胺能神经递质的重要物质。DAT1 基因定位于 5p15.3,该基因 cDNA3'末端翻译区有一段 40bp 重复序列,以其为核心序列可出现 3~11 倍重复序列,常见的是 9-、10-重复序列。该多态性影响了 DAT1 基因的表达,9/10 基因型的个体比 10/10 基因型者转运能力减低约 1/4。老鼠 DAT1 基因失活会导致 DA 在细胞外持续时间延长。有研究显示 9-重复序列 DAT1 与 BPD 有关^[21]。

4. 人际关系的高敏感性:Gunderson (2008 年)提出 BPD 患者的人际关系高敏感性是由于患者先天素质(5-HT 系统和 DA 系统功能异常)和后天环境(不安全的依附关系)交互作用所致。患者在情感不稳、冲动控制障碍的基础上,同时存在信息处理能力缺陷,于是在后天不良环境因素刺激下发展出分裂、投射等不成熟的防御方式,以及“全或无”的认知特点,患者对客体的认知波动于极端理想化和极端贬低之间,对自我的认识也处于极端不稳定状态,从而导致高度敏感和极端不稳定的人际关系。

五、BPD 关联研究

目前直接对边缘型人格障碍群体进行的分子遗传学研究还比较有限。检索美国 Pubmed 数据库,发现对边缘型人格障碍的关联研究主要集中在对 5-HTT、HTR2A、DAT1、COMT 等候选基因(表 1)。国内尚没有相关研究报道。

表 1 边缘型人格障碍的关联研究

作者	出版时间 (年)	国家	候选基因	研究对象	结果
Tadic ^[16]	2008	德国	5 – HTTLPR (S, L)	161 名 BPD/156 名健康对照 (高加索人)	5 – HTTLPR (S/L) 与 BPD 无明显联系
			COMT		Met(158) Met 基因型与 BPD 显著相关
			SCN9A		与 BPD 无明显联系,但与解离症状显著相关
Lyons – Routh ^[22]	2007	美国	5 – HTTLPR(S, L)	34 名 BPD/62 名健康对照 (高加索人)	5 – HTTLPR(S) 与边缘型、反社会型人格特质相关
Silva ^[23]	2007	智利	5 – HTTLPR (S, L)	59 名 BPD (高加索人)	LS 或 SS 携带者对 SSRIs 治疗反应不理想
Steiger ^[24]	2005	美国	5 – HTTLPR (S, L)	59 名进食障碍者	BPD 患者中 S 等位基因频率明显较高
Ni ^[25]	2006	加拿大	5 – HTT (5 – HTTLPR, 内含子 2 VNTR, LPR 区单核苷酸变异体 A/G)	89 名 BPD/269 名健康对照 (高加索人)	BPD 患者具有较高 10 – VNTR, 及 S – 10 单体型
Pascual ^[26]	2007	西班牙	5 – HTT (5 – HTTLPR, 内含子 2 VNTR)	65 名 BPD	5 – HTT 与 BPD 的某些人格特质显著相关
Ni ^[27]	2006	加拿大	HTR2Ars6313 (T102C), rs4941573, rs2296972, rs6314 (His452Tyr)	111 名 BPD/287 名健康对照 (高加索人)	HTR2A 与 BPD 无显著联系
Nishiguchi ^[28]	2001	日本	5 – HT2A (– 1438A/G)	182 名进食障碍患者/374 名健康对照 (日本人)	G 等位基因可能与 BPD 有关
Preuss ^[29]	2001	德国	5 – HT2A (– 1438A/G)	135 名酒精依赖患者	5 – HT2A A 等位基因与冲动特质显著相关
Ghazal ^[30]	2006	瑞士	TPH – 1	95 名女性 BPD/98 名女性健康对照 (高加索人)	TPH – 1 与自杀企图密切相关; 单体型 GTTAAA、GCTCCG 与 BPD 密切相关
Liselotte ^[31]	2008	瑞士	TPH – 1	48 名女性 BPD/30 名女性健康对照 (高加索人)	单体型 ACGCCG 与 BPD 密切相关
Giegling ^[32]	2008	德国	酪氨酸羟化酶 (rs3842727, rs6356)	167 名自杀企图者/312 名健康对照 (高加索人)	与 BPD 不相关
			多巴胺脱羧酶 (rs1451371, rs1470750, rs998850)		与自杀、暴力、愤怒、攻击行为有微弱联系
Joyce ^[21]	2006	新西兰	DAT1	335 名抑郁症 (高加索人)	DAT1 9 – VNTR 与 BPD 密切相关

综合这些研究结果,我们发现 有 6 项研究报道了 5 – HTT 与 BPD 及其症状的关系,其中两篇文献报道 5 – HTTLPR(S)等位基因与 BPD 人格特质有关,且其携带者对 SSRIs 治疗反应欠佳;一项研究显示,与健康对照相比,BPD 的 5 – HTT 基因在 VNTR 标记及单体型上有显著差异。这些结果提示 BPD 与 5 – HTT 基因有密切联系,5 – HTT 基因在 BPD 的发病上可能起着重要作用。3 项关于 5 – HT2A 基因的研究中,有两项研究报道高加索人群中 5 – HT2A 基因多态性

与 BPD 无明显联系,而一项对日本人群的研究显示该 5 – HT2A (– 1438A/G)G 等位基因可能与 BPD 有关。5 – HT2A 基因与 BPD 的关系有待进一步研究证明。两项对 TPH – 1 的研究均显示该基因多态性与 BPD 密切相关。研究显示与疾病密切相关的单体型构型位于 TPH – 1 启动子与内含子 3 之间。但两次研究结果的单体型结论不一。研究报道,9 – 重复序列等位基因是 BPD 的危险因素,而且增加了有儿童期创伤者罹患 BPD 的可能性,进一步论证了关于

BPD 形成的基因 - 环境交互模式。一项研究显示 COMT Met(158) Met 基因型与 BPD 显著相关, $P = 0.0085$ 。根据目前文献复习,低活性 COMT 可能与患者负性情绪处理障碍有关,患者可能会出现更多更强烈的情绪不稳定的临床症状。但研究中并未报道该基因型与 BPD 相关症状的关系。如果该结论能够得到复制,则 COMT 与 BPD 的关系能够得到进一步明确。目前的研究中还涉及对 SCN9A 基因(疼痛觉相关基因)、酪氨酸羟化酶、多巴胺脱羧酶的研究,但未发现与 BPD 密切相关。仅 SCN9A 基因的研究发现其与 BPD 的解离症状密切相关。

遗传学研究显示边缘型人格障碍是一种累及多基因微效作用的精神疾病,缺陷基因主要集中于 5-HT 通路,也累及 DA 通路。环境因素(儿童期创伤经历)可能在缺陷基因是否致病的过程中起着重要作用。

参考文献

- Marianne Goodman, Antonia New, Larry Siever. Trauma, Genes, and the Neurobiology of Personality Disorders. *Ann N Y Acad Sci*. 2004; 1032:104 - 116
- Skodol AE, Siever LJ, Livesley WJ, *et al.* The borderline diagnosis II: biology, genetics, and clinical course. *Biol Psychiatry*, 2002, 15; 51(12):951 - 663
- Gunderson JG, Lyons - Ruth K. BPD'S interpersonal hypersensitivity phenotype: A gene - environmental model. *Journal of Personality Disorders*, 2008, 22(1):22 - 41
- Torgersen S. Genetics of patients with borderline personality disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2000, 23(1):1 - 9
- Nigg JT, Goldsmith HH. Genetics of personality disorders: perspectives from personality and psychopathology research. *Psychol Bull*, 1994, 115(3):346 - 380
- Torgersen S, Czajkowski N, Jacobson K, *et al.* Dimensional representations of DSM - IV cluster B personality disorders in a population - based sample of Norwegian twins: a multivariate study. *Psychol Med*, 2008, 38(11):1617 - 1625
- Distel MA, Trull TJ, Derom CA, *et al.* Heritability of borderline personality disorder features is similar across three countries. *Psychol Med*, 2008, 38(9):1219 - 1229
- Distel MA, Hottenga JJ, Trull TJ, *et al.* Chromosome 9: linkage for borderline personality disorder features. *Psychiatr, Genet*. 2008, 18(6):302 - 307
- Soloff PH, Meltzer CC, Becker C, *et al.* Impulsivity and prefrontal hypometabolism in borderline personality disorder. *Psychiatry Res*, 2003, 30; 123(3):153 - 163
- Bondy B, Erfurth A, Jonge S, *et al.* Possible association of the short allele of the serotonin transporter promoter gene polymorphism (5 - HTTLPR) with violent suicide. *Mol Psychiatry*, 2000, 5(2):193 - 195
- Frankle WG, Lombardo I, New AS, *et al.* Brain serotonin transporter distribution in subjects with impulsive aggressivity: a positron emission study with [^{11}C] McN 5652. *Am J Psychiatry*, 2005, 162(5):915 - 923
- Hoefgen B, Schulze TG, Ohlraun S, *et al.* The power of sample size and homogenous sampling: association between the 5 - HTTLPR serotonin transporter polymorphism and major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 2005, 1; 57(3):247 - 251
- Caspi A, McClay J, Moffitt TE, *et al.* Poulton R. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*, 2002, 297(5582):851 - 854
- Hosák L. Role of the COMT gene Val158Met polymorphism in mental disorders: A review. *Eur Psychiatry*, 2007, 22(5):276 - 281
- Skodol AE, Siever LJ, Livesley WJ, *et al.* The borderline diagnosis II: Biology, genetics, and clinical course. *Biol Psychiatry*, 2002, 15; 51(12):951 - 963
- Tadic A, Victor A, Baskaya O, *et al.* Interaction between gene variants of the serotonin transporter promoter region (5 - HTTLPR) and catechol O - methyltransferase (COMT) in borderline personality disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2009, 150B(4):487 - 495
- Zill P, Engel R. Identification of naturally occurring polymorphism in the promoter region of the norepinephrine transporter and analysis in major depression. *Neuropsychopharmacology*, 2002; 26(4):489 - 493
- Sun N, Xu Y, Wang Y, *et al.* The combined effect of norepinephrine transporter gene and negative life events in major depression of Chinese Han population. *J Neural Transm*, 2008, 115(12):1681 - 1686
- Friedel RO. Dopamine dysfunction in borderline personality disorder: a hypothesis. *Neuropsychopharmacology*, 2004, 29(6):1029 - 1039
- Zanarini MC, Frankenburg FR. Olanzapine treatment of female borderline personality disorder patients: a double blind, placebo - controlled pilot study. *J Clin Psychiatry*, 2001, 62(11):849 - 854
- Joyce PR, McHugh PC, McKenzie JM, *et al.* A dopamine transporter polymorphism is a risk factor for borderline personality disorder in depressed patients. *Psychol Med*, 2006, 36(6):807 - 813
- Lyons K, Holmes BM, Sasvari M, *et al.* Serotonin transporter polymorphism and borderline or antisocial traits among low - income young adults. *Psychiatr Genet*, 2007, 17(6):339 - 343
- Silva H, Iturra P, Solari A, *et al.* Serotonin transporter polymorphism and fluoxetine effect on impulsiveness and aggression in borderline personality disorder. *Actas Esp Psiquiatr*, 2007, 35(6):387 - 392
- Steiger H, Joobar R, Israel M, *et al.* The 5 - HTTLPR polymorphism, psychopathologic symptoms, and platelet [^3H -] paroxetine binding in bulimic syndromes. *Int J Eat Disord*, 2005, 37(1):57 - 60
- Ni X, Chan K, Bulgin N, *et al.* Association between serotonin transporter gene and borderline personality disorder. *J Psychiatr Res*, 2006, 40(5):448 - 453
- Pascual JC, Soler J, Baiget M, *et al.* Association between the serotonin transporter gene and personality traits in borderline personality disorder patients evaluated with Zuckerman - Zuhman Personality Questionnaire (ZKPQ). *Actas Esp Psiquiatr*, 2007, 35(6):382 - 386

(下转第 32 页)