

MAOA 基因 T941G 多态性与同伴侵害对男青少年 早期抑郁的交互作用：COMT 基因 Val158Met 多态性的调节效应*

曹 丛 王美萍 曹衍森 纪林芹 张文新

(山东师范大学心理学院, 济南 250014)

摘 要 抑郁具有复杂的多基因遗传基础, 然而既有研究大多采用单基因以及单基因-环境交互设计(G×E)考察抑郁的遗传机制。以 757 名男青少年为被试(初次测评时 $M_{age} = 11.32$ 岁, $SD = 0.49$ 岁), 采用多基因-环境交互(G×G×E)设计, 本研究考察了 MAOA (monoamine oxidase A, 单胺氧化酶 A)基因 T941G 多态性、COMT (catechol-O-methyltransferase, 儿茶酚胺氧位甲基转移酶)基因 Val158Met 多态性与同伴侵害对青少年早期抑郁的影响。结果显示, MAOA 基因 T941G 多态性与同伴侵害交互作用于青少年抑郁, 同伴侵害仅显著正向预测 G 等位基因(而非 T 等位基因)青少年抑郁。而且, MAOA 基因 T941G 多态性与同伴侵害的交互作用受到 COMT 基因 Val158Met 多态性的调节, 上述交互作用仅存在于 COMT Met 等位基因而非 Val/Val 基因型携带者中。研究结果显示, 抑郁的产生与个体差异存在多基因与环境间的复杂交互机制。

关键词 MAOA 基因; COMT 基因; 同伴侵害; 抑郁; 多基因-环境交互作用

分类号 B844; B845

1 问题提出

抑郁是青少年期主要的情绪障碍和心理健康问题之一, 其发生与发展具有重要的遗传基础。早期定量行为遗传学研究显示, 抑郁遗传率为 24%~55% (Rice, Harold, & Thapar, 2002)。分子遗传学研究亦揭示, MAOA (monoamine oxidase A, 单胺氧化酶 A)、COMT (catechol-O-methyltransferase, 儿茶酚胺氧位甲基转移酶)、5-HTTLPR (serotonin-transporter-linked polymorphic region, 5-羟色胺转运体)、BDNF (brain-derived neurotrophic factor, 脑源性神经营养因子)等候选基因均与抑郁的个体差异存在显著关联 (Dunn et al., 2011, 2015; Roy, Tapadia, Joshi, & Koch, 2014)。

然而, 需要指出的是, 目前发展行为遗传学的

常见研究范式——候选基因关联研究(candidate gene association study)以及全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS), 均未发现具有较大效果量(effect size)的单个基因位点(Januar, Saffery, & Ryan, 2015; Dunn et al., 2011, 2015)。这提示遗传基因似乎并非独立发挥作用, 或与环境及其他基因共同作用。早期针对抑郁患者的家庭谱系研究亦显示, 抑郁的遗传并不遵循亨廷顿舞蹈症似的单基因遗传模式, 而是具有非孟德尔式的多基因遗传基础(Baker, Dorzab, Winokur, & Cadoret, 1972)。近年来, 研究者亦提倡探索多基因及多基因-环境间的交互作用(G×G×E) (如, Comasco et al., 2011; Dunn et al., 2015)。本研究即采用 G×G×E 交互设计, 旨在考察 MAOA 基因、COMT 基因与同伴侵害对青少年抑郁的影响, 以期揭示其中的复杂

收稿日期: 2016-04-28

* 国家自然科学基金项目(31271105)、国家自然科学基金项目(31671156)、高等学校博士学科点专项科研基金项目(20133704110001)、“十二五”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

作用机制。

既有研究表明, MAOA 基因是与抑郁紧密关联的重要候选基因之一(Dunn et al., 2011, 2015; Roy et al., 2014)。人类 MAOA 基因位于 X 染色体 p11.23-11.4 区, 其编码的单胺氧化酶 A 是 5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)与去甲肾上腺素(NE)的重要代谢酶。MAOA-uVNTR 多态性(位于 MAOA 基因启动子区上游 1.2Kb 处的一个重要可变串联重复序列)是目前研究考察较多的位点。除此之外, 位于 MAOA 基因第 8 外显子上的 T941G (rs6323)多态性也是一个重要的功能性位点。其中, G 等位基因转录的 MAOA 酶活性较高, 而 T 等位基因转录的 MAOA 酶活性较低(Hotamisligil & Breakefield, 1991)。依据抑郁的单胺缺陷假说, 高活性 G 等位基因极有可能通过编码高活性单胺降解酶 MAOA, 降解较多的单胺类神经递质, 导致胞间单胺传递减少, 具有更高的抑郁罹患风险。既有研究亦发现, 高活性 GG 纯合子被试对消极情绪线索有持续的眨眼反应, 而低活性 TT 纯合子被试则表现出更快的情绪恢复性(Larson, Taubitz, & Robinson, 2010), 这提示 GG 纯合子被试更可能罹患抑郁等情绪障碍。

越来越多的实证证据支持 MAOA 基因与外界环境交互(G×E)影响个体抑郁的发生与发展(见综述曹丛, 陈光辉, 王美萍, 曹衍森, 张文新, 2014)。如, Beach 及其同事(2010)对 538 名成年被试的研究显示, MAOA-uVNTR 多态性与儿童期虐待交互作用于个体的重性抑郁障碍, 相比低活性 MAOA 等位基因携带者, 那些携带高活性等位基因而且遭受儿童期虐待的被试更容易罹患重性抑郁。与此相似, 我们早期对青少年抑郁的研究亦显示, 高活性 MAOA 基因型对母亲支持性教养行为更为敏感(曹丛等, 2016)。然而, 也有研究发现低活性等位基因更易受到外界环境的影响。如, Cicchetti, Rogosch 和 Sturge-Apple (2007)发现低活性 MAOA 等位基因携带者且遭受虐待时, 其抑郁得分更高, 然而对于高活性等位基因携带者而言, 儿童虐待与抑郁间无显著关联; Comasco 及其同事(2011)的研究也显示, 体验压力且携带低活性 MAOA 等位基因的孕妇其抑郁水平更高。总体而言, 既有研究一方面在具体何种等位基因对外界环境更为敏感这一问题上, 仍存在较大的分歧; 另一方面, 所选取的候选环境指标较为单一, 绝大多数仅聚焦于“压力性生活事件”以及“家庭环境因素(如虐待与教养)”。

依据生态系统理论, 同伴关系是儿童青少年成

长的重要微系统之一。尤为重要的是, 青少年早期, 青少年的人际关系开始由父母中心向同伴中心过渡, 个体对同伴地位的关注达到高峰(LaFontana & Cillessen, 2010)。同时, 由于父母监控的减少、同伴群体规模和多样性的增加, 青少年体验到消极同伴经历的风险显著增加, 更易遭受到同伴关系的影响(Sugimura & Rudolph, 2012)。既有研究显示, 同伴侵害作为青少年重要的压力源对其心理社会适应具有长期的不利影响(Rudolph, Troop-Gordon, Hessel, & Schmidt, 2011)。一项囊括 23 项研究的元分析表明, 相比孤单、焦虑及低自尊, 抑郁是与同伴侵害关联最为紧密的心理社会适应问题(Hawker & Boulton, 2000)。鉴于此, 同伴侵害是青少年抑郁极其重要的且无法忽略的重要影响因素, 尤其是青少年早期阶段。其中, 身体侵害与关系侵害是其重要的两个表现类型, 前者主要指青少年遭受到同伴身体攻击的经历, 后者主要指青少年在人际关系和社会互动方面遭受到来自同伴的蓄意伤害和攻击。既有文献显示, 高水平的身体侵害与关系侵害一方面增加了青少年的被排斥感, 导致其形成较差的自我意识和自我图式(Hawker & Boulton, 2000); 另一方面, 引发了青少年对压力较低水平的努力应对策略和高水平的无意识应对策略, 使其无法合理地应对压力或应急事件(Troop-Gordon, Rudolph, Sugimura, & Little, 2015), 继而导致高水平的抑郁症状。

尽管目前研究已经证实了同伴侵害与抑郁间的显著关联, 但两者之间的关系只具有中等程度的效果量(Hawker & Boulton, 2000)。近期, 研究者开始探索同伴关系是否与教养、虐待等家庭环境因素类似亦有可能受到遗传因素的调节作用。即, 假设并不是所有受到同伴侵害的儿童青少年均呈现出更高水平的抑郁, 携带不同基因型的个体可能对同伴侵害具有差别感受性。新近研究证据支持了同伴侵害与遗传因素间的交互效应(Banny, Cicchetti, Rogosch, Oshri, & Crick, 2013)。如, Benjet, Thompason 和 Gotlib (2010)对 78 名 10~14 岁女青少年的研究显示, 5-HTTLPR 基因与关系侵害交互作用于青少年抑郁, 携带 SS 纯合子的女青少年当遭受同伴关系侵害时, 抑郁水平显著升高; 但对于携带 L 等位基因的女青少年而言, 是否遭受同伴关系侵害与抑郁间无显著关联。一项对 1475 名青少年的研究支持了 BDNF Val66Met 多态性与同伴侵害间的交互作用(Gottfredson, Foshee, Ennett, Haberstick, & Smolen, 2015)。该研究显示, 相比 Met/Met 纯合

子与 Val/Met 杂合子而言, Val/Val 纯合子青少年更易受到同伴侵害的影响, 其罹患抑郁的风险显著增高。我们推测, MAOA 基因亦有可能与同伴侵害交互作用于青少年抑郁。因此, 本研究第一个研究目的即旨在选取“同伴侵害”作为候选环境指标, 考察 MAOA 基因与同伴侵害对青少年早期抑郁的潜在交互作用。

如上所述, 既有关于 MAOA 基因的 G×E 交互研究仍存在较大的分歧; 这一分歧可能归因于样本特征、环境与抑郁测评方式的差异。除此之外, 我们认为, 分歧的一个重要原因可能是相关研究并未考虑其他基因的调节作用, 如同属多巴胺系统的 COMT 基因。该基因位于 22q11.1~22q11.2 上, 负责编码 DA、NE 等儿茶酚胺代谢酶——儿茶酚胺氧位甲基转移酶(COMT)。Val158Met 多态性是其最为常见的功能性位点; 其中, Val 等位基因编码的 COMT 活性是 Met 等位基因的 3~4 倍(Lachman et al., 1996)。动物与人类研究均已表明, 低活性 Met 等位基因更易产生压力应激反应(Jabbi et al., 2007; Papaleo et al., 2008), 亦更易卷入抑郁情绪(Jabbi et al., 2007)。因而, COMT 基因亦是抑郁等情绪障碍的重要候选基因之一。尤为注意的是, 与 MAOA 基因十分类似, COMT 基因的神经功能也是通过转录相应的代谢酶, 降解突触间隙中的 DA、NE 等单胺类神经递质。而且有证据显示, MAO 脱氨基代谢物与儿茶酚胺氧位甲基代谢物之间存在显著负向关联(Eisenhofer & Finberg, 1994)。这提示 COMT 酶与 MAOA 酶对上述单胺类神经递质的降解代谢并非相互独立, 可能存在上位性效应(epistatic effect)(Qian et al., 2010)。即, 某一基因的效应可能由于不同位点上其他基因特定基因型的效应而受到遮掩或抑制(如 Felten, Montag, Markett, Walter, & Reuter, 2011; Proitsi et al., 2012)。据此, 从两基因的神经生物机制考虑, COMT 基因与 MAOA 基因之间很可能存在相互作用。因而, 本研究亦期待转化传统的 G×E 研究范式, 采用新近的 G×G×E 交互范式, 以更深入地探索 MAOA 基因与外界环境间的相互作用机制。

MAOA 与 COMT 两基因间的交互作用近年来开始受到研究者的重视。如, Qian 等(2010)对 264 名罹患 ADHD 的男孩($M_{age} = 10.7, SD = 2.6$)的研究发现, COMT 与 MAOA 基因交互预测被试的智力, 相比其他基因型组合而言($M \leq 98.7, SD \leq 2.7$), 同时携带低活性 MAOA 等位基因以及 COMT Val/Val

基因型的被试其智力水平最高($M = 106.7, SD = 1.6$)。Comasco 及其同事(2011)的研究则进一步支持了 COMT 基因在 MAOA 基因与抑郁关系中的调节效应。该研究对 275 名罹患产后抑郁的孕妇的调查显示, 在 COMT Met 等位基因携带者中, MAOA 基因与孕妇产后抑郁存在显著关联, 携带低活性 MAOA 等位基因个数越多的孕妇, 其产后抑郁水平越高; 而对于 COMT Val/Val 纯合子孕妇而言, MAOA 基因与产后抑郁无显著关联。另一项对 89 名孕妇的短期追踪研究则测评了两基因对孕期 16 周、36 周, 产后 6 周、12 周时孕妇抑郁症状的影响(Doorbos et al., 2009)。结果显示, 同时携带低活性 MAOA 等位基因与 COMT Met 等位基因的孕妇在孕期 36 周和产后 6 周时抑郁水平最高。该研究发现一方面支持了两基因对抑郁的显著交互效应, 另一方面, 考虑到孕期以及产后不同时期孕妇感受到的压力水平或应激反应可能存在差异, 这似乎提示我们两基因亦极有可能协同影响对外界环境的感受性。鉴于此, 本研究的第二个研究目的即在于考察 MAOA 基因与同伴侵害对青少年早期抑郁的交互作用是否也可能受到 COMT 基因的调节。

综上, 本研究拟以中国青少年为被试, 采用 G×G×E 交互研究范式, 考察 MAOA 基因 T941 多态性、COMT 基因 Val158Met 多态性以及同伴侵害(身体侵害与关系侵害)对青少年早期抑郁的影响。具体而言, 本研究将着重探索以下研究问题: (1) MAOA 基因 T941 多态性是否与同伴侵害交互预测青少年早期抑郁; (2) MAOA 基因 T941 多态性与同伴侵害对青少年早期抑郁的潜在交互作用是否受到 COMT 基因 Val158Met 多态性的调节。

2 研究方法

2.1 被试

本研究被试取自国内一项大型追踪项目。该追踪项目初始被试为山东省济南市 14 所小学(6 所省级规范化小学, 8 所普通小学) 40 个班级(每所学校班级人数在 26 到 71 人之间)的儿童。对这些儿童自 9 岁(小学三年级)开始每年进行一次追踪测评, 至初中时被试分布在 8 所初中的 92 个班级中。在本研究中, T1 被试小学五年级时测评青少年的同伴侵害和抑郁水平($N = 2199, M_{age} = 11.31 \pm 0.49$ 岁, 分布于 40 个班级, 班级人数为 25~71 人), T2 小学六年级时再次测评青少年的抑郁水平并提取基因信息($N = 2157, M_{age} = 12.31 \pm 0.49$ 岁, 分布于 40 个

班级, 班级人数为 24~71 人); 两次测评时间间隔一年, 流失被试 42 人(1.9%)。T2 时间点上, 流失被试与未流失被试在 T1 年龄、T1 家庭社会经济地位 (SES)、T1 抑郁及 T1 关系侵害得分上不存在显著差异($t_s < 1.96, p_s > 0.05$), 但流失被试比未流失被试报告出更高水平的身体侵害($t = 2.28, p < 0.05, M_{difference} = 0.23$), 更有可能是女孩($\chi^2 < 4.31, df = 1, p < 0.05$)。鉴于工作量和研究经费问题, T2 时间点, 我们仅随机选取 1440 名青少年继续参加基因测序分析($N = 1440$, 男生 757, 52.6%, $M_{age} = 12.32 \pm 0.49$ 岁, 分布于 40 个班级, 班级人数为 6~64 人)。本研究仅囊括上述参与基因分型的青少年。T2 时刻, 测评基因数据的样本($N = 1440$)与未测评基因数据的样本($N = 717$)的儿童性别($\chi^2 < 1.67, df = 1, p > 0.05$)、T1 与 T2 测评年龄、T1 SES、T1 与 T2 抑郁及 T1 同伴侵害得分上均不存在显著差异($t_s < 0.78, p_s > 0.05$)¹。

由于 MAOA 基因为伴 X 染色体基因, 是否存在 X 染色体失活仍存争议(Benjamin, van Bakel, & Craig, 2000; Carrel & Willard, 2005), 女性尤其是杂合子女性其活性及功能仍存在极大的不确定性。参照既有研究(Caspi et al., 2002), 本研究仅选取基因样本($N = 1440$)中的男青少年作为研究对象($N = 757$, T1 时 $M_{age} = 11.32 \pm 0.48$ 岁, 分布于 40 个班级, 班级人数为 3~36 人)。其中, 96.9% 的被试为汉族, 3.1% 为少数民族(包含回族、满族与蒙古族)。最终样本 T1 时母亲受教育水平在本科及本科以上者占 32.6%, 本科以下且高中以上者占 54.7%, 高中以下者占 12.7%。父亲受教育水平在本科及本科以上者占 44.0%, 本科以下且高中以上者占 48.6%, 高中以下者占 7.3%。母亲职业属于农民或下岗失业人员者占 7.6%, 属于蓝领的占 24.2%, 属于专业或半专业性人员的占 68.2%; 父亲职业分别属于农民或下岗失业人员、蓝领以及专业或半专业性人员的分别 4.1%、24.7% 与 71.2%。青少年家庭月收入位于 1000 元以下的占 3.8%, 1000~3000 元之间的占 26.9%, 3000~6000 元之间的占 46.8%, 6000 元以上

¹ 考虑到本研究取样中存在的嵌套结构, 首先采用多水平线性模型中的零模型(不加入任何自变量的模型)考察 T1 ($N = 2199$)与 T2 ($N = 2157$)时间点青少年抑郁在不同班级间的差异情况。结果显示, T1 与 T2 时间点零模型中跨级相关系数(intraclass correlation coefficient, icc)分别为 0.017 与 0.019。根据 Cohen (1988)提出的跨级相关标准, 跨级相关小于 0.059 时, 属于相当小的关联程度, 表明单水平模型可能拥有更稳健的标准误估计, 可以忽略嵌套结构的影响。鉴于此, 随后的数据分析均采用单水平模型。

的占 22.5%²。

2.2 施测程序

首先, 以班级为单位采用问卷法收集青少年的抑郁以及同伴侵害数据。每次施测每个班级由 2 名经过严格培训并具有丰富施测经验的发展心理学研究生担任主试, 每次施测过程约为 40 min, 施测结束后问卷当场收回。其次, 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青少年的唾液样品, 主试与青少年人数比例不小于 1:8, 班内所有被试同步进行, 时间约为 30 min。提前请班主任通知每一位青少年采样前 30 min 勿进食、吸烟、饮酒、饮水或嚼口香糖。最后, 由专业人员进行 DNA 的提取、纯化与分型。所有问卷施测及唾液提取均取得了青少年、青少年家长及学校的同意。

2.3 研究工具

2.3.1 抑郁

采用 CDI (Children's Depression Inventory)量表测评青少年的抑郁水平(Kovacs & Staff, 2003)。该量表在抑郁相关研究(尤其在非临床样本)中广泛应用, 具有良好的信效度(Chen, Li, & McGue, 2012)。CDI 量表共包含 27 个题目, 采用 3 点计分, 要求青少年自我评价近两周内的抑郁水平(如 0 = “我偶尔不高兴”, 1 = “我经常不高兴”, 2 = “我总是 不高兴”), 计算被试的抑郁均分, 得分越高, 表明青少年的抑郁水平越高。本研究中 T1、T2 时间点青少年抑郁的内部一致性系数(cronbach's α)分别为 0.88、0.89。

2.3.2 同伴侵害

采用 Mynard 和 Joseph (2000)编制的同伴侵害自我报告测评青少年的同伴侵害。中文版同伴侵害问卷在此基础上进行了修订, 具有良好的信效度(纪林芹, 陈亮, 徐夫真, 赵守盈, 张文新, 2011)。本

² 采用因子合成法将父母文化程度、父母职业以及家庭月收入合成家庭社会经济地位(SES)得分, 分数越高, 代表 SES 越高(曹丛等, 2016)。分层回归显示, 在控制了 SES 以及 T1 抑郁后, MAOA 基因 T941G 多态性与 COMT 基因 Val158Met 多态性以及身体侵害的三者交互项依然显著预测 T2 青少年抑郁($\beta = -0.24, t = -4.134, p < 0.001$); 仅在 T941G G 等位基因以及 Val158Met Met 等位基因携带者中, 身体侵害显著正向预测青少年 T2 抑郁($\beta = 0.21, t = 4.35, p < 0.001$)。与此相似, 控制 SES 与 T1 抑郁后, T941G 与 Val158Met 多态性以及关系侵害的三者交互作用依然显著($\beta = -0.15, t = -2.73, p < 0.01$), 仅 T941G G 等位基因与 Val158Met Met 等位基因的组合对关系侵害敏感($\beta = 0.19, t = 3.81, p < 0.001$)。即, 当控制变量添加了 SES 后, 本研究发现的 G×G×E 三者交互作用依然显著, 且其显著性小于多重校正的阈值。

研究选取并测评了同伴侵害的两个重要维度“身体侵害”(例如“在这一学期,别的同学用手或拿东西打过我”,含3个项目)及“关系侵害”(例如“在这一学期,别的同学挑拨我和其他同学的关系,使其他同学不喜欢我”,含8个项目)。问卷采用4点记分,从“没有”到“经常”分别记0~3分,得分越高表明青少年受到该种类型的侵害越多。验证性因素分析表明,本研究中中文版同伴侵害具有良好的结构效度($\chi^2 = 181.27$, $df = 43$, $RMSEA = 0.066$, $CFI = 0.96$, $TLI = 0.95$)。身体侵害与关系侵害的内部一致性系数(cronbach's α)分别为0.85与0.86。

2.4 基因检测

采用唾液采样的方式提取青少年DNA样本。利用Sequenom(San Diego, CA, USA)芯片基质辅助激光解吸/电离(MALDI-TOF)质谱平台对MAOA T941G及COMT Val158Met多态性进行基因分型。MAOA T941G多态性的引物为F: ACGTTGGATG-TGCACTTAAATGACAGTCCC, R: ACGTTGGAT-GGATTCACCTCAGACCAGAGC。COMT Val158Met多态性的引物为F: ACGTTGGATGACCCAGCGG-ATGGTGGATTT, R: ACGTTGGATGTTTTCCAGG-TCTGACAACGG。其中,1人(0.1%)MAOA基因未测型成功,4人(0.5%)COMT基因未测型成功。

2.5 共同方法偏差的控制与检验

鉴于同伴侵害与T1、T2抑郁均采用自我报告的方式测评,有可能存在共同方法偏差。为控制共同方法偏差,测评时本研究首先进行了程序控制:(1)T1抑郁与同伴侵害的测评在问卷排版时存在空间上的分离,两份问卷之间穿插其他测评内容;(2)问卷个别项目采用反向计分,减少被试对测量目的的猜度。其次,采用研究设计上的控制。即采用追踪设计,在控制T1抑郁后,考察同伴侵害与遗传基因对T2抑郁的影响。该设计一方面控制了与同伴侵害同时刻测评的T1抑郁的影响,另一方面T2抑郁与同伴侵害的测评存在时空上的分离。最后,数据分析前,采用Harman单因子检验对共同方法偏差进行估计。探索性因素分析显示,特征值大于1的公因子为16个,第一个因子解释的变异量为22%,小于40%的临界标准。设定公因子数为1的验证性因素分析亦显示,模型的拟合性较差($\chi^2 = 8275.93$, $df = 2015$, $RMSEA = 0.064$, $CFI = 0.61$, $TLI = 0.60$)。综上分析表明本研究中的共同方法偏差不明显。

2.6 数据处理

首先,采用独立样本 t 检验考察MAOA基因、

COMT基因与同伴侵害以及青少年抑郁间的关系;其次,采用皮尔逊积差相关考察同伴侵害与青少年抑郁的关系。最后,采用分层回归考察MAOA基因、COMT基因与同伴侵害对青少年抑郁的影响。为消除自变量及其交互项间的多重共线性,采用同伴侵害的中心化得分,以及MAOA基因与COMT基因的虚拟编码。关系侵害与身体侵害两维度分别建模。分层回归模型以T2青少年抑郁作为结果变量,预测变量的具体建模方式如下:(1)T1抑郁进入模型第一层作为控制变量;(2)同伴侵害、COMT基因与MAOA基因进入模型第二层;(3)同伴侵害与两基因间的二者交互项以及两基因间的二者交互项进入模型第三层;(4)同伴侵害与两基因间的三者交互项进入模型第四层。若交互作用显著,则进一步采用分组回归考察具体交互模式。本研究中的多重共线性诊断均符合统计要求。为控制一类错误率,采用顺序性Bonferroni检验(Benjamini & Hochberg, 1995)对 p 值进行多重矫正。

3 结果

3.1 MAOA基因T941G多态性与COMT基因Val158Met多态性的基因型分布

如表1所示,MAOA基因T941G多态性基因型分布如下:G=58.9%(445人),T=41.1%(311人);由于MAOA基因为伴X染色体,男性仅存在半合子,所以无法检验Hardy-Weinberg平衡。COMT基因Val158Met多态性基因型分布如下:Val/Val=55.7%(422人),Val/Met=36.3%(275人),Met/Met=7.9%(56人),该位点基因型的观测值与期望值吻合良好($\chi^2 = 1.04$, $df = 1$, $p > 0.05$),符合Hardy-Weinberg平衡。两基因多态性间无显著关联($\chi^2 = 2.36$, $df = 2$, $p > 0.05$)。两基因多态性的次要等位基因分布频率均大于5%(MAOA T等位基因为41.4%;COMT Met等位基因为25.7%)。由于COMT基因Met/Met纯合子人数分布较少,依据既有研究(Comasco et al., 2011; Qian et al., 2010),在后续分析中采用COMT基因Val158Met多态性的显性遗传模型,即将Met/Met纯合子与Val/Met杂合子合并为Met等位基因。

3.2 描述性统计分析

各变量的平均数、标准差及描述性统计分析见表2。独立样本 t 检验显示,MAOA基因T941G多态性不同等位基因携带者间其身体侵害与关系侵害均无显著差异,COMT基因Val158Met多态性与

表 1 MAOA 基因 T941G 多态性与 COMT 基因 Val158Met 多态性的分布

基因型	MAOA T941G		总计 (N = 756)	
	G (N = 445)	T (N = 311)		
COMT Val158Met	Val/Val	239	182	421
	Val/Met	167	108	275
	Met/Met	37	19	56

身体侵害、关系侵害的关联亦不显著, 该结果排除了本研究中基因与环境变量间的相关。独立样本 t 检验亦显示, T1、T2 抑郁与两基因多态性间亦无显著关联。此外, 身体侵害、关系侵害与 T1、T2 抑郁呈显著正相关($r_s = 0.34, p_s = 0.001$)。T1 抑郁与 T2 抑郁呈显著正相关($r = 0.71, p = 0.001$), 表明抑郁具有较高的稳定性。

3.3 MAOA 基因 T941G 多态性、COMT 基因 Val158Met 多态性与同伴侵害对男青少年抑郁的影响

分层回归结果显示(见表 3), T1 抑郁显著预测 T2 抑郁, 与相关结果一致, 表明抑郁具有一定的稳定性。控制 T1 抑郁后, 身体侵害与关系侵害对 T2 抑郁的预测作用不再显著。MAOA 基因 T941G 多态性以及 COMT 基因 Val158Met 多态性对 T2 抑郁的直接效应并不显著, 但 MAOA 基因 T941G 多态性与身体侵害、MAOA 基因 T941G 多态性与关系侵害均显著交互作用于 T2 抑郁。而且, “MAOA 基因×COMT 基因×身体侵害”以及“MAOA 基因×COMT 基因×关系侵害”三者交互项对 T2 抑郁均存在显著的预测作用。

表 2 不同基因型中同伴侵害与抑郁的描述性统计 M (SD)

变量	MAOA T941G		t	p	COMT Val158Met		t	p
	G (N = 445)	T (N = 311)			Val/Val (N = 421)	Met (N = 331)		
身体侵害	0.59 (0.66)	0.63 (0.68)	0.92	<i>ns</i>	0.59 (0.66)	0.63 (0.68)	0.69	<i>ns</i>
关系侵害	0.36 (0.46)	0.43 (0.54)	1.81	<i>ns</i>	0.38 (0.48)	0.41 (0.51)	1.01	<i>ns</i>
T1 抑郁	0.20 (0.22)	0.22 (0.24)	1.21	<i>ns</i>	0.20 (0.21)	0.22 (0.26)	0.98	<i>ns</i>
T2 抑郁	0.19 (0.23)	0.22 (0.25)	1.29	<i>ns</i>	0.20 (0.23)	0.20 (0.25)	-0.09	<i>ns</i>

注: *ns* 表示 $p > 0.05$ 。

表 3 男青少年抑郁对 MAOA 基因 T941G 多态性、COMT 基因 Val158Met 多态性及同伴侵害的分层回归分析

		ΔR^2	b (SE)	β	p	p (i)
第一步	T1 抑郁	0.499	0.70 (0.03)	0.71	< 0.001	0.003
第二步	身体侵害	0.003	0.02 (0.01)	0.05	0.11	0.028
	MAOA ^a		0.00 (0.01)	0.00	0.95	0.050
	COMT ^b		0.02 (0.01)	0.04	0.18	0.041
第三步	MAOA ^a ×身体侵害	0.007	0.05 (0.02)	0.10	0.01	0.019
	COMT ^b ×身体侵害		-0.01 (0.02)	-0.01	0.77	0.044
	MAOA ^a ×COMT ^b		-0.04 (0.03)	-0.09	0.08	0.025
第四步	MAOA ^a ×COMT ^b ×身体侵害	0.009	-0.14 (0.04)	-0.21	< 0.001	0.009
第一步	T1 抑郁	0.499	0.70 (0.03)	0.71	< 0.001	0.006
第二步	关系侵害	0.003	0.02 (0.02)	0.05	0.15	0.031
	MAOA ^a		0.00 (0.01)	0.00	0.92	0.047
	COMT ^b		0.02 (0.01)	0.04	0.17	0.038
第三步	MAOA ^a ×关系侵害	0.010	0.07 (0.02)	0.11	< 0.01	0.013
	COMT ^b ×关系侵害		-0.04 (0.03)	-0.06	0.16	0.034
	MAOA ^a ×COMT ^b		-0.05 (0.03)	-0.09	0.07	0.022
第四步	MAOA ^a ×COMT ^b ×关系侵害	0.004	-0.13 (0.05)	-0.14	0.01	0.016

注: MAOA^a = MAOA 基因 T941G 多态性; COMT^b = COMT 基因 Val158Met 多态性。对 T941G 多态性进行虚拟编码, 其中 0 = T 等位基因, 1 = G 等位基因; 对 Val158Met 多态性进行虚拟编码, 其中 0 = Met 等位基因(Met/Met 与 Val/Met 基因型的合并), 1 = Val/Val 基因型。 p (i) 为采用顺序性 Bonferroni 检验(Benjamini & Hochberg, 1995)矫正后的显著性水平临界值, 若分层回归中的 G×E 交互作用 $p < p$ (i), 则结果显著(加粗显示)。

进一步采用分组回归考察 MAOA 基因 T941G 多态性与身体侵害的具体交互模式。结果显示, 身体侵害显著正向预测 MAOA G 等位基因青少年的抑郁($\beta = 0.08, t = 2.20, p < 0.05$), 但对 T 等位基因青少年的抑郁预测作用并不显著($\beta = 0.00, t = 0.00, p > 0.05$) (图 1a)。与此相似, 分组回归揭示的 MAOA 基因与关系侵害的具体交互模式如下: 关系侵害显著正向预测 G 等位基因青少年的抑郁($\beta = 0.09, t = 2.35, p < 0.05$), 但对 T 等位基因青少年的抑郁预测作用并不显著($\beta = -0.01, t = -0.10, p > 0.05$) (图 1b)。

采用分组回归分析考察 MAOA、COMT 基因

及身体侵害的三者交互项。结果显示, 在 COMT Met 等位基因携带者中, MAOA 基因与身体侵害的交互作用显著($\beta = 0.28, t = 4.64, p < 0.001$)。具体表现为, 身体侵害仅显著正向预测 MAOA G 等位基因青少年的抑郁水平 ($\beta = 0.18, t = 3.59, p < 0.001$), 但对 MAOA T 等位基因青少年的抑郁无预测作用 ($\beta = -0.07, t = -0.96, p > 0.05$) (见图 2a); 在 COMT Val/Val 纯合子携带者中, MAOA 基因与身体侵害的交互作用不显著($\beta = -0.03, t = -0.59, p > 0.05$), 身体侵害对 MAOA G 与 T 等位基因青少年的抑郁均无显著预测作用($|\beta|s \leq 0.02, |t|s \leq 0.35, ps > 0.05$) (见图 2b)。

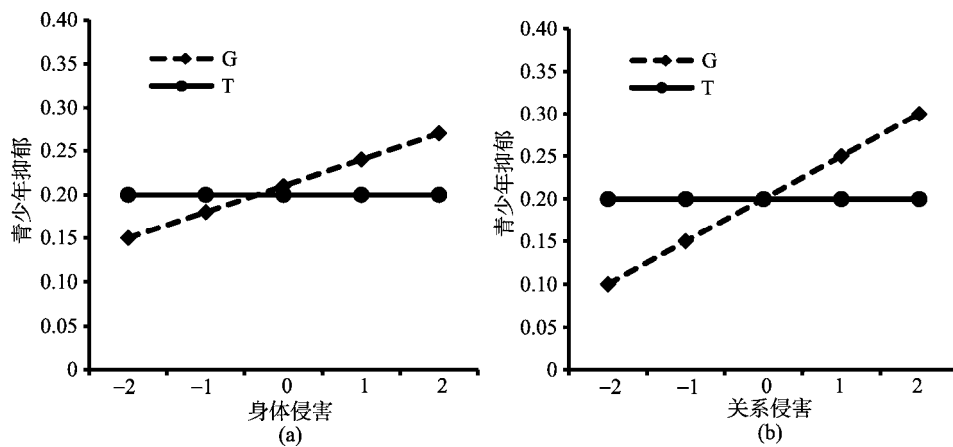


图 1 MAOA 基因 T941G 多态性与同伴侵害对男青少年抑郁的交互作用图

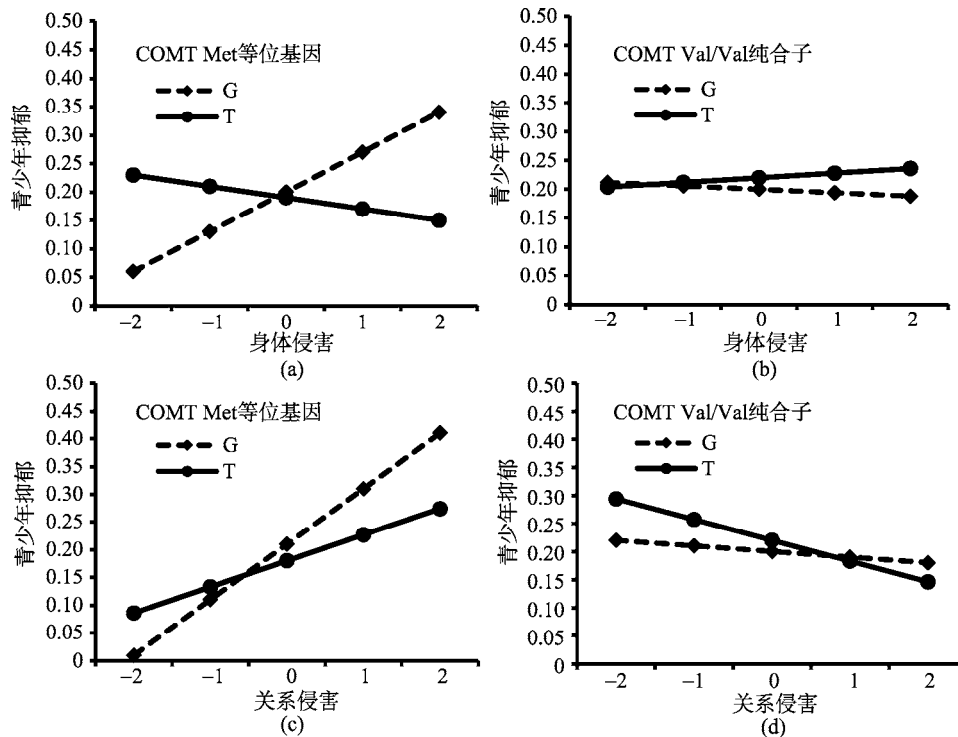


图 2 MAOA 基因 T941G 多态性、COMT 基因 Val158Met 多态性与同伴侵害对男青少年抑郁的交互作用图

与此相似,对“MAOA 基因×COMT 基因×关系侵害”三者交互项的分组回归分析显示,MAOA 基因与关系侵害的交互作用仅在 COMT Met 等位基因携带者中显著($\beta = 0.28, t = 4.64, p < 0.001$),在 COMT Val/Val 纯合子携带者中则无显著交互作用($\beta = 0.02, t = -0.33, p > 0.05$)。具体而言,身体侵害仅显著正向预测那些同时携带 MAOA G 等位基因与 COMT Met 等位基因的青少年的抑郁水平($\beta = 0.20, t = 3.96, p < 0.001$),对其他基因型组合的青少年抑郁均无显著预测作用($|\beta|s = 0.13, |t|s = 1.50, ps > 0.05$) (见图 2c 与图 2d)。

此外,由于本研究被试包含汉族(96.9%)以及其他少数民族(3.1%),考虑到可能存在种群分层(population stratification)效应,我们在汉族被试中进行了验证与补充分析。结果显示,仅在汉族被试中的结果与全样本的研究发现完全一致。

3.4 补充分析

我们亦采用累加基因可塑性得分(cumulative-genetic plasticity score, CGP; Belsky & Beaver, 2011)的方法,对 MAOA 基因、COMT 基因与同伴侵害对青少年抑郁的影响进行了补充分析。首先,依据既有文献(曹丛等, 2016; Jabbi et al., 2007; Mandelli & Serretti, 2013),确定 MAOA G 等位基因以及 COMT Met 等位基因为潜在可塑性等位基因,每携带一个潜在可塑性等位基因计分为 1,反之计为 0;将两基因得分相加,合并为本研究使用的 CGP 得分,其取值为 0、1、2,对应的基因型组合为:0 = T & Val/Val; 1 = T & Met 或 G & Val/Val; 2 = G & Met。然后建构分层回归模型,考察 CGP 得分与同伴侵害以及二者交互项对青少年抑郁的影响。结果显示,采用顺序性 Bonferroni 对 p 值进行多重矫正后,“CGP×身体侵害”与“CGP×关系侵害”交互效应依然能够显著预测青少年抑郁($\beta_s = 0.12, t_s = 2.77, ps < 0.01$)。仅在 CGP 得分为 2,即那些同时携带 G & Met 等位基因组合的青少年中,身体侵害/关系侵害显著正向预测青少年抑郁($\beta_s = 0.18, t_s = 3.59, ps < 0.001$)。当 CGP 得分为 1 (G & Val/Val 或 T & Met 组合)与 0 (T & Val/Val 组合)时,身体侵害/关系侵害与青少年抑郁均无显著关联($|\beta|s = 0.05, |t|s = 0.79, ps > 0.05$)。该结果证实了上述 G×G×E 三者交互作用分层回归的研究发现。此外,CGP 得分分析还显示,携带 1 个与 0 个潜在可塑性等位基因的青少年对同伴身体/关系侵害

的敏感性即回归斜率并无显著差异(Z_{slope1} vs. $Z_{slope0} = 1.09, ps > 0.05$)。而且,身体侵害对青少年抑郁的预测斜率并没有完全随着 CGP 得分 0、1、2 (即携带 Met 或 G 潜在可塑性等位基因的个数)的增大呈现出逐级累加的趋势。这一结果表明,两基因对同伴侵害的敏感性并不存在线性累加效应。

4 讨论

以 757 名中国男青少年为被试,采用 G×G×E 交互设计,本研究首次考察了 MAOA 基因 T941 多态性、COMT 基因 Val158Met 多态性以及同伴侵害对青少年早期抑郁的影响。结果显示,MAOA 基因 T941 多态性与同伴身体侵害、关系侵害均交互作用于青少年早期抑郁;而且上述 G×E 交互效应均受到 COMT 基因 Val158Met 多态性的调节,仅在同时携带 MAOA G 等位基因与 COMT Met 等位基因的男青少年中,同伴侵害显著预测青少年抑郁,但在其他基因型组合中,同伴侵害与青少年抑郁无关。

既有 MAOA 基因与外界环境交互作用的研究大多关注压力性生活事件或家庭环境因素(Beach et al., 2010; Cicchetti et al., 2007; Comasco et al., 2011)。本研究将候选环境扩展至同伴因素,首次考察了 MAOA 基因 T941G 多态性与同伴侵害对青少年抑郁的交互作用,并证实了 MAOA 基因与同伴侵害间的显著交互效应。众所周知,同伴关系对个体的影响在青少年期尤为重要(LaFontana & Cillessen, 2010)。然而,如本研究结果所示,并不是所有经历同伴侵害的青少年均表现出更高水平的抑郁,同伴侵害与青少年抑郁间的关系受到 MAOA 基因的调节,仅在携带高活性 MAOA G 等位基因的青少年中,同伴侵害显著正向预测抑郁水平。与此一致,我们早期的研究亦显示,MAOA 基因 T941G 多态性与同伴接纳交互作用于青少年抑郁,同伴接纳仅显著预测 G 等位基因携带者的抑郁水平(王美萍, 纪林芹, 张文新, 2015)。由此可见,不仅限于家庭环境因素,遗传基因亦在同伴关系与青少年问题行为间起着重要的调节作用(Banny et al., 2013; Benjet et al., 2010; Gottfredson et al., 2015)。此外,考虑到有证据显示高活性 MAOA 等位基因对情绪尤其是消极情绪线索更为敏感(Gong et al., 2013; Larson et al., 2010),G 等位基因携带者可能通过诱发情绪相关脑区及神经生理上的过度激活,使其携带者更易体验到遭受同伴侵害所带来的心理压力,从而具有

更大的抑郁风险。

然而, 尤为重要的是, 后继分析显示, 并非所有携带 MAOA G 等位基因的青少年均对同伴侵害敏感; 而是仅在携带 COMT Met 等位基因的青少年中, MAOA G 等位基因对环境的敏感性才最终得以表现出来。目前, 极少有研究直接考察 MAOA T941G 多态性与 COMT Val158Met 多态性对抑郁候选环境因素的敏感性。近期, 考察两基因间交互作用(G×G)的两项研究发现, 低活性 MAOA 等位基因与低活性 COMT Met 等位基因的欧裔孕妇更易罹患抑郁(Comasco et al., 2011; Doornbos et al., 2009)。这与我们的研究发现——高活性 MAOA G 等位基因与低活性 COMT Met 等位基因的组合对同伴侵害更为敏感, 存在分歧。研究结果的分歧可能归因于不同的研究设计(如, G×G×E vs. G×G)、样本特征(如, 不同种族: 中国尤其是汉族 vs. 欧裔; 青少年 vs. 孕妇)或表型(如, 抑郁症状 vs. 产后抑郁)等。在本研究中, 我们采用 G×G×E 的分层回归以及 CGP 得分的方法均支持了上述研究发现; 并且, 本研究呈现的结果经过了顺序性 Bonferroni 检验的多重校正, 严格控制了结果的假阳性概率; 在控制种族分层(汉族 vs. 少数民族)和 SES 后, 上述研究发现亦无实质性的改变。上述分析均一致表明了研究结果的稳定性。

令人遗憾地是, 目前尚未有资料能够直接、清晰地阐释仅同时携带 COMT Met 基因型与 MAOA G 等位基因的青少年对外界环境敏感的潜在机制。我们推测这一结果可能由于两方面的原因: (1)COMT Val/Val 基因型对 MAOA G 等位基因环境敏感性的上位性效应。即, COMT Val/Val 基因型可能抑制了 MAOA G 等位基因对外界环境的敏感性, 从而导致 MAOA G 等位基因对同伴侵害的敏感性只有在 COMT Met 等位基因携带者中发挥作用。已有证据显示, MAO 脱氨基代谢物与儿茶酚胺氧位甲基代谢物之间存在显著的负向关联(Eisenhofer & Finberg, 1994), 间接支持了两基因间潜在的上位性效应。而且既有相关资料一致显示, 高活性 COMT Val/Val 基因型导致大脑脑区尤其是前额叶较高水平的多巴胺代谢(Lachman et al., 1996), 而低水平的多巴胺信号传递与奖赏、惩罚通路的紊乱存在紧密关联(Forbes & Dahl, 2012)。亦有直接研究显示, 高活性 Val/Val 基因型携带者对奖赏刺激并不敏感(Lancaster, Linden, Heerey, 2012)。可能正是由于 Val/Val 基因型在奖赏、惩罚通路中的功能不足抑制

了 MAOA G 等位基因对外界环境的敏感性。(2) COMT Met 等位基因与 MAOA G 等位基因对环境敏感性协同增强效应。除去上述 MAOA G 等位基因对情绪尤其是消极情绪更敏感的证据外(Gong et al., 2013; Larson et al., 2010), 亦有研究显示, COMT Met 等位基因与压力应激反应存在显著关联(Jabbi et al., 2007; Papaleo et al., 2008); 而且, 该等位基因具有更强的情绪敏感性(Drabant et al., 2006; Gohier et al., 2014)。鉴于此, 可能正是由于 COMT Met 等位基因对情绪及压力的敏感性, 加剧了 MAOA G 等位基因对同伴侵害的感受性, 从而使得这部分青少年更易表现出高水平的抑郁症状。究竟是 COMT Val/Val 基因型抑制了 MAOA G 等位基因对外界环境的敏感性, 还是 COMT Met 等位基因强化了 MAOA G 等位基因对外界环境的敏感性, 亦或是两条通路同时发挥作用, 未来仍需通过贯穿“基因—脑—行为”通路的遗传影像学研究直接对此问题进行考察。

本研究考察了多基因与环境间的复杂交互作用, 但值得一提的是, MAOA 基因、COMT 基因与同伴关系侵害三者交互作用对抑郁的解释率不到 1%, 两基因与身体侵害的三者交互作用解释率也仅为 0.9%。一方面这可能与我们的研究样本有关, 即本研究中选取的均为正常健康青少年, 其抑郁症状可能并不像重性抑郁障碍患者那样受到遗传基因以及 G×G×E 交互作用相当权重的影响。另一方面, 遗传解释率问题实际上一直是发展行为遗传学领域中极为关注的研究问题。基因与环境交互作用微小的效果量在发展行为学领域并不是罕见的, 相反, 是十分普遍的。与我们的研究一致, 即使采用基于全基因组关联研究基础上的多基因风险得分(polygenic risk score)考察多基因对外界环境敏感性时, 所发现的多基因与环境间的交互作用对抑郁的解释率也仅为 0.5% (Peyrot et al., 2014)。这一研究发现使得我们开始继续思考抑郁分子遗传学“遗失的遗传率(missing heritability)”问题。正如 Plomin (2013)在回顾 14 年行为遗传学发展中论述的那样, 目前的候选基因关联研究与全基因组关联研究仅能检测并考察常见的(common)在人群中分布频率大于 1%的等位基因的功能, 这些常见等位基因却仅具有很小的效果量; 随着基因探测技术的发展, 未来研究仍需探索十分罕见的(rare)同时极可能具有较大效果量的遗传变异。此外, 表观遗传学如 DNA 甲基化或许也是寻找抑郁遗传解释率的有效

途径之一(Plomin, 2013; Roy et al., 2014)。值得说明的是,如 Evans (1985)所言,即使调节效应仅解释了 1%的变异,也仍是十分重要的;尤其对于发展行为遗传学研究而言更是不容忽视的。未来的研究我们将进一步探索抑郁的复杂遗传基础。

综上,据我们所知,本研究是首篇考察 MAOA 基因 T941G 多态性、COMT 基因 Val158Met 多态性与同伴侵害对青少年早期抑郁复杂交互作用的研究。结果发现:(1) MAOA 基因 T941G 多态性与同伴侵害交互作用于青少年早期抑郁,同伴侵害仅显著预测 MAOA G 等位基因而非 T 等位基因青少年的抑郁;(2) MAOA 基因与同伴侵害的交互作用进一步受到 COMT 基因 Val158Met 多态性的调节,上述交互作用仅存在于 COMT Met 等位基因携带者中。即,在 MAOA 与 COMT 基因的所有基因型组合中,仅同时携带 MAOA G 与 COMT Met 等位基因的青少年对同伴侵害敏感。本研究结果表明,同伴侵害亦是青少年早期抑郁 G×E 交互研究中重要的、不可忽视的候选环境因素;更为重要的是,MAOA 基因、COMT 基因与同伴侵害交互作用于青少年早期抑郁,进一步揭示了抑郁的产生与个体差异存在多基因与环境间的复杂交互机制。

与此同时,本研究亦存在以下缺陷:(1)本研究中同伴侵害与抑郁均采取了自我报告的测评方式。当仅采用同一报告主体测评同伴侵害对儿童青少年的社会心理适应的影响时,两者之间的关系可能部分源于它们的共同方法偏差(Hawker & Boulton, 2000)。为了尽可能控制共同方法偏差的影响,我们实施了严格的程序控制、设计控制,并采用 Harman 单因子检验对共同方法偏差进行估计,结果发现共同方法偏差在本研究中并不明显(具体参见文章“研究方法”的 2.5 部分)。然而,即使存在共同方法偏差,并不可能仅影响同时携带 MAOA G 等位基因与 COMT Met 等位基因的被试,因而本研究发现的 G×G×E 研究结果并不能归因于共同方法偏差的影响。未来研究可采用多质多法的研究设计进一步验证本研究结果。(2)本研究仅考察了遗传基因与外界环境间的交互作用。然而,环境因素不仅仅与基因存在潜在交互作用,除此之外,亦会影响基因的表达(Plomin, 2013; Roy et al., 2014)。因而,未来的研究中可采用表观遗传学设计考察基因、DNA 甲基化以及环境对抑郁的复杂作用机制,并期待寻找抑郁分子遗传研究中遗失的解释率。考虑到目前尚未有资料能够直接阐释仅同时携带 COMT Met 等位

基因与 MAOA G 等位基因的青少年易受环境影响的潜在神经生理机制,在未来的研究中我们也拟采用遗传影像学方法着重对这一问题进行深入探索。与此同时,我们亦期待着未来经过认知神经、生物学、医学、心理学各个领域的研究者的共同努力,能够更加清晰地勾勒出从基因到表型的相关路径或潜在机制。

5 结论

本研究得出以下结论:

(1) MAOA 基因 T941G 多态性与同伴侵害交互作用于青少年早期抑郁,同伴侵害负向预测 MAOA G 等位基因而非 T 等位基因青少年的抑郁水平。

(2) MAOA 基因 T941G 多态性与同伴侵害对青少年早期抑郁的交互作用同时受到 COMT 基因 Val158Met 多态性的调节,上述交互作用仅在 COMT Met 等位基因携带者中成立。即,在 MAOA 与 COMT 基因的所有基因型组合中,仅同时携带 MAOA G 与 COMT Met 等位基因的青少年其抑郁水平受到同伴侵害的影响。

参 考 文 献

- Baker, M., Dorzab, J., Winokur, G., & Cadoret, R. (1972). Depressive disease: Evidence favoring polygenic inheritance based on an analysis of ancestral cases. *Archives of General Psychiatry*, 27, 320-327.
- Banny, A. M., Cicchetti, D., Rogosch, F. A., Oshri, A., & Crick, N. R. (2013). Vulnerability to depression: A moderated mediation model of the roles of child maltreatment, peer victimization, and serotonin transporter linked polymorphic region genetic variation among children from low socioeconomic status backgrounds. *Development and Psychopathology*, 25, 599-614.
- Beach, S. R. H., Brody, G. H., Gunter, T. D., Packer, H., Wernett, P., & Philibert, R. A. (2010). Child maltreatment moderates the association of MAOA with symptoms of depression and antisocial personality disorder. *Journal of Family Psychology*, 24, 12-20.
- Belsky, J. & Beaver, K. M. (2011). Cumulative-genetic plasticity, parenting and adolescent self-regulation. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 52, 619-626.
- Benjamin, D., van Bakel, I., & Craig, I. W. (2000). A novel expression based approach for assessing the inactivation status of human X-linked genes. *European Journal of Human Genetics*, 8, 103-108.
- Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the false discovery rate: A practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society Series B (Methodological)*, 57, 289-300.
- Benjet, C., Thompson, R. J., & Gotlib, I. H. (2010). 5-HTTLPR moderates the effect of relational peer victimization on depressive symptoms in adolescent girls.

- Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 51, 173–179.
- Cao, C., Chen, G. H., Wang, M. P., Cao, Y. M., & Zhang, W. X. (2014). Association between MAOA gene and depression. *Advances in Psychological Science*, 22, 1899–1910.
- [曹丛, 陈光辉, 王美萍, 曹衍森, 张文新. (2014). MAOA 基因与抑郁的关系. *心理科学进展*, 22, 1899–1910.]
- Cao, C., Wang, M. P., Ji, L. Q., Wei, X., Cao, Y. M., & Zhang, W. X. (2016). The MAOA rs6323 polymorphism interacts with maternal supportive parenting in predicting adolescent depression: Testing the diathesis-stress and differential susceptibility hypotheses. *Acta Psychologica Sinica*, 48, 22–35.
- [曹丛, 王美萍, 纪林芹, 魏星, 曹衍森, 张文新. (2016). MAOA 基因 rs6323 多态性与母亲支持性教养对青少年抑郁的交互作用: 素质-压力假说与不同易感性假说的检验. *心理学报*, 48, 22–35.]
- Carrel, L., & Willard, H. F. (2005). X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females. *Nature*, 434, 400–404.
- Caspi, A., McClay, J., Moffitt, T. E., Mill, J., Martin, J., Craig, I. W., ... Poulton, R. (2002). Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*, 297, 851–854.
- Chen, J., Li, X., & McGue, M. (2012). Interacting effect of *BDNF* Val66Met polymorphism and stressful life events on adolescent depression. *Genes, Brain and Behavior*, 11, 958–965.
- Cicchetti, D., Rogosch, F. A., & Sturge-Apple, M. L. (2007). Interactions of child maltreatment and serotonin transporter and monoamine oxidase A polymorphisms: Depressive symptomatology among adolescents from low socioeconomic status backgrounds. *Development and Psychopathology*, 19, 1161–1180.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Comasco, E., Sylvén, S. M., Papadopoulos, F. C., Sundström-Poromaa, I., Orelund, L., & Skalkidou, A. (2011). Postpartum depression symptoms: A case-control study on monoaminergic functional polymorphisms and environmental stressors. *Psychiatric Genetics*, 21, 19–28.
- Doornbos, B., Dijck-Brouwer, D. A. J., Kema, I. P., Tanke, M. A. C., van Goor, S. A., Muskiet, F. A. J., & Korf, J. (2009). The development of peripartum depressive symptoms is associated with gene polymorphisms of MAOA, 5-HTT and COMT. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 33, 1250–1254.
- Drabant, E. M., Hariri, A. R., Meyer-Lindenberg, A., Munoz, K. E., Mattay, V. S., Kolachana, B. S., ... Weinberger, D. R. (2006). Catechol O-methyltransferase val158met genotype and neural mechanisms related to affective arousal and regulation. *Archives of General Psychiatry*, 63, 1396–1406.
- Dunn, E. C., Brown, R. C., Dai, Y., Rosand, J., Nugent, N. R., Amstadter, A. B., & Smoller, J. W. (2015). Genetic determinants of depression: Recent findings and future directions. *Harvard Review of Psychiatry*, 23, 1–18.
- Dunn, E. C., Uddin, M., Subramanian, S. V., Smoller, J. W., Galea, S., & Koenen, K. C. (2011). Research Review: Gene-environment interaction research in youth depression—a systematic review with recommendations for future research. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 52, 1223–1238.
- Eisenhofer, G., & Finberg, J. P. (1994). Different metabolism of norepinephrine and epinephrine by catechol-O-methyltransferase and monoamine oxidase in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 268, 1242–1251.
- Evans, M. G. (1985). A Monte Carlo study of the effects of correlated method variance in moderated multiple regression analysis. *Organizational Behavior and Human Decision Processes*, 36, 305–323.
- Felten, A., Montag, C., Markett, S., Walter, N. T., & Reuter, M. (2011). Genetically determined dopamine availability predicts disposition for depression. *Brain and Behavior*, 1, 109–118.
- Forbes, E. E., & Dahl, R. E. (2012). Research Review: Altered reward function in adolescent depression: What, when and how?. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 53, 3–15.
- Gohier, B., Senior, C., Radua, J., El-Hage, W., Reichenberg, A., Proitsi, P., ... Surguladze, S. A. (2014). Genetic modulation of the response bias towards facial displays of anger and happiness. *European Psychiatry*, 29, 197–202.
- Gong, P. Y., Xi, S. M., Shen, G. M., Li, S., Zhang, P. Z., Cao, G. C., ... Ma, H. (2013). The effects of DBH, MAOA, and MAOB on attentional biases for facial expressions. *Journal of Molecular Neuroscience*, 49, 606–613.
- Gottfredson, N. C., Foshee, V. A., Ennett, S. T., Haberstick, B., & Smolen, A. (2015). Genetic heterogeneity in adolescents' depressive symptoms in response to victimization. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 44, 762–774.
- Hawker, D. S. J., & Boulton, M. J. (2000). Twenty years' research on peer victimization and psychosocial maladjustment: A meta-analytic review of cross-sectional studies. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 41, 441–455.
- Hotamisligil, G. S., & Breakefield, X. O. (1991). Human monoamine oxidase A gene determines levels of enzyme activity. *American Journal of Human Genetics*, 49, 383–392.
- Jabbi, M., Kema, I. P., van der Pompe, G., te Meerman, G. J., Ormel, J., & den Boer, J. A. (2007). Catechol-O-methyltransferase polymorphism and susceptibility to major depressive disorder modulates psychological stress response. *Psychiatric Genetics*, 17, 183–193.
- Januar, V., Saffery, R., & Ryan, J. (2015). Epigenetics and depressive disorders: A review of current progress and future directions. *International Journal of Epidemiology*, 44, 1364–1387.
- Ji, L. Q., Chen, L., Xu, F. Z., Zhao, S. Y., & Zhang, W. X. (2011). A longitudinal analysis of the association between peer victimization and patterns of psychosocial adjustment during middle and late childhood. *Acta Psychologica Sinica*, 43, 1151–1162.
- [纪林芹, 陈亮, 徐夫真, 赵守盈, 张文新. (2011). 童年中晚期同伴侵害对儿童心理社会适应影响的纵向分析. *心理学报*, 43, 1151–1162.]
- Kovacs, M., & Staff, M. (2003). *Children's depression inventory (CDI): Technical manual update*. North Tonawanda, NY, USA: Multi-Health Systems, Inc.
- Lachman, H. M., Papolos, D. F., Saito, T., Yu, Y. M., Szumlanski, C. L., & Weinshilboum, R. M. (1996). Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: Description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics and Genomics*, 6, 243–250.
- LaFontana, K. M., & Cillessen, A. H. N. (2010). Developmental changes in the priority of perceived status in childhood and adolescence. *Social Development*, 19,

- 130–147.
- Lancaster, T. M., Linden, D. E., & Heerey, E. A. (2012). COMT val158met predicts reward responsiveness in humans. *Genes, Brain and Behavior*, *11*, 986–992.
- Larson, C. L., Taubitz, L. E., & Robinson, J. S. (2010). MAOA T941G polymorphism and the time course of emotional recovery following unpleasant pictures. *Psychophysiology*, *47*, 857–862.
- Mandelli, L., & Serretti, A. (2013). Gene environment interaction studies in depression and suicidal behavior: An update. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *37*, 2375–2397.
- Mynard, H., & Joseph, S. (2000). Development of the multidimensional peer-victimization scale. *Aggressive Behavior*, *26*, 169–178.
- Papaleo, F., Crawley, J. N., Song, J., Lipska, B. K., Pickel, J., Weinberger, D. R., & Chen, J. S. (2008). Genetic dissection of the role of catechol-O-methyltransferase in cognition and stress reactivity in mice. *The Journal of Neuroscience*, *28*, 8709–8723.
- Peyrot, W. J., Milaneschi, Y., Abdellaoui, A., Sullivan, P. F., Hottenga, J. J., Boomsma, D. I., & Penninx, B. W. J. H. (2014). Effect of polygenic risk scores on depression in childhood trauma. *The British Journal of Psychiatry*, *205*, 113–119.
- Plomin, R. (2013). Child development and molecular genetics: 14 years later. *Child Development*, *84*, 104–120.
- Proitsi, P., Lupton, M. K., Reeves, S. J., Hamilton, G., Archer, N., Martin, B. M., ... Powell, J. F. (2012). Association of serotonin and dopamine gene pathways with behavioral subphenotypes in dementia. *Neurobiology of Aging*, *33*, 791–803.
- Qian, Q. J., Yang, L., Wang, Y. F., Zhang, H. B., Guan, L. L., Chen, Y., ... Faraone, S. V. (2010). Gene-gene interaction between COMT and MAOA potentially predicts the intelligence of attention-deficit hyperactivity disorder boys in China. *Behavior Genetics*, *40*, 357–365.
- Rice, F., Harold, G., & Thapar, A. (2002). The genetic aetiology of childhood depression: A review. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *43*, 65–79.
- Roy, M., Tapadia, M. G., Joshi, S., & Koch, B. (2014). Molecular and genetic basis of depression. *Journal of Genetics*, *93*, 879–892.
- Rudolph, K. D., Troop-Gordon, W., Hessel, E. T., & Schmidt, J. D. (2011). A latent growth curve analysis of early and increasing peer victimization as predictors of mental health across elementary school. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, *40*, 111–122.
- Sugimura, N., & Rudolph, K. D. (2012). Temperamental differences in children's reactions to peer victimization. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, *41*, 314–328.
- Troop-Gordon, W., Rudolph, K. D., Sugimura, N., & Little, T. D. (2015). Peer victimization in middle childhood impedes adaptive responses to stress: A pathway to depressive symptoms. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, *44*, 432–445.
- Wang, M. P., Ji, L. Q., & Zhang, W. X. (2015). Interaction effects between rs6323 polymorphism in the MAOA gene and peer relationship on early depression among male adolescents. *Acta Psychologica Sinica*, *47*, 1260–1268.
- [王美萍, 纪林芹, 张文新. (2015). MAOA 基因 rs6323 多态性与同伴关系对男青少年早期抑郁的影响. *心理学报*, *47*, 1260–1268.]

The interactive effects of monoamine oxidase A (MAOA) gene and peer victimization on depressive symptoms in early adolescent boys: The moderating role of catechol-O-methyltransferase (COMT) gene

CAO Cong; WANG Meiping; CAO Yanmiao; JI Linqin; ZHANG Wenxin

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

Abstract

The monoamine oxidase A (MAOA) gene, as an important candidate gene of depressive symptoms, has been demonstrated to interact with environmental factors, especially stressful life events and family environments, in predicting adolescent depressive symptoms. Peer victimization serves as a significant source of stress particularly during early adolescence and can lead to a series of psychosocial adjustment problems that even persist long after the experience of being harassed. However, it still remains unknown about whether or not the MAOA gene interacts with peer victimization on adolescent depressive symptoms. There is evidence about the significant interaction between the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and the MAOA gene on depressive symptoms. However, whether or not the COMT gene plays a moderating role on the interactive effects between MAOA gene and environmental factors is still unclear. Therefore, the present study aimed to examine (i) the interaction between the MAOA T94G polymorphism and peer victimization on adolescent depressive symptoms and (ii) the moderating role of the COMT Val158Met polymorphism in the aforementioned associations.

The original participants (1440 adolescents, male = 757, 52.6%) was drawn from an ongoing longitudinal study, which recruiting children from 40 classes of 14 primary schools in Jinan, China. Because of the uncertain

X-inactivation and resulting MAOA activity among females, this study limited our analyses on the male subsample. Using a 2-year longitudinal design, we first assessed adolescent depressive symptoms and peer victimization by self-rated Children's Depression Inventory (CDI) and Peer Victimization Scale (PVS), respectively, at Time 1 ($M_{age} = 11.32$ years, $SD = 0.49$). At time 2 ($M_{age} = 12.32$ years, $SD = 0.48$), saliva samples of adolescents were collected and genotyped for the MAOA T941 and COMT Val158Met polymorphisms using the MassARRAY Typer software version 3.4 (Sequenom), and adolescent depressive symptoms were tested again using CDI. A series of hierarchical regressions were conducted to analyze the effects of genes and peer victimization on adolescent depressive symptoms.

The results showed that, after depressive symptoms at Time 1 was controlled for, the MAOA T941G polymorphism significantly interacted with peer victimization (i.e., physical victimization and relational victimization, respectively) in predicting depressive symptoms at Time 2. Among MAOA G allele carriers, peer victimization positively predicted depressive symptoms; however, among MAOA T allele carriers, peer victimization was not associated with depressive symptoms. More importantly, this interaction between the MAOA gene and peer victimization was moderated by the COMT Val158Met polymorphism, such that the aforementioned interaction only existed among COMT Met allele carriers, but not among Val/Val homozygotes. That is, among all combined genotypes of the MAOA and COMT genes, only G-Met genotype carriers were susceptible to peer victimization.

In summary, our results demonstrated that peer victimization also served as an important candidate environmental factor and interacted with the MAOA gene in predicting depressive symptoms during early adolescence. Of particular note, such interactive effect between the MAOA gene and peer victimization was further moderated by the COMT Val158Met polymorphism. These findings highlight the importance of investigating the moderating role of peer victimization in the association between genes and depressive symptoms during early adolescence. More importantly, this study underscores complex polygenic underpinnings of depressive symptoms and lends support for the multi-genes by environment interactions on the etiology of depressive symptoms.

Key words MAOA gene; COMT gene; peer victimization; depressive symptoms; multi-genes by environment interaction