

认知、情绪与社会行为的遗传基础 及其神经相关物的研究进展

1 引言

人类行为受到复杂的遗传因素和环境因素的影响。理解人类行为的遗传基础不仅有利于对人类行为进行解释和预测，也有利于对心理疾病进行预防和治疗。1875年，Francis Galton首次提出双生子研究的概念，开启了对人类行为起源的遗传和环境因素的研究。随着人类基因组计划的完成、基因组测序手段的成熟以及神经影像学的发展，候选基因关联研究、全基因组关联研究、影像遗传学等研究策略的不断涌现和日趋成熟，研究者逐渐对人类行为和心理（精神）疾病的遗传机制有了一定的认识。然而，由于人类行为的复杂性，要阐明行为的遗传基础，还需要心理学、遗传学、神经科学、计算科学等学科坚持不懈地交流与合作。

在我国，开展人类行为和心理疾病的遗传研究有着重要意义。首先，社会经济和科技发展，对大众的认知、情绪调节和社会交往等能力提出了更高的要求，进行行为和影像遗传学研究有利于对心理缺陷或疾病易感人群的筛查和预防；其次，我国人口基数大，各种认知、情绪和社会行为相关疾病患病人数众多，人类异常行为和心理疾病遗传机制的研究刻不容缓。理解人类行为和心理疾病的遗传基础不仅有利于对心理疾病进行预测和诊断，更是对心理疾病进行个性化治疗、预测治疗效果及复发风险的前提；最后，由于文化社会和家庭环境的差异以及东西方遗传背景的差异，西方学者的研究成果并不能直接应用于东方人群的异常行为和心理疾病的遗传诊断和治疗，因此在中国人群中开展行为和心理疾病的遗传研究至关重要。

近年来，国内心理学研究者在人类认知、情绪、社会行为及相关疾病的遗传研究方面取得了一定的进展，为解释和预测人类行为以及相关疾病治疗的药物靶点的选择提供了理论基础。同时，国内心理遗传学研究蓬勃发展：国家重点基础研究发展计划（“973”计

划)“攻击与亲和行为的机理和异常——多学科多层次交叉研究”项目中将人类异常亲和行为的医学遗传学研究作为重要部分;2014年11月,在北京举行的第二届脑功能成像研究国际前沿北京论坛,将“基因脑功能成像”作为论坛的主题,为国内外同行在影像遗传学领域的深入交流和合作提供了平台。本文介绍了该领域主要的研究方法,综述了近年来国内研究者在认知、情绪、社会行为及其相关疾病遗传基础方面的主要研究成果,并通过国内外研究的比较,对国内未来研究发展趋势进行了展望。

2 研究方法

2.1 双生子研究

双生子研究(twin study)已广泛应用于心理学、行为科学和医学等各个领域,为研究人类行为和其他表型特征起源过程中遗传和环境因素(nature versus nurture)的贡献提供了重要的线索。由于同卵(monozygotic, MZ)双生子是由同一个受精卵发育而来,理论上遗传物质完全相同,而异卵(dizygotic, DZ)双生子是由两个不同卵子接受不同的精子发育而来,理论上平均只有50%的遗传物质相同,因此可以通过比较MZ和DZ双生子性状的相似性,来估计遗传和环境因素对于个体表型形成或疾病易患性的贡献度。

现代研究大多使用双生子法来估计疾病或者性状的遗传度,其中基于结构方程模型的最大似然法是目前最常用的分析方法。最大似然法将某一个表型的总遗传效应分解为加性遗传和显性遗传,将环境效应分解为共享环境和非共享环境效应,通过建立结构方程模型,在比较双生子该表型实际协方差矩阵与模型预期协方差矩阵检验模型的拟合优度的基础上,利用遗传方差与总表型方差之比来估计遗传度^[1]。

双生子研究作为行为遗传学的经典研究方法,为估计特定行为或表型形成过程中遗传和环境因素的作用提供了一种较为有效的分析方法。但双生子研究本身也有一定的局限性:首先双生子研究主要是相关分析,对其因果关系的解释需要谨慎;其次双生子研究过程中通常将部分共享的环境因素效应分解到遗传因素的作用中,因而通常造成了对部分表型遗传度估计过高的现象,因此在实验设计和结果分析时应当全面考虑,理性看待;最后,双生子研究为行为遗传学提供了良好的理论基础,但对具体遗传机制还需要更为直接和精细的基因研究。

2.2 候选基因关联研究

候选基因关联研究(candidate gene association study, CGAS)是近年来心理学遗传研究中应用最为广泛的研究方法,它主要用于研究一部分事先选定好的基因中的一个或多个遗传变异与行为或疾病之间的关联。这里的遗传变异主要指的是单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)。SNP是指基因组水平上单个核苷酸的变异所引起的DNA序列多态,是人类基因组最常见的变异(占已知多态性的90%),平均每500~1000个

碱基对中就有一个，总数可达 300 万以上。由于 SNP 数量多，分布广，适于快速、规模化筛查，等位基因频率容易估计，因此更适合于对复杂疾病与性状的遗传分析以及基于群体的基因分离等方面的研究。另外，单体型（haplotype）以及数目可变串联重复序列（variable number of tandem repeats, VNTR），也是候选基因关联研究中常用的遗传位点。

在传统候选基因关联研究中，一般根据基因在大脑中分布、基因所编码蛋白的生物学功能及先前动物研究结果对所研究的基因和遗传标记进行选择。其优势是假设明确，简单高效。然而其局限性也十分明显：一方面人类的多数行为和疾病是由复杂的遗传因素决定的，该方法忽略了基因与基因之间的交互作用，其解释力往往不到 10%；另一方面由于人类基因组存在复杂的连锁现象，其观测到的某一基因位点与性状的关联可能实际反映的是其他连锁基因位点对行为的影响。因此研究中候选基因的选择应当建立在确切的生物学化学和神经生物的研究基础上，另外对研究结果的解释也应当慎重。然而我们应该认识到，虽然候选基因关联研究存在较为明显的局限性，但大量的关联研究为人类理解行为和疾病的遗传基础提供了一定的理论基础。

鉴于候选基因关联研究的局限性，研究者提出了一种建立在其基础之上的研究方法——基因集分析（gene set association analysis），即根据基因编码的蛋白质之间的相互作用、表达、作用通路，或者根据元分析找到可能影响某一行为或疾病的候选基因位点集，通过回归模型找到显著影响行为的 SNP 位点，并可以根据每个位点的权重计算出每个被试的基因得分，建立该分数与行为的关联^[2]。例如董奇等^[3]选取 5-羟色胺系统具有代表性的 24 个基因，探究攻击行为的遗传基础，发现 *HTR6* rs6658108、*HTR5A* rs732050、*TPH2* rs1487275、*SLC6A4* rs8076005 和 *HTR2C* rs2192371 位点对攻击行为有特殊效应，连同环境因素（父母关怀和生活压力事件）共解释了攻击行为 19% 的个体差异。这种方法的优点是可以探究基因之间的交互作用对行为的影响，不足之处仍然是可能会忽略某些未被研究过的重要基因位点。

2.3 全基因组关联研究

全基因组关联研究（genome-wide association study, GWAS）是利用全基因组高通量测序技术对研究大样本基因组中序列变异（如 SNP）进行检测，并利用生物统计学和生物信息学的方法，检验序列变异与复杂行为和疾病之间关联性研究的方法。CGAS 和 GWAS 本质上都属于关联研究，不同之处在于 CGAS 只关注部分基因位点，GWAS 是在人类全基因组范围内检验遗传变异与复杂行为和疾病的关联，无需假设，因此对 GWAS 得到的结果需要后续重复试验和动物实验的验证。GWAS 中最常被研究的遗传变异位点是 SNP，少数研究也考虑拷贝数变异（copy number variation, CNV）。同时，将 GWAS 与双生子研究、家系研究和影像遗传学相结合是目前的研究热点。

GWAS 的优势是：①无需假设，不需要预先获知生物学通路信息；②全基因组分析，可以发现新的标记位点或候选基因；③有利于形成协作联盟，进行后续合作分析，揭示遗

传效应较低的易感基因作用机制。其局限性是：①花费巨大，样本量需求大；群体分层容易导致出现假阳性结果；②多重检验，需要适当的校正方法以降低假阳性；③忽略了环境因素对行为或者疾病的影响；④数据分析手段落后于实际需求，大数据信息得不到充分利用；⑤仍然仅能解释双生子研究中发现的行为或疾病遗传度的约 20% ~ 30%^[4,5]。

近年来，我国研究者在心理与行为的 GWAS 方面做出了一系列有影响力的研究。中国科学院心理所奥特（J. Ott）博士团队^[6,7]对基于家系研究的全基因组关联分析研究方法进行了系统的综述，并对全基因组关联中多性状的分析方法进行了改进；王晶团队^[8,9]开发 i-GSEA4GWAS 和 ICSNPathway 网站，为研究者们提供了 GWAS 中基因通路分析的平台。

2.4 影像遗传学

影像遗传学（imaging genetics）结合多模态神经影像学 and 遗传学方法，检测引起脑结构和脑功能变化的遗传变异及其如何影响个体行为与疾病。传统的行为遗传学往往直接研究人类遗传变异与复杂行为和疾病的关系，中间跨越了蛋白、细胞、大脑组织活动等中间层面，因此得到的结果往往只能进行间接解释，并且研究结果一致性和重复性都不高。不同于传统行为遗传学，影像遗传学把大脑的结构（如灰质体积）、化学作用或与行为或疾病相关的功能作为中介表型，认为遗传变异的作用并不是直接表现在行为层面的，而是通过分子和细胞层面的改变影响大脑信息的加工。它的假设是，遗传变异直接影响了与认知和情绪过程相关的脑区的发育和功能实现，从而影响了相关的行为和疾病^[10]。影像遗传学的目的并非要取代传统的行为遗传学，而是对相关研究进行补充，帮助人们理解遗传变异对行为或疾病产生影响的神经机制。

自 2000 年研究者第一次应用现代影像学作为内表型研究遗传变异^[11]，影像遗传学迅速发展（见图 1），越来越多的研究者开始关注遗传变异如何通过影响大脑的结构和功能来影响人类的疾病和行为^[11-19]。其影像学研究手段主要有磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI，包括任务态和静息态 fMRI、VBM、DTI、MRS 等）、正电子发射计算机断层扫描（positron emission tomography, PET）、单光子发射计算机断层成像术（single-photon emission computed tomography, SPECT）和脑磁图（magnetoencephalography, MEG）等。目前的研究多将影像学研究手段与双生子研究、候选基因关联研究、全基因组关联研究等行为遗传学研究手段相结合。

美国利伯（Lieber）脑发育研究所温伯格（D. R. Weinberger）博士^[10]认为，影像遗传学研究需要遵循 3 个法则：①候选基因的选择方法要合理，候选基因可以从临床关联研究中（包括家系连锁分析、候选基因关联分析和 GWAS）或者相关大脑发育和功能的基础研究中选择。另外，多个紧密连锁的 SNPs 构成的单体型也是影像遗传学研究的热点。这种方法可以提供单个样本更多的遗传变异信息，可能更正确地反映基因组的遗传学特性，但也可能因为样本量变得更小、功能性等位基因的作用被稀释等因素导致检验效能降低。②要严格控制非遗传因素，因为年龄、性别、智商或其他非遗传因素（如药物、吸烟、酗

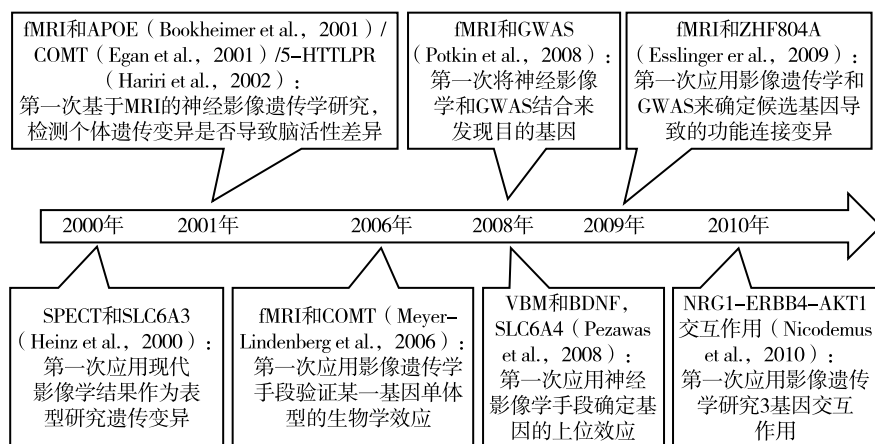


图1 影像遗传学的发展历史^[10]

酒等)往往影响较大从而掩盖基因的作用。③要正确选择实验范式,最好选择以往研究中大脑活动比较明确且存在明显个体差异的范式。

2.5 其他研究方法

病例对照研究(case-control study)是疾病研究中常用的方法,是指分别选定患有某病和未患某病的人群,分别调查其暴露于某个危险因子(如遗传因素、环境因素、内分泌作用等)的情况及程度,以判断危险因子与疾病有无关联及关联大小的一种研究方法。

家系研究(family study)是指根据一个家系中某一种遗传病发病情况来分析判断该疾病的遗传方式、传递规律,根据连锁不平衡的原理,分析某些遗传位点与疾病关系的方法。

动物研究(animal study)最常与心理学结合的动物研究手段是动物基因敲除(knockout)。基因敲除是指一种遗传工程基因修饰技术,针对某个感兴趣的遗传基因,通过一定的基因改造过程,令特定的基因功能丧失,并进一步研究可能对相关生命现象造成的影响,进而推测该基因的生物学功能。

3 研究进展

3.1 遗传度估计: 双生子研究

2001年,中国首个双生子登记系统(Chinese National Twin Registry, CNTR)成立,主要应用于中国心脑血管疾病遗传流行病学研究。此后,我国先后成立了中国广州双生子资料库,主要用于眼科研究,中国西南双生子登记系统(Twin Registry in Southwestern China, TRiSC)主要致力于中国青少年认知能力和行为发展学研究^[20],北京双生子登记系统(The Beijing Twin Study, BeTwiSt)主要进行青少年发展精神病理学研究^[21],这些系统的

研究成果为解释遗传和环境如何影响中国人的认知能力、情绪和社会行为这一重大问题提供了重要的理论依据（见表1）。

表1 国内遗传度研究的主要进展

研究者	样本	样本年龄(岁)	行为	遗传度(95%CI)或结论
李新影等 ^[52]	607对MZ(54%女性),218对DZ(55%女性)	10~20 (mean=15.47, SD=2.68)	问题网络使用	男性:66%[41%,72%],女性:43%[13%,64%]
周咏妍 ^[53]	228对MZ(49%女性),84对同性DZ(40%女性)	3~11 (mean=6.71)	一般非言语认知能力和言语认知能力(包括语言能力和阅读能力)	非语言认知能力:70%[61%,80%]、语言能力:32%[15%,48%]、阅读能力:49%[27%,72%]
刘嘉等 ^[22]	102对MZ,71对DZ	7~19 (mean=12.7, SD=2.48)	面部识别能力	面部特异性识别能力(FRA):38.9%[20.1%,54.2%]、面部翻转效应(FIE):24.8%[5.9%,41.6%]、复合面部识别效应(CFE):31%[10.6%,48.2%]
张建新等 ^[54]	520对MZ(53.5%女性)	10~18 (mean=13.86, SD=2.10)	外向化行为、父母关怀和敌意、不良伙伴联系之间的关系	家庭中外向化行为程度相对较高的双生子成员相对于其兄弟或姐妹更容易接受父母更多的敌意,同时具有不良同伴联系的可能性也更高
李新影、陈杰等 ^[23]	697对MZ(52%女性),270对DZ(55%女性),214对异性异卵双生子	11~19 (mean=12.17, SD=2.28)	抑郁症状	自我报告:50%[32%,60%],父母报告:51%[35%,69%]
李新影等 ^[24]	454对MZ(72%女性)和152对DZ(61%女性)	第一次: mean=13.27, SD=2.6; 第二次: mean=15.17, SD=2.6	抑郁症状、生活压力事件(SLEs)和反应水平(表示个体对压力的敏感程度)	抑郁症状(第一次):42%[12%,60%];抑郁症状(第二次):58%[36%,64%];生活压力事件:33%[4%,56%];反应水平:39%[10%,48%]
李新影、陈杰等 ^[25]	439对MZ和235对DZ,53.7%女性	11~17 (mean=14.03, SD=1.9)	抑郁症状和反刍行为	抑郁症状:自我报告:50%[32%,60%],父母报告:51%[35%,69%];反刍行为:24%[7%,39%]
李新影、陈杰等 ^[55]	439对MZ和235对DZ,53.7%女性	11~17 (mean=14.03, SD=1.9)	认知失调性态度	31%[11%,45%]
张俊先等 ^[56]	795MZ(52%女性)和309DZ(53%女性)	8~19 (mean=13.52, SD=2.57)	特质焦虑	自我报告:50%[30%,60%],父母报告:63%[47%,78%]

认知行为的个体差异通常被认为由影响许多认知能力的一般性基因 (generalist genes) 所控制, 不存在特定基因对特定的认知能力的影响。但刘嘉等^[22]研究发现面部识别能力 [面部特异性识别能力 (FRA)、面部翻转效应 (FIE) 和复合面部识别效应 (CFE)] 受到特殊遗传因素的影响: 在特定面部识别能力上, 同卵双生子比异卵双生子更加相似, 并且该面部识别的遗传性是特异性的, 并不受一般认知能力 (如智力和全局注意能力) 的影响, 从而在一定程度上丰富了人们对认知能力的遗传影响的理解。

在情绪调节和情绪障碍方面, 李新影、陈杰等人通过双生子研究系统地对抑郁症形成的遗传和环境因素进行了考察。研究表明, 中国青少年抑郁症状均受到中等程度的遗传调节, 非共享环境因素解释了部分抑郁症状的个体差异, 同时男女之间并未发现抑郁症遗传度的差异^[23]。与抑郁症状形成相关的个体特征如对生活压力事件的敏感程度^[24]和反刍行为^[25]均受到中等程度的遗传调节, 并且这两种特征在遗传因素上分别与抑郁症状存在显著相关, 因此说明抑郁症受到多种遗传和环境因素交互作用的影响。进一步研究表明与抑郁症相关的 *BDNF* Val66Met 位点基因型^[26, 27]和生活压力事件 (SLEs) 对抑郁症的形成的影响存在交互作用, *BDNF* 基因 Val 等位基因携带者相比于 Met/Met 基因型个体更容易受到压力的不利影响^[28]。

3.2 认知能力的遗传基础

认知能力是指人脑加工、储存和提取信息的能力, 即人们对事物的构成、性能、与他物的关系、发展的动力、发展方向以及把握基本规律的能力, 是人们完成认知和社会活动最重要的心理条件。以往双生子研究表明, 认知能力的遗传度在幼年时期约为 30%, 在成年时期约为 50% 以上, 并趋于稳定持续, 直至老年^[29]。近年来, 我国研究者主要从智力水平、执行控制能力 (包括工作记忆、反应抑制和注意灵活性等) 和长时记忆等方面对认知能力的遗传基础进行了研究 (见表 2)。

董奇课题组通过多位点筛选, 对一般智力的遗传基础及其神经相关物进行了研究。研究发现, *SEMA5A* 基因中的 SNP rs42352 位点与双侧海马体积相关, 且右侧海马体积与瑞文推理测验 (RAPM) 得分呈正相关^[30]; 同时, *GABRB1* 基因 rs7435958 位点与个体双侧丘脑体积相关, 双侧丘脑体积与一般智力水平相关^[31]。这些研究一方面说明基因可能对大脑与行为的关联起着调节作用, 另一方面为与智力异常有关的精神疾病如自闭症、帕金森综合征的研究提供了新的基因靶点。

在工作记忆容量的遗传机制方面, 董奇课题组和张富昌课题组分别进行了一系列研究, 发现多巴胺通路相关基因 *COMT*、*DRD2*、*DRD3*、*NTSR1*, 脑源性生长因子基因 *BDNF* 与个体工作记忆容量有关^[32-35]。董奇课题组发现^[35], *NTSR1* rs4334545 位点 C 等位基因携带者比该位点其他基因型携带者具有更高的工作记忆容量, 在 rs4334545 位点 CT/TT 基因型携带者中, 双侧海马体积与工作记忆容量得分成正相关, 而在 CC 基因型携带者中则无此关系。

表 2 国内认知能力的遗传基础研究的主要进展

研究者	基因：位点及功能	认知能力	主要结果
董奇等 ^[30]	<i>SEMA5A</i> 基因上 169 个 SNP 位点；编码脑信号蛋白，与神经形成和凋亡有关，在海马中高表达	瑞文推理测验 (RAPM) 得分	<i>SEMA5A</i> 基因中的 SNP rs42352 位点与双侧海马体积相关， <i>SEMA5A</i> rs42352 位点 TT 纯合子具有更高的双侧海马体积，并且右侧海马体积与瑞文推理测验 (RAPM) 得分呈正相关
董奇等 ^[31]	<i>GABRB1</i> 基因 49 个 SNP 位点；编码 γ -氨基丁酸受体 β 基亚基， γ -氨基丁酸受体主要负责介导丘脑的抑制性突触传递	一般智力 (韦氏成人智力量表 WAIS-R)	在控制颅内体积、性别和年龄的情况下 <i>GABRB1</i> 基因 rs7435958 位点与个体双侧丘脑体积相关，GG 基因型携带者相对于其他基因型携带者具有更小的丘脑体积。另外，双侧丘脑体积与一般智力水平正相关，特别是在 <i>GABRB1</i> 基因 rs7435958 GG 在女性携带者中表现更为明显
董奇等 ^[32]	<i>COMT</i> 基因 Val158Met (rs4680)；编码 COMT 蛋白，是哺乳动物主要降解儿茶酚胺 (多巴胺、去甲肾上腺素、肾上腺素) 的酶	工作记忆容量	与 <i>COMT</i> Met 等位基因携带者相比， <i>COMT</i> Val 等位基因携带者具有更大的海马体积，同时也在 2-back 任务中具有更好的表现
董奇等 ^[35]	<i>NTSRI</i> 基因的 5 个 SNP 位点；编码神经降压素基因，调控多巴胺通路	工作记忆容量	在 2-back 任务中，rs4334545 位点 C 等位基因携带者和 rs6090453 位点 G 等位基因携带者比这两个位点相应其他基因型携带者具有更高的工作记忆容量。进一步研究表明在 rs4334545 位点 CT/TT 基因型携带者中，双侧海马体积与工作记忆容量得分正相关，而在 CC 基因型携带者中则无此差异
张富昌等 ^[33]	<i>COMT</i> Val158Met, <i>DRD1</i> 1403C/T 和 -48A/G, <i>DRD2</i> Taq1A 和 Taq1B, <i>DRD3</i> Ser9Gly, <i>DRD4</i> -C521T 和 -G809A, <i>DAT1</i> VNTR；多巴胺通路相关基因	工作记忆容量	多巴胺受体基因 <i>DRD2</i> Taq1A 和 Taq1B 位点分别与个体数字工作记忆容量相关联，同时多巴胺受体基因 <i>DRD3</i> Ser9Gly 位点和 <i>DRD2</i> 基因 Taq1A 位点对个体数字工作记忆容量的影响存在交互作用。未发现其他基因位点与工作记忆容量的关联
张富昌等 ^[34]	<i>BDNF</i> 基因 Val166Met (rs6265)；编码脑源性生长因子，与多巴胺和 5-羟色胺神经元生存和分化有关	工作记忆容量	<i>BDNF</i> Val 基因型携带者在数字工作记忆方面的表现明显强于 <i>BDNF</i> Met 基因型携带者
董奇等 ^[42]	<i>DDC</i> 基因 7 个位点；编码多巴胺脱羧酶 DDC，与多巴胺、去甲肾上腺素和 5-羟色胺的合成有关	注意网络功能，包括警觉、定向和执行控制	<i>DCC</i> SNP 位点 (rs3887825、rs7786398、rs10499695 和 rs6969081) 与警觉注意有关，进一步单体型关联分析发现警觉注意与 rs7786398、rs10499695 和 rs6969081 SNP 位点所形成的 G-A-T 单体型相关联，而实验中并未发现 DDC 与定向和执行注意的关联
龚平原等 ^[36]	<i>BDNF</i> 基因 Val166Met (rs6265)；编码脑源性生长因子，与多巴胺和 5-羟色胺神经元生存和分化有关	注意偏差	<i>BDNF</i> Met 等位基因的携带数目与外向人群中积极线索词情况下的注意解除呈正相关，而在内向人群中则无此差异。本研究并没有发现 <i>BDNF</i> 基因 Val166Met 位点对个体个性特征的影响

续表

研究者	基因：位点及功能	认知能力	主要结果
龚平原等 ^[37]	<i>DBH</i> -1021C/T 和 19bp Ins/Del; <i>MAOA</i> 30bp VNTR; <i>MAOB</i> rs1799836; 与多巴胺转化和降解有关	注意偏差	<i>DBH</i> 基因 -19bp Ins/Del 位点和 <i>MAOA</i> VNTR 位点对负性表达的注意偏见的影响存在交互作用
陆祖宏等 ^[40]	<i>MAOA</i> 基因 VNTR; 编码单胺类氧化酶 A, 降解多巴胺和 5-羟色胺	注意的自我控制能力	在女性婴幼儿中, <i>MAOA</i> 4r/4r 基因型携带者相对于 3r/3r 和 3r/4r 基因型携带者在面对“威胁”刺激的时候更加有可能将视觉注意从威胁事物上转移, 从而反映了其更好的自我控制能力
董奇等人 ^[39]	<i>ADRA2B</i> 单体型; 编码人类 α 体肾上腺素受体	反应抑制	在停止信号任务中 AAGG/AAGG 基因型携带者的停止信号反应时 SSRT (Stop-signal reaction time) 明显短于 CCAC/AAGG 和 CCAC/CCAC 基因型携带者, 表明 AAGG/AAGG 基因型携带者相对于其他两种基因型携带者具有更强反应抑制能力
董奇等人 ^[41]	<i>5-HTR2A</i> 30 个 SNP 位点; 编码 5-羟色胺受体 2A	长时记忆	rs1923888, rs1745837, rs9567739, rs3742279, rs655888, rs655854, and rs2296972 连锁形成的单体型与正确记忆有关, 而与错误记忆无关
张富昌等 ^[38]	13 个神经可塑性相关的基因; 与神经可塑性有关	长时记忆	5-羟色胺受体基因 <i>5-HT6</i> 的 T267C 位点与个体语义记忆能力有关, T267C 位点 TT 基因型携带者语义记忆得分明显高于 CT 和 TT 基因型个体。同时, 该研究并未发现 <i>BDNF</i> 、 <i>COMT</i> 、 <i>DBH</i> 、 <i>DRD2</i> 、 <i>DRD3</i> 、 <i>DRD4</i> 、 <i>MAOA</i> 、 <i>TPH2</i> 、 <i>5-HT2A</i> 、 <i>GRM1</i> 和 <i>GRIN2B</i> 功能位点对长时记忆的影响

另外, 对于注意偏差、反应抑制和长时记忆等重要认知能力, 国内研究者也有所研究^[36-42]。

3.3 情绪与社会行为的遗传基础

近年来, 国内研究者对许多重要的社会行为和情绪的遗传基础进行了研究(见表3), 尤其在攻击与亲和行为(如攻击行为、自我表征、集体主义、种族偏见、共情和恋爱状态等)的遗传基础研究方面取得了一定的进展。

董奇课题组利用基因集的分析方法, 对5-羟色胺基因通路和多巴胺基因通路与社会行为的关系进行了研究, 发现5-羟色胺通路基因位点解释了攻击行为19%的个体差异^[3], 多巴胺通路基因位点解释了18%厌恶情绪面部识别中的个体差异^[43]。韩世辉、饶毅等人通过影像遗传学手段, 对5-HTTLPR在自我表征和依赖型自我建构中的作用及其神经机制进行了研究, 该研究提示在自我表征任务中的大脑活动可以作为抑郁症检测和治疗效果的内表型^[44, 45]。韩世辉、饶毅等人的研究还发现催产素受体基因 *OXTR* 在集

体主义、种族偏见及互依型人格建构与共情特质的关系中起到了作用^[46-48]。周晓林课题组发现了 *5-HT1A* 基因在述情障碍、依恋取向和恋爱状态中的重要作用，该研究与社会现象结合紧密，在国内外引起了广泛的关注^[49-51]。这些研究一方面增进了人们对攻击与亲和行为的遗传机制的了解，同时为异常攻击与亲和行为的临床研究和治疗提供了一定的理论基础。

表 3 国内情绪及社会行为的遗传基础研究的主要进展

研究者	基因：位点及功能	社会行为	主要结果
董奇等 ^[3]	127 个 SNP 和 2 个 VNTR 位点；基因所编码蛋白涉及 5-羟色胺合成、降解、转运和受体蛋白	基因与环境因素（父母关怀、生活压力事件）对攻击行为的影响	研究发现 8 个 5-羟色胺相关基因（ <i>TPH2</i> 、 <i>MAOA</i> 、 <i>MAOB</i> 、 <i>SLC6A4</i> 、 <i>HTR2A</i> 、 <i>HTR2C</i> 、 <i>HTR5A</i> 和 <i>HTR6</i> ）的 12 个 SNP 位点对攻击行为的主效应显著。 <i>HTR6</i> rs6658108、 <i>HTR5A</i> rs732050、 <i>TPH2</i> rs1487275、 <i>SLC6A4</i> rs8076005 和 <i>HTR2C</i> rs2192371 位点对攻击行为有特殊效应，连同环境因素（父母关怀和生活压力事件）解释了攻击行为 19% 的个体差异
韩世辉、饶毅等 ^[45]	5-羟色胺转运体基因连锁多态性区域 5-HTTLPR；编码 5-羟色胺转运体蛋白	自我和母亲表征相关脑活动；依赖性自我建构得分	5-HTTLPR 两种基因型个体自我建构得分无差异；在 <i>ll</i> 基因型个体中自我建构得分与自我表征和对母亲进行表征时内侧额叶、双侧中部额叶、颞顶联合区、脑岛和海马的激活正相关，但两者模式相反，在 <i>ss</i> 基因型个体中则无此差异
韩世辉、饶毅等 ^[44]	5-羟色胺转运体基因连锁多态性区域 5-HTTLPR；编 5-羟色胺转运体蛋白	自我和他人（朋友）表征相关脑活动；抑郁症特征	相对于 5-HTTLPR <i>ll</i> 携带者， <i>ss</i> 携带者 HA 得分更高，并且在负性自我表征中前扣带回和右侧前脑岛激活更强。5-HTTLPR 对 HA 得分的影响可以由负性自我表征中右侧前脑岛激活程度中介。在对他人进行负性表征时则无此差异
韩世辉、饶毅等 ^[57]	5-羟色胺转运体基因连锁多态性区域 5-HTTLPR；编 5-羟色胺转运体蛋白	选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂（西酞普兰）对情绪神经网络的影响	在 <i>ll</i> 基因型个体中，西酞普兰增强了恐惧面孔加工中杏仁核和脑岛的激活，在 <i>ss</i> 基因型个体中以及高兴面孔加工中则无此差异。该研究对选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂的个体差异作用机理提供了新证据
韩世辉等 ^[46]	<i>OXTR</i> 基因 rs53576 位点：催产素受体基因	不同国家传染疾病历史、集体主义价值观和重度抑郁得病率	在不同国家中， <i>OXTR</i> 基因 rs53576 位点 A 等位基因频率越高，该国家人民集体主义文化价值观越强烈，重度抑郁症得病率越低。同时 <i>OXTR</i> 基因 rs53576 位点中介了传染疾病历史与该国家集体主义价值观的负相关关系，集体主义价值观中介了 <i>OXTR</i> 基因 rs53576 位点与重度抑郁症患病率的负相关关系

续表

研究者	基因：位点及功能	社会行为	主要结果
韩世辉、饶毅等 ^[47]	<i>OXTR</i> 基因 rs53576 位点：催产素受体基因	种族内群偏见	相对于 A/A 基因型个体，G/G 基因型个体在面对内群成员的疼痛表情时具有更强的前扣带回和辅助运动区的激活；相对于 G/G 基因型个体，A/A 基因型个体在面对外群成员的疼痛表情时具有更强的伏隔核的激活。在内群偏见中前扣带回和辅助运动区的激活与个体的内群偏见内隐态度正相关，伏隔核的激活与个体想减少外群成员疼痛的动机负相关
韩世辉、饶毅等 ^[48]	<i>OXTR</i> 基因 rs53576 位点：催产素受体基因	互依型人格建构与共情特质和共情反应的关系	与 A/A 基因型个体相比，在 G 等位基因携带者互依型人格建构与共情特质有更强的关联；在观察他人承受疼痛时，与 A/A 基因型个体相比，G/G 基因型个体在脑岛、杏仁核和颞上回有更强的共情反应
董奇等 ^[43]	多巴胺相关基因的 96 个 SNP 位点和 2 个可变重复序列	情绪识别（面部情绪识别任务）	多巴胺系统的变异位点解释了 18% 厌恶情绪面部识别的个体差异，多巴胺系统（特别是多巴胺合成和调节系统）对厌恶情绪面部识别的个体差异起到重要作用
薛贵、董奇等 ^[58]	5-羟色胺转运体基因连锁多态性区域 5-HTTLPR；编码 5-羟色胺转运体蛋白	风险决策	5-HTTLPR 多态性对爱德华赌博任务（IGT）和损失厌恶任务（LAT）任务表现有显著影响，在控制智力与记忆力的情况下，s 等位基因携带者相对 l 等位基因携带者在 IGT 任务前 40 试次表现较差，并且具有更强的损失规避倾向。该效应在男性中更为显著。该研究反映了情绪、文化和性别在模糊和风险决策中的作用
董奇等 ^[59]	<i>COMT</i> 基因 Val158Met(rs4680)；编码 <i>COMT</i> 蛋白，主要降解儿茶酚胺（多巴胺、去甲肾上腺素、肾上腺素）的酶	风险决策；环境因素：父母关怀、生活压力事件	生活压力事件是 <i>COMT</i> Met 等位基因携带者较差 IGT 得分的危险因子；父母关怀是 <i>COMT</i> Val/Val 基因型携带者较好 IGT 表现的保护因子
董奇等 ^[60]	<i>SLC6A4</i> 基因：5-HTTLPR、STin2 和 7 个 SNP 位点；编码 5-羟色胺转运体	强迫症状（OCS）	在女性中 5-HTTLPR l/l 和 l/s 基因型携带者比 s/s 携带者 OCS 得分高，而男性中 <i>SLC6A4</i> 基因中由 6 个 SNP 位点组成的单体型与 OCS 有关，CGAAGG/CGAAGG 基因型携带者相对于其他基因型具有更低的 OCS 得分，为临床研究提供了证据
周晓林等 ^[51]	<i>5-HT1A</i> C-1019G (rs6295)；编码 5-羟色胺抑制性受体 1A	恋爱状态	在控制社会经济地位、外貌、宗教信仰、父母关怀方式和抑郁症状前后， <i>5-HT1A</i> 基因 C-1019G 位点均与恋爱状态相关联，CC 基因型携带者相比于 CG/GG 基因型携带者更容易处于恋爱状态

续表

研究者	基因：位点及功能	社会行为	主要结果
周晓林等 ^[50]	5-HT1A C-1019G (rs6295)； 编码 5-羟色胺抑制性受体 1A	述情障碍和依 恋取向	5-HT1A 基因 CG/GG 基因型携带者相比于 CC 基因型携带者具有更高的述情障碍得分，更不易识别自己的感受，同时更加不适应与他人的亲密关系
周晓林等 ^[49]	DBH -1021C/T 和 19bp Ins/Del； 编码多巴胺 β 羟化酶，负责 将多巴胺转化为去甲肾上腺素	共情	DBH -1021C/T 位点 CC 基因型个体，具有更高的 DBH 活性，相对于 CT/TT 基因型的个体具有更高的共情能力。该位点解释了 2.3% 的共情感知个体差异和 1.4% 的共情反应的个体差异
苏彦捷等 ^[61]	OXTR 基因 10 个位点；编码催 产素受体基因	特质共情 (IRI)	OXTR rs2254298、rs2268491、rs13316193 和 rs4686302 位点与特质共情 (IRI 总分) 存在关联
苏彦捷等 ^[62]	COMT 基因 7 个 SNP 位点；编 码 COMT 蛋白，是哺乳动物主 要降解儿茶酚胺的酶	情感和认知心 理理论	COMT 基因 rs2020917 and rs737865 SNP 位点与认知心理理论相关，而 rs5993883 SNP 与情感心理理论相关并与性别存在交互作用

3.4 疾病相关研究

前文提到的许多认知功能、社会行为和情绪都受到遗传因素的影响，而这些遗传因素的异常很可能会造成认知和行为的缺陷，进而导致多种精神疾病，如注意缺陷多动障碍、抑郁症、焦虑症、双相情感障碍、自闭症和精神分裂症等。近年来我国学者在研究影响这些精神疾病遗传因素方面取得了一定的进展，发现了一系列与疾病相关的基因及位点。

3.4.1 注意缺陷多动障碍

以往研究表明注意缺陷多动障碍 (attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD) 的遗传度在 76% 左右，是遗传度最高的精神疾病之一^[63]。在众多候选基因中，多巴胺转运和受体基因被认为是 ADHD 致病因素的重要组成部分^[64]。王玉凤等^[65]对多巴胺、去甲肾上腺素、5-羟色胺神经通路相关的 23 个基因的 245 个 SNP 位点与 ADHD 的关联进行了系统研究，发现了与 ADHD 及其亚型易感性相关的一系列基因 (MAOA、DDC、ADRA2C 等)，同时研究发现，COMT 和 MAOA 基因之间的交互作用可以预测男性 ADHD 患者的智力水平^[66]。另外，该课题组还发现 BDNF、MAOA、DRD4 以及 SLC6A2 和 ADRA2A 基因分别与 ADHD 易感性^[67]、ADHD-HI 亚型及冲动行为^[68]、ADHD 的持续性^[69]以及患者对 ADHD 治疗药物阿托西汀的反应有关^[70]。另外，国内研究者还对 5 种多巴胺受体 DRD1-5 基因在 ADHD 发病机理中的作用进行了系统的综述，为进一步研究提供了启示^[71]。

3.4.2 重度抑郁症

重度抑郁症 (major depression disorder, MDD) 是一种常见的以严重情感障碍为主的精神疾病。以往研究表明，MDD 的遗传度在 40% 以上^[72]。因此，从遗传层面探究 MDD

的成因有着重要的意义。

脑源性生长因子 BDNF 是抑郁症神经可塑性假说中的重要因子^[73, 74]。李新影和陈杰等人研究发现, BDNF 基因 Val66Met 位点和生活压力事件对抑郁症的形成存在交互作用, BDNF 基因 Val 等位基因携带者 (Val/Val 和 Val/Met) 相比于 Met/Met 基因型个体更容易受到压力的不利影响^[28, 75]。张克让等人^[76]发现 BDNF 基因 Val66Met 位点和 GSK3B rs6782799 位点的交互作用可以调节消极生活事件与 MDD 易感性之间的关系。另有研究发现, BDNF 基因和 CRHR1 基因对复发性 MDD 的影响存在交互作用, BDNF 基因和 NTRK2 基因对抗药性 MDD 的影响存在交互作用^[77, 78]。

5-羟色胺也与抑郁症密切相关, 其重摄取抑制剂 (SSRI) 是目前抑郁症治疗的一线用药。研究表明, 在 20 ~ 29 岁人群中, 5-HTTLPR 多态性和 HTR1A rs6295 位点的交互作用可以调节消极生活事件与 MDD 易感性之间的关系^[79]。元分析研究表明, 5-HTTLPR 位点的 S 等位基因是老年抑郁的危险因子^[80]。还有研究表明 5-HTTLPR 多态性与产后抑郁症易感性有关, 但具体机制仍需进一步研究^[81, 82]。另外, 韩世辉、饶毅等人^[44, 45]和饶恒毅等人^[83]分别用任务态和静息态 fMRI 手段, 揭示了 5-HTTLPR 基因多态性参与情绪调控的神经机制, 为疾病研究提供了新思路。色氨酸羟化酶 2 基因 TPH2 在中枢神经系统 5-羟色胺正常信号传递的维持中起到重要作用。元分析研究表明, TPH2 rs4570625 与 MDD 易感性有较强关联, 然而 TPH2 其他位点与 MDD 易感性的关联还需要进一步研究^[84]。另外, MAOA、DRD、DBH 及 COMT 等基因是否对 MDD 的影响, 仍需要进一步的证据。

3.4.3 焦虑症

焦虑症 (anxiety disorders) 是最常见的情绪障碍之一, 临床上分为广泛性焦虑和惊恐障碍。广泛性焦虑遗传度约为 32%, 惊恐障碍遗传度约为 48%^[85]。张晨等^[86]研究发现, 在中国人群中, 色氨酸羟化酶 2 基因与产后抑郁的易感性有关^[86]。蒋田仔等人^[87]研究发现, 中国健康人群中, 5-HTTLPR 位点的 L 等位基因携带者相对于 S 等位基因携带者具有更高的焦虑得分, 并且具有更低的前额叶和杏仁核功能和解剖连接, 该连接强度与焦虑得分相关。刘嘉等人^[88]研究发现, 在男性中 S/S 基因型携带者相对于 L 等位基因携带者具有更高的焦虑特质的得分, 在女性中则无此效应。在男性中 S/S 基因型携带者具有更高的静息态杏仁核自发反应活动和更低的杏仁核 - 脑岛功能连接, 且该功能连接强度与个体焦虑特质有关。

3.4.4 双相情感障碍

双相情感障碍 (bipolar disorder, BPD), 也称为躁狂抑郁性精神疾病 (manic-depressive insanity), 由周期循环的躁狂和抑郁组成。双生子研究发现, 同卵双生子和异卵双生子同病率分别为 57% 和 14%, 说明其高遗传倾向^[89]。

近年来, 我国研究者对脑源性生长因子 BDNF 基因位点与 BPD 的关联进行了研究, 发现 BDNF Val166Met (rs6265) 位点与 BPD 的易感性有关, Met 等位基因携带者相对于 Val 等位基因携带者患病可能性更高, 并且该位点对于 BPD-I 和 BPD-II 两种患者的药物

反应起到了不同作用^[90,91]。有研究表明, MIR206 rs16882131 和 *BDNF* Val166Met 位点对 BPD-I 易感性和药物反应的影响存在交互作用, MIR206 T/T+TC 和 *BDNF* A/A 基因型个体药物治疗效果明显强于 MIR206 CC 和 *BDNF* A/A+A/G 基因型及 MIR206 CC 和 *BDNF* G/G 基因型携带者。除了 *BDNF*, 与多巴胺降解相关的基因 *COMT* Val158Met 位点也被认为是 BPD 的危险因子, 师咏勇等人^[92]研究了该位点对中国人群 BDP 患病率的影响, 发现该位点 Met 等位基因是 BDP 的危险因子。元分析表明, 5-HTTLPR 位点的 S 等位基因也是 BDP 患病的危险因子^[93]。王晶等建立了 BDgene 数据库^[94], 为研究者们提供了 BPD 及其与精神分裂症/重度抑郁症交叉障碍的基因和通路研究进展及分析方法。

3.4.5 自闭症

双生子研究表明, 自闭症 (autism spectrum disorder, ASD) 的遗传度为 38% ~ 90%。近年来, 我国研究者通过候选基因关联、GWAS、元分析等方法发现和证实一系列与 ASD 相关的基因和位点, 如 *ANK3*、*ASMT*、*ATP2B2*、*CNTNAP2*、*DAB1*、*DISC1*、*DOCK4*、*GRM7*、*MET*、*MTHFR*、*NRXN1*、*NLGN3*、*NLGN4X*、*NRAS-CSDE1*、*RELN*、*SHANK3*、*TRIM33*、*THBS1* 和 *ZNF533* 等^[95-109], 然而, 究竟有多少基因影响了 ASD, 目前仍不明确。

为了更加全面系统地了解自闭症遗传因素, 魏丽萍等人^[110]在 2011 年系统地综述和分析了已发表的 ASD 文献和数据, 收集了共 2193 个基因、2806 个 SNP/VNTR 位点、4544 个 CNV 位点和 158 个连锁区域, 将 99 个 ASD 症状相关基因和 109 个 ASD 非症状相关基因确定为高信度位点, 并建立了公开数据库供研究者使用, 获得了广泛认可。

3.4.6 精神分裂症

精神分裂症 (schizophrenia, SZ) 是一种病因未明的精神疾病, 临床可表现为思维、情感、行为等多方面的障碍以及精神活动不协调, 家系和双生子研究表明精神分裂症的遗传度为 81% 左右^[111]。

ZNF804A 是首先在欧洲人群中通过全基因组关联分析发现的一个 SZ 易感基因, 该位点对中国人群 SZ 的影响仍不明确。宿兵等人^[112]研究表明, 在欧洲人群中报道的 *ZNF804A* 基因内的易感位点 rs1344706 在中国汉族人群中并不与 SZ 相关, 而位于 *ZNF804A* 基因启动子区的 rs359895 位点在汉族人群中与 SZ 显著相关, 该研究被 3 个元分析所证实^[113-115]。

研究还发现, *BDNF* 基因 Val166Met 位点与 SZ 的易感性无关, 但与 SZ 首次发病时间有关^[116-120]。*COMT* 基因与 SZ 易感性无关, 但与 SZ 的一些负性症状程度有关^[121-123]; *DBH* 基因 19 bp Ins/Del 位点基因频率在首次发病 SZ 和与正常人之间存在显著差异, 而在慢性 SZ 与正常人之间则无差异^[124, 125]; *DRD1-4*、*MAOA* 和 *MAOB* 基因也与 SZ 的易感性有关^[126-131]等。除此之外, 关联研究和 GWAS 研究还发现, *AUTS2*、*CAMKK2*、*CNTNAP2*、*CMYA5*、*NDST3*、*SCL6A4*、*TPH* 和 *RENBP* 等基因位点与中国人群 SZ 易感性有关, 但仍需要进一步证实^[132-137]。

4 国内外的发展现状比较

近年来,国内行为遗传学和影像遗传学发展迅速,在认知能力、情绪和社会行为及其相关疾病方面开展了深入的研究,做出了一系列具有国际影响力的工作。例如,刘嘉等^[22]对面部识别的遗传度研究在该领域有广泛的影响,被累计引用达90次。然而我们必须清楚地看到,我国行为遗传学和影像遗传学研究相对于国外发展水平仍有很大的差距。

首先,研究问题创新性不足,且不够深入和系统。一方面,国内研究者的研究方向主要集中于对基本认知能力遗传机制的研究,而对这方面问题,国外研究者已经进行了系统的研究,对其遗传和神经机制有了深入的了解^[138],国内研究者较难取得重大突破;另一方面,大量国内研究是将国外研究中所发现的候选基因作为靶点在中国人群中加以考察,这类研究创新性有限;另外,对于现在人们关注广泛的复杂的社会行为如乐观主义、婚姻幸福程度等国内研究较少涉及;最后,相比于国外多学科结合的系统研究^[139],国内研究者对于基因与行为关系的往往浅尝辄止,缺乏系统性的机制研究。

其次,研究手段单一,影像学手段利用不足。当前国外人类行为遗传研究体现了多种研究手段相结合的特色,例如,克雷曼(W. S. Kremen)等人^[140,141]将双生子手段与影像遗传学手段相结合,发现大脑不同区域的皮层厚度以及灰质体积均受到不同程度的遗传和环境因素的影响,又如斯坦(J. L. Stein)等将GWAS手段与影像遗传学手段相结合,探究大脑不同结构的遗传基础^[142]及其对行为的影响。相比于国外丰富的研究手段,近年来国内研究约80%以上是使用候选基因关联研究来进行基因和行为的关联研究,然而由于该方法的局限性,其研究结果往往一致性不高、解释力有限。

再次,GWAS数据分析手段单一,数据利用率低。相比国外GWAS丰富的数据分析手段^[143-145],已有国内GWAS研究,往往是单纯地将全基因组位点与行为或心理疾病进行关联发现相关位点,而进一步数据分析和挖掘不足,导致数据流失。

最后,不同科研机构,不同层面系统合作较少,无法满足人类行为遗传研究的实际需求。为了应对大数据时代下的人类行为遗传研究的样本量及资金需求,近几年国外研究者成立了一系列合作联盟(如ENIGMA、CHARGE、IMAGEN等)^[146],针对不同的人类行为和心理疾病进行大规模研究。相比于国外的合作联盟,目前国内大规模的合作较少,限制了大规模研究的可能性。

5 未来展望

随着新一代测序技术、无损脑成像技术、脑网络连接组、脑活动图谱构建等新技术的发展,人类行为和疾病的遗传基础研究逐渐体现出多学科交叉、多层次融合的特点,为最终解释人类行为和疾病的遗传机制提供了重要契机。在当前学科发展和需求的推动下,我

国未来行为和影像遗传学研究发展趋势可以概括为以下几点。

(1) 复杂社会行为的遗传基础研究是趋势。近年来, 研究者们不仅想解释基本认知能力的遗传机制, 更对复杂社会行为的遗传机制产生了浓厚的兴趣。这是科学研究由浅入深的必然趋势, 也是社会和经济发展的必然要求。国内研究者逐渐意识到这一趋势, 开始了对共情、情绪调节、恋爱状态等方面的研究, 未来 5 ~ 10 年, 复杂社会行为遗传基础的研究仍是热点。

(2) 对人类行为和疾病的遗传基础研究需要多种研究手段相结合, 特别是影像遗传学和 GWAS 的有效运用。由于人类行为和疾病的遗传基础的复杂性, 从全基因组水平进行其机制研究十分必要。同时, 因为影像学手段相对于描述性特征测量更为客观准确, 未来影像遗传学将会成为心理遗传学的主流研究手段, 并与 GWAS 手段相结合, 为行为和疾病遗传机制的研究提供新证据。

(3) 大数据时代下, 不同科研机构的合作以及跨学科合作至关重要。一方面, GWAS 和影像遗传学研究对研究的样本量和经费提出了巨大的挑战, 这就要求不同科研机构之间建立合作, 对行为和心理疾病的遗传机制进行系统研究。另一方面, 要深入理解其中的生物学机制, 还需要心理学工作者与遗传学、神经科学和计算科学的研究者进行更为广泛深入的跨学科合作。

(4) 基因 - 基因交互作用、基因 - 环境交互作用的分析是今后研究的重点。由于基因 - 蛋白质 - 大脑 - 行为中间经过了漫长而复杂的过程, 人类行为和疾病的遗传基础研究必定牵涉多种基因之间的交互作用, 以及基因与环境的交互作用。例如, 国际精神分裂症协会研究表明, 精神分裂症的遗传可能受到人类基因组中成千上万的变异的影响^[147]。然而, 目前国内外对于这一问题仍然没有系统的研究和分析方法, 因此基因 - 基因交互作用、基因 - 环境交互作用的分析是今后研究的重点。

(5) 心理疾病研究及其应用仍是热点。一方面, 对于心理(精神)疾病遗传基础的研究是为了找到导致疾病的原因, 从而在一定程度上治疗或者治愈疾病。然而, 因为心理疾病形成因素的复杂性及跨学科交流不足, 目前国内外心理疾病遗传基础研究的医学应用率较低。另一方面, 个体遗传基础的差异会导致个体对于药物的反应的差异, 因此对于心理疾病遗传基础的研究有利于对病人进行个性化治疗, 从而使治疗效果最大化和副作用最小化。因此, 未来心理疾病遗传基础的研究和应用仍是热点问题。

综上所述, 我国行为和影像遗传学研究仍然处于发展阶段, 与国外大量丰富的研究相比, 成果相对薄弱, 缺乏系统性。然而, 我们可以看到近年来国内部分研究已达到国际水平, 并在该领域产生了广泛的影响, 国内研究者之间的合作和交流也日益增多。未来 5 ~ 10 年, 在多学科交叉和合作的大背景下, 在来自心理学、遗传学、神经科学、计算科学的专家和学者的共同努力下, 我国行为和影像遗传学有望取得突破性进展。

附表

部分生物学专业名词解释

专业名词	解 释
遗传物质 (genetic material)	即亲代与子代之间传递遗传信息的物质。除一部分病毒的遗传物质是 RNA 外, 其余的病毒以及全部具典型细胞结构的生物的遗传物质都是 DNA
遗传度 (heritability)	在多基因行为和疾病形成过程中, 遗传因素的贡献大小
基因多态性 (gene polymorphism)	指处于随机婚配的群体中, 同一基因位点可存在 2 种以上的基因型。在人群中, 个体间基因的核苷酸序列存在着差异性称为基因多态性
等位基因 (allele)	又称对偶基因, 是一些占据染色体的基因座的可以复制的脱氧核糖核酸。大部分时候是脱氧核糖核酸列, 有的时候也被用来形容非基因序列
基因型 (genotype)	又称遗传型, 是某一生物个体全部基因组合的总称。它反映生物体的遗传构成, 即从双亲获得的全部基因的总和
单体型 (haplotype)	位于一条染色体特定区域的一组相互关联, 并倾向于以整体遗传给后代的单核苷酸多态的组合, 又称单倍体型或单元型
拷贝数变异 (copy number variation, CNV)	由基因组发生重排而导致, 一般指长度为 1 kb 以上的基因组大片段的拷贝数增加或者减少, 主要表现为亚显微水平的缺失和重复
数目可变串联重复序列 (variable number of tandem repeats, VNTR)	又称小卫星 DNA, 是一种重复 DNA 小序列, 为 10 到几百核苷酸, 拷贝数 10 ~ 1000 不等
连锁 (linkage)	指由于位于同一条染色体上的基因具有一起遗传的倾向, 用位点间的重组率表示
表型 (phenotype)	指个体形态、功能等各方面的表现, 如身高、药物耐受乃至性格等等, 即个体外表行为表现和具有的行为模式
基因频率 (gene frequency)	是指在一个种群基因库中, 某个基因占全部等位基因数的比率
易感性 (susceptibility)	在多基因遗传病中, 遗传基础是由多基因构成的, 它部分决定了个体发病的风险。这种由遗传基础决定一个个体患病风险称为易感性

— 参考文献 —

- [1] 李立明, 高文静, 胡永华, 等. 方兴未艾的双生子研究 [J]. 北京大学学报: 医学版, 2012, 44 (3): 331-333.
- [2] De Quervain D J, Papassotiropoulos A. Identification of a genetic cluster influencing memory performance and hippocampal activity in humans [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103 (11): 4270-4274.
- [3] Chen C, Liu C, Chen C, et al. Genetic variations in the serotonergic system and environmental factors contribute to aggressive behavior in Chinese adolescents [J]. Physiol Behav, 2015, 138: 62-68.
- [4] Lee S H, Wray N R, Goddard M E, et al. Estimating missing heritability for disease from genome-wide association studies [J]. The American Journal of Human Genetics, 2011, 88 (3): 294-305.
- [5] Casamassima F, Hay A C, Benedetti A, et al. L-type calcium channels and psychiatric disorders: A brief review [J].

- American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics, 2010, 153 (8) : 1373–1390.
- [6] Ott J, Kamatani Y, Lathrop M. Family-based designs for genome-wide association studies [J]. Nature reviews Genetics, 2011, 12 (7) : 465–474.
- [7] Suo C, Touloupoulou T, Bramon E, et al. Analysis of multiple phenotypes in genome-wide genetic mapping studies [J]. BMC bioinformatics, 2013, 14 : 151.
- [8] Zhang K, Chang S, Cui S, et al. ICSNPathway: identify candidate causal SNPs and pathways from genome-wide association study by one analytical framework [J]. Nucleic acids research, 2011, 39 (Web Server issue) : W437–443.
- [9] Zhang K, Cui S, Chang S, et al. i-GSEA4GWAS: a web server for identification of pathways/gene sets associated with traits by applying an improved gene set enrichment analysis to genome-wide association study [J]. Nucleic acids research, 2010, 38 (Web Server issue) : W90–95.
- [10] Bigos K L, Weinberger D R. Imaging genetics—days of future past [J]. Neuroimage, 2010, 53 (3) : 804–809.
- [11] Heinz A, Goldman D, Jones D W, et al. Genotype influences in vivo dopamine transporter availability in human striatum [J]. Neuropsychopharmacol, 2000, 22 (2) : 133–139.
- [12] Bookheimer S Y, Strojwas M H, Cohen M S, et al. Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer’s disease [J]. N Engl J Med, 2000, 343 (7) : 450–456.
- [13] Egan M F, Goldberg T E, Kolachana B S, et al. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001, 98 (12) : 6917–6922.
- [14] Hariri A R, Mattay V S, Tessitore A, et al. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala [J]. Science, 2002, 297 (5580) : 400–403.
- [15] Meyer-Lindenberg A, Nichols T, Callicott J H, et al. Impact of complex genetic variation in COMT on human brain function [J]. Mol Psychiatry, 2006, 11 (9) : 867–877, 797.
- [16] Potkin S G, Turner J A, Fallon J A, et al. Gene discovery through imaging genetics: identification of two novel genes associated with schizophrenia [J]. Mol Psychiatry, 2009, 14 (4) : 416–428.
- [17] Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Goldman A L, et al. Evidence of biologic epistasis between BDNF and SLC6A4 and implications for depression [J]. Mol Psychiatry, 2008, 13 (7) : 709–716.
- [18] Esslinger C, Walter H, Kirsch P, et al. Neural mechanisms of a genome-wide supported psychosis variant [J]. Science, 2009, 324 (5927) : 605.
- [19] Nicodemus K K, Law A J, Radulescu E, et al. Biological validation of increased schizophrenia risk with NRG1, ERBB4, and AKT1 epistasis via functional neuroimaging in healthy controls [J]. Arch Gen Psychiatry, 2010, 67 (10) : 991–1001.
- [20] Huang Y, Collier D, Li T. A Prospective Twin Registry in Southwestern China (TRiSC) : exploring the effects of genetic and environmental factors on cognitive and behavioral development and mental health wellbeing in children and adolescents [J]. Twin Res Hum Genet, 2009, 12 (3) : 312–319.
- [21] Chen J, Li X, Zhang J, et al. The Beijing Twin Study (BeTwiSt) : a longitudinal study of child and adolescent development [J]. Twin Res Hum Genet, 2013, 16 (1) : 91–97.
- [22] Zhu Q, Song Y, Hu S, et al. Heritability of the specific cognitive ability of face perception [J]. Curr Biol, 2010, 20 (2) : 137–142.
- [23] Chen J, Li X, Natsuaki M N, et al. Genetic and environmental influences on depressive symptoms in Chinese adolescents [J]. Behav Genet, 2014, 44 (1) : 36–44.
- [24] Li X, Megue M, Gottesman, Ii. Two sources of genetic liability to depression: interpreting the relationship between stress sensitivity and depression under a multifactorial polygenic model [J]. Behav Genet, 2012, 42 (2) : 268–277.
- [25] Chen J, Li X. Genetic and environmental influences on adolescent rumination and its association with depressive symptoms [J]. J Abnorm Child Psychol, 2013, 41 (8) : 1289–1298.
- [26] Greenberg M E, Xu B, Lu B, et al. New insights in the biology of BDNF synthesis and release: implications in CNS function [J]. J Neurosci, 2009, 29 (41) : 12764–12767.

- [27] Martinowich K, Manji H, Lu B. New insights into BDNF function in depression and anxiety [J]. *Nat Neurosci*, 2007, 10 (9) : 1089–1093.
- [28] Chen J, Li X, McGue M. The interacting effect of the BDNF Val66Met polymorphism and stressful life events on adolescent depression is not an artifact of gene–environment correlation: evidence from a longitudinal twin study [J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 2013, 54 (10) : 1066–1073.
- [29] Deary I J, Johnson W, Houlihan L M. Genetic foundations of human intelligence [J]. *Hum Genet*, 2009, 126 (1) : 215–232.
- [30] Zhu B, Chen C, Xue G, et al. The SEMA5A gene is associated with hippocampal volume, and their interaction is associated with performance on Raven’s Progressive Matrices [J]. *Neuroimage*, 2013, 88C : 181–187.
- [31] Zhu B, Chen C, Xue G, et al. The GABRB1 gene is associated with thalamus volume and modulates the association between thalamus volume and intelligence [J]. *Neuroimage*, 2014, 102 Pt 2 : 756–763.
- [32] Wang Y, Li J, Chen C, et al. COMT rs4680 Met is not always the ‘smart allele’: Val allele is associated with better working memory and larger hippocampal volume in healthy Chinese [J]. *Genes Brain Behav*, 2013, 12 (3) : 323–329.
- [33] Gong P, Zhang H, Chi W, et al. An association study on the polymorphisms of dopaminergic genes with working memory in a healthy Chinese Han population [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2012, 32 (6) : 1011–1019.
- [34] Gong P, Zheng A, Chen D, et al. Effect of BDNF Val66Met polymorphism on digital working memory and spatial localization in a healthy Chinese Han population [J]. *J Mol Neurosci*, 2009, 38 (3) : 250–256.
- [35] Li J, Chen C, Chen C, et al. Neurotensin receptor 1 gene (NTSR1) polymorphism is associated with working memory [J]. *PLoS One*, 2011, 6 (3) : e17365.
- [36] Gong P, Xi S, Li S, et al. Effect of Val66Met polymorphism in BDNF on attentional bias in an extroverted Chinese Han population [J]. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 2013, 73 (2) : 280–288.
- [37] Gong P, Xi S, Shen G, et al. The effects of DBH, MAOA, and MAOB on attentional biases for facial expressions [J]. *J Mol Neurosci*, 2013, 49 (3) : 606–613.
- [38] Gong P, Zheng Z, Chi W, et al. An association study of the genetic polymorphisms in 13 neural plasticity–related genes with semantic and episodic memories [J]. *J Mol Neurosci*, 2012, 46 (2) : 352–361.
- [39] Lei X, Chen C, He Q, et al. Haplotype polymorphism in the alpha–2B–adrenergic receptor gene influences response inhibition in a large Chinese sample [J]. *Neuropsychopharmacol*, 2012, 37 (5) : 1115–1121.
- [40] Zhang M, Chen X, Way N, et al. The association between infants’ self–regulatory behavior and MAOA gene polymorphism [J]. *Dev Sci*, 2011, 14 (5) : 1059–1065.
- [41] Zhu B, Chen C, Loftus E F, et al. True but not false memories are associated with the HTR2A gene [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2013, 106 : 204–209.
- [42] Zhu B, Chen C, Moyzis R K, et al. The DOPA decarboxylase (DDC) gene is associated with alerting attention [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2013, 43 : 140–145.
- [43] Zhu B, Chen C, Moyzis R K, et al. Genetic variations in the dopamine system and facial expression recognition in healthy chinese college students [J]. *Neuropsychobiology*, 2012, 65 (2) : 83–89.
- [44] Ma Y, Li B, Wang C, et al. 5–HTTLPR polymorphism modulates neural mechanisms of negative self–reflection [J]. *Cereb Cortex*, 2014, 24 (9) : 2421–2429.
- [45] Ma Y, Wang C, Li B, et al. Does self–construal predict activity in the social brain network? A genetic moderation effect [J]. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2014, 9 (9) : 1360–1367.
- [46] Luo S, Han S. The association between an oxytocin receptor gene polymorphism and cultural orientations [J]. *Culture and Brain*, 2014, 2 (1) : 89–107.
- [47] Luo S, Li B, Ma Y, et al. Oxytocin receptor gene and racial ingroup bias in empathy–related brain activity [J]. *Neuroimage*, 2015, 110 : 22–31.
- [48] Luo S, Ma Y, Liu Y, et al. Interaction between oxytocin receptor polymorphism and interdependent culture values on

- human empathy [J]. *Social cognitive and affective neuroscience*, 2015, nsv019.
- [49] Gong P, Liu J, Li S, et al. Dopamine beta-hydroxylase gene modulates individuals' empathic ability [J]. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2014, 9 (9) : 1341-1345.
- [50] Gong P, Liu J, Li S, et al. Serotonin receptor gene (5-HT1A) modulates alexithymic characteristics and attachment orientation [J]. *Psychoneuroendocrino*, 2014, 50 : 274-279.
- [51] Liu J, Gong P, Zhou X. The association between romantic relationship status and 5-HT1A gene in young adults [J]. *Sci Rep*, 2014, 4 : 7049.
- [52] Li M, Chen J, Li N, et al. A twin study of problematic internet use: its heritability and genetic association with effortful control [J]. *Twin Res Hum Genet*, 2014, 17 (4) : 279-287.
- [53] Chow B W, Ho C S, Wong S W, et al. Generalist genes and cognitive abilities in Chinese twins [J]. *Dev Sci*, 2013, 16 (2) : 260-268.
- [54] Hou J, Chen Z, Natsuaki M N, et al. A longitudinal investigation of the associations among parenting, deviant peer affiliation, and externalizing behaviors: a monozygotic twin differences design [J]. *Twin Res Hum Genet*, 2013, 16 (3) : 698-706.
- [55] Chen J, Li X. Genetic and environmental etiologies of adolescent dysfunctional attitudes: a twin study [J]. *Twin Res Hum Genet*, 2014, 17 (1) : 16-22.
- [56] Chen J, Yu J, Li X, et al. Genetic and environmental contributions to anxiety among Chinese children and adolescents - a multi-informant twin study [J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 2014.
- [57] Ma Y, Li B, Wang C, et al. Allelic variation in 5-HTTLPR and the effects of citalopram on the emotional neural network [J]. *The British Journal of Psychiatry*, 2015, 206 (5) : 385-392.
- [58] He Q, Xue G, Chen C, et al. Serotonin transporter gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) influences decision making under ambiguity and risk in a large Chinese sample [J]. *Neuropharmacology*, 2010, 59 (6) : 518-526.
- [59] He Q, Xue G, Chen C, et al. COMT Val158Met polymorphism interacts with stressful life events and parental warmth to influence decision making [J]. *Sci Rep*, 2012, 2 : 677.
- [60] Lei X, Chen C, He Q, et al. Sex determines which section of the SLC6A4 gene is linked to obsessive-compulsive symptoms in normal Chinese college students [J]. *J Psychiatr Res*, 2012, 46 (9) : 1153-1160.
- [61] Wu N, Li Z, Su Y. The association between oxytocin receptor gene polymorphism (OXTR) and trait empathy [J]. *J Affect Disord*, 2012, 138 (3) : 468-472.
- [62] Xia H, Wu N, Su Y. Investigating the genetic basis of theory of mind (ToM) : the role of catechol-O-methyltransferase (COMT) gene polymorphisms [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (11) : e49768.
- [63] Wood A C, Rijdsdijk F, Saudino K J, et al. High heritability for a composite index of children's activity level measures [J]. *Behav Genet*, 2008, 38 (3) : 266-276.
- [64] Gizer I R, Ficks C, Waldman I D. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review [J]. *Hum Genet*, 2009, 126 (1) : 51-90.
- [65] Guan L, Wang B, Chen Y, et al. A high-density single-nucleotide polymorphism screen of 23 candidate genes in attention deficit hyperactivity disorder: suggesting multiple susceptibility genes among Chinese Han population [J]. *Mol Psychiatry*, 2009, 14 (5) : 546-554.
- [66] Qian Q J, Yang L, Wang Y F, et al. Gene-gene interaction between COMT and MAOA potentially predicts the intelligence of attention-deficit hyperactivity disorder boys in China [J]. *Behav Genet*, 2010, 40 (3) : 357-365.
- [67] Li H, Liu L, Tang Y, et al. Sex-specific association of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism and plasma BDNF with attention-deficit/hyperactivity disorder in a drug-naive Han Chinese sample [J]. *Psychiatry Res*, 2014, 217 (3) : 191-197.
- [68] Liu L, Guan L L, Chen Y, et al. Association analyses of MAOA in Chinese Han subjects with attention-deficit/hyperactivity disorder: family-based association test, case-control study, and quantitative traits of impulsivity [J].

- Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2011, 156B (6) : 737–748.
- [69] Li Y, Baker–Ericzen M, Ji N, et al. Do SNPs of DRD4 gene predict adult persistence of ADHD in a Chinese sample ? [J]. Psychiatry Res, 2013, 205 (1–2) : 143–150.
- [70] Yang L, Qian Q, Liu L, et al. Adrenergic neurotransmitter system transporter and receptor genes associated with atomoxetine response in attention–deficit hyperactivity disorder children [J]. J Neural Transm, 2013, 120 (7) : 1127–1133.
- [71] Wu J, Xiao H, Sun H, et al. Role of dopamine receptors in ADHD: a systematic meta–analysis [J]. Mol Neurobiol, 2012, 45 (3) : 605–620.
- [72] Sullivan P F, Neale M C, Kendler K S. Genetic epidemiology of major depression: review and meta–analysis [J]. The American journal of psychiatry, 2000, 157 (10) : 1552–1562.
- [73] Lu B, Gottschalk W. Modulation of hippocampal synaptic transmission and plasticity by neurotrophins [J]. Prog Brain Res, 2000, 128 : 231–241.
- [74] Nibuya M, Morinobu S, Duman R S. Regulation of BDNF and trkB mRNA in rat brain by chronic electroconvulsive seizure and antidepressant drug treatments [J]. J Neurosci, 1995, 15 (11) : 7539–7547.
- [75] Chen J, Li X, McGue M. Interacting effect of BDNF Val66Met polymorphism and stressful life events on adolescent depression [J]. Genes, brain, and behavior, 2012.
- [76] Yang C, Xu Y, Sun N, et al. The combined effects of the BDNF and GSK3B genes modulate the relationship between negative life events and major depressive disorder [J]. Brain research, 2010, 1355 : 1–6.
- [77] Li Z, Zhang Y, Wang Z, et al. The role of BDNF, NTRK2 gene and their interaction in development of treatment–resistant depression: data from multicenter, prospective, longitudinal clinic practice [J]. Journal of psychiatric research, 2013, 47 (1) : 8–14.
- [78] Xiao Z, Liu W, Gao K, et al. Interaction between CRHR1 and BDNF genes increases the risk of recurrent major depressive disorder in Chinese population [J]. PLoS One, 2011, 6 (12) : e28733.
- [79] Zhang K, Xu Q, Xu Y, et al. The combined effects of the 5–HTTLPR and 5–HTR1A genes modulates the relationship between negative life events and major depressive disorder in a Chinese population [J]. J Affect Disord, 2009, 114 (1–3) : 224–231.
- [80] Gao Z, Yuan H, Sun M, et al. The association of serotonin transporter gene polymorphism and geriatric depression: a meta–analysis [J]. Neurosci Lett, 2014, 578 : 148–152.
- [81] Fang J, Yan W, Jiang G X, et al. Serotonin transporter gene polymorphism in Chinese patients with poststroke depression: a case–control study [J]. Stroke, 2011, 42 (5) : 1461–1463.
- [82] Xu H, Zhang Q, Hou X, et al. The effect of the polymorphisms of 5–HTTLPR on new onset of depression in patients who underwent pacemaker implantation [J]. Psychiatr Genet, 2014, 24 (2) : 70–74.
- [83] Fang Z, Zhu S, Gillihan S J, et al. Serotonin transporter genotype modulates functional connectivity between amygdala and PCC/PCu during mood recovery [J]. Front Hum Neurosci, 2013, 7 : 704.
- [84] Gao J, Pan Z, Jiao Z, et al. TPH2 gene polymorphisms and major depression—a meta–analysis [J]. PLoS One, 2012, 7 (5) : e36721.
- [85] Domschke K, Dannlowski U. Imaging genetics of anxiety disorders [J]. Neuroimage, 2010, 53 (3) : 822–831.
- [86] Chi S, Teng L, Song J H, et al. Tryptophan hydroxylase 2 gene polymorphisms and poststroke anxiety disorders [J]. J Affect Disord, 2013, 144 (1–2) : 179–182.
- [87] Long H, Liu B, Hou B, et al. The long rather than the short allele of 5–HTTLPR predisposes Han Chinese to anxiety and reduced connectivity between prefrontal cortex and amygdala [J]. Neurosci Bull, 2013, 29 (1) : 4–15.
- [88] Zhang L, Liu L, Li X, et al. Serotonin transporter gene polymorphism (5 - HTTLPR) influences trait anxiety by modulating the functional connectivity between the amygdala and insula in Han Chinese males [J]. Hum Brain Mapp, 2015.

- [89] Cadoret R J. Evidence for genetic inheritance of primary affective disorder in adoptees [J]. *Am J Psychiatry*, 1978, 135 (4) : 463-466.
- [90] Xu J, Liu Y, Wang P, et al. Positive association between the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and bipolar disorder in the Han Chinese population [J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2010, 153B (1) : 275-279.
- [91] Wang Z, Li Z, Chen J, et al. Association of BDNF gene polymorphism with bipolar disorders in Han Chinese population [J]. *Genes Brain Behav*, 2012, 11 (5) : 524-528.
- [92] Wang Z, Zhang C, Huang J, et al. MiRNA-206 and BDNF genes interacted in bipolar I disorder [J]. *J Affect Disord*, 2014, 162 : 116-119.
- [93] Jiang H Y, Qiao F, Xu X F, et al. Meta-analysis confirms a functional polymorphism (5-HTTLPR) in the serotonin transporter gene conferring risk of bipolar disorder in European populations [J]. *Neurosci Lett*, 2013, 549 : 191-196.
- [94] Chang S H, Gao L, Li Z, et al. BDgene: a genetic database for bipolar disorder and its overlap with schizophrenia and major depressive disorder [J]. *Biological psychiatry*, 2013, 74 (10) : 727-733.
- [95] Li X, Hu Z, He Y, et al. Association analysis of CNTNAP2 polymorphisms with autism in the Chinese Han population [J]. *Psychiatr Genet*, 2010, 20 (3) : 113-117.
- [96] Zhou X, Xu Y, Wang J, et al. Replication of the association of a MET variant with autism in a Chinese Han population [J]. *PLoS One*, 2011, 6 (11) : e27428.
- [97] Liu Y, Hu Z, Xun G, et al. Mutation analysis of the NRXN1 gene in a Chinese autism cohort [J]. *J Psychiatr Res*, 2012, 46 (5) : 630-634.
- [98] Guo T, Chen H, Liu B, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms C677T and risk of autism in the Chinese Han population [J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2012, 16 (8) : 968-973.
- [99] Bi C, Wu J, Jiang T, et al. Mutations of ANK3 identified by exome sequencing are associated with autism susceptibility [J]. *Hum Mutat*, 2012, 33 (12) : 1635-1638.
- [100] Yang Y, Pan C. Role of metabotropic glutamate receptor 7 in autism spectrum disorders: a pilot study [J]. *Life Sci*, 2013, 92 (2) : 149-153.
- [101] Tian P. RELN gene polymorphisms and susceptibility to autism in Chinese Han population [J]. *Neurol India*, 2012, 60 (6) : 581-584.
- [102] Wang L, Li J, Ruan Y, et al. Sequencing ASMT identifies rare mutations in Chinese Han patients with autism [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (1) : e53727.
- [103] Shao S, Xu S, Yang J, et al. A commonly carried genetic variant, rs9616915, in SHANK3 gene is associated with a reduced risk of autism spectrum disorder: replication in a Chinese population [J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41 (3) : 1591-1595.
- [104] Xu X, Xiong Z, Zhang L, et al. Variations analysis of NLGN3 and NLGN4X gene in Chinese autism patients [J]. *Mol Biol Rep*, 2014, 41 (6) : 4133-4140.
- [105] Liang S, Wang X L, Zou M Y, et al. Family-based association study of ZNF533, DOCK4 and IMP2L gene polymorphisms linked to autism in a northeastern Chinese Han population [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2014, 15(3) : 264-271.
- [106] Lu L, Guo H, Peng Y, et al. Common and rare variants of the THBS1 gene associated with the risk for autism [J]. *Psychiatr Genet*, 2014, 24 (6) : 235-240.
- [107] Zheng F, Wang L, Jia M, et al. Evidence for association between Disrupted-in-schizophrenia 1 (DISC1) gene polymorphisms and autism in Chinese Han population: a family-based association study [J]. *Behav Brain Funct*, 2011, 7 (1) : 14.
- [108] Li J, Liu J, Zhao L, et al. Association study between genes in Reelin signaling pathway and autism identifies DAB1 as a susceptibility gene in a Chinese Han population [J]. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2013, 44 : 226-232.

- [109] Yang W, Liu J, Zheng F, et al. The evidence for association of ATP2B2 polymorphisms with autism in Chinese Han population [J]. *PLoS one*, 2013, 8 (4) : e61021.
- [110] Xu L M, Li J R, Huang Y, et al. AutismKB: an evidence-based knowledgebase of autism genetics [J]. *Nucleic acids research*, 2012, 40 (Database issue) : D1016–1022.
- [111] Sullivan P F, Kendler K S, Neale M C. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies [J]. *Arch Gen Psychiatr*, 2003, 60 (12) : 1187–1192.
- [112] Li M, Luo X J, Xiao X, et al. Allelic differences between Han Chinese and Europeans for functional variants in ZNF804A and their association with schizophrenia [J]. *Am J Psychiatry*, 2011, 168 (12) : 1318–1325.
- [113] Li M, Shi C J, Shi Y Y, et al. ZNF804A and schizophrenia susceptibility in Asian populations [J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2012, 159B (7) : 794–802.
- [114] Li M, Zhang H, Luo X J, et al. Meta-analysis indicates that the European GWAS-identified risk SNP rs1344706 within ZNF804A is not associated with schizophrenia in Han Chinese population [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (6) : e65780.
- [115] Yang Y, Li W, Yang G, et al. Evaluation of the relationship between the ZNF804A single nucleotide polymorphism rs1344706 A/C variant and schizophrenia subtype in Han Chinese patients [J]. *Int J Psychiatry Med*, 2013, 45(3) : 269–278.
- [116] Zhou D H, Yan Q Z, Yan X M, et al. The study of BDNF Val66Met polymorphism in Chinese schizophrenic patients [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2010, 34 (6) : 930–933.
- [117] Yi Z, Zhang C, Wu Z, et al. Lack of effect of brain derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met polymorphism on early onset schizophrenia in Chinese Han population [J]. *Brain Res*, 2011, 1417 : 146–150.
- [118] Lu W, Zhang C, Yi Z, et al. Association between BDNF Val66Met polymorphism and cognitive performance in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia [J]. *J Mol Neurosci*, 2012, 47 (3) : 505–510.
- [119] Li W, Zhou N, Yu Q, et al. Association of BDNF gene polymorphisms with schizophrenia and clinical symptoms in a Chinese population [J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2013, 162B (6) : 538–545.
- [120] Zhai J, Yu Q, Chen M, et al. Association of the brain-derived neurotrophic factor gene G196A rs6265 polymorphisms and the cognitive function and clinical symptoms of schizophrenia [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6 (8) : 1617–1623.
- [121] Wang Y, Fang Y, Shen Y, et al. Analysis of association between the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and negative symptoms in chronic schizophrenia [J]. *Psychiatry Res*, 2010, 179 (2) : 147–150.
- [122] Li W J, Kou C G, Yu Y, et al. Association of catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms with schizophrenia and negative symptoms in a Chinese population [J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2012, 159B (4) : 370–375.
- [123] Liu X, Hong X, Chan R C, et al. Association study of polymorphisms in the alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor subunit and catechol-o-methyl transferase genes with sensory gating in first-episode schizophrenia [J]. *Psychiatry Res*, 2013, 209 (3) : 431–438.
- [124] Hui L, Zhang X, Huang X F, et al. The dopamine b-hydroxylase 19 bp insertion/deletion polymorphism was associated with first-episode but not medicated chronic schizophrenia [J]. *J Psychiatr Res*, 2012, 46 (6) : 733–737.
- [125] Hui L, Zhang X, Yu Y Q, et al. Association between DBH 19 bp insertion/deletion polymorphism and cognition in first-episode schizophrenic patients [J]. *Schizophr Res*, 2013, 147 (2–3) : 236–240.
- [126] Lai J H, Zhu Y S, Huo Z H, et al. Association study of polymorphisms in the promoter region of DRD4 with schizophrenia, depression, and heroin addiction [J]. *Brain Res*, 2010, 1359 : 227–232.
- [127] Zhang F, Fan H, Xu Y, et al. Converging evidence implicates the dopamine D3 receptor gene in vulnerability to schizophrenia [J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2011, 156B (5) : 613–619.
- [128] Xiao L, Shen T, Peng D H, et al. Functional -141C Ins/Del polymorphism in the dopamine D2 receptor gene

- promoter and schizophrenia in a Chinese Han population [J]. J Int Med Res, 2013, 41 (4): 1171–1178.
- [129] Pan Y, Yao J, Wang B. Association of dopamine D1 receptor gene polymorphism with schizophrenia: a meta-analysis [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2014, 10: 1133–1139.
- [130] Wei Y L, Li C X, Li S B, et al. Association study of monoamine oxidase A/B genes and schizophrenia in Han Chinese [J]. Behav Brain Funct, 2011, 7: 42.
- [131] Sun Y, Zhang J, Yuan Y, et al. Study of a possible role of the monoamine oxidase A (MAOA) gene in paranoid schizophrenia among a Chinese population [J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2012, 159B (1): 104–111.
- [132] Zhang R, Zhang H, Li M, et al. Genetic analysis of common variants in the CMYA5 (cardiomyopathy-associated 5) gene with schizophrenia [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2013, 46: 64–69.
- [133] Gu L Z, Jiang T, Cheng Z H, et al. rs11098403 polymorphism near NDST3 is associated with a reduced risk of schizophrenia in a Han Chinese population [J]. Neurosci Lett, 2014, 581: 42–45.
- [134] Luo X J, Li M, Huang L, et al. Convergent lines of evidence support CAMKK2 as a schizophrenia susceptibility gene [J]. Mol Psychiatry, 2014, 19 (7): 774–783.
- [135] Wong E H, So H C, Li M, et al. Common variants on Xq28 conferring risk of schizophrenia in Han Chinese [J]. Schizophr Bull, 2014, 40 (4): 777–786.
- [136] Zhang B, Xu Y H, Wei S G, et al. Association study identifying a new susceptibility gene (AUTS2) for schizophrenia [J]. International journal of molecular sciences, 2014, 15 (11): 19406–19416.
- [137] Ji W, Li T, Pan Y, et al. CNTNAP2 is significantly associated with schizophrenia and major depression in the Han Chinese population [J]. Psychiatry research, 2013, 207 (3): 225–228.
- [138] Aimone J B, Li Y, Lee S W, et al. Regulation and function of adult neurogenesis: from genes to cognition [J]. Physiol Rev, 2014, 94 (4): 991–1026.
- [139] Egan M F, Kojima M, Callicott J H, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function [J]. Cell, 2003, 112 (2): 257–269.
- [140] Kremen W S, Prom-Wormley E, Panizzon M S, et al. Genetic and environmental influences on the size of specific brain regions in midlife: the VETSA MRI study [J]. Neuroimage, 2010, 49 (2): 1213–1223.
- [141] Rimol L M, Panizzon M S, Fennema-Notestine C, et al. Cortical thickness is influenced by regionally specific genetic factors [J]. Biol Psychiatry, 2010, 67 (5): 493–499.
- [142] Stein J L, Medland S E, Vasquez A A, et al. Identification of common variants associated with human hippocampal and intracranial volumes [J]. Nat Genet, 2012, 44 (5): 552–561.
- [143] Chaste P, Klei L, Sanders S J, et al. A Genome-wide Association Study of Autism Using the Simons Simplex Collection: Does Reducing Phenotypic Heterogeneity in Autism Increase Genetic Homogeneity? [J]. Biol Psychiatry, 2014,
- [144] Hibar D P, Stein J L, Kohannim O, et al. Voxelwise gene-wide association study (vGeneWAS): multivariate gene-based association testing in 731 elderly subjects [J]. Neuroimage, 2011, 56 (4): 1875–1891.
- [145] Yang J, Benyamin B, Mcevoy B P, et al. Common SNPs explain a large proportion of the heritability for human height [J]. Nat Genet, 2010, 42 (7): 565–569.
- [146] Medland S E, Jahanshad N, Neale B M, et al. Whole-genome analyses of whole-brain data: working within an expanded search space [J]. Nat Neurosci, 2014, 17 (6): 791–800.
- [147] International Schizophrenia C, Purcell S M, Wray N R, et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder [J]. Nature, 2009, 460 (7256): 748–752.

撰稿人：高晓雪 刘金婷 龚平原 周晓林