

强迫症候选基因的研究新进展

张焕 刘薇

150001 哈尔滨医科大学附属第一医院精神科

通信作者: 刘薇, Email: liuwei8672684@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.02.007

【摘要】 强迫症是一种难治性精神疾病,以无法控制的强迫思维和强迫行为为主要临床表现,其病因及发病机制目前尚未完全明确。大量的遗传学研究表明,强迫症具有家族遗传性。近几年来,强迫症候选基因的研究逐渐成为热点,主要包括5-羟色胺、多巴胺和谷氨酸递质系统的相关基因,其中5-羟色胺类基因,包括5-HT转运体蛋白基因、5-HT受体基因;儿茶酚胺类基因,包括儿茶酚胺氧位甲基转移酶基因、单胺氧化酶基因、多巴胺受体基因;谷氨酸类基因,包括谷氨酸转运体基因、谷氨酸受体基因、SAPAP3蛋白基因。现针对上述基因以及它们与强迫症关联的文献进行整理和综述,为临床诊断和治疗提供重要参考。

【关键词】 强迫症; 基因; 5-羟色胺; 多巴胺; 谷氨酸; 综述

基金项目: 黑龙江省自然科学基金项目(面上项目)(H2015063)

Research progress of genetics in obsessive-compulsive disorder Zhang Huan, Liu Wei

Psychiatry Department, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: Liu Wei, Email: liuwei8672684@163.com

【Abstract】 Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a difficult-to-treat mental disorder with uncontrollable compulsion and obsessive-compulsive behavior as the main clinical manifestations. Its etiology and pathogenesis are not yet fully understood. A large number of genetic studies have shown that OCD is hereditary. In recent years, research on candidate genes for OCD has gradually become a hot topic, mainly including genes related to the serotonin, dopamine and glutamate transmitter systems. Serotonin includes 5-HT transporter protein gene and 5-HT receptor gene; catecholamine gene includes catecholamine oxygen methyltransferase gene, monoamine oxidase gene and dopamine receptor gene; glutamic acid gene includes glutamate transporter gene, glutamate receptor gene and SAPAP3 protein gene. The above mentioned genes and their literature associated with OCD are collated and reviewed to provide important references for clinical diagnosis and treatment.

【Key words】 Obsessive-compulsive disorder; Genes; Serotonin; Dopamine; Glutamate; Review

Fund program: Natural Science Foundation Project of Heilongjiang Province (Surface Project)(H2015063)

-
- [17] Sewell RA, Perry EB, Karper LP, et al. Clinical significance of neurological soft signs in schizophrenia: factor analysis of the Neurological Evaluation Scale[J]. Schizophr Res, 2010, 124(1/3): 1-12. DOI: 10.1016/j.schres.2010.08.036.
- [18] 冯映映, 胡晓华, 田艳, 等. 缓解期精神分裂症患者及其一级非患病亲属神经系统软体征比较研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2017, 43(2): 85-88. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2017.02.005.
- Feng YY, Hu XH, Tian Y, et al. Comparative study of neurological soft signs in remittent schizophrenia and non-psychotic first-degree relatives [J]. Chin J Nerv Ment Dis, 2017, 43(2): 85-88.
- [19] Tundo A, Necci R. Cognitive-behavioural therapy for obsessive-compulsive disorder co-occurring with psychosis: Systematic review of evidence[J]. World J Psychiatry, 2016, 6(4): 449-455. DOI: 10.5498/wjp.v6.i4.449.
- [20] 关靖, 苗国栋. 强迫症患者神经系统软体征的行为学特征[J]. 广东医学, 2015, 36(11): 1703-1706. DOI: 10.13820/j.cnki.gdyx.2015.11.021.
- [21] 冯映映, 胡晓华. 精神分裂症神经系统软体征与认知功能相关性研究进展[J]. 神经疾病与精神卫生, 2013, 13(5): 517-519. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2013.05.025.
- Feng YY, Hu XH. Research advances on the correlation between neurological soft signs and cognitive function in schizophrenia[J]. Journal of Neuroscience and Mental Health, 2013, 13(5): 517-519.
- [22] Chan RC, Gottesman II. Neurological soft signs as candidate endophenotypes for schizophrenia: a shooting star or a Northern star?[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2008, 32(5): 957-971. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2008.01.005.

(收稿日期: 2017-11-06)

(本文编辑: 赵静姝)

强迫症是以强迫症状为主要临床相的精神疾病,患者意识中的自我强迫和反强迫同时并存,两者的尖锐冲突使患者痛苦和焦虑^[1]。世界卫生组织表明强迫症是世界致残疾病前十位之一,其终身患病率估计为 2%~3%^[2],极大地影响患者的生活质量。目前关于强迫症确切的发病机制仍然比较模糊。然而,大量的遗传学研究表明,遗传因素可能在强迫症发病机制中发挥着重要的作用^[3]。近年来,强迫症候选基因研究主要包括 5-羟色胺(5-HT)、儿茶酚胺(CA)、多巴胺、谷氨酸系统的基因,本文基于国内外现有文献,对强迫症相关基因研究进展进行综述,并做出初步探讨。

一、强迫症与 5-HT 类基因的关联

1. 5-HT 转运体蛋白(serotonin transporter, 5-HTT) 基因: 5-HT 由神经元突触前膜释放到突触间隙,发挥生理作用后灭活。5-HTT 位于突触前膜,能够重新摄取突触间隙的 5-HT,因此,5-HTT 在 5-HT 神经传递的微调中起着关键作用^[4]。5-HTT 基因又称 SLC6A4,位于染色体 17q11.2,长度约为 40 kb,由 15 个外显子组成^[5]。它编码 5-HTT,并且在整个进化过程中是高度保守的。SLC6A4 基因多态性影响 5-HTT 的表达和功能,其中关于 5-羟色胺转运体启动子区(5-HTTLPR) 基因多态性和第 2 内含子可变数量串联重复序列(STin2 variable number tandem repeats, STin2 VNTR) 多态性的研究较为频繁。(1)5-HTTLPR: 5-HTTLPR 是 SLC6A4 启动子内经常被研究的多态性区域,SLC6A4 中 5' 启动子区 44 bp 的插入/缺失形成两种等位基因,长型(L)和短型(S),以及 3 种基因型, L/L、L/S、S/S,与 S 等位基因相比, L 等位基因能增强转录活性,从而增加对 5-HT 的再摄取。rs25531 是 5-HTTLPR 上其他的单核苷酸多态性,rs25531 是在 L 等位基因上发生 A→G 核苷酸的变化,并且影响 SLC6A4 启动子区域的转录活性,与 5-HTTLPR 合成为三等位基因,包含 LA、LG、S 等位基因^[6]。尽管 5-HTTLPR 是三等位基因,但是它的功能基本上是双重的,因为 LG 和 S 等位基因 5-HTT 表达水平都很低,相反,LA 等位基因的 5-HTT 表达水平较高,同样,基因型 LA/LA 比基因型 S/S 的 5-HTT 表达水平更高,进而介导的 5-HT 再摄取也增加^[7]。分子遗传学已经揭示 SLC6A4 与强迫症之间存在明显关联,在家系研究中,Dickel 等^[8]发现 5-HTTLPR L 等位基因在女性强迫症患者中存在过度传递的现象。同年针对汉族人群的研究还发现 5-HTTLPR L 等位基因和强迫症呈正相关,是强迫症

的危险因子^[9]。随后一项 Meta 分析证实了 5-HTTLPR S 等位基因与女性强迫症患者存在关联,然而与男性强迫症患者缺乏相关性^[10]。以往的研究还显示,携带 S 等位基因的健康组更易有焦虑的特征^[11],因此,往往女性强迫症患者更容易共病焦虑障碍。这为强迫症亚型分类提供了进一步的支持。Rashidi 等^[12]调查了伊朗强迫症患者与 SLC6A4 多态性相关性,包括 5-HTTLPR(L/S),rs25531(G/A),rs25532(C/T)。研究者根据 Nakamura 的命名法对检测到的四个变异进行命名,即 14-A(SAC),14-E(SAT),16-A(LAC)和 16-D(LGC)。研究发现虽然单个基因座与强迫症无相关性,但三基因座单倍型 14-A(SAC)变异与强迫症存在关联。基因型评估还揭示 rs25532 C/C 基因型可能会增加男性强迫症患者的发病风险,并且常常出现在伴有精神疾病阳性家族史的患者中,但是并未发现该基因与患者发病年龄、严重程度存在明显关联。(2)STin2 VNTR: 对 SLC6A4 的第 2 内含子可变数目串联重复序列的研究也较频繁^[13]。最常见的变异包括具有 9、10 和 12 个 16~17 bp 重复序列的多态性。正如体内和体外研究所显示,更多的重复序列增加了 SLC6A4 的转录^[14]。另外,已经报道了 SLC6A4 中罕见的编码区变异,包括 I425V、I425L 和 G56A,这些变异导致 5-HT 再摄取增加^[4],进而增加了患强迫症的风险。

2. 5-HT 受体基因: 包括 HTR2A 受体基因, HTR1B 受体基因和 HTR2C 受体基因。HTR2A 位于染色体 13q14,编码 5-HT_{2A} 受体^[15]。在强迫症中,研究最多的 HTR2A 多态性是 -1438G/A(rs6311) 和 102C/T(rs6313)^[16]。这两个多态性处于强连锁不平衡状态^[17]。Taylor^[16]通过荟萃分析的方法,发现强迫症与 rs6311 A 等位基因或 rs6313 的连锁 T 等位基因显著相关,并在后续研究中证实了上述结果^[18]。HTR1B 位于染色体 6q13,编码 5-HT_{1B} 受体^[15]。在 HTR1B 基因中,研究较多的多态性是 861G/C(rs6296)。有 3 项研究均表明,rs6296 可能与强迫症的严重程度相关^[17-19],其中两项研究揭示了 G 等位基因携带者的 Y-BOCS 评分较高^[17-18],另一项研究则指出 rs6296 与早发型和男性强迫症患者之间存在显著关联^[19]。随后, Taylor^[16]通过荟萃分析发现 rs6296 对成人影响更大,但 HTR2C rs6318 对儿童和青少年影响更大。

二、强迫症与 CA 类基因的关联

1. 儿茶酚胺氧位甲基转移酶(catechol-O-methyltransferase, COMT) 基因: COMT 是降解 CA 类神经递质的关键酶之一,编码 COMT 的基因位于染

染色体22q11^[20],该区域的微小缺失会导致患者出现强迫症、精神分裂症等精神疾病。COMT基因编码区的第158个密码子出现G→A碱基的置换,导致该基因的第8个氨基酸残基Val与Met置换,随后COMT酶的活性减低至1/4~1/3。Val158Met(rs4680)多态性含有两种等位基因,即H(Val158),L(Met158),以及H/H、H/L、L/L三种基因型,其中L等位基因使COMT酶活性降低,降解CA能力减弱,大脑中多巴胺含量增加,因此L等位基因可能是强迫症的风险因子。另一种研究较多的多态性为-287A>G(rs2075507),位于COMT基因启动子区域,含有A、G两种等位基因,以及A/A、A/G、G/G三种基因型,与A/A基因型相比,G/G基因型的COMT活性相对较低^[21]。

相关研究指出COMT基因型存在性别差异,但研究结果并不一致。Fineberg等^[22]首次发现Val158Met多态性中L等位基因与男性强迫症患者相关。随后,首个荟萃分析验证了上述结果^[16]。Alsobrook等^[23]研究发现COMT基因Val158Met等位基因与女性强迫症患者存在相关性。2015年Melo-Felippe等^[24]针对巴西强迫症患者展开进一步的研究,发现与没有表现出囤积行为的女性患者相比,女性囤积者中Val158Met L等位基因及LL基因型分布频率较高。研究还指出,携带-287A>G AA基因型的患者更容易出现强迫性排序行为和强迫性洗涤症状。上述结果也提示对强迫症症状维度的进一步研究至关重要。

2. 单胺氧化酶(monoamine oxidases, MAO-A/B)基因:单胺氧化酶(MAO)催化单胺的氧化,包括MAO-A、MAO-B两种形式。MAOA和MAOB由两个相邻的X染色体基因编码,这两种形式在功能上存在一些差异^[25]。虽然对MAOA的研究较热门,但MAOB作为神经胶质细胞合成γ-氨基丁酸(GABA)过程中的关键酶^[26],在强迫症的发病中也起到至关重要的作用。除此之外,最近几个MAOB基因已经被证明与精神分裂症和自闭症等疾病有关^[27],因此,对于MAOB基因的研究也不能忽略。

近年来,研究者对单个基因多态性研究较多,但是普遍忽略了环境对强迫症的重要影响。2016年,McGregor等^[28]学者使用逻辑回归模型对基因和基因(GxG),基因与环境的相互作用(GxE)进行了评估。其中GxG研究发现COMT rs362204分别与MAOB rs1799836和rs6651806相互影响,增加了强迫症的发病风险。研究还指出MAOB单体型(rs1799836-rs5905449-rs6651806-rs5905512)与强迫症相关,经

过多重测试纠正后,强迫症仅与MAOB CACG单体型相关,该单体型增加了患强迫症的风险,而CGCG和TGGA单体型则趋向于降低强迫症的发病风险。GxE研究证实,童年的创伤与COMT,MAOA和MAOB中的单体型相互影响,但只有性虐待通过影响单倍体分布频率增加强迫症的患病风险。

3. 多巴胺受体基因:在强迫症与多巴胺受体基因的相关研究中,对多巴胺D4受体基因(DRD4)的研究较频繁。DRD4基因位于染色体11p的端粒附近,在第三外显子中存在一个48 bp可变数量串联重复(VNTR)序列,编码DRD4受体的第三个细胞质环^[29]。该多态性等位基因包含2~11倍重复,4等位基因是包括南印度在内的大部分地区最常见的等位基因,其次是2和7等位基因,其频率在不同人群中存在差异^[30]。Taj等^[31]研究发现7等位基因在强迫症患者中频率更高,当进行性别分组时,差异仅限于女性受试者,此外,研究还发现携带2等位基因的患者常出现强迫性对称症状。我们把这项研究和以往的研究结果进行分析时,发现非4等位基因,尤其是2和7等位基因增加了强迫症等精神疾病的发病风险。但由于以往的研究实验样本数目太少,关于具体的强迫症症状维度与DRD4 VNTR多态性的阐述较少。

三、强迫症与谷氨酸类基因的关联

1. 谷氨酸转运体基因(SLC1A1):SLC1A1位于染色体9p24,编码神经元谷氨酸转运体(EAAT3),其位于哺乳动物30%~40%神经突触后膜上,主要分布在纹状体,丘脑等区域^[32],EAAT3通过快速移除突出间隙的谷氨酸来调节谷氨酸水平,因此编码该转运体的基因也备受关注。

Wu等^[33]进行了病例对照研究,发现rs10491734的基因型频率在早发型强迫症患者及对照组间存在显著差异,并且rs10491734的等位基因频率在早发型及晚发型强迫症患者之间也存在明显差异,这个发现暗示着不同的临床亚型其遗传模式可能存在一定差异。单体型的关联研究还发现包含四个多态性的单倍体(rs10491734-rs2228622-rs301430-rs301443)在早发型及晚发型强迫症患者及对照组间存在明显差异,其中单体型(A-A-C-C, A-G-C-C)增加早发型强迫症的发病风险。

rs301430是SLC1A1基因第10外显子中的一个单核苷酸多态性,包含T/C两种等位基因,与C等位基因相比,T等位基因使SLC1A1的mRNA表达降低约50%,SLC1A1基因的异常表达,会影响谷氨酸转

运体正常的生物功能。有研究发现 rs301430 与死后的脑组织中的 mRNA 水平有关, 并且其等位基因对人和大鼠细胞系中的基因表达具有不同的作用^[34]。Dallaspazia 等^[35]通过病例对照分析发现 rs301434 仅与男性患者关联性显著。

2. 谷氨酸受体基因(glutamate receptor, ionotropic, N-methyl-D-aspartate 2B, GRIN2B): GRIN2B 基因位于 12p12, 负责编码谷氨酸转运蛋白 N-甲基-D-天门冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate, NMDA) 的一个亚单位 NR2B, 并在与强迫症发病有关的成人脑区高度表达^[36]。NMDA 受体中 NR2 亚基是哺乳动物大脑中主要的兴奋性神经递质受体, 也是谷氨酸激动剂的结合位点, NMDA 可能参与神经系统的发育过程^[37], 此外, NMDA 拮抗剂美金刚在强迫症治疗中也被证明是有效的^[2], 因此, 谷氨酸受体基因异常也可能参与强迫症的发病机制。Arnold 等^[38]证实 GRIN2B 的一个单核苷酸多态性(-200T/G; rs1019385) 和儿童强迫症患者的前扣带皮层(ACC) 的谷氨酸浓度的降低存在一定关联。与携带 T 等位基因的个体相比, GG 基因型患者的 ACC 谷氨酸浓度降低^[39], 因此, G 等位基因可能是一种保护性因子。在分析强迫症亚型时, Alonso 等^[40]观察到, GRIN2B 多态性与强迫污染观念及强迫洗涤行为存在显著关联。随后, Wu 等^[41]又发现 GRIN2B 影响儿童强迫症患者丘脑的总容积。

迄今为止, 国内外有十几项研究探索了 GRIN2B 与强迫症的关系, 研究结果并不一致。其中在一项针对巴西强迫症患者的基因研究中, 学者评估了 rs1019385 与发病年龄和具体症状维度之间的相关性, 观察到强迫性排序与 T 等位基因之间的显著关联。Logistic 回归分析证实, 在控制风险因子后, TT 基因型是强迫性排序的预测因子, 而对性别和发病年龄没有影响。此外, 相关研究发现携带 T 等位基因的患者往往会出现强迫性检查症状^[42]。

Che 等^[43]在抽动症患者中发现了 GRIN2B 基因的两个多态性(rs1805476 和 rs1805502), 其中 rs1805476 A 等位基因和 rs1805502 T 等位基因在父母及其受影响的孩子中存在过度传递的现象^[43-44], 因为强迫症和抽动症可能存在共同的致病因素, 所以 GRIN2B 在强迫症形成过程中扮演重要角色。

3. SAPAP3 蛋白基因: 在小鼠模型和人类遗传学研究中, 支持谷氨酸在强迫症中发挥作用的蛋白质家族是 SAPAP 或 DLGAP(人类), SAPAP3 是 SAPAP 家族中唯一存在纹状体中的编码蛋白^[45]。为了分

析 SAPAP3 的生理功能, 研究人员首先敲除了小鼠的 SAPAP3 基因, 随后发现小鼠出现了病理性梳理等类似人类强迫症的行为, 当研究人员用选择性 5-HT 再摄取抑制剂(SSRIs) 进行治疗后, 小鼠焦虑情绪和过度修饰的行为都有所减轻^[46]。SAPAP3 敲除小鼠的皮质纹状体突触存在异常, 这高度提示 SAPAP3 基因可能与强迫症发病存在关联。

α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑-丙酸受体(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptors, AMPARs) 可能参与 SAPAP3 敲除小鼠的发病机制, AMPARs 是一种谷氨酸受体, 有助于兴奋性神经传递^[47]。研究发现, 在 SAPAP3 敲除小鼠中, AMPARs 介导的内吞作用减少, 其纹状体中的神经传递也随之减少^[48]。在 SAPAP3 敲除小鼠中代谢性谷氨酸受体(group 1 metabolic glutamate receptors, mGluR1) 也发生了改变, 这些受体在 SAPAP3 敲除小鼠的纹状体 MSN(中型棘突神经元) 的树突上比对照组小鼠 MSN 更活跃并且更普遍^[49]。这些发现表明至少两种类型的谷氨酸受体(AMPArs 和 mGluRs) 与 SAPAP3 蛋白质相互作用, 影响强迫症的发病机制。

DLGAP3 是 SAPAP3 的人类同源物, 并且与影响大脑的疾病有关, 如精神分裂症和 Tourette 综合征^[50]。一项含 383 个家庭的家族关联研究发现虽然有一些单核苷酸多态性与拔毛症等类似的疾病有关联, 但是 DLGAP3 中并没有单核苷酸多态性或单倍型与强迫症相关^[51]。随后, Boardman 等^[52]检测了 7 个多态性位点, 单个基因座分析显示, rs11583978 与拔毛症显著相关。研究还发现早发型强迫症患者与 DLGAP3 单倍体型(rs11583978-rs7541937-rs6662980-rs4652867) 存在明显关联。除此之外, 首次在强迫症全基因组关联研究上(GWAS) 提出了该基因家族的另一个成员, DLGAP1 可能参与强迫症的发病^[53]。

四、强迫症的遗传成像学研究

随着神经影像学技术的进一步发展, 越来越多的证据表明, 强迫症患者的皮质-纹状体-丘脑-皮质环路(cortico-striata-thalamic-cortico, CSTC) 存在异常, 该环路的关键组成部分包括眶额皮质(OFC)、ACC 和纹状体^[54]。考虑到强迫症具有高度遗传性, 基因的变异会对大脑产生影响, 大脑结构或功能的改变可通过影像手段所呈现, 因此, 将遗传学与影像学结合起来, 观察两者的相关性, 有助于更具体的揭示强迫症的发病机制, 还可以建立特定的脑网

络模型及脑区和风险基因之间的关联。

在结构上,磁共振成像发现携带5-HTTLPR S等位基因的强迫症患者右侧OFC体积比携带L等位基因的患者小^[55],丘脑-皮质体积的改变支持了CSTC假说。研究还发现5-HTTLPR S等位基因携带者的白质也存在异常^[56]。在CSTC环路中,ACC参与错误的监测,并在处理冲突信息的过程中起重要作用^[57],因此有学者针对ACC中不同神经代谢产物的浓度与强迫症相关的基因多态性进行了探索性的研究,在Bonferroni校正后,研究结果显示,肌醇,谷氨酸+谷氨酰胺(Glx)和甘油磷酸胆碱+磷酸胆碱(Cho)的浓度与HTR1B(rs6296和rs6298)、SLC18A1(rs6586896)和GRIA1(rs707176和rs2963944)基因多态性之间存在显著的相关性。与健康对照相比,相同年龄和性别的儿童强迫症患者ACC中肌醇的浓度下降^[58],肌醇作为胶质细胞的标记物,与星形胶质细胞的渗透密切相关^[59],健康对照组和患者组肌醇浓度的差异不仅反映强迫症患者神经传导功能失调,而且也反映胶质的异常^[60]。建立在了解强迫症患者组与健康对照组大脑体积以及Glx浓度差异的基础上,Wu等^[61]进行了更深度的研究,最直接的证据显示DLGAP2的两个SNPs和OFC白质体积相关。OFC是与做出决策和学习能力的区域^[62],DLGAP2通过影响该区域白质的体积,参与强迫症的发病。

五、小结

随着研究的不断深入,对于与强迫症相关的5-HT、儿茶酚胺、多巴胺和谷氨酸通路的基因研究获得了一些重要的发现,上述几大通路的基因变异在不同性别、发病年龄,以及症状维度等临床分组中存在一定差异,这些发现为区分强迫症亚型提供有力证据,使强迫症的相关研究更具有针对性,也有助于我们进一步了解强迫症遗传学发病机制,同时为临床的药物治疗提供重要的证据。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献说明 资料收集与整理及论文撰写为张焕,选题设计及论文修订为刘薇

参 考 文 献

- [1] Wood J, Ahmari SE. A Framework for Understanding the Emerging Role of Corticolimbic-Ventral Striatal Networks in OCD-Associated Repetitive Behaviors[J]. Front Syst Neurosci, 2015, 9: 171. DOI: 10.3389/fnsys.2015.00171.
- [2] Murphy DL, Moya PR, Fox MA, et al. Anxiety and affective disorder comorbidity related to serotonin and other neurotransmitter systems: obsessive-compulsive disorder as an example of overlapping clinical and genetic heterogeneity[J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2013, 368(1615): 20120435. DOI: 10.1098/rstb.2012.0435.
- [3] Pauls DL. The genetics of obsessive-compulsive disorder: a review[J]. Dialogues Clin Neurosci, 2010, 12(2): 149-163.
- [4] Murphy DL, Lesch KP. Targeting the murine serotonin transporter: insights into human neurobiology[J]. Nat Rev Neurosci, 2008, 9(2): 85-96. DOI: 10.1038/nrn2284.
- [5] Murphy DL, Fox MA, Timpano KR, et al. How the serotonin story is being rewritten by new gene-based discoveries principally related to SLC6A4, the serotonin transporter gene, which functions to influence all cellular serotonin systems[J]. Neuropharmacology, 2008, 55(6): 932-960. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2008.08.034.
- [6] Hu XZ, Lipsky RH, Zhu G, et al. Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder[J]. Am J Hum Genet, 2006, 78(5): 815-826. DOI: 10.1086/503850.
- [7] Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Sen S, et al. Association of the serotonin transporter polymorphism and obsessive-compulsive disorder: systematic review[J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2008, 147B(6): 850-858. DOI: 10.1002/ajmg.b.30699.
- [8] Dickel DE, Veenstra-VanderWeele J, Bivens NC, et al. Association studies of serotonin system candidate genes in early-onset obsessive-compulsive disorder[J]. Biol Psychiatry, 2007, 61(3): 322-329. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.09.030.
- [9] 周云飞, 张亚林, 胡纪泽, 等. 5-羟色胺转运体启动子区基因多态性与强迫症的关联分析[J]. 临床精神医学杂志, 2007, 17(2): 76-78. DOI: 10.3969/j.issn.1005-3220.2007.02.002.
- [9] Zhou YF, Zhang YL, Hu JZ, et al. The association of serotonin transporter promoter region polymorphism with obsessive compulsive disorder[J]. J Clin Psychiatry, 2007, 17(2): 76-78.
- [10] Mak L, Streiner DL, Steiner M. Is serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) allele status a predictor for obsessive-compulsive disorder? A meta-analysis[J]. Arch Womens Ment Health, 2015, 18(3): 435-445. DOI: 10.1007/s00737-015-0526-z.
- [11] Schinka JA, Busch RM, Robichaux-Keene N. A meta-analysis of the association between the serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and trait anxiety[J]. Mol Psychiatry, 2004, 9(2): 197-202. DOI: 10.1038/sj.mp.4001405.
- [12] Rashidi FS, Ahmadipour E, Shiravand S, et al. Association of the functional serotonin transporter haplotype with familial form of obsessive compulsive disorder in Iranian patients[J]. Int J Psychiatry Clin Pract, 2018, 22(1): 47-53. DOI: 10.1080/13651501.2017.1353634.
- [13] Ogilvie AD, Battersby S, Bubb VJ, et al. Polymorphism in serotonin transporter gene associated with susceptibility to major depression[J]. Lancet, 1996, 347(9003): 731-733.
- [14] Murphy DL, Moya PR. Human serotonin transporter gene (SLC6A4) variants: their contributions to understanding pharmacogenomic and other functional G x G and G x E differences in health and disease[J]. Curr Opin Pharmacol, 2011, 11(1): 3-10. DOI: 10.1016/j.coph.2011.02.008.
- [15] Nichols DE, Nichols CD. Serotonin receptors[J]. Chem Rev,

- 2008, 108(5): 1614-1641. DOI: 10.1021/cr078224o.
- [16] Taylor S. Molecular genetics of obsessive-compulsive disorder: a comprehensive meta-analysis of genetic association studies [J]. *Mol Psychiatry*, 2013, 18(7): 799-805. DOI: 10.1038/mp.2012.76.
- [17] Arnold PD, Zai G, Richter MA. Genetics of anxiety disorders [J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2004, 6(4): 243-254.
- [18] Taylor S. Disorder-specific genetic factors in obsessive-compulsive disorder: A comprehensive meta-analysis [J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2016, 171B(3): 325-332. DOI: 10.1002/ajmg.b.32407.
- [19] Liu W, Zhao N, Xiong J, et al. Association analysis of serotonin and catecholamine system candidate genes in obsessive-compulsive disorder in the Chinese population [J]. *Psychiatry Res*, 2011, 188(1): 170-172. DOI: 10.1016/j.psychres.2010.08.030.
- [20] Liu S, Liu Y, Wang H, et al. Association of catechol-O-methyl transferase (COMT) gene -287A/G polymorphism with susceptibility to obsessive-compulsive disorder in Chinese Han population [J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2011, 156B(4): 393-400. DOI: 10.1002/ajmg.b.31173.
- [21] Wang Z, Xiao Z, Inslicht SS, et al. Low expression of catecholamine-O-methyl-transferase gene in obsessive-compulsive disorder [J]. *J Anxiety Disord*, 2009, 23(5): 660-664. DOI: 10.1016/j.janxdis.2009.02.004.
- [22] Fineberg NA, Denys D. Neurobiology of obsessive compulsive disorder: serotonin and beyond [J]. *CNS Spectrums*, 2007, 12(2 Suppl 3): 14-27.
- [23] Alsobrook JP, Zohar AH, Leboyer M, et al. Association between the COMT locus and obsessive-compulsive disorder in females but not males [J]. *Am J Med Genet*, 2002, 114(1): 116-120.
- [24] Melo-Felippe FB, de Salles Andrade JB, Giori IG, et al. Catechol-O-Methyltransferase Gene Polymorphisms in Specific Obsessive-Compulsive Disorder Patients' Subgroups [J]. *J Mol Neurosci*, 2016, 58(1): 129-136. DOI: 10.1007/s12031-015-0697-0.
- [25] Karayiorgou M, Sobin C, Blundell ML, et al. Family-based association studies support a sexually dimorphic effect of COMT and MAOA on genetic susceptibility to obsessive-compulsive disorder [J]. *Biol Psychiatry*, 1999, 45(9): 1178-1189.
- [26] Yoon BE, Woo J, Chun YE, et al. Glial GABA, synthesized by monoamine oxidase B, mediates tonic inhibition [J]. *J Physiol*, 2014, 592(22): 4951-4968. DOI: 10.1113/jphysiol.2014.278754.
- [27] Andreou D, Söderman E, Axelsson T, et al. Polymorphisms in genes implicated in dopamine, serotonin and noradrenalin metabolism suggest association with cerebrospinal fluid monoamine metabolite concentrations in psychosis [J]. *Behav Brain Funct*, 2014, 10: 26. DOI: 10.1186/1744-9081-10-26.
- [28] McGregor NW, Hemmings SMJ, Erdman L, et al. Modification of the association between early adversity and obsessive-compulsive disorder by polymorphisms in the MAOA, MAOB and COMT genes [J]. *Psychiatry Res*, 2016, 246: 527-532. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.10.044.
- [29] Wang E, Ding YC, Flodman P, et al. The genetic architecture of selection at the human dopamine receptor D4 (DRD4) gene locus [J]. *Am J Hum Genet*, 2004, 74(5): 931-944. DOI: 10.1086/420854.
- [30] Ding YC, Chi HC, Grady DL, et al. Evidence of positive selection acting at the human dopamine receptor D4 gene locus [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(1): 309-314. DOI: 10.1073/pnas.012464099.
- [31] Taj M J RJ, Viswanath B, Purushottam M, et al. DRD4 gene and obsessive compulsive disorder: do symptom dimensions have specific genetic correlates? [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2013, 41: 18-23. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2012.10.023.
- [32] Nieoullon A, Canolle B, Masméjean F, et al. The neuronal excitatory amino acid transporter EAAC1/EAAT3: does it represent a major actor at the brain excitatory synapse? [J]. *J Neurochem*, 2006, 98(4): 1007-1018. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2006.03978.x.
- [33] Wu H, Wang X, Xiao Z, et al. Association between SLC1A1 gene and early-onset OCD in the Han Chinese population: a case-control study [J]. *J Mol Neurosci*, 2013, 50(2): 353-359. DOI: 10.1007/s12031-013-9995-6.
- [34] Wendland JR, Moya PR, Timpano KR, et al. A haplotype containing quantitative trait loci for SLC1A1 gene expression and its association with obsessive-compulsive disorder [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2009, 66(4): 408-416. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.6.
- [35] Dallasepezia S, Mazza M, Lorenzi C, et al. A single nucleotide polymorphism in SLC1A1 gene is associated with age of onset of obsessive-compulsive disorder [J]. *Eur Psychiatry*, 2014, 29(5): 301-303. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2014.02.006.
- [36] Su AI, Cooke MP, Ching KA, et al. Large-scale analysis of the human and mouse transcriptomes [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(7): 4465-4470. DOI: 10.1073/pnas.012025199.
- [37] Grünblatt E, Hauser TU, Walitza S. Imaging genetics in obsessive-compulsive disorder: linking genetic variations to alterations in neuroimaging [J]. *Prog Neurobiol*, 2014, 121: 114-124. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2014.07.003.
- [38] Arnold PD, Macmaster FP, Richter MA, et al. Glutamate receptor gene (GRIN2B) associated with reduced anterior cingulate glutamatergic concentration in pediatric obsessive-compulsive disorder [J]. *Psychiatry Res*, 2009, 172(2): 136-139. DOI: 10.1016/j.psychresns.2009.02.005.
- [39] Arnold PD, Macmaster FP, Hanna GL, et al. Glutamate system genes associated with ventral prefrontal and thalamic volume in pediatric obsessive-compulsive disorder [J]. *Brain Imaging Behav*, 2009, 3(1): 64-76. DOI: 10.1007/s11682-008-9050-3.
- [40] Alonso P, Gratacós M, Segalàs C, et al. Association between the NMDA glutamate receptor GRIN2B gene and obsessive-compulsive disorder [J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2012, 37(4): 273-281. DOI: 10.1503/jpn.110109.
- [41] Wu K, Hanna GL, Easter P, et al. Glutamate system genes and brain volume alterations in pediatric obsessive-compulsive disorder: a preliminary study [J]. *Psychiatry Res*, 2013, 211(3): 214-220. DOI: 10.1016/j.psychresns.2012.07.003.
- [42] Kohlrausch FB, Giori IG, Melo-Felippe FB, et al. Association of GRIN2B gene polymorphism and Obsessive Compulsive disorder and symptom dimensions: A pilot study [J]. *Psychiatry Res*, 2016, 243: 152-155. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.06.027.
- [43] Che F, Zhang Y, Wang G, et al. The role of GRIN2B in Tourette syndrome: Results from a transmission disequilibrium study [J]. *J Affect Disord*, 2015, 187: 62-65. DOI: 10.1016/

- j.jad.2015.07.036.
- [44] Grados MA. The genetics of obsessive-compulsive disorder and Tourette syndrome: an epidemiological and pathway-based approach for gene discovery[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2010, 49(8): 810-819, 819.e1-2. DOI: 10.1016/j.jaac.2010.04.009.
- [45] 吴海苏, 徐一峰, 肖泽萍, 等. 汉族人群 SAPAP3 基因多态性与强迫症关系的病例对照研究[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2016, 16(2): 132-135. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2016.02.003.
- Wu HS, Xu YF, Xiao ZP, et al. SAPAP3 gene polymorphism and its association with obsessive-compulsive disorder in Han population: a case control study[J]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*, 2016, 16(2): 132-135.
- [46] Welch JM, Lu J, Rodriguiz RM, et al. Cortico-striatal synaptic defects and OCD-like behaviours in Sapap3-mutant mice[J]. *Nature*, 2007, 448(7156): 894-900. DOI: 10.1038/nature06104.
- [47] Zarate CA, Manji HK. The role of AMPA receptor modulation in the treatment of neuropsychiatric diseases[J]. *Exp Neurol*, 2008, 211(1): 7-10. DOI: 10.1016/j.expneurol.2008.01.011.
- [48] Wan Y, Feng G, Calakos N. Sapap3 deletion causes mGluR5-dependent silencing of AMPAR synapses[J]. *J Neurosci*, 2011, 31(46): 16685-16691. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2533-11.2011.
- [49] Chen M, Wan Y, Ade K, et al. Sapap3 deletion anomalously activates short-term endocannabinoid-mediated synaptic plasticity[J]. *J Neurosci*, 2011, 31(26): 9563-9573. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1701-11.2011.
- [50] Li JM, Lu CL, Cheng MC, et al. Exonic resequencing of the DLGAP3 gene as a candidate gene for schizophrenia[J]. *Psychiatry Res*, 2013, 208(1): 84-87. DOI: 10.1016/j.psychres.2012.12.015.
- [51] Bienvenu OJ, Wang Y, Shugart YY, et al. Sapap3 and pathological grooming in humans: Results from the OCD collaborative genetics study[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2009, 150B(5): 710-720. DOI: 10.1002/ajmg.b.30897.
- [52] Boardman L, van der Merwe L, Lochner C, et al. Investigating SAPAP3 variants in the etiology of obsessive-compulsive disorder and trichotillomania in the South African white population[J]. *Compr Psychiatry*, 2011, 52(2): 181-187. DOI: 10.1016/j.comppsy.2010.05.007.
- [53] Mattheisen M, Samuels JF, Wang Y, et al. Genome-wide association study in obsessive-compulsive disorder: results from the OCGAS[J]. *Mol Psychiatry*, 2015, 20(3): 337-344. DOI: 10.1038/mp.2014.43.
- [54] Dyster TG, Mikell CB, Sheth SA. The Co-evolution of Neuroimaging and Psychiatric Neurosurgery[J]. *Front Neuroanat*, 2016, 10: 68. DOI: 10.3389/fnana.2016.00068.
- [55] Atmaca M, Onalan E, Yildirim H, et al. Serotonin transporter gene polymorphism implicates reduced orbito-frontal cortex in obsessive-compulsive disorder[J]. *J Anxiety Disord*, 2011, 25(5): 680-685. DOI: 10.1016/j.janxdis.2011.03.002.
- [56] Cole J, Weinberger DR, Mattay VS, et al. No effect of 5HTTLPR or BDNF Val66Met polymorphism on hippocampal morphology in major depression[J]. *Genes Brain Behav*, 2011, 10(7): 756-764. DOI: 10.1111/j.1601-183X.2011.00714.x.
- [57] van Veen V, Carter CS. The anterior cingulate as a conflict monitor: fMRI and ERP studies[J]. *Physiol Behav*, 2002, 77(4-5): 477-482.
- [58] Ortiz AE, Gassó P, Mas S, et al. Association between genetic variants of serotonergic and glutamatergic pathways and the concentration of neurometabolites of the anterior cingulate cortex in paediatric patients with obsessive-compulsive disorder[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2016, 17(5): 394-404. DOI: 10.3109/15622975.2015.1111524.
- [59] Starck G, Ljungberg M, Nilsson M, et al. A 1H magnetic resonance spectroscopy study in adults with obsessive compulsive disorder: relationship between metabolite concentrations and symptom severity[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2008, 115(7): 1051-1062. DOI: 10.1007/s00702-008-0045-4.
- [60] Govindaraju V, Young K, Maudsley AA. Proton NMR chemical shifts and coupling constants for brain metabolites[J]. *NMR Biomed*, 2000, 13(3): 129-153.
- [61] Wu K, Hanna GL, Easter P, et al. Glutamate system genes and brain volume alterations in pediatric obsessive-compulsive disorder: a preliminary study[J]. *Psychiatry Res*, 2013, 211(3): 214-220. DOI: 10.1016/j.psychres.2012.07.003.
- [62] Hauser TU, Iannaccone R, Stämpfli P, et al. The feedback-related negativity (FRN) revisited: new insights into the localization, meaning and network organization[J]. *Neuroimage*, 2014, 84: 159-168. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.08.028.

(收稿日期: 2018-01-02)

(本文编辑: 赵静姝)