

編號：CCMP93-RD-050

憂鬱症之中西醫觀點：探討中醫證型、 基因型及臨床表現之相關性

藍先元

中國醫藥大學附設醫院精神醫學部

摘要

研究目的

本研究目的在探討憂鬱症由中醫（辯證分型）、西醫（DSM-IV 診斷）表現型、及基因型之間的相關性。

研究方法

由精神科門診收集 75 名符合 DSM-IV 憂鬱症診斷之患者，進行漢氏憂鬱量表評分及中醫辨證分型，並抽血以進行基因型分析。另外收集 75 名健康受試者接受基因型分析。

主要發現

在所有符合 DSM-IV 診斷的 75 名重鬱症患者中，大多數的患者可以符合一種中醫證型之分類。但也有 17 名（22.7%）無法歸類在單一的中醫證型。分析 BDNF val66met 之基因型發現，重鬱症患者的 wild type (val/val, 40.0%) 比例明顯高於對照組（22.7%）。5-HT6、5-HT2A、MAOALPR 之基因多型性分布在兩組之間則無統計上顯著差異。

結論及建議

將近八成由西醫觀點診斷的憂鬱症患者可以中醫觀點發現合適的證型類別，對於其餘兩成的患者，未來仍須由中西醫結合之努力，以謀解決之道。BDNF 與情緒、學習及記憶有關，其與重鬱症的關係值得進一步探討。未來的研究計畫也可擴大樣本數以繼續探討各項證型之基因多型性分佈。

關鍵詞：重鬱症、中醫辨證分型、基因型

Number : CCMP93-RD-050

The viewpoints of depression from Chinese and Western Medicine: Exploring the relationship among patterns of Chinese Medicine, genotypes and clinical manifestation

Hsien-Yuan Lane

Ching-Liang Hsieh

China Medical University Hospital

ABSTRACT

Specific aims:

This study was aimed to explore the relationships among the phenotypes of Chinese medicine, Western medicine, and genotypes.

Method:

We enrolled 75 patients with major depressive disorder (by DSM-IV criteria) from psychiatric OPD and 75 healthy controls. The patients were all rated by Hamilton's Depression Rating Scale and subgrouped by Chinese medicine definition. Blood samples were drawn for genotyping from all subjects.

Results:

The majority of patients who were diagnosed as major depression by the western medicine could be matched to one of the phenotypes by Chinese medicine viewpoint. However, 17 (22.7%) of them could not be allocated into a suitable

phenotype by Chinese medicine definition. The frequency of wild type of BDNFval66met was much higher in the depressive patients (40.0%) than in healthy controls (22.7%). The polymorphisms of 5-HT6, 5-HT2A, and MAOALPR didn't show significant difference between two groups.

Conclusion & suggestion:

Near 80% of depressive patients can be grouped into one of the Chinese-medicine depressive phenotypes. For the remaining 20% patients, more collaboration between Chinese and western medicine is needed. BDNF is involved with mood, learning, and memory, and its relation with major depression deserves further exploration. Future researches with larger sample size are warranted to clarify the distribution of polymorphisms of various candidate genes.

Keywords: Major Depression, genotypes, Chinese Medicine

壹、前言

世界衛生組織（WHO）預測，至西元 2020 年時，重鬱症將僅次於心血管疾病，成為影響全人類生活功能的第二大疾病。目前全世界約有 3% 的人口（二億人）罹患重鬱症，而各種疾病引起的負荷或失能中，精神疾病是最重要的因素，在 1999 年已高達各種疾病或傷害所造成失能生命年（DALYs）的 11.5%，且估計至 2020 年還會上升至 15%，其中以重鬱症最多，占 36.5%，但全球重鬱症患者接受有效治療者不到 25%。國內調查則發現，18 歲以上嚴重精神病的盛行率已接近 1%，重鬱症占 3%，即台灣地區各式嚴重精神病患約十至十二萬人，重鬱症患者則有三十至三十六萬人。

傳統中醫對於重鬱症亦有其臨床診斷的方式及治療經驗，為求診斷上的一致性，中國中西醫結合研究會精神病專業委員會制定一證型規範，將所謂「憂鬱」的患者分為四型：

- 一、肝鬱脾虛型：精神症狀包括多愁善慮、悲觀厭世、情緒不穩、唉聲嘆氣、失眠多夢；軀體症狀包括：兩脅脹滿、腹脹痛瀉、身倦納呆、舌淡紅苔薄白、脈弦細。
- 二、肝血瘀滯型：精神症狀包括情緒抑鬱、自殺觀念或行為、心情煩躁、思維聯想緩慢、運動遲緩；軀體症狀包括：面色晦暗、脅肋疼痛、婦女閉經、舌質紫暗瘀點苔白、脈沉弦。
- 三、心脾兩虛型：精神症狀包括：失眠健忘、興趣缺乏、心悸易驚、善悲易哭、倦怠乏力；軀體症狀包括：面色淡白或萎黃、食少腹脹便溏、舌質淡苔白、脈細弱。
- 四、脾腎陽虛型：軀體症狀包括：精神萎靡、情緒低落、嗜臥少動、心煩驚恐、心悸失眠；軀體症狀包括：面色晄白、陽萎遺精（婦女帶下清稀）、舌質胖淡或有齒痕苔白、脈沉細。

目前從中醫觀點所診斷的「憂鬱症」，尚未有流行病學資料；中西醫學中所謂「憂鬱症」之關聯性，目前也尚未有系統性的研究。

而有關重鬱症的基因研究正在蓬勃發展，例如：最近對 5-HT transporter 基因的研究顯示在其驅動子（promoter）區域差異造成的基因多型性能會影響個體經歷生活壓力之後是否會罹患憂鬱症；有研究顯示單胺氧化酶 A（monoamine oxidase A, MAO-A）基因驅動子的多型性造成的 MAO-A 活性上升是女性罹患憂鬱症的危險因子，但亦有些不一致的結果；MAOA 基因本身某單核甘之多型

性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 研究顯示其與泛性焦慮症 (generalized anxiety disorder) 相關，而非重鬱症或恐慌症 (panic disorder)。動物實驗顯示：長期使用抗憂鬱劑或電痙攣治療後，腦源性神經滋養因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 於海馬 (hippocampus) 的含量隨著 CREB 蛋白升高，BDNF 基因型與憂鬱症的關聯性亦值得探討。基因相關研究雖然越來越多，但是如何連結基因型與臨床表現，以及辨明特定基因在疾病中的角色，仍是未來一個重大的課題。單一基因多型性的研究對於此類複雜的精神疾患之貢獻雖然有限，但仍是病因研究必經的過程。此外，不同種族之間，其致病基因與基因多型性之分佈亦存在著差異，故我們除了參考西方的研究成果外，也必須針對國人的體質進行研究。

本計畫首先對現代精神醫學診斷確定之憂鬱症患者作中醫辨證分型，了解中西醫診斷工具之差異。同時以量表來量化患者臨床表現，以探討臨床嚴重度與中醫證型之相關性。另外採集患者及健康受試者的血液，分析 5-HT 受體基因、MAOA 基因與 BDNF 基因之多型性分佈的差異、基因型與中醫證型之相關性。

本研究結果期望能作為未來中西醫整合研究、治療的基礎。

貳、材料與方法

1. 本研究係橫斷面 (cross-sectional) 之個案一對照研究。
2. 經由精神科門診收集了 75 名重鬱症患者(排除系統性身體疾患、雙極性情感疾患、器質性心智疾患、衝動控制疾患、物質濫用疾患)與 75 名健康對照組 (一等親以內無重度憂鬱或其他精神病), 年齡 18 至 65 歲。西醫診斷 (依據 DSM-IV 診斷準則) 均符合重鬱症之定義。
3. 由中醫師診察後判斷證型 (依據中國中西醫結合研究會精神病專業委員會之證型規範): 肝鬱脾虛、肝血瘀滯、心脾兩虛、脾腎陽虛。
4. 由精神科專科醫師利用漢氏憂鬱量表 (Hamilton Depression Rating Scale) 評估症狀嚴重度。量表內容如下:

漢氏憂鬱量表 (HDRS)

提示: 在每一項中, 選擇最符合病患狀況之分類

1. 憂鬱情緒 (悲傷、無望、沒有價值)

0: 無

1: 只有在詢問時才會說出這些感覺。

2: 自發地以言語表達這些感覺。

3: 以非言語方式表達這些感覺, 如: 面容表情、聲音、飲泣之傾向等。

4: 病患自發性的言語或非言語的表達。

2. 愧疚感 (或罪惡感)

0: 無

1: 自責, 覺得拖累人們。

2: 自我愧疚或罪惡的想法, 反覆念及過去的錯誤或罪惡的行為。

3: 認為現在罹病是一種懲罰, 罪惡妄想。

4: 有指責、斥罵的聽幻覺, 或有威脅性的視幻覺。

3. 自殺

0：無

1：覺得生活沒有意思。

2：希望自己死了，或有任何自己可能死的想法。

3：自殺意念或作勢自殺。

4：自殺行為（任何真正的自殺行為，即評 4）

4. 失眠，早期型

0：入睡無困難。

1：抱怨有時難以入睡，如：多於半小時。

2：抱怨每晚皆難入睡。

5. 失眠，中期型

0：無困難。

1：抱怨夜裡睡不安穩（包括多夢），有些困擾。

2：夜間清醒過來（除如廁外，離床即評 2），甚感困擾。

6. 失眠，晚期型

0：無困難。

1：很早醒來，但能再度入睡，有些困擾。

2：醒來後即無法入睡，甚感困擾。

7. 工作及活動狀況

0：無困難。

1：自覺或認為從事種種的活動、工作或平常的嗜好時，無力、疲倦或軟弱。

2：自述對工作或平常的嗜好失去興趣，或間接地由生活無精打采、躊躇、缺乏決斷等表現出來（覺得必須勉強自己去工作）

3：工作量或確實花在活動的時間減少；若住院中，除病房日常生活基本活動外，從事活動（病房的安排或自己的興趣）的時間不超過 3 小時即評 3。

4：因現病況而停止工作；若住院中，除日常生活基本活動，不參加任何活動或需人協助才能完成病房日常生活基本活動即評 4。

8.遲滯現象（思考和說話的緩慢，注意力減低，活動量減少）

0：正常的說話和思考。

1：會談時顯得稍微遲滯。

2：會談時有明顯的遲滯。

3：會談難以進行。

4：完全靜呆，無法會談。

9.焦躁

0：無

1：玩弄手、毛髮等，顯得有些坐不安穩。

2：扭絞自己的手，咬指甲，拉扯頭髮，咬嘴唇等，相當坐不安穩（任何站起來的舉動評 2）

10.焦慮，精神層面

0：無困難。

1：自覺緊張，容易生氣。

2：擔心各種小事情。

3：自表情言談中很明顯表露不安的狀態。

4：不必詢問就可看出害怕。

11.焦慮，身體層面

0：無

1：輕微，詢問時才會提出。

2：中度，會主動抱怨症狀。

3：嚴重，要求檢查、治療，反覆提出。

4：無法承受，以致一般日常生活功能難以進行。

(附註：焦慮伴有的生理症狀，如：胃腸系統—口乾、脹氣、消化不良、腹瀉、絞痛。心臟循環系統—心悸。呼吸系統—過度換氣、嘆氣。其他—多汗、頻尿、頭痛。)

12. 身體症狀，胃腸系統。

0：無

1：食慾不振，不覺得餓，但進食不需他人鼓勵。

2：若無他人督促則不願進食；要求通便劑或其他解決胃腸症狀的藥物。

13. 身體症狀，全身性。

0：無

1：感覺頭、背、肢體沈重；背痛、頭痛、肌肉酸痛；缺乏精力，易疲倦。

2：任何明確的症狀即評 2。

14. 生殖系統症狀，如性慾減低，月經失調。

0：無

1：輕微，有些困擾。

2：嚴重，甚感困擾。

3：不明確或病患不願回答。

15. 慮病現象

0：無

1：過分關心身體的狀況。

2：一直顧慮身體的健康情形。

3：常抱怨不適，主動要求協助。

4：慮病妄想。

16. 體重減輕

(甲) 依病史評分

0：無減輕。

- 1：體重似有減輕且與現在病情有關。
- 2：確實體重有減輕（依病患的描述）。

(乙) 病房每週依實際體重變化評分

- 0：每週減輕 0.5 公斤以下。
- 1：每週減輕 0.5~1 公斤。
- 2：每週減輕 1 公斤以上。

17.病識感

- 0：認為自己情緒憂鬱，而且是處於病態。
- 1：認為自己生病了，但歸於食物不佳天氣、工作過度、感冒，需要休息等。
- 2：否認自己有任何的不舒服或生病。

18.一日的情緒變化：午前較差。

- 0：無
- 1：輕微，差異度輕微，僅情緒上的感覺。
- 2：嚴重，差異度大，會影響日常活動的表現。

19.自我感消失和現實感消失（如感覺周圍人、事、物不真實；虛無意念）

- 0：無
- 1：輕微：詢問時才說出。
- 2：嚴重：會主動提出。
- 3：極嚴重：會重覆提出，以致一般日常生活功能難以進行。

20.妄想症狀

- 0：無
- 1：輕微多疑，自以為不可能但仍會想。
- 2：中度多疑，自以為可能但不確定。
- 3：關係意念。
- 4：關係妄想和被害妄想。

21.強迫意念和強迫行為

0：無

1：輕微：日常生活不受干擾。

2：嚴重：日常生活受干擾。

22.無助感

0：無

1：只有在詢問時，才會表達有此感覺。

2：病患主動表達他的無助感。

3：需要督促、指引、鼓勵，才能完成個人衛生或病房日常生活基本活動。

4：需要他人協助穿著、梳理進食、個人衛生或床邊事務。

23.無望感

0：無

1：繼續地懷疑“情況會改善”，但經鼓勵、支持可化解。

2：持續地感覺無望，經鼓勵、支持，可化解。

3：表達他的沮喪、失望，對未來的悲觀，經鼓勵、支持，無法化解。

4：自發地且不適切反覆敘述“我永遠不會好起來”。

24.無用感（從輕度的喪失自尊、自卑感、自我貶低至妄想程度的無用感）

0：無

1：只有在詢問時才敘述自覺沒有用（或失去自尊）。

2：自發地敘述自覺沒有用（或失去自尊）。

3：病患主動地說自己一文不值，一無是處。

4：自覺沒有價值到妄想程度（的無用感），如“我是一堆廢物”或同等之言語。

5. 每位個案抽血 10 ml 以進行基因多型性分析，由白血球萃取 DNA，選取 primers 進行 polymerase chain reaction (PCR) 擴充基因體，並且分別以各種消化酶進行 restriction fragmentation length polymorphism (RFLP) 來偵測各候選基因之多型性。我們所分析的對象包括：5-HT6、5-HT2A、MAOALPR、BDNF val66met。

6. 基因型分析 (Genotyping) 的步驟：

白血球的 DNA 以 QIAamp DNA Blood Mini kit (QIAGEN, GmbH, Germany) 粹取。以聚合 連鎖反應—限制酵素多型性 (PCR-RFLP) 方式分析其 genotyping。先設計適合的訊息股引子 (sense primer) 及非訊息股引子 (antisense primer) 引子用以增幅候選基因。PCR 反應溶液的總體積為 50 μ l，包含 1 μ l cDNA 模版(template)、5 μ l 之 10 倍 Pro Taq II PCR 緩衝液(buffer)、4 μ l dNTP (2.5 mM/ μ l)、2 μ l sense primer (10 pmole/ μ l)、2 μ l antisense primer (10 pmole/ μ l)、0.5 μ l pro Taq II DNAPolymerase (2U/ μ l) (波仕特，台北，台灣)和 35.5 μ l ddH₂O。本反應採用 DNA Thermal cycler (Hybrid Touchdown, Hybaid, UK) 進行增幅。PCR 的反應程式如下，先以 94°C 反應 5 分鐘，把雙股 DNA 打開，接著進行 35 個循環增幅 DNA 片段的反應：94°C 反應 30 秒、55°C 反應 30 秒、72°C 反應 1 分鐘，最後在 72°C 反應 10 分鐘。將增幅後的 PCR 產物，以使用 3% 瓊脂凝膠進行分析，確認其基因型。5-HT6 receptor gene 之 267-T/C polymorphisms 所使用的限制酵素為 RsaI，5-HT2A receptor gene 之 102-T/C polymorphisms 所使用的限制酵素為 MspI，BDNF Val66Met polymorphisms 所使用的限制酵素為 Eco721。MAOA LPR 是一個重複序列變異 (repeat polymorphism)，而非單核酸變異 (SNP)，係由 PCR 產物的長度 (320 鹼基對或 350 鹼基對) 來判斷基因型。

7. 資料分析：(1) 分析重鬱症樣本中各個中醫證型之分佈狀況，(2) 分析中醫各證型與症狀嚴重度 (漢氏憂鬱量表總分) 之關係，(3) 分析中醫各證型患者之基因型分佈狀況，(4) 比較健康人與重鬱症患者之基因型分佈狀況。

參、結果

1. 所有個案之基本資料分布請參見第柒項 (表一)。75 名憂鬱症患者中，包含 22 名男性，53 名女性，年齡介於 19 至 65 歲 (平均 37.8 ± 12.3 歲)；75 名健康對照組中，包含 30 名男性，45 名女性，年齡介於 20 至 65 歲 (平均 47.7 ± 11.3 歲)。本研究研究之研究設計特點之一：對照組比病患組的年齡顯著較高，此為本研究研究方法的優勢，因如此一來大幅降低對照組未來發生憂鬱症之機會，也就是更能確定對照組是真正的健康者而減少其中潛藏未發病患者之機會。
2. 在所有符合 DSM-IV 診斷的 75 名重鬱症患者中，肝鬱脾虛型有 39 名 (佔 52%)、肝血瘀滯型有 4 名 (佔 5.33%)、心脾兩虛型有 12 名 (佔 16%)、脾腎陽虛型有 3 名 (佔 4%)。但有 17 名 (22.7%) 無法歸類在單一的中醫證型，其中有 8 名同時符合兩種或以上的中醫證型定義，其餘 9 名未能完全符合任何一種中醫證型。
3. 所有重鬱症患者以 21 項漢氏憂鬱量表評估嚴重度，總分平均為 27.7 分 (標準差 12.9 分)。不同中醫證型患者 (含無法歸類的 17 名患者) 之漢氏憂鬱量表平均分數無顯著差異，且其各基因之基因多型性分佈狀況亦未呈現顯著的差異。
4. 比較患者及對照組之 BDNFval66met 之基因型，重鬱症患者的 wild type (val/val, 40.0%) 比例明顯高於對照組 (22.7%)。但 5-HT6、5-HT2A、MAOALPR 之基因多型性分佈狀況在統計上均無顯著差異 (參見表 2-5)。

肆、討論

1. 分析腦源性神經滋養因子 (BDNF) val66met 之基因型發現，重鬱症患者的 wild type (40.0%) 比例明顯高於對照組 (22.7%)，這是全世界首次相關的研究報告，深具發表價值，也具臨床應用之潛力。過去的研究已知 BDNF 與情緒、學習及記憶功能有關，而憂鬱症也正與情緒、學習及記憶皆有相關。過去的研究也已知 BDNF 的 variant type 之蛋白結構與功能與 wild type 有所差異，本研究支持 BDNF 對憂鬱症的病因扮演重要角色，且其基因多型性亦與憂鬱症之發生具有關聯性，本研究結果值得後續的研究擴大樣本數加以明確。
2. 本研究對照組比病患組的年齡顯著較高，此為本研究研究方法的優勢，因如此一來大幅降低對照組未來發生憂鬱症之機會，也就是更能確定對照組是真正的健康者而減少其中潛藏未發病者之機會。
3. 在本研究樣本中，有 77.3% 的憂鬱症患者可以中醫證型來歸類，但也有 22.7% 的憂鬱症患者無法歸類於任何一種中醫證型的類別，其中半數。顯示中西醫學在定義憂鬱症時，可能針對少部分患者存在著差異。在中西醫整合方面，這是學者未來可以努力的方向。
4. 各個中醫證型患者之漢氏憂鬱量表分數並無顯著差異，顯示不同的中醫證型，乃呈現憂鬱症不同的面向，而非各有不同的疾病嚴重度。當然，另一個可能的原因是漢氏憂鬱量表對於中醫證型之分辨並非一個敏感的工具，所以，將來中醫學界可以考慮發展中醫觀點對於憂鬱症嚴重度特有之量表。
5. 本研究為首次應用中西醫整合的研究方法，探討憂鬱症基因型與表現型間的可能關聯性，因只有不到一年的研究期間，採用的研究方法為橫斷面之個案一對照研究。在目前所探討的這幾種基因，並沒有辦法由特定基因型預測特有的中醫證型或是臨床嚴重度。所以，特定基因型 (如上述的 BDNF val66met 的 wild type 可能與憂鬱症的發生具關聯性，但與憂鬱症的嚴重度與亞型 (如中醫證型) 並無關聯。
6. 由於本研究由於經費與研究期間的限制，致樣本數與所測定的基因型有限。後續研究若能擴大樣本數，並擴大探討的基因對象，應能對本研究的議題有更進一步的探討。

伍、結論與建議

1. 本研究所分析的幾種基因多型性發現：重鬱症患者 BDNF val66met 之 wild type (40.0%) 比例明顯高於對照組 (22.7%)，具統計上顯著差異。這顯示 BDNF 可能對憂鬱症的病因扮演重要角色，這是全世界首次的研究發現。以往的研究報告已經指出：抗憂鬱藥的使用可以影響 BDNF 的表現。故本研究的發現可以與抗憂鬱藥機轉的研究結果相互輝映。
2. 本研究也發現 BDNF 及其他的基因多型性與憂鬱症的嚴重度與亞型（如中醫證型）並無關聯。所以憂鬱症的嚴重度與亞型是否受到其他因素（如環境、個性等、或是其他基因）的影響，值得後續的研究繼續探討。
3. 在所有符合 DSM-IV 診斷的 75 名重鬱症患者中，大多數的患者可以符合一種中醫證型之分類。但也有約兩成的患者無法歸類在單一的中醫證型。此外，於本研究之樣本數中，少數證型的分佈較少，也可能影響有效的分析。這有待未來繼續擴大樣本數加以釐清。
4. 除了本研究已分析的幾個基因型之外，還有許多跟憂鬱症有關之候選基因可以繼續分析，例如：5-HT 之外的其他神經傳導物質、細胞內次級傳訊分子、神經受體、代謝酵素等等。
5. 在基因相關研究上，除了 DNA 之外，mRNA 及 protein 之表現量更能反映基因之活性，將來除了擴大樣本數之外，基因各個層次的表現與臨床表現的關係亦需更完整的研究。
6. 今後後續的研究可以進一步介入治療與縱向追蹤的設計，進一步提供中醫證型與治療反應或預後的關聯性，包括中藥與西藥療效的比較，都可以促進中西醫雙方在憂鬱症的治療上更進一步。
7. 我們除進行上述之基因型分析，也另行探討 Dopamine D3 receptor Ser9Gly 多型性對精神疾病嚴重度的影響，並發表 2 篇論文在 SCI 期刊，且於文中特別致謝 CCMP 之研究經費贊助：

Lane HY, Hsu SK, Liu YC, Chang YC, Huang CH, Chang WH (2005):

Dopamine D3 receptor Ser9Gly polymorphism and risperidone response: a rigorous pharmacogenetic study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 25:6-11 (sci impact factor: 4.432)

Lane HY, Lee CC, Liu YC, Chang WH (2005):

Pharmacogenetic studies of response to risperidone and other newer atypical antipsychotics. *Pharmacogenomics* (in press) (sci impact factor: 3.506)

誌謝

本研究計畫承蒙行政院衛生署中醫藥委員會，計畫編號 CCMP93-RD-050 提供經費贊助，使本計畫得以順利完成，特此誌謝。

陸、參考文獻

1. 陳九如，黃帝內經今義，正中書局，1996
2. 王彥恆，實用中醫精神病學，人民衛生出版社，2000
3. Callicott JH, Egan MF, Mattay VS, et al: Abnormal fMRI response of the dorsolateral prefrontal cortex in cognitively intact siblings of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003 ;160:709-19.
4. Chen CH, Lee YR, Wei FC, Koong FJ, Hwu HG, Hsiao KJ: Lack of allelic association between 102T/C polymorphism of serotonin receptor type 2A gene and schizophrenia in Chinese. *Psychiatr Genet* 1997; 7:35-38
5. Gould E, Cameron HA: Regulation of neuronal birth, migration and death in the rat dentate gyrus. *Dev Neurosci* 1996;18:22-35.
6. Cubells JF, Price LH, Meyers BS, et al.: Genotype-controlled analysis of plasma dopamine beta-hydroxylase activity in psychotic unipolar major depression. *Biol Psychiatry* 2002;51:358-64.
7. Devanand DP, Pelton GH, Marston K, et al: Sertraline treatment of elderly patients with depression and cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:123-30.
8. Drevets WC: Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000;48:813-29.
9. Drevets WC, Price JL, Bardgett ME, et al: Glucose metabolism in the amygdala in depression: relationship to diagnostic subtype and plasma cortisol levels. *Pharmacol Biochem Behav* 2002;71:431-47.
10. Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ: A molecular and cellular theory of depression *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:597-606.
11. Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, et al: Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:6917-22. Epub 2001 May 29.
12. Elliott R, Rubinsztein JS, Sahakian BJ, et al: The neural basis of mood-congruent processing biases in depression. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:597-604.

13. Goldberg TE, Egan MF, Gscheidle T, et al: Executive subprocesses in working memory: relationship to catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:889-96.
14. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967;6:278-96.
15. Harmer CJ, Bhagwagar Z, Cowen PJ, et al: Acute administration of citalopram facilitates memory consolidation in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2002;163:106-10. Epub 2002 Jun 29.
16. Neves-Pereira M, Mundo E, Muglia P, King N, Macciardi F, Kennedy JL: The brain-derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder: evidence from a family-based association study. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 651-655
17. Nibuya M, Nestler EJ, Duman RS: Chronic antidepressant administration increases the expression of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampus. *J Neurosci* 1996;16:2365-72.
18. Okada G, Okamoto Y, Morinobu S, et al: Attenuated left prefrontal activation during a verbal fluency task in patients with depression. *Neuropsychobiology* 2003;47:21-6.
19. Philibert R, Caspers K, Langbehn D, et al: The association of the D2S2944 124 bp allele with recurrent early onset major depressive disorder in women. *Am J Med Genet* 2003;121:39-43.
20. Philibert R, Caspers K, Langbehn D, et al: The association of a HOPA polymorphism with major depression and phobia. *Compr Psychiatry* 2002; 43:404-10.
21. Qian Y, Lin S, Jiang S, et al: Studies of the DXS7 polymorphism at the MAO loci in unipolar depression. *Am J Med Genet* 1999;88:598-600.
22. Phillips RG, LeDoux JE: Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behav Neurosci.* 1992;106:274-85.
23. Schulze TG, Muller DJ, Krauss H, et al: Association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter and major depressive disorder. *Am J Med Genet* 2000;96:801-3.

24. Serretti A, Benedetti F, Mandelli L, et al.: Genetic dissection of psychopathological symptoms: insomnia in mood disorders and CLOCK gene polymorphism. *Am J Med Genet* 2003;121:35-8.
25. Syagailo YV, Stober G, Grassle M, et al: Association analysis of the functional monoamine oxidase A gene promoter polymorphism in psychiatric disorders. *Am J Med Genet* 2001;105:168-71.
26. Tadic A, Rujescu D, Szegedi A, et al: Association of a MAOA gene variant with generalized anxiety disorder, but not with panic disorder or major depression. *Am J Med Genet* 2003;117:1-6.
27. Wachtel H: The second-messenger dysbalance hypothesis of affective disorders *Pharmacopsychiatry* 1990;23:27-32.
28. World Health Organization, 2001. Burden of Mental and Behavioural Disorders. *The World Health Report*, 30.
29. World Health Organization, 2001. Burden of Mental and Behavioural Disorders. *The World Health Report*, 39.
30. Young EA, Haskett RF, Murphy-Weinberg V, et al: Loss of glucocorticoid fast feedback in depression. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:693-9.
31. Yu YW, Tsai SJ, Yang KH, Lin CH, Chen MC, Hong CJ: Evidence for an association between polymorphism in the serotonin-2A receptor variant (102T/C) and increment of N100 amplitude in schizophrenics treated with clozapine. *Neuropsychobiology* 2001; 43:79-82.
32. Zill P, Baghai TC, Zwanzger P, et al: Evidence for an association between a G-protein beta3-gene variant with depression and response to antidepressant treatment. *Neuroreport* 2000;11:1893-7.
33. Zubenko GS, Hughes HB 3rd, Maher BS, et al: Genetic linkage of region containing the CREB1 gene to depressive disorders in women from families with recurrent, early-onset, major depression. *Am J Med Genet* 2002;114:980-7.

柒、圖、表

表一、基本資料

	男性(%)	女性(%)	平均年齡*
患者組 (n=75)	22 (29.3)	53 (70.6)	37.8 ±12.3
對照組 (n=75)	30 (40.0)	45 (60.0)	47.9 ±11.3

* p < 0.001

表二、5-HT6 267T/C 的基因型分佈

	T/T	C/C	T/C
Control (n=75)	4(5.3%)	49(65.3%)	22(29.3%)
Depression (n=75)	2(2.7%)	56(74.6%)	16(23.7%)

(p = NS)

表三、5-HT2A 102T/C 的基因型分佈

	T/T	C/C	T/C
Control (n=75)	24(32%)	15(20%)	36(48%)
Depression (n=75)	29(38.7%)	11(14.6%)	35(46.7%)

(p = NS)

表四、MAOALPR 的基因型分佈

	3 repeats	4 repeats	Hetero (3/4)
Control	28(37.3%)	29(38.7%)	18(24.0%)
M (n=30)	16(53.3%)	14(46.7%)	0
F (n=45)	12(26.7%)	15(33.3%)	18(40.0%)
Depression	30(40.0%)	27(36.0%)	18(24.0%)
M (n=22)	14(63.6%)	8(36.4%)	0
F (n=53)	16(30.2%)	19(35.8%)	18(34.0%)

(p = NS)

表五、BDNF val66met 的基因型分佈

	T/T	C/C	T/C
Control	15(20%)	17(22.7%)	43(57.3%)
Depression	16(22.9%)	28(40%)	26(37.1%)

(p = 0.03)

