

双相障碍患者 5-HTTLPR 基因多态性与认知诱发电位的相关性

朱建南 林晓方 薛永 周刚 王从杰 杨丽

223001 江苏省淮安市第三人民医院精神科(朱建南、林晓方、王从杰、杨丽), 检验科(薛永), 影像科(周刚)

通信作者: 杨丽, Email: 184395375@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.04.004

【摘要】目的 探讨双相障碍患者的 5-羟色胺转运体基因启动子区(5-HTTLPR) 基因多态性分布特征和认知功能损害的特点。**方法** 运用聚合酶链反应(PCR) 和限制性片段长度多态性(RFLP) 技术测定 100 例双相障碍患者(研究组) 和 100 名健康对照者(对照组) 的 5-HTTLPR 基因多态性。运用事件相关电位对所有被试者进行认知功能评定。运用 HAMD(24 项版本)、Bech-Rafaelsen 躁狂量表(BRMS) 分别评定双相障碍患者抑郁相、躁狂相的严重程度。**结果** 两组 5-HTTLPR 基因型频率和等位基因频率差异均无统计学意义($P > 0.05$); 双相障碍患者躁狂相 BRMS 评分与事件相关电位 P3 潜伏期呈正相关($r=0.321, P < 0.01$), 而抑郁相 HAMD 评分与事件相关电位 N1、P2、N2、P3 潜伏期及波幅呈正相关($r=0.637, 0.379, 0.472, 0.572, 0.433, P < 0.05$); 双相障碍患者中携带 LL 基因型较 SS 基因型更容易患躁狂相($OR=2.471, P < 0.05$); 无序多分类 Logistic 回归模型综合分析, 只有躁狂相 P3 波幅进入回归方程($P=0.033$), 余变量均未进入。**结论** 5-HTTLPR 基因多态性与双相障碍的发病及事件相关电位无相关性, 双相障碍患者均存在认知功能损害, 其中抑郁相认知功能损害较为显著, 双相障碍患者中携带 LL 基因型较 SS 基因型可能更容易患躁狂相。

【关键词】 双相障碍; 基因多态性; 认知功能; 5-羟色胺转运体; P300

Correlation between 5-HTTLPR gene polymorphism and cognition-evoked potential in patients with bipolar disorder

Zhu Jiannan, Lin Xiaofang, Xue Yong, Zhou Gang, Wang Congjie, Yang Li

Department of Psychiatric, Huai'an Third People's Hospital, Jiangsu 223001, China (Zhu JN, Lin XF, Wang CJ, Yang L); Department of Laboratory, Huai'an Third People's Hospital, Jiangsu 223001, China (Xue Y); Department of Imaging, Huai'an Third People's Hospital, Jiangsu 223001, China (Zhou G)

Corresponding author: Yang Li, Email: 184395375@qq.com

【Abstract】Objective To investigate the correlation between the polymorphism of 5-HTT gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) gene and cognitive impairment in the patients with bipolar disorder (BPD). **Methods** The technique of polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) was applied to identify the genotypes for the polymorphism of 5-HTTLPR gene in 100 patients with BPD and 100 healthy subjects. We assessed cognitive function of the subjects by event related potential (ERP). Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD) and Bech-Rafaelsen Mania Rating Scale (BRMS) were respectively used to determine the severity of depressive and manic phase for the BPD patients. **Results** The frequency of 5-HTTLPR genotypes and allelic gene were not significantly different between BPD patients and healthy subjects ($P > 0.05$). The BRMS scores of manic phase were significantly associated with the latency of ERP P3 ($r=0.321, P < 0.01$). The HAMD scores of depressive phase were significantly associated with the latency and amplitude of ERP N1, ERP N2, ERP N3 and ERP P3 ($r=0.637, 0.379, 0.472, 0.572, 0.433; P < 0.05$). Compared to patients with SS genotype, patients carrying LL genotype were tend to have manic phase ($OR=2.471, P < 0.05$). The comprehensive analysis of disordered multi classification Logistic regression models showed that only the P3 amplitude of manic phase entered the regression equation ($P=0.033$), and the remaining variables did not enter. **Conclusions** The polymorphism of 5-HTTLPR gene is not associated with BPD risk and ERP. Impairment of cognitive function occurs in all patients with bipolar disorder. The patients with depressive phase have more damage of cognitive function, and compared to SS genotype, the BPD patients carrying LL genotype are inclined to get manic phase.

【Key words】 Bipolar disorder; Gene polymorphism; Cognitive impairment; 5-HTT; P300

双相障碍是一种常见的重性精神疾病,目前临床上其早期识别是一个难点,正确及时地对双相障碍作出诊断对临床医生来说仍然是一个很大的挑战^[1-2]。本研究拟通过探讨5-HTTLPR基因多态性与双相障碍患者事件相关电位(特殊的认知诱发电位)的关系,来找出认知功能损害是双相障碍的遗传标志还是状态标志,从而找出导致双相障碍患者认知功能障碍的遗传因素。如能证实5-HTTLPR基因是双相障碍发病的一个独立危险因素;双相障碍患者的认知功能与其基因多态性有明显的相关性;我们就可以通过检测事件相关电位来筛查双相障碍的高危人群,从而及时采取相应的预防措施,来避免双相障碍的发生及进一步加重,以保持更多的社会功能,从而减轻社会负担。

一、对象与方法

1. 研究对象:资料收集时间为2015年9月—2017年9月。(1)研究组:来自于淮安市第三人民医院住院和门诊的双相障碍患者100例,男46例,女54例,平均年龄(35.74±13.27)岁。入组标准:①符合精神与行为障碍分类(ICD-10)中双相障碍的诊断标准;②入组前1个月内未服用情感稳定剂、抗精神病药;③右利手。排除标准:①合并躯体疾病及其他精神疾病引起的继发性情感障碍;②精神活性物质及各种非成瘾性物质滥用者、头部外伤史、神经系统疾病及其他精神障碍;③近1个月使用过经颅磁刺激(rTMS)治疗或改良电休克治疗(MECT)者。(2)对照组:均为来我院体检的健康人群,共100人,男55人,女45人,平均年龄(35.39±13.35)岁。排除明确的药物或其他精神活性物质依赖史、躯体疾病、神经系统疾病,排除双相障碍和其他精神疾病史及阳性家族史者。两组研究对象在性别分布上($\chi^2=1.62$, $P=0.203$)及在年龄分布上($t=0.186$, $P=0.85$)差异均无统计学意义,具有可比性。

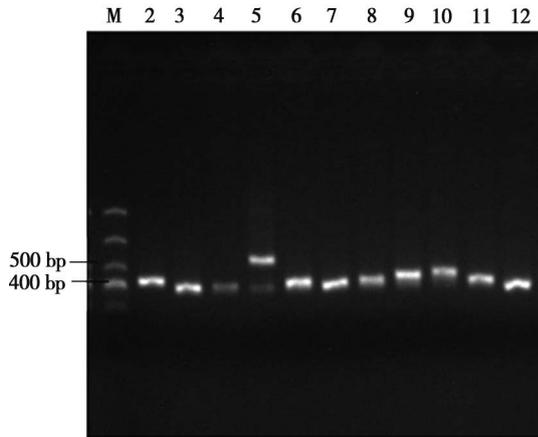
2. 方法:(1)事件相关电位检测:①让受试者全身放松,注意力集中。对非靶刺激(频率为1 000 Hz)忽略,对出现的靶刺激(频率为2 000 Hz)做出注意并默记其出现次数。②使用仪器为丹麦丹迪公司生产的脑诱发电位仪,型号为key point v5.11。使用直径8 mm的氯化银盘状电极安置于颅顶中央区,左耳垂为参考电极,左手腕内侧接地,电极与头皮间电阻<5 k Ω ,极间电阻<2 k Ω 。③采用听觉oddball刺激序列,通过耳机给予声刺激,强度为80 dB。靶刺激随机穿插于非靶刺激中,两者的概率比为

0.2/0.8,共叠加100次,分析时间为刺激后500 ms内。④脑电波由头皮引出,经脑诱发电位仪分别对两种信号进行叠加,并显示叠加后的波形成分,获得100次有效刺激后终止测试。测量指标:基本波形及其变异:观测刺激后500 ms内持续出现的波形成分;潜伏期:为刺激开始到各成分最大波幅值点的横轴直线距离,以波的极性和出现次序命名,记录指标为靶刺激N1、P2、N2、P3;波幅:为基线到波峰的垂直距离,以波的极性和出现次序命名,记录指标为靶刺激P3。(2)基因型测定:清晨空腹采血,EDTA抗凝的真空采血管一次抽取肘静脉血5 ml,标本4℃离心,3 000 r/min,15 min,分离血浆后放入-80℃冰箱内储存,整批待检。基因型检测方法:①DNA的提取:据文献报道采用的引物为:正向5'-ATGCCAGCACCTAACCCTAATGT-3';反向5'-GGACCGCAAGGTGGGCGGA-3',使用前加双蒸水,使其浓度为20 μ mol/L,-20℃保存。使用DNA提取试剂盒按说明进行。②PCR反应体系:反应体系含2× Buffer 4 μ l, dNTP 1 μ l, taq酶1 μ l,上游引物1 μ l,下游引物1 μ l,纯水10 μ l,加2 μ l逆转录产物到18 μ l扩增体系中,总体积为20 μ l。③PCR反应条件:95℃预变性5 min,98℃变性10 s;62℃退火20 s;68℃延伸30 s,40个循环。68℃延伸5 min。④基因型鉴定:运用PCR和限制性片段长度多态性(RFLP)技术进行检测。取PCR扩增产物5 μ l于3%琼脂糖中电泳分离30 min,紫外光下检视各条带,406 bp片段为S型,450 bp片段为L型。(3)量表测定:入组后使用HAMD(24项版本)评定双相障碍患者抑郁相的严重程度,使用Bech-Rafaelsen躁狂量表(BRMS)评定双相障碍患者躁狂相的严重程度。

3. 统计学方法:采用SPSS 13.0统计软件和unphased软件(Unphased 3.0.13 program (<http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/personal/frank/software/unphased/>))对数据进行分析。研究组样本基因型分布是否符合Hardy-Weinberg平衡定律采用在线SHEsis遗传分析软件(<http://analysis2.bio-x.cn/SHEsisMain.htm>)分析。组间5-HTTLPR基因型频率和等位基因型频率比较采用 χ^2 检验。通过比值比(OR)指标评价不同基因型对疾病的影响,并计算95% CI,以Pearson相关分析,探讨双相障碍严重程度与事件相关电位N1、P2、N2、P3潜伏期及波幅之间的关系。应用二分类Logistic回归模型分析双相障碍患者不同时相与5-HTTLPR基因多态性、事件相关电位N1、P2、N2、P3潜伏期及波幅等的关联性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,均为双尾检验。

二、结果

1. PCR产物结果: 见图1。



注: SS: 纯合缺失406 bp, LS: 杂合缺失406~450 bp, LL: 未缺失, 450 bp; 3、4、12产物基因型为SS型, 5、9、10产物基因型为LS型, 2、6、7、8、11产物基因型为LL型

图1 琼脂糖凝胶电泳图

2. 研究组样本吻合度检验: 研究组样本均来自于江苏省内的汉族人群, 为了解研究组样本的群体代表性, 采用SHEsis在线遗传分析软件(<http://analysis2.bio-x.cn/SHEsisMain.htm>)分析, 对研究组样本基因型频率进行吻合度检验, $\chi^2=1.220\ 362$, Fisher's $P=0.269\ 343$, 符合H-W平衡定律($P>0.05$), 提示所调查的样本达到了遗传平衡来自于整体, 能代表群体性。

3. 5-HTTLPR基因多态性检测比较: 见表1。两组研究对象5-HTTLPR基因型频率和等位基因频率的差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表1 两组研究对象5-HTTLPR基因型频率和等位基因频率比较(例)

组别	例数	基因型			等位基因	
		SS	LS	LL	S	L
研究组	100	52	37	11	141	59
对照组	100	46	33	21	125	75
χ^2 值		3.72			2.87	
P值		0.16			0.09	

4. 双相障碍严重程度与事件相关电位相关性: 见表2。在躁狂相患者中BRMS评分与事件相关电位N1、P2、N2、P3潜伏期及波幅的相关性, 仅与P3潜伏期呈正相关($P<0.05$), 在抑郁相患者中HAMD评分与事件相关电位N1、P2、N2、P3潜伏期及波幅均呈正相关($P<0.05$)。

表2 双相障碍严重程度与事件相关电位相关性

项目	潜伏期				波幅
	N1	P2	N2	P3	P3
BRMS					
r值	0.011	-0.089	0.046	0.321	0.071
P值	0.926	0.469	0.706	0.007	0.560
HAMD					
r值	0.637	0.379	0.472	0.572	0.433
P值	<0.001	0.035	0.007	0.001	0.015

5. 5-HTTLPR基因多态性与双相障碍患者时相的关系: 见表3。经Unphased 3.0.13软件对100例研究组躁狂或抑郁相患者在5-HTTLPR基因位点所携带的各基因型进行相关分析, P 值(0.073 49)经过10 000次置换检验, $P=0.014\ 3$, 提示双相障碍患者中携带LL基因型较SS基因型更容易患躁狂。

表3 基因型对躁狂和抑郁危险度的影响

基因型	躁狂相	抑郁相	OR值	95%CI	χ^2 值	P值
SS	17	35	1.000	-	0.145	0.7033
LS	8	29	0.568	0.215~1.504	2.415	0.1202
LL	6	5	2.471	0.660~9.255	3.203	0.0735

6. 双相障碍患者不同时相与5-HTTLPR基因多态性、事件相关电位的回归分析: 见表4。以躁狂相和抑郁相为因变量, 以患者性别、年龄、病程、治疗与否、用药种类、家庭支持、婚姻状况、文化程度、家族史、诱因、性格、职业、诱发电位各波形和患者携带基因型作为自变量, 其中患者性别、治疗与否、用药种类、家庭支持、婚姻状况、文化程度、家族史、诱因、性格和职业作为哑变量, 进行二分类Logistic逐步回归分析, 只有患者P3波幅进入回归方程, 余变量均未进入, 提示双相障碍患者不同时相(躁狂或抑郁相)显著影响事件相关电位P3波幅, 患者躁狂相与P3波幅呈负相关($\beta=-0.215, P=0.033$), 提示躁狂症状越重, P3波幅越低。

表4 Logistic逐步回归分析结果

变量	β 值	S.E.	Wals值	P值	OR值
P3波幅	-0.215	0.101	4.543	0.033	0.807
常数项	0.407	0.578	0.496	0.481	1.503

讨论 在5-HT系统中, 编码5-HTTLPR的基因为SLC6A4, 此基因是一种由长(L)等位基因和短(S)等位基因构成40~46 bp的插入/缺失多态。

5-HTTLPR 和抑郁症发病的关系,有研究表明S等位基因携带者更有可能陷入长时间的警觉、受威胁和反思的状态,增加他们对情感障碍的易感性^[3]。本研究结果显示,研究组和对照组的5-HTTLPR基因型频率和等位基因频率都不存在显著性差异,说明5-HTTLPR基因多态性与双相障碍的发病不存在直接的相关性。这与乔娟等^[4]的研究、杨杨等^[5]的相关报道的结果相似。同时应用无序多分类Logistic回归模型综合分析,只有躁狂相P3波幅进入回归方程,余变量均未进入,提示5-HTTLPR基因多态性与事件相关电位N1、P2、N2、P3潜伏期及波幅无明显关联性。

事件相关电位是一种特殊的认知诱发电位,近年来人们对事件相关电位P300的研究较多。P300由外源性成分(P1、N1、P2)和内源性成分(N2、P3)构成,内源性成分波形潜伏期能反映受试者认知功能障碍程度^[6-7]。本研究显示,双相障碍患者抑郁相HAMD评分与事件相关电位N1、P2、N2、P3潜伏期及波幅均有相关性,而躁狂相BRMS评分与P3潜伏期有相关性,说明双相障碍患者存在明显的认知功能障碍,这与陈大春^[8]报道的双相情感障碍患者认知功能损害特点相一致。我们发现,抑郁相与事件相关电位的相关性较明显,N1、P2、N2、P3潜伏期均有延长,与近年国内外研究较为一致^[9-10],这是由于患者处于抑郁相时思维联想明显迟缓,对外部刺激进行识别、分类、编码的速度均慢,此时与认知过程有关的皮层活动低下,表现为从刺激→大脑认知加工→反应执行全过程的延长。P300潜伏期反映了以上过程所需要的时间,因而,抑郁相患者P300潜伏期的延长,提示了抑郁相患者的思维迟缓并非仅存在于从大脑认知加工→反应执行过程中,而且在刺激→大脑认知加工过程中也存在。研究显示躁狂相患者BRMS评分只与事件相关电位P3潜伏期有相关性,这有别于抑郁相,患者处于躁狂相时虽然大脑工作任务执行中枢功能紊乱,但大脑功能处于兴奋状态,此时大脑从接受刺激到作出反应的过程不是减慢的,故总体来讲潜伏期不延长,而P3潜伏期有所延长,可能与个别躁狂相时的患者注意力不够集中,以上过程稍有延长有关。有学者认为P300波幅决定于受试者对信息的感受能力,用来对注意的判定,同时反映一定的情感投入^[11]。本课题组抑郁相患者的波幅明显下降,说明抑郁相患者在注意、记忆、认知加工的等强度均有所下降,提示受试时患者思维联想迟缓、兴趣下降、注意力不集

中,这与抑郁症患者的临床表现相一致。临床上躁狂患者的记忆、注意、认知加工的强度较正常人有所加强,但本研究Logistic回归模型综合分析,躁狂相P3波幅与双相障碍呈负相关,提示躁狂症状越重,P3波幅越低,这可能与临床上躁狂患者处于兴奋状态时注意力不集中,伴有随境转移等有关。Baldessarini等^[12]发现,双相抑郁评分低于双相躁狂,说明双相障碍抑郁相认知损害重于躁狂相,本研究也显示双相情感障碍患者P300潜伏期延长,波幅降低,说明双相障碍患者存在认知功能损害,且抑郁相认知功能损害较为显著。

近年来,随着分子遗传学技术的不断进步,对存在候选基因的区域进行了广泛的研究分析,不过目前还不能确定双相障碍明确的致病基因^[13],本研究虽然发现双相障碍患者中携带LL基因型较SS基因型更容易患躁狂相,但还需进一步证明。

总之,通过本研究发现,5-HTTLPR基因多态性与双相障碍的发病不存在直接的相关性,其中基因型无相关性,等位基因接近相关性($P=0.09$),待扩大样本数进一步验证,另外5-HTTLPR基因多态性与事件相关电位无相关性。双相障碍病情严重程度与事件相关电位改变有关,病情越严重,诱发电位改变越厉害,说明患者均存在认知功能损害,其中抑郁相认知功能损害较为显著。双相障碍患者中携带LL基因型较SS基因型可能更容易患者躁狂相,但还需进一步证明。本研究为小样本分析,另外虽然目前关于该病的临床特征如发作次数、病程等和基因多态性及事件相关电位是否有关,目前国内外均未查及此方面报道,但有必要加大样本量及考虑该病临床特征的影响以进一步验证本研究的结论。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文撰写为朱建南,试验设计和论文修订为杨丽、王从杰、朱建南,数据收集和整理为林晓方、薛永、周刚

参 考 文 献

- [1] Ghaemi SN, Boiman EE, Goodwin FK. Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: a naturalistic study[J]. J Clin Psychiatry, 2000, 61(10): 804-809. DOI: 10.4088/JCP.v61n1013.
- [2] Morselli PL, Elgie R, GAMIAN-Europe. BEAM survey I-global analysis of a patient questionnaire circulated to 3450 members of 12 European advocacy groups operating in the field of mood disorders[J]. Bipolar Disord, 2003, 5(4): 265-278. DOI: org/10.1034/j.1399-5618.2003.00037.x.
- [3] Brown GW, Harris TO. Depression and the serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism: a review and a hypothesis concerning gene-environment interaction[J]. J Affect Disord, 2008, 111(1):

- 1-12. DOI: 10.1016/j.jad.2008.04.009.
- [4] 乔娟, 耿德勤, 朱相华, 等. 抑郁症患者 5-羟色胺转运体启动子区基因多态性和认知功能的听觉事件相关电位的研究[J]. 精神医学杂志, 2014, 27(5): 340-343. DOI: 10.3969/j.issn.1009-7201.2014.05.007.
Qiao J, Geng DQ, Zhu XH, et al. Study on polymorphism of 5-hydroxytryptamine transporter gene-linked promoter region and characteristics of auditory event-related potentials in patients with depression[J]. Journal of Psychiatry, 2014, 27(5): 340-343.
- [5] 杨杨, 高成阁, 于学文. 5-HTTLPR 多态性与抑郁症及其临床特征的相关性[J]. 西安交通大学学报, 2007, 28(1): 18-30. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8259.2007.01.005.
Yang Y, Gao CG, Yu XW. The association of 5-HTTLPR with depression and its clinical symptoms[J]. Journal of Xian Jiaotong University(Medical Sciences), 2007, 28(1): 18-30.
- [6] Hansenne M. The P300 cognitive event-related potential II. Individual variability and clinical application in psychopathology[J]. Neurophysiol Clin, 2000, 30(4): 211-231. DOI: 10.1016/S0987-7053(00)00224-0.
- [7] Frodl T, Meisenzahl EM, Muller D, et al. P300 subcomponents and clinical symptoms in schizophrenia[J]. Int J Psychophysiol, 2002, 43(3): 237-246. DOI: org/10.1016/S0167-8760(01)00182-9.
- [8] 陈大春, 陈科, 张荣珍, 等. 首发精神分裂症与双相障碍及抑郁障碍认知功能比较[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2016, 42(9): 518-522. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2016.09.002.
Chen DC, Chen K, Zhang RZ, et al. The comparison of impairment of cognitive function in first-episode schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder[J]. Chin J Nerv Ment Dis, 2016, 42(9): 518-522.
- [9] 张载福, 胡若笑, 杨致蓉, 等. 抑郁症患者脑诱发电位(P300)变化与自杀行为的相关性研究[J]. 神经病学与神经康复学杂志, 2010, 7(2): 78-80. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7061.2010.02.005.
Zhang ZF, Hu RX, Yang ZR, et al. Correlative study of brain evoked potential (P300) change and suicidal behavior in patients with depression[J]. Journal of Neurology and Neurorehabilitation, 2010, 7(2): 78-80.
- [10] Li Y, Hu Y, Liu T, et al. Dipole source analysis of auditory P300 response in depressive and anxiety disorders[J]. Cogn Neurodyn, 2011, 5(2): 221-229. DOI: 10.1007/s11571-011-9156-y.
- [11] Correll CU, Penzner JB, Lencz T, et al. Early identification and high-risk strategies for bipolar disorder[J]. Bipolar Disord, 2007, 9(4): 324-338. DOI: 10.1111/j.1399-5618.2007.00487.x.
- [12] Baldessarini RJ, Salvatore P, Khalsa HM, et al. Dissimilar morbidity following initial mania versus mixed-states in type-I bipolar disorder[J]. J Affect Disord, 2010, 126(1/2): 299-302. DOI: 10.1016/j.jad.2010.03.014.
- [13] Brieger P, Ehrt U, Marneros A. Frequency of comorbid personality disorders in bipolar and unipolar affective disorders[J]. Compr Psychiatry, 2003, 44(1): 28-34. DOI: 10.1053/comp.2003.50009.

(收稿日期: 2018-01-28)

(本文编辑: 赵静姝)

· 消息 ·

《神经疾病与精神卫生》杂志 2018 年征稿通知

《神经疾病与精神卫生》杂志是神经、精神科学及精神卫生领域的学术性期刊(CN23-1479/R, ISSN1009-6574, 月刊)。为更好地服务神经科学、精神科学以及精神卫生领域的专家、作者和读者, 构建理想的学术交流平台, 配合本刊 2018 年的重点号刊发, 特发出征稿通知, 希望有关学科方向的医护工作者和学者能多给予支持。

解读本刊

中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)

征稿内容

1. 精神疾病的流行病学调查; 2. 社区精神病学; 3. 女性心理健康; 4. 中西医结合治疗精神疾病; 5. 老年精神病学; 6. 睡眠障碍; 7. 帕金森及运动障碍疾病; 8. 神经康复; 9. 神经介入及内镜治疗; 10. 神经退行性疾病的基础研究; 11. 颅脑创伤研究; 12. 脑小血管病。此外, 以上所列方向相关的护理研究同为本刊重点征稿范围。

来稿要求

详见稿约。

相关事宜

(1) 来稿请注明为征稿稿件, 并备注相对应的征稿方向及编号(如: 1. 精神疾病的流行病学调查); (2) 所有符合征稿方向的稿件均享受优先审稿、优先发表的权利。

联系方式

地址: 北京市宣武门外大街香炉营东巷 2 号院 1-7-302 神经疾病与精神卫生杂志社 邮编: 100052

电话: 010-83191160 传真: 010-83191161 电子信箱: ndmh@ndmh.com