

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*

王美萍¹ 张文新^{1,2}

(¹ 山东师范大学心理学院, 济南 250014) (² 北京师范大学发展心理研究所, 北京 100875)

摘要 运用问卷法与 DNA 分型技术, 以 153 名高和低攻击组初中生为被试, 考察 COMT 基因 rs6267 多态性与攻击行为的关系, 重点探讨性别与负性生活事件的调节作用。结果表明: rs6267 多态性与男青少年攻击行为的发生显著关联, T 等位基因显著降低了男青少年攻击行为发生的概率, 但该位点与女青少年的攻击行为无关; rs6267 多态性与负性生活事件存在交互作用的趋势, 在那些经历高水平负性生活事件的青少年中, GG 型基因携带者发生攻击行为的概率高于 T 等位基因携带者。

关键词 COMT 基因; rs6267 多态性; 攻击行为; 调节作用

分类号 B845; B844

1 问题提出

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)。近年来, 随着分子遗传学研究技术的发展, 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。文献分析发现, 导致差异的重要原因包括不同研究所测查样本的性别比例不同, 以及多数研究忽视了环境因素对 COMT 基因与攻击行为关系的调节作用。本研究旨在考察 COMT 基因多态性与青少年攻击行为的关系, 以及性别与环境因素在其中

的调节作用。

1.1 COMT 基因

COMT 基因, 英文全称是 “catechol-O-methyltransferase”, 中文名称为 “儿茶酚胺氧位甲基转移酶” 基因。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 个开放性阅读框, 即 663bp 和 813bp。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(COMT)。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 基因能够使 COMT 失去活性, 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。

收稿日期: 2010-04-01

* 国家自然科学基金(项目号 30970905)、教育部人文社科重点研究基地 2008 年度重大项目(08JJDXXLX270)、全国教育科学 “十一五” 规划教育部青年专项课题 “亲子关系与青少年的社会适应: 行为遗传学的分析” (项目号 EBA080300)、山东省泰山学者设岗学科、“十一五” 强化建设重点学科(发展与教育心理学)建设经费资助项目。

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

1.2 COMT 基因多态性与攻击行为的关系

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。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。目前,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。

既有关于 COMT 基因多态性与攻击行为关系的研究主要采用 Val158Met(rs4680)作为遗传标记,而关于其他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,在 COMT 基因外显子 4 区还存在 rs6267 位点,又称 Ala22/72Ser 多态性。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,存在第二个功能高活性丙氨酸(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)。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。

目前有关 COMT 基因多态性与攻击行为关系的研究主要来源于临床医学、精神病理学和药理学领域,所以其被试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系。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。

1.3 性别与环境因素的调节作用

迄今以人类为被试的研究中,有关 COMT 基因多态性与攻击行为关联的研究发现尚存在分歧。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 名正常对照组个体为被试,考察 COMT 158 密码子基因型与攻击的联系,结果发现, COMT 158 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,女性群体中未发现二者的显著关联。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。文献分析发现,研究样本中性别比例的不同可能是导致现有研究结果存在分歧的原因之一。

根据遗传作用于个体发展的“可能性-现实性模型”(Lerner, 2002)和“素质-压力模型”(Phelps, Belsky & Crnic, 1998),遗传基因对青少年攻击行为的影响受环境因素的调节。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,早期受虐待的生活经历与单胺氧化酶(MAOA)基因对儿童的反社会行为具有交互作用,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。该研究证明了遗传基因与环境因素在个体发展中的交互作用,然而,目前尚未见到关于 COMT 基因与环境因素对个体攻击行为发展交互作用的研究。负性生活事件是反映个体成长的环境经历的重要指标之一,有研究表明压力性生活经历与 5-HTT 基因多态性对青年个体的抑郁存在显著交互作用(Caspi, Sugden, Moffit, Taylor, Craig, Harrington et al., 2003)。本研究拟以正常群体青少年为被试,以 rs6267 多态性为遗传指标,负性生活事件为环境指标,考察 COMT

基因多态性与攻击行为的关系, 并重点探讨性别与环境因素的调节作用。

2 研究方法

2.1 样本

样本来自山东省济南市 4 所中学的初一至初三年级学生, 共 153 名(筛选过程见研究程序)。其中高攻击组 65 人, 低攻击组 88 人, 男生 81 人, 女生 72 人, 男女被试在高攻击组和低攻击组的分布无显著差异($\chi^2 = 1.39, df = 1, p > 0.10$)。初一 72 人, 初二 42 人, 初三 39 人, 被试平均年龄为 13.54 岁($SD = 0.99$), 不同年级被试在高低攻击组的分布存在显著差异($\chi^2 = 8.04, df = 2, p < 0.05$)。被试主要来自双亲家庭(99%), 其父母的文化程度主要为中等教育学历(包括初中和高中, 比例分别为 57.90% 和 58.10%)。

2.2 研究工具、仪器与材料

2.2.1 青少年攻击行为量表 采用 Achenbach 青少年行为自评量表(YSR, 1991a)中攻击行为分量表, 共 17 个项目(例如, “毁坏别人的东西”, “对别人的身体进行攻击”)。采用 3 点量表评分, 得分越高, 表明攻击行为越高。量表同质性信度为 0.82。

2.2.2 青少年生活事件量表 由 25 个可能给青少年带来心理反应的负性生活事件构成(刘贤臣, 1987)。针对每个事件要求被试回答在过去的 12 个月内是否发生, 若发生过则进一步采用 5 点量表判断事件发生时的影响程度, “1”表示“没有影响”, “5”表示“极重度影响”。累积各事件评分。得分越高, 表示负性生活事件影响越高。量表同质性信度为 0.91。

2.2.3 唾液采集工具 采用便携式唾液样本采集盒, 内置一根试管、1 个漏斗、一个试剂盒和一个包装盒。

2.2.4 DNA 提取、分型仪器与试剂

(1) 主要仪器 离心机(Eppendorf 公司)、D-37520 台式离心机(Thermo 公司)、PCR 仪(GeneAmp PCR System 9700, Applied Biosystems 公司)、MassArray™ Nanodispenser (SAMSUNG 公司)、MassARRAY compact System (SEQUENOM 公司)、G384+10 Spectrochip™ (SEQUENOM 公司)、移液枪(Eppendorf 公司)。

(2) 主要试剂 HotStarTaq DNA Polymerase (1000 U) (包括 4×250 units HotStarTaq DNA Polymerase、10×PCR Buffer、25 mM MgCl₂, Qiagen

公司)、iPLEX™ Reagent Kit(包括 10×SAP Buffer、1 U/μL SAP enzyme、10×iPlex Buffer、iPlex Termination mix、iPlex enzyme, SEQUENOM 公司)、Clean Resin (SEQUENOM 公司)、dNTP Mixture (TaKaRa 公司)。

2.3 研究程序

2.3.1 总研究程序 第一步, 以学校为单位, 选取山东省济南市的 4 所中学的初一至初三的青少年作为调查对象, 并向所调查青少年及其监护人发放参与本项目研究的同意信。

第二步, 在取得青少年及其监护人同意的前提下, 以班级为单位, 采用问卷法, 进行攻击行为量表调查, 共获得有效被试 715 名。

第三步, 根据攻击行为得分筛选出两端各 10% 的被试构成攻击行为高分组和低分组(若第 10 个或第 90 个百分位处有多个相同得分的被试, 就一并选中), 并请班主任老师根据经验对被试的分组进行评定, 剔除分组结果与老师评定不一致的被试, 最终共筛选出 153 人(高攻击组 65 人, 低攻击组 88 人)。

第四步, 在与各学校领导、班主任老师协商好的时间段内, 以班级为单位组织学生, 由经过严格培训的专业人员和研究生采集 153 名被试的唾液样品, 采样前请班主任老师通知每一位被试采样前 30min 勿进食、吸烟、饮酒、饮水或嚼口香糖。

第五步, 由上海邃志生物科技有限公司专业人员进行 DNA 的提取、纯化与分型。

2.3.2 唾液样品采集程序 以班级为单位采集唾液, 班内所有被试同步进行, 时间约为 30~45min。采集程序共分为 6 个环节: 第一, 主试讲解采集方法与程序; 第二, 给被试发放采样盒; 第三, 被试自行采集唾液; 第四, 主试验收样品(若不合格需重新采集); 第五, 主试给样品编号; 第六, 检查回收样品数量。

2.3.3 SNP 分型程序

SNP 分型是由上海邃志生物科技有限公司利用美国 Sequenom 公司的 MassARRAY 系统完成, 该系统是基于基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱技术(MALDI-TOF)。所有需要分型的 DNA 样本都稀释到 5 ng/μL, 取 1μL DNA 样本, 将其与 0.95μL 水、0.625μL PCR 缓冲液(含 15 mM MgCl₂)、1μL 的 2.5mM dNTP、0.325μL 的 25 mM MgCl₂、1μL PCR 引物使用液以及 0.1μL HotStar Taq 酶

(Qiagen)混合在一起。COMT 基因引物为 F: ACGTTGGATGTAGGTGTCAATGGCCTCCAG, R: ACGTTGGATGTCATGGGTGACACCAAGGAG。PCR 反应条件: 94°C 15 分钟; 94°C 20 秒, 56°C 30 秒, 72°C 1 分钟, 共 45 个循环; 最终 72°C 3 分钟。PCR 扩增后, 剩余的 dNTP 将被去磷酸消化掉, 反应体系包括 1.53μL 水、0.17μL SAP 缓冲液、0.3 单位碱性磷酸酶(Sequenom)。该反应在 37°C 进行 40 分钟, 然后 85°C 5 分钟使酶失活。碱性磷酸酶处理后, 针对 SNP 的单碱基延伸引物在下列反应体系中进行: 0.755μL 水、0.2μL 10×iPLEX 缓冲液、0.2μL 终止混合物、0.041μL iPLEX 酶(Sequenom), 0.804μL 10 uM 的延伸引物。单碱基延伸反应在下列条件下进行: 94°C 30 秒; 94°C 5 秒, 52°C 5 秒, 80°C 5 秒 5 个循环, 共 40 个循环; 最后 72°C 3 分钟。在终止反应物中加入 6mg 阳离子交换树脂(Sequenom)脱盐, 混合后加入 25μL 水悬浮。使用 MassARRAY Nanodispenser (Sequenom) 将最终的分型产物点样到一块 384 孔的 spectroCHIP (Sequenom)上, 并用基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱进行分析。最终结果由 MassARRAY RT 软件系统(版本号 3.0.0.4)实时读取, 并由 MassARRAY Typer 软件系统(版本号 3.4)完成基因分型分析。

2.4 数据处理与分析

应用 SPSS 17.0 进行数据处理与分析。Hardy-Weinberg 平衡的吻合度检验采用 SHEsis 软件。

3 研究结果

3.1 Hardy-Weinberg 平衡的吻合度检验

采用 SHEsis 软件分别对高攻击行为组和低攻击行为组 COMT 基因 rs6267 位点进行 Hardy-Weinberg 遗传平衡吻合度检验。结果显示, 该位点基因型(GG、GT 和 TT)的观察值与期望值吻合良好,

符合 Hardy-Weinberg 平衡定律(高攻击组: $\chi^2 = 1.43$, $df = 1$, $p > 0.10$; 低攻击组: $\chi^2 = 1.03$, $df = 1$, $p > 0.10$)。被试的基因型分布与性别($\chi^2 = 0.07$, $df = 1$, $p > 0.10$)和负性生活事件($\chi^2 = 0.33$, $df = 1$, $p > 0.10$)均无显著相关。

3.2 rs6267 多态性与攻击行为的列联表分析

2×2 的列联表分析结果显示, COMT 基因 rs6267 多态性与攻击行为相关不显著($\chi^2 = 0.99$, $df = 1$, $p > 0.05$); 但按照性别分层分析后的结果表明, 女青少年群体中, rs6267 多态性与攻击行为无显著相关($\chi^2 = 0.75$, $df = 1$, $p > 0.05$), 男青少年群体中, 二者相关显著($\chi^2 = 4.69$, $df = 1$, $p < 0.05$); 按照负性生活事件分层分析后的结果显示, 当负性生活事件水平较低时, rs6267 多态性与攻击行为无显著相关($\chi^2 = 0.09$, $df = 1$, $p > 0.05$), 当负性生活事件水平较高时, 二者显著关联($\chi^2 = 4.23$, $df = 1$, $p < 0.05$)。

3.3 攻击行为对性别与 rs6267 多态性的逻辑回归分析

为进一步探测青少年性别、rs6267 多态性以及性别与 rs6267 多态性的交互作用对攻击行为发生概率的预测程度, 以攻击行为为因变量, 性别与 rs6267 多态性为预测变量, 年级为控制变量, 运用 Backward LR 法进行 logistic 回归分析, 结果显示, 模型成立($\chi^2 = 14.95$, $p < 0.01$), 模型总预测正确率为 65.4%, 攻击行为发生概率的回归模型的确定性系数为 Nagelkerke $R^2 = 0.13$ 。rs6267 多态性对攻击行为存在显著主效应($\beta = -1.96$, $Wald = 6.00$, $p < 0.05$, $OR = 0.02$, 95% CI : 0.00~0.45), 且与性别对攻击行为存在显著交互作用($\beta = 2.43$, $Wald = 5.66$, $p < 0.05$, $OR = 11.34$, 95% CI : 1.53~83.91)。交互作用的进一步分析表明, rs6267 多态性仅与男青少年的攻击行为存在显著关联, T 等位基因可以显著降低男生具有高攻击行为的可能性, 是男青少年发展的保护性因素(见表 1)。

表 1 rs6267 多态性与性别对青少年攻击行为交互作用的分层逻辑回归分析结果

变量	β	Wald	df	p	OR	95%CI	
						下限	上限
男	-1.51	4.42	1	0.04	0.22	0.05	0.90
女	0.94	1.67	1	0.20	2.57	0.62	10.73

注: 由于 TT 基因型只有 1 个, 所以将 GT 型和 TT 型合并为一类, 并赋值 GG=0, GTTT=1。

3.4 攻击行为对 rs6267 多态性与负性生活事件的逻辑回归分析

以攻击行为为因变量, 年级与性别为控制变量, 负性生活事件(标准化后以平均分为标准, 将

负性生活事件分为高、低两组)与 rs6267 多态性为预测变量, 运用 Backward LR 法进行 logistic 回归分析, 结果显示, 模型成立($\chi^2 = 129.72$, $p < 0.001$), 模型总预测正确率为 92.2%, 攻击行为发

生概率的回归模型的确定性系数为 Nagelkerke $R^2 = 0.77$ 。

负性生活事件对攻击行为发生的概率具有显著预测作用($\beta = 5.29$, Wald = 54.38, $p < 0.01$, OR = 197.82, 95% CI: 48.52~806.49); rs6267 多态性主效应不显著($\beta = 0.00$, Wald = 0.00, $p > 0.05$, OR = 1.00,

95% CI: 0.01~162.35); rs6267 多态性与负性生活事件存在交互作用的趋势, 随着负性生活事件的增加, GG 型基因携带者发生高攻击行为的可能性高于 T 等位基因携带者(见图 1), 但未达到显著性水平($\beta = -0.70$, Wald = 1.99, $p > 0.05$, OR = 0.50, 95% CI: 0.19~1.31)。

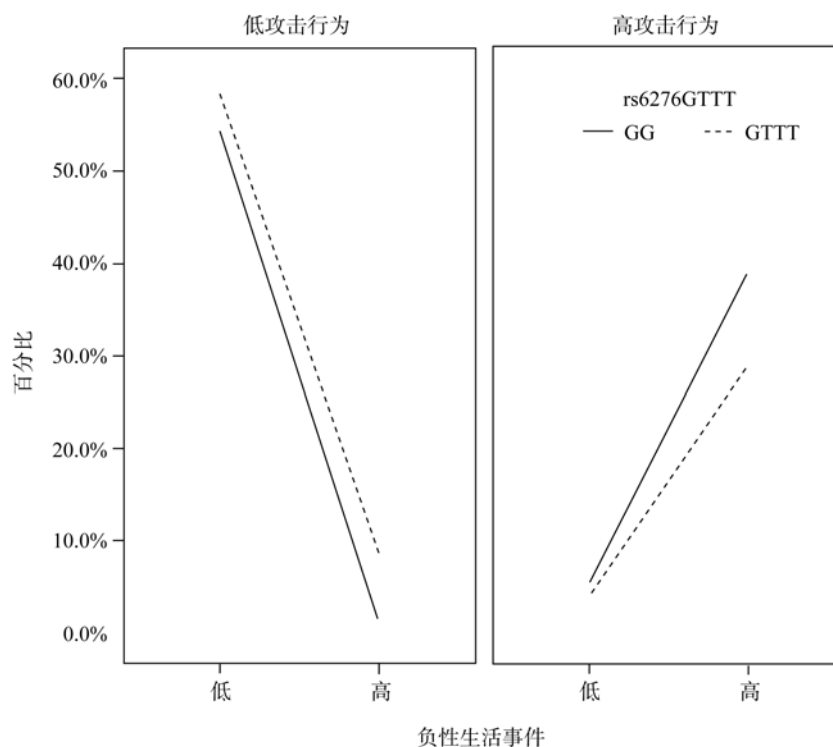


图 1 rs6267 多态性与负性生活事件对青少年攻击行为的交互作用

4 讨论

与预期相一致的是, 本研究发现 COMT 基因 rs6267 多态性与青少年攻击行为的关系受性别的显著调节, 环境因素与 rs6267 多态性对青少年攻击行为也具有交互作用的趋势, 而既往研究表明, 精神分裂症也与 rs6267 多态性显著关联(Lee et al., 2005), 由此可以推断 COMT 基因的功能不仅限于 Val158Met 位点(rs4680), rs6267 位点多态性同样与个体发展密切相关。此外, 本研究结果显示, 在考察 COMT 基因 rs6267 多态性与青少年攻击行为关系时, 是否将性别与环境因素考虑在内是导致 rs6267 多态性主效应存在分歧的原因, 这表明了考察性别与环境因素对 COMT 基因 rs6267 多态性与青少年攻击行为关系的调节作用的必要性。

4.1 性别因素对遗传效应的调节作用

性别因素对 COMT 基因与攻击行为的关系起调节作用, 具体表现为男青少年的攻击行为与

rs6267 多态性显著相关, T 等位基因可以显著降低男青少年发生高攻击行为的可能性, 是男青少年发展的保护性因素, 女青少年的攻击行为则与 rs6267 多态性无关, 即 rs6267 多态性对攻击行为的影响仅限于男青少年群体中。这与以往关于 COMT 基因与精神分裂症或情感性精神障碍患者等非正常群体被试攻击行为关系的某些研究发现相一致(Jones, Zammit, Norton, Hamshire, Jones, Milham, et al., 2001; 姜红燕, 许秀峰, 赵旭东, 程宇琪, 刘华, 杨建中, 2005)。这表明性别对 COMT 基因多态性与正常群体青少年的攻击行为的关系也具有调节作用, 即有关于 COMT 基因与攻击行为关系的研究结论可以推广到正常青少年群体中。

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表现出反社会行为的倾向。心理社会环境因素在其中的作用是影响基因的表达。迪恩·海默也认为(2006),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 等人研究发现(2006), COMT 基因与个体的认知稳定性相关,与 HH 纯合型基因携带者相比, COMT L 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。Montag 等研究表明(2008),当呈现不愉快图片时, COMT 基因型对个体的情感性惊跳反射(affective startle reflex modulation)具有调节作用,其中 Met/Met 基因型携带者的反应强度高于 Val 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。COMT 是多巴胺的主要代谢酶, COMT 基因多态性会影响 COMT 表达的活性,使大脑局部特别是前额皮质区域多巴胺代谢发生异常导致多巴胺含量改变,从而影响个体对外界厌恶刺激的注意转移灵活性、情绪加工倾向和认知灵活性,改变了个体对环境刺激做出攻击性反应的阈限。

不同文化背景中的研究表明,男性攻击行为显著高于女性。美国官方数据显示,男性谋杀案的比率是女性的 10 倍,接受劳教或卷入刑事案件的比率是女性的 5 倍。新西兰一项对 1000 名被试长达 18 年(从 3 岁追踪到 21 岁)的纵向研究表明,男性从事反社会行为的概率是女性的 2.4 倍(Craig & Halton, 2009)。国内的追踪研究表明(张文新等, 2003),男孩的攻击行为总体上多于女孩,本研究数据也证实了这种现象。攻击行为的性别差异可能与遗传基因影响的性别差异有关。本研究显示,

COMT 基因 rs6267 多态性与攻击行为的关联受性别因素的调节,部分验证了这种可能,然而其内在的机理,即导致遗传效应存在性别差异的原因与作用机制是什么还需要更深入的探索和剖析。

4.2 环境因素对遗传效应的调节作用

以往有研究表明 MAOA 基因与环境对个体发展存在交互作用(Caspi, et al., 2002; Caspi, et al., 2003),本研究中对 COMT 基因多态性的分析只发现了遗传与环境在个体发展中的交互作用趋势,而并未达到显著性水平。对于这种现象有研究者曾这样评述:“尽管基因-环境对许多心理特质的交互作用看似是合理的,但是实验研究很难证明它的存在。试图揭示基因-环境对人格特征和认知能力的交互作用的研究都没有发现显著结果。而且(Caspi 等人的)基因-环境对反社会行为的交互作用没有在其他研究中得到重复验证……Wahlsten 指出要揭示交互作用的存在必须拥有较大的样本”(McGue & Bouchard, 1998)。Plomin 等也认为,与动物研究相比,要鉴别人类行为的基因-环境交互作用更加困难(Plomin, DeFries, McClearn & McGuffin, 2001/2007)。近期的一项研究表明(Weder, Yang, Healthier, Massey, Krystal, Gelernter, et al., 2009),当儿童的受虐水平极低或过高时, MAOA 基因对攻击行为无显著影响,而当儿童处于中等受虐水平时, MAOA 基因对攻击行为的效应才突显出来。据此,我们认为本研究未能揭示遗传基因与环境因素在青少年攻击行为发生中的显著交互作用,或许与本研究由于样本限制而对环境因素采用了二分法有关。这种对环境因素采用二分的方法,有可能人为遮蔽了本来存在的基因与环境交互作用,但限于样本容量的缘故,本研究无法对环境因素做更详细的划分,后续的研究中我们将扩大样本继续探索基因与环境在青少年社会适应中的交互作用。

值得一提的是,本研究结果显示负性生活事件对青少年攻击行为具有显著预测作用,负性生活事件水平越高,具有攻击行为的可能性越大,表明了遗传因素发挥效应的前提下,生活经历在青少年成长中仍然具有不可忽视的、独立的、重要影响,有些青少年的攻击行为并非源于遗传或遗传与环境的交互作用,而直接与其生活经历有关。

作为国内发展心理学领域的首项考察遗传基因与环境因素对攻击行为影响的研究,我们获得了一些有意义的发现。但本研究不可避免地也会存在

一些不足: (1) 样本容量有限, 所获得研究发现有待今后使用更大样本进行进一步的验证; (2) 没有考察其他基因对 COMT 基因的调节作用等。后续的研究中我们将着力弥补这些不足。

5 研究结论

COMT 基因多态性与正常群体青少年的攻击行为是否存在关联? 其关联是否受性别与环境因素的调节? 本研究对此进行了探索并发现, COMT 基因多态性对青少年攻击行为的影响仅限于男青少年群体, T 等位基因是男青少年发展的保护因素, COMT 基因多态性与负性生活事件对青少年的攻击行为存在交互作用的趋势, GG 型基因携带者更容易受负性生活事件的不良影响而发生高攻击行为, 但限于样本容量的缘故, 本研究结论需要后续研究的验证。

参 考 文 献

- Achenbach, T. M. (1991a). *Integrative Guide for the 1991 CBCL 14-18, YSR and TRF Profiles*. Burlington, VT: University of Vermont, Department of Psychiatry.
- Caspi, A., McClay, J., Moffitt, T. E., Mill, J., Martin, J., Craig, I. W., et al. (2002). Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*, 297, 851-854.
- Caspi A., Sugden K., Moffitt T. E., Taylor A., Craig I. W., Harrington H., et al. (2003). Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 301, 386-389.
- Craig, I. W., & Halton, K. E. (2009). Genetics of human aggressive behavior. *Human Genetics*, 126, 101-113.
- Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Bertolino, A., et al. (2003). The BDNF val66met polymorphism affects activity - dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*, 112, 257-269.
- Gogos, J. A., Morgan, M., Luine, V., Santha, M., Ogawa, S., Pfaff, D., et al. (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.
- Hamer, D. (2006). Review of the behavior genetics in the past 200 years. *Journal of Literature, History and Philosophy*, 3, 14-16.
- [迪恩·海默. (2006). 近二百年行为遗传学的回顾. *文史哲*, 3, 14-16.]
- Han, D. H., Kee, B. S., Min, K. J., Lee, Y. S., Na, C., Park, D. B., et al. (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., et al. (2009). Impact of interacting functional variants in COMT on regional gray matter volume in human brain. *Neuroimage*, 45, 44-51.
- Jiang, H. Y., Xu, X. F., Zhao, X. D., Cheng, Y. Q., Liu, H., Yang, J. Z. (2005). Association study between aggression behavior in schizophrenics and catechol-O-methyltransferase gene polymorphism. *Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases*, 31, 202-205.
- [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.]
- Jones, G., Zammit, S., Norton, N., Hamshire, M. L., Jones, S. J., et al. (2001). Aggressive behavior in patients with schizophrenia is associated with catechol-O-methyltransferase genotype. *The British Journal of Psychiatry*, 1179, 351-355.
- Kulikova, M.A., Maluchenko, N. V., Timofeeva, M. A., Shlepzova, V. A., Schegolkova, J. V., Sysoeva, O. V., et al. (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., et al. (2005). Association of Ala72Ser polymorphism with COMT enzyme activity and the risk of schizophrenia in Koreans. *Human Genetics*, 1116, 319-328.
- Lerner, R. M. (2002). *Concepts and Theories of Human Development* (3rd ed). London: Lawrence Erlbaum Associates.
- Liu, W. Y., Zhou, Y. F., Gao, H., & Wu, H. A. (2008). Association study of COMT gene polymorphism and schizophrenia with aggressive behaviors. *Medical Journal of Chinese People's Health*, 20, 1105-1107.
- [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. *中国民康医学*, 20, 1105-1107.]
- Lotta, T., Vidgren, J., Tilgmann, C., Ulmanen, I., Melen, K., Julkunen, I., et al. (1995). Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol- O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermostable variant of the enzyme. *Biochemistry*, 34, 4202-4210.
- McGue, M., & Bouchard, T. J. Jr. (1998). Genetic and environmental influences on human behavioral differences. *Annual Review of Neuroscience*, 21, 1-24.
- Miles, D. R., & Carey, G. (1997). Genetic and environmental architecture of human aggression. *Journal of Personality and Social Psychology*, 72, 207-217.
- Montag, C., Buckholtz, J. W., Hartmann, P., Merz, M., Burk, C., Hennig, J., et al. (2008). COMT genetic variation affects fear processing: psychophysiological evidence. *Behavioral Neuroscience*, 122, 901-909.
- Mouse Genome Sequencing Consortium. (2002). Initial sequencing and comparative analysis of the mouse genome. *Nature*, 420, 520-562.
- Phelps, J. L., Belsky, J., & Crnic, K. (1998). Earned security, daily stress, and parenting: a comparison of five alternative models. *Development and Psychopathology*, 10, 21-38.
- Plomin, R., DeFries, J. C., McClearn, G. E. and McGuffin, P. (2001). *Behavioral Genetics* (Wen, N., Wang, X. H., Yang, Y. P., & Liu, X. L. Trans). Shanghai, China: Huadong

- Normal University Press. (Original work published 2001).
- [Plomin, R., DeFries, J. C., McClearn, G. E., & McGuffin, P. (2001). *行为遗传学*. (温暖, 王小惠, 杨彦平, 刘晓陵译). 上海: 华东师范大学出版社.]
- Volavka, J. (2002). *Neurobiology of violence* (2th ed). American Psychiatric Publishing, Inc. Washington, DC.
- Wang, Y. (2009). *The interaction among the multiple dopamine related genes in schizophrenia*. The Doctoral Dissertation. Peking Union Medical College.
- [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.]
- Weder, N., Yang, B., Healther, D-P., Massey, J., Krystal, J., Gelernter, J., et al. (2009). MAOA genotype, maltreatment, and aggressive Behavior: The changing impact of genotype at varying levels of trauma. *Biological Psychiatry*, 65, 417–424.
- Zhang, W. X., Ji, L. Q., Gong, X. L., Zhang, Q., Wang, Y. W. (2003). A longitudinal study of the development of 3 – to – 4-year-old childrens' aggressive behavior. *Psychological Science*, 26, 49–52.
- [张文新, 纪林芹, 宫秀丽, 张茜, 王益文, 陈欣银. (2003). 3-4 岁儿童攻击行为发展的追踪研究, *心理科学*, 26, 49–52.]

Association Between Aggressive Behavior and Rs6267 Functional Polymorphism in the COMT Gene: the Moderating Effect of Gender and Negative Life Events

WANG Mei-Ping¹; ZHANG Wen-Xin^{1,2}

(¹ School of Psychology, Shandong Normal University, Jinan 250014, China)

(² Institute of Developmental Psychology, Beijing Normal University,, Beijing 100875, 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 reached the molecular level in recent years. A number of recent studies have identified the COMT (Catechol-O-methyltransferase) gene, which is located on q11.2, as one of the candidate genes related to aggressive behavior. Catechol-O-methyltransferase (COMT) is one of the enzymes that degrade catecholamine neurotransmitters including dopamine. Recent research has discovered a new functional single nucleotide polymorphism (SNP) rs6267 in the COMT gene, but its possible association with aggressive behavior remains to be examined. Meanwhile, although animal studies have consistently observed an increased level of aggressive behavior among COMT knockout mice, research findings on human subjects have not been always consistent and even contradictory in some cases. It is assumed that the inconsistencies reported in previous studies may be due to the variance of gender ratios and also the individual differences in life experiences of the samples in previous studies. In addition, most of the previously reported findings were obtained on subjects who were patients with schizophrenia, bipolar I disorder or ADHD. The present study aimed to extend the previous research by examining the association between rs6267 polymorphism and aggressive behavior among healthy adolescents, with particular focus on the moderating effect of gender and negative life events on the association.

The subjects of this study were 153 grade 7-9 adolescents (male = 81, female = 72) of high aggressive behavior group (n= 65) and lower aggressive behavior group (n= 88). The subjects status of aggressive behavior were identified via adolescent's self-rating on the aggressive behavior questionnaire (Achenbach, 1991a; $\alpha = 0.82$) and validated via teacher assessment. DNA was extracted from saliva and genotype at rs6267 was performed for each participant in real time with MassARRAY RT software version 3.0.0.4 and analyzed using

the MassARRAY Typer software version 3.4 (Sequenom). Data analysis was performed using the Statistical Package for Social Sciences 17.0 (SPSS 17.0), and a series of logistic regression analyses were conducted to aggressive behavior distributions.

Two major findings were obtained from this study: (1) rs6267 polymorphism was significantly associated with the risk of aggressive behavior, but this association was observed only among males, with male adolescents with T allele possessing a decreased risk of aggressive behavior; while such an association was not observed among females. (2) There existed a marginal moderating effect of negative life events on the association between rs6267 polymorphism and aggressive behavior. Compared with adolescents carrying T allele, adolescents carrying GG genotype had an increased risk of aggressive behavior, but this difference only existed among adolescents who reported high level of negative life events.

The present study lends further support for the theory that catecholamines may play an important role in adolescent aggressive behavior, and thereby contributes to COMT gene-aggression literature by elaborating the moderating effect of gender and negative life events among healthy adolescents.

Key words COMT gene; rs6267 polymorphism; aggressive behavior; moderating effect