

COMT 基因多态性与攻击行为的关系*

王美萍 张文新

(山东师范大学心理学院, 济南 250014)

摘要 攻击行为的发生具有重要的遗传学基础。近年来, 随着分子遗传学的发展, 对攻击行为发生机制的研究已经深入到分子水平, COMT 基因成为攻击行为遗传学研究的候选基因之一, 然而以人类为被试的研究结论尚存在分歧, 甚至相互矛盾。通过回顾、梳理既有关于 COMT 基因多态性与个体攻击行为关系的研究, 剖析了研究结论尚存在分歧和矛盾的原因, 并在此基础上从 SNP 标记、被试群体、研究设计、神经生物机制等几个方面展望了未来研究的方向。

关键词 COMT 基因多态性; rs4680; rs6267; 攻击行为

分类号 B845

攻击行为的影响因素与发生机制是攻击的心理学研究中最为重要的基础问题。进化论、生理学和人类学的研究表明攻击行为的个体差异具有重要的遗传和环境基础。一项包含 24 个攻击行为的遗传学研究的元分析研究显示, 遗传因素可以解释攻击行为的 50% 变异(Miles, & Carey, 1997; Rhee, & Waldman, 2002)。近年来, 随着分子遗传学的发展, 对攻击行为发生机制的研究已经深入到分子水平, COMT 基因成为攻击行为遗传学研究的候选基因之一。动物试验研究表明, COMT 基因多态性与攻击行为显著关联, 雄性 COMT 基因敲除鼠会表现出高攻击行为, 然而关于人类的研究结论尚存在分歧, 甚至相互矛盾。本文通过回顾、梳理既有关于 COMT 基因多态性与个体攻击行为关系的研究, 剖析了研究结论尚存在分歧和矛盾的原因, 并在此基础上展望了未来研究的方向。

1 COMT 基因简介

COMT, 英文全称是“catechol-O-methyltransferase”, 中文名称为“儿茶酚胺氧位甲基转移酶”。人类 COMT 基因位于 22 号染色体长臂 1 区 1 带 2 亚带(22q 11.2)。该基因有 6 个外显子, 2 个

启动子, 2 个(多少是重叠的)开放性阅读框, 即 663bp 和 813bp (见图 1)。到目前为止已发现 COMT 基因编码区至少有 8 个单核苷酸多态性变异。COMT 基因编码的是儿茶酚胺氧位甲基转移酶。儿茶酚胺氧位甲基转移酶是儿茶酚胺(包括肾上腺素、去甲肾上腺素和多巴胺)的主要代谢酶。儿茶酚胺可以增强中枢神经系统对外周反应的敏感性, 保持觉醒和警觉状态。研究发现, 儿茶酚胺激动剂增加了动物的攻击行为(Volavka, 2002)。COMT 基因能够改变 COMT 活性, 同一个基因多态性可以导致酶的活性存在 3~4 倍的差异(Lotta, Vidgren, Tilgmann, Ulmanen, Melen, Julkunen et al., 1995)。因此, COMT 基因成为攻击行为研究的重要候选基因之一。

2 COMT 基因多态性与攻击行为关系研究现状

攻击行为的分子遗传学研究可分为动物模型和人类研究两大领域。动物模型研究主要通过改变或敲除某一基因而观察动物行为的变化。动物实验的对象通常是小白鼠, 因为老鼠的基因组包括 30000 个蛋白质编码基因, 与人类的基因数量非常相近, 而且老鼠与人类基因结构的相似率约为 80% (Mouse Genome Sequencing Consortium, 2002)。该领域研究发现, 雄性 COMT 基因敲除鼠表现出了较高的攻击行为(Gogos, Morgan, Luine, Santha, Ogawa, Pfaff et al., 1998)。尽管这种研究方式目前仍较流行, 但是, 基因敲除对于自然发生的攻击行为的解释价值较低。

收稿日期: 2010-03-16

* 国家自然科学基金(项目号 30970905)、全国教育科学“十一五”规划教育部青年专项课题(项目号 EBA080300)和山东省泰山学者设岗学科及“十一五”强化建设重点学科(发展与教育心理学)建设经费资助。

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

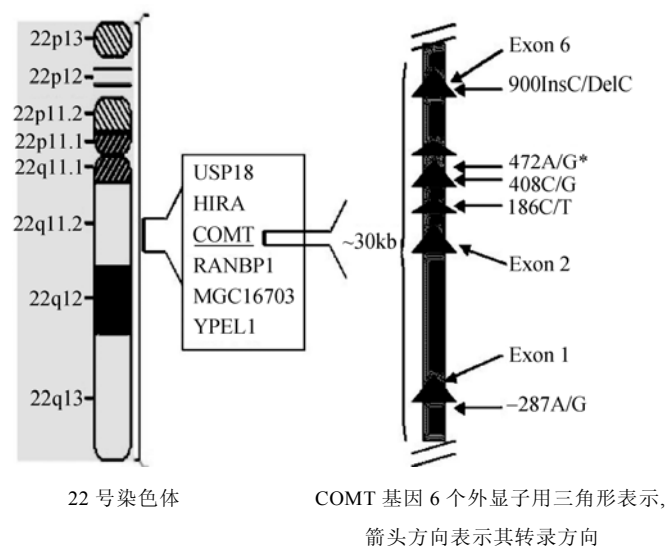


图 1 COMT 基因位置与结构

注：图片来源：樊金波, 2003

人类研究通常是先测定某一心理与行为表型，而后测定与该心理和行为表型的表达相关的基因。大多数攻击行为的人类研究考察了 5-羟色胺系统基因，例如 5-羟色胺受体基因和 MAOA

基因与攻击行为的关联，相比之下，儿茶酚胺相关基因受到的关注较少，它在攻击行为发展中的调节作用只是在近期才引起重视。

表1 COMT基因多态性与攻击行为的关系

序号	作者	年份	研究对象	是否相关
1.	Lachman H. M. et al	1998	精神分裂症或情感性精神障碍患者	是
2.	Jones G. et al	2001	精神分裂症患者	是
3.	Avramopoulos D. et al	2002	男性空军志愿者	否
4.	Strous R. D. et al	2003	精神分裂症患者	是
5.	Rujescu D. et al	2003	有过自杀意图的被试和对照组被试	是
6.	Zammit S. et al	2004	精神分裂症患者	否
7.	姜红燕等	2005	精神分裂症患者	是
8.	Thapar A. et al	2005	ADHD 儿童	是
9.	Han D. H. et al	2006	精神分裂症的患者和对照组被试	是
10.	Flory J. D. et al	2007	axis II 人格障碍患者	是
11.	刘文英等	2008	精神分裂症患者	否
12.	Kim Y. R. et al	2008	精神分裂症患者和正常对照组被试	是
13.	Caspi A. et al	2008	ADHD 儿童	是
14.	Hong J. P. et al	2008	精神分裂症患者	是
15.	Gu Y. et al.	2009	精神分裂症患者	是

Volavka 等人(2004)曾对 COMT 基因多态性与攻击行为关系的研究结论进行了简要综述，在参阅该综述的内容以及其他相关研究报告的基础上，我们发现迄今为止，以人类为被试的大多数研究表明 COMT 基因多态性与攻击行为显著

关联(见表 1)。例如, Lachman 等(1998)以 28 名白色种族(包括 2 名非黑色人种的西班牙人)、具有暴力行为的精神分裂症或情感性精神障碍患者和 27 名无暴力行为的患者为被试，考察 COMT 158 密码子基因型与攻击的联系，结果发现，

COMT158 密码子基因型与暴力行为存在显著关联, 其中 LL 型(低活性)基因携带者中 64% 的属于暴力组, HH 型(高活性)基因携带者中 80% 的属于非暴力组, 等位基因与暴力行为也存在显著关联, 而且 COMT 基因型、等位基因与暴力行为的关联主要表现在男性群体中, 女性群体中二者相关不显著。Kim 等(2008)以韩国 61 名攻击性精神分裂症患者、104 名非攻击性精神分裂症患者和 415 名正常个体为研究对象, 考察 COMT Val158Met 多态性与攻击行为是否存在关联, 结果表明, 虽然总体上 COMT Val158Met 多态性与攻击性精神分裂症无显著关联, 但是在攻击性精神分裂症患者群体中, Met 等位基因(低活性)与攻击行为显著关联, Met 等位基因携带者的言语攻击得分显著高于 Val/Val 纯合型基因携带者。姜红燕等(2005)以中国昆明地区汉族人群中 50 例具有攻击行为的精神分裂症患者和 38 例没有攻击行为的精神分裂症患者为研究对象, 探讨了精神分裂症攻击行为与 COMT Val158Met 多态性的联系, 结果显示, 低活性等位基因 Met 与男性精神分裂症的攻击性行为显著关联。

然而, 也有小部分研究获得了与上述研究不一致甚至相矛盾的发现。例如, Jones 等(2001)以 180 名英国和爱尔兰白色种族精神分裂症患者和 173 名对照组个体为研究对象, 以揭示 COMT 基因多态性是否与精神分裂症患者的攻击行为相联系, 与已有研究不同的是, 该研究没有发现低活性基因型与攻击行为显著关联, 而是发现高活性基因型与攻击行为密切相关, 具体表现为高活性纯合型基因(GG)携带者的攻击得分显著高于杂合型基因(GA)携带者的得分; 高活性纯合型基因携带者在指向他人的攻击行为上的得分是其他基因型携带者的 2.07 倍(95%CI: 1.03-4.15), 而杂合型是其他基因型的 0.54 倍(95%CI: 0.30-1.00); 分性别考察后, 该研究发现男性高活性纯合型基因的攻击行为总分显著高于其他基因型, 但女性基因型与攻击行为不存在显著联系。Zammit 等(2004)以 150 名英国精神分裂症患者为被试的研究没有发现 COMT 基因多态性与攻击行为存在关联。刘文英等(2008)以中国深圳市 109 例伴发暴力行为的精神分裂症患者和 64 例未伴发暴力行为的精神分裂症患者为研究对象, 结果也未发现精神分裂症患者 COMT 基因多态性与暴力攻

击行为的关联。更有趣的是, Kulikova 等(2008)通过对 114 名女性的研究发现, Met/Met 纯合型基因携带者的身体攻击水平最低, 而 Val/Val 纯合型基因携带者的最高, 这与已有大多数研究结论截然相反。

通过分析上述这些研究的研究方法可以发现, 导致既有研究结果存在分歧的原因可能有以下几个: 第一, 研究对象的种族背景不同。不同种族背景中个体基因型分布的差异可能干扰研究结果的一致性。例如, 在 Jones 等人(2001)以英国人为被试的研究中, 低活性、中等活性与高活性基因型的比例分别为 26%、50%和 24%, 而在姜红燕等人(2005)以中国汉族人为被试的研究中, 上述三种基因型的比例分别为 10%、34%和 56%。第二, 样本容量不同。这可能导致样本的代表性存在一定差异, 从而影响研究结果的稳定性。譬如, Jones 和 Zammit 等人(Jones, Zammit, Norton, Hamshire, Jones, Milham, et al., 2001)以 180 名精神分裂症患者和 173 名对照组个体为被试的研究发现, 男性高活性纯合型基因携带者攻击得分显著高于杂合型基因携带者的得分, 但之后他们(Zammit, Jones, Jones, Norton, Sanders, Milham et al., 2004)以 150 名精神分裂症患者为被试的研究未发现 COMT 基因多态性与攻击行为存在显著关联。第三, 被试的男女比例存在差异。有的研究中男女比例大致相等, 有的则分布不均衡, 有的研究考察了性别对 COMT 基因多态性与攻击行为联系的调节作用, 有的研究则忽略了性别因素的效应。以国内的两项研究为例, 姜红燕等人(2005)的研究中男女的人数分别为 40 和 48, 该研究分性别考察后的结果显示, 低活性等位基因 Met 与男性精神分裂症的攻击性行为显著关联。而刘文英等人(2008)的研究中男女人数分别为 104 和 69, 该研究只从总体上考察了 COMT 基因多态性与精神分裂症患者的攻击行为的关联, 得出了二者无显著相关的结论, 并没有考察性别的调节效应。第四, 关于攻击的界定不一致。仔细阅读不同研究所使用的测量工具就可以发现, 有的研究测查的是外显攻击行为(overt aggressive behavior), 例如 Jones 和 Zammit 等(Jones, Zammit, Norton, Hamshire, Jones, Milham, et al., 2001; Zammit, Jones, Jones, Norton, Sanders, Milham et al., 2004)所运用的外显攻击行为量表包括言语攻

击行为、对物品的攻击行为、对自身躯体的攻击行为和对他人的攻击行为 4 种亚类型;有的只是针对他人的身体攻击行为,如 Lachman 等的研究(Lachman, Nolan, Mohr, Saito, & Volavka, 1998);另外一些研究考察的则是特质性攻击行为(trait aggressive behavior),例如 Han 等的研究(Han, Kee, Min, Lee, Na, Park, et al., 2006)中的测评工具包括攻击(如乱发脾气、打架、骂人、袭击他人等)、自我指向的攻击(包括自我伤害和自杀行为)和反社会行为。

3 COMT 基因多态性影响攻击行为的神经生物机制

尽管从 COMT 基因到行为表型的具体机制尚不清楚,但对于反社会行为有研究者提出了“基因—脑—反社会行为”的模型,即基因引起大脑某些区域(例如前额皮质、扣带回、杏仁核、海马、颞叶皮质等)结构和功能的改变,这种改变影响个体的认知(如决策、道德判断)、情感(如同情心、责任感、恐惧反射)和行为(如情绪调节、行为抑制),进而致使个体具有更容易从事反社会行为的倾向。心理社会环境因素在其中的作用是影响基因的表达。美国国家卫生院研究员迪恩·海默(2006)也认为,大脑是基因与行为之间的中介,人类的行为以及主导行为的大脑网络是由许多基因经由发育和环境错综复杂的巧妙结合而形成产生的。

Egan 等人(2003)利用 fMRI 对 COMT 基因型与前额叶生理活动之间的关系进行了研究,结果发现, Met 等位基因携带者的前额叶皮层的电生理反应更为明显。Han 等人(2006)研究发现,与 HH 纯合型基因携带者相比, COMT 基因 Val158Met 位点 HL 和 LL 型携带者的注意和错觉得分较高; L 等位基因携带者的注意和错觉得分高于 H 等位基因携带者。最新的研究也揭示(Honea, Verchinski, Pezawas, Kolachana, Callicott, Mattay, et al., 2009), COMT 基因 rs4680 与 rs2097603 位点对正常群体被试大脑海马和背侧前额叶皮质区域的灰质含量具有显著交互作用。

综合上述研究发现我们推断, COMT 基因与攻击行为之间也可能存在“基因—脑—行为”的作用机制。以 COMT 基因 Val158Met 位点为例,该位点基因型表现为 Val\Val、Val\Met 和 Met\Met 三种,三种基因型编码的 COMT 表达的活性依次

降低。COMT 是多巴胺的主要代谢酶,其活性会影响脑内多巴胺的含量,活性越高,脑内多巴胺的含量越低。由此推知,在 Val158Met 位点 Val\Val 基因型携带者脑内的多巴胺含量最低, Val\Met 型的次之, Met\Met 型的最高。对于人类而言,中枢系统的多巴胺在前额皮质“执行功能”(包括工作记忆、反应抑制、计划、注意、知觉组织、判断、决策和自我监控等)的调节中起主要作用。因此, COMT 基因 Val158Met 多态性应该与个体的前额皮质执行功能密切相关。新近的一些研究证明了这一点。例如 Colzato 等人(2010)研究发现, Met 等位基因携带者(Val/Met 型和 Met/Met 型)在任务转换作业中(task-switching performance)花费的时间较长,认知灵活性较低, Val/Val 纯合型基因携带者的灵活性则较高。来自心理学领域的研究显示(刘新学, 2008),执行功能在攻击行为的发生中扮演重要的角色,低水平的执行功能与攻击行为密切相关。由此推知, COMT 基因多态性影响攻击行为的神经生物机制可能是 COMT 基因多态性使大脑局部特别是前额皮质区域多巴胺含量改变,从而影响个体对外界刺激的注意转移灵活性、认知灵活性等执行功能,继而改变了个体对环境刺激做出攻击性反应的阈值。

4 研究不足与展望

现有关于 COMT 基因与攻击行为关系的研究提供了有价值的参考和启示,但这些研究也存在一些有待弥补的不足:

(1)Val158Met (rs4680) 是备受研究者关注的指标,而关于其他基因指标与攻击行为关联的研究较为匮乏。近期研究显示 COMT 的功能并非仅限于 Val/Met 位点,尽管白种和非裔美国人在 rs6267 位点的基因全部为丝氨酸等位基因,但在韩国和日本人口中,存在第二个功能丙氨酸(低活性)—丝氨酸(高活性)多态性(rs6267) (Lee, Joo, Kim, Chung, Kim, Lee et al., 2005),中国人口中, rs6267 多态性表现为 G 和 T 两种等位基因,以及 1/1(野生纯合型)、1/2(杂合型)与 2/2(突变纯合型)三种基因型(王彦, 2009)。rs6267 位于 COMT 基因外显子 4 区,又称 Ala22/72Ser 多态性,有研究发现 rs6267 多态性与精神分裂症显著关联, Ser 等位基因是精神分裂症的危险基因(Lee, Joo, Kim, Chung, Kim, Lee et al., 2005),但目前尚未

见到关于 rs6267 多态性与攻击行为关系的报告。

(2)研究对象主要为成年精神分裂症患者、双相障碍患者或 ADHD 儿童,鲜有研究关注正常群体儿童青少年中 COMT 基因多态性与攻击行为的关联。攻击行为是正常儿童青少年中较普遍的一种外化问题行为,对儿童青少年的发展具有短期和长期的消极影响,因此,有必要在这一群体中开展攻击行为的遗传学基础研究,包括 COMT 基因多态性与攻击行为的关系。此外,已有研究表明 COMT 基因与双相情感障碍、精神分裂症和强迫症等均可能存在关联,故共病情况可能影响关联分析结果(邹政,李春波,方芳,汪栋祥,吴文源,江三多,2005),而且,精神分裂症常伴发攻击行为,所以以精神病患者为研究对象所揭示的 COMT 基因多态性与攻击行为的关系很可能反映的是 COMT 基因多态性与某种或某几种精神疾病的关系,因而,以正常群体个体为被试考察 COMT 基因多态性与攻击行为的关系就显得尤为必要。

(3)绝大多数研究仍停留在分析单一基因或某一多态性位点对攻击行为影响的层面上,鲜有研究能够深入揭示更复杂的作用机制,例如,COMT 基因是如何与其他基因相互作用影响个体攻击行为的,它是如何与环境因素相互作用影响个体攻击行为的等。

神经递质之间的功能关系十分复杂,一种递质功能紊乱可能引起另外一种或几种递质的功能失衡,从而导致一定的病理生理现象。因此,可以假定各种神经递质合成、转运和代谢酶的相关基因(例如 COMT 基因和 MAOA 基因)之间也可能对个体的攻击行为存在某种形式的交互作用。有研究报道(Chotai, Serretti & Lorenzi, 2005),TPH 基因与 5-HTTLPR 基因对精神分裂症具有显著交互作用,5-HTTLPR 基因与精神分裂症的联系取决于 TPH 基因的类型,当 TPH 基因型是 AA 型时,随着 5-HTTLPR 短等位基因数目的增加,精神分裂症患者的错觉、混乱和消极症状得分逐渐下降,而当 TPH 基因型是 AC 型时,随着 5-HTTLPR 短等位基因数目的增加,患者的得分逐渐上升。Caspi 等人(2002)通过对新西兰的 499 名男童长达 23 年的追踪研究首次发现了基因与环境对个体反社会行为的交互作用,那些幼时受

到虐待并且携带低活性 MAOA 基因型的儿童的反社会行为,几乎是那些幼时受虐待但携带高活性 MAOA 基因型儿童的两倍。然而,目前有关 COMT 基因与环境因素、COMT 与其他基因是如何共同作用于个体攻击行为的研究极为匮乏。这可能也是导致现有研究结论存在分歧的重要原因之一。因为不同的研究中被试的环境经历和在其他位点的基因型分布可能存在显著差异。

目前考察 COMT 单基因效应的研究几乎占到了既有研究的 95%,但是基于单基因效应的微弱性,特别是像 COMT 基因这种可能参与多种精神疾病/异常行为的发生的基因,研究者越来越认识到考察各种神经递质相关基因之间的交互作用以及基因与环境的交互作用的必要性,采用多基因以及基因-环境设计的研究将成为一种发展趋势。

(4)有关 COMT 基因对攻击行为影响的稳定性的研究较罕见。定量行为遗传学的研究表明,个体的许多心理与行为特征具有一定的遗传力,而且遗传与环境的相对影响力会随研究对象年龄的增长而变化。例如,对于反社会人格障碍而言,遗传的影响随年龄增长而上升(青少年期遗传力为 0.10,成年期 0.40),共享环境的影响则从青少年期的 0.40 降至成年时的 0.10。(Plomin, DeFries, McClearn & McGuffin, 2007)。发展遗传学(developmental genetics),是定量行为遗传学研究的分支之一,研究基因效应如何随着发展而展开是行为遗传学研究的主要发展趋势。因而,有必要考察 COMT 基因对攻击行为的影响是如何随着个体年龄阶段的变化而变化,或者说考察 COMT 基因对攻击行为影响的稳定性,然而,迄今该领域的研究几乎空白。

此外,目前有关 COMT 基因与攻击行为联系的神经生物机制尚不清楚,也很少有研究者涉足该领域,该任务的完成需要发展心理学、分子遗传学与脑成像科学领域研究者的通力合作。

5 小结

概言之,COMT 基因多态性与攻击行为的关系是当前攻击行为遗传基础研究的热点之一,且尚无定论,研究者还需要采用多种基因指标、在具有不同成长背景的、不同被试群体中继续考察二者的联系、作用机制及其发展变化。

参考文献

- Plomin, R., DeFries, J. C., McClearn, G. E., & McGuffin, P. 著, 温暖, 王小惠, 杨彦平, 刘晓陵译. (2007). *行为遗传学*. 上海: 华东师范大学出版社.
- 迪恩·海默. (2006). 近二百年行为遗传学的回顾. *文史哲*, 3, 14-16.
- 樊金波. (2003). *精神分裂症候选基因的传递不平衡分析*. 博士学位论文. 中国科学院上海生命科学院.
- 姜红燕, 许秀峰, 赵旭东, 程宇琪, 刘华, 杨建中. (2005). 精神分裂症攻击行为与儿茶酚氧位甲基转移酶基因多态性. *中国神经精神疾病杂志*, 31, 202-205.
- 刘文英, 周云飞, 高欢, 无怀安. (2008). 精神分裂症 COMT 基因多态性与暴力行为的关联研究. *中国临床医学*, 20, 1105-1107.
- 刘新学. (2008). *工读学校学生执行功能及其与攻击行为的关系*. 博士学位论文. 华东师范大学.
- 王彦. (2009). *精神分裂症中的多巴胺通路相关基因的多位点相互作用模式研究*. 博士学位论文. 北京协和医学院研究生院.
- 邹政, 李春波, 方芳, 汪栋祥, 吴文源, 江三多. (2005). 儿茶酚邻甲基转移酶基因多态性与焦虑症的关联研究. *上海精神医学*, 17, 139-141.
- Avramopoulos, D., Stefanis, N. C., Hantoumi, I., Smyrnis, N., Evdokimidis, I., & Stefanis, C. N. (2002). Higher scores of self reported schizotypy in healthy young males carrying the COMT high activity allele. *Molecular Psychiatry*, 7, 706-711.
- Caspi, A., McClay, J., Moffitt, T. E., Mill, J., Martin, J., Craig, I. W., Taylor, A., & Poulton, R. (2002). Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*, 297, 851-854.
- Caspi, A., Langle, K., Milne, B., Moffitt, T. E., O'Donovan, M., Owen, M. J., Polo Tomas, M., Poulton, R., Rutter, M., Taylor, A., Williams, B., & Thapar, A. (2008). A replicated molecular genetic basis for subtyping antisocial behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 65, 203-210.
- Chotai, J., Serretti, A., & Lorenzi, C. (2005). Interaction between the tryptophan hydroxylase gene and the serotonin transporter gene in schizophrenia but not in bipolar or unipolar affective disorder. *Neuropsychobiology*, 51, 3-9.
- Colzato, L. S., Waszak, F., Nieuwenhuis, S., Posthuma, D., & Hommel, B. (2010). The flexible mind is associated with the catechol-O-methyltransferase (COMT) Val¹⁵⁸Met polymorphism: Evidence for a role of dopamine in the control of task-switching. *Neuropsychologia*, 1-5.
- Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Bertolino, A., Zaitsev, E., Gold, B., Goldman, D., Dean, M., Lu, B., & Weinberger, D. R. (2003). The BDNF val66met polymorphism affects activity - dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*, 112, 257-269.
- Flory, J. D., Xu, K., New, A. S., Finch, T., Goldman, D., & Siever, L. J. (2007). Irritable assault and variation in the COMT gene. *Psychiatric Genetics*, 17, 344-346.
- Gogos, J. A., Morgan, M., Luine, V., Santha, M., Ogawa, S., Pfaff, D., & Karayiorgou, M. (1998). Catechol-O-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95, 9991-9996.
- Gu, Y., Yun, L., Tian, Y., & Hu, Z. (2009). Association between COMT gene and Chinese male schizophrenic patients with violent behavior. *Medical Science Monitor*, 15, 484-489.
- Han, D. H., Kee, B. S., Min, K. J., Lee, Y. S., Na, C., Park, D. B., & Lyoo, I. K. (2006). Effects of catechol-O-methyltransferase val158Met polymorphism on the cognitive stability and aggression in first-onset schizophrenic patients. *NeuroReport*, 17, 95-99.
- Honea, R., Verchinski, B. A., Pezawas, L., Kolachana, B. S., Callicott, J. H., Mattay, V. S., Weinberger, D. R., & Meyer-Lindenberg, A. (2009). Impact of interacting functional variants in COMT on regional gray matter volume in human brain. *Neuroimage*, 45, 44-51.
- Hong, J. P., Lee, J. S., Chung, S., Jung, J., Yoo, H. K., Chang, S. M., & Kim, C. Y. (2008). New functional single nucleotide polymorphism (Ala72Ser) in the COMT gene is associated with aggressive behavior in male schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics*, 147B, 658-660.
- Jones, G., Zammit, S., Norton, N., Hamshere, M. L., Jones, S. J., Milham, C., Sanders, R. D., McCarthy, G. M., Jones, L. A., Cardno, A. G., Gray, M., Murphy, K. C., & Owen, M. J. (2001). Aggressive behavior in patients with schizophrenia is associated with catechol-O-methyltransferase genotype. *The British Journal of Psychiatry*, 1179, 351-355.
- Kim, Y. R., Kim, J. H., Kim, S. J., Lee, D., & Min, S. K. (2008). Catechol-O-Methyltransferase Val158Met polymorphism in relation to aggressive schizophrenia in a Korean population. *European Neuropsychopharmacology*, 18, 820-825.
- Kulikova, M. A., Maluchenko, N. V., Timofeeva, M. A., Shlepzova, V. A., Schegolkova, J. V., Sysoeva, O. V., Ivanitsky, A. M., & Tonevitsky, A. G. (2008). Effect of functional catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism on physical aggression. *Bulletin Experimental Biology and Medicine*, 145, 62-64.
- Lachman, H. M., Nolan, K. A., Mohr, P., Saito, T., & Volavka, J. (1998). Association between catechol-o-

- methyltransferase genotype and violence in schizophrenia and schizoaffective disorder. *American Journal of Psychiatry*, 155, 835–837.
- Lee, S. G., Joo, Y., Kim, B., Chung, S., Kim, H. L., Lee, I., Choi, B., Kim, C., & Song, K. (2005). Association of Ala72Ser polymorphism with COMT enzyme activity and the risk of schizophrenia in Koreans. *Human Genetics*, 1116, 319–328.
- Lotta, T., Vidgren, J., Tilgmann, C., Ulmanen, I., Melen, K., Julkunen, I., Lotta et al., & Taskinen J. (1995). Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol-O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry*, 34, 4202–4210.
- Miles, D. R., & Carey, G. (1997). Genetic and environmental architecture of human aggression. *Journal of personality and social psychology*, 722, 207–217.
- Mouse Genome Sequencing Consortium. (2002). Initial sequencing and comparative analysis of the mouse genome. *Nature*, 420, 520–562.
- Rhee, S. H., & Waldman I. D. (2002). Genetic and environmental influences on antisocial behavior: a meta-analysis of twin and adoption studies. *Psychological Bulletin*, 128, 490–529.
- Rujescu, D., Giegling, I., Gietl, A., Hartmann, A. M., & Möller, H.-J. (2003). A functional single nucleotide polymorphism (V158M) in the COMT gene is associated with aggressive personality traits. *Biological Psychiatry*, 154, 34–39.
- Strous, R. D., Nolan, K. A., Lapidus, R., Diaz, L., Saito, T., & Lachman, H. M. (2003). Aggressive behavior in schizophrenia is associated with the low enzyme activity COMT polymorphism: A replication study. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 120B, 29–34.
- Thapar, A., Langley, K., Fowler, T., Rice, F., Turic, D., Whittinger, N., Aggleton, J., Van den Bree, M., Owen, M., & 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.
- Volavka, J. (2002). *Neurobiology of violence*, 2 ed. American Psychiatric Publishing, Inc. Washington, DC.
- Volavka, J., Bilder, R., & Nolan, K. (2004). Catecholamines and aggression: the role of COMT and MAO polymorphisms. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1036, 393–398.
- Zammit, S., Jones, G., Jones, S. J., Norton, N., Sanders, R. D., Milham, C. McCarthy, G. M., Jones, L. A., Cardno, A. G., Gray, M., Murphy, K. C., O'Donovan, M. C., & Owen, M. J. (2004). Polymorphisms in the MAOA, MAOB, and COMT genes and aggressive behavior in schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 128B, 19–20.

Association Between Aggressive Behavior and A Functional Polymorphism in the COMT Gene

WANG Mei-Ping; ZHANG Wen-Xin

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

Abstract: The development of aggressive behavior has important genetic underpinning. With the advancement of molecular genetics, research on the mechanism underlying aggressive behavior has extended to the molecular level in recent years. A number of studies have identified the COMT (Catechol-O-methyltransferase) gene as one of the candidate genes related to aggressive behavior. However, research findings on human subjects have not been always consistent and even contradictory in some cases. This paper reviewed the recent literature about the effect of the COMT gene on aggressive behavior and analyzed causes of the inconsistencies of research findings. Finally, directions of future research were discussed.

Key words: COMT polymorphism; rs4680; rs6267; aggressive behavior