

MAOA-u VNTR 多态性单独及和应激性 生活事件交互作用与青少年重性抑郁 障碍的关联分析

马静¹ 禹顺英² 梁珊³ 丁军⁴ 冯哲⁴ 杨帆⁴ 高维佳⁴ 林佳妮⁴ 黄春香⁴ 刘学军¹ 苏林雁⁴

(1. 湖南省第二人民医院精神科,湖南 长沙 410007; 2. 上海交通大学医学院
上海市精神卫生中心遗传学实验室,上海 200030; 3. 长沙市未成年人心理发展咨询指导中心,
湖南 长沙 410000; 4. 中南大学湘雅二医院精神卫生研究所,湖南 长沙 410011)

[摘要] **目的** 探讨单胺氧化酶 A 基因相关多态区域(MAOA-u VNTR)基因多态性与青少年重性抑郁障碍(major depressive disorder, MDD)有无关联,以及其与应激性生活事件(stressful life events, SLEs)之间的交互作用与 MDD 之间有无关联。**方法** 394 名研究对象(MDD 患者 187 人,正常对照 207 人)采用 SNaP-shot 系统进行基因分型,评估受试者近 1 年内的 SLEs,采用统计学软件比较各配对组别 MAOA-u VNTR 基因型及等位基因的分布;建立基因×环境(GXE)交互作用的二分类 logistic 回归模型,分析 MAOA-u VNTR 基因型与 SLEs 交互作用与青少年 MDD 患病的关联性。**结果** MAOA-u VNTR 基因型及等位基因分布与青少年 MDD 是否发生、抑郁严重程度、是否共病焦虑、是否出现自杀观念/行为/企图均无直接相关性;男性及女性 MAOA-u VNTR 基因型与 SLEs 均不存在和青少年 MDD 患病相关的交互作用。**结论** 尚不能认为 MAOA-u VNTR 与青少年 MDD 相关;MAOA-u VNTR 与 SLEs 间不存在与青少年 MDD 相关联的基因-环境交互作用。 [中国当代儿科杂志,2013,15(7):563-568]

[关键词] 单胺氧化酶 A 基因相关多态区域;重性抑郁障碍;关联分析;青少年

Association between MAOA-u VNTR polymorphism and its interaction with stressful life events and major depressive disorder in adolescents

MA Jing, YU Shun-Ying, LIANG Shan, DING Jun, FENG Zhe, YANG Fan, GAO Wei-Jia, LIN Jia-Ni, HUANG Chun-Xiang, LIU Xue-Jun, SU Lin-Yan. Department of Psychiatry, Second People's Hospital of Hunan Province, Changsha 410007, China (Su L-Y, Email: child-psy8@yahoo.com.cn)

Abstract: Objective To investigate whether the genetic polymorphism, upstream variable number of tandem repeats (uVNTR), in the monoamine oxidase A (MAOA) gene, is associated with major depressive disorder (MDD) in adolescents and to test whether there is gene-environment interaction between MAOA-uVNTR polymorphism and stressful life events (SLEs). **Methods** A total of 394 Chinese Han subjects, including 187 adolescent patients with MDD and 207 normal students as a control group, were included in the study. Genotyping was performed by SNaP-shot assay. SLEs in the previous 12 months were evaluated. The groups were compared in terms of the frequency distributions of MAOA-uVNTR genotypes and alleles using statistical software. The binary logistic regression model of gene-environment interaction was established to analyze the association of the gene-environment interaction between MAOA-u VNTR genotypes and SLEs with adolescent MDD. **Results** The distribution profiles of MAOA-u VNTR genotypes and alleles were not related to the onset of MDD, severity of depression, comorbid anxiety and suicidal ideation/behavior/attempt in adolescents. The gene-environment interaction between MAOA-u VNTR genotypes and SLEs was not associated with MDD in male or female adolescents. **Conclusions** It is not proven that MAOA-u VNTR polymorphism is associated with adolescent MDD. There is also no gene-environment interaction between MAOA-u VNTR polymorphism and SLEs that is associated with adolescent MDD. [Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(7):563-568]

Key words: MAOA-uVNTR; Major depressive disorder; Analysis of association; Adolescent

[收稿日期]2012-12-25;[修回日期]2013-01-28
[基金项目]本研究为国家自然科学基金资助项目(项目号:30770767)。
[作者简介]马静,女,博士,主治医师。
[通信作者]苏林雁,教授。

抑郁症是一种严重的慢性、反复发作性、遗传性精神疾病,常常起病于青少年期。青少年重性抑郁障碍(major depressive disorder, MDD)严重损害青少年的社会功能,若共病焦虑或出现自杀观念/企图/行为者,则预后更差。单胺氧化酶 A(monoamine oxidase A, MAOA)是一种线粒体酶,主要存在于儿茶酚胺类神经元内,MAOA 的特殊功能决定了它是研究多种心理特质和精神障碍的重要候选基因,MAOA 基因相关多态区(MAOA gene-linked polymorphic region, MAOA-u VNTR)多态片段的长度影响 MAOA 基因的转录效能和个体 MAOA 基因的表达,从而直接影响中枢神经系统单胺类神经递质的活性。既往成人研究发现 MAOA 4R 等位基因与男性抑郁患者自杀易感性紧密相关^[1],女性抑郁症患者 MAOA-u VNTR 等位基因频率显著高于正常对照^[2],MAOA 4R,5R 与抑郁症发病相关^[2]。国外既往研究发现 MAOA-u VNTR 等位基因低表达且 5-羟色胺转运体基因连锁多态区(5-HTT gene-linked polymorphic region, 5-HTTLPR)多态性基因型为 S/S 基因型的女性青少年经历应激性生活事件(stressful life events, SLEs)后会出现更多的抑郁症状^[3],国内尚未见到 MAOA-u VNTR 与青少年抑郁症相关研究的报道,SLEs 广泛被认为与青少年 MDD 紧密相关,故本研究拟探讨中国汉族人群 MAOA-u VNTR 基因多态性与青少年 MDD 有无关联,及 MAOA-uVNTR 与 SLEs 间的基因-环境交互作用和青少年 MDD 有无关联。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象为青少年 MDD 患者 187 人(门诊 83 人,学校 104 人),其中男性 60 人,女性 127 人;正常对照 207 人,其中男性 104 人,女性 103 人。

患者来源:(1)学校:在长沙市 10 所中学 3965 名中学生中使用儿童自评情绪和感受问卷(MFQ-C)、抑郁自评量表(SDS)筛查,将 MFQ-C ≥ 15 分且自评 SDS ≥ 41 分的学生筛选出来作为可能抑郁组,组织并集中可能抑郁组学生进行 DAWBA 半定式访谈,依据 DSM-IV 重性抑郁障碍诊断标准进行严格诊断,共筛选出符合 DSM-IV 重性抑郁障碍诊断标准的患者 104 人。(2)门诊:2008 年 9 月至 2009 年 12 月在中南大学湘雅二医院精神卫生研究所门诊就诊,儿童精神科教授诊断明确的青少年 MDD 患者 83 人。门诊患者也在知情同意后完成 MFQ-C、

SDS、接受 DAWBA 半定式访谈。

全部患者入组标准:汉族,年龄 11~18 岁,门诊自评 MFQ-C ≥ 18 ,DAWBA 半定式访谈发现有抑郁或兴趣丧失且符合 DSM-IV MDD 诊断标准^[4];除躯体疾病所致抑郁状态、脑器质性精神障碍、精神分裂症、双相情感障碍、物质滥用、注意缺陷多动障碍、精神发育迟滞等。

正常对照组来源:来自被调查的 10 所学校。在初次量表筛查中 MFQ-C < 15 且自评 SDS < 41 分的学生中由 SPSS 15.0 软件包随机选取 207 人,作为正常对照组。

1.2 研究方法

1.2.1 筛查及访谈工具 (1)自评情绪和感受问卷自评情绪和感受问卷(child mood and feelings questionnaire, MFQ-C),该量表用于评估受试者的抑郁状况。MFQ-C 包含 33 个条目,这些条目涵盖了 DSM-IV 青少年抑郁症诊断标准中的所有症状。本研究小组首次将 MFQ-C 引入国内,进行信度及效度分析结果:Cronbach's α (unbiased) = 0.941,奇偶折半信度(GuttMann split-half coefficient) 0.899, KMO = 0.949, Bartlett 球形检验 $P < 0.001$,提示 MFQ-C 中文版具有良好的信度和效度。

(2)抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS),用于衡量抑郁的轻重程度,为自评量表。量表由 20 个条目组成,每个条目代表一个有关的症状,按 1~4 级评分。该量表在国内广泛使用,信度及效度均可。

(3)儿童青少年精神发育及健康状况筛查工具长处和困难问卷(strength and difficulty questionnaire, SDQ),是与 DAWBA 配套的症状筛查量表,包括教师版、学生版和家长版 3 个版本,本研究中使用学生版。SDQ 由指导语和 28 个条目组成,含 5 个因子,分别为:情绪因子、多动因子、品行因子、同伴因子和亲社会行为因子。该量表国内外使用信度及效度良好。

(4)青少年自评生活事件量表(adolescent self-rating life event checklist, ASLEC),用于评定受试者近 1 年生活中的应激性生活事件。该量表五级评分,含 6 个因子:人际关系因子、学习压力因子、受惩罚因子、丧失因子、健康适应因子、其他应激因子;量表总分为总应激量,分数越高表示负性生活事件越多或受负性生活事件影响越大。该量表在我国广泛使用,信度及效度良好。

(5)青少年精神发育及健康状况访谈工具——精神发育及健康状况评定量表(development and

well-being assessment, DAWBA), 用于评定青少年精神发育及健康状况。该量表适用于 9 ~ 18 岁的青少年, 是与 ICD-10、DSM-IV 儿童青少年精神障碍诊断标准配套的半定式检查工具。DAWBA 包含了发育、分离性焦虑、特殊恐怖、社交恐怖、惊恐发作、广场恐怖、创伤后应激、强迫、广泛性焦虑、抑郁(易激惹、兴趣丧失、故意自伤)、活动过度或注意力不集中、品行障碍、进食障碍、抽动障碍、其他等共 14 方面的内容。每个方面都涉及问题的症状、病程和严重程度。在访谈中有一些跳跃规则, 部分是由 SDQ 情绪分数、品行分数来决定, 部分由患者的回答决定。DAWBA 类似于成人临床精神检查。因此模拟了临床诊断过程, 诊断更为准确可靠。DAWBA 在国外应用较多, 被证实具有良好的信度和效度。本研究中 5 位评分者之间 DAWBA 评分结果无显著差异 (Friedman $\chi^2 = 1.000, P = 0.801$), 提示本研究中 DAWBA 访谈评分者信度未发现问题。

1.2.2 模板 DNA 制备和引物设计 (1) 根据天根生化科技有限公司的口腔拭子基因组 DNA 提取试剂盒(货号: DP322-03) 进行模板 DNA 制备。自行设计扩增引物并由 Invitrogen 公司合成。正向引物: 5' ACAGCCTGACCGTGGAGAAG 3', 反向引物: 5' GAACG-GACGCTCCATTCGA3'。

1.2.3 基因分型 采用 SNaP-shot 系统进行基因分型。反应体系: 15 μ L, 加 DNA 1 μ L, dNTP 3 mmol (for each, TaKaRa Taq Hot Start 1 U (Takara), 引物 5 μ mol。PCR 反应程序: 95 $^{\circ}$ C 3 min 变性, 后接 38 个循环。94 $^{\circ}$ C 变性 20 s, 58 $^{\circ}$ C 退火 30 s, 72 $^{\circ}$ C 延伸 30 s, 最后 72 $^{\circ}$ C 延伸 7 min。2.5% Agarose 电泳, EB 染色。PCR 扩增片段如下: S 等位基因约 320 bp; L 等位基因约 350 bp; SS 等位基因小于 320 bp。

1.3 统计学分析

使用 SPSS 15.0 统计软件, 对计数资料调用 Crosstabs 卡方检验过程(设定检验水准为 0.05), 分别对各配对组别 MAOA-u VNTR 基因型及等位基因的分布进行比较, 了解以上该位点多态性与青少年

抑郁症的关联关系。建立基因 $\times$ 环境 (GXE) 交互作用的二分类 logistic 回归模型。

2 结果

2.1 MAOA-u VNTR 等位基因频率及分布

湖南省汉族 MOD 青少年及正常对照三位点基因型频数和百分比分布情况: MAOA-u VNTR 发现 4 种基因型, 分别是 S/S (即 3R/3R)、S/L (3R/4R)、L/L (4R/4R)、SS/S (2.5R/4R)。其中, 女性 ($n = 230$): SS/S 型 2 例 (0.9%)、S/S 型 83 例 (36.1%)、S/L 型 107 例 (46.5%)、L/L 型 38 例 (16.5%); 男性 ($n = 164$): SS/S 型 1 例 (0.6%)、S/S 型 112 例 (68.3%)、L/L 型 51 例 (31.1%)。

2.2 Hardy-Weinberg 平衡检验

为验证该样本的基因频率是否可以代表当地人群的基因频率, 进行基因型的 Hardy-Weinberg 平衡检验 (<http://www.oege.org/software/hwe-mr-calc.shtml>)。分别输入常见纯和子、杂合子及罕见纯和子的数目, 系统自动运行该检验。鉴于 MAOA-u VNTR 杂合子 S/L 仅存在于女性个体, 对女性样本 MAOA-u VNTR 多态性进行基因型的 Hardy-Weinberg 平衡检验结果显示: 女性 $\chi^2 = 0.19, P > 0.05$, 说明达到遗传平衡, 可以代表当地人群的 MAOA-u VNTR 等位基因频率, 也说明基因多态性的检测结果较可靠。

2.3 多个配对组别三等位基因 MAOA-u VNTR 基因型分布和等位基因频率分布比较

女性患者和女性对照、男性患者和男性对照、男性有和无自杀观念/自杀企图/自杀行为的两组患者、女性有和无自杀观念/自杀企图/自杀行为的两组患者、男性抑郁共病焦虑组和不共病焦虑组、女性抑郁共病焦虑组和不共病焦虑组、学校患者和正常对照、门诊患者和正常对照 MAOA-u VNTR 基因型分布、等位基因型分布差异均无统计学意义(表 1~4)。

表 1 MAOA-u VNTR 基因分型和等位基因分布各性别病例组和对照组比较 [n(%)]

组别	例数	基因型					等位基因			
		S/S,SS/S	S/L	L/L	χ^2 值	P 值	S	L	χ^2 值	P 值
女性										
对照	103	33(31.7)	55(52.9)	15(14.4)			121(58.7)	85(41.3)		
病例	127	52(40.9)	52(41.0)	23(18.1)	3.55	0.17	156(61.4)	98(38.6)	6.02	0.16
男性										
对照	104	73(70.2)	0	31(29.8)			146(70.2)	62(29.8)		
病例	60	40(66.7)	0	20(33.3)	0.22	0.64	180(66.7)	40(33.3)	0.76	0.83

表 2 MAOA-u VNTR 基因分型和等位基因分布各性别有/无自杀组比较 [n(%)]										
组别	例数	基因型					等位基因			
		S/S,SS/S	S/L	L/L	χ^2 值	P 值	S	L	χ^2 值	P 值
男性										
无自杀抑郁	45	32(71)	0	13(29)			64(71)	26(29)		
有自杀抑郁	17	10(59)	0	7(41)	0.85	0.38	20(59)	14(41)	1.14	0.56
女性										
无自杀抑郁	75	29(39)	30(40)	16(21)			88(59)	62(41)		
有自杀抑郁	52	23(44)	22(42)	7(14)	1.32	0.56	68(65)	36(35)	3.01	0.44

表 3 MAOA-u VNTR 基因分型和等位基因分布各性别是/否共病焦虑组比较 [n(%)]										
组别	例数	基因型					等位基因			
		S/S,SS/S	S/L	L/L	χ^2 值	P 值	S	L	χ^2 值	P 值
男性										
无抑郁共病焦虑	28	19(68)	0	9(32)			38(68)	18(32)		
有抑郁共病焦虑	34	23(68)	0	11(32)	0.00	1.00	46(68)	22(32)	1.24	0.77
女性										
无抑郁共病焦虑	60	29(48)	24(40)	7(12)			82(68)	38(32)		
有抑郁共病焦虑	67	23(34)	28(42)	16(24)	4.15	0.12	74(55)	60(45)	5.78	0.11

表 4 MAOA-u VNTR 基因分型和等位基因分布不同样本来源组比较 [n(%)]										
组别	例数	基因型					等位基因			
		S/S,SS/S	S/L	L/L	χ^2 值	P 值	S	L	χ^2 值	P 值
正常对照	207	105(50.7)	55(26.6)	47(22.7)			265(64.0)	149(36.0)		
学校患者	104	46(44.2)	31(29.8)	27(26.0)			123(59.1)	85(40.9)		
门诊患者	83	45(54.2)	21(25.3)	17(20.5)	2.04	0.73	111(66.9)	55(33.1)	2.55	0.28

2.4 分性别建立 MAOA-u VNTR 与 SLEs 交互作用的二分类 logistic 回归模型

模型显示男性及女性 MAOA-u VNTR 基因型与

SLEs 均不存在和青少年 MDD 患病相关的交互作用(表 5)。

表 5 MAOA-u VNTR 基因型和 SLEs 交互作用与青少年 MDD 的关系						
变量	偏回归系数	标准误	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	OR 值	95% <i>CI</i>
女性						
SLEs * MAOA-u VNTR S/S (ref)		1.51	0.47			
SLEs * MAOA-u VNTR L/L	0.00	0.01	0.34	0.56	1.00	0.09 ~ 1.10
SLEs * MAOA-u VNTR S/L	0.01	0.01	1.40	0.24	1.01	0.81 ~ 1.21
男性						
SLEs * MAOA-u VNTR L/L	0.01	0.01	1.09	0.30	1.01	0.09 ~ 1.11
SLEs * MAOA-u VNTR S/S	-0.00	0.01	0.03	0.86	1.00	0.85 ~ 1.15

3 讨论

MAOA 基因位于 X 染色体,包含启动子区上游 1.2 Kb 处的一个非常重要的重复序列(MAOA-u VNTR/ MAOA gene-linked polymorphic region, MAOA-LPR)。MAOA-uVNTR 由 30 bp 的重复序列构成,迄今为止发现 6 种等位基因:2-, 3-, 3.5-, 4-, 5-, 6-重复拷贝(repeat)^[5]。既往研究中,多数将大于或等于 3.5 kb 的多态称为 L 型(long form),

小于 3.5 kb 的多态称为 S 型(short form)^[6]。MAOA-uVNTR 多态片段的长度影响 MAOA 基因的转录效能和个体 MAOA 基因的表达,从而直接影响中枢神经系统单胺类神经递质的活性^[7]。MAOA-uVNTR 3.5R、4R 的转录活性是其他等位基因型,如 2R、3R、5R、6R 的 2.4 至 9.6 倍以上^[8],提示存在激活转录的最佳重复序列片段长度。

动物和人体研究表明 MAOA 影响应激行为及个体对精神障碍的易感性。动物研究方面:有研究者发现将大鼠 MAOA 基因敲除或者饲以非选择性单胺氧化酶抑制剂后,大鼠对应激事件的反应会更

强烈^[9-10]。人体研究方面:MAOA 被发现与多种精神障碍或精神病理行为,如孤独症、攻击行为、自杀倾向、双相情感障碍、抑郁症、惊恐障碍、反社会性行为障碍、酒依赖、精神活性物质所致精神障碍等有关^[11-17];Manuck 等^[18-19]发现 MAOA-u VNTR 与健康男性冲动、攻击行为相关;Caspi 等^[20]报道携带高活性 MAOA-u VNTR 拷贝的儿童经历虐待后不易出现反社会性问题;Eley 等^[21]发现男性 MAOA-u VNTR 多态性与神经质相关。

MAOA-u VNTR 与成人抑郁症的相关性研究数目众多^[22]:有研究认为低转录活性的等位基因型与抑郁症相关^[5,8,23],与自杀行为也存在相关性^[24];Brummett 等^[5]纳入 74 名男性,探讨 MAOA-u VNTR 与抑郁症状的关系,发现低转录活性相关的等位基因与抑郁症状的增加显著相关;Doornbos 等^[25]纳入 86 名孕妇,在孕 16 周到产后 12 周期间 4 次评估抑郁状况,发现 MAOA-u VNTR 均与抑郁相关,且 COMT 和 MAOA 的交互作用也与抑郁显著相关。国内张洁旭等^[26]发现 MAOA-u VNTR 和成人抑郁症存在关联,并与女性“害怕”这一症状相关;台湾 Tzeng 等^[27]研究发现:控制年龄、性别、APOE 基因多态性后,S 型个体米氮平治疗效果优于 L 型个体,提示 MAOA-u VNTR 多态性可能与抗抑郁剂疗效有关。然而,也有研究否定这种关联的存在。2001 年 Syagailo 等^[28]在德国一个大样本的病例对照研究中未发现 MAOA-u VNTR 与复发性抑郁症及双相情感障碍有关联。2008 年 Phillips-Bute 等^[29]在美国开展的一项大样本关联研究中,发现在冠状动脉搭桥术后 6 个月及 1 年,携带高转录活性(3.5R/4R)基因型的女性和男性患者均未见与抑郁症状出现与否及症状多少相关。Yoshida 等^[30]在日本人群中,未发现 MAOA-u VNTR 与抗抑郁剂氟伏沙明的治疗效果有关。目前国外青少年抑郁症与 MAOA-u VNTR 关联的研究较少见^[31-32],且研究对象多是高加索人种群体,与亚洲人群内研究结果的可比性可能有待商榷;国内至今还未见青少年抑郁症与 MAOA-u VNTR 关联的报道。本研究首次探讨中国汉族青少年 MDD 和 MAOA-u VNTR 的关联关系,研究结果显示:MAOA-u VNTR 基因型及等位基因分布与青少年 MDD 是否发生、抑郁严重程度、是否共病焦虑、是否出现自杀观念/行为/企图均无直接相关性,这与张洁旭等^[26]发现“中国汉族成人抑郁症和 MAOA-u VNTR 存在关联”的结果不同。笔者认为张洁旭等依据 MAOA-u VNTR 与“害怕”症状相关,便总结“MAOA-u VNTR 与抑郁症存在关联”有失妥

当。因为抑郁症患者的“害怕”症状是患者焦虑的表现,而抑郁症的核心症状情感低落(或如张洁旭等文中称为“抑郁心境”)与 MAOA-u VNTR 多态性在张洁旭的研究中也未发现存在关联。除此之外,两个研究虽然均为病例对照研究,但一个研究对象为青少年,另一个研究对象是成年人。青少年抑郁症本身有着区别于成人抑郁症的特点,并且存在随年龄增长逐渐典型化的发展变化过程,所以在青少年时期有可能因为临床症状没有充分显露、发展以及与成人抑郁症不同的特点,使得关联研究不能发现阳性结果。

MAOA-u VNTR 与抑郁症基因-环境、基因-基因交互作用的报道亦很多^[33-35],有研究发现携带低活性 MAOA-u VNTR 的青少年对性虐待更易感,而携带其他基因型的青少年不一定在经历性虐待后出现抑郁症状或者会出现抑郁症状但分值较低^[32]。本研究未发现 MAOA-u VNTR 与 SLEs 间存在与青少年 MDD 患病相关的基因-环境交互作用,这提示可能二者确实不存在关联,或者关联关系需要其他一个甚至多个条件的维系。鉴于目前同人种青少年相关研究未见报道,只能期待出现更多的类似的研究,为青少年抑郁症等位基因关联研究领域增添更多的研究证据。

总之,尚不能认为 MAOA-u VNTR 与青少年 MDD 患病与否、抑郁严重程度、是否共病焦虑、是否伴自杀行为/企图/观念相关;MAOA-u VNTR 和 SLEs 之间不存在与青少年 MDD 患病相关联的基因-环境交互作用。

志谢:感谢长沙长郡中学、十五中、六中、二十中、稻田中学、马王堆中学、商业学校、财经学校、青竹湖湘一外国语学校、南雅中学的校领导、心理老师、教导主任及涉及班级班主任给予本研究工作的支持和帮助,感谢所有自愿参与到本研究中的抑郁症患者和健康青少年。

[参 考 文 献]

- [1] Lung FW, Tzeng DS, Huang MF, Lee MB. Association of the MAOA promoter uVNTR polymorphism with suicide attempts in patients with major depressive disorder[J]. BMC Med Genet, 2011, 12: 74.
- [2] Zhang JX, Chen YB, Zhang KR, Xu Q, Shen Y. Relationship of genetic variability and depressive symptoms to adverse events after coronary artery bypass graft surgery[J]. Psychosom Med, 2008, 70(9): 953-959.
- [3] Priess-Groben HA, Hyde JS. 5-HTTLPR X stress in adolescent depression: moderation by MAOA and gender[J]. J Abnorm Child Psychol, 2013, 41(2):281-294.

- [4] DSM-IV Diagnostic criteria for depression[EB/OL] [October 20, 2012]. http://www.shireggs.org.au/documents/MH_Assessment_Diagnosis_Depression%20May05.pdf.
- [5] Brummett BH, Krystal AD, Siegler IC, Kuhn C, Surwit RS, Züchner S, et al. Associations of a regulatory polymorphism of monoamine oxidase-A gene promoter (MAOA-uVNTR) with symptoms of depression and sleep quality[J]. Psychosom Med, 2007, 69(5): 396-401.
- [6] Meyer-Lindenberg A, Buckholtz JW, Kolachana B, R Hariri A, Pezawas L, Blasi G, et al. Neural mechanisms of genetic risk for impulsivity and violence in humans[J]. Proc Natl Acad Sci, 2006, 103(16): 6269-6274.
- [7] Kim-Cohen J, Caspi A, Taylor A, Williams B, Newcombe R, Craig IW, et al. MAOA, maltreatment, and gene-environment interaction predicting children's mental health: New evidence and a meta-analysis[J]. Mol Psychiatry, 2006, 11: 903-913.
- [8] Sabol SZ, Hu S, Hamer D. A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter[J]. Hum Genet, 1998, 103(3): 273-279.
- [9] Grimsby J, Toth M, Chen K, Kumazawa T, Klaidman L, Adams JD, et al. Increased stress response and beta-phenylethylamine in MAOB-deficient mice[J]. Nat Genet, 1997, 17(2): 206-210.
- [10] Shih JC, Chen K, Riddl MJ. Role of MAO A and B in neurotransmitter metabolism and behavior[J]. Pol J Pharmacol, 1999, 51(1): 25-29.
- [11] Kersting A, Kroker K, Horstmann J, Baune BT, Hohoff C, Mortensen LS, et al. Association of MAO-A variant with complicated grief in major depression[J]. Neuropsychobiol, 2007, 56(4): 191-196.
- [12] Rende R, Waldman I. Behavioral and molecular genetics and developmental psychopathology[M]// Cicchetti D, Cohen D, ed. Developmental Psychopathology. 2nd ed. New York: Wiley, 2006: 427-464.
- [13] Nakamura K, Sekine Y, Takei N, Iwata Y, Suzuki K, Anitha A, et al. An association study of monoamine oxidase A (MAOA) gene polymorphism in methamphetamine psychosis[J]. Neurosci Lett, 2009, 455(2): 120-123.
- [14] Dannlowski U, Ohrmann P, Konrad C, Domschke K, Bauer J, Kugel H, et al. Reduced amygdala-prefrontal coupling in major depression: association with MAOA genotype and illness severity[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2009, 12(1): 11-22.
- [15] Buckholtz JW, Meyer-Lindenberg A. MAOA and the neurogenetic architecture of human aggression[J]. Trends Neurosci, 2008, 31(3): 120-129.
- [16] Jollant F, Buresi C, Guillaume S, Jaussent I, Bellivier F, Leboyer M, et al. The influence of four serotonin-related genes on decision-making in suicide attempters[J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2007, 144B(5): 615-624.
- [17] Das M, Bhowmik AD, Sinha S, Chattopadhyay A, Chaudhuri K, Singh M, et al. MAOA promoter polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in Indian children[J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2006, 141B(6): 637-642.
- [18] Manuck SB, Flory JD, Ferrell RE, Mann JJ, Muldoon MF. A regulatory polymorphism of the monoamine oxidase-A gene may be associated with variability in aggression, impulsivity, and central nervous system serotonergic responsivity[J]. Psychiatry Res, 2000, 95(1): 9-23.
- [19] Manuck SB, Flory JD, Muldoon MF, Ferrell RE. Central nervous system serotonergic responsivity and aggressive disposition in men[J]. Physiol Behav, 2002, 77(4-5): 705-709.
- [20] Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, et al. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children[J]. Science, 2002, 297(5582): 851-854.
- [21] Eley TC, Tahir E, Angleitner A, Harriss K, McClay J, Plomin R, et al. Association analysis of MAOA and COMT with neuroticism assessed by peers[J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2003, 120B(1): 90-96.
- [22] Fan M, Liu B, Jiang T, Jiang X, Zhao H, Zhang J. Meta-analysis of the association between the monoamine oxidase-A gene and mood disorders[J]. Psychiatr Genet, 2010, 20(1): 1-7.
- [23] Christiansen L, Tan Q, Iachina M, Bathum L, Kruse TA, McGue M, et al. Candidate gene polymorphisms in the serotonergic pathway: influence on depression symptomatology in an elderly population[J]. Biol Psychiatry, 2007, 61(2): 223-230.
- [24] De Luca V, Tharmalingam S, Muller DJ, Wong G, de Bartolomeis A, Kennedy JL. Gene-gene interaction between MAOA and COMT in suicidal behavior: analysis in schizophrenia[J]. Brain Res, 2006, 1097(1): 26-30.
- [25] Doornbos B, Dijk-Brouwer DA, Kema IP, Tanke MA, van Goor SA, Muskiet FA, et al. The development of peripartum depressive symptoms is associated with gene polymorphisms of MAOA, 5-HTT and COMT[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2009, 33(7): 1250-1254.
- [26] 张洁旭, 陈彦博, 张克让, 许琪, 沈岩. 单胺氧化酶可变量目重复序列多态性与中国北方汉族人重性抑郁障碍的关联分析[J]. 中国医学科学院学报, 2009, 31(6): 728-773.
- [27] Tzeng DS, Chien CC, Lung FW, Yang CY. MAOA gene polymorphisms and response to mirtazapine in major depression[J]. Hum Psychopharmacol, 2009, 24(4): 293-300.
- [28] Syagailo YV, Stober G, Grassle M, Reimer E, Knapp M, Jungkunz G, et al. Association analysis of the functional monoamine oxidase A gene promoter polymorphism in psychiatric disorders[J]. Am J Med Genet, 2001, 105(2): 168-171.
- [29] Phillips-Bute B, Mathew JP, Blumenthal JA, Morris RW, Podgoreanu MV, Smith M, et al. Relationship of genetic variability and depressive symptoms to adverse events after coronary artery bypass graft surgery[J]. Psychosom Med, 2008, 70(9): 953-959.
- [30] Yoshida K, Naito S, Takahashi H, Sato K, Ito K, Kamata M, et al. Monoamine oxidase: A gene polymorphism, tryptophan hydroxylase gene polymorphism and antidepressant response to fluvoxamine in Japanese patients with major depressive disorder[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2002, 26(7-8): 1279-1283.
- [31] Bernet W, Vnencak-Jones CL, Farahany N, Montgomery SA. Bad nature, bad nurture, and testimony regarding MAOA and SLC6A4 genotyping at murder trials[J]. J Forensic Sci, 2007, 52(6): 1362-1371.
- [32] Eley TC, Sugden K, Corsico A, Gregory AM, Sham P, McGuffin P, et al. Gene-environment interaction analysis of serotonin system markers with adolescent depression[J]. Mol Psychiatry, 2004, 9(10): 908-915.
- [33] Beach SR, Brody GH, Gunter TD, Packer H, Wernett P, Philibert RA. Child maltreatment moderates the association of MAOA with symptoms of depression and antisocial personality disorder[J]. J Fam Psychol, 2010, 24(1): 12-20.
- [34] Cicchetti D, Rogosch FA, Sturge-Apple ML. Interactions of child maltreatment and serotonin transporter and monoamine oxidase A polymorphisms: depressive symptomatology among adolescents from low socioeconomic status backgrounds[J]. Dev Psychopathol, 2007, 19(4): 1161-1180.
- [35] Kinnally EL, Huang YY, Haverly R, Burke AK, Galfalvy H, Brent DP, et al. Parental care moderates the influence of MAOA-uVNTR genotype and childhood stressors on trait impulsivity and aggression in adult women[J]. Psychiatr Genet, 2009, 19(3): 126-133.

(本文编辑:邓芳明)