

· 论著 ·

单胺氧化酶 A rs1137070 基因多态性与儿童期受虐在维吾尔族双相障碍患者冲动攻击行为中的交互作用

赵宗峰 邹韶红 佟钙玉 张义

830001 乌鲁木齐, 新疆维吾尔自治区人民医院科研教育中心(赵宗峰), 临床心理科(邹韶红、佟钙玉、张义)

通信作者: 邹韶红, Email: zoushaohong@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.06.001

【摘要】目的 探讨单胺氧化酶 A(MAOA) rs1137070 基因多态性与儿童期受虐的交互作用对新疆维吾尔族双相障碍患者冲动攻击行为的影响。**方法** 通过问卷调查获取环境暴露资料, 采用聚合酶链式反应(PCR)产物直接测序的方法检测 184 例双相障碍施暴者和 326 例双相障碍无施暴者 MAOA 基因 rs1137070 位点的多态性。筛选出新疆维吾尔族双相障碍患者冲动攻击行为发生的危险因素。根据交互作用指标判断 rs1137070 与儿童期受虐的交互作用。**结果** 新疆维吾尔族男性双相障碍患者施暴组与无施暴组 rs1137070 等位基因频率差异有统计学意义($\chi^2=11.499, P=0.001$), 新疆维吾尔族女性双相障碍患者施暴组与无施暴组 rs1137070 基因型($\chi^2=14.677, P=0.001$)及等位基因($\chi^2=17.753, P<0.001$)频率差异有统计学意义。儿童期受虐是新疆维吾尔族双相障碍患者冲动攻击行为的危险因素($\chi^2=9.770, P=0.002$)。儿童期受虐与 rs1137070 基因多态性存在正交互作用, 两者的超额相对危险度、交互作用归因比、交互作用指数分别为 1.18、0.146 和 1.20。**结论** 新疆维吾尔族双相障碍患者冲动攻击行为的发生是儿童期受虐因素及遗传危险因素共同作用的结果。

【关键词】 双相情感障碍; 冲动攻击行为; 单胺氧化酶 A; 儿童期受虐; 交互作用

基金项目: 国家自然科学基金项目(31360239)

Interaction between monoamine oxidase A rs1137070 gene polymorphism and childhood abuse in impulsive aggressive behavior in Uygur bipolar disorder patients Zhao Zongfeng, Zou Shaohong, Tong Gaiyu, Zhang Yi

Research and Education Center, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, China(Zhao ZF); Clinical Psychology Department, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, China(Zou SH, Tong GY, Zhang Y)

Corresponding author: Zou Shaohong, Email: zoushaohong@126.com

【Abstract】Objective To investigate the effects of interaction between monoamine oxidase A rs1137070 gene polymorphism and childhood abuse on impulsive aggressive behavior in Uygur bipolar disorder patients. **Methods** The data of environmental exposures were collected with questionnaires. The polymerase chain reaction (PCR) product direct sequencing was used to detect the polymorphism of the MAOA gene rs1137070 loci in 184 bipolar disorder with violent patients and 326 bipolar disorder without violent patients. The risk factors of impulsive aggression in Uygur bipolar disorder patients in Xinjiang were screened. The interaction between rs1137070 and childhood abuse was identified by interaction indicators. **Results** The frequency of rs1137070 allele in Xinjiang Uighur male of two groups group was statistically significant ($\chi^2=11.499, P=0.001$). The frequency difference of rs1137070 genotype ($\chi^2=14.677, P=0.001$) and allele ($\chi^2=17.753, P<0.001$) in the Uygur women of two groups was statistically significant. Childhood abuse was a risk factor for impulsive aggression in Uygur bipolar disorder in Xinjiang ($\chi^2=9.770, P=0.002$). There was a positive interaction between childhood abuse and rs1137070 gene polymorphism. RERI, AP and S were 1.18, 0.146 and 1.20 respectively. **Conclusions** The occurrence of impulsive aggressive behavior in Xinjiang Uygur bipolar disorder patients is the result of the combination of childhood abuse and genetic risk factors.

【Key words】 Bipolar disorder; Impulsively behavior; Monoamine oxidase A (MAOA); Childhood maltreatment; Interaction effects

Fund program: National Natural Science Foundation of China (31360239)

双相障碍是精神科的常见病、多发病,是一种严重的、易复发的、带有循环性质的终生性疾病。有冲动攻击行为双相障碍患者易出现暴力行为、自杀、个人自伤或犯罪行为等。遗传因素对冲动攻击行为有独立的作用,但更重要的是遗传因素与环境因素在冲动攻击行为的发生发展上存在相互作用^[1],外在的不良环境可以促使携带易感基因的个体发生特定行为^[2]。以往对冲动攻击行为的研究多数仅单独涉及遗传或环境因素,因此,研究结果难以得到一致的结论。本研究综合考虑两者的共同作用,采用病例-对照研究方法探讨单胺氧化酶A(monoamine oxidase A, MAOA)基因rs1137070与儿童期受虐因素之间的交互作用与双相障碍患者冲动攻击行为的关系。

对象与方法

1. 研究对象: 选择2015年1月—2017年6月新疆维吾尔自治区人民医院临床心理科收治双相障碍患者,符合《精神障碍诊断与统计手册》第5版(DSM-5)双相障碍诊断标准,排除器质性疾病、精神活性物质所致的精神障碍。使用修订版外显攻击行为量表(Modified Overt Aggression Scales, MOAS)对攻击行为进行评估。共510例双相障碍患者纳入研究,按照有无冲动攻击行为,分为双相障碍施暴组(184例)和双相障碍无施暴组(326例)。患者均为维吾尔族。双相障碍施暴组年龄19~56岁,平均(37.81±17.73)岁,男92例,女92例。双相障碍无施暴组年龄18~57岁,平均(38.45±16.59)岁,男174例,女152例。两组性别和年龄比较,差异均无统计学意义。患者及家属对本研究知情同意。本研究通过院伦理委员会批准。

2. 方法: (1) 冲动攻击行为的调查和评估。设计冲动攻击行为调查评估表,其内容包括年龄、性别、民族等一般资料和MOAS评估。调查采用横断面调查,由1名精神科主治医师执行,在调查前进行了系统的方法学学习和训练。选择安静独立的房间进行调查评估活动,深入访谈涉及冲动攻击行为的敏感问题,通过询问家属对可疑信息予以确认。在使用MOAS对患者进行评估时,加权总分≥5分,并“体力攻击”项≥1分的患者判

为有冲动攻击行为;加权总分≤4分,且“体力攻击”项为0分的患者判为无冲动攻击行为。(2) 基因组DNA的提取: 问卷调查后,于次日晨采集空腹外周静脉血3~4 ml,放置于5 ml的EDTANa2抗凝管中,-80℃冰箱储存。用TIANGEN血液基因组DNA提取试剂盒提取样本DNA。(3) 特定片段的PCR扩增。PCR引物序列由北京鼎国生物技术工程有限责任公司合成,rs1137070上游引物为5'-CATTCTCTGCCCCTCACTC-3',下游引物为5'-ATGGAGACCCCTGGATAGT-3'。PCR反应总体积为30 μl,反应液为: PCR mix 15 μl,上下游引物1 μl(10 μmol/μl),模板DNA 1 μl,加ddH₂O至30 μl,在Bio-Rad C-1000 PCR扩增仪上扩增。反应程序:95℃预变性5 min,进入循环,95℃变性30 s,58℃退火45 min,72℃延伸30 s,共35个循环;72℃延伸5 min,4℃保存。反应结束后取5 μl扩增产物于1×TAE缓冲液中用1%琼脂糖凝胶电泳20 min(恒压150 V),电泳结果在凝胶成像系统下拍照并保存。(4) 测序分型。扩增产物由北京鼎国生物技术工程有限责任公司测序,结果返回后对相应位点分型并记录。

3. 统计学方法: 采用SPSS 17.0对数据进行统计分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。等位基因频率及Hardy-Weinberg平衡定律的吻合度检验采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$,双侧检验。由于MAOA基因位于X染色体,女性有2个等位基因,男性只有1个等位基因,因此,将女性样本进行Hardy-Weinberg平衡 χ^2 检验。在男性中等位基因与基因型频率合并分析。采用2×4叉生分析表进行基因与儿童期受虐因素之间的交互作用分析。基因及儿童期受虐危险因素为+,保护因素为-。定量分析交互作用的指标包括交互作用超额相对危险度(relative excess risk of interaction, RERI)、交互作用归因比(attributable proportion due to interaction, AP)及交互作用指数(synergy index, S)。

结 果

1. Hardy-Weinberg平衡检验: 见表1。两组女性

基因多态性观察值与期望值Hardy-Weinberg平衡吻合度良好($P > 0.05$)。

表1 MAOA rs1137070基因多态性Hardy-Weinberg平衡吻合度检验(女性)

指标	施暴组(n=92)			无施暴组(n=152)		
	TT	CT	CC	TT	CT	CC
观察值	15	20	57	45	51	56
期望值	22.6	26.8	42.6	37.4	44.2	70.4
χ^2 值	4.681			2.849		
P值	0.096			0.241		

2. 两组男性rs1137070等位基因频率比较: 见表2。新疆维吾尔族男性双相障碍患者施暴组与无施暴组rs1137070等位基因频率差异有统计学意义($P=0.001$), C等位基因可能为危险因素。

表2 双相障碍施暴组与无施暴组男性rs1137070位点等位基因频率比较(例, %)

组别	例数	等位基因	
		T	C
施暴组	92	41(44.6)	51(55.4)
无施暴组	174	115(66.1)	59(33.9)

注: $\chi^2=11.499, P=0.001$

3. 两组女性rs1137070基因型与等位基因频率比较: 见表3。新疆维吾尔族女性双相障碍患者施暴组与无施暴组rs1137070基因型($P=0.001$)与等位基因($P < 0.001$)频率差异均有统计学意义, C等位基因可能为危险因素。

4. 双相障碍施暴组与无施暴组基本特征分析: 见表4。施暴组和无施暴组年龄、性别、受教育程度、个人月收入、职业的分布比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 两组在有无儿童期受虐方面比较, 差异有统计学意义($P=0.002$)。

5. MAOA rs1137070基因多态性与儿童期受虐因素之间交互作用分析: 见表5。rs1137070 CC基因型为危险因素, TT与CT基因型为保护因素。有儿童期受虐为危险因素, 无儿童期受虐为保护因素。

以MAOA rs1137070的基因型和儿童期有无受虐各为两分类变量, 进行两者的交互作用分析, 当儿童期受虐因素单独存在时, 发病风险上升2.28倍, 当遗传易感因素单独存在时, 发病风险上升3.62倍。当两因素同时存在时, 发病风险上升7.08倍。rs1137070基因多态性是维吾尔族双相障碍患者冲动攻击行为的主要影响因素, 儿童期受虐因素为发病危险因素, MAOA rs1137070基因多态性与儿童期受虐因素之间存在正交互作用。

讨 论

MAOA作为单胺类递质的脱氨基代谢酶, 能够调节中枢神经系统单胺类递质的水平, 对个体的情绪、冲动、攻击、成瘾等起重要作用^[3]。目前国内未见双相障碍患者冲动攻击行为与MAOA rs1137070多态性的相关研究。茆正洪等^[4]对汉族男性反社会人格障碍患者的研究认为, MAOA rs1137070多态性与高冲动反社会人格障碍相关, C等位基因为危险因素。郭建雄等^[5]对精神分裂症患者攻击行为的研究也显示, MAOA rs1137070多态性与暴力攻击行为相关, C等位基因可能为危险因素。本研究显示, 新疆维吾尔族双相障碍患者冲动攻击行为与MAOA rs1137070多态性具有关联性, 这与以往的大部分相关研究结论一致。以往对酒依赖患者家庭暴力行为的研究也得到了相同的结果^[6]。刘华峰等^[7]对暴力犯罪人员的研究则并不完全一致, 其认为rs1137070位点单个基因多态性可能与暴力行为无关, 但其结果仍显示, 攻击组中CC基因型频率高于对照组。吴岩峰^[8]对反社会人格障碍患者的研究则显示, 该位点与反社会人格障碍不存在关联性, 与本研究结果并不一致。

目前国内对冲动攻击行为遗传易感性与环境因素相互作用的研究并不多见。2002年, Caspi等^[9]提出, MAOA基因多态性与儿童期受虐在暴力攻击行为中存在正交互作用, 儿童期受虐为暴力攻击行为的主要影响因素, MAOA rs1137070基因多态性是暴力攻击行为的发病危险因素, 但后期其他研究的结果则比较不一致^[10-13]。本研究显示, rs1137070

表3 双相障碍施暴组与无施暴组女性rs1137070基因型与等位基因频率比较(例, %)

组别	例数	等位基因				基因型				
		T	C	χ^2 值	P值	TT	CT	CC	χ^2 值	P值
施暴组	92	50(27.2)	134(72.8)	17.753	<0.001	15(16.3)	20(21.7)	57(62.0)	14.677	0.001
无施暴组	152	141(46.4)	163(53.6)			45(29.6)	51(33.6)	56(36.8)		

表4 双相障碍施暴组与无施暴组基本特征比较

因素	施暴组 (n=184)	无施暴组 (n=326)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	37.81 ± 17.73	38.45 ± 16.59	0.715	0.489
性别(例, %)				
男	92(50.0)	174(53.4)	0.537	0.464
女	92(50.0)	152(46.6)		
有无儿童期受虐(例, %)				
有	141(76.6)	206(63.2)	9.770	0.002
无	43(33.4)	120(36.8)		
受教育程度(例, %)				
小学及以下	82(44.6)	133(40.8)	2.558	0.278
中学/中专	53(28.8)	84(25.8)		
大专及以上	49(26.6)	109(34.4)		
个人月收入(例, %)				
≥ 4 500元	114(62.0)	185(56.7)	1.315	0.251
< 4 500元	70(38.0)	141(43.3)		
职业(例, %)				
工人	58(31.5)	115(35.3)	1.451	0.694
农民	36(19.6)	62(19.0)		
干部	44(23.9)	81(24.8)		
其他	46(25.0)	68(20.1)		

表5 MAOA rs1137070基因多态性与儿童期受虐因素的交互作用

基因型	受虐因素	施暴组	无施暴组	OR值	95%CI
-	-	10	70	1.00	-
-	+	66	141	3.28	1.588 ~ 6.760
+	-	33	50	4.62	2.080 ~ 10.232
+	+	75	65	8.08	3.840 ~ 16.949

注: *RERI*=1.18, *AP*=0.15, *S*=1.20

基因多态性与儿童期受虐因素之间存在正交互作用, MAOA rs1137070基因多态性是新疆维吾尔族双相障碍患者冲动攻击行为的主要影响因素, 儿童期受虐因素为发病危险因素, 这与Caspi的研究结果并不完全一致。David等^[14]对反社会行为的研究结果也认为, MAOA该位点基因多态性与儿童期受虐因素之间存在正交互作用, 认为遗传因素为反社会行为的主要影响因素, 与本研究结果一致, Prom-Wormley等^[15]、Reif等^[16]的研究结果也对此予以支持。相关研究结论并不完全相同的原因可能为样本来源、使用的评估标准及人群的异质性等。后期的研究应考虑增加样本量, 同时尝试探讨多个基因之间以及与多个环境因素的交互影响。另外, 环境压力会改变基因的表达^[17], 通过表观遗传学机制探讨环境、基因与暴力攻击行为的联系应引起进一步的重视。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 构思与试验设计、论文修订和审校为邹韶红, 研究实施及论文撰写为赵宗峰, 样本及量表、资料收集为佟钙玉, 数据整理为张义

参 考 文 献

[1] 芹那尔·波拉提江, 邹韶红. 有冲动攻击行为的双相情感障碍患者与基因甲基化的研究新进展[J]. 神经疾病与精神卫生, 2017, 17(6): 396-399. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.06.005.
QIN Na-er·Bo Latijiang, ZOU SH. Advances in bipolar disorder patients with aggression behavior and gene methylation[J]. Journal of Neuroscience and Mental Health, 2017, 17(6): 396-399.

[2] Verona E, Jonier TE, Johnson F, et al. Gender specific gene-environment interactions on laboratory assessed aggression [J]. Bio Psychol, 2006, 71(1): 33-41. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2005.02.001.

[3] 杨梅, 郝伟, 邹志美, 等. 5-HTR2A-1438A/G、COMT Val58Met、MAOA-LPR、5-HTTVNTR DATVNTR与男性海洛因依赖共患反社会性人格障碍的关联研究[J]. 中国药物依赖性杂志, 2010, 19(5): 349-363. DOI: 10.13936/j.cnki.cjdd1992.2010.05.014.
Yang M, Hao W, Wu ZM, et al. Association study of 5-HTR2A-1438A/G, COMT Val58Met, MAOA-LPR, DATVNTR and 5-HTTVNTR polymorphisms with cooccurrence hero independence and antisocial personality disorders in males[J]. Chin J Drug Depend, 2010, 19(5): 349-363.

[4] 菲正洪, 谭钊安, 柯晓燕, 等. 5-羟色胺转运体基因和单胺氧化酶A基因多态性与汉族男性反社会人格障碍患者的关联分析[J]. 中华精神科杂志, 2010, 43(4): 230-234. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2010.04.013.
Mao ZH, Tan ZA, Ke XY, et al. Association study of serotonin transporter and monoamine oxidase A genes polymorphisms with antisocial personality disorder in Han Chinese male[J]. Chin J Psychiatry, 2010, 43(4): 230-234.

[5] 郭建雄, 刘恩益, 林振强, 等. 精神分裂症患者攻击行为与色氨酸羟化酶、单胺氧化酶基因多态性的关联研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2009, 35(2): 84-87. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2009.02.006.
Guo JX, Liu EY, Lin ZQ, et al. A study on association between the polymorphisms of the tryptophan hydroxylase gene and the monoamineoxidase A gene and aggression in schizophrenia[J]. Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases, 2009, 35(2): 84-87.

[6] 赵宗峰, 邹韶红, 赵志强, 等. 新疆酒依赖共病双向情感障碍患者冲动攻击行为与单胺氧化酶A基因多态性关联分析[J]. 中华实用诊断与治疗, 2015, 29(10): 961-963. DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2015.10.009.
Zhao ZF, Zou SH, Zhao ZQ, et al. Association between polymorphism of MAOA gene and impulse attack behavior in Han and Uygur Alcohol dependence patients combined with bipolar disorder in Xinjiang[J]. Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy, 2015, 29(10): 961-963.

[7] 刘华峰, 刘丽丽, 于婷, 等. 单胺氧化酶A基因多态性与暴力行为的关联分析[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2009, 18(11): 1001-1003. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.

- 2009.11.014.
Liu HF, Liu LL, Yu T, et al. Analysis of association between violent behavior and the polymorphism of monoamine oxidase A [J]. Chin J Behav & Brain Sci, 2009, 18(11): 1001-1003.
- [8] 吴岩峰. 5-HT系统候选基因多态性、家庭环境因素及其交互作用与反社会人格障碍关联研究[D].南京:南京医科大学, 2011.
- [9] Caspi A, McClay J, Moffitt TE, et al. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children[J]. Science, 2002, 297(5582): 851-854. DOI: 10.1126/science.1072290.
- [10] Munafò MR, Flint J. Replication and heterogeneity in gene × environment interaction studies[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2009, 12(6): 727-729. DOI: 10.1017/S1461145709000479.
- [11] Huang YY, Cate SP, Battistuzzi C, et al. An association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter, impulsive traits and early abuse experiences [J]. Neuropsychopharmacology, 2014, 29(8): 1498-1505. DOI: 10.1038/sj.npp.1300455.
- [12] van der Vegt EJ, Oostra BA, Arias-Vasquez A, et al. High activity of monoamine oxidase A is associated with externalizing behaviour in maltreated and nonmaltreated adoptees [J]. Psychiatr Genet, 2009, 19(4): 209-211. DOI: 10.1097/YPG.0b013e32832a5084.
- [13] Fergusson DM, Horwood LJ, Miller AL, et al. Life stress, 5-HTTLPR and mental disorder: findings from a 30-year longitudinal study[J]. Br J Psychiatry, 2011, 198(2): 129-135. DOI: 10.1192/bjp.bp.110.085993.
- [14] David M, Fergusson, Joseph M, et al. MAOA, abuse exposure and antisocial behaviour: 30-year longitudinal study[J]. Br J Psychiatry, 2014, 198(6): 457-463. DOI: 10.1192/bjp.bp.110.086991.
- [15] Prom-Wormley EC, Eaves LJ, Foley DL, et al. Monoamine oxidase A and childhood adversity as risk factors for conduct disorder in females[J]. Psychol Med, 2009, 39(4): 579-590. DOI: 10.1017/S0033291708004170.
- [16] Reif A, Rosler M, Freitag CM, et al. Nature and nurture predispose to violent behavior: serotonergic genes and adverse childhood environment[J]. Neuropsychopharmacology, 2007, 16(11): S214-S214. DOI: 10.1038/sj.npp.1301359.
- [17] Alasaari JS, Lagus M, Ollila HM, et al. Environmental Stress Affects DNA Methylation of a CpG Rich Promoter Region of Serotonin Transporter Gene in a Nurse Cohort[J]. PLoS One, 2012, 7(9): e45813. DOI: 10.1371/journal.pone.0045813.

(收稿日期: 2018-04-12)

(本文编辑: 车艳)

· 消息 ·

《神经疾病与精神卫生》杂志2018年征稿通知

《神经疾病与精神卫生》杂志是神经、精神科学及精神卫生领域的学术性期刊(CN23-1479/R, ISSN1009-6574, 月刊)。为更好地服务神经科学、精神科学以及精神卫生领域的专家、作者和读者,构建理想的学术交流平台,配合本刊2018年的重点号刊发,特发出征稿通知,希望有关学科方向的医护工作者和学者能多给予支持。

解读本刊

中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)

征稿内容

1. 精神疾病的流行病学调查; 2. 社区精神病学; 3. 女性心理健康; 4. 中西医结合治疗精神疾病; 5. 老年精神病学; 6. 睡眠障碍; 7. 帕金森及运动障碍疾病; 8. 神经康复; 9. 神经介入及内镜治疗; 10. 神经退行性疾病的基础研究; 11. 颅脑创伤研究; 12. 脑小血管病。此外,以上所列方向相关的护理研究同为本刊重点征稿范围。

来稿要求

详见稿约。

相关事宜

(1) 来稿请注明为征稿稿件,并备注相对应的征稿方向及编号(如: 1. 精神疾病的流行病学调查); (2) 所有符合征稿方向的稿件均享受优先审稿、优先发表的权利。

联系方式

地址: 北京市宣武门外大街香炉营东巷2号院1-7-302 神经疾病与精神卫生杂志社 邮编: 100052
电话: 010-83191160 传真: 010-83191161 电子信箱: ndmh@ndmh.com