

反社会行为潜在遗传因素的全基因组关联分析

胡文菊 郑红丽

(中国政法大学社会学院, 北京 100088)

摘要 反社会行为是一种受基因和环境共同影响的复杂性行为, 但单个基因如单胺氧化酶基因(MAOA)、5-羟色胺转运体启动因子基因(5-HTT)、儿茶酚-o-甲基转移酶(COMT)基因的影响并不能全面解释其产生的分子遗传机制。来自分子遗传学研究取向的方法——全基因组关联分析(genome-wide association study, GWAS), 把人类基因组中数以百万计的单核苷酸(SNPs)和复制数变异(CNVs)作为遗传标记, 在全基因组层面上, 开展多中心、大样本的关联研究, 经过反复验证来发现与外在表型相关的基因位点, 为进一步了解反社会行为复杂分子遗传机制提供了重要的线索。未来的研究应该通过科学的实验设计将精确的基因分型技术与心理、环境因素相结合, 实现对复杂性行为或特质的基因-心理-环境模型的成因性分析。

关键词 反社会行为; 分子遗传机制; 全基因组关联分析

分类号 B845

1 引言

犯罪性 (criminality)、行为障碍 (conduct disorder)、反社会人格障碍 (antisocial personality disorder)、反社会行为 (antisocial behaviour) 一直都是心理学、刑事司法研究领域所关注的外化问题, 社会适应不良行为极易引发犯罪, 严重扰乱社会治安。关于反社会行为, 国内外目前并没有一个比较准确统一的定义。一些学者所提出来的定义也只是很宽泛的概念。反社会行为是指那些违背社会公认的行为规范做出对他人和社会造成损害乃至严重破坏的行为 (陈熊鹰, 吴少勤, 董奇, 2008)。Burt (2009) 也指出反社会行为描述的是一系列具有违反社会规范, 损害他人和社会利益性质的行为和态度, 比如肆意破坏、伤害动物、纵火、偷窃、欺负、攻击等行为。Moffitt (1993) 也提到具有反社会行为的个体在儿童青少年期就表现出适应不良的行为障碍, 青春期时反社会行为表现频繁, 之后虽然程度有所下降但会一直持续到成年期。反社会人格障碍 (antisocial personality disorder, APD) 从心理健康的层面来定义反社会行

为, 美国心理学会 (American Psychological Association, APA) 做出这样的定义“反社会行为是一种无视、违背他人利益的普遍行为模式, 出现在童年时期, 并且会持续到成人期”。人们把童年早期所出现的行为障碍看做是判断反社会行为的一个重要依据, 其随年龄发展的持续性也是判断的重要特征之一。

反社会行为是一种受环境、遗传因素共同影响的复杂行为, 不同的学者曾经从生物学、心理学、社会学的不同角度来研究反社会人格和行为的产生原因。遗传学的研究目的在于发现遗传因素对反社会行为形成的影响作用。神经生物学的研究发现具有反社会人格个体的神经生理基础出现缺陷和异常, 如大脑结构和功能的损伤, 自主神经系统的功能异常等。心理学层面从自我的发展、认知观念等方面来寻找反社会行为的影响因素。社会学层面的研究从个体所存在的社会文化背景角度出发, 来研究父母教育方式和亲子关系 (家庭环境)、同伴关系 (学校环境)、生活事件 (社区环境) 对反社会人格和行为形成的影响作用。Hare (1999) 提出了一种互动的模式, 认为遗传因素提供大脑的生物学基础和基本人格结构, 人格结构又影响了个体对生活经历和社会环境的反应方式, 在生物基础和心理、社会环境的交互影响

收稿日期: 2013-07-17

通讯作者: 郑红丽, E-mail: zhenghongli@cupl.edu.cn

下致使反社会人格和行为的产生。随着自然科学和生物技术的进步,尤其是分子生物学、行为遗传学的发展,使得研究者深入到反社会行为的分子遗传机制的研究,挖掘单个基因甚至多基因的交互作用机制对反社会行为发展的影响。

2 反社会行为的神经生理基础

在近十几年的有关反社会行为的生理基础研究中,通过脑成像技术、fMRI等先进技术的使用,为明确反社会行为的神经生理机制提供了最直接的证据。研究结果发现反社会行为与神经生理缺陷相关,如自主神经系统功能异常(Lorber, 2004; Raine, 2002),前额叶或边缘系统功能、结构异常(Glenn, Raine, Schug, Young, & Hauser, 2009; Yang et al., 2005; Kiehl, 2006)。Raine (2002)对21个患有反社会人格障碍和较高精神病态得分的被试进行核磁共振的扫描,发现他们的额叶皮层的灰质体积要比控制组少11%,而且反社会人格障碍组在情境刺激任务中自主神经系统激活水平较低,表现为皮肤导电性和心率的偏低。Müller等(2008)对大脑右半球损伤个体的fMRI研究也表明,反社会行为群体大脑右半球功能或结构异常。静息心率是指个体在清醒、不活动的安静状态下,每分钟心跳的次数,受自主神经系统和体液因素的影响。在王绍坤、杨波、张卓(2012)的一篇综述中提到,低静息心率(low rest heart rate)与多种反社会行为相关,而且表现出跨文化的一致性,而且还是终身持续犯罪人的显著特征。Moffit和Caspi (2001)所做的纵向研究发现,终身持续型反社会的女性青少年和青春型反社会青少年与低静息心率的相关性有差异,前者相关显著。而有些研究结果表现出男女的性别差异。

怎样的因素导致了这些群体异常的生理基础?不同的反社会行为之间都会表现出不同的神经生理缺陷?要解决这些问题我们需要从基因分子水平上来探讨。

3 反社会行为的遗传学研究

与外化问题行为相关的神经生理基础体现了基因遗传作用之所在,所以要想更加清晰的解释反社会行为与神经生理基础之间的复杂关系,就需要从分子基因的水平来探讨。不同的反社会行为类型,不仅会有不同的心理和社会原因,也许

会有着不同的分子遗传基础。Burt (2009)分别比较了遗传因素对身体攻击性反社会行为(physically aggressive, AGG)和违反规则的反社会亚型(non-aggressive rule-making, RB)的不同影响作用,结果发现攻击性反社会行为表现出更强的遗传性,遗传基因可解释其变异的65%,而违反规则的反社会行为的遗传因素可解释变异的48%。所以在分子水平上对反社会行为进行遗传机制的探讨,则有利于对反社会行为进行更为精确的分类,也对反社会行为进行早期的预防和矫治有重要的意义。

3.1 反社会行为的数量遗传学研究

自20世纪60年代以来,行为遗传学经历了从数量遗传学(quantitative genetics)到分子遗传学(molecular genetics)的发展过程。数量遗传学(quantitative genetics)研究,运用家谱、双生子、养子女的研究设计,用数量化的手段从宏观上估计了遗传因素对反社会行为变异的解释力。一个包括1500对双生子的纵向研究表明反社会行为的持续性很大程度上取决于遗传因素的影响(Burt, McGue, Carter, & Iacono, 2007)。Ferguson等(2010)对反社会行为遗传学所做的元分析结果表明遗传因素可以解释反社会人格和行为障碍变异的56%,其余的变异则是由特异的环境因素影响的。Tuvblad, Narusyte, Grann, Sarnecki 和 Lichtenstein (2011)的研究也表明,反社会行为具有发展的稳定性,其最主要的影响因素就是基因,可以解释总变异的67%。众多的数量遗传学研究发现遗传因素可以解释反社会行为、攻击行为、行为障碍变异的40%~70%。尽管不同的研究设计,得到的数值结果不一样,但都说明了反社会行为具有较高的遗传性。

3.2 反社会行为的分子遗传学研究

为了能深入了解反社会行为的遗传因素,人们利用分子遗传学的方法(包括连锁反应和候选基因关联分析),从微观的层面来揭示反社会行为的根本遗传机制,得到了诸多与反社会行为相关的基因位点。

Brunner, Nelen, Breakefield, Ropers 和 Van Oost (1993)在家系研究设计中最早发现了具有反社会行为的个体的MAOA基因8号外显子出现点突变,使得MAOA基因控制的酶出现异常,不能对5-HT,多巴胺,去甲肾上腺素进行正常分解,

导致个体表现出异常的兴奋水平。Caspi 等(2002)采用纵向研究设计发现位于 X 染色体上的 MAOA 基因与家庭暴力之间的交互作用会影响受虐待的儿童之后的反社会行为。低活性的 MAOA 基因的儿童如处于家暴的环境下在童年期表现出更多的行为障碍,在成年时更有可能表现出反社会行为甚至犯罪行为。多巴胺 D2 受体基因(D2 Dopamine receptor, DRD2)位于 11 号染色体上,研究发现,DRD2 基因与攻击行为和反社会行为有关(Chen et al., 2005; Johann, Putzhammer, Eichhammer, & Wodarz, 2005; Ponce et al., 2003)。Retz, Retz-Junginger, Supprian, Thome 和 Rösler (2004)的研究发现,153 个男性犯罪者体内的 5-羟色胺转运体启动因子基因(5-HTT the serotonin transporter promoter gene)与冲动暴力之间有着显著的联系,控制 5-羟色胺酶的基因活性降低,个体的攻击行为就会增加。Sakai 等(2006)发现,较短的 5-HTT 基因连锁的多态性区域(5HTTLPR)等位基因与物质滥用的青少年的攻击行为相关。Thapar 等(2005)对 240 个患有注意缺陷障碍(ADHD)儿童所做的研究中发现,控制缬氨酸或蛋氨酸产生的儿茶酚-O-甲基转移酶(COMT)基因与正常儿童人群有着差异,在这样的儿童群体中则会表现出更多的反社会行为。这种基因的变异也影响到了前额叶皮层的发展,使得控制愤怒情绪的能力降低。

以上基于遗传学候选基因方法的研究得到的结果很难进行重复性验证,依然有很多的研究并没有发现与物质滥用、重度抑郁、智力有关联的候选基因(Verweij et al., 2012; Bosker et al., 2011; Chabris et al., 2012)。一项有关基因与攻击和暴力行为相关的元分析提到,从 1331 个相关的研究中得到 31 个基因的 277 种独立联系,而最终的元分析结果并没有发现任何单核苷酸多态与攻击之间达到显著性的相关,作者在对结果的解释中提到,对于暴力或攻击这种复杂的行为或许是受到多个基因的共同影响,单个基因对于这种行为的解释力度还不够(Vassos, Collier, & Fazel, 2013)。来自精神疾病方面的研究数据表明,大多的遗传风险都是由于具有相对较小遗传风险的基因变异之间的相互结合或相互作用所带来的。对于受环境、基因共同影响的复杂性行为,仅仅局限在单个基因与外在表型之间的关联性研究已经暴露其局限性(Psychiatric GWAS Consortium Coordinating

Committee, 2009),越来越多的有关反社会行为、暴力、攻击行为分子遗传机制的研究开始关注多个基因的共同作用。基于传统方法上的局限性,也伴随着人类基因组工程(International Human HapMap Project)的完成,分子遗传学研究领域率先发展出的全基因组关联分析技术(涂欣,石立松,汪樊,王擎,2010),也积极推动反社会行为遗传学研究的复兴和发展,步入分子遗传学阶段,开始全面寻找对反社会行为产生重要遗传影响的具体基因以及基因组合,以精确揭示反社会行为特征或差异的根本遗传机制。

4 全基因组关联分析

4.1 传统分子遗传学研究方法的不足

对心理特质或行为进行行为遗传的研究已经深入到分子遗传学的研究取向,但基于传统的 DNA 水平上的基因测定方法——基因连锁分析(Genes Linkage Study)和候选基因关联分析(Candidate Genes Association Study),对复杂行为或特质的遗传机制的揭示开始暴露其弊端与不足。

连锁研究,多是在家系的研究设计中,对家系成员的基因进行连锁分析,能有效的发现受单个基因影响的外化问题的基因位点,但对复杂性遗传性状来说收效甚微,因为其定位不够准确,难以确定具体风险基因位点(Tiwari, Zai, Müller, & Kennedy, 2010)。候选基因关联分析,是在候选基因的前提假设下,通过病例-对照组(Case-Control)的设计,对比两组之间的 DNA 序列存在的差异,以此来确定与外化问题相关的遗传基因位点。候选基因关联研究虽然能够发现多个与易感基因相关的、对外化行为有着微弱影响作用的 SNPs,比连锁分析有着更好的检验效果力,但是这种方法却不能发现候选基因之外的新的相关基因位点(Haraldsson, Ettinger, & Sigurdsson, 2011)。

4.2 GWAS

全基因组关联分析(Genome-wide Association Study, GWAS)是一种在全基因组范围内对常见基因变异(包括单核苷酸多态变异 single nucleotide polymorphism variation、复制数变异 copy number variation)进行多基因关联分析的方法,能够一次性对行为或特质进行轮廓性概览,适用于一些复杂性外在表型的研究。在全基因组层面上,开展多中心、大样本的关联研究,可以全面、精确揭示与

外在性状或特质的产生、发展相关的遗传基因。

4.2.1 原理

如果外化问题或特质在一定程度上受遗传因素的影响,则具有外在表型或此特质的人群出现风险基因的频率与正常人群会有差异,表现在DNA序列SNPs的变异或是DNA分子结构的差异,所以全基因组关联分析(genome-wide association study, GWAS)采用高通量的基因分型技术,对于病例—控制组被试的遗传标记进行基因分型,比较全基因组范围内所有单核苷酸多态性SNPs位点的等位基因或者基因型频率在病例组与对照组的差异。如果某个SNP位点差异显著,即可判断此位点与外在表型之间有着关联性。GWAS本质上也是一种基于“常见疾病,常见变异”假设的关联研究。与以往方法不同的是,GWAS不需要预先进行假设(hypothesis-free),在全基因组范围内筛查与外化问题或特质有相关的DNA变异,避免了因缺乏充分的生理病理学的证据而难以进行候补基因筛选的困境,是一种有效的发现新基因位点的方法(Tiwari et al., 2010; Williams, Owen, & O'Donovan, 2009)。

通常的GWAS采用两个阶段的设计:(1)采用覆盖整个基因组的高通量SNPs分型芯片对较少样本进行扫描,并筛选出与外在表型有着最显著关系的SNPs;(2)扩大样本对筛选出的SNPs进行验证。这样两阶段的研究设计既减少了基因分型的工作量和花费,同时通过重复实验降低了研究的假阳性率(韩建文,张学军,2011)。GWAS选择单核苷酸多态(SNP)和复制数变异(CNV)为遗传标记主要是因为:(1)SNPs是人类基因组中最常见的变异,而且以百万的数量级存在于人类的基因组中,更适合进行高通量的分析,可以从不同的基因位点来检验与外在表型之间的相关性,能有效地检验出对外在表型有着微弱影响效果的DNA序列。(2)复制数变异CNV就是DNA片段的缺失或重复,它会带来更多的有关基因变异的信息,对于区域附近的基因或相邻基因的影响更大,因为DNA结构的变异会带来更大的致病风险,在GWAS分析中,能表现出更加良好的统计效果力(Psychiatric GWAS Consortium Coordinating Committee, 2009)。

4.2.2 研究对象的选择及统计方法

GWAS设计中关键的问题即是研究对象——

外在表型的确定,如果所选的外化问题或特质的遗传性较低,就会影响到GWAS的检验效能,所以尽量选择受遗传因素影响较大的外在表型。此外,用来区分Case—Control组的有效标准也是影响GWAS统计效果力的关键因素。外在表型的定义可以有定量和定性两种类型。不同的定义类型在后续的数据分析中会使用不同的统计方法。如果外在表型是以类别变量来表示,则通过卡方检验来计算两组之间的每个SNP位点基因频率是否有差异,若考虑到年龄、性别等混杂因素时,采取Logistic回归分析,以基因型或混杂因素为自变量,外在表现型为因变量进行分析。若外在表型是定量性的特质(如量表得分),主要应用单因素方差分析,考虑到额外因素时则采用协方差分析或线性回归(涂欣等,2010)。

举例来说,Dick等人(2011)选取了3963名被试对行为障碍(conduct disorder, CD)进行了全基因组关联分析,他们以DSM-IV中所涉及到的有关行为障碍的15个诊断标准来作为区分病例组和控制组的工具,满足3个以上标准的被列为有行为障碍的病例组,其余的列为控制组,最后得到872个病例组被试,3091个控制组被试,又通过对所有被试的基因分型,筛选了917694个SNPs,以年龄和性别作为协变量,进行了逻辑回归分析,结果发现了4个SNPs位点达到了GWAS的显著性水平。这也是之前研究中未曾发现过的新的基因位点。

4.2.3 全基因组关联分析的优势与难点

GWAS的出现逐渐成为分子遗传学研究取向的标志性研究方法,在修正家谱研究、双生子研究设计的基础上,从微观层面直接探索对反社会行为产生影响作用的具体基因或基因组合。Eric(2012)指出,GWAS结合了连锁分析和关联分析的许多优点:搜索范围广,快速而准确,可以对大量的被试样本进行检验。最值得称道的一点,GWAS能够通过检验具有微弱影响作用的基因(通过较大样本量而检测出的与外在表型有着显著相关性的基因)来发现新的基因位点,通过进一步的研究设计和实验验证来实现对多基因交互作用的深入探讨。

但是若要能最大程度地得到GWAS的研究效果还需要尽量满足下列条件:用于区分病例组 and 对照组的工具要有较高的灵敏性和有效性;扩大

被试样本量, 扩大对 SNPs 和 CNV 的高容量的分析; 因为不同的种族血统, 会增加基因的异质性, 所以被试群体血统有必要保持同质; 基于“常见基因、常见变异”的假设, 由罕见基因(如基因频率在 0.5%~5%)变异导致的行为或特质则不适合在全基因组范围内做检验 (Psychiatric GWAS Consortium Coordinating Committee, 2009)。

5 国内外反社会行为 GWAS 研究现状

Slutske 等人(1997)在澳大利亚的双生子研究中, 发现了行为障碍(conduct disorder, CD)的 70% 的变异可由遗传因素来解释。自此之后, 越来越多的人开始从分子遗传学角度来研究行为障碍的遗传机制。最初对 2282 个儿童候选基因关联研究中, 发现在 19 号和 2 号常染色体上存在两个基因位点对 CD 的形成有着很大的风险性, 而且同时发现, 2 号染色体上的这一区域与被试的酒精依赖也有着重要的相关性, 这些结果也说明儿童时期的行为障碍能预测其将来的酒精依赖, 两种行为可能会受到共同的遗传基因的影响(Dick et al., 2004)。之后的 GWAS 研究又有了新的发现, 位于 CIQTNF7(与肿瘤细胞坏死相关的蛋白基因)上的另一个基因位点与 CD 的相关性达到了显著性的水平, 另外位于 11 号和 13 号染色体上两个位点与 CD 的形成有着显著相关, 检验出基因与基因之间交互作用对 CD 的影响, 而且其中一个相关联的位点, 距 CTNNA2 较近, 在医学的研究中发现 CTNNA2 与突触联系的稳定性相关, 与形成恐惧的条件反射有关, 敲除此基因的老鼠就很难形成惊跳反射, 也许在一定程度上可以从基因分子水平上来支持“恐惧感缺乏假说”对反社会行为或人格障碍形成的解释作用(Dick, 2010)。

对儿童注意缺陷多动障碍(ADHD)的 GWAS 研究也在 2008 年首次进行, 虽然他们并没有发现任何的 SNPs 与行为的相关性达到了 GWAS 的统计学的水平($p < 5 \times 10^{-7}$), 但是发现了 54 个标记位点达到了显著性的水平($p < 10^{-5}$) (Anney et al., 2008)。又有人对不同群体的被试进行了同样的 GWAS 研究, 通过选取 958 个家庭中的 ADHD 的患者, 进行 600000 个 SNPs 进行高通量的分型, 结果发现了位于基因 CDH13 和 GFOD1 的 2 个 SNPs 位点 rs6565113 和 rs552655 达到了 GWAS 的显著性水平, 而 CDH13 在之前的研究中也证

实与药物滥用有着较高的相关 (Jessica et al., 2008)。

反社会行为不仅具有很大的遗传性, 而且与精神病态倾向 CU 特质有着共病性(comorbidity), 也就是说有着精神病态的一些特征, 可能是因为有相同的生物遗传基础。在一项有关 8374 个双胞胎儿童的 GWAS 研究中发现了 30 个与精神病态倾向有关联的 SNPs, 其中包括控制神经系统发育的基因如 ROBO2。虽然没有 SNPs 达到 GWAS 的显著性水平, 但是得到了一系列与精神病态倾向有关联的 SNPs, 这种关联也许在将来大量临床独立样本中得到验证(Viding et al., 2010)。

Merjonen 等(2011)对青少年和成年人故意进行了 GWAS 关联分析, 经过 15 年的纵向追踪研究发现, 在 14 号染色体上的 99cM 处有着与偏执较为显著相关的基因, 而且 100cM 处与神经质和焦虑有着显著相关, 103cM 处与双向情感障碍有着显著相关, 由此证明了该区域存在与产生焦虑、不信任、敏感性相关的易感基因。该研究同时也发现与偏执有着紧密相关的 SNP 是位于 14 号染色体上的 EVL 基因, 二者之间的相关性保持着时间上的稳定性, 但在这 15 年内单独进行的 4 次测量并没有发现这种显著性的相关, 从另一个角度也反应了环境对偏执的人格特质有着很大的影响作用。

首次对 4816 名病例被试的成人反社会行为进行的全基因组关联分析研究, 虽然没有发现任何与反社会行为相关的 SNPs 达到 GWAS 规定的统计学水平, 但是依然得到了有利的结果, 在研究中发现与反社会行为相关最高的($p = 8.7 \times 10^{-5}$)酪氨酸磷酸化调节激酶(DYRK1A)基因中的几个重要的 SNPs (rs12106331, rs2835702, rs2835771)与有助于大脑发育和突触生长以及细胞增殖的酶的合成有着重要的联系, 所以, 这几个 SNPs 的变异将可能导致智力发育迟缓, 早期出现神经心理的缺陷, 必将导致较差的认知功能、情感反应, 而且极度活跃、带有冲动性(Tielbeek et al., 2012)。

国内有关对反社会行为进行的全基因组关联分析的研究很少, 大都还是停留在用候选基因关联分析来研究 5-HT 系统和 MAOA 基因、COMT 基因在反社会行为影响作用中的神经生物通路的研究。但在精神分裂症方面的研究, GWAS 方法已经得到了大量的应用, 与外国学者也得到了一致

的结果。王美萍、张文新(2010)对153名初中生的COMT基因的RS6267多态性与青少年的攻击关系进行了探讨,发现二者之间有着显著的关联,其中T等位基因显著降低了男青少年攻击行为发生的概率,但是这个位点与女青少年的攻击行为无关,而且他们还发现了负性生活事件与该基因位点的交互作用影响了攻击行为的发生。经历过负性生活事件的青少年,GG型基因携带者比T等位基因携带者具有高概率的攻击行为。

综上这些研究结果,我们可以发现很多与反社会行为相关的易感基因位点,也足以说明反社会行为遗传复杂性,而且在不同的群体样本中也会得出不同的结果,种群间遗传物质的差异也导致了不同种族之间反社会行为的不同遗传物质基础。

6 总结与展望

遗传学、病理生理学领域的技术和方法获得极大的发展,而将这种技术在犯罪学领域的应用也为我们能够从生物学的视角,结合遗传学的信息,对一些反社会行为、反社会人格障碍的形成进行更加精确、客观地理解。进而对反社会人格障碍以及由此引发的犯罪行为的及早预防和综合干预提供线索。

反社会行为及人格障碍的遗传学基础会有着种族差异,众多国外的研究所得出的结果并不一定符合东方亚洲人甚至是中国人群的发生机制,所以势必要探讨中国人群的反社会行为形成的遗传学基础。

在国外的研究中,有很多的研究并没有得到与相关行为特质有着显著关联性的基因位点,其中一个主要原因就在于GWAS研究忽视了环境的作用。反社会行为是一种受多因素影响而产生的行为障碍,所以从基因—心理—社会模型的角度来探讨反社会行为的成因,则会对其进行比较深入、准确的理解。如前述所得的研究结果,与大脑发育和突触的形成有着直接关系的DYRK1A基因,同时也控制着有助于细胞增殖的酶的合成,如果此基因发生变异,则会导致个体的智力发育迟缓、认知功能出现缺陷,在面对有冲突的周围环境时不能进行有效的自我控制,逐渐表现出冲动易怒的特质。Caspi等人在2002年关于MAOA的研究中就已经证明了环境与基因的交互作用对

攻击、反社会行为的影响。Arseneault等人(2003)的研究也证明了基因与环境对儿童反社会行为有着共同的影响作用。还有研究者提出,在一些被试群体中,基因对反社会行为的主效应并不显著,但是其基因与环境的交互作用却对此行为的形成有着重要的影响作用。

所以对类似于反社会行为的复杂行为或特质,采用进行精确的基因分型方法,加上对特定环境的准确测查以及科学的实验设计,将会得到的更加全面的成因性的分析。

参考文献

- 陈熊鹰, 吴少勤, 董奇. (2008). 反社会行为的基因环境交互作用研究进展. *北京师范大学学报(自然科学版)*, 44(3), 229-233.
- 涂欣, 石立松, 汪樊, 王擎. (2010). 全基因组关联分析的进展与反思. *生理科学进展*, 41(2), 87-94.
- 王美萍, 张文新. (2010). COMT基因rs6267多态性与青少年攻击行为的关系:性别与负性生活事件的调节作用. *心理学报*, 42(11), 1073-1081.
- 王绍坤, 杨波, 张卓. (2012). 低静息心率与反社会行为的关系. *心理科学进展*, 20(2), 256-264.
- Anney, R. J., Lasky-Su, J., O'Dushláine, C., Kenny, E., Neale, B. M., Mulligan, A., ... Gill, M. (2008). Conduct disorder and ADHD: Evaluation of conduct problems as a categorical and quantitative trait in the international multicentre ADHD genetics study. *American Journal of Medical Genetics. Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 147B, 1369-1378.
- Arseneault, L., Moffitt, T. E., Caspi, A., Taylor, A., Rijdsdijk, F. V., Jaffee, S. R., ... Measelle, J. R. (2003). Strong genetic effects on cross-situational antisocial behaviour among 5-year-old children according to mothers, teachers, examiner-observers, and twins' self-reports. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 44(6), 832-848.
- Bosker, F. J., Hartman, C. A., Nolte, I. M., Prins, B. P., Terpstra, P., Posthuma, D., ... & Nolen, W. A. (2011). Poor replication of candidate genes for major depressive disorder using genome-wide association data. *Molecular Psychiatry*, 16(5), 516-532.
- Brunner, H. G., Nelen, M., Breakefield, X. O., Ropers, H. H., & Van Oost, B. A. (1993). Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science*, 262(5133), 578-580.
- Burt, S. A., McGue, M., Carter, L. A., & Iacono, W. G. (2007). The different origins of stability and change in antisocial personality disorder symptoms. *Psychological Medicine*, 37(1), 27-38.

- Burt, S. A. (2009). Are there meaningful etiological differences within antisocial behavior? Results of a meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 29, 163–178.
- Caspi, A., McClay, J., Moffitt, T., Mill, J., Martin, J., Craig, I., ... Poulton, R. (2002). Role of geno-type in the cycle of violence in maltreated children. *Science*, 297, 851–854.
- Chabris, C. F., Hebert, B. M., Benjamin, D. J., Beauchamp, J., Cesarini, D., van der Loos, M.,... & Laibson, D. (2012). Most reported genetic associations with general intelligence are probably false positives. *Psychological Science*, 23(11), 1314–1323.
- Chen, T. J., Blum, K., Mathews, D., Fisher, L., Schnautz, N., Braverman, E. R.,... Comings, D. E. (2005). Are dopaminergic genes involved in a predisposition to pathological aggression? Hypothesizing the importance of “super normal controls” in psychiatricgenetic research of complex behavioral disorders. *Medicine Hypotheses*, 65(4), 703–707.
- Dick, D. M., Aliev, F., Krueger, R. F., Edwards, A., Agrawal, A., Lynskey, M., ... Bierut, L. (2011). Genome-wide association study of conduct disorder symptomatology. *Molecular Psychiatry*, 16, 800–808.
- Dick, D. M., Li, T. K., Edenberg, H. J., Hesselbrock, V., Kramer, J., Kuperman, S.,... Foroud, T. (2004). A genome-wide screen for genes influencing conduct disorder. *Molecular Psychiatry*, 9, 81–86.
- Eric, T. (2012). Genome wide association studies of behavior are social science. In S. P. Kathryn & A. C. R. Thomas (Eds.), *The philosophy of behavioral biology* (pp. 43–64). Boston, America: Springer Netherlands.
- Ferguson, C. J. (2010). Genetic contributions to antisocial personality and behavior: A meta-analytic review from an evolutionary perspective. *The Journal of Social Psychology*, 150(2), 160–180.
- Glenn, A. L., Raine, A., Schug, R. A., Young, L., & Hauser, M. (2009). Increased DLPFC activity during moral decision-making in psychopathy. *Molecular Psychiatry*, 14(10), 909–911.
- Haraldsson, H. M., Ettinger, U., & Sigurdsson, E. (2011). Developments in schizophrenia genetics: From linkage to microchips, deletions and duplications. *Nordic Journal of Psychiatry*, 65(2), 82–88.
- Hare, R. D. (1999). *Without conscience: the disturbing world of the psychopaths among us* (p.169). New York: the guilford Press.
- Jessica, L. S., Benjamin, M., Neale, B. F., Richard, J. L. A., Julian, B. M., Zhou K. X., ... Faraone, S. V. (2008). Genome-wide association scan of quantitative traits for attention deficit hyperactivity disorder identifies novel associations and confirms candidate gene associations. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 147B, 1345–1354.
- Johann, M., Putzhammer, A., Eichhammer, P., & Wodarz, N. (2005). Association of the-141C Del variant of the dopamine D2 receptor (DRD2) with positive family history and suicidality in German alcoholics. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 132(1), 46–49.
- Jorim Tielbeek, J. J., Medland, S. E., Benyamin, B., Byrne, E. M., Heath, A. C., Madden, P. A.,... Verweij, K. J. (2012). Unraveling the genetic etiology of adult antisocial behavior: A genome-wide association study. *PLoS One*, 7(10), e45086.
- Kiehl, K. A. (2006). A cognitive neuroscience perspective on psychopathy: Evidence for paralimbic system dysfunction. *Psychiatry Research*, 142(2-3), 107–128.
- Lorber, M. F. (2004). Psychophysiology of aggression, psychopathy, and conduct problems: A meta-analysis. *Psychological Bulletin*, 130(4), 531–552.
- Merjonen, P., Keltikangas-Järvinen, K., Jokela, M., Seppälä, I., Lyytikäinen, L.-P., Pulkki-Råback, L.,... Lehtimäki, T. (2011). Hostility in adolescents and adults: A genome-wide association study of the Young Finns. *Translational Psychiatry*, 1, 1–7.
- Moffitt, T. E. (1993). Adolescence-limited and life-course-persistent antisocial behavior: A developmental taxonomy. *Psychological Review*, 100(4), 674–701.
- Moffitt, T. E., & Caspi, A. (2001). Childhood predictors differentiate life-course persistent and adolescence-limited antisocial pathways among males and females. *Development and Psychopathology*, 13(2), 355–375.
- Müller, J. L., Gänßbauer, S., Sommer, M., Döhnell, K., Weber, T., Schmidt-Wilcke, T., & Hajak, G. (2008). Gray matter changes in right superior temporal gyrus in criminal psychopaths. Evidence from voxel-based morphometry. *Psychiatry Research*, 163(3), 213–222.
- Ponce, G., Jimenez-Arriero, M. A., Rubio, G., Hoenicka, J., Ampuero, I., Ramos, J. A., & Palomo, T. (2003). The A1 allele of the DRD2 gene (Taql A polymorphisms) is associated with antisocial personality in a sample of alcohol-dependent patients. *European Psychiatry*, 18(7), 356–360.
- Raine, A. (2002). Annotation: The role of prefrontal deficits, low autonomic arousal, and early health factors in the development of antisocial and aggressive behavior in children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 43(4), 417–434.
- Retz, W., Retz-Junginger, P., Supprian, T., Thome, J., & Rösler, M. (2004). Association of serotonin transporter promoter gene polymorphism with violence: Relation with

- personality disorders, impulsivity and childhood ADHD psychopathology. *Behavioral Sciences and the Law*, 22, 415–425.
- Sakai, J. T., Young, S. E., Stallings, M. C., Timberlake, D., Smolen, A., Stetler, G. L., & Crowley, T. J. (2006). Case-control and within-family tests for an association between conduct disorder and 5HTTLPR. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 141B, 825–832.
- Slutske, W. S., Heath, A. C., Dinwiddie, S. H., Madden, P. A., Bucholz, K. K., Dunne, M. P.,... Nicholas, G. (1997). Modeling genetic and environmental influences in the etiology of conduct disorder: a study of 2,682 adult twin pairs. *Journal of Abnormal Psychology*, 106, 266–279.
- Thapar, A., Langley, K., Fowler, T., Rice, F., Turic, D., Whittinger, N., ... O'Donovan, M. (2005). Catechol O-Methyltransferase gene variant and birth weight predict early-onset antisocial behavior in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 62, 1275–1278.
- The Psychiatric GWAS Consortium Coordinating Committee. (2009). Genomewide association studies: History, rationale, and prospects for psychiatric disorders. *American Journal of Psychiatry*, 166, 540–556.
- Tiwari, A. K., Zai, C. C., Müller, D. J., & Kennedy, J. L. (2010). Genetics in schizophrenia: Where are we and what next? *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 12(3), 289–303.
- Tuvblad, C., Narusyte, J., Grann, M., Sarnecki, J., & Lichtenstein, P. (2011). The genetic and environmental etiology of antisocial behavior from childhood to emerging adulthood. *Behavior Genetics*, 41, 629–640.
- Vassos, E., Collier, D. A., & Fazel, S. (2013). Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies of violence and aggression. *Molecular Psychiatry*, 1–7. doi: 10.1038/mp.2013.31 Retrieved May 20, 2013. From <http://www.nature.com/mp/journal/vaop/ncurrent/full/mp201331a.html>
- Verweij, K. J., Zietsch, B. P., Liu, J. Z., Medland, S. E., Lynskey, M. T., Madden, P. A.,... & Martin, N. G. (2012). No association of candidate genes with cannabis use in a large sample of Australian twin families. *Addiction biology*, 17(3), 687–690.
- Viding, E., Hanscombe, K. B., Curtis, C. J., Davis, O. S., Meaburn, E. L., & Plomin, R. (2010). In search of genes associated with risk for psychopathic tendencies in children: A two-stage genome-wide association study of pooled DNA. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 51(7), 780–788.
- Williams, H. J., Owen, M. J., & O'Donovan, M. C. (2009). Schizophrenia genetics: New insights from new approaches. *British Medical Bulletin*, 91(1), 61–74.
- Yang, Y., Raine, A., Lencz, T., Bihle, S., LaCasse, L., & Colletti, P. (2005). Volume reduction in prefrontal gray matter in unsuccessful criminal psychopaths. *Biological Psychiatry*, 57(10), 1103–1108.

Unraveling the Underlying Genetic Factor of Antisocial Behavior Using Genome-Wide Association Study Methodology

HU Wenju; ZHENG Hongli

(School of sociology, China University of Political Science and Law, Beijing 100088, China)

Abstract: Although antisocial behavior is a complex condition with environmental and genetic etiologies, the single susceptibility gene such as the Monoamine oxidase A (MAOA) gene, the serotonin transporter promoter gene (5-HTT) and the catechol O-methyltransferase gene, can't completely interpret the molecular genetics mechanism of the antisocial behavior. The genome-wide association study (GWAS) methodology from molecular genetics views millions of large number of single nucleotide polymorphisms (SNPs) and copy number variation (CNVs) as genetic markers to search the genetic locus related to external phenotype on the level of entire genome by high-throughput genotyping technology and so it can provide important clues for the further understanding of hereditary factors of antisocial behavior. In order to achieve the analysis for the gene-psychology-environment mechanism of complex traits or behavior, future studies should combine the accurate genotyping techniques with mental and environment factors.

Key words: antisocial behavior; molecular genetics mechanism; genome-wide association study