

COMT 基因对注意控制神经基础的调控效应： 影像遗传学研究的元分析*

刘 玲¹ 李荆广¹ 宋宜颖¹ 刘 嘉^{1,2,3}

(¹北京师范大学认知神经科学与学习国家重点实验室, 北京 100875)

(²中国科学院研究生院, 北京 100049) (³中国科学院心理健康重点实验室, 北京 100101)

摘 要 为探索注意控制能力个体差异的遗传来源, 当前研究主要关注儿茶酚胺氧位甲基转移酶(catechol-O-Methyltransferase, COMT)基因对参与注意控制加工的前额叶脑区的调控作用。为进一步回答COMT 基因是否也对全脑范围的注意脑区具有调控作用, 本文对 17 篇遗传影像学研究进行元分析。结果发现, COMT 基因 Val/Val (vv)基因型的被试在注意控制任务下, 不仅前额叶脑区的激活水平高于 Met/Met(mm)基因型的被试, 在前扣带回和后扣带回等前额叶之外的脑区激活水平也高于mm基因型的被试, 而且在这些脑区的效应值(vv>mm)都较大(Cohen's $d > 0.8$)。由此, 元分析结果表明:COMT 基因不仅调控前额叶脑区, 而且对形成注意控制网络的多个脑区都有调控效应。此结果提示注意控制能力的个体差异可能部分的来自于COMT 基因对注意控制网络的调控作用。

关键词 COMT 基因; 注意控制; 个体差异; 影像遗传学; 元分析

分类号 B845

1 引言

注意控制能力是人类最基础也最重要的能力之一, 它使人们关注有用的信息, 不受无关信息的干扰, 从而做出适当的反应。人们在注意控制能力上存在着个体差异, 有些人能够在嘈杂的环境中专心于任务长达几小时, 而有些人却只能保持几分钟的注意力。当前的脑成像研究表明, 注意控制能力的神经基础包括额叶、顶叶、扣带回皮层的多个脑区, 这些脑区通过相互作用形成多个注意控制网络(Corbetta, Patel, & Shulman, 2008; Gao, Zhu, Giovanello, & Lin, 2010; Seeley et al., 2007; Sridharan, Levitin, & Menon, 2008)。例如有研究发现背侧前额叶(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)、腹外侧前额叶(ventral lateral prefrontal cortex, VLPFC)、前扣带回(anterior cingulate cortex,

ACC)、后扣带回(posterior cingulate cortex, PCC)等脑区的活动水平与被试注意控制能力的个体差异相关(Buckner, Andrews-Hanna, & Schacter, 2008; Edin et al., 2009; Sambataro et al., 2010; Xu & Chun, 2006)。那么, 人们在注意控制能力和相应神经活动上的个体差异的来源是什么?

人类的任何行为表现和认知能力, 都受到两个因素的调控:遗传和环境, 注意控制能力同样如此。行为遗传学家采用双生子的研究范式, 发现注意控制能力的一部分个体差异能够由遗传因素解释, 各研究发现的遗传度(即个体差异中由遗传因素所能解释的百分比)为 55%~99% (Chen, Rice, Thompson, Barch, & Csernansky, 2009; Friedman et al., 2008; Swan & Carmelli, 2002)。随着分子遗传技术的发展, 研究者试图用分子遗传学的方法探索具体是哪些基因参与调节注意控制能力。在注意控制能力的分

收稿日期: 2011-07-16

* 中国科学院百人计划、国家重点基础研究计划(2011CB505402)、国家自然科学基金(31100808)和中国科学院心理健康重点实验室经费资助。

通讯作者: 宋宜颖, E-mail: songyiyang@bnu.edu.cn

子遗传学研究中, 由于参与注意控制功能的前额叶皮层的多巴胺水平主要受 COMT 酶(catechol-O-Methyltransferase)调节(Chen et al., 2004), 因此编码 COMT 酶, 位于 22 号染色体的 COMT 基因一直是研究关注的焦点。COMT 基因 rs4680 位点的多态性会导致 COMT 酶上第 158 个氨基酸残基出现 Val 与 Met 的置换, 使得基因型分别为 Val/Val (vv)、Val/Met (vm)、Met/Met (mm)的个体 COMT 酶的活性依次降低。因此 COMT 基因的多态性会影响不同基因型个体前额叶脑区的功能, 进而影响这些个体注意控制能力的行为表现(Braver, Cole, & Yarkoni, 2010)。例如, Egan 等人(2001)发现, COMT 基因型为 vv 的被试在注意控制任务中的行为成绩低于 mm 基因型的被试, 而在完成注意控制任务时前额叶脑区的激活水平高于 mm 基因型的被试, 体现了 vv 基因型被试在完成注意控制任务时前额叶活动的补偿效应(Egan et al., 2001; Mier, Kirsch, & Meyer-Lindenberg, 2010)。此后, 陆续有多篇影像遗传学研究(imaging genetics, 使用脑成像技术研究基因对大脑功能的影响的研究)都得到了一致的结果, 表明 COMT 基因多态性对注意控制任务中的前额叶脑区活动具有调节作用(如 Meyer-Lindenberg et al., 2006; Tan, Chen, & Goldberg, et al., 2007; Tan, Chen, & Sust, et al., 2007)。Mier 等人(2010)对多篇在前额叶发现 COMT 基因调控效应的影像遗传学研究进行元分析, 发现 vv 基因型被试的前额叶脑区在注意控制任务中的激活水平高于 mm 基因型被试的效应值(Cohen's d , 效应值(effect size)的一种指标, 是对均值差异标准化的度量, 0.8 以上为大效应)高达 0.89。这些研究一致地表明注意控制能力的个体差异可能部分来自于 COMT 基因对于前额叶脑区功能的调控效应。

但是, 这些研究都存在一个共同的问题, 即研究者基于 COMT 酶对前额叶多巴胺水平的调控作用这一生理基础, 而将关注点仅局限在前额叶。然而, 前额叶之外的扣带回皮层和顶叶皮层等脑区也有丰富的多巴胺能神经投射, 同样可能受到 COMT 基因的调控(Bishop, Fossella, Croucher, & Duncan, 2008; Seamans & Yang, 2004)。此外, 注意控制功能并不是仅靠前额叶脑区完成的, 而是依赖于多个脑区所形成的注意控制网络的动态交互(Bressler & Menon, 2010)。具体而言, 注意控制能力的神经基础包括三个在功能上相对独立的功能网络: 1)执行控制网络(executive control network), 负责自上而

下控制性注意的调控, 主要包括背侧前额叶和顶内沟(intraparietalsulcus, IPS)等脑区; 2)突显网络(salience network), 负责基于刺激的物理特性或与当前任务的相关性等各种信息来判断刺激的突显性从而调控注意, 主要包括腹外侧前额叶/前脑岛(anterior insula, AI)和前扣带回等脑区; 3)默认网络(default mode network), 负责抑制内部噪音, 从而更好的完成当前任务, 主要包括内侧前额叶(medial prefrontal cortex, MPFC)和后扣带回等脑区(Seeley et al., 2007; Sridharan et al., 2008)。因此, 不论是从 COMT 酶的作用脑区, 还是从注意控制的神经机制考虑, 要完整的理解 COMT 基因对于注意控制能力个体差异的调控机制, 必须对除前额叶外的其他脑区也进行相应的研究。

因此, 本文将对当前已有的 COMT 基因的遗传影像学研究进行元分析, 研究注意控制能力的个体差异是否部分来自于 COMT 基因对全脑范围内参与注意控制加工的多个脑区的调控效应。具体而言, 我们将考察不同 COMT 基因型个体在注意相关的多个脑区, 特别是前额叶之外的脑区的活动水平是否都在注意控制任务中表现出差异。在以前的研究中, 研究者虽然主要关注前额叶脑区, 但是有部分研究采用了全脑分析的方法, 在大脑除前额叶之外的其他脑区也观察到了 COMT 基因的调控效应。遗憾的是, 由于研究者主要关注前额叶脑区, 对其他脑区的调控效应并未进行详细探讨。因此, 对这些文献的元分析, 有利于克服因研究兴趣而忽略的前额叶之外其它脑区的效应, 从而更全面地探讨 COMT 基因的调控机制, 揭示出 COMT 基因对注意控制相关的多个脑区的调控模式。此外, 由于遗传影像学研究存在多重比较以及效应较小的问题, 单个研究结果常常受到“假阳性(false positive)”的影响, 即这些效应可能是虚假的结果(Lohmueller, Pearce, Pike, Lander, & Hirschhorn, 2003; Meyer-Lindenberg et al., 2008), 而采用元分析的方法, 综合多篇独立的研究, 提高样本量, 能在一定程度上克服虚假结果的影响, 得到更为可信的结果。

2 方法

2.1 搜索策略及纳入标准

使用 PubMed 数据库, 检索自 1986 年到 2011 年 5 月期间英文文献, 检索词为“COMT”或“catechol-O-Methyltransferase”和“fMRI (functional magnetic resonance imaging)”或“magnetic resonance

imaging”或“PET (positron emission tomography)”。使用 Cnki 中文文献系列数据库来检索自 1994 年到 2011 年 5 月的中文文献, 中文检索词为: “COMT”或“儿茶酚氧化甲基转移酶”和“fMRI (functional magnetic resonance imaging)”或“功能磁共振”或“PET (positron emission tomography)”或“正电子断层发射扫描”。共搜索到 232 篇文献, 其中英文文献

129 篇, 中文文献 103 篇。阅读这些文献的摘要和方法部分, 寻找符合以下两项特征的文献纳入本文的元分析: (1)研究中, 在被试完成注意控制任务时进行功能磁共振扫描或正电子断层发射扫描; (2)研究 COMT 基因 rs4680 位点的基因多态性对注意控制任务状态下大脑活动的影响。最终有 17 篇文献符合标准而纳入分析。

表 1 17 篇 COMT 基因研究的详细信息

编号	作者及发表年份	研究对象	年龄	等位基因频率					任务范式	分析方法	test	基因效应模型	脑区效应值				
				mm	vm	vv	mm+vv	HWE					DLP FC	VLPFC	ACC	PCC	MPFC
1	Stokes et al., 2011	普通被试	43	13	23	14	27	yes	N-Back (a) /Go-NoGo (b)	ROI	regression	vv>vm>mm		1.37 (a)		1.11(a) /1.17 (b)	
2	de Frias et al., 2010	普通被试	58.5	11		11	22	?	N-Back	WB	Two sample test	T vv>mm				2.01	
3	Congdon, Constable, Lesch, & Canli, 2009	普通被试	22.7	6	26	10	16	yes	Go-NoGo	ROI	regression	vv>vm>mm	0.48				
4	Sambataro et al., 2009	普通被试	42.4	24	31	20	44	yes	N-Back	ROI	ANOVA	vv>vm>mm	?				
5	Bertolino et al., 2008	普通被试	26.6	18	38	16	34	yes	N-Back	WB	regression	vv>vm>mm	?				
6	Ettinger et al., 2008	普通被试	26.3	12	18	6	18	yes	朝向眼跳	WB	Two sample test	T vv+vm>mm				0.96	
7	Williams-Gray et al., 2008	帕金森患者	64	13		16	29	?	注意转换任务	ROI	ANOVA	vv>mm	0.70				
8	Caldu et al., 2007	普通被试	20	17	32	26	43	yes	N-Back	WB	regression	vv>vm>mm	?				
9	Gothelf et al., 2007	22q11.2DS	17.8	6(m)		7(v)	13	?	Go-NoGo	ROI	Two sample test	T m>v			?		
10	Tan, Chen, & Sust, et al., 2007	普通被试	34.7	13		16	29	?	N-Back	ROI	ANOVA	vv>mm	1.12	0.85			
11	Tan, Chen, & Goldberg, et al., 2007	普通被试	29.5	6	8	8	14	yes	数量工作记忆任务	ROI	regression	vv>vm>mm	0.32				
12	Bertolino & Caforio, et al., 2006	普通被试、精分	26.8	14	23	13	27	yes	N-Back	WB	ANOVA	vv>vm>mm		?			
13	Bertolino & Blasi, et al., 2006	普通被试	31.8	14	34	14	28	yes	N-Back	WB	regression	vv>vm>mm	?	?	1.18		
14	Meyer-Lindenberg et al., 2006	普通被试	32.2	28	68	30	58	yes	N-Back	ROI	regression	vv>vm>mm		1.04			
15	Blasi et al., 2005	普通被试	26.3	7	8	8	15	?	梯度注意控制任务	WB	ANCOVA	vv>vm>mm			?		
16	Ho et al., 2005	精分	?	7		6	13	yes	N-Back	WB	Two sample test	T vv>mm		1.78	1.69	1.82	?
17	Egan et al., 2001	精分、同胞	?	5	6	5	10	?	N-Back	WB	regression	vv>vm>mm	?				?

注: 22q11.2DS: 22q11.2 deletion syndrome; 染色体 22q11.2 微缺失综合征; vv>vm>vm: 单因素方差分析比较 COMT 基因三种基因型激活的差异, 其中 vv 基因型的激活最高; vv+vm>mm: 比较 Val 等位基因携带者和非携带者被试之间的差异; vv>mm 和 mm>vv: 仅比较纯合型之间的差异; WB: whole brain, 全脑搜索; ROI: region of interest, 感兴趣的区域; 脑区效应值: 根据文章中所提供的数值计算的 Cohen's d 的大小, 其中? 表示未提供相应数据用以计算效应值。留空表明未在该脑区发现效应。

2.2 数据提取及文献描述

对 17 篇文献的以下信息进行提取: 作者及发表年份、被试群体、平均年龄、基因型频率、被试基因型频率是否符合哈迪-温伯格平衡(Hardy-

Weinberg Equilibrium, HWE)、任务范式、基因型效应模型、存在基因效应的脑区、效应脑区的峰值体素的坐标、该效应脑区的计算方法、T 分数、Z 分数和 p 值。这 17 篇研究的详细情况参见表一。从

发表年份看, 所纳入的研究从 2001 年第一篇研究 (Egan et al., 2001) 到最新的发表于 2011 年的文章 (Stokes, Rhodes, Grasby, & Mehta, 2011), 其中 16 篇是近 5 年发表的新文章。从被试群体看, 17 篇研究中共包括 mm 基因型的被试 208 人, vm 基因型的被试 315 人, vv 基因型的被试 219 人。其中 11 篇文献符合 HWE, 6 篇研究因缺乏数据不确定是否符合 HWE。从任务范式看, 包括 6 种与注意控制相关的任务范式: (1)n-back 任务(判断当前刺激和倒数第 n 个刺激是否一致); (2)Go-NoGo 任务(对一种条件反应而对另外一种条件不反应); (3)梯度注意控制任务(variable attentional control, VAC, 通过设置三种不同程度的感知冲突来考察注意控制能力差异); (4)注意转换任务(Intradimensional / Extradimensional shift task, 在维度内转换注意状态(如在不同的人脸之间转换)或者在维度间转换注意状态(如在人脸和汽车之间转换)); (5)数量工作记忆任务(numerical working memory task, 包含数量大小判断、数量计算的工作记忆任务); (6)朝向眼跳(prosaccade, 追随外周目标刺激的眼动任务)。其中 n-back 任务由于可操作性强以及加工过程明确, 受到了很多研究者的青睐, 17 篇研究中有 11 篇采用了该任务范式。在这 11 篇研究中, 除 Sambataro 等和 Ho 等两篇研究 (Sambataro et al., 2009; Ho, Wassink, O'Leary, Sheffield, & Andreasen, 2005) 由于研究对象包括老年人而采用较为简单的 1-back 任务范式(判断当前刺激和前一个刺激是否一致)外, 其他 9 篇研究均采用 2-back 任务范式(判断当前刺激和倒数第二个刺激是否一致)。此外有 3 篇研究采用 Go-NoGo 范式, 其他 4 种范式各自只有一篇研究采用。

2.3 数据分析

首先, 为直观地查看 COMT 基因对注意控制加工过程的调控是否涉及大脑多个脑区, 而不仅是之前研究重点关注的前额叶脑区, 本文将各研究中报告的效应脑区峰值坐标投射到大脑皮层上的相应位置, 并绘制成图。具体方法为: 提取 17 篇文章中报告的效应脑区的峰值体素的坐标(仅统计了皮层上结构, 对皮层下结构, 如小脑和中脑纹状体的结果未纳入分析), 使用 Caret 软件(van Essen, 2005)将各效应点坐标投射到 Caret 自带的标准模板上, 即得到 COMT 基因效应分布图。

然后, 为量化计算 COMT 基因对注意控制的相关脑区调控效应的大小, 本研究根据所收集文献中提供的数据, 分别对这些脑区进行效应值(effect

size)的元分析计算。从基因型效应模型看, 在 17 篇研究中, 有 15 篇报告纯合子基因型效应, 发现 vv 基因型的被试在完成注意控制任务时, 相关脑区的激活程度要高于 mm 基因型的被试(vv>mm); 其中 11 篇也报告了杂合子效应(vv>vm>mm)。有 1 篇研究报告了 Val 等位基因的效应, 比较含有 Val 等位基因的被试, 即 vv 和 vm 两种基因型的被试, 与不含 Val 等位基因的被试, 即 mm 基因型被试之间的差异(vv+vm>mm); 还有 1 篇研究报告了半合子效应(此篇研究的被试为患染色体 22q11.2 微缺失综合征(chromosome 22q11.2 microdeletion syndrome)的病人, 因为基因突变, 导致该基因位点缺失一个等位基因, 成为半合子基因型 v 和 m), 但是效应方向相反(m>v) (参见表 1)。因此, 为最大化的利用已有数据, 本文仅提取 15 篇报告纯合子效应(vv>mm)的研究数据进行效应值计算。采用 Cohen's d 来计算各研究在相应脑区的效应值, 即计算 vv 与 mm 两种基因型被试在相应脑区激活水平的标准化的均值差异。效应的元分析计算具体利用 CMA (Comprehensive Meta-Analysis Version 2.0) 软件进行(Borenstein, Hedges, Higgins, & Rothstein, 2005)。CMA 软件可以用两种方法计算效应值, 一种是根据两个样本的均值和标准差, 另一种是根据独立样本 t 检验的 t 值和样本量。在 15 篇报告纯合子效应的文章中有 9 篇提供了计算纯合子效应所需的数据, 故后续元分析所采用的数据来自于这 9 篇研究。然后我们基于各研究在各脑区的效应值, 计算各脑区的合并效应值和 95% 置信区间。为排除个别研究造成的偏差, 仅对有 2 篇以上独立研究提供了可用于计算效应值的原始数据的脑区进行计算。在基于多篇研究进行合并效应值计算时, 需要根据同质检验的结果决定相应的计算模型。当效应值是同质时采用固定效应模型, 使用研究内的变异计算各研究权重; 效应值异质时采用随机效应模型, 使用研究内和研究间的共同变异计算权重。所有分析的显著性都设置为 $p<0.05$ 。

为进一步探讨以往研究是否由于被试量不足而导致统计检验力不够, 从而未能在某些脑区发现效应, 我们对各研究进行了检验力分析(Power Analysis)。具体而言, 根据元分析计算的效应值, 利用 G*Power 3 软件(Faul, Erdfelder, Lang, & Buchner, 2007), 计算在采用双尾 t 检验, 置信水平为 0.95, vv 和 mm 基因型的被试人数相等的情况下, 要获得 0.8 的统计检验力(普遍认为可接受的最低

统计检验力, 参见(Maxwell, 2004)至少所需的被试量, 并与研究中的实际被试量对比, 以判断是否存在被试量和统计力不足的问题。

3 结果

首先, 为考察在前额叶以外的脑区是否有 COMT 基因的调控效应, 我们将各研究所发现的具有 COMT 基因效应的脑区峰值坐标, 标记在标准大脑模板, 结果如图 1 所示。可以看到, 参与三个注意控制网络的大多脑区都有研究报告 COMT 基因的调控效应, 既包括前额叶脑区, 也包括前额叶之外的脑区。具体而言, 在执行控制网络中, 右侧和左侧 DLPFC 分别有 6 个和 4 个报告 COMT 基因的调控效应的坐标, 是有最多研究报告效应的脑区; 而左右 IPS 各有 1 个效应坐标。在突显网络中, 右侧和左侧 VLPFC/AI 分别有 3 个和 2 个效应坐标, 而右侧和左侧的 ACC 各有 2 个效应坐标。在默认网络中, 右侧 PCC 和左侧 PCC 脑区分别有 2 个和 3

个效应坐标; 同属默认网络的 MPFC 则只在右侧有 2 个效应坐标, 没有研究在左侧 MPFC 发现效应。其他脑区如颞上回(superior temporal gyrus, STG)、角回(angular gyrus, AG)、额上回(superior frontal gyrus, SFG)、海马(hippocampus, HC)都只有 1 个效应坐标。对于只有一个效应坐标的脑区, 由于缺乏足够数量的研究对结果予以验证, 故本研究的后续分析中不再进行讨论。后续分析仅针对有多个独立研究发现 COMT 基因调控效应的 DLPFC、VLPFC/AI、ACC、PCC 和 MPFC 这五个脑区进行讨论(五个脑区的具体坐标参见表 2)。在这五个脑区中, DLPFC、VLPFC/AI 和 MPFC 属于前额叶脑区, 而 ACC 和 PCC 属于前额叶以外的脑区。这些结果提示我们 COMT 基因对注意控制神经机制的调控效应不仅仅局限在前额叶脑区, 而是广泛存在于全脑的多个脑区, 并且这些脑区并不是随机散布, 而是分布在参与注意控制功能的三个神经网络。

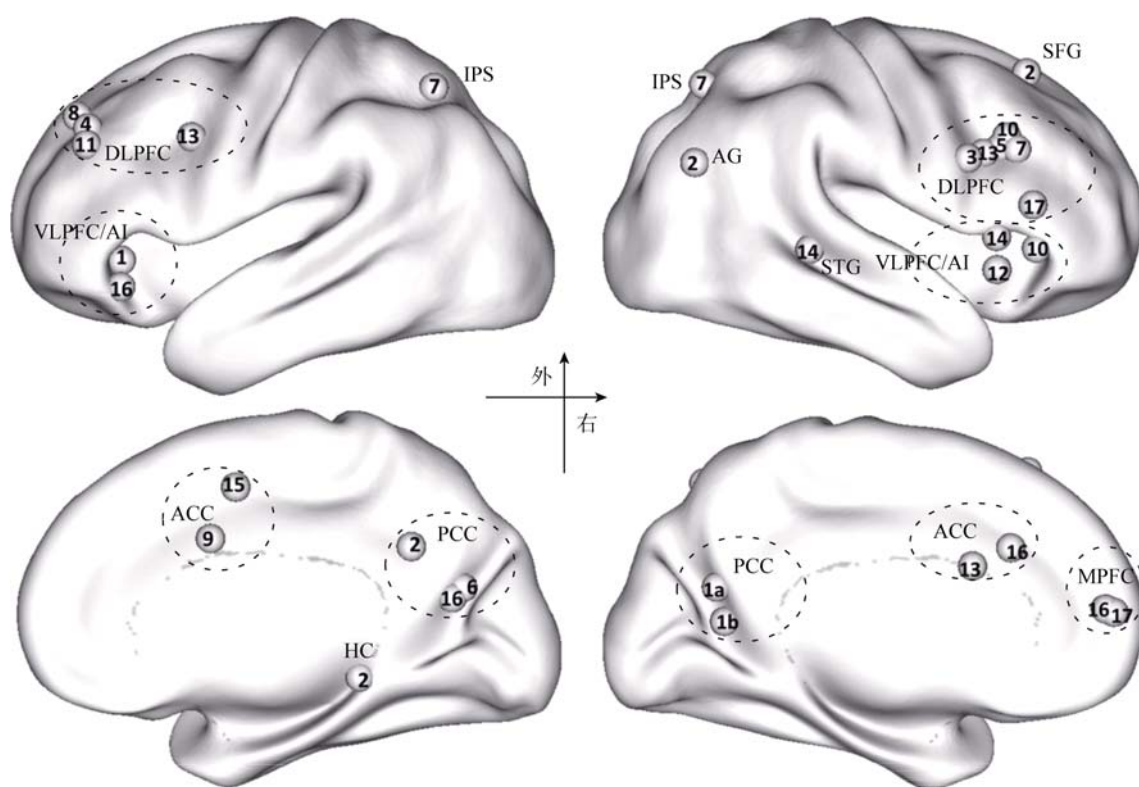


图 1 注意控制任务下, 具有 COMT 基因调控效应的脑区分布图。虚线标出的为至少存在 2 个独立效应坐标的脑区。图中不同序号表示来自不同研究, 具体编号对应关系请参见表 1 编号一栏。DLPFC: dorsolateral prefrontal cortex, 背侧前额叶; VLPFC/AI: ventral prefrontal cortex/anterior cortex 腹外侧前额叶/前脑岛; MPFC: medial prefrontal cortex, 内侧前额叶; IPS: intraparietal sulcus, 顶内沟; STG: superior temporal gyrus 颞上回; PCC: posterior cingulate cortex, 后扣带回; ACC: anterior cingulate cortex, 前扣带回; AG: angular gyrus, 角回; HC: hippocampus, 海马

表 2 COMT 基因主要效应脑区 MNI 坐标

大脑区域		MNI 坐标 x, y, z 均值(标准差)	坐标数目	左右侧合并 坐标数目
VLPFC/AI	右侧 VLPFC/AI	48, 21, -7(2, 3, 1)	3	5
	左侧 VLPFC/AI	-35, 25, -6(7, 3, 4)	2	
DLPFC	右侧 DLPFC	47, 20, 24(8, 7, 6)	6	10
	左侧 DLPFC	-38, 35, 35(5, 17, 6)	4	
ACC	右侧 ACC	10, 23, 25(3, 6, 2)	2	4
	左侧 ACC	-3, 7, 35(0, 3, 6)	2	
PCC	右侧 PCC	13, -59, 21(3, 1, 7)	2	5
	左侧 PCC	-13, -51, 24(4, 7, 2)	3	
MPFC	右侧 MPFC	8, 60, 6(2, 0, 2)	2	2

注: 对研究中报告的 Talairach 坐标, 用 Ginger 软件选择“Talairach to MNI (SPM)”的方法统一转换为 MNI 坐标, 然后求各脑区均值坐标。

以往的脑成像研究发现各注意控制网络具有不同的空间分布特点, 如执行控制网络具有右脑优势(Corbetta et al., 2008; Seeley et al., 2007)。如果 COMT 基因对注意控制网络确实有调控效应, 那么 COMT 基因的调控效应是否也会体现出类似的空间分布趋势? 我们发现, COMT 基因的调控效应确实在三个注意控制网络中体现出不同的空间分布特点(图 1)。在执行控制网络, COMT 基因对 DLPFC 脑区的调控效应表现出一定的右脑优势的趋势: 在右侧的 DLPFC 区域有 6 个效应坐标, 但是在左脑的 DLPFC 区域只有 4 个效应坐标。COMT 基因的调控效应在执行控制网络的这种右侧优势的趋势, 与以往脑成像研究发现的执行控制网络的右侧优势相一致(Bressler & Menon, 2010; Corbetta et al., 2008), 进一步验证了 COMT 基因对注意控制网络的调控作用。在默认网络的 MPFC 脑区也表现出一定的右脑优势, 右侧 MPFC 报告 COMT 基因的调控效应的有 2 个坐标, 左侧 MPFC 没有研究报告效应。COMT 基因对其他脑区的调控作用则没有体现出半球优势。受当前研究数量的限制, COMT 基因在这些脑区的效应是否存在半球优势仍需后续研究进一步验证。

此外, 根据以往的脑成像研究, 各注意控制网络并不是特异于某一种注意任务, 而是协同工作、共同参与多种注意任务的, 那么我们观察到的 COMT 基因对注意控制网络多个脑区的调控效应, 是特异于某一种注意任务, 还是参与调控多种注意任务呢? 为了回答这一问题, 我们查看在各脑区报告效应的研究所使用的任务范式, 发现在 DLPFC、ACC 和 PCC 这三个脑区, 多个不同的任务范式中

都发现了 COMT 基因的调控效应(DLPFC: Go-NoGo、注意转换、n-back 和数量工作记忆; ACC: Go-NoGo、n-back 和梯度注意控制任务; PCC: n-back、Go-NoGo 和朝向眼跳); 在 VLPFC/AI 和 MPFC 两个脑区, 目前的研究仅仅在 n-back 这一种任务范式下发现效应。这一结果表明, COMT 基因调控注意控制网络的多个脑区协同参与多种注意任务的加工。

如上所述, DLPFC、VLPFC/AI、ACC、PCC 和 MPFC 这五个脑区都有多个研究发现 COMT 基因的调制效应, 但是某个脑区研究数量的多少并不能表明该脑区的效应大小, 而可能仅反映了研究者的兴趣所在。如在 17 篇研究中, 有 6 篇研究因为研究兴趣关注于前额叶效应, 采用了 ROI 的方法仅研究了前额叶脑区, 而未对前额叶之外的脑区进行考察。因此下面我们将用元分析的方法对这些脑区做进一步的定量分析, 量化计算 COMT 基因对这些脑区调控效应的大小。共有 9 篇文章提供了用于计算纯合子效应的原始数据, 这 9 篇文章的各脑区效应值结果见表 1。由于只有 1 篇研究提供了右侧 MPFC 脑区的数据, 因此我们仅计算了 DLPFC、VLPFC/AI、ACC 和 PCC 这四个脑区的合并效应值。我们首先对四个脑区进行异质性检验, 发现所有脑区的异质性检查结果 p 均大于 0.05 (DLPFC: $p=0.690$, VLPFC/AI: $p=0.589$, ACC: $p=0.508$, PCC: $p=0.531$), 说明这四个脑区都符合固定效应模型分析的前提假设。因此, 我们采用固定效应模型计算这四个脑区的合并效应值, 发现 vv 基因型的被试在这四个脑区的激活水平都显著性地高于 mm 基因型的被试(DLPFC: $Z=4.440$, $p<0.001$, VLPFC/AI:

$Z=5.838$, $p<0.001$, ACC: $Z=3.826$, $p<0.001$, PCC: $Z=6.147$, $p<0.001$)。四个脑区的合并效应值和 95% 置信区间见图 2, 从图中可以看到四个脑区的效应值均大于 0.8。其中属于前额叶的脑区 DLPFC 和 VLPFC 的效应值分别为 0.81 和 1.12, 与 Mier 等人 (2010) 的对前额叶的元分析结果($d=0.89$)比较一致。而前额叶之外的两个脑区 ACC 和 PCC 的效应值较大, 均高于 1.3。即前额叶之外的两个脑区, 不仅存在效应, 而且表现出效应大于前额叶的两个脑区的趋势。这一结果说明, 前额叶脑区虽然研究数目较多, 但并不表明其效应值也较大。前额叶之外的脑区是研究者应该在以后的研究中应予以关注的区域。

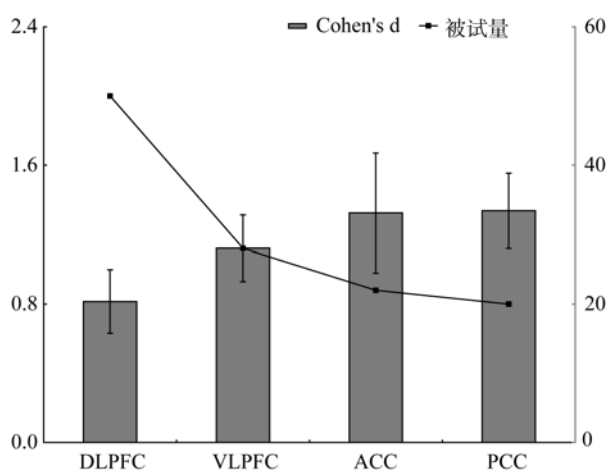


图 2 各脑区的合并效应值及统计检验力达到 0.8 所需的被试量(vv+mm)。图中柱状图表示各脑区的合并效应值(Cohen's d), 误差线表示 95% 置信区间。折线表示各脑区统计检验力达到 0.8 所需的被试量(vv+mm)。

上面的分析揭示 COMT 基因对三个注意控制网络的四个脑区都具有较大的调控效应(Cohen's $d>0.8$)。然而, 在元分析涉及的所有研究中, 没有一个研究同时报告了这四个区域。一个可能的原因是单个研究在某一脑区的统计检验力不够。从单个脑区来看, 在 ACC 和 PCC 这两个脑区要达到 0.8 的统计检验力, 所需 vv 和 mm 基因型总被试量大于 20 人即可, 在 VLPFC/AI 所需被试量大于 28 人, 而 DLPFC 由于效应值较小, 所需被试量大于 50 人(图 2)。这很可能是在被试人数小于 20 人, 且采用全脑搜索的方法的 6 篇研究中, 有 5 篇研究都仅在 ACC 或 PCC 脑区发现效应, 而没有在 DLPFC 或 VLPFC/AI 脑区发现效应的原因。因此在后续研究中, 可以通过增加被试量来增加统计检验力, 从而同时考察 COMT 基因对注意控制相关的多个脑区

的调控机制。

4 讨论

为研究注意控制能力的个体差异是否部分来源于 COMT 基因对全脑范围内参与注意控制加工的多个脑区, 特别是前额叶之外脑区的调控效应, 本研究对 COMT 基因调控注意控制相关脑区的遗传影像学研究进行元分析。结果发现 COMT 基因不仅对前额叶的 DLPFC、VLPFC/AI 和 MPFC 脑区在注意控制任务下的激活水平有调控效应, 对前额叶以外的 ACC 和 PCC 脑区也具有调控效应, 并且在主要脑区的效应值都大于 0.8, 表明 COMT 基因对注意功能的调控效应广泛分布在全脑范围的多个脑区。这些结果提示, 不同个体在注意控制能力上的差异不仅来自于 COMT 基因对参与注意控制加工的前额叶脑区的调控, 也来自于对前额叶之外多个注意相关脑区的调控。因此, 以后的相关研究应当从关注单一脑区拓展到全脑范围的多个脑区及其形成的注意控制网络, 来考察 COMT 基因对于注意控制能力的个体差异及其神经机制的调控效应。

本文的元分析研究最主要的发现是, COMT 基因对前额叶以外的多个脑区在注意控制任务下的活动也具有调节效应。本研究是对以往研究仅关注 COMT 基因在前额叶的调控效应的扩展。以前的 17 篇研究中, 有 13 篇至少在前额叶的一个脑区发现效应。另一方面, 与我们的结果一致, 有 3 篇研究在前额叶发现效应的同时, 在前额叶之外的单个脑区也发现了效应。如 Ho 等人 PET 研究中, 在 VLPFC/AI、ACC、PCC 和 MPFC 脑区报告了 COMT 基因的调控效应(Ho et al., 2005)。Bertolino 等人的 fMRI 研究中, 在 DLPFC、VLPFC/AI 和 ACC 三个脑区发现 COMT 基因的调控效应(Bertolino, Blasi, & Latorre, et al., 2006)。而 Stokes 等人发现具有 COMT 基因调节效应的脑区为 VLPFC/AI 和 PCC 这两个脑区(Stokes et al., 2011)。此外 Meyer-Lindenberg 等人于 2006 年的研究虽然仅报告了前额叶的效应, 但是其未设阈限的效应分布图(图 2)与本研究的图 2 有较高的一致性, 在 VLPFC/AI、ACC、PCC 脑区都有一定的效应存在(Meyer-Lindenberg et al., 2006)。通过本文的元分析, 为以往单个研究的初步结果提供了验证, 并在全脑范围内揭示出 COMT 基因对注意控制加工过程涉及的多个脑区的调控模式。

上述元分析表明不同 COMT 基因型个体注意相关脑区的激活水平在注意控制任务中表现出差异, 而且, 其中有两篇研究发现不同 COMT 基因型个体在表现出脑区活动差异的注意控制任务中, 行为水平同时也表现出差异, 进一步提示注意控制能力的个体差异部分来自于 COMT 基因对注意脑区功能的调控作用。Williams-Gray 等人发现, mm 基因型的被试在完成注意转换任务中的成绩高于 vv 基因型的被试(Williams-Gray, Hampshire, Barker, & Owen, 2008)。Blasi 等人发现, 在完成三种难度水平的梯度注意控制任务时, 三种基因型的被试仅在高难度任务上表现出行为水平的差异, (vv>vm>mm),而在中等难度和低难度的任务中则没有表现出差异(Blasi et al., 2005)。不过, 元分析涉及的其他遗传影像学研究由于采用的注意控制任务难度较低以及被试数较少, 未能发现不同 COMT 基因型个体在相应注意控制任务行为水平上的差异。

本文的元分析表明 COMT 基因会同时调控不同基因型个体在注意控制任务中的脑区活动和行为水平, 而以往的脑成像研究发现这些脑区的激活水平与注意控制能力的个体差异相关(Buckner et al., 2008; Edin et al., 2009; Sambataro et al., 2010; Xu & Chun, 2006), 因此影像遗传学和脑成像研究的结果共同表明, COMT 基因对注意脑区的调控作用可能是注意控制能力的个体差异的来源之一。具体而言, 首先, 执行控制网络中的 DLPFC 与 IPS 两个脑区共同参与调控自上而下的注意控制过程, 有研究发现 DLPFC 的活动作为一种注意控制机制调控工作记忆容量的个体差异(Edin et al., 2009), 也有研究发现 DLPFC 和 IPS 的激活水平与被试注意转换任务成绩的个体差异有关(Kondo et al., 2004; Wager et al., 2005)。其次, VLPFC/AI 和 ACC 是属于突显网络的主要脑区, 有研究发现 VLPFC/AI 和 ACC 的激活水平与被试在 Go-NoGo 任务、刺激-反应一致性任务等注意控制任务中的个体差异有关(Hester, Fassbender, & Garavan, 2004; Nee, Jonides, & Berman, 2007; Wager et al., 2005)。最后, PCC 和 MPFC 脑区是属于默认网络的重要脑区, 脑成像研究发现 PCC 和 MPFC 的激活程度与 n-back 任务的行为成绩相关, 而且 PCC 与 MPFC 之间在静息状态和任务状态的连接强度也与 n-back 任务的行为成绩相关(Esposito et al., 2009; Sambataro et al., 2010)。与这些注意控制网络的脑成像研究结果一致, 本文的元分析在上述脑区均

发现 COMT 基因的调控效应, 因此 COMT 基因多态性对多个注意脑区及其形成的注意控制网络的调控作用很可能是注意控制能力个体差异的遗传来源之一。

我们根据本文元分析的结果, 结合注意控制的网络模型(Bressler & Menon, 2010; Seeley et al., 2007; Sridharan et al., 2008), 提出 COMT 基因对注意控制网络的调控模型(图 3)。我们认为 COMT 基因对注意相关的多个脑区的调控作用, 可能存在直接调控和间接调控两种调节方式。

首先, 由于 COMT 基因多态性对多巴胺代谢活动的影响, 受多巴胺调控的脑区如 DLPFC、VLPFC/AI、MPFC、ACC、PCC 和 IPS 等可能直接受到 COMT 基因的调控。其次, COMT 基因对某个脑区的直接调控效应通过脑区之间的连接进一步调控多个脑区的激活水平, 从而产生间接的调节作用。不仅每个注意控制网络内部的各个脑区之间存在相互调控效应, 而且三个注意控制网络之间也存在相互调控效应(Corbetta et al., 2008; Corbetta & Shulman, 2002; Seeley et al., 2007)。近年来研究发现, 三个注意控制网络之间的相互调节主要通过两个途径实现, 首先, 突显网络中的 VLPFC/AI 和 ACC 起到调节开关的作用, 调节执行控制网络与默认网络之间的功能转换从而实现注意控制功能(Medford & Critchley, 2010; Sridharan et al., 2008)。通过这条途径, 在 COMT 基因直接对突显网络的 VLPFC/AI 产生调节作用后, 会对默认网络和执行控制网络的脑区产生间接调控作用。其次, 执行控制网络与默认网络之间存在着的拮抗调节的关系(Buckner et al., 2008; Fox et al., 2005; Sridharan et al., 2008), 通过这一途径, 会导致这两个网络进一步受到 COMT 基因的调节影响。因此通过多种直接和间接途径, COMT 基因对注意控制功能的调控效应广泛分布于各个注意控制网络。我们所提出的理论模型假设能合理解释当前发现的结果, 值得后续研究进一步探讨。

但是, 与我们发现 COMT 基因的调控效应涉及前额叶以及前额叶之外多个脑区的结果不完全一致, 纳入元分析的大部分研究都未能在注意相关的多个脑区同时发现 COMT 基因的调控效应。我们认为之所以出现这种不一致, 可能存在两种原因。第一, 根据本研究的统计检验力分析, 单个研究的样本量不足, 缺乏足够的统计检验力, 是部分研究未在多个脑区发现 COMT 基因效应的原因之

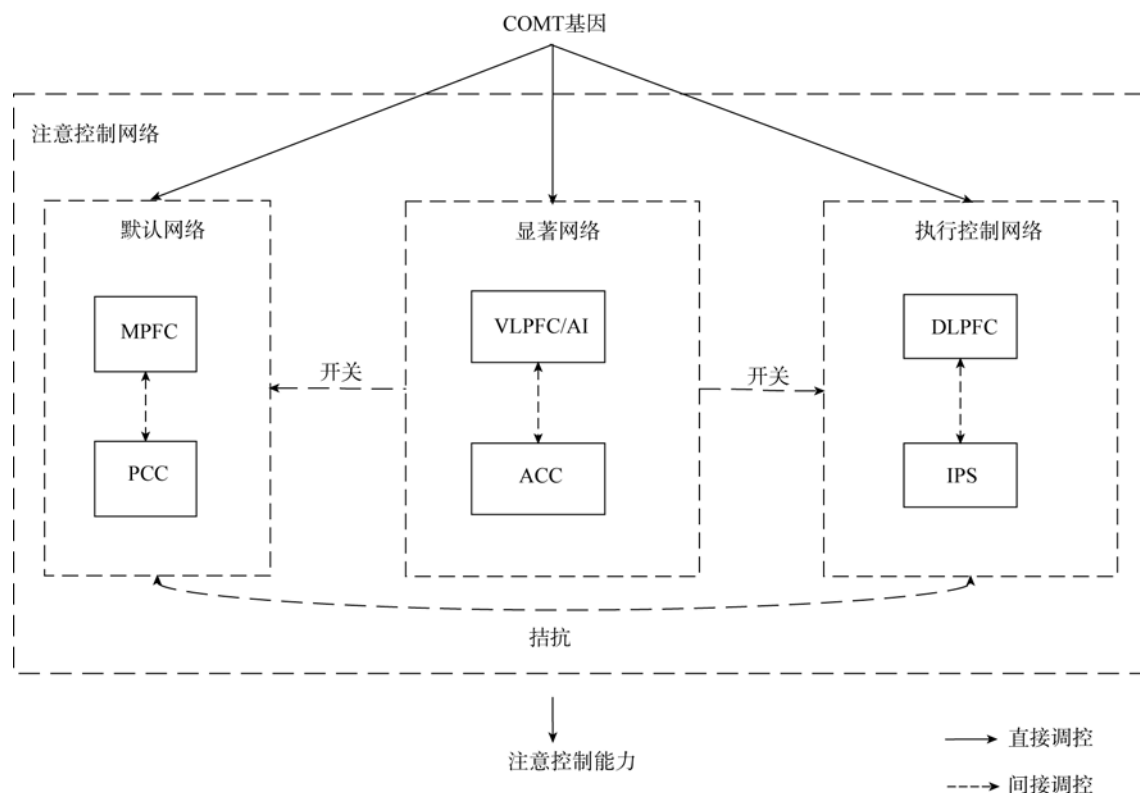


图 3 COMT 基因对三个注意控制网络的调控模型。COMT 基因对执行控制网络、突显网络和默认网络这三个注意控制网络的调控通过直接调控(实线)和间接调控(虚线)两种方式实现。

一。第二,效应检验方法也是未能在多个脑区同时发现 COMT 基因调节效应的原因之一。在寻找 COMT 基因的效应时,研究者一般采用基于数据的全脑搜索或者是基于某些理论假设的 ROI 分析,而这两种方法都可能导致不能在多个脑区同时发现效应。数据驱动的全脑搜索的方法虽然可以不受理论假设的限制,考察更广泛脑区的效应,但是经过严格的多重校正之后,在被试量不足的情况下,有些效应较小的区域可能通不过多重校正,从而无法在该区域发现效应。而如果使用 ROI 的方法,则由于受到理论驱动,各研究主要考察前额叶的效应,对其他脑区不加考察,也就不可能在这些脑区发现效应。因此,各研究要想在注意相关的多个脑区发现 COMT 基因的调控效应,应注意克服以上提到的两个问题。

5 展望

上述研究表明,随着神经影像学和分子遗传学的发展,影像遗传学对 COMT 基因多态性如何调节注意控制这一重要认知加工过程的神经机制进行了初步探索并得到了一些有意义的结果。深入研

究遗传因素对参与注意控制加工过程的多个脑区,以及这些脑区所形成的注意控制网络的调节机制,对研究人们注意控制能力个体差异的来源有着极其重要的意义。但通过本文的分析,这一领域还有许多问题值得进一步的研究。在前述研究的基础上,未来对基因-脑-行为三者之间关系的研究可以从以下几个方面进一步展开:

第一,在大脑神经活动层面,从关注单个兴趣脑区扩展到多个脑区,进而扩展到多个脑区之间的相互作用和脑网络。本文的结果提示,COMT 基因对注意控制能力的调节研究不应再局限于单个兴趣脑区(如前额叶)的研究,而应扩展到多个脑区,并从注意控制网络的角度来研究 COMT 基因的调控机制。当前在脑成像研究领域,多模态的数据对研究多个脑区之间的连接关系和相互作用提供了更多的技术手段,如用任务态(Corbetta et al., 2008; Seeley et al., 2007; Spreng, Stevens, Chamberlain, Gilmore, & Schacter, 2010; Sridharan et al., 2008)、静息态(Dosenbach, Fair, Cohen, Schlaggar, & Petersen, 2008; Fox & Raichle, 2007; Fox et al., 2005)技术研究脑区之间的功能连接;用 DTI (Diffusion

Tensor Imaging, DTI) (Ystad et al., 2011)技术研究脑区之间的白质纤维连接等。而利用小世界模型等新的算法,以网络的角度看待多个脑区之间的相互作用,也为研究脑网络提供了新的工具(Li et al., 2009)。因此,遗传影像学研究可以积极借鉴脑成像研究的新技术,探讨基因调控多个脑区和脑网络的机制。已有研究对这一方面的研究做出了初步尝试,并得到了有趣的结果: Liu 等人从静息态功能连接的角度,发现默认网络中PCC与MPFC的功能连接强度受到 COMT 基因的调节(Liu et al., 2010),而PCC与MPFC的连接强度与注意控制任务的成绩显著相关(Esposito et al., 2009; Sambataro et al., 2010)。总之,对认知功能所涉及的多个脑区,并进一步对这些脑区所形成的功能网络如何受到基因的调控进行深入研究是未来遗传影像学应该重视的新方向(Braver et al., 2010; Bressler & Menon, 2010; Green et al., 2008)。

第二,在行为层面,选择更具针对性的任务范式。要研究基因与多个脑区以及多个脑区形成的神经网络之间的关系,对任务范式的选择提出了更高的要求。以我们对 COMT 基因调节注意控制网络的模型假设为例,未来的研究所选择的注意任务必须能够较好区分三个网络的作用特点,才能进一步确定 COMT 基因对这三个注意控制网络的不同调控作用。当前在神经影像学中较多采用的 N-back 范式虽然能很好的观察到 COMT 基因对多个脑区的调控效果,但并不足以区分三个注意控制网络的功能特点,并揭示网络之间的相互调控关系。未来研究可以采用更有针对性的自上而下注意(top-down attention)、自下而上注意(bottom up attention)、警觉(alert)、冲突(conflict)等任务,详细考察 COMT 基因对三个神经网络的调控机制。

第三,在基因层面,研究可能参与注意控制调控的其他基因。COMT 基因只是众多调节多巴胺系统的基因之一,还有其他调节多巴胺的基因如DRD4, DRD2 等基因也可能参与了注意控制的调节。在针对多个脑区进行遗传效应的研究时,不同基因是否对不同脑区有着不同的调控作用,也是未来研究值得关注的新方向。

第四,基因-脑-行为三个层面的关联研究。为了检验 COMT 基因通过影响注意控制脑区的神经活动,进而影响个体注意控制能力的假设,目前的研究思路主要是分别建立基因-脑、脑-行为、基因-行为这三组关联,从而间接推测三者之间的关系。

而要想直接检验从基因到脑再到行为这一线性关系,需要在未来的研究中采用新的研究方法整合三个层面的数据。具体而言,这种研究首先需要在同一批被试上采集基因、脑和行为数据,并需要大样本被试。其次,这种研究需要新的更为复杂的数据处理技术,对三个层面的数据进行整合。例如,分别寻找与基因多态性和个体行为差异相关的脑区,然后求这两类脑区的交集。这类新方法的出现将为我们理解脑、基因、行为三者之间的关系提供重要启示。

最后,本文元分析涉及的遗传影像学方法对于心理学研究的其他领域也提供了广阔的新空间。作为探索基因-大脑-行为三者关系的新兴研究方法,遗传影像学研究的是基因多态性对于脑功能和结构的调控作用。与传统的分子遗传学直接建立基因与认知功能的行为表型之间的关联不同,遗传影像学研究通过大脑神经活动这一中间表型,从而更好地理解基因与行为的关系。由于基因通过调控神经活动进而调控行为表型,对神经活动的调控作用更为直接,因此遗传影像学得到的基因调控神经活动的效应远大于基因调控行为表型的效应(Mier et al., 2010),也就是说遗传影像学提供了一种更为敏感的指标来研究遗传机制。基于此,遗传影像学至少有两方面的重要应用,一是发现神经机制,即验证已知的基因与行为的关联,并揭示基因与行为关联的神经机制;二是发现基因,通过遗传影像学先找到与脑功能相关的基因,再根据脑功能与行为的关系,可以为发现与行为关联的新基因提供线索。遗传影像学的方法不仅仅可以研究注意控制这一最基本的认知过程,对心理学的其他传统研究领域也同样适用,如记忆(Papassotiropoulos et al., 2006)、情绪(Bevilacqua & Goldman, 2011)、发展(Fossella et al., 2008)等。我们知道,任何行为都受到遗传和环境因素的共同调控,但是各种心理过程和认知功能究竟受到哪些基因调控以及如何调控,目前所知甚少。遗传影像学为心理学研究提供了新的启示,值得广大心理学研究者的关注。

参 考 文 献

加*为纳入元分析的文献。

*Bertolino, A., Blasi, G., Latorre, V., Rubino, V., Rampino, A., Sinibaldi, L., et al. (2006). Additive effects of genetic variation in dopamine regulating genes on working memory cortical activity in human brain. *Journal of Neuroscience*, 26(15), 3918-3922.

*Bertolino, A., Caforio, G., Petruzzella, V., Latorre, V., Rubino,

- V., Dimalta, S., et al. (2006). Prefrontal dysfunction in schizophrenia controlling for COMT Val¹⁵⁸Met genotype and working memory performance. *Psychiatry Research-Neuroimaging*, 147(2-3), 221–226.
- *Bertolino, A., Di Giorgio, A., Blasi, G., Sambataro, F., Caforio, G., Sinibaldi, L., et al. (2008). Epistasis between dopamine regulating genes identifies a nonlinear response of the human hippocampus during memory tasks. *Biological Psychiatry*, 64(3), 226–234.
- Bevilacqua, L., & Goldman, D. (2011). Genetics of emotion. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(9), 401–408.
- *Bishop, S. J., Fossella, J., Croucher, C. J., & Duncan, J. (2008). COMT Val¹⁵⁸Met genotype affects recruitment of neural mechanisms supporting fluid intelligence. *Cerebral Cortex*, 18(9), 2132–2140.
- *Blasi, G., Mattay, V. S., Bertolino, A., Elvevåg, B., Callicott, J. H., Das, S., et al. (2005). Effect of catechol-O-Methyltransferase Val¹⁵⁸Met genotype on attentional control. *Journal of Neuroscience*, 25(20), 5038–5045.
- Borenstein, M., Hedges, L., Higgins, J., & Rothstein, H. (2005). *Comprehensive Meta-analysis Version 2*. Englewood NJ: Biostat.
- Braver, T. S., Cole, M. W., & Yarkoni, T. (2010). Vive les differences! Individual variation in neural mechanisms of executive control. *Current Opinion Neurobiology*, 20(2), 242–250.
- Bressler, S. L., & Menon, V. (2010). Large-scale brain networks in cognition: Emerging Methods and principles. *Trends in Cognitive Sciences*, 14(6), 277–290.
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The brain's default network: Anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124, 1–38.
- *Caldu, X., Vendrell, P., Bartres-Faz, D., Clemente, I., Bargalló, N., Jurado, M. A., et al. (2007). Impact of the COMT Val^{108/158} Met and DAT genotypes on prefrontal function in healthy subjects. *NeuroImage*, 37(4), 1437–1444.
- Chen, J. S., Lipska, B. K., Halim, N., Ma, Q. D., Matsumoto, M., Melhem, S., et al. (2004). Functional analysis of genetic variation in catechol-O-Methyltransferase (COMT): Effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *American Journal of Human Genetics*, 75(5), 807–821.
- Chen, L. S., Rice, T. K., Thompson, P. A., Barch, D. M., & Csernansky, J. G. (2009). Familial aggregation of clinical and neurocognitive features in sibling pairs with and without schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 111(1-3), 159–166.
- *Congdon, E., Constable, R. T., Lesch, K. P., & Canli, T. (2009). Influence of SLC6A3 and COMT variation on neural activation during response inhibition. *Biological Psychology*, 81(3), 144–152.
- Corbetta, M., Patel, G., & Shulman, G. L. (2008). The reorienting system of the human brain: From environment to theory of mind. *Neuron*, 58(3), 306–324.
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(3), 201–215.
- *de Frias, C. M., Marklund, P., Eriksson, E., Larsson, A., Öman, L., Annerbrink, K., et al. (2010). Influence of COMT gene polymorphism on fMRI-assessed sustained and transient activity during a working memory task. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(7), 1614–1622.
- Dosenbach, N. U. F., Fair, D. A., Cohen, A. L., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2008). A dual-networks architecture of top-down control. *Trends in Cognitive Sciences*, 12(3), 99–105.
- Edin, F., Klingberg, T., Johansson, P., McNab, F., Tegnér, J., & Compte, A. (2009). Mechanism for top-down control of working memory capacity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(16), 6802–6807.
- *Egan, M. F., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Callicott, J. H., Mazzanti, C. M., Straub, R. E., et al. (2001). Effect of COMT Val^{108/158} Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(12), 6917–6922.
- Esposito, F., Aragri, A., Latorre, V., Popolizio, T., Scarabino, T., Cirillo, S., et al. (2009). Does the default-mode functional connectivity of the brain correlate with working-memory performances? *Archives Italiennes de Biologie*, 147(1-2), 11–20.
- *Ettinger, U., Kumari, V., Collier, D. A., Powell, J., Luzzi, S., Michel, T. M., et al. (2008). Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val¹⁵⁸Met genotype is associated with BOLD response as a function of task characteristic. *Neuropsychopharmacology*, 33(13), 3046–3057.
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A. G., & Buchner, A. (2007). G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, 39(2), 175–191.
- Fossella, J., Fan, J., Liu, X., Guise, K., Brocki, K., Hof, P. R., et al. (2008). Provisional hypotheses for the molecular genetics of cognitive development: Imaging genetic pathways in the anterior cingulate cortex. *Biological Psychology*, 79(1), 23–29.
- Fox, M. D., & Raichle, M. E. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(9), 700–711.
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., van Essen, D. C., & Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(27), 9673–9678.
- Friedman, N. P., Miyake, A., Young, S. E., Defries, J. C., Corley, R. P., & Hewitt, J. K. (2008). Individual differences in executive functions are almost entirely genetic in origin. *Journal of Experimental Psychology: General*, 137(2), 201–225.
- Gao, W., Zhu, H. T., Giovanello, K., & Lin, W. L. (2010). Multivariate network-level approach to detect interactions between large-scale functional systems. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, 13(Pt 2), 298–305.
- *Gothelf, D., Hoefft, F., Hinard, C., Hallmayer, J. F., Stoecker, J. V., Antonarakis, S. E., et al. (2007). Abnormal cortical activation during response inhibition in 22q11.2 deletion syndrome. *Human Brain Mapping*, 28(6), 533–542.
- Green, A. E., Munafo, M. R., DeYoung, C. G., Fossella, J. A., Fan, J., & Gray, J. R. (2008). Using genetic data in cognitive neuroscience: From growing pains to genuine insights. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(9), 710–720.
- Hester, R., Fassbender, C., & Garavan, H. (2004). Individual differences in error processing: A review and reanalysis of

- three event-related fMRI studies using the GO/NOGO task. *Cerebral Cortex*, 14(9), 986–994.
- *Ho, B. C., Wassink, T. H., O'Leary, D. S., Sheffield, V. C., & Andreasen, N. C. (2005). Catechol-O-Methyl transferase Val¹⁵⁸Met gene polymorphism in schizophrenia: Working memory, frontal lobe MRI morphology and frontal cerebral blood flow. *Molecular Psychiatry*, 10(3), 229, 287–298.
- Kondo, H., Morishita, M., Osaka, N., Osaka, M., Fukuyama, H., & Shibasaki, H. (2004). Functional roles of the cingulo-frontal network in performance on working memory. *NeuroImage*, 21(1), 2–14.
- Li, Y. H., Liu, Y., Li, J., Qin, W., Li, K. C., Yu, C. S., et al. (2009). Brain anatomical network and intelligence. *PLoS Computational Biology*, 5(5), e1000395.
- Liu, B., Song, M., Li, J., Liu, Y., Li, K. C., Yu, C. S., et al. (2010). Prefrontal-related functional connectivities within the default network are modulated by COMT Val¹⁵⁸Met in healthy young adults. *Journal of Neuroscience*, 30(1), 64–69.
- Lohmueller, K. E., Pearce, C. L., Pike, M., Lander, E. S., & Hirschhorn, J. N. (2003). Meta-analysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease. *Nature Genetics*, 33(2), 177–182.
- Maxwell, S. E. (2004). The persistence of underpowered studies in psychological research: Causes, consequences, and remedies. *Psychological Methods*, 9(2), 147–163.
- Medford, N., & Critchley, H. D. (2010). Conjoint activity of anterior insular and anterior cingulate cortex: Awareness and response. *Brain Structure & Function*, 214(5–6), 535–549.
- *Meyer-Lindenberg, A., Nichols, T., Callicott, J. H., Ding, J., Kolachana, B., Buckholtz, J., et al. (2006). Impact of complex genetic variation in COMT on human brain function. *Molecular Psychiatry*, 11(9), 867–877.
- Meyer-Lindenberg, A., Nicodemus, K. K., Egan, M. F., Callicott, J. H., Mattay, V., & Weinberger, D. R. (2008). False positives in imaging genetics. *NeuroImage*, 40(2), 655–661.
- Mier, D., Kirsch, P., & Meyer-Lindenberg, A. (2010). Neural substrates of pleiotropic action of genetic variation in COMT: A Meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 15(9), 918–927.
- Nee, D. E., Jonides, J., & Berman, M. G. (2007). Neural mechanisms of proactive interference-resolution. *NeuroImage*, 38(4), 740–751.
- Papassotiropoulos, A., Stephan, D. A., Huentelman, M. J., Hoerndli, F. J., Craig, D. W., Pearson, J. V., et al. (2006). Common Kibra alleles are associated with human memory performance. *Science*, 314(5798), 475–478.
- Sambataro, F., Murty, V. P., Callicott, J. H., Tan, H. Y., Das, S., Weinberger, D. R., et al. (2010). Age-related alterations in default mode network: Impact on working memory performance. *Neurobiology of Aging*, 31(5), 839–852.
- *Sambataro, F., Reed, J. D., Murty, V. P., Das, S., Tan, H. Y., Callicott, J. H., et al. (2009). Catechol-O-Methyltransferase Valine¹⁵⁸Methionine polymorphism modulates brain networks underlying working memory across adulthood. *Biological Psychiatry*, 66(6), 540–548.
- Seamans, J. K., & Yang, C. R. (2004). The principal features and mechanisms of dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Progress in Neurobiology*, 74(1), 1–58.
- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., et al. (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *Journal of Neuroscience*, 27(9), 2349–2356.
- Spreng, R. N., Stevens, W. D., Chamberlain, J. P., Gilmore, A. W., & Schacter, D. L. (2010). Default network activity, coupled with the frontoparietal control network, supports goal-directed cognition. *NeuroImage*, 53(1), 303–317.
- Sridharan, D., Levitin, D. J., & Menon, V. (2008). A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(34), 12569–12574.
- *Stokes, P. R. A., Rhodes, R. A., Grasby, P. M., & Mehta, M. A. (2011). The effects of the COMT Val^{108/158}Met polymorphism on BOLD activation during working memory, planning, and response inhibition: A role for the posterior cingulate cortex? *Neuropsychopharmacology*, 36(4), 763–771.
- Swan, G. E., & Carmelli, D. (2002). Evidence for genetic mediation of executive control: A study of aging male twins. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Science and Social Science*, 57(2), 133–143.
- *Tan, H. Y., Chen, Q., Goldberg, T. E., Mattay, V. S., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., et al. (2007). Catechol-O-Methyltransferase Val¹⁵⁸Met modulation of prefrontal-parietal-striatal brain systems during arithmetic and temporal transformations in working memory. *Journal of Neuroscience*, 27(49), 13393–13401.
- *Tan, H. Y., Chen, Q., Sust, S., Buckholtz, J. W., Meyers, J. D., Egan, M. F., et al. (2007). Epistasis between catechol-O-Methyltransferase and type II Metabotropic glutamate receptor 3 genes on working memory brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(30), 12536–12541.
- van Essen, D. C. (2005). A Population-Average, Landmark- and Surface-based (PALS) atlas of human cerebral cortex. *NeuroImage*, 28(3), 635–662.
- Wager, T. D., Sylvester, C. Y., Lacey, S. C., Nee, D. E., Franklin, M., & Jonides, J. (2005). Common and unique components of response inhibition revealed by fMRI. *NeuroImage*, 27(2), 323–340.
- *Williams-Gray, C. H., Hampshire, A., Barker, R. A., & Owen, A. M. (2008). Attentional control in Parkinson's disease is dependent on COMT Val¹⁵⁸Met genotype. *Brain*, 131(Pt 2), 397–408.
- Xu, Y. D., & Chun, M. M. (2006). Dissociable neural mechanisms supporting visual short-term memory for objects. *Nature*, 440(7080), 91–95.
- Ystad, M., Hodneland, E., Adolfsdottir, S., Haász, J., Lundervold, A. J., Eichele, T., et al. (2011). Cortico-striatal connectivity and cognition in normal aging: A combined DTI and resting state fMRI study. *NeuroImage*, 55(1), 24–31.

The Effect of COMT Gene Polymorphism on the Neural Substrate of Attention Control: A Meta-analysis of Imaging Genetics Studies

LIU Ling¹; LI Jing-Guang¹; SONG Yi-Ying¹; LIU Jia^{1,2,3}

(¹ State Key Laboratory of Cognitive Neuroscience and Learning, Beijing Normal University, Beijing 100875, China)

(² Graduate University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

(³Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

Abstract

Investigation on the genetic origin of individual differences in attention control has become increasingly popular. A majority of imaging genetics studies primarily focused on the effect of catechol-O-methyltransferase (COMT) gene on the activation of the prefrontal cortex during attention control tasks. However, neuroimaging studies have consistently demonstrated that the neural substrate of attention control comprises cortical regions not only in the prefrontal cortex but also in the parietal and cingulate cortex, which together form a neural network of attention control. In addition, these regions are also richly innervated with dopaminergic projections. Therefore, it is possible that COMT gene polymorphism modulates the activation of the parietal and cingulated cortices during attention control as well.

To examine the effect of COMT gene polymorphism, we used meta-analysis approach to re-analyze results from seventeen imaging genetics studies on the effect of COMT gene polymorphism under attention control tasks. These studies consisted of a total number of 742 participants (208 Met/Met, 315 Val/Met, and 219 Val/Val). The coordinates of peak voxels reported in the studies were projected onto a brain template to visualize the distribution of the effect of COMT gene polymorphism. Then, the effect size of COMT gene polymorphism in each region was calculated with Comprehensive Meta-Analysis program (CMA). Finally, a power analysis was performed with G*power program.

The meta-analysis indicated that Val/Val homozygotes showed higher activation not only in the prefrontal cortex but also in regions such as anterior cingulate cortex (ACC) and posterior cingulate cortex (PCC) than Met/Met homozygotes. Besides, the effect sizes of COMT gene polymorphism in these regions were above 0.8 (Cohen's d).

In sum, the meta-analysis provides evidence that COMT gene polymorphism modulates activation in multiple cortical regions of the attention control network, suggesting that individual differences in attention control partly originate from the modulation of COMT gene polymorphism on the attention control network, not just the prefrontal cortex. Thus, our study provides clues for future COMT imaging genetics researches on attention control.

Key words COMT gene; attention control; individual difference; imaging genetics; meta-analysis