

· 学术交流 ·

谷氨酸脱羧酶 2 基因多态性与 Tourette 综合征的 关联分析

魏彦照 何凡 程宇航 郑毅

453002 新乡医学院第二附属医院精神科(魏彦照); 100088 首都医科大学附属北京安定医院儿童精神科(何凡、郑毅), 检验中心(程宇航)

通信作者: 郑毅, Email: yizheng@ccmu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.02.003

【摘要】 目的 探讨 γ -氨基丁酸(GABA)合成酶谷氨酸脱羧酶2(GAD2)基因的单核苷酸多态性(SNP)位点与Tourette综合征(TS)是否存在关联。方法 收集2013年12月至2017年3月在首都医科大学附属北京安定医院门诊或住院就诊的符合美国精神障碍诊断与统计手册第4版(DSM-IV)诊断标准的101例TS患儿,采集101例TS患儿及其生物学父母的外周血并提取DNA,使用Taqman SNP基因分型技术对其SNP位点进行分型。采用遗传分析统计软件Plink 1.07进行传递不平衡检验(TDT),评估TS是否与该研究位点存在关联。结果 TDT分析结果显示,GAD2基因SNP位点rs992990、rs3781108、rs2236418和rs7908975与TS均不存在传递不平衡($P > 0.05$)。结论 GAD2基因SNP位点rs992990、3781108、2236418和rs7908975与TS均不存在关联。

【关键词】 Tourette综合征; γ -氨基丁酸; 谷氨酸脱羧酶; 单核苷酸多态性

基金项目:北京市医院管理中心重点医学专业发展计划建设项目(ZYLX202128)

Association analysis between glutamic acid decarboxylase 2 gene polymorphism and Tourette syndrome

Wei Yanzhao, He Fan, Cheng Yuhang, Zheng Yi

Department of Psychiatry, the Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453002, China (Wei YZ); Department of Children Psychiatry, Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China (He F, Zheng Y); Pathology Center, Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China (Cheng YH)

Corresponding author: Zheng Yi, Email: yizheng@ccmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To explore the association between single nucleotide polymorphism (SNP) of γ -aminobutyric acid (GABA) synthase glutamate decarboxylase 2 (GAD2) gene polymorphism loci and Tourette syndrome (TS). **Methods** 101 children with TS who met the diagnostic criteria of the fourth edition of the American Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (DSM-IV) in the outpatient or inpatient department of Beijing Anding Hospital Affiliated to Capital Medical University from December 2013 to March 2017 were recruited. The peripheral blood of 101 children with TS and their biological parents were collected and DNA was extracted. The SNP loci was genotyped by TaqMan SNP genotyping assay. Using genetic analysis statistical software Plink 1.07 transmission disequilibrium test (TDT) was performed to evaluate whether TS is associated with the study site. **Results** TDT analysis showed there was no transmission disequilibrium between GAD2 gene SNP loci rs992990, rs3781108, rs2236418, rs7908975 polymorphism and TS ($P > 0.05$). **Conclusions** There was no relationship between GAD2 gene SNP loci rs992990, rs3781108, rs2236418, rs7908975 and TS.

【Key words】 Tourette syndrome; γ -aminobutyric acid; Glutamic acid decarboxylase; Single nucleotide polymorphism

Fund program: Special Fund for Clinical Medicine Development of Beijing Hospital Management Center (ZYLX202128)

Tourette综合征(Tourette syndrome, TS)是一种起病于儿童和青少年时期,以不随意的突发、快速、

重复、非节律的全身多部位肌肉抽动和发声抽动为特点的一种复杂、慢性神经发育障碍疾病,是抽动

障碍最复杂、最严重、最具代表性的一种类型^[1-2]。TS的发病原因至今尚未完全阐明,发病年龄早、性别的显著差异、明显的家族聚集性和双生子研究结果均提示TS与遗传因素有密切关系^[3]。有关TS的候选基因研究较多,多数集中在多巴胺与5-羟色胺系统^[4]。近期一些神经病理学^[5-6]、动物实验^[7-9]及药物治疗反应^[10-11]的研究均提示 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric, GABA)很可能与TS存在关联。

TS的共患病很多,强迫障碍(obsessive-compulsive disorder, OCD)是TS患儿最常见的共患病之一,其共病率为11%~80%,可发生于TS患儿病程中的任何时候^[12]。调查显示,部分OCD患者在童年曾患TS或伴有慢性抽动症状,TS患儿也较非TS患儿更容易出现强迫症状^[13]。共病TS或伴有慢性抽动的OCD患者可能更多地存在多巴胺或GABA系统功能异常,治疗也不完全相同。DSM-5在强迫及相关障碍章节亦单独列出,“标注如果是与抽动症相关:个体目前有或过去有抽动障碍史”,可见两者之间关系密切^[1]。研究发现,TS和OCD具有很强的遗传学同源性,最近又在中国汉族人群中发现两者具有共同的易感基因^[14]。近期又有研究发现,GABA的合成酶谷氨酸脱羧酶2(glutamic acid decarboxylase 2, GAD2)基因的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点rs992990、rs2236418、rs7908975、rs3781108与早发性OCD密切相关^[15],而TS和OCD尤其是早发性OCD在临床特征和遗传学方面均有很强的相似性,因此推测GAD2基因的SNP位点rs992990、rs2236418、rs7908975、rs3781108与TS也可能相关。

一、对象与方法

1. 研究对象:选取2013年12月至2017年3月就诊于首都医科大学附属北京安定医院儿科门诊及住院的TS患者及其生物学父母,使用自制的临床资料调查表进行临床资料收集。由1名儿童精神科副主任或以上资质的医师按照美国精神障碍诊断与统计手册第4版(DSM-IV)^[16]诊断标准进行诊断。TS患儿入组标准:(1)符合DSM-IV TS诊断标准;(2)6~18岁;(3)无其他中枢神经系统疾病及严重的躯体疾病;(4)汉族,性别不限;(5)患者及监护人知情同意。TS患儿父母组入组标准:(1)来自所有入组的TS患者的生物学父母,身体健康,签署知情同意书;(2)不符合DSM-IV中TS的诊断标准,无其他精神障碍。本研究报首都医科大学附属北京安定医院医学伦理

委员会审批(编号:7132083),在取得正式批准并获得患者及家属签署知情同意书后开展。

2. 方法:(1)DNA提取。收集晨空腹外周血5 ml,乙二胺四乙酸抗凝,充分混合后1 h内常温下经离心机3 000 r/min离心10 min后分离血浆、沉淀血细胞。采用全血DNA提取试剂盒(PROMEGA,美国)离心柱法提取基因组DNA。全部DNA样本均使用NanoDrop 2000分光光度计进行浓度以及纯度检测。(2)单核苷酸多态性(SNP)的挑选。通过美国国立生物信息情报中心检索dbSNP(database of single nucleotide polymorphisms, dbSNP)数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>)以及国际人类基因组单体型图(HapMap)计划(<http://www.hapmap.org/>)提供的汉族人群遗传学数据,结合既往的研究报道,特别是与TS类似的疾病早发性OCD有关联的位点^[15],在本研究中进行重复验证,最终选取GAD2基因SNP位点rs992990、rs7908975、rs3781108及rs2236418进行基因多态性分析。(3)基因分型。采用TaqMan探针SNP基因分型技术进行GAD2基因SNP位点rs992990、rs7908975、rs3781108及rs2236418的分型,引物和探针由美国应用生物系统公司(Applied Biosystems Inc, ABI)定制,聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)反应试剂TaqMan Universal PCR Master Mix亦由ABI公司提供。PCR反应体系共50 μ l,包括TaqMan PCR Master Mix (2 \times) 25 μ l、Assay Mix Probe(40 \times) 1.25 μ l、ddH₂O 18.75 μ l及DNA 5 μ l。PCR反应和荧光信号读取均在ABI7500荧光定量PCR仪上进行(96孔板),以SDS 2.0图像分析软件Allelic Discrimination程序进行PCR扩增及反应终点基因型的判读的参数设置和程序运行,PCR反应的扩增条件为95 $^{\circ}$ C 10 min 预变性、95 $^{\circ}$ C 15 s 变性、60 $^{\circ}$ C 1 min 退火、60 $^{\circ}$ C 1 min 延伸,共40个循环。通过检测不同等位基因所标的VIC和FAM荧光强度的区别,判断各待测样本基因分型为纯合子还是杂合子。此外,为保证试验结果的准确性,每个96孔板均设置1个无DNA模板(等体积的ddH₂O)的阴性对照,所有的对照均未出现扩增;第2次以后试验的每个96孔板均设置2~3个阳性对照,所有的阳性对照基因型均一致。

3. 统计学方法:使用Hardy-Weinberg平衡法则进行基因型及等位基因吻合度检验,使用Plink 1.07软件进行核心家系传递不平衡检验(transmission disequilibrium test, TDT)分析,检验水准为 $\alpha=0.05$ 。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 一般资料: 由TS患者及其生物学父母构成核心家系, 共完成101个核心家系GAD2基因SNP位点rs992990、rs7908975、rs3781108及rs2236418基因型的检测。101例TS患者中, 男81例, 女20例; 年龄(10.78 ± 3.10)岁; 患者父母共202例。

2. Hardy-Weinberg平衡的吻合度检验: 经 χ^2 检验, GAD2基因SNP位点rs992990、rs7908975、rs3781108及rs2236418的TS患者组及其父母组均达到Hardy-Weinberg平衡(均 $P > 0.05$), 表明该研究对象来自较大群体, 个体间为随机婚配, 无明显的自然选择、迁移等因素对遗传平衡的影响, 研究资料可靠, 样本具有群体代表性, 可以进行遗传关联分析。见表1。

表1 GAD2基因SNP位点Hardy-Weinberg平衡的吻合度检验

SNP位点	组别	基因型	实际检测数	期望预测值	χ^2 值	P值
rs992990	TS患儿组	C/C	44	45.11	0.249	0.618
		C/A	47	44.78		
		A/A	10	11.11		
	父母组	C/C	94	95.65		
		C/A	90	86.70		
		A/A	18	19.65		
rs7908975	TS患儿组	A/A	89	89.36	0.403	0.526
		A/C	12	11.28		
		C/C	0	0.36		
	父母组	A/A	181	181.54		
		A/C	21	19.91		
		C/C	0	0.55		
rs3781108	TS患儿组	T/T	51	52.04	0.262	0.609
		T/C	43	40.92		
		C/C	7	8.04		
	父母组	T/T	108	109.17		
		T/C	81	78.66		
		C/C	13	14.17		
rs2236418	TS患儿组	A/A	46	47.14	0.274	0.601
		A/G	46	43.72		
		G/G	9	10.14		
	父母组	A/A	101	102.65		
		A/G	86	82.70		
		G/G	15	16.65		

注: GAD2 谷氨酸脱羧酶2; SNP 单核苷酸多态性; TS Tourette综合征

3. TDT分析: 应用Plink 1.07软件对实验数据进行TDT分析, 结果显示, GAD2基因SNP位点rs992990、rs3781108、rs2236418和rs7908975均不存

在传递不平衡现象($P > 0.05$), 提示GAD2基因SNP位点rs992990、rs3781108、rs2236418和rs7908975与TS不存在关联。见表2。

表2 TS核心家系的TDT分析结果

基因位点	主要次要		传递	未传递	OR值	χ^2 值	P值
	等位基因	等位基因					
rs992990	C	A	49	41	1.195	0.711 1	0.399 1
rs7908975	A	C	12	9	1.333	0.428 6	0.512 7
rs3781108	T	C	44	37	1.189	0.604 9	0.436 7
rs2236418	A	G	49	37	1.324	1.674 0	0.195 7

注: TS Tourette综合征; TDT传递不平衡检验

讨论 本研究对101个核心家系进行研究, 在参与研究的SNP位点均达到Hardy-Weinberg平衡的前提下, 经TDT分析后发现, GABA合成的主要限速酶亚型之一GAD2基因的4个SNP位点均与TS无关联, 提示GAD2基因异常可能与TS的发病无关。

GAD主要存在于大脑灰质中富含突触体的部分, 除少部分以结合的形式存在于线粒体中之外, 其他绝大部分以游离的形式存在于轴突末梢的细胞质内, 参与人脑内GABA的合成。GAD相关基因的异常可显著影响脑内GABA的水平, 导致各种神经精神障碍的发生。既往研究显示, 皮质-纹状体-丘脑-皮质(cortico-striato-thalamo-cortical, CSTC)通路的功能紊乱与TS的发生有关, 这一通路中的神经递质如多巴胺、谷氨酸、GABA失衡可能是TS的发生原因之一^[17-18]。多项研究结果均提示TS患者存在纹状体等部位的GABA减少。Kalanithi等^[5]对TS患儿的基底节病理检查结果显示, 标记的GABA能神经元分布改变, 在苍白球的内部段GABA能神经元的数量和比例增加, 而纹状体及苍白球外部段则减少。Lerner等^[6]的研究发现, TS患儿的GABAA受体在纹状体、丘脑、杏仁核、苍白球和右侧岛叶等部位减少, 而在黑质、左侧灰质、右扣带回后部等部位则增加。动物实验发现, 在显微镜下向实验动物的纹状体部位注射GABA拮抗剂可诱发动物产生抽动或刻板样运动^[7], 类似结果在多项研究中被重复^[8-9]。对TS患者进行事件相关的功能磁共振研究表明, 在抽动发生前数秒, 辅助运动区先将抽动相关的准备信号传递到主要运动区和其他与动作监测相关的皮质区, 随后CSTC系统被激活^[19]。据推测, 纹状体等部位的GABA能神经元减少可能导致兴奋丘脑的神经元

抑制不足,最终可能会增强皮质谷氨酸等兴奋性氨基酸的兴奋而导致抽动的发生。此外,GABA能药物也已经被试用于TS患者的临床治疗,取得了初步的治疗效果^[10-11]。

鉴于以上发现,本研究试图从GABA合成的关键酶GAD2入手,尝试从基因学层面探索GABA系统与TS的关联。但与既往神经病理学、动物实验、药物治疗反应等方面的研究结果^[5-11]不同,本研究使用TDT分析对101个核心家系进行研究,结果发现,在中国汉族人群中,GAD2基因的4个SNP位点与TS均无关联,这可能与样本量较少、试验设计不够完美(如缺少与健康儿童组的病例对照研究)及遗传异质性(在不同的家系中,发挥作用的SNP位点可能不一样)有关。当然,GAD2基因也可能确实与TS无关,不同脑区GABA能神经元分布改变^[5-6]可能与后天因素或其他相关基因异常如GAD1基因有关。

和既往有关TS与候选基因的关联分析多涉及多巴胺基因及使用病例对照研究^[20-22]不同,本研究使用家系研究(TDT分析)对GABA相关基因与TS的关系进行探讨,这是本研究的两大创新之处。TS是一种异质性强的疾病,4个SNP位点也不足以覆盖GAD2基因所有的序列。因此,尽管未发现GAD2基因与TS患儿的相关性,此结果仍需谨慎对待,并需要重复验证。而且,本研究也有一些不足之处,如仅仅以TS患儿及其生物学父母为单位进行核心家系研究,并未设置健康儿童对照组,虽可有效避免群体分层对研究结果的影响^[23-24],但家系研究也有其自身缺陷,如每组的病例对照需要分析3个样品(TS患儿和其生物学父母),与病例对照研究相比经济较高;对于晚发疾病不适用(晚发疾病的父母DNA不易取得)等。也有学者指出,TDT分析的检验效率较病例对照研究低^[25],且对于家系不完整或父母同样患有TS的家系不能有效入组。故两者互有优缺点,必要时可对同一遗传标记位点同时进行病例对照研究和核心家系研究,检验结果将更为可靠。

尽管本研究存在一定的局限性,但作为为数不多的中国汉族TS人群与GAD基因的关联研究,本研究为TS的病因学研究提供了新的思路。未来可以扩大样本量,纳入更多的基因位点,对不同共患病或临床特征(如是否合并感觉性抽动)进行分类,同时使用病例对照研究在中国汉族和其他人群中进行验证。

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、文献调研与整理为魏彦照,数据收集为魏彦照、何凡,实验操作为程宇航、魏彦照,构思与设计、论文修改为郑毅、何凡

参 考 文 献

- [1] 美国精神医学学会. 精神障碍诊断与统计手册(第五版) [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2015.
- [2] Gill CE, Kompoliti K. Clinical features of Tourette Syndrome [J]. J Child Neurol, 2020, 35(2): 166-174. DOI: 10.1177/0883073819877335.
- [3] Paschou P. The genetic basis of Gilles de la Tourette Syndrome [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2013, 37(6): 1026-1039. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2013.01.016.
- [4] Qi YJ, Zheng Y, Li ZJ, et al. Genetic studies of tic disorders and Tourette Syndrome [J]. Methods Mol Biol, 2019, 2011: 547-571. DOI: 10.1007/978-1-4939-9554-7_32.
- [5] Kalanithi PS, Zheng W, Kataoka Y, et al. Altered parvalbumin-positive neuron distribution in basal ganglia of individuals with Tourette syndrome [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(37): 13307-13312. DOI: 10.1073/pnas.0502624102.
- [6] Lerner A, Bagic A, Simmons JM, et al. Widespread abnormality of the gamma-aminobutyric acid-ergic system in Tourette syndrome [J]. Brain, 2012, 135(Pt 6): 1926-1936. DOI: 10.1093/brain/aww104.
- [7] Bronfeld M, Israelashvili M, Bar-Gad I. Pharmacological animal models of Tourette syndrome [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2013, 37(6): 1101-1119. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2012.09.010.
- [8] Pogorelov V, Xu M, Smith HR, et al. Corticostriatal interactions in the generation of tic-like behaviors after local striatal disinhibition [J]. Exp Neurol, 2015, 265: 122-128. DOI: 10.1016/j.expneurol.2015.01.001.
- [9] Vinner E, Israelashvili M, Bar-Gad I. Prolonged striatal disinhibition as a chronic animal model of tic disorders [J]. J Neurosci Methods, 2017, 292: 20-29. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2017.03.003.
- [10] Cavanna AE, Nani A. Antiepileptic drugs and Tourette syndrome [J]. Int Rev Neurobiol, 2013, 112: 373-389. DOI: 10.1016/B978-0-12-411546-0.00012-3.
- [11] 魏彦照, 王帅, 崔永华, 等. GABA激动剂治疗儿童Tourette综合征的研究进展 [J]. 神经疾病与精神卫生, 2016, 16(5): 586-588. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2016.05.026.
Wei YZ, Wang S, Cui YH, et al. Research progress of GABA agonists treatment for Tourette syndrome in children [J]. Journal of Neuroscience and Mental Health, 2016, 16(5): 586-588.
- [12] Kumar A, Trescher W, Byler D. Tourette syndrome and comorbid neuropsychiatric conditions [J]. Curr Dev Disord Rep, 2016, 3(4): 217-221. DOI: 10.1007/s40474-016-0099-1.
- [13] Diniz JB, Rosario-Campos MC, Hounie AG, et al. Chronic tics and Tourette syndrome in patients with obsessive-compulsive disorder [J]. J Psychiatr Res, 2006, 40(6): 487-493. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2005.09.002.
- [14] Liu S, Cui J, Niu Z, et al. Do obsessive-compulsive disorder and Tourette syndrome share a common susceptibility gene? An association study of the BDNF Val66Met polymorphism in the Chinese Han population [J]. World J Biol Psychiatry, 2015, 16(8): 602-609. DOI: 10.3109/15622975.2015.1012226.

- [15] Mas S, Payerols M, Gasso P, et al. Role of GAD2 and HTR1B genes in early-onset obsessive-compulsive disorder: results from transmission disequilibrium study[J]. Genes Brain Behav, 2014, 13(4): 409-417. DOI: 10.1111/gbb.12128.
- [16] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR[M]. Washington, DC: American Psychiatric Publishing Inc, 2000.
- [17] Martino D, Ganos C, Worbe Y. Neuroimaging applications in Tourette's Syndrome[J]. Int Rev Neurobiol, 2018, 143: 65-108. DOI: 10.1016/bs.irn.2018.09.008.
- [18] Sigurdsson HP, Jackson SR, Kim S, et al. A feasibility study for somatomotor cortical mapping in Tourette syndrome using neuronavigated transcranial magnetic stimulation[J]. Cortex, 2020, 129: 175-187. DOI: 10.1016/j.cortex.2020.04.014.
- [19] Neuner I, Werner CJ, Arrubla J, et al. Imaging the where and when of tic generation and resting state networks in adult Tourette patients[J]. Front Hum Neurosci, 2014, 8: 362. DOI: 10.3389/fnhum.2014.00362.
- [20] 程宇航, 郑毅, 王力芳, 等. 抽动秽语综合征的多巴胺D4受体基因多态性分析[J]. 中华检验医学杂志, 2003, 26(1): 40-41. DOI: 10.3760/j.issn:1009-9158.2003.01.011.
Cheng YH, Zheng Y, Wang LF, et al. Analysis of dopamine D4 gene polymorphism in Tourette's Syndrome[J]. Chin J Lab Med, 2003, 26(1): 40-41.
- [21] 何凡, 黄环环, 程宇航, 等. 图雷特综合征与多巴胺D2受体基因rs1800497多态性关联分析[J]. 中华精神科杂志, 2014, 47(5): 265-268. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2014.05.003.
He F, Huang HH, Cheng YH, et al. A family based transmission disequilibrium analysis study of dopamine D2 receptor gene with Tourette syndrome[J]. Chin J Psychiatry, 2014, 47(5): 265-268.
- [22] 何凡, 郑毅, 程宇航, 等. 多巴胺转运体基因多态性与Tourette综合征疗效的相关性研究[J]. 中华精神科杂志, 2011, 44(1): 10-13. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2011.01.005.
He F, Zheng Y, Cheng YH, et al. Association between Tourette syndrome curative effects and the dopamine transporter gene[J]. Chin J Psychiatry, 2011, 44(1): 10-13.
- [23] Bacanu SA, Devlin B, Roeder K. The power of genomic control[J]. Am J Hum Genet, 2000, 66(6): 1933-1944. DOI: 10.1086/302929.
- [24] Spielman RS, McGinnis RE, Ewens WJ. Transmission test for linkage disequilibrium: the insulin gene region and insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) [J]. Am J Hum Genet, 1993, 52(3): 506-516
- [25] Morton NE, Collins A. Tests and estimates of allelic association in complex inheritance[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998, 95(19): 11389-11393. DOI: 10.1073/pnas.95.19.11389.

(收稿日期: 2021-04-25)

(本文编辑: 赵金鑫)

· 消息 ·

欢迎订阅2022年《神经疾病与精神卫生》杂志

《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, 国内外公开发行人, 2006年被中国科学技术信息研究所收录为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)。本刊坚持党的出版方针和卫生工作方针, 遵循学科发展规律, 以提高杂志质量、扩大社会效益为使命, 及时反映科学研究的重大进展, 更好地促进国内外学术交流。主要读者对象为广大神经科学、精神科学及精神卫生领域中从事基础、临床医学、教学、科研的工作者及学生。报道内容包括相关各学科领先的教学、科研成果及临床诊疗经验。主要栏目有专家论坛(述评)、论著、学术交流、短篇报道、综述、病例报告、会议纪要、国内外学术动态等。

《神经疾病与精神卫生》杂志国内邮发代号为82-353, 由北京市邮政局发行; 国外发行代号BM1690, 由中国国际图书贸易总公司发行。每期定价15.00元, 全年180.00元。欢迎直接通过本社订阅。

银行汇款: 开户行: 中国建设银行建华支行 户名: 《神经疾病与精神卫生》杂志社

账号: 23001626251050500949

联系电话: (010)83191160 传真: (010)83191161