

[论著]

5-HTR2A - 1438A /G、COMT Val158Met 及 MAOA - LPR、5-HTTVNTR、DATVNTR 与男性海洛因依赖共患反社会性人格障碍的关联研究*

杨 梅^{1,2} 郝 伟^{1*} 邬志美² 王文甫² 周旭辉² 姜国清² 汤美云² 黄 健²

¹(中南大学湘雅二医院精神卫生研究所,长沙,410011)

²(湖南省脑科医院成瘾医学科,长沙,410007)

摘要 **目的:** 探讨 5-HTR2A 受体基因 (5-hydroxytryptamine receptor 2A gene, 5-HTR2A) - 1438A /G 多态性 (5-HTR2A - 1438A /G, rs6311)、儿茶酚 - O - 甲基转移酶基因 (catechol - O - methyltransferase gene, COMT) Val158Met 多态性 (COMT Val158Met rs4680)、单胺氧化酶 A 基因 (monoamine oxidase A gene, MAOA) 启动子区可变量目串联重复序列 (variable number of tandem repeats VNTR) 多态性 (称为 MAOA 多型变异区段, MAOA - linked polymorphic region, MAOA - LPR)、多巴胺转运体基因 (dopamine transporter gene, DAT) 外显子 15 靠近 3' 端的可变数目串联重复序列多态性 (DATVNTR)、5-HT 转运体基因 (5-hydroxytryptamine transporter gene, 5-HTT) 内含子 2 内可变量目串联重复序列多态性 (5-HTTVNTR) 及以上各位点之间的交互作用与男性海洛因依赖共患反社会性人格障碍有无关联。**方法:** 采用病历对照关联分析, 应用聚合酶链式反应和连接酶检测反应 (polymerase chain reaction - ligation detection reaction, PCR - LDR) 技术检测 588 例男性海洛因依赖者 (其中共患反社会性人格障碍者 311 例, 不共患反社会性人格障碍者 277 例) 和 194 例健康男性 5-HTR2A - 1438A /G、COMT Val158Met 及 MAOA - LPR、DATVNTR、5-HTTVNTR 多态性的基因型, 对各位点的基因型频率、等位基因频率及各位点之间的交互作用进行疾病关联分析。**结果:** 共患反社会性人格障碍的男性海洛因依赖者与健康男性间, 共患与不共患反社会性人格障碍的男性海洛因依赖者间在 5-HTTVNTR 的基因型和等位基因频率上均有统计学差异, 携带 10 次重复序列 (10-repeats 10R) 等位基因的个体共患海洛因依赖和反社会性人格障碍风险相对较大。经 MDR 分析, 在男性海洛因依赖者中, HTTVNTR 与 DATVNTR 的二因模型子对反社会性人格障碍的预测准确度最大, 符号检验有统计学差异, 校正后 P 值为 0.067, 接近显著性差异。携带 5-HTTVNTR 等位基因 10R 和 / 或携带 DATVNTR 等位基因 9R 的个体共患反社会性人格障碍的风险相对较大, 而当个体的 5-HTTVNTR 基因型为纯合的 12R / 12R 且 DATVNTR 基因型为纯合的 10R / 10R 时, 共患反社会性人格障碍的风险相对较小。**结论:** 5-HTTVNTR、5-HTTVNTR 与 DATVNTR 的交互作用与男性海洛因依赖共患反社会性人格障碍相关联。

关键词 5-HTR2A; COMT; MAOA; DATVNTR; HTTVNTR; 多态性; 海洛因依赖; 反社会性人格障碍; 共病

ASSOCIATION STUDY OF 5-HTR2A - 1438A /G, COMT VAL158MET, MAOA - LPR, DATVNTR AND 5-HTTVNTR POLYMORPHISMS WITH COOCCURRENCE HEROIN DEPENDENCE AND ANTISOCIAL PERSONALITY DISORDERS IN MALES

YANG Mei^{1,2}, HAO Wei¹, WU Zhimei², WANG Wenfu²,
ZHOU Xuhu², JIANG Guoqing², TANG Meiyun², HUANG Jian²

¹ (Mental Health Institute, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, 410011)

² (Addiction Medicine Department, Brain Hospital of Hunan Province, Changsha, 410007)

ABSTRACT *Objective* To explore the association of the 5 - HTR2A - 1438A /G,

* 本研究受 973 课题 (2007CB512301), 国家“十一五”科技支撑计划资助项目 (2007BA107B01) 资助

** 通讯作者: E-mail: weihao57@hotmail.com

COMTV all58M et MAOA - LPR, DATVNTR and 5- HTTVNTR polymorphisms with cooccurrence heroin dependence and antisocial personality disorders in males *Methods* In case control study, we compared the polymorphic distributions of 5- HTR2A - 1438A /G, COMTV all58M et MAOA - LPR, DATVNTR and 5- HTTVNTR in 588 male heroin dependent patients(including 311 patients with antisocial disorder and 277 patients without antisocial disorder) and 194 healthy males by genotypes, alleles, and interaction between loci *Results* Between male heroin dependent patients with antisocial disorder and healthy males, and between those with cooccurrence antisocial disorder and those without cooccurrence antisocial disorder in male heroin dependent patients, the distributions of 5- HTTVNTR polymorphic genotypes and alleles showed statistical significance. Individuals carrying 10 R allele were in higher risk of cooccurrence heroin dependence and antisocial personality disorders. By MDR analysis, the interaction between HTTVNTR and DATVNTR was in marginal significance in prediction to risk of antisocial disorder in male heroin dependent patients. In male heroin dependent patients, individuals carrying 5- HTTVNTR 10 R allele or/and DATVNTR 9 R were in higher risks of cooccurrence antisocial personality disorders, while individuals with 5- HTTVNTR 12 R/12 R and DATVNTR 10 R /10 R genotypes together might be in lower risks of antisocial personality disorder. *Conclusion:* 5- HTTVNTR, and the interaction between 5- HTTVNTR and DATVNTR were in association with cooccurrence heroin dependence and antisocial personality disorders in males.

KEY WORDS 5- HTR2A; COMT; MAOA; DATVNTR; HTTVNTR; polymorphism; heroin dependence; antisocial personality disorder; cooccurrence disorders

男性海洛因依赖与反社会性人格障碍共病的患病率高^[1-3], 治疗依从性差, 社会危害性大, 因此, 我们选择男性海洛因依赖共患反社会性人格障碍进行候选基因位点的关联研究, 探讨该共病现象的遗传易感因素, 以期对风险个体的干预提供一定的理论依据。

物质成瘾或其他精神疾病的神经生化机制都离不开多巴胺(dopamine, DA)、5羟色胺(5- hydroxytryptamine, 5-HT)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)等单胺类神经递质系统。与上述递质系统有关的受体、转运体及代谢酶基因则可能与物质成瘾或其他精神疾病以及共病现象有关, 成为研究上述疾病易感性的候选基因。其中5- HTR2A受体基因(5- hydroxytryptamine receptor 2A gene, 5- HTR2A)、儿茶酚 - O - 甲基转移酶基因(catechol- O- methyltransferase gene, COMT)、单胺氧化酶 A 基因(monoamine oxidase A gene, MAOA)、多巴胺转运体基因(dopamine transporter gene, DAT)、5- HT 转运体基因(5- hydroxytryptamine transporter gene, 5- HTT)已成为备受关注的重要候选基因。针对这些基因中的某些多态性位点进行病例对照关联分析是研究物质成瘾或其他精神疾病遗传易感性的重要途径, 也成为研究共患疾病遗传易感性的重

要途径。

在这些基因的多态性位点中, 5- HTR2A 受体基因 - 1438A /G 多态性(5- HTR2A - 1438A /G, rs6311)、儿茶酚 - O - 甲基转移酶基因 Val158Met 多态性(COMTV all58M et G472A, rs4680)逐渐成为研究的热点。文献报导 rs6311与 rs4680 两个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)分别与物质成瘾和多种其他精神障碍相关, 并与冲动、攻击和反社会性行为相关^[4-42]。而单胺氧化酶 A 基因启动子区单元序列长为 30 bp 的功能性可变数目串联重复序列(variable number of tandem repeats, VNTR)多态性(称为 MAOA 多型变异区段(MAOA - linked polymorphic region, MAOA - LPR)), 多巴胺转运体基因 3' 端非翻译区单元序列长为 40 bp 的 VNTR 多态性(DATVNTR)也在对物质成瘾和个体的冲动性、反社会性的研究中受到重视^[43-62]。Gerra^[61-62]等曾报道 MAOA - LPR 的 3 次重复序列、DATVNTR 的 9 次重复序列与男性海洛因依赖者的冲动性和反社会性相关, 进一步连接了 MAOA - LPR、DATVNTR 与共病现象的关系。

5- HTT 通过再摄取 5- HT, 调节中枢 5- HT 浓度, 从而参与中枢 5- HT 对冲动控制、情绪状态、

成瘾行为等的调节。5-HTT基因中有两个受关注的功能多态性,分别是位于启动子区的一段长44 bp的插入-缺失序列长度多态性(称为5-HTT多型变异区段5-HTTLPR)和位于内含子2内的一个单元序列长为17 bp的VNTR多态性(5-HTTVNTR,又称serotonin introns 2 variable number of tandem repeats, 5-HTTVNTR)。针对5-HTTLPR的报道已很多,而它与成瘾和人格等的关联仍在争议当中,难以明确。5-HTTVNTR可能参与转录调节,其12次重复序列(12-repeats, 12R)可能相对高表达^[63-64],因此该位点可能通过影响5-HTT的活性而影响个体对疾病的易感性与表型。Flores等^[65]曾报道5-HTTVNTR纯合12次重复序列基因型(12R/12R)与酒依赖者对饮酒的自控力和纳曲酮疗效差有关,但迄今为止,针对5-HTTVNTR在成瘾行为和人格特征等方面的报道还很少。因此本文选择5-HTTVNTR进入研究。

自控力差、冲动性强、攻击性和反社会性是反社会性人格障碍的重要特征,根据已有文献可推测位点rs6311、rs468Q MAOA-LPR、DATVNTR、5-HTTVNTR可能与物质成瘾和反社会性人格障碍的共病相关。因此,本文选择以上5个位点进入关联研究。但对复杂疾病,单个基因的作用往往是微效的,能够预测疾病风险的常为基因之间的交互作用。因此本文进一步研究各位点之间的交互作用对男性海洛因依赖共患反社会性人格障碍的影响。

另外,在基因交互作用的研究中,传统上常采用logistic回归的方法,但是该统计方法要求基因存在主基因效应,而在多基因疾病的遗传模式中,往往缺乏主基因效应;另一方面,logistic回归的参数估计,可能会产生较大的误差而导致I类错误增大,且logistic回归涉及太多的自由度,可能会导致II类错误的增加,降低统计效能。相对于传统的统计学方法,多因子降维(multifactor dimensionality reduction, MDR)法是一种无参数、对遗传模式几乎没有限制的分析交互作用的方法,在处理多维度上,最终降维

处理后均为一个维度,统计效能大幅提高。理论和实例研究均已表明,MDR应用于病例对照研究进行基因-基因交互作用分析,具有传统统计分析方法无法比拟的优势^[66],且MDR软件程序包是开放的免费软件(可在<http://www.epistasis.org/mdr.html>免费下载),因此本文选择MDR软件进行各位点之间交互作用的研究。

1 对象与方法

1.1 研究对象

男性海洛因依赖患者588人,来源于湖南省新开铺劳教所戒毒大队和湖南省脑科医院戒毒科2008年5月5日-2008年10月25日的在所(院)患者。纳入标准:(1)符合DSM-IV海洛因依赖诊断标准。(2)无较重慢性躯体疾病。(3)智能正常,知情同意谈话后愿意加入本研究。

由经培训的精神科医师采用《DSM-IV人格障碍用定式临床诊断量表》(SCID-II)对纳入的男性海洛因依赖患者是否共患DSM-IV-TR轴II反社会性人格障碍进行诊断,根据诊断情况,将患者分为两组:

共患反社会性人格障碍组(A组):311人,年龄20-56(31.95±s 6.57)_a

不共患反社会性人格障碍组(NA组):277人,年龄21-59(35.12±s 6.57)_a

另由来源于健康体检中心的健康男性组成健康对照组(HC组):194人,年龄20-55(33.43±s 6.75)_a

1.2 研究方法

留取所有研究对象的外周血样,试剂盒法提取全血基因组DNA。由上海翼和生物公司根据研究位点所在片段的序列,用Primer3软件设计引物,另根据研究位点附近的序列,按照匹配原则设计探针。引物和探针设计如下:

引物和探针:引物:

SNP	primer-up	primer-lw	PCR LENGTH
MAOA-LPR	fm- AAA CG CCT CAG CCT CCTT	GGG ACCT GGG CAG TT GTG	150 /180 /210 /240
DATVNTR	hex- TG CGGT GTAG GGAACGGCCTGAG	CTTCCTGGA GGT CACGGCTCAAGG	440/480/520
5HTTVNTR	hex- GGT CAG TAT CAC AGG CTG CGAG TAG	TG TTCTACT GTTACGCCAGTGAA	270 /300 /330 /360
rs6311	ATG TCCTCG GAGTG CTGTG	TAGCCA CCCTGAG CCTATGT	105
rs4680	GAGG CTCA TCA CCATCGAG	CCCTTTTCCAG GTCTGACA	121
探针:			
Probe name	sequence(5' - 3')	LDR length	
rs6311_modify	P- GACTCTACAGCACTCCGAGGACATTTTTTTTTTTTTTTttt- FAM		
rs6311_C	TTTTTTTtttTTTTTTTCTGTGGCTTTGGA TGGAAGTGC GG		90
rs6311_T	TTTTTTTtttTTTTTTTCTGTGTGGCTTTGGAAGTGC CA		92
rs4680_modify	P- GCCAGCGAAATCCACCATCCGCTGCTTTTTTTTTTTtttTTTTT- FAM		
rs4680_A	TTTTTTTtttTTTTTTTtttTTTTCAGGCATGCA CA CCTTGTCCTTCAT		94
rs4680_G	TTTTTTTtttTTTTTTTtttTTTTCAGGCA TGCACACCTTGTCTT CAC		96

应用聚合酶链式反应 (PCR) 扩增相应位点所在片段, 程序为: 95°C 变性 15 m, 35 个循环, 每个循环有 3 个温度, 94°C 30 s, 59°C 1 m, 72°C 1 m, 最后在 72°C 延伸 7 m。将 PCR 产物作为模板对 SNP rs6311 和 SNP rs4680 进行连接酶检测反应 (LDR)。LDR 程序为: 95°C 变性 2 m, 30 个循环, 每个循环有 2 个温度, 94°C 30 s, 50°C 2 m。将 PCR-LDR 产物在测序仪上电泳测序后, 应用 GENESCAN™ 672 软件收集数据和应用 Genemapper 软件进行数据分析和基因分型。

1. 3 统计分析

为了验证样本的代表性, 检测每个位点的 Hardy-Weinberg 平衡吻合度。各组间遗传位点的关联分析采用 logistic 回归的方法进行分析 (UNPHASED 软件包), 计算相应的 OR 值、χ² 值和 P 值。运用多因子降维 (MDR) 软件对 rs6311、rs4680、MAOA-LPR、5-HTTVNTR、DAT VNTR 间进行交互作用分析。检验样本的准确度 (Testing Balanced Accuracy, TBA) 和交叉验证一致性 (cross-validation consistency CVC), TBA、CVC 越大说明模型越好, 设符号检验 P ≤ 0.05 为有统计学意义。

2 结果

2. 1 各位点基因分型与检出情况

各位点基因型 见图 1

SNP rs6311 两等位基因分别为 C、T。各组基因型检出者: 共患反社会性人格障碍组 298 人 (95.8%); 不共患反社会性人格障碍组 265 人 (95.6%); 健康对照组 171 人 (88.1%)。

SNP rs4680 两等位基因分别为 A、G。各组留取血样并最终检出者: 共患反社会性人格障碍组 300 人 (96.5%); 不共患反社会性人格障碍组 266 人 (96.0%); 健康对照组 173 人 (89.2%)。

MAOA-LPR 经 PCR 反应后, 得到 4 种片段长度: 180 bp (3 次重复序列 (3-repeats 3R)), 210 bp (4R), 150 bp (2R), 240 bp (5R), 其中 2R 和 5R 罕见, < 5%。按表达 MAOA 活性的高低将各等位基因合并为两类^[61]: 低活性型 (L: 3R, 2R, 5R), 高活性型 (H: 4R)。各组基因型检出者: 共患反社会性人格障碍组 293 人 (94.2%); 不共患反社会性人格障碍组 268 人 (96.8%); 健康对照组 180 人 (92.8%)。

5-HTTVNTR 经 PCR 反应后, 得到 4 种片段长度: 270 bp (10R), 300 bp (12R), 330 bp (14R), 360 bp (16R), 其中 330 bp (14R) 和 360 bp (16R) 罕见, < 5%。各组基因型检出者: 共患反社会性人格障碍组 291 人 (93.6%); 不共患反社会性人格障碍组 265 人 (95.7%); 健康对照组 179 人 (92.3%)。

DAT VNTR 经 PCR 反应后, 得到 3 种片段长度 437 bp (9R), 477 bp (10R), 517 bp (11R), 其中 517 bp (11R) 罕见, < 5%。各组基因型检出者: 共患反社会性人格障碍组 299 人 (96.2%); 不共患反社会性人格障碍组 268 (96.8%); 健康对照组 189 人 (97.4%)。

各组 rs6311、rs4680、MAOA-LPR、5-HTTVNTR、DATVNTR 基因型最终均检出者: 共患反社会性人格障碍组 257 人 (82.6%); 不共患反社会性人格障碍组为 239 人 (86.3%); 健康对照组 147 人 (75.8%)。

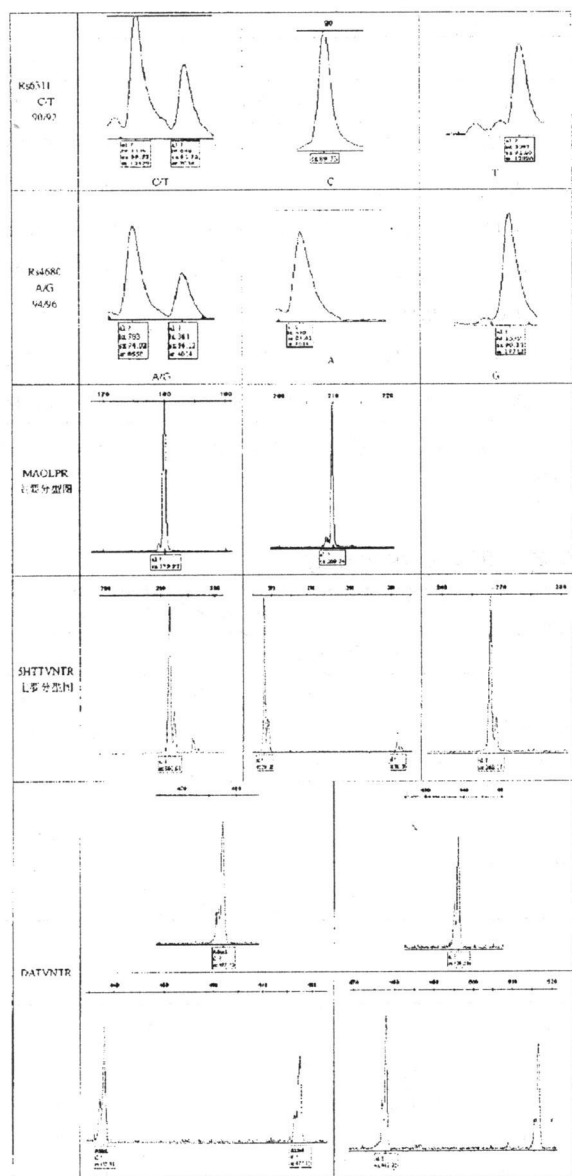


图 1 Genemapper分析各位点分型截图

2.2 Hardy-Weinberg遗传平衡检验

将 VNTR 中等位基因频率过低 ($< 5\%$) 者进行合并后分析, rs6311、rs4680、5-HTTVNTR、DAT VNTR 基因型分布在各自样本及总样本中均符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡 ($P > 0.05$)。MAOA-LPR 属 X 染色体连锁遗传, 在男性中不符合常染色体的 Hardy-Weinberg 平衡定律。

2.3 rs6311与男性海洛因依赖共患反社会性人格障碍的关联分析

见表 1

经分组比较, 男性海洛因依赖者与健康男性间, 共患反社会性人格障碍的男性海洛因依赖者与健康男性间, 不共患反社会性人格障碍的男性海洛因依赖者与健康男性间, 共患与不共患反社会性人格障碍的男性海洛因依赖者间在 rs6311 的基因型和等位基因频率上均无统计学差异。未见 rs6311 与男性海洛因依赖相关联; 未见 rs6311 与男性海洛因依赖共患反社会性人格障碍相关联。

2.4 rs4680与男性海洛因依赖共患反社会性人格障碍的关联分析

见表 2

经分组比较, 男性海洛因依赖者与健康男性间, 共患反社会性人格障碍的男性海洛因依赖者与健康男性间, 不共患反社会性人格障碍的男性海洛因依赖者与健康男性间, 共患与不共患反社会性人格障碍的男性海洛因依赖者间在 rs4680 的基因型和等位基因频率上均无统计学差异。未见 rs4680 与男性海洛因依赖相关联; 未见 rs4680 与男性海洛因依赖共患反社会性人格障碍相关联。

表 1 rs6311 基因型和等位基因在各人群中分布的比较

rs6311	HC (%)	A+ NA (%)	A (%)	NA (%)	A + NA vs HC		
					OR (95% CI)	χ^2	P
基因型						1.15	0.562
C/C	25 (14.6)	83 (14.7)	40 (13.4)	43 (16.2)	1	0.00	0.968
C/T	93 (54.4)	282 (50.1)	147 (49.3)	135 (50.9)	0.91 (0.55- 1.51)	0.97	0.324
T/T	53 (31.0)	198 (35.2)	111 (37.3)	87 (32.8)	1.13 (0.65- 1.93)	1.02	0.214
等位基因						0.45	0.504
C	143 (41.8)	448 (39.8)	227 (38.1)	221 (41.7)	1	0.45	0.503
T	199 (58.2)	678 (60.2)	369 (61.9)	309 (58.3)	1.09 (0.85- 1.39)	0.45	0.503

接上表

rs6311	A vs HC			NA vs HC			A vs NA		
	OR (95% CI)	χ^2	P	OR (95% CI)	χ^2	P	OR (95% CI)	χ^2	P
基因型		1.89	0.389		0.52	0.772		1.60	0.449
C/C	1	0.13	0.718	1	0.20	0.652	1	0.88	0.349
C/T	0.56(0.99-1.74)	1.11	0.291	0.84(0.40-1.48)	0.49	0.482	1.17(0.72-1.91)	0.15	1.702
T/T	13.1(0.72-2.38)	1.87	0.172	0.95(0.52-1.74)	0.16	0.689	1.37(0.82-2.29)	1.20	0.273
等位基因		1.26	0.262		0.00	0.973		1.53	0.216
C	1	1.26	0.261	1	0.00	0.973	1	1.53	0.216
T	1.67(0.89-1.53)	1.26	0.261	1.01(0.76-1.32)	0.00	0.973	1.16(0.92-1.48)	1.53	0.216

注: HC表示健康男性, A表示共患反社会性人格障碍的男性海洛因依赖患者, NA表示不共患反社会性人格障碍的男性海洛因依赖患者, A+NA是将A组和NA组合并,表示纳入本研究的所有男性海洛因依赖患者,以下各表同。

表 2 rs4680基因型和等位基因在各人群中分布的比较

rs4680	HC(%)	A+NA(%)	A(%)	NA(%)	A+NA vs HC		
					OR (95% CI)	χ^2	P
基因型						0.87	0.646
G/G	93(53.8)	323(57.1)	178(59.3)	145(54.5)	1	0.59	0.443
G/A	63(36.4)	198(35.0)	99(33.0)	99(37.2)	0.91(0.63-1.30)	0.12	0.730
A/A	17(9.8)	45(8.0)	23(7.7)	22(8.3)	0.76(0.42-1.39)	0.61	0.436
等位基因						0.92	0.34
G	249(72.0)	844(0.75)	455(75.0)	389(73.1)	1	0.92	0.34
A	97(28.0)	288(0.25)	145(25.0)	143(26.9)	0.88(0.67-1.15)	0.92	0.34

接上表

rs4680	A vs HC			NA vs HC			A vs NA		
	OR (95% CI)	χ^2	P	OR (95% CI)	χ^2	P	OR (95% CI)	χ^2	P
基因型		1.57	0.457		0.31	0.856		1.36	0.508
G/G	1	1.39	0.237	1	0.02	0.877	1	1.34	0.247
G/A	0.82(0.55-1.23)	0.57	0.451	1.01(0.67-1.52)	0.03	0.865	1.81(0.57-1.16)	1.10	0.294
A/A	0.71(0.36-1.39)	0.66	0.416	0.83(0.42-1.65)	0.31	0.576	0.85(0.46-1.59)	0.07	0.791
等位基因		1.71	0.191		0.14	0.708		1.09	0.296
G	1	1.73	0.189	1	0.14	0.708	1	1.09	0.296
A	1.82(0.61-1.10)	1.73	0.189	0.94(0.70-1.28)	0.14	0.708	1.87(0.966-1.09)	1.09	0.296

2.5 MAOA-LPR与男性海洛因依赖共病反社会性人格障碍的关联分析

按表达活性的高低将各等位基因合并为两

类^[67]: 低活性型 (L: 3R, 2R, 5R), 高活性型 (H: 4R), 进行比较。由于 MAO-A 位于 X 染色体上, MAO-ALPR 在男性中为单倍型, 见表 3。

表 3 MAOA-LPR基因型和等位基因在各人群中分布的比较

MAO-ALPR	HC(%)	A+NA(%)	A(%)	NA(%)	A+NA vs HC		
					OR (95% CI)	χ^2	P
基因型						0.62	0.430
L	115(63.9)	340(60.6)	178(60.7)	162(60.6)	1	0.62	0.431
H	65(36.1)	221(39.4)	115(39.3)	106(39.4)	0.15(0.82-1.63)	0.62	0.431

接上表

MAO- ALPR	A vs HC			NA vs HC			A vs NA		
	OR (95% CI)	χ^2	P	OR (95% CI)	χ^2	P	OR (95% CI)	χ^2	P
基因型		0.47	0.494		0.54	0.462		0.01	0.942
L	1	0.47	0.495	1	0.54	0.462	1	0.01	0.942
H	1.14(0.78- 1.68)	0.47	0.495	1.16(0.78- 1.71)	0.54	0.462	0.99(0.70- 1.34)	0.01	0.942

经分组比较, 男性海洛因依赖者与健康男性间, 共患反社会性人格障碍的男性海洛因依赖者与健康男性间, 不共患反社会性人格障碍的男性海洛因依赖者与健康男性间, 共患与不共患反社会性人格障碍的男性海洛因依赖者间在 MAOA - LPR 的基因型频率上均无统计学差异。未见 MAOA - LPR 与男性海洛因依赖相关联; 未见 MAOA - LPR 与男性海洛因依赖共患反社会性人格障碍相关联。

2.6 DATVNTR 与男性海洛因依赖共病反社会性人格障碍的关联分析

设罕见等位基因频率和罕见基因型频率为 < 5%, 将罕见等位基因和罕见基因型合并后分析, 见表 4。

经分组比较, 男性海洛因依赖者与健康男性间, 共患反社会性人格障碍的男性海洛因依赖者与健康男性间, 不共患反社会性人格障碍的男性海洛因依赖者与健康男性间, 共患与不共患反社会性人格障碍的男性海洛因依赖者间在 DATVNTR 的基因型和等位基因频率上均无统计学差异。未见 DATVNTR 与男性海洛因依赖相关联; 未见 DATVNTR 与男性海洛因依赖共患反社会性人格障碍相关联。

2.7 5-HTTVNTR 与男性海洛因依赖共病反社会性人格障碍的关联分析

设罕见等位基因频率和罕见基因型频率为 < 5%, 将罕见等位基因和罕见基因型合并后分析, 见表 5。

表 4 DATVNTR 基因型和等位基因在各人群中分布的比较

DATVNTR	HC (%)	A+ NA (%)	A (%)	NA (%)	A + NA vs HC		
					OR (95% CI)	χ^2	P
基因型					-	2.16	0.287
10R /10R	162(85.7)	482(85.0)	246(82.3)	236(88.1)	1	0.06	0.813
10R / 9R	21(11.1)	61(10.7)	37(12.4)	24(9.0)	0.98(0.58- 1.65)	0.02	0.893
10R /11R	3(1.6)	13(2.3)	10(3.3)	3(1.1)	-	-	-
9R /9R	1(0.5)	8(1.4)	4(1.3)	4(1.5)	-	-	-
9R /11R	1(0.5)	1(0.2)	0(0)	1(0.4)	-	-	-
11R /11R	1(0.5)	2(0.4)	2(0.7)	0(0)	-	-	-
等位基因					-	0.13	0.938
10R	348(92.1)	1038(91.5)	539(90.1)	499(93.1)	1	0.10	0.747
9R	24(6.3)	78(6.9)	45(7.5)	33(6.2)	1.09(0.68- 1.75)	0.13	0.722
11R	6(1.6)	18(1.6)	14(2.3)	4(0.7)	-	-	-

接上表

DATVNTR	A vs HC			NA vs HC			A vs NA		
	OR (95% CI)	χ^2	P	OR (95% CI)	χ^2	P	OR (95% CI)	χ^2	P
基因型	-	4.51	0.478	-	3.63	0.604	-	9.44	0.093
10R /10R	1	1.00	0.317	1	0.54	0.462	1	3.71	0.054
10R / 9R	1.16(0.66- 2.05)	0.18	0.674	0.7(0.42- 1.46)	0.58	0.446	1.48(0.86- 2.55)	1.72	0.190
10R /11R	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9R /9R	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9R /11R	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11R /11R	-	-	-	-	-	-	-	-	-
等位基因	-	1.22	0.54	-	1.44	0.486	-	5.89	0.052
10R	1	1.04	0.308	1	0.35	0.555	1	3.20	0.074
9R	1.21(0.72- 2.02)	0.49	0.485	0.96(0.56- 1.65)	0.01	0.916	1.26(0.79- 2.01)	0.83	0.363
11R	-	-	-	-	-	-	-	-	-

注: 基因型与等位基因中的 R 表示单元序列重复次数 (repeats), 如 10R 表示 10 次重复序列。下表及下文中 R 与此同。

表 5 5- HTTVNTR 基因型和等位基因在各人群中分布的比较

5- HTTVNTR	HC(%)	A+ NA (%)	A (%)	NA (%)	A + NA vs HC		
					OR (95% CI)	χ^2	P
基因型					-	6.82	0.338
12R /12R	144(80.5)	416(74.8)	208(71.5)	208(78.5)	1	2.36	0.124
12R /10R	27(15.1)	112(20.1)	71(24.4)	41(15.5)	1.43(0.91- 2.27)	2.26	0.133
12R /16R	3(1.7)	13(2.3)	3(1.0)	10(3.8)	-	-	-
12R /14R	2(1.1)	4(0.7)	1(0.3)	3(1.1)	-	-	-
10R /10R	2(1.1)	10(1.7)	7(2.4)	3(1.1)	-	-	-
10R /16R	1(0.5)	0(0)	0(0)	0(0)	-	-	-
16R /16R	0(0)	1(0.1)	1(0.3)	0(0)	-	-	-
等位基因					-	2.82	0.419
12R	320(89.4)	961(86.4)	491(84.3)	470(88.7)	1	2.12	0.145
10R	32(8.9)	132(11.9)	85(14.6)	47(8.9)	1.37(0.91- 2.06)	2.35	0.125
16R	4(1.1)	15(1.3)	5(0.9)	10(1.9)	-	-	-
14R	2(0.6)	4(0.4)	1(0.2)	3(0.6)	-	-	-

接上表

5- HTTVNTR	A vs HC				NA vs HC			A vs NA			
	OR (95% CI)	χ^2	P	P [△]	OR (95% CI)	χ^2	P	OR (95% CI)	χ^2	P	P [△]
基因型	-	11.29	0.080	-	-	3.61	0.607	-	14.97	0.010	-
12R /12R	1	4.74	0.029	-	1	0.24	0.618	1	3.62	0.057	-
12R /10R	1.82(1.11- 2.98)	5.83	0.016	0.026	1.05(0.62- 1.78)	0.01	0.910	1.73(1.13- 2.66)	6.87	0.009	0.011
12R /16R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12R /14R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10R /10R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
10R /16R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16R /16R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
等位基因	-	7.79	0.051	-	-	0.85	0.837	-	11.87	0.007	-
12R	1	4.72	0.030	-	1	0.11	0.742	1	4.40	0.035	-
10R	1.73(1.13- 2.66)	6.53	0.011	0.020	1.00(0.62- 1.60)	0.00	0.971	1.73(1.19- 2.53)	8.73	0.003	0.006
16R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

注: P 表示未经置换检验的校正前 P 值, P[△] 表示经 1000 次置换检验的校正后 P 值, P[△] 仅在分组比较有 P < 0.05 时且在 P 值最小项中计算。

经分组比较, 男性海洛因依赖者与健康男性间, 不共患反社会性人格障碍的男性海洛因依赖者与健康男性间在 5- HTTVNTR 的基因型和等位基因频率上无统计学差异; 而共患反社会性人格障碍的男性海洛因依赖者与健康男性间, 共患与不共患反社会性人格障碍的男性海洛因依赖者间在 5- HTTVNTR 的基因型和等位基因频率上均有统计学差异。

共患与不共患反社会性人格障碍的男性海洛因依赖者比较, 在基因型频率上, 共患者中基因型 12R / 10R 较多 ($\chi^2 = 6.87$ P = 0.009), OR 值为 1.73(95% CI 1.13 - 2.66 Reference 12R /12R), 多重检验采用

置换检验 (permutation) 校正, 置换次数设为 1000 次, 校正后 P = 0.011; 在等位基因频率上, 共患者中等位基因 10R 较多 ($\chi^2 = 8.73$ P = 0.003), OR 值为 1.73(95% CI 1.19 - 2.53 Reference 12R), 经 1000 次置换检验, 校正后 P = 0.006。

共患反社会性人格障碍的男性海洛因依赖者与健康男性比较, 在基因型频率上, 共患者中基因型 12R /10R 较多 ($\chi^2 = 5.83$ t = 0.016), OR 值为 1.82(95% CI 1.11 - 2.98 Reference 12R /12R), 经 1000 次置换检验, 校正后 P = 0.026 在等位基因频率上, 共患者中等位基因 10R 较多 ($\chi^2 = 6.53$ P = 0.011), OR 值为 1.73 (95% CI 1.13 - 2.66

Reference 12R), 经 1000 次置换检验, 校正后 $P = 0.020$

因此, 整体上未见 5-HTTVNTR 与男性海洛因依赖相关联; 而相对健康男性和相对不共患反社会性人格障碍的男性海洛因依赖者, 均有 5-HTTVNTR 与男性海洛因依赖共患反社会性人格障碍相关联。

2.8 rs6311, rs4680, MAOA - LPR, DATVNTR, 5-HTTVNTR 的交互作用与男性海洛因依赖共患反社会性人格障碍的关联分析

2.8.1 以共患反社会性人格障碍组为病例组, 不共患反社会性人格障碍组为对照组 (A vs. NA), MDR 软件的分析结果见表 6 图 2 图 3。

表 6 MDR 分析基因 - 基因交互作用模型 (A vs NA)

最佳模型	训练样本 准确度	检验样本 准确度	符号检验 (P 值)	P^Δ	交叉验证 一致性
5-HTTVNTR	0.5603	0.5593	9(0.0730)	-	12/12
DATVNTR 5-HTTVNTR	0.5797	0.5700	10(0.0193)	0.0670	12/12
rs6311 DATVNTR 5-HTTVNTR	0.6000	0.5502	9(0.0730)	-	10/12
rs6311 rs4680 DATVNTR 5-HTTVNTR	0.6237	0.5251	8(0.1938)	-	12/12
rs4680 rs6311 MAOA - LPR DATVNTR 5-HTTVNTR	0.6429	0.5105	5(0.8062)	-	12/12

注: P 表示未经置换检验的校正前 P 值, P^Δ 表示经 1000 次置换检验的校正后 P 值, P^Δ 仅在分组比较有 $P < 0.05$ 时计算。

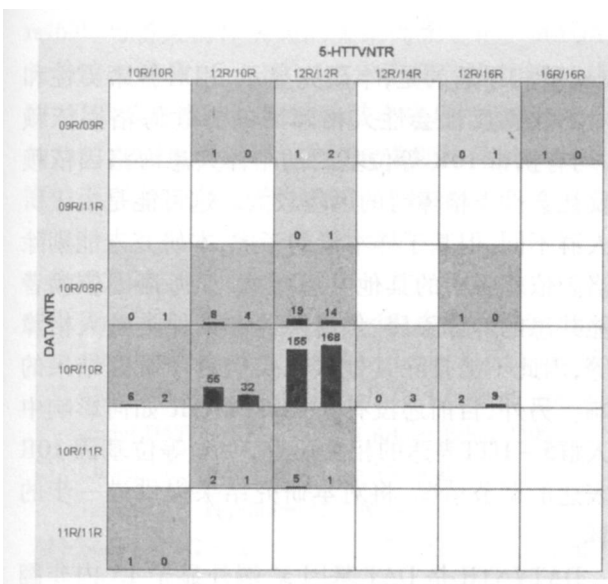


图 2 所选模型的图形模型

注: 该图形模型表示经 MDR 分析后, 病例组 (A) 和对照组 (NA) 分别在 5-HTTVNTR 与 DATVNTR 的各基因型组合中分布的例数 (A 组例数以左侧条带表示, NA 组例数以右侧条带表示)。深灰色小块表示该基因型组合中 A 组例数 / NA 组例数超过比值阈 (ratio threshold = 全部病例组例数 / 全部对照组例数), 提示高风险; 浅灰色小块表示该基因型组合中 A 组例数 / NA 组例数低于比值域, 提示低风险; 白色小块表示该基因型组合中无个体分布。

表 6 显示, 5-HTTVNTR 与 DATVNTR 的二因子模型预测准确度最大 ($TBA = 0.5700$), 交叉验证一致性为 12/12, 且符号检验 $P = 0.0193$ 有统计学差异, 经 1000 次置换检验, 校正后 $P = 0.067$, 接近

显著性差异, 提示此二位点的交互作用与男性海洛因依赖共患反社会性人格障碍可能相关联。

图 2 以图形模型表示所选模型的详细情况: 携带 5-HTTVNTR 等位基因 10R 的个体 (12R / 10R 和 10R / 10R) 或携带 DATVNTR 等位基因 9R 的个体 (10R / 9R) 共患反社会性人格障碍风险相对高, 而当个体的 5-HTTVNTR 基因型为纯合的 12R / 12R 且 DATVNTR 基因型为纯合的 10R / 10R 时, 共患反社会性人格障碍风险相对小。

图 3 以系统树图的模式显示 5-HTTVNTR 与 DATVNTR 之间可能存在强消减的交互作用。

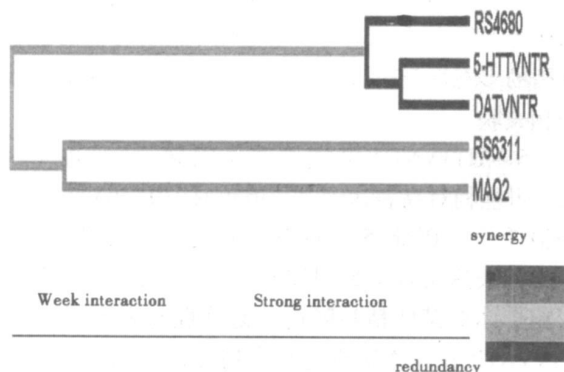


图 3 各多态性位点交互作用的系统树图

注: 以灰度谱代替颜色谱表示自协同至消减的交互作用, 最上端灰度块表示强协同, 最下端表示强消减, 最浅灰表示协同与消减的交界, 中间颜色 (灰度) 分别表示不同程度的协同或消减。

2.8.2 以共患反社会性人格障碍组为病例组, 健康对照组为对照组 (A vs. HC), MDR 软件的分析结果见表 7。

表 7 显示 rs4680 与 5-HTTVNTR 的二因子模型预测准确度最大 (TBA = 0.5394), 交叉验证一致性 11/12, 符号检验 $P = 0.0193$ 但经 1000 次置换检验, 校正后 $P = 0.4950$ 差异无显著性, 提示此二位

点的交互作用与男性海洛因依赖共患反社会性人格障碍无关联。

2.8.3 针对其他研究组与健康对照组 (NA vs. HC; A + NA vs. HC), MDR 软件的分析结果未见各位点之间存在交互作用 (各因子模型符号检验均为 $P > 0.05$ 无统计学差异, 数据未予列出)。

表 7 MDR 分析基因-基因交互作用模型 (A vs HC)

因子数	最佳模型	训练样本 准确度	检验样本 准确度	符号检验 (P 值)	P^Δ	交叉验证 一致性
1	5-HTTVNTR	0.5562	0.5349	9(0.9807)	-	11/12
2	rs4680 5-HTTVNTR	0.5766	0.5394	10(0.0193)	0.4950	11/12
3	rs6311 rs4680 5-HTTVNTR	0.5975	0.4751	3(0.9807)	-	7/12
4	rs6311 rs4680 DATVNTR 5-HTTVNTR	0.6241	0.4773	4(0.9270)	-	8/12
5	rs4680 rs6311 MAOA-LPR DATVNTR 5-HTTVNTR	0.6544	0.4930	4(0.9270)	-	12/12

注: P 表示未经置换检验的校正前 P 值, P^Δ 表示经 1000 次置换检验的校正后 P 值, P^Δ 仅在分组比较有 $P < 0.05$ 时计算。

3 讨论

单胺类神经递质在控制神经心理过程中起重要作用, 目前认为包括成瘾、人格障碍、情绪障碍、分裂性精神病等各类精神疾病均存在脑内单胺类递质系统功能失衡的神经生化基础。突触间隙内的单胺递质浓度是决定神经信号强度的主要因素, 而单胺类神经元的功能状态则取决于递质的合成、储存、释放、再摄取以及代谢之间的动态平衡, 单胺递质的转运体位于突出前膜上, 在结构上有同源性, 是负责将突触间隙中的单胺类递质再摄取回突触前膜的功能蛋白, 从而调节突触间隙中单胺类递质的浓度, 回收后的单胺类递质可再利用或被降解, 因此, 单胺类转运体的基因表达可调控神经传导, 而单胺类转运体基因的多态性又可能调控其基因的表达, 从而与疾病相关联。

5-HTTVNTR 可能调节基因转录, 等位基因 12R 可能相对高表达^[63-64], 但也有 10R 相对高表达的报道^[68]。因此, 5-HTTVNTR 可能通过影响 5-HTT 的表达而影响 5-HT 能系统的神经传导, 从而影响个体对某些精神障碍的易感性与表型, 但 5-HTTVNTR 在与物质成瘾和人格障碍方面的关联报道不多。Florez 等^[65]曾报道, 5-HTTVNTR 的 12R/12R 基因型与酒瘾患者对饮酒的自控力差有关, 首次提示 5-HTTVNTR 可能与成瘾患者的冲动性有关。本研究进一步显示, 5-HTTVNTR 与男性海洛因依赖共患反社会性人格障碍相关联, 但与

Florez 等相矛盾的是, 本研究显示, 相对健康男性和相对不共患反社会性人格障碍的男性海洛因依赖者, 均有携带 10R 等位基因的个体共患海洛因依赖与反社会性人格障碍的风险较大。这可能是由于所选人群不同, 但基于样本量的考虑, 本研究未能剔除海洛因依赖者中的其他共患疾病, 如海洛因依赖者可能共患的抑郁障碍、焦虑障碍和其他类型人格障碍等, 因此不能排除其他共患疾病对本研究结果的影响。另外, 目前还没有 5-HTTVNTR 如何影响中国人 5-HTT 表达的相关研究, 明确等位基因 10R 对表达的调节情况, 将对本研究结果提供进一步的解释。

DATVNTR 是 DAT 基因 3' 端外显子 15 内非翻译区的序列单元长 40 bp 的 VNTR, 主要等位基因为 9R 和 10R。该多态性可调节基因的表达: 10R 可能相对高表达^[68-73], 但也有不一致和矛盾报道^[74-77]。DATVNTR 可能通过影响 DAT 的表达而影响个体对某些精神疾病的易感性和表型, 与本文相近的研究是 Gerra^[62]等报道的 DATVNTR 的 9R 与男性海洛因依赖者的冲动性和反社会暴力行为相关。本研究虽未能发现 DATVNTR 与男性海洛因依赖共患反社会性人格障碍的关联, 但发现在男性海洛因依赖者中, DATVNTR 与 5-HTTVNTR 的交互作用可预测个体共患反社会性人格障碍的风险: 携带 DATVNTR 等位基因 9R 和/或携带 5-HTTVNTR 等位基因 10R 的个体共患反社会性人格障碍的风险

相对较高,而当个体的 DATVNTR 基因型为纯合的 10R/10R 且 5-HTVNTR 基因型为纯合的 12R/12R 时,共患反社会性人格障碍的风险相对较小。这与 Gerra 等的结果在一定程度上有一致性。

SNP rs6311 的 C/T 多态性常被表述为 HTR2A - 1438A/G, 位于 HTR2A 基因的启动子区,可能影响启动子的转录活性,其等位基因 T 可能与转录活性相对较强有关^[78-79]。COMT 是儿茶酚胺的主要代谢酶,也是中枢神经系统单胺类递质的主要降解酶。COMT Val158Met (rs4680, G472A) 位于 COMT 基因外显子 4 的编码区。COMT - Val 和 COMT - Met 分别与酶的高、低活性有关,前者活性是后者的 3-4 倍。许多资料显示,rs6311 和 rs4680 可能与物质成瘾等多种精神疾病和冲动攻击、反社会性行为及某些性格特征相关^[4-42]。提示 rs6311 和 rs4680 可能与物质成瘾的共病现象相关。然而报道结果并不一致,甚至相互矛盾^[80-92],迄今为止,rs6311 和 rs4680 与各类精神疾病的关系尚无定论。MAOA 作为单胺类递质 (5-HT、DA、NE 等) 的脱氨基代谢酶,可调节中枢神经系统单胺类递质的水平,对个体的冲动、攻击、成瘾、情绪等起重要作用。MAOA 基因位于 X 染色体短臂,MAOA - LPR 是该基因启动

子区的一个功能性 VNTR, 序列单元长 30 bp 主要等位基因为 3R 和 4R, 还有少数 2R、3.5R、5R 等^[93-94]。MAOA - LPR 影响转录活性,从而影响 MAOA 酶的表达^[95-97]。3R、2R、5R 的转录活性较低,相对低表达,4R、3.5R 的转录活性较高,相对高表达^[67-68]。已有关联研究显示,MAOA - LPR 与物质成瘾、B 群人格障碍、情感障碍和焦虑障碍以及个体的冲动、反社会性相关,其作用可能相对独立,也可能与其他遗传因素或环境因素、药物因素等协同^[43-58, 61, 67, 93, 96, 98-99]。Samochowiec^[47] 等曾报道 MAOA - LPR 的 3R 与男性酒依赖者的反社会行为相关,Gerra^[61] 等曾报道 MAOA - LPR 的 3R 与男性海洛因依赖者的反社会行为相关,均提示 MAOA - LPR 可能与物质成瘾共患反社会性人格障碍相关。尽管根据已有文献推测 rs6311、rs4680、MAOA - LPR 可能与物质成瘾共患反社会性人格障碍有关,但本研究未能发现三者与男性海洛因依赖共患反社会性人格障碍的关联,也未发现三者与各位点的交互作用对该共病的影响。对其阴性结果,在考虑人群因素的同时,也不能排除混杂其他共病亚型所致。

人群、样本和方法因素均可能影响研究结果,有待在不同人群中扩大样本进一步考证。

4 参考文献

- [1] Flynn EM, Craddock SG, Luckey JW, et al Comorbidity of antisocial personality and mood disorders among psychoactive substance dependent treatment clients [J]. J Pers Disord 1996, 10(1): 56-67
- [2] Flynn EM, Craddock SG, Hubbard RL, et al Methodological overview and research design for the drug abuse treatment outcome study (DATOS) [J]. Psychol Addict Behav 1997, 11(4): 230-243
- [3] Chiang SC, Chan HY, Chang YY et al Psychiatric comorbidity and gender difference among treatment-seeking heroin abusers in Taiwan [J]. Psychiatry Clin Neurosci 2007, 61(1): 105-111
- [4] Sáiz PA, García-Portilla MP, Arango C, et al Association between heroin dependence and 5-HT2A receptor gene polymorphism [J]. Eur Addict Res 2008, 14(1): 47-52
- [5] 赵敏, 杨德森, 郝伟, 等. 5-HT2A 受体基因 1438A/G 多态性与海洛因依赖的关系 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2000, 9(4): 283-285
- [6] Gakeeva AR, Iur'ev EB, Valinurova IR, et al The analysis of serotonin receptor type 2A gene polymorphism in patients of different nationalities with acute alcoholic psychosis [J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova 2002, 102(1): 53-55
- [7] Sáiz PA, García-Portilla MP, Arango C, et al Association between heroin dependence and 5-HT(2A) receptor gene polymorphism [J]. Eur Addict Res 2008, 14(1): 47-52
- [8] Ellingrod VL, Lund BC, Miller D, et al 5-HT2A receptor promoter polymorphism, -1438G/A and negative symptom response to olanzapine in schizophrenia [J]. Psychopharmacol Bull 2003, 37(2): 109-120
- [9] Spurlock G, Heisk A, Hohans P, et al A family based association study of T102C polymorphism in 5HT2A and schizophrenia plus identification of new polymorphisms in the promoter [J]. Mol Psychiatry 1998, 3(1): 42-49
- [10] Peñas-Lledó EM, Dorado P, Cáceres MC et al Association between T102C and A - 1438G polymorphisms in the serotonin receptor 2A (5-HT2A) gene and schizophrenia relevance for treatment with antipsychotic drugs [J]. Clin Chem Lab Med 2007, 45(7): 835-838
- [11] Sáiz PA, García-Portilla MP, Arango C, et al Association study of serotonin 2A receptor (5-HT2A) and serotonin

- transporter(5-HTT) gene polymorphisms with schizophrenia[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007, 31(3): 741–745
- [12] Hamdani N, Bonnèrè M, Adès J, et al. Negative symptoms of schizophrenia could explain discrepant data on the association between the 5-HT2A receptor gene and response to antipsychotics[J]. *Neurosci Lett*, 2005, 377(1): 69–74
- [13] Aubert R, Betoulle D, Herbeth B, et al. 5-HT2A receptor gene polymorphism is associated with food and alcohol intake in obese people[J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2000, 24(7): 920–924
- [14] Herbeth B, Aubry E, Fumeron F, et al. Polymorphism of the 5-HT2A receptor gene and food intakes in children and adolescents: the Stanislas Family Study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2005, 82(2): 467–470
- [15] Namiàs B, Ricca V, Tedde A, et al. 5-HT2A receptor gene polymorphisms in anorexia nervosa and bulimia nervosa[J]. *Neurosci Lett*, 1999, 277(2): 134–136
- [16] Ricca V, Namiàs B, Boldrin IM, et al. Psychopathological traits and 5-HT2A receptor promoter polymorphism (-1438 G/A) in patients suffering from anorexia nervosa and bulimia nervosa[J]. *Neurosci Lett*, 2004, 365(2): 92–96
- [17] Enoch MA, Goldman D, Barnett R, et al. Association between seasonal affective disorder and the 5-HT2A promoter polymorphism, -1438G/A[J]. *Mol Psychiatry*, 1999, 4(1): 89–92
- [18] Walitza S, Wewetzer C, Warnke A, et al. 5-HT2A promoter polymorphism -1438G/A in children and adolescents with obsessive-compulsive disorders[J]. *Mol Psychiatry*, 2002, 7(10): 1054–1057
- [19] Yoon HK, Yang JC, Lee HJ, et al. The association between serotonin-related gene polymorphisms and panic disorder[J]. *J Anxiety Disord*, 2008, (8): 1529–1534
- [20] Li J, Kang C, Wang Y, et al. Contribution of 5-HT2A receptor gene -1438A > G polymorphism to outcome of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2006, 141(5): 473–476
- [21] Nomura M, Kusumi I, Kaneko M, et al. Involvement of a polymorphism in the 5-HT2A receptor gene in impulsive behavior[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2006, 187(1): 30–35
- [22] Nomura M, Nomura Y. Psychological, neuroimaging and biochemical studies on functional association between impulsive behavior and the 5-HT2A receptor gene polymorphism in humans[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1086: 134–143
- [23] Saiz PA, García-Portilla MP, Paredes B, et al. Association between the A-1438G polymorphism of the serotonin 2A receptor gene and nonimpulsive suicide attempts[J]. *Psychiatr Genet*, 2008, 18(5): 213–218
- [24] Giegling I, Hartmann AM, Möller HJ, et al. Anger- and aggression-related traits are associated with polymorphisms in the 5-HT-2A gene[J]. *J Affect Disord*, 2006, 96(1–2): 75–81
- [25] Oroszi G, Goldman D. Alcoholism: genes and mechanisms[J]. *Pharmacogenomics*, 2004, 5(8): 1037–1048
- [26] Horowitz R, Kolter M, Shufman E, et al. Confirmation of an excess of the high enzyme activity COMT val allele in heroin addicts in a family based haplotype relative risk study[J]. *Am J Med Genet*, 2000, 96: 599–560
- [27] Oosterhuis BE, Laforge KS, Proudnikov D, et al. Catechol-O-methyltransferase (COMT) gene variants: possible association of the Val58Met variant with opiate addiction in hispanic women[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2008, 147B(6): 793–798
- [28] Chen CK, Hu X, Ball D, et al. Association analysis of the DRD4 and COMT genes in methamphetamine abuse[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2004, 129(1): 120–124
- [29] Sery O, Dilden W, Mikes V, et al. The association between high-activity COMT allele and alcoholism[J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2006, 27(1–2): 231–235
- [30] Hošák L, Lbiger J, Cizek J, et al. The COMT Val58Met polymorphism is associated with novelty seeking in Czech methamphetamine abusers: preliminary results[J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2006, 27(6): 799–802
- [31] Díez-Martín J, Hoenicka J, Martínez I, et al. COMT Val58Met polymorphism and schizophrenia in a series of Spanish patients[J]. *Med Clin (Barc)*, 2007, 128(2): 41–44
- [32] Ma X, Sun J, Yao J, et al. A quantitative association study between schizotypal traits and COMT, PRODH and BDNF genes in a healthy Chinese population[J]. *Psychiatry Res*, 2007, 153(1): 7–15
- [33] Bosia M, Bèchi M, Marino E, et al. Influence of catechol-O-methyltransferase Val58Met polymorphism on neuropsychological and functional outcomes of classical rehabilitation and cognitive remediation in schizophrenia[J]. *Neurosci Lett*, 2007, 417(3): 271–274
- [34] Bertolino A, Caforio G, Blasi G, et al. COMT Val58Met polymorphism predicts negative symptoms response to treatment with

- olanzapine in schizophrenia[J]. *Schizophr Res* 2007, 95(1–3): 253–255
- [35] Rothe CC, Koszycki D, Bradwejn J et al Association of the Val158Met catechol O-methyltransferase genetic polymorphism with panic disorder[J]. *Neuropsychopharmacology* 2006, 1(10): 2237–2242
- [36] McIntosh AM, Bag BJ, Hall J et al Relationship of catechol O-methyltransferase variants to brain structure and function in a population at high risk of psychosis[J]. *Biol Psychiatry* 2007, 61(10): 1127–1134
- [37] Rotondo A, Mazzanti C, Dell'Osso L et al Catechol O-methyltransferase, serotonin transporter, and tryptophan hydroxylase gene polymorphisms in bipolar disorder patients with and without comorbid panic disorder[J]. *Am J Psychiatry* 2002, 159(1): 23–29
- [38] Funke B, Malhotra AK, Finn CT, et al COMT genetic variation confers risk for psychotic and affective disorders: a case control study[J]. *Behav Brain Funct* 2005, 1: 19
- [39] Domschke K, Deckert J, Donovan MC, et al Meta-analysis of COMT Val158Met in panic disorder: ethnic heterogeneity and gender specificity[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007, 144(5): 667–673
- [40] Tylec A, Stryjecka-Zimmer M, Kucharska-Pietura K, et al Genetic polymorphism of COMT in mental disorders[J]. *Psychiatry Pol* 2007, 41(4): 473–483
- [41] Strous RD, Bak N, Parsian SS, et al Analysis of a functional catechol O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: evidence for association with aggressive and antisocial behavior[J]. *Psychiatry Res* 1997, 69(2–3): 71–77
- [42] Stein MB, Fallin MD, Schork NJ et al COMT polymorphisms and anxiety-related personality traits[J]. *Neuropsychopharmacology* 2005, 30(11): 2092–2102
- [43] Enoch MA, Steer CD, Neuman TK, et al Early life stress, MAOA, and gene-environment interactions predict behavioral disinhibition in children[J]. *Genes Brain Behav* 2010, 9(1): 65–74
- [44] Guindalini C, Scivoletto S, Ferreira RG, et al Association of MAOA polymorphism and alcoholism in Brazilian females[J]. *Psychiatry Genet* 2005, 15(2): 141–144
- [45] Parsian A, Cloninger CR. Serotonergic pathway genes and subtypes of alcoholism: association studies[J]. *Psychiatry Genet* 2001, 11(2): 89–94
- [46] Tikkanen R, Sjöberg RL, Ducci F, et al Effects of MAOA-genotype, alcohol consumption, and aging on violent behavior[J]. *Alcohol Clin Exp Res* 2009, 33(3): 428–434
- [47] Samochowicz J, Lesch KP, Rotmann M, et al Association of a regulatory polymorphism in the promoter region of the monoamine oxidase A gene with antisocial alcoholism[J]. *Psychiatry Res* 1999, 86(1): 67–72
- [48] Schmilt IG, Sander T, Kuhn S, et al Different allele distribution of a regulatory MAOA gene promoter polymorphism in antisocial and anxious-depressive alcoholics[J]. *J Neural Transm* 2004, 107(6): 681–689
- [49] Nilsson KW, Sjöberg RL, Wargelius HL, et al The monoamine oxidase A (MAO-A) gene, family function and maltreatment as predictors of destructive behavior during male adolescent alcohol consumption[J]. *Addiction* 2007, 102(3): 389–398
- [50] Vanyukov MM, Maher BS, Devlin B, et al The MAOA promoter polymorphism, disruptive behavior disorders, and early onset substance use disorder: gene-environment interaction[J]. *Psychiatry Genet* 2007, 17(6): 323–332
- [51] Jacob CP, Müller J, Schmilt M, et al Cluster B personality disorders are associated with allelic variation of monoamine oxidase A activity[J]. *Neuropsychopharmacology* 2005, 30(9): 1711–1718
- [52] Buckholz JW, Meyer-Lindenberg A. MAOA and the neurogenetic architecture of human aggression[J]. *Trends Neurosci* 2008, 31(3): 120–129
- [53] Caspi A, McClay J, Moffitt TE, et al Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children[J]. *Science* 2002, 297(5582): 851–854
- [54] Widom CS, Brzustowicz LM. MAOA and the “cycle of violence” childhood abuse and neglect: MAOA genotype and risk for violent and antisocial behavior[J]. *Biol Psychiatry* 2006, 60(7): 684–689
- [55] Beitchman JH, Mck HM, Ehteshami S, et al MAOA and persistent pervasive childhood aggression[J]. *Mol Psychiatry* 2004, 9(6): 546–547
- [56] Manor I, Tyano S, Mel E, et al Family-based and association studies of monoamine oxidase A and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): preferential transmission of the long promoter-region repeat and its association with impaired performance on a continuous performance test (TOVA) [J]. *Mol Psychiatry* 2002, 7(6): 626–632
- [57] Manuck SB, Flory D, Ferrell RE, et al A regulatory polymorphism of the monoamine oxidase-A gene may be associated with

- variability in aggression, impulsivity and central nervous system serotonergic responsivity [J]. *Psychiatry Res* 2000, 95(1): 9–23
- [58] Nelson RJ, Trainor BC. Neural mechanisms of aggression [J]. *Nat Rev Neurosci* 2007, 8(7): 536–546
- [59] Franklin TR, Lohoff FW, Wang Z, et al. Potential association of DRD2 and DAT1 genetic variation with heroin dependence [J]. *Neuropsychopharmacology* 2009, 34(3): 717–728
- [60] Franklin TR, Lohoff FW, Wang Z, et al. DAT genotype modulates brain and behavioral responses elicited by cigarette cues [J]. *Neuropsychopharmacology* 2009, 34(3): 717–728
- [61] Gerra G, Gaetano L, Bosari S, et al. Analysis of monoamine oxidase A (MAO-A) promoter polymorphism in male heroin-dependent subjects: behavioural and personality correlates [J]. *J Neural Transm* 2004, 111(5): 611–621
- [62] Gerra G, Gaetano L, Pellegrini C, et al. Allelic association of a dopamine transporter gene polymorphism with antisocial behaviour in heroin-dependent patients [J]. *Addict Biol* 2005, 10(3): 275–281
- [63] MacKenzie A, Quinn J. A serotonin transporter gene intron 2 polymorphic region correlated with affective disorders: has allele-dependent differential enhancer-like properties in the mouse embryo [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96(26): 15251–15255
- [64] Fiskerstrand CE, Lovejoy EA, Quinn JP. An intronic polymorphic domain often associated with susceptibility to affective disorders has allele dependent differential enhancer activity in embryonic stem cells [J]. *FEBS Lett* 1999, 458(2): 171–174
- [65] Brez G, Saiz P, Garcia-Portilla P, et al. Association between the stin2 VNTR polymorphism of the serotonin transporter gene and treatment outcome in alcohol-dependent patients [J]. *Alcohol Alcohol* 2008, 43(5): 516–522
- [66] 唐迅, 李娜, 胡永华. 应用多因子降维法分析基因-基因交互作用 [J]. *中华流行病学杂志*, 2006, 27(5): 437–441
- [67] Foley DL, Eaves LJ, Wormley B. Childhood adversity, monoamine oxidase a genotype, and risk for conduct disorder [J]. *Arch Gen Psychiatry* 2004, 61(7): 738–744
- [68] Bah J, Lindström M, Westberg L, et al. Serotonin transporter gene polymorphisms: effect on serotonin transporter availability in the brain of suicide attempters [J]. *Psychiatry Res* 2008, 162(3): 221–229
- [69] Fuke S, Suo S, Takahashi N, et al. The VNTR polymorphism of the human dopamine transporter (DAT1) gene affects gene expression [J]. *Pharmacogenomics J* 2001, 1(2): 152–156
- [70] Mill J, Asherson P, Browes C, et al. Expression of the dopamine transporter gene is regulated by the 3' UTR VNTR: evidence from brain and lymphocytes using quantitative RT-PCR [J]. *Am J Med Genet* 2002, 114(8): : 975–979
- [71] Heinz A, Goldman D, Jones DW, et al. Genotype influences *in vivo* dopamine transporter availability in human striatum [J]. *Neuropsychopharmacology* 2000, 22(2): 133–139
- [72] VanNess SH, Owens MJ, Kilts CD, et al. The variable number of tandem repeats element in DAT1 regulates *in vitro* dopamine transporter density [J]. *BM C Genet* 2005, 6: 55–66
- [73] Cheon KA, Ryu YH, Kim JW, et al. The homozygosity for 10-repeat allele at dopamine transporter gene and dopamine transporter density in Korean children with attention deficit hyperactivity disorder relating to treatment response to methylphenidate [J]. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005, 15(1): 95–101
- [74] van de Giessen EM, deWit MM, Tanck MW, et al. Striatal dopamine transporter availability associated with polymorphisms in the dopamine transporter gene SLC6A3 [J]. *J Nucl Med* 2009, 50(1): 45–52
- [75] van Dyck CH, Malison RT, Jacobsen LK, et al. Increased dopamine transporter availability associated with the 9-repeat allele of the SLC6A3 gene [J]. *J Nucl Med* 2005, 46(5): 745–751
- [76] Martínez D, Gelernter J, Abi-Daghighian A, et al. The variable number of tandem repeats polymorphism of the dopamine transporter gene is not associated with significant change in dopamine transporter phenotype in humans [J]. *Neuropsychopharmacology* 2001, 24(5): 553–560
- [77] Lynch DR, Mozley PD, Sokol S, et al. Lack of effect of polymorphisms in dopamine metabolism related genes on imaging of TRODAT-1 in striatum of asymptomatic volunteers and patients with Parkinson's disease [J]. *Mov Disord* 2003, 18(7): 804–812
- [78] Parsons MJ, D'Souza UM, Arranz MJ, et al. The -1438A/G polymorphism in the 5-hydroxytryptamine type 2A receptor gene affects promoter activity [J]. *Biol Psychiatry* 2004, 56(6): 406–410
- [79] Myers RL, Airey DC, Manier DH, et al. Polymorphisms in the regulatory region of the human serotonin 5-HT_{2A} receptor gene (HTR2A) influence gene expression [J]. *Biol Psychiatry* 2007, 61(2): 167–173
- [80] Kim KH, Woo HY, Lim SW. Association study of a serotonin receptor 2A gene, -1438A/G polymorphism and Anxiety -

Related Traits[J]. *Psychiatry Investig* 2008, 5(4): 244–246

- [81] Ando T, Komaki G, Karibe M, et al 5-HT2A promoter polymorphism is not associated with anorexia nervosa in Japanese patients[J]. *Psychiatry Genet* 2001, 11(3): 157–160
- [82] Ohara K, Nagai M, Tsukamoto T, et al 5-HT2A receptor gene promoter polymorphism – 1438G/A and mood disorders[J]. *Neuroreport* 1998, 9(6): 1139–1141
- [83] Li T, Liu X, Zhao J et al Allelic association analysis of the dopamine D2, D3, 5-HT2A, and GABA(A) gamma2 receptors and serotonin transporter genes with heroin abuse in Chinese subjects[J]. *Am J Med Genet* 2002, 114(3): 329–335
- [84] Etain B, Rousseva A, Roy I et al Lack of association between 5HT2A receptor gene haplotype bipolar disorder and its clinical subtypes in a West European sample[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2004, 129(1): 29–33
- [85] Illi A, Setälä- Sökkeli E, Vikkilä M, et al 5-HTR1A, 5-HTR2A, 5-HTR6, TH1 and TH2 polymorphisms and major depression[J]. *Neuroreport* 2009, 20(12): 1125–1128
- [86] Saiz PA, Garcia-Portilla MP, Fdez G, et al Differential role of serotonergic polymorphisms in alcohol and heroin dependence[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009, 33(4): 695–700
- [87] Saiz PA, Garcia-Portilla MP, Arango C, et al Association study between obsessive-compulsive disorder and serotonergic candidate genes[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008, 32(3): 765–770
- [88] Serretti A, Calati R, Giegling I et al 5-HT2A SNPs and the Temperament and Character Inventory [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007, 31(6): 1275–1281
- [89] Dickel DE, Veenstra-VanderWeele J, Bivens NC, et al Association studies of serotonin system candidate genes in early-onset obsessive-compulsive disorder[J]. *Biol Psychiatry* 2007, 61(3): 322–329
- [90] Reuter M, Hennig J Association of the functional catechol-O-methyltransferase VAL158MET polymorphism with the personality trait of extraversion[J]. *Neuroreport* 2005, 16(10): 1135–1138
- [91] Nunokawa A, Watanabe Y, Muratake T, et al No associations exist between five functional polymorphisms in the catechol-O-methyltransferase gene and schizophrenia in a Japanese population[J]. *Neurosci Res* 2007, 58(3): 291–296
- [92] Vevea J, Stopkova R, Bes M, et al COMT polymorphisms in impulsively violent offenders with antisocial personality disorder[J]. *Neuro Endocrinol Lett* 2009, 30(6): 753–756
- [93] Huang YY, Cate SP, Battistuzzi C, et al An association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter, impulsive traits and early abuse experiences[J]. *Neuropsychopharmacology* 2004, 29(8): 1498–1505
- [94] Eley TC, Tahir E, Angleitner A, et al Association analysis of MAOA and COMT with neuroticism assessed by peers[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003, 120B(1): 90–96
- [95] Sabol SZ, Hu S, Hamer D. A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter[J]. *Hum Genet* 1998, 103(3): 273–279
- [96] Deckert J, Catalano M, Sygailo YV, et al Excess of high activity monoamine oxidase A gene promoter alleles in female patients with panic disorder[J]. *Hum Mol Genet* 1999, 8(4): 621–624
- [97] Denney RM, Koch H, Craig W. Association between monoamine oxidase A activity in human male skin fibroblasts and genotype of the MAOA promoter-associated variable number tandem repeat[J]. *Hum Genet* 1999, 105(6): 542–551
- [98] Schulte TG, Müller DJ, Krauss H, et al Association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter and major depressive disorder[J]. *Am J Med Genet* 2000, 96(6): 801–803
- [99] Furlong RA, Ho L, Rubinsztein JS, et al Analysis of the monoamine oxidase A (MAOA) gene in bipolar affective disorder by association studies, meta-analyses and sequencing of the promoter[J]. *Am J Med Genet* 1999, 88(4): 398–406