

MAOA 基因与抑郁的关系*

曹 丛 陈光辉 王美萍 曹衍森 张文新

(山东师范大学心理学院, 济南 250014)

摘 要 抑郁的发生具有遗传基础。近年来, 随着分子遗传技术的发展, 对抑郁遗传机制的研究已经深入到分子水平。既有研究表明, MAOA 基因在抑郁的发生发展中发挥着十分重要的作用。MAOA 基因与抑郁间存在紧密的直接关联, 而且 MAOA 基因与环境及其他基因亦交互作用于抑郁, 然而, 既有相关研究结论尚存分歧。未来研究应更加关注 MAOA 基因与多种环境因素及其它基因间的复杂交互作用, 考察 MAOA 基因的年龄效应, 揭示 MAOA 基因作用于抑郁的脑机制。

关键词 MAOA 基因; 抑郁; G×E 交互作用; MAOA-uVNTR

分类号 B845

1 引言

抑郁是个体主要的情绪障碍和心理健康问题之一。在世界范围内, 抑郁是导致残疾(disability)和疾病负担的五种主要原因之一(Caspi et al., 2003)。依据世界卫生组织的调查, 10%~15%的大众人群一生中会经历抑郁, 5%男性和 9%女性在某一年中会经历抑郁障碍(Hirschfeld, 2012)。预计到 2030 年, 抑郁将成为全球范围内引发死亡和导致残疾的首要因素(Lépine & Briley, 2011)。因此, 抑郁的发生机制日益受到各领域研究者的重视。

抑郁的发生具有重要的遗传基础。早期定量行为遗传学研究表明, 遗传因素可解释抑郁 24%~55%的变异(Rice, Harold, & Thapar, 2002)。近年来, 随着分子遗传技术的发展, 对抑郁发生机制的研究已深入到分子水平。单胺氧化酶 A (monoamine oxidase A, MAOA)基因成为抑郁遗传学研究的重要候选基因之一。该基因编码的单胺氧化酶 A 在与抑郁相关的 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、去甲肾上腺素(noradrenaline,

NE)、多巴胺(dopamine, DA)神经递质的代谢中均起着十分重要的作用, 而且, 精神药理学的证据亦显示, 单胺氧化酶抑制剂是一种经典的抗抑郁药。然而, 直接以人类为被试的相关研究却仍存分歧。本文中, 我们将首先系统梳理 MAOA 基因与人类抑郁关系的研究, 讨论既有研究分歧的可能性原因, 然后尝试阐释 MAOA 基因作用于抑郁的神经生物机制, 最后在此基础上展望未来研究的方向。

2 抑郁、MAOA 基因简介

抑郁主要指一系列范围较广的、以心境低落为主的情绪问题, 包括轻微的消极情绪到严重的情绪障碍, 主要表现为悲伤、苦恼等负面情绪, 伴随着退缩、注意力涣散等行为特征, 重性抑郁患者还表现出失眠、厌食、甚至自杀等躯体症状(曹衍森, 王美萍, 曹丛, 陈光辉, 张文新, 2013)。研究者可以依据操作性诊断标准, 对照个体的临床表现, 对个体是否罹患抑郁及抑郁的严重程度(轻度、中度和重度)进行诊断, 常见的操作性诊断标准包括国际疾病分类第 10 版(International Classification of disease-10, ICD-10)、美国精神障碍诊断与统计手册第 4 版(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder-IV, DSM-IV)等。此外, 研究者也可以采用抑郁量表对个体的抑郁水平进行测评, 常见的抑郁量表包括儿童抑郁问卷

收稿日期: 2014-06-05

* 国家自然科学基金项目(31271105)、高等学校博士学科点专项科研基金项目(20133704110001)、“十二五”强化建设重点学科(发展与教育心理学)建设经费资助项目。

通讯作者: 张文新, E-mail: wxzhang01@hotmail.com

(Children's Depression Inventory, CDI)、流调中心抑郁量表(Center for Epidemiological Studies Depression Scale, CES-D)等。良好的干预或治疗有利于个体抑郁临床表现的缓解或抑郁水平的降低。

MAOA基因, 中文名称“单胺氧化酶A”基因。人类MAOA基因位于X染色体p11.23-11.4区, 编码单胺氧化酶A, 该酶是5-HT、DA、NE等单胺类神经递质重要的代谢酶。在抑郁发生机制的研究中, 抑郁的单胺假说是研究者较为接受的一种理论。单胺假说认为5-HT、DA、NE的功能下降是导致抑郁的主要原因, 而这些单胺功能的改变可能是源于其合成或储存障碍, 降解增加或受体功能的改变(Belmaker & Agam, 2008)。来自精神药理学的证据显示, 单胺氧化酶抑制剂、选择性5-HT再摄取抑制剂及三环类抗抑郁药均可升高脑内单胺的浓度, 起到抗抑郁的作用, 支持了抑郁的单胺假说。因此, 编码单胺代谢酶的MAOA基因成为抑郁遗传学研究的重要候选基因之一。

MAOA-uVNTR是MAOA基因较为常见的多态性, 该多态性是位于MAOA启动子区上游1.2Kb处、由一个30bp片段的重复次数所形成的可变串联重复序列(variable number of tandem repeat, VNTR)。MAOA-uVNTR通常包含2R(repeat, 表示2次重复序列)、3R、3.5R、4R、5R和6R等位基因, 其中3.5R、4R的转录活性是其他等位基因(如2R、3R、5R、6R)的2.4倍至9.6倍以上(Sabol, Hu, & Hamer, 1998)。因此, 前者(3.5R、4R)被称为高活性MAOA等位基因, 后者则被称为低活性MAOA等位基因。不同活性等位基因影响MAOA基因的转录效能和表达, 进而影响中枢神经系统单胺神经递质的活性。既有研究绝大多数采用此多态性考察MAOA基因与抑郁的关系。

3 MAOA基因与抑郁间关系的研究现状

随着分子遗传技术的发展, 抑郁发生机制的研究已深入到分子水平。抑郁的分子遗传学研究大多考察了5-羟色胺转运体(serotonin transporter-linked polymorphic region, 5-HTTLPR)基因与抑郁之间的关联, 相比之下, 参与单胺降解的MAOA基因受到的关注较少。早期相关研究主要考察MAOA基因与抑郁间的直接关联, 强调基因对行为的直接作用; 近期研究则更多地揭示MAOA基

因与环境及其与其他基因的交互作用, 重视抑郁的复杂遗传机制。但总体而言, 既有研究结论仍存分歧(详见表1)。

3.1 MAOA基因对抑郁的直接效应

早期关于MAOA基因与抑郁的研究主要考察基因与行为间的直接关联。依据抑郁的单胺假说及单胺氧化酶抑制剂等抗抑郁药物的神经作用通路, 高活性MAOA等位基因可能通过转录高活性的MAOA酶, 降解更多的5-HT、DA、NE, 从而成为个体抑郁的风险因素。

回顾既有相关文献, 我们发现迄今为止, 以人类为被试的相当一部分研究支持高活性MAOA等位基因与高水平抑郁间的直接关联。例如, Schulze等(2000)以146名重性抑郁患者与101名健康被试进行对照, 发现高活性MAOA等位基因携带者在女性重性抑郁患者中的分布显著多于控制组。Yu等(2005)对中国230名成年重性抑郁患者及217名控制组被试进行调查, 考察该基因与重性抑郁以及接受氟西汀抗抑郁药物(选择性5-HT再摄取抑制剂型抗抑郁药物)治疗反应之间的关系, 研究也支持了高活性MAOA等位基因是抑郁的风险因素的假设。该研究发现相比3R低活性等位基因而言, 女性重性抑郁病人中高活性4R等位基因的比例显著较高, 而且4R等位基因对抗抑郁治疗亦有较差的反应。Fan等人(2010)则对2008年10月前公开发表的MAOA基因与抑郁间的直接关联研究进行了元分析, 亦支持了MAOA基因对重性抑郁的直接效应, 结果显示高活性MAOA等位基因携带者罹患重性抑郁的风险显著高于低活性等位基因, 但这一结果仅限于亚洲男性中。随后的相关研究进一步验证了元分析的研究发现, 例如, 一项对1228名平均年龄50.3岁的西班牙人的调查显示, 高活性MAOA等位基因与女性抑郁的发生存在显著关联(Rivera et al., 2009); Lung, Tzeng, Huang和Lee(2011)对1022名中国汉族被试的研究结果显示, 高活性MAOA等位基因在男性抑郁患者中分布较高。

然而, 也有部分研究获得了与上述研究不一致甚至矛盾的结果。例如, 一项对85名白种人和非裔美国人的男性抑郁症患者的研究发现, 低活性MAOA等位基因携带者的抑郁水平更高(Brummett et al., 2007); 张洁旭、陈彦博、张克让、许琪和沈岩(2009)对中国汉族521名重性抑郁患

表 1 MAOA 基因与抑郁的关系

作者(年份)	研究设计和被试样本	抑郁界定及测评	被试年龄段	性别构成	环境指标	主要研究结果
Mössner (2001)	横断研究; 帕金森患者 72 人, 控制组 301 人	抑郁症, HAM-D	——	帕金森患者 : 女 33 人 男 39 人; 控制组不详	无	MAOA 基因与抑郁无关。
Tadic (2003)	横断研究; 重性抑郁 108 人, 正常对照组 276 人	重性抑郁, DSM-IV	重性抑郁患者 49.84±15.92 岁; 对照组 45.62±15.17 岁	重性抑郁组 : 女 80 人 男 28 人; 对照组 : 女 132 人, 男 144 人	无	MAOA 基因与抑郁的发生无显著关联。
Eley (2004)	横断研究; 377 人	抑郁症, SMFQ	12~19 岁	女 : 281 人 男 : 96 人	家庭环境风险	男性抑郁被试中存在高活性 MAOA 等位基因分布较多的趋势。MAOA 基因与家庭环境风险对抑郁的交互作用不显著。
Cicchetti (2007)	横断研究; 339 人	抑郁症, DISC	16.7±1.31 岁	女 : 215 人 男 : 184 人	儿童期虐待	低活性 MAOA 等位基因携带者且存在虐待经历的抑郁得分更高; 低活性 MAOA 等位基因与 5-HTTLPR SS 基因型携带者经历性虐待时抑郁水平显著增高(控制了性别和种族后)。
Brummett (2007)	横断研究; 85 人	抑郁症, CES-D	68.4±13.9 岁	均为男性被试	无	低活性 MAOA 等位基因携带者的抑郁水平较高。
张洁旭(2009)	横断研究; 重性抑郁 521 人, 对照组 566 人	重性抑郁, DSM-IV	28.87±8.32 岁 28.52±10.19 岁	重性抑郁患者 : 女 : 261 人 男 : 251 人 对照组 : 女 258 人, 男 308 人	无	携带低活性 MAOA 等位基因的女性其重性抑郁的罹患风险更高。
Rivera (2009)	横断研究; 1228 人	轻度抑郁症状, ICD-10、严重的抑郁症状 ICD-10、重性抑郁 DSM-IV	50.3±15.2 岁	女 : 884 人 男 : 344 人	无	女性中高活性 MAOA 等位基因携带者的抑郁水平较高。
Doornbos (2009)	短期追踪研究; 89 人	分娩前后抑郁症状, EPDS	31.7±4.6 岁	孕妇	孕期时长(怀孕 16 周、36 周, 产后 6 周、12 周)	携带低活性 MAOA 等位基因的孕妇在孕期 36 周和产后 6 周时抑郁水平显著高于高活性 MAOA 等位基因携带者; 同时携带低活性 MAOA 等位基因与低活性 COMT Met 等位基因的孕妇在孕期 36 周和产后 6 周抑郁水平最高。
Marmorstein (2010)	追踪研究; 903 人	抑郁症, CES-D	15.66~21.29 岁	均为男性	公众援助	MAOA 基因与公众援助交互预测青少年早起到成年早期抑郁的变化率, 携带低活性 MAOA 等位基因且接受公共援助的男性其抑郁水平增加的更快。

续表 1

作者(年份)	研究设计和被试样本	抑郁界定及测评	被试年龄段	性别构成	环境指标	主要研究结果
Beach (2010)	横断研究; 538 人	重性抑郁, SSAGA-II	平均年龄:男 46.48 岁 女 44.95 岁	女: 294 男: 244	儿童期虐待	MAOA 基因与儿童期虐待交互作用于重性抑郁, 高活性 MAOA 等位基因携带者当儿童期遭受虐待时, 更容易产生重性抑郁, 这一关系模式对于男性和女性被试均成立。
Lung (2011)	横断研究; 1022 人	重性抑郁, CHQ	四组被试平均年龄介于 39.73~45.48 之间	女: 612 人 男: 410 人	无	高活性 MAOA 等位基因在男性抑郁患者中分布较高。
Nyman (2011)	追踪研究; 5225 人	抑郁症, HSCL	1 岁~31 岁	女: 2716 人 男: 2509 人	早期发育风险、 社会风险环境	MAOA 基因与抑郁无关, 且与环境的交互作用也不显著。
Comasco (2011)	短期追踪研究; 275 人	产后抑郁, EPDS	31±4.3 岁	孕妇	压力生活事件、 孕妇压力	低活性 MAOA 等位基因与低活性 COMT Met 等位基因携带者抑郁得分更高。 经受压力且携带低活性 MAOA 等位基因的孕妇其抑郁水平更高。
Nikulina (2012)	前瞻性群组设计; 575 人	抑郁心境及重性抑郁, NIMH-III-R	41±3.85 岁	女: 280 人 男: 295 人	身体虐待、性虐待、忽视、多重虐待(11 岁前的虐待数据)	高活性基因型女性携带者当遭受虐待后, 抑郁心境得分较高; 高活性等位基因白种人携带者当经历性虐待后, 抑郁得分较高, 但高活性等位基因是非白种人的保护因素。
Priess-Groben (2013)	追踪研究; 309 人	抑郁症状, CDI	11、13、15 岁 三个时间段	女: 129 人 男: 180 人	负性生活事件 (NLE)	对于女孩而言, 携带低活性 MAOA 等位基因和 5-HTTLPR 短等位基因的被试当经历 NLE 时, 抑郁水平较高。而对于男孩而言, 携带低活性 MAOA 等位基因和 5-HTTLPR 长等位基因的被试当经历 NLE 时, 抑郁水平较高。
汪志鹏(2013)	横断研究; 295 人	抑郁情绪, ITSEA	24 个月	女: 145 人 男: 150 人	无	MAOA 基因与男孩和女孩的抑郁均无关。
马静(2013)	横断研究; 重性抑郁 187 人, 对照组 207 人	重性抑郁, MFQ-C, SDS	11~18 岁	MDD 患者:女 127 人, 男 60 人; 正常对照组: 女 103 人, 男 104 人	应激性生活事件 (SLE)	MAOA 基因的主效应不显著, 与 SLE 的交互作用也不显著。

注: Fan 等人(2010)的元分析及元分析中所囊括的研究未列入表 1 中; Fan 等对考察 MAOA-uVNTR 多态性与重性抑郁直接关联研究的元分析发现, 亚洲男性高活性 MAOA 等位基因携带者更易罹患重性抑郁。

者及 566 名对照组被试的调查也发现,携带低活性 MAOA 等位基因的女性罹患重度抑郁的风险更高。与此同时,亦有研究未发现该基因与抑郁之间的联系(汪志鹏等, 2013; 马静等, 2013; Tadic et al., 2003; Mössner et al., 2001; Nyman et al., 2011),而这些研究绝大多数选取的样本量较小,限制了检验阳性遗传基因效应的统计检验力。

由此可见,MAOA 基因与抑郁直接关联的研究结论并不一致,两者之间的关系或许并非是简单的直接相关,很有可能受到其他因素,如环境、其他基因的调控,这启发着研究者重新审视及探索两者之间的关系。此外,需要注意的是,梳理既有研究,我们发现 MAOA 基因对抑郁的直接效应存在性别差异,尽管这一性别差异的具体模式并不完全一致,但这或许也是既有研究结论分歧的原因之一,本文后面的章节中将对此问题进行深入讨论。

3.2 MAOA 基因与环境及其他基因对抑郁的交互作用

近年来,随着分子遗传学研究的发展,越来越多的研究者认为抑郁具有复杂的遗传机制,而并非像苯丙酮尿症等单基因遗传疾病一样存在简洁清晰的遗传模式,个体抑郁的发生发展更加依赖于基因与环境以及基因与基因间错综复杂的交互作用。既有研究表明,MAOA 基因与个体抑郁间的关系同样受到外界环境及其它基因的调节作用。

3.2.1 MAOA 基因与环境的交互作用

基因—环境交互作用($G \times E$)研究中的候选环境通常包含近端风险因素(proximal risk factors)和远端风险环境(distal risk factors)。近端风险因素主要指直接影响个体的那些具体的社会或身体经验,如压力性生活事件;而远端风险因素,则指间接影响个体的历史、文化、人口或地理特征等因素,如社会经济地位。既有 MAOA 基因与环境交互作用的研究中也囊括了近端风险因素与远端风险因素。

压力性生活事件是抑郁 $G \times E$ 研究中较为常见且十分重要的近端风险环境。经历负性或应激压力事件使得个体发生抑郁的风险显著提高,尤其是当这些个体携带敏感基因型时。Comasco 等(2011)曾采用短期追踪设计以 275 名孕妇为被试,考察 MAOA 基因与孕期压力对孕妇产后抑郁的交互作用,结果发现经历较大的孕期压力且携带低活性等位基因的孕妇罹患产后抑郁的风险显著

增高。另一项关于孕妇的研究也间接支持了压力或应激这一近端风险环境指标在 $G \times E$ 研究中的重要性。Doornbos 等(2009)对 89 名孕妇的短期追踪研究考察了孕期时长(怀孕 16 周、36 周,产后 6 周、12 周)与 MAOA 基因对孕妇抑郁的交互作用,结果显示,携带低活性等位基因的孕妇在孕期 36 周和产后 6 周时抑郁水平显著高于高活性等位基因携带者,但在孕期 16 周和产后 12 周时不同基因型的孕妇其抑郁水平无显著差异;而孕妇在不同孕期时长体验到的压力有所不同。两项研究似乎支持了低活性 MAOA 等位基因对外界环境尤其是压力性生活事件的敏感性。

然而,关于抑郁影响因素中另一十分重要的近端风险环境——儿童期虐待与 MAOA 基因交互作用的研究结果却存在分歧。如 Cicchetti, Rogosch 和 Sturge-Apple (2007)对 339 名青少年的研究支持了低活性 MAOA 等位基因易感性的结论。该研究分别测评了儿童是否遭受忽视、情绪虐待、身体虐待和性虐待四种类型的儿童期虐待,结果发现,当控制青少年性别和种族后,携带低活性 MAOA 等位基因且同时遭受三种或四种类型虐待的青少年更容易罹患抑郁。但 Beach 等(2010)对 538 名成年人的研究却获得了与此截然相反的结果——高活性 MAOA 等位基因携带者经历儿童期虐待时,更容易罹患重度抑郁,这一关系模式对于男性和女性被试均成立,在此研究中,儿童期虐待通过严厉教养、身体虐待及性虐待三个维度的得分相加合成得到。但需注意的是,上述两研究均采用回溯法测评被试的儿童期虐待,由于回溯法容易受到回忆偏差的影响,所以这一测评方式很可能引发虚假的或夸大的阳性 $G \times E$ 结果,而且亦有研究者强调种族和性别在 $G \times E$ 研究中的重要性,而非仅仅作为控制变量(Rutter, Moffitt, & Caspi, 2006; Lea & Chambers, 2007)。为避免回溯法的弊端, Nikulina, Widom 和 Brzustowicz (2012)在运用前瞻性群组设计考察 MAOA 基因与儿童期虐待对抑郁的交互作用时,直接采用被试 11 岁前报告的儿童期虐待数据,将其分为身体虐待、性虐待、忽视、多重虐待(经历至少两种类型的虐待)四种类型,并且探究了性别与种族在 $G \times E$ 中的调节作用。研究发现 MAOA 基因、虐待(身体虐待和多重虐待)与性别三者的交互作用能够显著预测抑郁心境,当高活性等位基因携带者遭受

虐待后,其抑郁心境得分较高,但是这一关系仅存在于女性被试中;而且 MAOA 基因与性虐待、种族三者的交互作用亦能够预测抑郁心境及重度抑郁,当高活性等位基因白种人经历性虐待后,其抑郁得分较高,然而高活性等位基因却是非白种人的保护因素。由此可见,除去回忆偏差的影响,儿童期虐待依然是抑郁 G×E 研究中一项十分重要的近端风险环境指标,而且该结果还提示我们在进行抑郁 G×E 研究时需要重视种族和性别的调节作用,儿童期虐待的不同测评指标或许是上述研究结果存在分歧的原因之一。

除上述近端风险环境因素外,有研究者还考察了远端风险环境的调节作用。例如, Marmorstein 和 Hart (2011)通过对 903 名来自多个种族(60%白种人、23%非裔美国人、2%美洲印第安人、7%亚洲/太平洋岛民、8%西班牙裔)的男性青少年的追踪调查,考察了 MAOA 基因与远端风险环境公众援助对青少年早期到成年早期抑郁变化率的影响,结果发现,携带低活性 MAOA 等位基因且接受公共援助的男性其抑郁水平增加得更快。需要注意的是,尽管大多研究支持了 MAOA 基因与外界环境间的复杂交互作用,仍有小部分研究未获得显著的有意义的结果(Eley et al., 2004; Nyman et al., 2011; 马静等, 2013)。

综合既有研究可以发现, MAOA 基因与近端和远端风险环境均存在显著交互作用,而且这些研究大多显示低活性 MAOA 等位基因对外界环境更加敏感,尽管对于具体环境指标如儿童期虐待而言还存在一定的分歧。需要指出的是,既有研究虽然囊括了近端和远端风险环境,然而具体环境指标的选取相对较为单一。如近端环境中的家庭与同伴亦是影响抑郁的重要环境因素,其中父母支持、家庭冲突、友谊质量等均有可能调节 MAOA 基因与抑郁间的关系;而远端环境中的社会经济地位同样被发现能够调节遗传基因与个体心理行为间的关系(Åslund et al., 2013)。因此未来研究有必要选取多种影响抑郁的重要环境指标,丰富既有 MAOA 基因与环境的交互作用研究。

3.2.2 MAOA 基因与其他基因的交互作用

单胺神经递质的功能改变由多因素共同调节,如单胺代谢酶可以降解单胺神经递质,转运体则能够将突触间隙中的递质回收至突触前膜(Belmaker & Agam, 2008)。因此,相应的编码基因

间极有可能交互调节单胺递质,进而影响个体抑郁。既有的实证研究支持了这一假设。

5-HTTLPR 基因是 5-羟色胺转运体基因的常见多态性位点之一,存在长片段等位基因 L 和短片段等位基因 S 两种常见变异,其中长等位基因 L 拥有较高的转录活性。而 5-羟色胺转运体分布于突触前膜,它通过再摄取的方式将突触间隙中的 5-HT 回收至突触前神经末梢内,从而调节突触间隙中 5-HT 的水平。如前所述, MAOA 基因则通过转录 MAOA 酶,降解突触间隙中的 5-HT,进而调节 5-HT。因此,考虑到 5-HTTLPR 与 MAOA 基因在 5-HT 系统中均存在着十分重要的作用,两基因可能共同调节个体抑郁的发生。以老鼠为被试的实证研究发现 5-HTTLPR 与 MAOA 基因交互调节 5-HT 的代谢以及 5-HT 的水平,间接支持了两基因在个体抑郁中可能存在的交互作用(Murphy et al., 2003)。以人类为被试的研究则直接考察了 5-HTTLPR、MAOA 基因与外界环境对个体抑郁的交互作用。如,一项以青少年为被试的研究发现,低活性 MAOA 等位基因与 5-HTTLPR SS 基因型携带者经历性虐待时,其抑郁水平显著增高(Cicchetti et al., 2007)。Priess-Grobe 和 Hyde (2013)同样以青少年为被试的研究亦发现了两基因与外界环境对抑郁的显著交互作用,结果显示,在女性青少年群体中,低活性 MAOA 等位基因与 5-HTTLPR SS 基因型携带者,当经历负性生活事件时更可能表现出高水平的抑郁,而在男性青少年群体中,低活性 MAOA 等位基因与 5-HTTLPR LL 基因型携带者,当经历负性生活事件时更可能表现出高水平的抑郁。

儿茶酚胺氧化甲基转移酶(catechol-O-methyltransferase, COMT)基因主要负责编码儿茶酚胺氧化甲基酶转移酶,该酶是 DA、NE 等儿茶酚胺的代谢酶。COMT 基因与 MAOA 基因的功能类似,也是通过转录相应的代谢酶,降解突触间隙中的 DA、NE 等神经递质。因此,由于相似的神经生物作用路径,COMT 与 MAOA 基因间的交互作用也逐渐受到研究者的重视。两项以孕妇为被试的研究均发现了两者之间的显著交互作用,而且这两项研究一致表明,低活性 MAOA 等位基因与低活性 COMT Met 等位基因的组合更容易使得孕妇罹患抑郁(Comasco et al., 2011; Doornbos et al., 2009)。

综上所述,我们发现当考察多基因间的交互作用时,有趣地是,更多的研究证据支持低活性 MAOA 等位基因与其他低活性转运体基因(5-HTTLPR 基因)及低活性代谢基因(COMT 基因)的联合作用,这些等位基因协同作用于 5-HT、DA、NE 等单胺,导致单胺功能的亢奋,这似乎与抑郁的单胺假说相矛盾。尽管目前其具体的作用机制尚不清楚,但可能的一种解释是,在个体生命的发育早期,大脑为了适应由不同活性的等位基因导致的高水平的单胺环境,尤其是高水平的 5-HT,而下调了某些 5-HT 的受体,从而使得 5-HT 的传递相对较少(Mickey et al., 2008)。这一结果也提示我们抑郁具有复杂的遗传机制,而非仅仅是某一基因的单独效应。

3.3 研究结论存在分歧的可能性原因

既有研究大多支持了 MAOA 基因在抑郁中的重要作用,然而与此同时其具体研究结论却仍存在分歧,其原因可能有以下几点:

(1)研究设计。综合前述研究不难发现,研究设计是既有研究结果存在较大分歧的主要影响因素之一。有的研究仅考察了 MAOA 等位基因与抑郁间的直接关联,相当一部分的研究发现高活性 MAOA 等位基因对抑郁的直接效应(如, Fan et al., 2010; Lung et al., 2011), 尽管也有研究未发现阳性结果或发现的截然相反的研究结果(如, Brummett et al., 2007; 汪志鹏等, 2013)。但那些考察环境及其它基因调节作用的研究,则更多地支持低活性等位基因在抑郁发生机制中的重要作用(如, Cicchetti et al., 2007; Marmorstein & Hart, 2011; Priess-Groben and Hyde, 2013)。这也提示我们在未来的研究中需更加重视抑郁的复杂遗传机制。

(2)人群分层(population stratification)。人群分层主要指由于不同祖先的存在,亚群体间等位基因的分布频率存在差异。MAOA 等位基因的分布存在人群分层现象。Lea 和 Chambers (2007)依据既有研究,对不同种族中 3R 低活性等位基因的分布比例进行了统计,发现白种人和西班牙人中 3R 的分布比例较少,分别为 34%、29%,然而非洲人和中国人群中 3R 等位基因的比例显著增加,分别为 59%、77%。因此,种族分层现象的存在可能干扰了研究结果的一致性。Nikulina 等(2012)的研究也证实了种族的调节作用,研究发现对于经历性虐待的被试而言,高活性 MAOA 等位基因

白种人携带者罹患抑郁的风险更高,然而,高活性等位基因却是非白种人的保护因素。但是,既有研究却大多忽视了种族的调节作用。

(3)性别因素。MAOA 基因是伴 X 染色体基因,男性仅携带一条等位基因,女性携带两条等位基因,而且有研究显示 MAOA 基因免于 X 染色体失活(Carrel & Willard, 2005),这就意味着男性和女性在 MAOA 基因表观遗传调控中极有可能存在剂量差异。此外,更有研究表明在调节个体的问题行为中 MAOA 基因与性激素存在交互作用(Sjöberg et al., 2008)。上述信息均提示 MAOA 基因与抑郁间的关系也极有可能存在性别差异。通览既有研究确实发现了性别的调节作用,尽管性别差异的具体模式并不完全一致。然而,目前研究对此问题的探讨却存在较大差异,如部分研究仅考察了某一性别的被试(Brummett et al., 2007; Marmorstein & Hart, 2011)或研究样本中的男女比例相对失衡(Eley et al., 2004),一些研究着重考察了性别的调节作用(Nikulina et al., 2012; Priess-Groben et al., 2013),而另一些研究则忽略了性别因素的效应(Cicchetti et al., 2007; Mössner et al., 2001)。

(4)抑郁的界定及测量。抑郁存在不同的亚型,如抑郁情绪、抑郁综合症、重性抑郁或抑郁障碍,以及共病躯体疾病的抑郁障碍(Depressive disorders with comorbid somatic disorders) (如,伴帕金森病的抑郁、伴精神病性症状的抑郁)等(肖泽萍,于欣,徐一峰,2009)。既有研究中对抑郁的界定及测评并不一致,这也可能是导致目前研究分歧的原因之一。如 Mössner 等(2001)采用汉密尔顿抑郁评定量表(Hamilton Rating Scale for Depression, HAM-D)测评伴帕金森病的抑郁症状,并未发现 MAOA 基因与抑郁间的显著关联。而两项对孕妇抑郁的研究则一致采用爱丁堡产后抑郁量表(Edinburgh Postpartum Depression Scale, EPDS)测评分娩前后的孕妇抑郁症状,发现了 MAOA 基因与 COMT 基因对个体抑郁的显著交互作用(Comasco et al., 2011; Doornbos et al., 2009)。

4 神经生理机制

虽然大多研究支持 MAOA 基因在外界环境与抑郁关系中的调节作用,但对这一调节作用的机制我们却知之甚少。两条研究线索或许能够为我们阐释这一作用路径提供启示(张俊先,陈杰,

李新影, 2012)。

其一, 特定环境因素尤其是应激条件下, 低活性 MAOA 等位基因可能影响下丘脑—垂体—肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴的功能, 进而导致抑郁的发生。大量研究表明 HPA 轴的过度激活是抑郁的重要生理指标之一(Pariante & Lightman, 2008)。如前所述, MAOA 基因能够影响 5-HT、DA、NE 等单胺类神经递质的功能, 而相关研究表明这些神经递质对 HPA 轴起着重要的调控作用(Tsigos & Chrousos, 2002)。例如, 5-HT 能够提高下丘脑细胞促肾上腺皮质激素释放激素的含量及其释放(Riancho, Zarrabeitia, Amado, Olmos, & González-Macías, 1994), 促进促肾上腺皮质激素释放激素的分泌(Briley-Ressett & Vergnon, 1984), 提高 HPA 轴的活性。上述间接证据提示 MAOA 基因可能通过影响 HPA 轴的功能引发个体抑郁。

MAOA 基因与 HPA 轴之间的关系亦得到了实证研究的直接支持。如 Brummett 等(2008)研究发现, MAOA 基因在应激状态下影响皮质醇的分泌, 携带低活性 MAOA 等位基因且体验到慢性压力的照料者, 其皮质醇分泌模式遵循着一种线性模式, 每天早上皮质醇的水平相当高, 然后一直下降直到晚上, 就全天而言, 皮质醇的波动水平更大, HPA 轴功能失调。众所周知, HPA 轴在受到外界刺激后, 分泌促肾上腺皮质激素释放激素和促肾上腺皮质激素, 合成糖皮质激素(主要是皮质醇), 从而降低某些不利于自我保护的兴奋性, 提高警觉性。而且糖皮质激素又可以反馈作用于下丘脑和垂体(抑制促肾上腺皮质激素释放激素和促肾上腺皮质激素的合成与分泌), 形成反馈调节环路, 及时抑制 HPA 轴的过度兴奋。因而, MAOA 基因可能不仅影响 HPA 对皮质醇分泌的调节, 还可能影响其反馈调节环路。而 Jabbi 等(2007)的研究显示 MAOA 基因的确会导致 HPA 轴反馈环路的功能失调, 具体表现为低活性 MAOA 携带者在遇到环境刺激时, HPA 轴对皮质激素的负反馈反应更加迟缓。由此可知, 在应激状态下, MAOA 基因极可能通过影响 HPA 轴的皮质醇分泌和负反馈环路功能, 引起对压力的调控失调导致抑郁。

其二, 低活性 MAOA 等位基因可能影响了与情绪加工相关的脑区, 从而影响抑郁的发生。随着影像遗传学(imaging genetics)研究的兴起与发

展, “基因—脑—行为”间的作用通路日益受到研究者的重视(Eisenberger, Way, Taylor, Welch, & Lieberman, 2007)。不同活性的 MAOA 基因可通过转录不同活性的 MAOA 酶, 降解 5-HT、DA、NE 神经递质(Sabol et al., 1998), 从而影响脑内上述递质的含量。鉴于此, 可能正是 MAOA 基因导致脑区神经递质的变化, 引起相关情绪加工脑区(如杏仁核)的功能失调, 继而引发抑郁的发生。

情绪的识别、产生和调控涉及多个脑区的共同协调, 如杏仁核、前扣带回和脑岛等(陈桃林, 罗跃嘉, 2010)。来自“基因—脑”研究的证据显示, MAOA 基因影响上述脑区对于负性、消极情绪的调节功能。例如, 一项 fMRI 研究显示, 与高活性 MAOA 等位基因携带者相比, 在内隐愤怒和恐惧情绪加工过程中, 低活性 MAOA 等位基因携带者表现出边缘系统和旁边缘系统(杏仁核和脑岛)的过度激活; 而且, 在情绪记忆任务中, 低活性等位基因携带者在回忆负性记忆时, 杏仁核和海马呈现出较高的激活水平(Buckholtz & Meyer-Lindenberg, 2008)。与此类似, 低活性 MAOA 等位基因个体对悲伤情绪面孔刺激也表现出杏仁核、前扣带回与海马脑区的显著激活(Lee & Ham, 2008)。当面对负性社会线索及社会排斥时, 低活性 MAOA 等位基因携带者也更为敏感, 杏仁核及前扣带回脑区同样表现出较高的激活水平(Eisenberger et al., 2007; Sebastian et al., 2010)。除此之外, 低活性 MAOA 等位基因对情绪的敏感性同样得到了 ERP 研究的支持, 例如, Williams 等(2009)发现, 在应对愤怒、厌恶、悲伤等消极情绪时, 低活性 MAOA 等位基因携带者的事件相关电位 VPP、N200、P300 等成分的波幅更大。尽管尚未有研究直接考察“基因—脑—抑郁”通路, 但考虑到抑郁作为一种重要的情绪问题, 我们能够通过上述应对负性情绪刺激下获得的“MAOA 基因—脑”的研究证据推测: 当应对外界环境刺激时, 低活性 MAOA 等位基因可能通过诱发情绪相关脑区的过度激活, 使得其携带者更容易捕获环境刺激中的负性、消极情绪及信息, 而且更难以调节这些消极情绪, 从而增加了抑郁的发生风险。

5 展望与小结

抑郁的发生具有重要的遗传基础。纵览相关研究我们发现, MAOA 基因是抑郁的重要候选基

因, 尽管目前的研究结论还存在一定的分歧。既有研究为我们阐释抑郁的遗传机制提供了重要的、有价值的参考和启示, 未来研究应更加关注以下问题:

(1)关注 MAOA 基因与多种环境指标间以及与其他基因间的复杂交互作用。如前所述, 目前研究者更加强调抑郁具有复杂的遗传机制, 而非仅仅是候选基因与抑郁的简单相关。因此, 未来研究需丰富目前 G×E 研究中相对单一的环境指标, 如增加对家庭与同伴因素的考察。值得一提的是, 环境因素也并非是非相互隔离、单独起作用的。例如, Kaufman 等(2004)发现易感基因携带者在遭受虐待后罹患抑郁的风险受到社会支持的缓冲。而 Moffitt, Caspi 和 Rutter (2006)也曾指出, 远端环境对个体抑郁的影响通常通过近端环境的中介作用得以实施。因此, 未来研究应更加关注 MAOA 基因与多种环境指标间的交互作用。此外, 未来研究或许可以基于基因的神经生物作用通路选择多个基因, 以考察其潜在的、可能的复杂交互机制。例如, 单胺功能的改变可能由负责合成(如 TPH 基因)、降解(如 MAOA、COMT 基因)、转运(如 DAT 基因、5-HTTLPR)或受体(如 5-HT_{1A}、5-HT_{1B})功能等相关的一系列基因的共同调节。我们可以考察共同负责单胺降解的 MAOA 基因与 COMT 基因间的交互作用, 也可以尝试分析那些负责较低水平单胺转运的 DAT 低活性等位基因与负责低水平单胺降解的 MAOA 低活性等位基因携带者是否相比这两个基因多态性其他组合的携带者而言, 更难以承受外界压力, 具有更高的罹患抑郁的风险。

(2)采用纵向研究设计考察 MAOA 基因的年龄效应, 以及 MAOA 基因在抑郁发展变化中的作用。遗传基因的稳定性以及遗传与环境交互作用机制的动态性问题是发展行为遗传学极其重要的研究内容之一, 亦是其区别于行为遗传学的独特优势。双生子研究显示, 个体抑郁的遗传率从儿童期到青少年期随着年龄逐渐增加(Rice et al., 2002)。曾有研究者提出 5-HT 在个体不同发育阶段中的“双重作用”(dual role), 认为 5-HT 的作用随着发育阶段的不同而有所变化, 即在产前期, 5-HT 可能以神经因子的方式影响大脑的发育, 但在随后的个体发展中, 5-HT 却更可能以神经递质

的方式发挥作用(Nordquist & Oreland, 2010)。这提示 MAOA 基因对个体抑郁极有可能存在动态的、变化性的作用模式。然而, 目前研究绝大多数采用横断设计仅考察某一年龄段的基因效应。因此, 采用纵向研究设计考察 MAOA 基因的年龄效应, 以及 MAOA 基因在抑郁发展变化中的作用尤为必要。

(3)采用影像遗传学设计揭示 MAOA 基因作用于抑郁的脑机制。近年来, “基因—脑—行为”的通路受到越来越多的研究者的提倡与重视。MAOA 基因作为重要的神经递质类候选基因也极有可能通过此路径发挥作用。如, Eisenberger 等(2007)就以 32 名健康成年人为被试, 采用 fMRI 和基因分型技术直接考察了 MAOA 基因与脑、攻击行为之间的关系, 该研究发现低活性 MAOA 基因型携带者对感知到的社会排斥产生过度的背侧前扣带回活动, 而这些个体也具有较高水平的特质攻击, 这表明大脑活动在基因与行为间起到中介作用。然而, 目前尚无研究直接考察“MAOA 基因—脑—抑郁”的作用路径。未来研究有必要采用影像遗传学设计直接揭示 MAOA 基因作用于抑郁的脑机制。例如, 如前所述, 在应对负性情绪刺激时, 低活性 MAOA 等位基因携带者其杏仁核的活性显著增强, 而众所周知杏仁核是情绪加工的核心脑区。因此, 我们可以首先检测被试的 MAOA 基因型, 并要求被试报告自己的抑郁水平, 然后设计实验采用 fMRI 技术考察相比高活性 MAOA 等位基因, 低活性 MAOA 等位基因携带者在观看恐惧、愤怒等负性情绪图片时, 其杏仁核脑区是否存在过度激活, 探查杏仁核脑区激活程度与被试抑郁水平间的关联程度, 进而整合分析杏仁核脑区活性在 MAOA 基因与个体抑郁表型间的中介作用。除此之外, 前额叶与杏仁核之间的连接损害或障碍也会导致情绪疾病的发生(陈桃林, 罗跃嘉, 2010; Hariri & Holmes, 2006)。因而, 前额叶与杏仁核之间的连接亦可能是 MAOA 基因作用于抑郁的认知神经路径之一, 未来研究可以对此问题进行深入地探索。

此外, 未来研究中还需重视性别与种族的重要调节作用, 区分不同的抑郁亚类, 以更为深入、系统地揭示 MAOA 基因在个体抑郁的发生发展中的作用机制。

参考文献

- 曹衍森, 王美萍, 曹丛, 陈光辉, 张文新. (2013). 抑郁遗传基础的性别差异. *心理科学进展*, 21(9), 1605–1616.
- 陈桃林, 罗跃嘉. (2010). 基因多态性对情绪调节神经回路的影响. *心理科学进展*, 18(9), 1440–1448.
- 马静, 禹顺英, 梁珊, 丁军, 冯哲, 杨帆, 苏林雁. (2013). MAOA-uVNTR 多态性单独及和应激性生活事件交互作用与青少年重性抑郁障碍的关联分析. *中国当代儿科杂志*, 15(7), 563–568.
- 汪志鹏, 刘亚鹏, 张明浩, 陈平, 张光珍, 梁宗保, 陆祖宏. (2013). MAOA-uVNTR 多态性与学步期儿童内隐问题行为的关系. *东南大学学报: 医学版*, 32(3), 293–296.
- 肖泽萍, 于欣, 徐一峰. (2009). *抑郁障碍的抗抑郁药物治疗和其他治疗*. 北京: 人民卫生出版社.
- 张洁旭, 陈彦博, 张克让, 许琪, 沈岩. (2009). 单胺氧化酶 A 启动子可变数目重复序列多态性与中国北方汉族人群重性抑郁症的关联分析. *中国医学科学院学报*, 31(6), 728–734.
- 张俊先, 陈杰, 李新影. (2012). 5-HTTLPR 与抑郁相关性的研究动态. *心理科学*, 35(1), 226–232.
- Åslund, C., Comasco, E., Nordquist, N., Leppert, J., Orelund, L., & Nilsson, K. W. (2013). Self-reported family socioeconomic status, the 5-HTTLPR genotype, and delinquent behavior in a community-based adolescent population. *Aggressive Behavior*, 39(1), 52–63.
- Beach, S. R., Brody, G. H., Gunter, T. D., Packer, H., Wernett, P., & Philibert, R. A. (2010). Child maltreatment moderates the association of MAOA with symptoms of depression and antisocial personality disorder. *Journal of Family Psychology*, 24(1), 12–20.
- Belmaker, R. H., & Agam, G. (2008). Major depressive disorder. *New England Journal of Medicine*, 358(1), 55–68.
- Bruley-Resset, M., & Vergnon, L. (1984). Interleukin-1 synthesis and activity in aged mice. *Mechanism of Aging and Development*, 24(3), 247–259.
- Brummett, B. H., Boyle, S. H., Siegler, I. C., Kuhn, C. M., Surwit, R. S., Garrett, M. E., ... Williams, R. B. (2008). HPA axis function in male caregivers: Effect of the monoamine oxidase-A gene promoter (MAOA-uVNTR). *Biological Psychology*, 79(2), 250–255.
- Brummett, B. H., Krystal, A. D., Siegler, I. C., Kuhn, C., Surwit, R. S., Züchner, S., ... Williams, R. B. (2007). Associations of a regulatory polymorphism of monoamine oxidase-A gene promoter (MAOA-uVNTR) with symptoms of depression and sleep quality. *Psychosomatic Medicine*, 69(5), 396–401.
- Buckholtz, J. W., & Meyer-Lindenberg, A. (2008). MAOA and the neurogenetic architecture of human aggression. *Trends in Neurosciences*, 31(3), 120–129.
- Carrel, L., & Willard, H. F. (2005). X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females. *Nature*, 434(7031), 400–404.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., ... Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301(5631), 386–389.
- Cicchetti, D., Rogosch, F. A., & Sturge-Apple, M. L. (2007). Interactions of child maltreatment and serotonin transporter and monoamine oxidase polymorphisms: Depressive symptomatology among adolescents from low socioeconomic status backgrounds. *Development and Psychopathology*, 19(4), 1161–1180.
- Comasco, E., Sylén, S. M., Papadopoulos, F. C., Sundström-Poromaa, I., Orelund, L., & Skalkidou, A. (2011). Postpartum depression symptoms: A case-control study on monoaminergic functional polymorphisms and environmental stressors. *Psychiatric Genetics*, 21(1), 19–28.
- Doornbos, B., Dijk-Brouwer, D. A., Kema, I. P., Tanke, M. A., Van Goor, S. A., Muskiet, F. A., & Korf, J. (2009). The development of peripartum depressive symptoms is associated with gene polymorphisms of MAOA, 5-HTT and COMT. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 33(7), 1250–1254.
- Eisenberger, N. I., Way, B. M., Taylor, S. E., Welch, W. T., & Lieberman, M. D. (2007). Understanding genetic risk for aggression: Clues from the brain's response to social exclusion. *Biological Psychiatry*, 61(9), 1100–1108.
- Eley, T. C., Sugden, K., Corsico, A., Gregory, A. M., Sham, P., McGuffin, P., ... Craig, I. W. (2004). Gene-environment interaction analysis of serotonin system markers with adolescent depression. *Molecular Psychiatry*, 9(10), 908–915.
- Fan, M., Liu, B., Jiang, T., Jiang, X., Zhao, H., & Zhang, J. (2010). Meta-analysis of the association between the monoamine oxidase-A gene and mood disorders. *Psychiatric Genetics*, 20(1), 1–7.
- Hariri, A. R., & Holmes, A. (2006). Genetics of emotional regulation: The role of the serotonin transporter in neural function. *Trends in Cognitive Sciences*, 10(4), 182–191.
- Hirschfeld, R. M. (2012). The epidemiology of depression and the evolution of treatment. *Journal of Clinical Psychiatry*, 73(1), 5–9.
- Jabbi, M., Korf, J., Kema, I. P., Hartman, C., Van der Pompe, G., Minderaa, R. B., ... Den Boer, J. A. (2007). Convergent genetic modulation of the endocrine stress response involves polymorphic variations of 5-HTT, COMT and MAOA. *Molecular Psychiatry*, 12(5), 483–490.
- Kaufman, J., Yang, B. Z., Douglas-Palumberi, H., Houshyar, S., Lipschitz, D., Krystal, J. H., & Gelernter, J. (2004).

- Social supports and serotonin transporter gene moderate depression in maltreated children. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(49), 17316–17321.
- Lea, R., & Chambers, G. (2007). Monoamine oxidase, addiction, and the “warrior” gene hypothesis. *Journal of the New Zealand Medical Association*, 120(1250), U2441.
- Lee, B. T., & Ham, B. J. (2008). Monoamine oxidase A-uVNTR genotype affects limbic brain activity in response to affective facial stimuli. *Neuroreport*, 19(5), 515–519.
- Lépine, J. P., & Briley, M. (2011). The increasing burden of depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 7(1), 3–7.
- Lung, F. W., Tzeng, D. S., Huang, M. F., & Lee, M. B. (2011). Association of the MAOA promoter uVNTR polymorphism with suicide attempts in patients with major depressive disorder. *BMC Medical Genetics*, 12(1), 74–84.
- Marmorstein, N. R., & Hart, D. (2011). Interactions between MAOA genotype and receipt of public assistance: Predicting change in depressive symptoms and body mass index. *Journal of Research on Adolescence*, 21(3), 619–630.
- Mickey, B. J., Ducci, F., Hodgkinson, C. A., Langenecker, S. A., Goldman, D., & Zubieta, J. K. (2008). Monoamine oxidase A genotype predicts human serotonin 1A receptor availability in vivo. *The Journal of Neuroscience*, 28(44), 11354–11359.
- Moffitt, T. E., Caspi, A., & Rutter, M. (2006). Measured gene-environment interactions in psychopathology concepts, research strategies, and implications for research, intervention, and public understanding of genetics. *Perspectives on Psychological Science*, 1(1), 5–27.
- Mössner, R., Henneberg, A., Schmitt, A., Syagailo, Y. V., Grässle, M., Hennig, T., ... Lesch, K. P. (2001). Allelic variation of serotonin transporter expression is associated with depression in Parkinson's disease. *Molecular Psychiatry*, 6(3), 350–352.
- Murphy, D. L., Uhl, G. R., Holmes, A., Ren-Patterson, R., Hall, F. S., Sora, I., ... Lesch, K. P. (2003). Experimental gene interaction studies with SERT mutant mice as models for human polygenic and epistatic traits and disorders. *Genes, Brain, and Behavior*, 2(6), 350–364.
- Nikulina, V., Widom, C. S., & Brzustowicz, L. M. (2012). Child abuse and neglect, MAOA, and mental health outcomes: A prospective examination. *Biological Psychiatry*, 71(4), 350–357.
- Nordquist, N., & Orelund, L. (2010). Serotonin, genetic variability, behaviour, and psychiatric disorders-a review. *Uppsala Journal of Medical Sciences*, 115(1), 2–10.
- Nyman, E. S., Sulkava, S., Soronen, P., Miettunen, J., Loukola, A., Leppä, V., ... Paunio, T. (2011). Interaction of early environment, gender and genes of monoamine neurotransmission in the aetiology of depression in a large population-based Finnish birth cohort. *BMJ Open*, 1(1), e000087.
- Pariante, C. M., & Lightman, S. L. (2008). The HPA axis in major depression: Classical theories and new developments. *Trends in Neurosciences*, 31(9), 464–468.
- Priess-Groben, H. A., & Hyde, J. S. (2013). 5-HTTLPR X stress in adolescent depression: Moderation by MAOA and gender. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 41(2), 281–294.
- Riancho, J. A., Zarrabeitia, M. T., Amado, J. A., Olmos, J. M., & González-Macías, J. (1994). Age-related differences in cytokine secretion. *Gerontology*, 40(1), 8–12.
- Rice, F., Harold, G. T., & Thapar, A. (2002). Assessing the effects of age, sex and shared environment on the genetic aetiology of depression in childhood and adolescence. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 43(8), 1039–1051.
- Rivera, M., Gutiérrez, B., Molina, E., Torres-González, F., Bellón, J. A., Moreno-Küstner, B., ... Cervilla, J. A. (2009). High-activity variants of the uMAOA polymorphism increase the risk for depression in a large primary care sample. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 150B(3), 395–402.
- Rutter, M., Moffitt, T. E., & Caspi, A. (2006). Gene-environment interplay and psychopathology: Multiple varieties but real effects. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47(3–4), 226–261.
- Sabol, S. Z., Hu, S., & Hamer, D. (1998). A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Human Genetics*, 103(3), 273–279.
- Schulze, T. G., Müller, D. J., Krauss, H., Scherk, H., Ohlraun, S., Syagailo, Y. V., ... Rietschel, M. (2000). Association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter and major depressive disorder. *American Journal of Medical Genetics*, 96(6), 801–803.
- Sebastian, C. L., Roiser, J. P., Tan, G. C., Viding, E., Wood, N. W., & Blakemore, S. J. (2010). Effects of age and MAOA genotype on the neural processing of social rejection. *Genes, Brain and Behavior*, 9(6), 628–637.
- Sjöberg, R. L., Ducci, F., Barr, C. S., Newman, T. K., Dell'Osso, L., Virkkunen, M., & Goldman, D. (2008). A non-additive interaction of a functional MAO-A VNTR and testosterone predicts antisocial behavior. *Neuropsychopharmacology*, 33(2), 425–430.
- Tadic, A., Rujescu, D., Szegedi, A., Giegling, I., Singer, P., Möller, H. J., & Dahmen, N. (2003). Association of a MAOA gene variant with generalized anxiety disorder, but

- not with panic disorder or major depression. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 117B(1), 1–6.
- Tsigos, C., & Chrousos, G. P. (2002). Hypothalamic–pituitary–adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *Journal of Psychosomatic Research*, 53(4), 865–871.
- Williams, L. M., Gatt, J. M., Kuan, S. A., Dobson-Stone, C., Palmer, D. M., Paul, R. H.,... Gordon, E. (2009). A polymorphism of the MAOA gene is associated with emotional brain markers and personality traits on an antisocial index. *Neuropsychopharmacology*, 34(7), 1797–1809.
- Yu, Y. W. Y., Tsai, S. J., Hong, C. J., Chen, T. J., Chen, M. C., & Yang, C. W. (2005). Association study of a monoamine oxidase a gene promoter polymorphism with major depressive disorder and antidepressant response. *Neuropsychopharmacology*, 30(9), 1719–1723.

Association between MAOA Gene and Depression

CAO Cong; CHEN Guanghui; WANG Meiping; CAO Yanmiao; ZHANG Wenxin

(School of Psychology, Shandong Normal University, Jinan 250014, China)

Abstract: The development of depression has important underpinnings. With the advancement of molecular genetics, the research on the mechanisms of depression has reached molecular level in recent years. Recent studies have demonstrated that the MAOA (monoamine oxidase A) gene has played an important role in depression. Evidence has been reported that MAOA gene had a direct effect on depression, and MAOA gene interacted with environments and other genes in predicting depression. However, the related research findings have not been always consistent and even contradictory in some cases. Future research should focus on such issues as the complex interactions between MAOA gene and multi-environments or other genes, examining the age effect of MAOA gene on depression, and its underlying neurobiological mechanisms.

Key words: MAOA gene; depression; gene-environment interaction; MAOA-uVNTR