

分类号:
学 号: 2014409073

密 级: 公开
单位代码: 10759

石河子大学

硕 士 学 位 论 文



谷氨酸受体 6 基因多态与双相障碍患者 冲动攻击行为关联分析

学 位 申 请 人	胡 伟
指 导 教 师	邹韶红
申 请 学 位 类 别	临床医学硕士
专 业 名 称	临床医学
研 究 领 域	精神病与精神卫生学
所 在 学 院	医学院

中国·新疆·石河子

2017年5月

分类号：

密 级：公开

学 号：2014409073

单位代码：10759

石河子大学

硕 士 学 位 论 文



谷氨酸受体 6 基因多态与双相障碍患者 冲动攻击行为关联分析

学 位 申 请 人	胡 伟
指 导 教 师	邹韶红
申 请 学 位 类 别	临床医学硕士
专 业 名 称	临床医学
研 究 领 域	精神病与精神卫生学
所 在 学 院	医学院

中国 新疆 石河子

2017 年 5 月

**An association analysis between polymorphism of glutamate
receptor 6 gene and impulsively aggressive behavior in patients
with bipolar disorder**

A Dissertation Submitted to

Shihezi University

In Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of

Master of Medicine

By

Hu Wei

(Psychiatry and mental health)

Supervisor: Prof. Zou Shaohong

May,2017

石河子大学学位论文独创性声明及使用授权声明

学位论文独创性声明

本人所提交的学位论文是在我导师的指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除文中已经注明引用的内容外，本论文不包含其他个人已经发表或撰写过的研究成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中作了明确的说明并表示谢意。

研究生签名：胡伟

时间：2017年6月5日

使用授权声明

本人完全了解石河子大学有关保留、使用学位论文的规定，学校有权保留学位论文并向国家主管部门或指定机构送交论文的电子版和纸质版。有权将学位论文在学校图书馆保存并允许被查阅。有权自行或许可他人将学位论文编入有关数据库提供检索服务。有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

研究生签名：胡伟

时间：2017年6月5日

导师签名：邹红红

时间：2017年6月6日

摘要

目的：探讨汉族和维吾尔族双相障碍患者的冲动攻击行为与谷氨酸受体 6 基因 rs6922753 位点的多态性是否相关联，为进一步从分子遗传学角度揭示双相障碍患者冲动攻击行为的发生机制提供理论依据。

方法：对 2015 年 1 月至 2016 年 6 月新疆维吾尔自治区人民医院临床心理科和新疆精神卫生中心收治的，符合美国精神病学会《精神障碍诊断与统计手册》第四版（DSM-IV）双相障碍诊断标准的，并且愿意接受研究的 89 例汉族和 151 例维吾尔族患者进行研究。本研究为避免民族差异性对研究结果的影响，把汉族和维吾尔族患者分开进行研究。使用一般情况调查表收集患者基本人口学资料；使用汉密尔顿抑郁量表（HAMD）评定患者的抑郁状态。使用修订版外显攻击行为量表（MOAS）对患者的冲动攻击行为进行评估筛查，根据评估结果把两个民族的患者分别分为有冲动攻击行为组和无冲动攻击行为组，得到汉族有冲动攻击行为者 28 例，无冲动攻击行为者 62 例；维吾尔族有冲动攻击行为者 47 例，无冲动攻击行为者 104 例。采用聚合酶链式反应（PCR）产物直接测序的方法检测 240 例双相障碍患者谷氨酸受体 6 基因 rs6922753 位点的多态性分布，建立数据库。最后应用 SPSS17.0 软件分别分析汉族和维吾尔族双相障碍患者谷氨酸受体 6 基因 rs6922753 位点的多态性与冲动攻击行为的相关性。

结果：入组汉族双相障碍患者中有冲动攻击行为组与无冲动攻击行为组 rs6922753 位点基因型 ($\chi^2=3.292$, $P=0.193$) 及等位基因 ($\chi^2=2.181$, $P=0.14$) 的频率差异无统计学意义($P>0.05$)。入组维吾尔族双相障碍患者中有冲动攻击行为组与无冲动攻击行为组 rs6922753 位点基因型 ($\chi^2=0.389$, $P=0.823$) 及等位基因 ($\chi^2=0.141$, $P=0.707$) 的频率差异无统计学意义($P>0.05$)。

结论：发现汉族双相障碍患者的冲动攻击行为与谷氨酸受体 6 基因 rs6922753 位点的多态性没有关联；发现维吾尔族双相障碍患者的冲动攻击行为与谷氨酸受体 6 基因 rs6922753 位点的多态性没有关联。

关键词：双相障碍，冲动攻击行为，谷氨酸受体 6 基因，多态性

基金项目：国家自然科学基金项目（31360239）

Abstract

Objective:To explore the association between impulsively aggressive behavior and rs6922753 single nucleotide polymorphism of glutamate receptor 6(GluR6) gene in Han and Uygur patients with bipolar disorder,in order to provide a theoretical basis for further study on the molecular genetics mechanism of impulsively aggressive behavior in patients with bipolar disorder.

Methods:To study Patients which hospitalized in Department of clinical psychology of the people's Hospital of Xinjiang autonomous region and the Xinjiang mental health center from January 2015 to June 2016, and which will to accept the study and conformed to diagnostic criteria of bipolar disorder in Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition (DSM-IV) that was developed by the American Psychiatric Association. There were 89 Han patients and 151 Uygur patients in line with the above standards. In order to avoid the influence of ethnic differences on the results of the study, the Han and Uygur patients were studied separately in this study.The basic demographic data were collected using a general questionnaire. Hamilton Depression scale (HAMD) was used to evaluate the depression status of the patients. Modified overt aggression scale (MOAS) was used to assess the patient's impulsive behavior screening,according to the results of the assessment, two groups of patients from two nationalities were divided into the group with impulsively aggressive behavior and the group with no impulsively aggressive behavior. There were 28 cases of impulsively aggressive behavior in the Han nationality, and no impulsively aggressive behavior in the case of 62 cases; 47 cases of impulsively aggressive behavior in the Uygur nationality, and no impulsively aggressive behavior in the case of 104 cases. The techniques of PCR and DNA sequencing technique were conducted to detect rs6922753 single nucleotide polymorphism of GluR6 gene in 240 patients with bipolar disorder,set up a database.Finally, SPSS17.0 software was used to respectively analyze the association between rs6922753 single nucleotide polymorphism of GluR6 gene and impulsively aggressive behavior in Han and Uygur patients with bipolar disorder.

Results:No statistical difference was observed between the impulsively aggressive behavior group and the no impulsively aggressive behavior group of Han patients with bipolar disorder in the genotype($\chi^2=3.292$, $P=0.193$) and allele($\chi^2=2.181$, $P=0.14$) frequencies for the investigated rs6922753 polymorphisms ($P>0.05$). No statistical difference was observed between the impulsively aggressive behavior group and the no impulsively aggressive behavior group of Uygur patients with bipolar disorder in the genotype($\chi^2=0.389$, $P=0.823$) and allele($\chi^2=0.141$, $P=0.707$) frequencies for the investigated rs6922753 polymorphisms ($P>0.05$).

Conclusion:No association was found between the impulsively aggressive behavior and rs6922753 single nucleotide polymorphism of GluR6 gene in Han patients with bipolar disorder. No association was found between the impulsively aggressive behavior and rs6922753 single nucleotide polymorphism of GluR6 gene in Uygur patients with bipolar disorder.

Key words:Bipolar disorder,Impulsively aggressive behavior,glutamate receptor 6 (GluR6) gene,Polymorphism

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

目 录

摘要	II
Abstract.....	III
第一章 前言.....	1
1.1 双相障碍及冲动攻击行为概述	1
1.2 冲动攻击行为遗传学研究现状	1
1.3 候选基因的选择	2
第二章 材料与方法.....	3
2.1 研究对象.....	3
2.2 研究工具与方法	3
2.2.1 一般情况调查表及精神科评定量表.....	3
2.2.2 冲动攻击行为的评估筛查	3
2.2.3 主要仪器、试剂及试剂配制.....	4
2.2.4 DNA 的提取及其纯度、浓度检测	4
2.2.5 聚合酶链式反应扩增	5
2.2.6 测序分型	6
2.2.7 数据的统计分析	6
2.3 质量控制	7
第三章 结果	8
3.1 双相障碍有冲动攻击行为组与无冲动攻击行为组患者一般资料的比较.....	8
3.2 Hardy-Weinberg 平衡检验	8
3.3 GluR6 基因 rs6922753 位点等位基因与基因型频率比较.....	9
3.3.1 汉族有冲动攻击行为组与无冲动攻击行为组 GluR6 基因 rs6922753 位点等位基因和基因型频率的比较	9
3.3.2 维吾尔族有冲动攻击行为组与无冲动攻击行为组 GluR6 基因 rs6922753 位点等位基因与基因型频率的比较	9
第四章 讨论	11
4.1 双相障碍患者冲动攻击行为相关基因研究的意义	11
4.2 GluR6 基因多态与冲动攻击行为关联研究现状讨论	11
4.3 本研究的不足及精神障碍分子遗传学研究方向的展望	12
第五章 结论.....	14
参考文献	15

文献综述	17
致谢	25
附录 1	26
附录 2	27
附录 3	31
作者简介	32
导师评阅表	33

中英文对照表

双相障碍: Bipolar disorder, BPD

精神障碍诊断与统计手册第四版: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
Fourth Edition, DSM-IV

人类基因组计划: Human Genome Project, HGP

谷氨酸受体 6: Glutamate Receptor-6, GluR6/GRIK2

汉密尔顿抑郁量表: Hamilton Depression Scale, HAMD

修改版外显行为攻击量表: Modified Overt Aggression Scale, MOAS

聚合酶链式反应: Polymerase Chain Reaction, PCR

美国国立生物技术信息中心: National Center of Biotechnology Information, NCBI

第一章 前言

(Introduction)

1.1 双相障碍及冲动攻击行为概述

双相障碍 (Bipolar disorder, BPD) 是一类既有躁狂或轻躁狂发作, 又有抑郁发作的常见精神障碍^[1]。在 2013 年美国精神病学会颁布的《精神障碍诊断与统计手册》第五版 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition, DSM-5) 中双相障碍已从心境障碍中独立出来, 被列为与精神分裂症、抑郁障碍等疾病并列的大类精神疾病。双相障碍的终生患病风险在 0.3%~1.5% 之间, 平均起病年龄为 17 岁。目前有关双相障碍对患者社会功能和生活质量危害性的评估研究还比较少, 已有研究多是对双相障碍造成的间接经济损失的评估, 这里间接经济损失包括劳动能力受损导致的缺勤、旷工、生产效率下降及自杀导致的生产力损失。研究显示美国的双相障碍患者 1990 年的年旷工总天数达到 2.89 亿天, 双相障碍造成的总费用高达 450 亿美元, 而其中直接费用仅占了 17%。世界卫生组织、世界银行和美国哈佛公共卫生学院的全球疾病负担的合作研究 (1993) 分析了世界各国 1990 年的疾病负担, 结果显示在 1990 年的全球疾病负担中双相障碍排在第 18 位, 在中国排在第 12 位^[2]。

攻击行为是双相障碍常见症状之一, 有攻击行为的双相障碍患者容易出现自伤、自杀、暴力行为, 甚至犯罪行为。易激惹、愤怒及攻击行为等是与双相障碍密切相关的症状, 临床上常用愤怒来描述易激惹, 而攻击是易激惹和愤怒的极端表现, 国内外多项研究显示在急性期或者伴有精神病性症状时双相障碍患者更容易出现易怒和攻击行为。攻击行为在行为医学里被认为是一种外显行为, 表现为指向他人或事物的伤害性刺激及破坏性行为。在社会心理学范畴里, 攻击行为是指故意造成他人心理或身体痛苦的行为。结合上述学科对攻击行为的定义从病因学角度出发, 精神障碍患者的攻击行为广义上被分为 3 类, 分别是冲动性、手段性、精神病性攻击行为。在双相障碍患者中绝大多数的攻击行为属于冲动性攻击行为, 常在躁狂发作期间出现^[3]。Dean K 等^[4]的研究显示冲动攻击行为与躁狂及躁狂症状有关, 尤其是青少年。Akiskal HS 等^[5]的研究发现双相障碍患者中双相障碍 I 型更容易发生愤怒。Benazzi F 等^[6]的研究表明易激惹也是双相障碍 II 型一个非常具有特征性的指征, 其敏感性为 60.6%, 特异性 62.7%, 阳性预测值 69.4%, 阴性预测值 53.2%。2003 年美国加州大学 Hecker 精神病研究中心的研究显示双相障碍 I 型和双相障碍 II 型患者愤怒发生的比例分别为 52.9% 和 33.3%。

1.2 冲动攻击行为遗传学研究现状

目前已有多项研究显示冲动攻击行为与遗传因素相关。双生子与家族研究发现, 单卵双生子共患双相障碍的几率为 80%; 异卵双生子为 24%。双相障碍 I 型患者的一级亲属出现双相障碍 I 型 (4%~20%) 和双相障碍 II 型 (1%~5%) 的几率升高, 这些都是

双相障碍具有遗传倾向的强有力证据^[2]。Kendler KS 等^[7]的研究显示自杀、吸毒、暴力行为及反社会人格障碍等冲动行为具有一定的遗传性。国外学者 (Miles & Carey, 1997) 的研究显示遗传因素可以解释攻击行为 50% 的变异。双生子研究显示大约 45% 的冲动性变异可以用遗传因素解释^[8]。

近年来随着人类基因组计划 (Human genome project, HGP) 的实施和完成, 分子遗传学技术在精神疾病研究领域得到广泛应用, 揭示精神疾病分子遗传学发病机制已成为当前精神医学、神经科学和医学遗传学领域的热点研究问题。目前对于冲动攻击行为相关基因的研究主要涉及五羟色胺系统相关基因、多巴胺系统相关基因、儿茶酚胺氧位甲基转移酶基因、单胺氧化酶基因、脑源性神经营养因子基因等, 另外也有研究开始关注催产素及催产素受体基因、一氧化氮合酶基因、肿瘤坏死因子基因、精氨酸加压素受体基因等新的候选基因。虽然这些研究取得了一些可喜的发现, 使人们对冲动攻击行为的分子遗传学机制有了更加深刻的认识, 但仍有许多不足之处, 如冲动攻击行为的分子遗传学作用机制仍不十分明确, 有的研究并未得出预想的结果, 很多研究结论不能得到后续验证, 而且整体来看现有的研究对双相障碍患者的冲动攻击行为与相关冲动攻击行为候选基因的关联研究还不多见。

1.3 候选基因的选择

谷氨酸是参与脑内神经元生长、发育、成熟及修复的一种重要的兴奋性氨基酸类神经递质, 对认知功能有重要的影响^[9]。有研究^[10、11]认为谷氨酸及其受体可能是影响多种精神疾病的重要因素。谷氨酸受体目前被人们分成两类, 分别为促代谢型受体和促离子型受体。谷氨酸受体 6 (Glutamate receptor-6, GluR6 或 GRIK2) 被归为促离子型受体, 其基因定位于 6q21 区。Shaltiel^[12]等的动物研究显示敲除 GluR6 基因鼠表现出更强的冲动和攻击性。本课题组前期曾在酒依赖患者家庭暴力行为基因及社会心理因素的交互研究中发现 GluR6 基因 rs6922753 位点多态性与攻击行为相关联, T 等位基因是产生攻击行为的危险因素。目前国内外有关 GluR6 基因多态性与冲动攻击行为之间相关性的研究还不多见, 更少有选取双相障碍患者作为研究对象对 GluR6 基因 rs6922753 位点多态性与冲动攻击行为进行关联的研究。

本研究分别以汉族和维吾尔族双相障碍患者作为研究对象, 通过对这些患者的 GluR6 基因 rs6922753 位点多态性进行基因型检测, 旨在探讨汉族和维吾尔族双相障碍患者 GluR6 基因 rs6922753 位点多态性与冲动攻击行为之间的相关性, 如果能有所发现, 今后将对识别汉族和维吾尔族双相障碍患者中伴有冲动攻击行为的高危人群及开展早期预防干预工作, 降低攻击行为的发生和升级有重要的理论和现实意义。

第二章 材料与方法

(Materials & Methods)

2.1 研究对象

纳入本研究的患者均是新疆维吾尔自治区人民医院临床心理科和新疆精神卫生中心收治的双相障碍患者。纳入标准：①符合美国《精神障碍诊断与统计手册》第四版(DSM-IV)的双相障碍的诊断标准；②经两名具备精神科主治医师以上职称的高年资医师明确诊断；③患者及其家属已签署知情同意书，知情并同意接受研究。排除标准：①排除器质性疾病所致精神障碍患者；②排除精神活性物质及药物所致精神障碍患者；③缺乏沟通理解能力，不能合作完成心理测评的患者。本研究自 2015 年 1 月至 2016 年 6 月期间共获得符合上述纳入及排除标准的汉族双相障碍患者 89 例(其中男性 42 例，女性 47 例)；维吾尔族双相障碍患者 151 例(其中男性 70 例，女性 81 例)。医院伦理委员会已审批并通过此项研究。

2.2 研究工具与方法

2.2.1 一般情况调查表及精神科评定量表

(1) 一般情况调查表：本研究采用统一设计的一般情况调查表，调查项目包括患者的姓名、年龄、性别、族别、受教育年限、职业及婚姻状况等。

(2) 汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)^[13]：该量表于 1960 年由 Hamilton 编制，有三种版本，本研究使用的是 24 项版本。HAMD 评定标准明确，方法简便，能较好的反映抑郁严重程度，是临床使用最普遍的用于评定抑郁状态的量表。Davis JM 根据 24 项版本的得分对疾病的严重程度进行了划界：总分超过 35 分可能为严重抑郁；超过 20 分可能为中、轻度抑郁；小于 8 分为没有抑郁症状。

(3) 修改版外显攻击行为量表(Modified overt aggression scale, MOAS)^[14]：由谢斌等 1991 年引入我国，是国内常用的筛查攻击行为的工具，有良好的信、效度。该量表设有 4 个项目，包括言语攻击、对财产的攻击、自身攻击及体力攻击，每项代表一类攻击行为。量表按照冲动攻击行为的不同严重程度分 0~4 级评分，加权分按照言语攻击项得分 $\times 1$ ，对财产的攻击项得分 $\times 2$ ，自身攻击项得分 $\times 3$ ，体力攻击项得分 $\times 4$ 分别计算，全部加权分之和即为总分。各类攻击行为得分越高表明该类攻击行为的攻击性越强，总分越高表明总体攻击性越强。

2.2.2 冲动攻击行为的评估筛查

本研究使用 MOAS 量表作为评估筛查入组双相障碍患者有无冲动攻击行为的研究工具。评估为有冲动性攻击行为的患者须符合以下条件：MOAS 总分 ≥ 5 分，同时满足量表中“体力攻击”项 ≥ 1 分。评估为无冲动攻击行为的患者须符合下述条件：MOAS 总分 < 5 分，同时满足量表中“体力攻击”为 0 分。

依据上述评估筛查标准,对符合本课题纳入及排除标准的汉族 89 例和维吾尔族 151 例双相障碍患者进行有无冲动攻击行为的评估筛查,得出汉族有冲动攻击行为者 28 例,无冲动攻击行为者 61 例;维吾尔族有冲动攻击行为者 47 例,无冲动攻击行为者 104 例。

2.2.3 主要仪器、试剂及试剂配制

(1) 主要仪器

仪器名称	厂家/型号
离心机(低速台式)	北京时代北利公司/LD4-2A
离心机(高速台式)	北京时代北利公司/GT10-1
4℃恒温冰箱	海尔集团/小统帅 BCD-185
低温冰箱(-40℃)	青岛海尔特种电器有限公司/DW-40L348
超低温冰箱(-86℃)	青岛海尔特种电器有限公司/DW-86L578J
药物架盘天平	上海第二天平仪器厂/双圈牌 TN
电热恒温水浴箱	武汉爱斯佩科学仪器有限公司/HHW21.600
高压蒸汽灭菌器	上海医用核子仪器厂/YXO.SG41.280
微量移液器	德国 Eppendorf/10μl
微量移液器	德国 Eppendorf/20μl
微量移液器	德国 Eppendorf/300μl
微量移液器	德国 Eppendorf/1000μl
水平电泳仪	德国 Biometra/BG-SubMIDI
核酸蛋白检测仪	美国 Thermo/NanoDrop-1000
PCR 扩增仪	美国 BIO-RAD/PTC-100

(2) 主要试剂

试剂名称	生产厂家
Tris-base(三羟甲基氨基甲烷)	美国 Amresco 公司
EDTA-Na ₂ (乙二胺四乙酸二钠)	美国 Amresco 公司
Taq DNA 聚合酶	北京鼎国
dNTPs	北京鼎国
PCR 扩增引物	北京鼎国

(3) 缓冲液的配制

配制 50×TAE Buffer 的方法:①称量 242g Tris 和 18.612g EDTA 置于容量为 1000ml 的烧杯中;②向该烧杯中再加入约 800ml 的去离子水,然后充分搅拌均匀;③往烧杯中加入无水乙酸 57.1ml,使其充分溶解;④最后使用酸碱法,用 NaOH 把 pH 调至 8.3,加去离子水将溶液定容至 1000ml 后室温保存,备用。

2.2.4 DNA 的提取及其纯度、浓度检测

(1) DNA 的提取

对符合上述纳入及排除标准的双相障碍患者，在他们住院后次日晨抽取其 3-4ml 空腹外周静脉血，将抽取的静脉血用抗凝管收集后，存放在医用冰箱的冷冻室。本研究使用 TIANGEN 基因组提取试剂盒进行核酸的提取，提取材料为患者血样。步骤：①将血样解冻混匀，从全血样本中取 300 μ l 置入离心管，加入 3 倍体积红细胞裂解液，震荡混匀，在室温下放置 5 分钟，期间再震荡混匀几次。然后在 10000 rpm 的条件下离心 1 分钟，吸除上清，留取白细胞沉淀，加入 200 μ l 的缓冲液 GA 震荡混匀。加入 4 μ l RNaseA (100 mg/ml) 溶液，震荡 15 秒，室温放置 5 分钟，去除 RNA。②加入 20 μ l Proteinase K 溶液，混匀。③加入缓冲液 GB200 μ l，混匀，在 70 $^{\circ}$ C 温度环境下放置 10 分钟，欲去除管盖内壁的水珠可简短离心。④加 200 μ l 的无水乙醇，震荡 15 秒以充分混匀，再次用简短离心的方法去除管盖内壁的水珠。⑤将所得溶液及絮状沉淀均加进一个吸附柱 CB3 中，把吸附柱放进收集管里，在 12000rpm 的条件下离心 30 秒，然后将废液倒掉，把吸附柱 CB3 放回到收集管里。⑥往吸附柱 CB3 内加缓冲液 GD500 μ l，在 12000rpm 的条件下离心 30 秒后将废液倒掉，最后把吸附柱 CB3 放进收集管里。⑦向吸附柱 CB3 内加漂洗液 PW600 μ l，然后在 12000rpm 的条件下离心 30 秒后将废液倒去，最后把吸附柱 CB3 放进收集管里。⑧重复操作步骤⑦。⑨把吸附柱 CB3 放回到收集管里，然后在 12000rpm 的条件下离心 2 分钟后倒除废液。最后为了彻底晾干吸附材料中残余的漂洗液，需要将吸附柱 CB3 在室温下放置数分钟，以免残留在漂洗液中的乙醇影响后面的酶反应实验。⑩把吸附柱 CB3 转入一个干净的离心管中，悬空滴加 50-200 μ l 的洗脱缓冲液 TE 到吸附膜的中间部位，在室温下放置 2-5 分钟，在 12000rpm 的条件下离心 2 分钟，把溶液收集到离心管里。最后再重复操作步骤⑩。

(2) DNA 纯度、浓度检测

对基因组提取试剂盒所提取的 DNA 需测定其纯度和浓度，在纯度达到标准，浓度调到所需浓度时才可继续进行实验。可使用微量核酸蛋白检测仪检测基因组提取试剂盒提取 DNA 的 OD₂₆₀/OD₂₈₀ 的值，纯 DNA 的 OD₂₆₀/OD₂₈₀ 的值约等于 1.8。如果其值大于 1.9 则表明有 RNA 污染；如果其值小于 1.6 则表明有蛋白质、酚等污染。

使用微量核酸蛋白检测仪对每例 DNA 样本进行浓度检测，根据检测数值对样本浓度进行标化，标化浓度为 100ng/ μ l。

2.2.5 聚合酶链式反应 (Polymerase Chain Reaction, PCR) 扩增

(1) 引物设计

在计算机国际互联网上登录美国国立生物技术信息中心 (National Center of Biotechnology Information, NCBI) 数据库检索 GluR6 基因 rs6922753 位点标准序列。见图 1。

(2) PCR 扩增

使用 Primer Premier 5.0 软件设计 PCR 引物，Oligo 7.0 软件分析相关参数，确定引物序列：

rs6922753 上游引物为：5'-TTGCAAACCATCTACCACAAGTT-3'

下游引物为：5'-AGACAAGGCAGATGTTCTTCTCCT-3'

上、下游引物由北京鼎国生物技术工程有限责任公司合成。

```
>gn|dbSNP|rs6922753|allelePos=501|totalLen=1001|taxid=9606|snpclass=1|alleles='C/T'|mol=Genomic|build=137
TGTGTGTGTA TAAGTGAGAC AGAGTAAGAA TCAGAGATAG TGACAAAAAG GAAATAAAGC
CTGTCTTCAT ACATGTCCTA CTTCAACGGC AGTACTAGGA CTATATGTAA TTGGGTTATT
TCAGGAAAAG GAGGGTAGGT CAAATTTTCT TATGGAGCTG ATGTAGTAAT TTGATCATAA
TGTCTTGTTC AAGAGAACGA GAGCATGTTA GAGATAACGT TTTCTTCTTT ATACAAAAGAA
AAATGGGATA TATAATTTCC TTACCTCTTC CCTCTTCCCT CTTGCAAACC ATCTACCACA
AGTTCTACAA GTTATATTGA CTATAAATTT CCCTTTCCTT TGCTTTTCAG ACTGATGCTG
CTCTAATGTA TGATGCTGTG CATGTGGTGT CTGTGGCCGT TCAACAGTTT CCCAGATGA
CAGTCAGTTC CTTGCAGTGT AATCGACATA AACCTGGCG CTTCCGGACC CGCTTTATGA
GTCTAATTAA AGAGGTAAGT
Y (C/T 102247673 GRIK2)
AGGAGAAGAA CATCTGCCTT GTCTCTTTTG TTGTCAAGCT GAATGAAGTG AGATTATTGT
GGTTTTTCTA GCAAGTGTC TTTTACTTTA TGTTTAATTT AAATTTTCTC TCTTACTCCA
AATAAGCAAA ATTAACATTT TTAATAAATA ATACCAAATG AAAGGTGAGG GGAAACAAAA
TATCTATCAA AGTATCTATG AGGGTTAGCA TTTACCTTTC TGAATCTTTA TTACTTTTCC
TTTATGTAGA GATATAGATT AATAAAGGAA TGTTTATATT TTAGGCAACA AAATATAAAA
TGCATTTTTA ACATAAATGT CATTTGCACT ACAGCAAAT TATACCTAAT TTGTGAGGCT
TCAAGTATAG TTATTCAGAT TAATTGTTCC TAAATATGTC TAGTTATTTA AATATATATT
ACAATTAACA AAAATAGAAT GTATGGATTA ATCAAAGTGC AAAATTTACT CCATGTTATA
TAATGCAACC ATTCTTATGA
```

图 1 NCBI 数据库检索 GluR6 基因 rs6922753 位点标准序列

PCR 反应总体系为 30 μ L，反应液为：PCR mix 15 μ L，模板 DNA 1 μ L，上下游引物各 1 μ L(10mol/L)，加灭菌双蒸水至 30 μ L，在伯乐 (BIO-RAD) PTC-100 PCR 扩增仪上扩增。反应程序：95 $^{\circ}$ C 预变性 5 分钟；然后进入循环，共计进行 35 个循环，单个循环过程为 95 $^{\circ}$ C 变性 30 秒，然后 58 $^{\circ}$ C 退火 45 秒，最后 72 $^{\circ}$ C 延伸 30 秒；所有循环完成后 72 $^{\circ}$ C 延伸 10 分钟，4 $^{\circ}$ C 保存。反应结束后取 5 μ L 扩增产物，置于 1% 琼脂糖凝胶中电泳 20 分钟(恒压 150V)，然后在凝胶成像系统下对电泳结果进行观测和拍照。

2.2.6 测序分型

委托北京鼎国生物技术工程公司对 PCR 产物进行测序，根据测序结果，分型并记录 GluR6 基因 rs6922753 位点的多态性。

2.2.7 数据的统计分析

本研究使用 SPSS (Statistical Product and Service Solutions) 17.0 软件对数据进行统计分析。对 GluR6 基因 rs6922753 位点基因型和等位基因频率使用直接计数法进行统计计算；使用 χ^2 检验进行各组间 GluR6 基因 rs6922753 位点基因型和等位基因频率的比较； χ^2 检验还用于 GluR6 基因 rs6922753 位点基因型 Hardy-Weinberg 平衡检验。上述检验均为双侧检验，显著性水准取 $\alpha=0.05$ ， $P<0.05$ 时差异有统计学意义。

2.3 质量控制

参与本研究双相障碍诊断及冲动攻击行为评估筛查的人员均为具有主治医师以上职称的高年资汉族或维吾尔族精神科医师，并且进行了统一的培训，对本研究的内容和目的有了充分的了解，能很好地掌握研究工具的使用和调查技巧。

为了进一步提高研究质量，本研究设有课题组负责人。课题组负责人负责对本项研究的参与人员实施全程督导，督导内容包括对诊断和评估工作进行示范、协助、复核、补漏，以确保参与人员能严格遵守纳入、排除标准筛选患者，统一规范地使用精神科评定量表。督导工作还包括血样的采集，基因变异位点的筛查，基因型鉴定，研究数据的输入。

第三章 结果

(Results)

3.1 双相障碍有冲动攻击行为组与无冲动攻击行为组患者一般资料的比较

对纳入本研究的双相障碍患者进行年龄、性别、受教育年限、职业及婚姻状态等一般情况的比较,结果显示有冲动攻击行为组与无冲动攻击行为组间上述项目的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 双相障碍有冲动攻击行为组与无冲动攻击行为组间一般情况的比较

一般情况	有冲动攻击组 ($N=75$)	无冲动攻击组 ($N=165$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	43.17±13.15	39.81±11.24	2.614	0.862
性别			0.078	0.889
男	34	78		
女	41	87		
受教育年限			2.717	0.743
小学及以下	1	2		
初中	11	21		
高中(中专)	18	42		
大专	16	30		
大学本科	30	65		
硕士及以上	0	5		
职业(工作状态)			1.862	0.212
待业/离退休等	25	41		
在岗	50	124		
婚姻状况			1.711	0.196
无配偶	16	24		
有配偶	59	141		

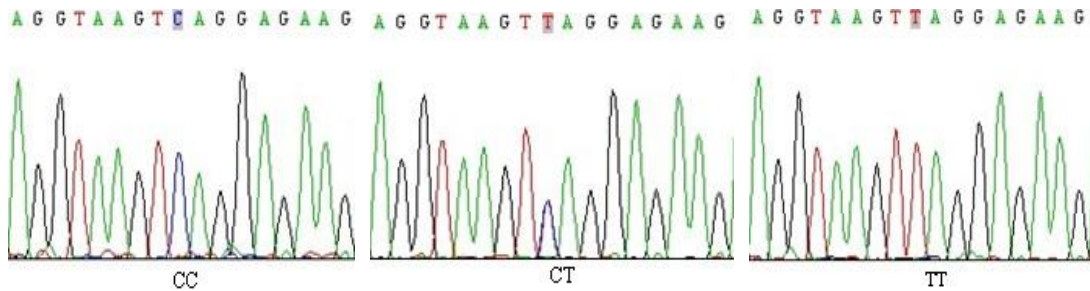
3.2 Hardy-Weinberg 平衡检验

Hardy-Weinberg平衡是指在一个群体无限大,在随机交配、没有突变、没有选择、没有遗传漂变的情况下,群体内一种遗传性状或一个遗传标记将代代保持不变,处于遗传平衡状态。统计结果显示汉族双相障碍有冲动攻击行为组患者($\chi^2=1.353$, $P=0.508$)与无冲动攻击行为组患者($\chi^2=0.528$, $P=0.768$)的GluR6基因rs6922753位点基因型观察值与期望值Hardy-Weinberg平衡吻合度良好;维吾尔族双相障碍有冲动攻击行为组患者($\chi^2=0.181$, $P=0.914$)与无冲动攻击行为组患者($\chi^2=0.029$, $P=0.985$)的GluR6基因rs6922753位点基因型观察值与期望值Hardy-Weinberg平衡吻合度良好。见表2。

表 2 GluR6 基因 rs6922753 位点基因型 Hardy-Weinberg 平衡检验

组别	χ^2	P
汉族有冲动攻击行为组	1.353	0.508
汉族无冲动攻击行为组	0.528	0.768
维吾尔族有冲动攻击行为组	0.181	0.914
维吾尔族无冲动攻击行为组	0.029	0.985

3.3 GluR6 基因 rs6922753 位点等位基因与基因型频率比较



rs6922753 多态性测序结果示例

3.3.1 汉族有冲动攻击行为组与无冲动攻击行为组 GluR6 基因 rs6922753 位点等位基因和基因型频率的比较

统计分析显示在汉族双相障碍有冲动攻击行为组 28 例患者中有 T 等位基因 20 例 (35.7%)，C 等位基因 36 例 (64.3%)，TT 基因型 2 例 (7.1%)，CT 基因型 16 例 (57.1%)，CC 基因型 10 例 (35.7%)；在无冲动攻击行为组 61 例患者中有 T 等位基因 58 例 (47.5%)，C 等位基因 64 例 (52.5%)，TT 基因型 14 例 (23%)，CT 基因型 30 例 (49.2%)，CC 基因型 17 例 (27.9%)。在汉族双相障碍患者有冲动攻击行为组与无冲动攻击行为组间 GluR6 基因 rs6922753 位点等位基因构成比间的差异无统计学意义 ($\chi^2=2.181, P=0.14$)；基因型构成比间的差异无统计学意义 ($\chi^2=3.292, P=0.193$)。以上结果表明在本研究中 GluR6 基因 rs6922753 位点多态与汉族双相障碍患者冲动攻击行为的发生不具有关联性，提示 GluR6 基因 rs6922753 位点多态可能与汉族双相障碍患者的冲动攻击行为没有关联。见表 3。

表 3 汉族有、无冲动攻击组 GluR6 基因 rs6922753 位点等位基因与基因型频率的比较

组别	等位基因(例, %)		χ^2	P	基因型(例, %)			χ^2	P
	T	C			T/T	C/T	C/C		
有攻击组	20(35.7)	36(64.3)	2.181	0.14	2(7.1)	16(57.1)	10(35.7)	3.292	0.193
无攻击组	58(47.5)	64(52.5)			14(23)	30(49.2)	17(27.9)		

3.3.2 维吾尔族有冲动攻击行为组与无冲动攻击行为组 GluR6 基因 rs6922753 位点等位基因与基因型频率的比较

统计分析显示在维吾尔族双相障碍有冲动攻击行为组 47 例患者中有 T 等位基因 43 例 (45.7%)，C 等位基因 51 例 (54.3%)，TT 基因型 11 例 (23.4%)，CT 基因型 21 例 (44.7%)，CC 基因型 15 例 (31.9%)；在无冲动攻击行为组 104 例患者中有 T 等位基因 100 例 (48.1%)，C 等位基因 108 例 (51.9%)，TT 基因型 29 例 (27.9%)，CT 基因型 42 例 (40.4%)，CC 基因型 33 例 (31.7%)。在维吾尔族双相障碍有冲动攻击行为组与无冲动攻击行为组患者间 GluR6 基因 rs6922753 位点等位基因构成比间的差异无统计学意义 ($\chi^2=0.141$, $P=0.707$)；基因型构成比间的差异无统计学意义 ($\chi^2=0.389$, $P=0.823$)。以上结果表明在本研究中 GluR6 基因 rs6922753 位点多态与维吾尔族双相障碍患者冲动攻击行为的发生不具有关联性，提示 GluR6 基因 rs6922753 位点多态可能与维吾尔族双相障碍患者的冲动攻击行为没有关联。见表 4。

表4 维吾尔族有、无冲动攻击组GluR6基因rs6922753位点等位基因与基因型频率的比较

组别	等位基因(例, %)		χ^2	P	基因型(例, %)			χ^2	P
	T	C			T/T	C/T	C/C		
有攻击组	43(45.7)	51(54.3)	0.141	0.707	11(23.4)	21(44.7)	15(31.9)	0.389	0.823
无攻击组	100(48.1)	108(51.9)			29(27.9)	42(40.4)	33(31.7)		

第四章 讨论

(Discussion)

4.1 双相障碍患者冲动攻击行为相关基因研究的意义

双相障碍作为一种重性精神障碍近年来越来越受到人们重视,在 2013 年出版的 DSM-5 中双相障碍已从心境障碍中分离出来,被单独列为一大类精神疾病。冲动攻击行为是多种精神障碍的常见症状之一,尤其在精神障碍的急性期或伴有精神病性症状的情况下。有冲动攻击行为的精神障碍患者易出现自伤、自杀、暴力行为,甚至犯罪行为,给患者、家庭及社会带来巨大的伤害。双相障碍患者在疾病的发病期及缓解期出现冲动攻击行为的情况并不少见,如何应对和防范双相障碍患者出现的冲动攻击行为,减少其危害,已经越来越受到国内外研究者的关注。早期国内外的研究因受限于当时的科学技术水平,把目光更多地投向了社会心理因素在冲动攻击行为中所扮演的角色,而对遗传因素对冲动攻击行为的影响关注相对较少。当时研究者把冲动攻击行为看作是攻击性的外在表现形式,认为培养小儿正确的认知行为方式和科学的情感表达方法是有效防范成年后发生冲动攻击行为的重要方法^[15],这显然忽视了遗传因素对冲动攻击行为的影响。后期的研究表明冲动攻击行为是心理、环境及生物学等诸多因素共同作用的结果,其中最值得关注的是随着分子遗传学技术的迅猛发展,特别是人类基因组计划的胜利完成,使得运用分子遗传学技术筛查冲动攻击行为易感基因的研究方兴未艾。如果人类能在基因层面上揭示冲动攻击行为的发生机制,则必将对人类更加有效地预防和处置冲动攻击行为的发生产生深远的影响。

4.2 GluR6 基因多态与冲动攻击行为关联研究现状讨论

谷氨酸是一种在脑内有着很高含量的重要的中枢神经系统兴奋性神经递质,谷氨酸通过与其受体的结合而发挥重要的生物学作用。在大脑发育的早期,谷氨酸系统还影响着突触的形成及可塑性。GluR6 是谷氨酸促离子型受体中的一种,其基因定位在 6q21 区,这一区域被认为是精神分裂症、双相障碍、强迫症、孤独症等多种精神障碍的易感连锁区,多项研究结果显示 GluR6 基因与多种精神障碍相关,说明它可能是多种精神障碍的易感基因。诺龙诱导攻击行为的动物实验研究表明实验鼠中枢谷氨酸及其受体降低与攻击行为的发生相关^[16],个别学者还进一步对 GluR6 基因多态与精神障碍伴有的冲动攻击行为间的相关性展开了研究。如汪作为等^[17]在对精神分裂症以及攻击行为与 GluR6 基因多态的关联研究中发现 GluR6 基因 rs6922753 及 rs2227283 位点多态性与精神分裂症均有关联,rs2227283 位点多态性与攻击行为显著关联,A 等位基因是攻击行为发生的危险因素,但未发现 rs6922753 位点多态性与攻击行为具有关联性。近两年,本课题组邹韶红^[18]在对新疆酒依赖汉族患者家庭暴力行为的研究中发现 GluR6 基因 rs6922753 位点多态性与攻击行为相关联,T 等位基因是产生攻击行为的危险因素;rs2227283 位

点多态性与攻击行为相关联，A 等位基因是产生攻击行为的危险因素。但在其后期对汉族和维吾尔族酒依赖共病双相障碍患者暴力攻击行为的研究中未发现汉族和维吾尔族患者 rs6922753 及 rs2227283 位点多态性与暴力攻击行为有关联^[19]。本课题组张丞^[20]在对维吾尔族酒依赖患者家庭暴力行为的研究中也发现 rs6922753 位点多态性与攻击行为相关联，等位基因 T 与攻击行为存在关联性，rs2227283 位点多态性与攻击行为无关联。

本研究发现汉族和维吾尔族双相障碍患者中 GluR6 基因 rs6922753 位点多态性与冲动攻击行为之间不具有相关性。这一结果与汪作为在精神分裂症患者攻击行为的研究中得出的结果一致，但与张丞在维吾尔族酒依赖患者家庭暴力行为的研究中得出的结论相反。邹韶红在分别选取汉族酒依赖患者和汉族、维吾尔族酒依赖共病双相障碍患者对暴力攻击行为与 GluR6 基因多态性进行关联研究时却得出了相反的研究结论。目前有关冲动攻击行为与 GluR6 基因多态性的关联研究并不多见，而且现有的研究结果不尽相同，有的研究没有得到预期的结果。造成本研究与其他研究结果不一致的原因可能有以下几条：首先，本研究对象为双相障碍患者，与其他研究选取的研究对象存在疾病种类上的差异，不同疾病的发病机制可能不同，笔者查阅了大量文献，未找到 GluR6 基因多态与双相障碍患者的冲动攻击行为存在关联的相关文献；邹韶红和张丞选取的研究对象均为男性酒依赖患者，虽然得到了一些阳性结果，但不能完全排除其研究对象的性别因素对暴力攻击行为可能产生的影响。其次，本研究与上述各项研究选取的研究对象客观上存在着包括遗传异质性在内的各种异质性，这必然会对研究结果产生影响。再次，精神疾病的发病受多基因、环境及社会心理因素等的共同作用，单一基因的作用十分有限^[2]，而且环境本身对基因表达也能产生影响，导致表型的改变^[21]。总之冲动攻击行为的发生受到多种因素的影响，想要确定具体基因在冲动攻击行为中扮演的角色面临诸多因素的干扰，样本量相对不足，以及抽样的偶然性及随机抽样产生的差异也有可能导致研究结果的不一致。

4.3 本研究的不足及精神障碍分子遗传学研究方向的展望

因受研究时间等客观条件的限制，致使本项研究的样本量相对偏少，这对于整体样本人群基因位点的多态分布会产生一定的影响，从而对研究结论产生影响。所以在今后的研究中需要进一步增加样本量，以减少样本量不足对研究结果的干扰。此外，需要在研究设计方面进一步降低样本异质性，以减小对实验数据的干扰。精神疾病的发病受自身遗传素质、环境及社会心理等诸多因素的共同作用，单一基因的作用十分有限，在今后的工作中除了要进一步增加样本量，进一步降低样本异质性对研究结果的干扰外，还要充分考虑环境因素对基因表达的影响，从表观遗传学角度探讨 GluR6 基因 rs6922753 位点多态性与双相障碍患者冲动攻击行为的关联性，从基因、环境及社会心理等多因素角度开展相关研究工作。

精神障碍的分子遗传学研究几十年来历经了连锁分析、候选基因关联分析等传统的研究方法，然而目前运用连锁分析及关联分析方法对精神障碍病因学机制的研究只能给

我们提供有限的信息。随着分子遗传学及遗传统计学研究技术的迅猛发展，对精神障碍的关联研究开始从假说驱动的候选基因研究思路，发展到刚刚兴起的全基因组关联分析及外显子测序、全基因组测序，这些新技术、新方法必将全面推动精神障碍分子遗传学研究进程^[1]。

第五章 结论

(Conclusion)

本研究发现汉族双相障碍患者的冲动攻击行为与谷氨酸受体 6 基因 rs6922753 位点的多态性没有关联；维吾尔族双相障碍患者的冲动攻击行为与谷氨酸受体 6 基因 rs6922753 位点的多态性没有关联。虽然未得出阳性结果，但是并不能完全排除谷氨酸受体 6 基因 rs6922753 位点的多态性与冲动攻击行为相关联的可能。在今后的研究设计上要进一步降低样本异质性，以减小实验数据的相互干扰；增加样本量，充分考虑环境因素对基因表达的影响，从基因、环境及社会心理等多因素角度进行研究。

参考文献

(Reference)

- [1] 李凌江, 陆林, 王高华, 等.精神病学[M].人民卫生出版社, 2015年6月第3版.
- [2] 马辛, 施慎逊, 许毅, 等.精神病学[M].人民卫生出版社, 2014年10月第2版.
- [3] Bassett DL. Risk assessment and management in bipolar disorders [J]. Med J Aust, 2010, 193: 21-23.
- [4] Dean K, Walsh E, Morgan O, et al. Aggressive behavior at first contact with services findings from the AESOP First Episode Psychosis Study [J]. Psychol Med. 2007, 37(4): 547-557.
- [5] Hantouche EG, Akiskal HS. Bipolar II vs unipolar depression psychopathologic differentiation by dimensional measures [J]. J Affect Disord, 2005, 84(2-3): 127-132.
- [6] Benazzi F. Symptoms of depression as possible markers of bipolar II disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2006, 30(3): 471-477.
- [7] Kendler KS, et al. The structure of genetic and environmental risk factors for DSM-IV personality disorders. Arch. Gen. Psychiatry. 2008, 65: 1438-1446.
- [8] Congdon E, Canli E. A neurogenetic approach to impulsivity [J]. Journal of Personality, 2008, 76(6): 1447.
- [9] 王洪忠, 鹿勇, 李莉, 等. 海马的谷氨酸信号通路与精神分裂症[J]. 中国现代医生, 2014, 52(26): 158-160.
- [10] Youling Guo, Larry W. Baum, Pak Chung Sham, et al. Two-stage genome-wide association study identifies variants in CAMSAP1L1 as susceptibility loci for epilepsy in Chinese [J]. Human Molecular Genetics, 2012, 21(5): 1184-1189.
- [11] Gilad Silberberg, Daniel Lundin, Ruth Navon, et al. Deregulation of the A-to-I RNA editing mechanism in psychiatric disorders [J]. Human Molecular Genetics, 2012, 21(2): 311-321.
- [12] G Shaltiel, S Maeng, O Malkesman, et al. Evidence for the involvement of the kainate receptor subunit GluR6 (GRIK2) in mediating behavioral displays related to behavioral symptoms of mania [J]. Mol Psychiatry. 2008 Sep; 13(9): 858-872.
- [13] 张明园, 何燕玲. 精神科评定量表手册[M]. 人民卫生出版社, 2016年9月第2版.
- [14] 谢斌, 郑瞻培. 修订版外显攻击行为量表 (MOAS) [J]. 中国行为医学科学, 2001, 10 (特刊): 195-196.
- [15] Harro J, Eller M, et al. Chronic variable stress and partial 5-HT denervation by parachloroamphetamine treatment in the rat: effects on behavior and monoamine neurochemistry [J]. Brain research, 2001, 899(1): 227-239.
- [16] Kalinine E, Zimmer ER, Zenki KC, et al. Nandrolone-induced aggressive behavior is

- associated with alterations in extracellular glutamate homeostasis in mice[J]. *Horm Behav*,2014, 66(2): 383-392.
- [17] 汪作为,刘人申,张少平,等.精神分裂症及攻击行为与离子型谷氨酸受体-6基因多态性关联研究[J].*中国行为医学科学*,2006,2(15):104-106.
- [18] 邹韶红,赵宗峰,徐向东,等.新疆汉族乙醇依赖患者家庭暴力行为与谷氨酸受体6基因多态性关联分析[J].*新乡医学院学报*,2014,31(11):910-912.
- [19] 邹韶红,赵宗峰,赵志强,等.酒依赖共病双相障碍患者暴力攻击行为与GluR6基因多态性关联分析[J].*实用预防医学*,2016,23(11):1299-1302.
- [20] 张丞,佟钙玉,邹韶红,等.新疆维吾尔族酒依赖患者家庭暴力行为与谷氨酸受体6基因多态性关联分析[J].*中国医师杂志*,2016,18(4):516-519.
- [21] Jukka S,Alasaari,Markus Lagus,et al.Environmental Stress Affects DNA Methylation of a CpG Rich Promoter Region of Serotonin Transporter Gene in a Nurse Cohort[J]. *PLoS One*.2012,7(9):e45813.

文献综述

(Review)

精神障碍患者的冲动攻击行为与基因多态关联研究进展

【摘要】近些年随着人类基因组计划的实施和完成，在精神障碍病因学研究领域分子遗传学技术被广泛应用，揭示精神障碍分子遗传学病因机制已成为当今精神医学、神经科学和医学遗传学领域的热点研究问题。笔者通过查阅文献资料，综述近年来国内外对精神障碍患者的冲动攻击行为与基因多态关联研究的进展情况。

【关键词】精神障碍，冲动攻击，基因多态

1. 概述

精神障碍 (Mental disorder) 是临床上对所有病理性的精神活动的一种总称，2013 年美国精神病学会颁布的《精神障碍诊断与统计手册》第五版 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition, DSM-5) 指出精神障碍是指个体在临床上表现出显著认知、情感或行为紊乱的一类综合征。精神障碍的发生常常和社会生活中的严重功能损害或挫折相关，它是个体在生理、心理发育过程中出现的精神功能的障碍。由压力或亲人的丧失所致的可预见的、社会文化可理解的反应不归为精神障碍。由于政治、宗教信仰、性等所致的社会偏差行为属于个体与社会的冲突，也不归于精神障碍^[1]。国外的研究显示急诊患者中有 25%~30% 是因精神方面出现问题，美国的研究发现有 10% 的人在一生中曾住进精神病院，25%~33% 的人会因精神健康问题而去寻求专业人员的帮助。目前我国约有 1600 万精神病性患者，3000 万抑郁症患者。统计显示精神障碍占到了全球疾病负担的 15% 以上^[2]。目前已有大量研究显示遗传因素在精神障碍的发病中起到了重要作用。

冲动攻击行为是精神障碍患者比较多见的症状之一，精神障碍患者的冲动攻击行为可导致自伤、自杀及暴力犯罪行为。临床上常用愤怒来描述易激惹，而攻击是易激惹和愤怒的极端表现。行为医学认为攻击行为是一种外显行为，指对另一生物或物体实施伤害性刺激或破坏性行为。社会心理学指出攻击行为是造成他人身体或心理上痛苦的故意行为。结合攻击行为的定义从病因学来看，精神障碍患者的攻击行为广义上被分为冲动性攻击行为、手段性攻击行为和精神病性攻击行为 3 类。已有较多研究表明冲动攻击行为有明显的遗传性。如 Kendler KS 等的研究结果表明反社会人格障碍、吸毒、暴力行为及自杀等冲动行为具有明显的遗传性^[3]。国外学者 (Miles & Carey, 1997) 的研究显示遗传因素可以解释攻击行为 50% 的变异。双生子研究显示大约 45% 的冲动性变异可以用遗传因素解释^[4]。

2. 多巴胺 (DA) 系统相关基因

2.1 多巴胺受体 (DRD) 基因：目前对精神障碍冲动攻击行为的研究主要涉及 DRD2

和 DRD4 基因的多态性。

DRD2 基因：有研究发现 C957T 多态，携带 957C 纯合子者遇到急性应激时冲动攻击行为发生率显著增高^[5]。其他多项研究发现冲动攻击行为与 A1 等位基因相关联^[6-8]。

DRD4 基因：Congdon 等^[9]发现冲动攻击行为与 DRD4 基因的 VNTR 等位基因 7 重复片段多态相关，也有研究发现冲动攻击行为与 C-521T 多态相关联^[10]。

2.2 多巴胺转运体 (DAT) 基因：动物实验表明当实验鼠的多巴胺转运体基因过表达时会表现出更多的冲动攻击行为^[11]。研究发现携带多巴胺转运体 1 基因非翻译区第 10 重复片段纯合子的个体的冲动水平较高^[12]。后继研究也发现第 10 重复片段与冲动行为相关^[13]。

2.3 儿茶酚胺合成与降解酶基因

2.3.1 儿茶酚胺氧位甲基转移酶 (COMT) 基因：

在儿茶酚胺类神经递质代谢中儿茶酚胺氧位甲基转移酶起关键作用，目前认为 COMT 使儿茶酚胺甲基化失活，可能是影响冲动攻击行为的因素之一。关于这一基因研究较多的是 Val108/158Met 多态性，位于 COMT 基因 108 和 158 号密码子多态，导致缬氨酸 (Val) 替代甲硫氨酸 (Met)，从而影响了 COMT 的活性水平。有研究显示冲动攻击行为与低活性 COMT 纯合子等位基因 (Met/Met) 密切相关，是冲动攻击行为发生的危险因子^[14]。有研究发现携 COMT 基因 L 型等位基因的精神分裂症患者比携 H 型等位基因的精神分裂症患者更具攻击性，Val158Met 与攻击行为相关^[15、16]，有研究在重度抑郁症患者中发现冲动攻击行为与 COMT 基因 rs933271、rs740603 位点多态相关联^[17]。

2.3.2 单胺氧化酶 (MAO) 基因：

单胺氧化酶 (MAO) 可分为单胺氧化酶 A (MAOA) 与单胺氧化酶 B (MAOB) 两种亚型，是参与多巴胺、五羟色胺、去甲肾上腺素等单胺类神经递质降解的主要酶。现有的研究显示单胺氧化酶 A 与冲动攻击行为关系比较密切。Cases O 等^[18]的动物实验显示敲除 MAOA 基因鼠中枢单胺类神经递质浓度升高，冲动攻击行为明显增多。McDermott R 等^[19]研究发现 MAOA 浓度可以预示着侵略后的攻击行为。研究发现较高活性的 MAOA 基因型与较少出现冲动攻击行为有关^[20]，而 Tikkanen R 等^[21]的研究表明冲动攻击行为在低活性 MAOA 基因型的患者中表现得更加明显，还有研究显示自杀倾向也与低活性 MAOA 基因型有关联^[22]。在多个 MAOA 基因启动子可变数目重复序列多态 (MAOA-VNTR) 与冲动攻击行为的关联研究中均有阳性发现^[23、24]，MAOA-VNTR 较低的表达表现出更多的冲动攻击行为^[25、26]。还有研究发现冲动攻击行为与 MAOA 基因启动子区域 (MAOA-LPR) 4-重复序列长片段等位基因也有关联^[27]。

3. 五羟色胺 (5-HT) 系统相关基因

近年来的多项研究均支持 5-HT 系统与冲动攻击行为的发生密切相关。Grigor'ian GA 等^[28]研究发现 5-HT 系统与控制动物的冲动行为有一定的关联。攻击环路假说认为 5-HT 是脑发挥功能及脑区之间联络的重要神经递质，其异常可导致攻击行为的发生^[29]。Cocaro E 等^[30]发现脑脊液中 5-HT 浓度低者易出现暴力攻击行为。Angoa-Pérez M 等^[31]

的研究表明大脑 5-HT 水平的耗竭与冲动行为相关。

3.1 五羟色胺受体 (5-HTR) 基因: 5-HT 受体主要有 5-HT_{1A} 受体、5-HT_{2A} 受体、5-HT_{1B} 受体、5-HT₂ 受体、5-HT₃ 受体等, 5-HT 通过其各种受体发挥着多种功能, 包括向突触后膜传递信号、对 5-HT 的释放进行抑制及对 5-HT 的产生进行调节等, 进而实现各种神经调节功能。有学者在 5-HT_{1A} 受体基因 C (- 1019) G 单核苷酸多态性的研究中发现 G 等位基因与攻击行为相关联^[32]。Takahashi A 等^[33]的研究也显示 5-HT_{1A} 受体基因与攻击行为相关。Giotakos O^[29]提出 5-HT_{2A} 受体水平与冲动攻击相关, 该受体激活时增加了冲动攻击行为的发生。在 5-HT_{2A} 受体基因多态对冲动攻击行为影响方面的研究显示 G-1438A 等位基因、rs6311 位点 CC 型纯合子、102T/C 的多态与冲动攻击行为的发生相关联^[22, 34, 35]。在对酒依赖患者的反社会行为的研究中有学者发现反社会行为与 5-HT_{1B} 受体基因 861C 等位基因相关联^[36]。也有学者的研究发现了冲动攻击行为与 5-HT_{1B} 受体基因启动子区域的 A-161T 多态有关联^[37]。另有研究在对 5-HT_{1B} 受体基因 rs6296 位点的研究中得到了阳性结果^[38]。研究显示 5-HT_{2B} 受体基因编码血清素 2B 受体 (5-HTR_{2B}), 基因变异抑制了 5-HT_{2B} 的合成, 而后者是让大脑中神经递质血清素发挥作用的重要物质。5-HT_{2B} 的缺失导致脑部伏隔核中血清素大量耗损, 使得大脑预见行为后果的机能无法正常发挥。2011 年有 5-HT_{2B} 受体基因 Q20*、R388W 多态与冲动攻击行为关联的报道^[39]。

3.2 五羟色胺转运体 (5-HTT) 基因: 人类 5-HTT 基因位于 17q11-12 号染色体。5-HTT 在突触前膜通过增加 5-HT 的摄取, 抑制 5-HT 能的传递, 对 5-HT 在突触间的水平起调节作用。5-HTT 在皮质和边缘结构含量特别丰富, 这些区域与调控情感和行为密切相关。有研究在有冲动及暴力攻击人格特征的人群中发现其前额叶扣带回皮质 5-HTT 的利用率下降较明显, 说明 5-HTT 与暴力攻击行为密切相关。5-HTT 基因的启动子区域 (5-HTTLPR) 通过 44bp 的插入/缺失而形成该位点的多态性, 进而影响基因的转录能力, 该区域有三种基因型, 分别为 L/L、S/S 及 S/L。Retz W 等^[40]和 Paaver M 等^[41]的研究显示 S 基因与冲动攻击行为有关。有研究发现具有 S/S 及 S/L 基因型的人群, 如果童年长期生活在负性环境中, 或者经历过严重的精神创伤, 则在成年后较具有 L/L 基因型的人群出现更多的暴力攻击行为^[42]。Lee JH 等^[43]的研究显示 5-HTTLPR-S 与 5-HTTLPR-L 等位基因在冲动组与非冲动组间频率差异有统计学意义, 认为 5-HTTLPR 基因多态性与冲动行为的相关。Zalsman 等^[44]通过对自杀人群的家系研究发现 5-HTTLPR 基因多态性与自杀行为关联不大, 但与暴力攻击行为及冲动特质相关。目前有关冲动攻击与 5-HTT 基因启动子多态的关联研究比较多。

3.3 色氨酸羟化酶 (TPH) 基因: 色氨酸羟化酶是影响 5-HT 合成途径中的唯一限速酶。色氨酸羟化酶有 TPH1、TPH2 两个亚型。目前研究较多的是色氨酸羟化酶基因 7 号内含子 A218C 和 A779C 单核苷酸片段, 其中就有对 A218 单核苷酸片段多态的研究表明有冲动行为者的 A 等位基因频率较高^[45]。Hennig JM 等^[46]研究发现 A779C 基因多态性与冲动攻击行为相关, 在强攻击行为者中基因型 AA 频率显著增高。有其他研究

也显示 A218 和 A779C 多态, A/A 基因型对冲动攻击行为具有预测性^[47]。Reuter 等^[48]研究发现在吸烟人群中具有冲动型人格者与 A779C 多态 AC 杂合子相关联。目前有关冲动攻击行为与 TPH2 基因多态的关联研究比较少见, Kulikov AV^[49]等的在动物实验中报道过冲动攻击行为与 C1473G 多态相关。另有 Bevilacqua 等^[39]研究发现 TPH2 P206S-rs17110563 位点多态可能与冲动攻击行为关联。

4. 谷氨酸受体相关基因

谷氨酸是参与脑内神经元生长、发育、成熟及修复的一种重要的兴奋性氨基酸类神经递质,对认知功能有重要的影响。目前认为谷氨酸及其受体可能是影响多种精神疾病的重要因素。诺龙诱导攻击行为的动物实验研究表明实验鼠中枢谷氨酸及其受体降低与攻击行为的发生相关^[50],谷氨酸受体目前被人们分成两类,分别为促代谢型受体和促离子型受体。

谷氨酸受体 6 (Glutamate receptor-6, GluR6 或 GRIK2) 被归为促离子型受体。Shaltiel^[51]等的动物研究显示敲除 GluR6 基因鼠表现出更强的冲动和攻击性。汪作为等^[52]在对精神分裂症以及攻击行为与 GluR6 基因多态的关联研究中发现 GluR6 基因 rs2227283 位点多态与攻击行为显著关联, A 等位基因是攻击行为发生的危险因素。邹韶红等^[53]在对酒依赖汉族患者家庭暴力行为的研究中发现 GluR6 基因 rs6922753 位点多态性与攻击行为相关联, T 等位基因是产生攻击行为的危险因素; rs2227283 位点多态性与攻击行为相关联, A 等位基因是产生攻击行为的危险因素。张丞等^[54]在对酒依赖患者家庭暴力行为的研究中也发现 rs6922753 位点多态性与攻击行为相关联, 等位基因 T 与攻击行为存在关联性。国内外有关 GluR6 基因多态性与冲动攻击行为之间相关性的研究还不多见。

5. 讨论

目前对于精神障碍患者冲动攻击行为与基因单核苷酸片段多态的关联研究有不少阳性发现,涉及的基因主要有多巴胺系统基因、五羟色胺系统基因、儿茶酚胺降解酶基因等。这些研究虽然取得了不少可喜发现,但具体作用机制仍然无法明确。有不少研究虽然得到了阳性结果,但往往在后续研究中却只能得到阴性结果,甚至对研究对象进行基因测序时不能得到相应候选基因单核苷酸片段的多态序列。有些研究甚至在对同一候选基因单核苷酸多态片段进行研究时得到截然相反的结论。造成以上现象的原因首先可能与不同研究所选择的样本客观上存在着异质性,样本的非同源性使样本可能具备完全不同的遗传特质,这必然会对研究结果产生较大影响。其次,基因单核苷酸片段多态关联研究的方法仅仅考虑了单基因因素在疾病发病中的作用,这就导致了研究结论受到明显局限。目前一般认为大多精神障碍都是受到多个基因的影响,而且环境和社会心理因素在精神障碍的病因学中也扮演着举足轻重的作用,所以在进行精神障碍病因学研究时要充分考虑基因与环境、社会心理因素交互作用的影响,这也使得探究精神障碍患者的冲动攻击行为的遗传学发病机制变得更加扑朔迷离。

参考文献

- [1] 李凌江, 陆林, 王高华, 等.精神病学[M].人民卫生出版社, 2015年6月第3版.
- [2] 郝伟, 于欣, 等.精神病学[M].人民卫生出版社, 2013年3月第7版.
- [3] Kendler KS, et al.The structure of genetic and environmental risk factors for DSM-IV personality disorders. *Arch.Gen.Psychiatry*.2008,65:1438-1446.
- [4] Congdon E, Canli E. A neurogenetic approach to impulsivity [J].*Journal of Personality*, 2008, 76(6):1447.
- [5] White MJ, Lawford BR, Morris CP, et al. Interaction between DRD2 C957T polymorphism and an acute psychosocial stressor on reward-related behavioral impulsivity. *Behav Genet*, 2009, 16:285-295.
- [6] Eisenberg DT, MacKillop J, Modi M, et al. Examining impulsivity as an endophenotype using a behavioral approach: a DRD2 Taq1 And DRD4 48-bp VNTR association study. *Behav Brain Funct*, 2007, 3:2.
- [7] Limosin F, Loze JY, Dubertret C, et al. Impulsiveness as the intermediate link between the dopamine receptor D2 gene and alcohol dependence. *Psychiatr Genet*, 2003, 13:127-129.
- [8] Esposito-Smythers C, Spirito A, Rizzo C et al. Associations of the DRD2 Taq1A polymorphism with impulsivity and substance use: Preliminary results from a clinical sample of adolescents. *Pharmacol Biochem Behav*. 2009, 93:306-312.
- [9] Congdon E, Lesch KP, Canli T. Analysis of DRD4 and DAT polymorphisms and behavioral inhibition in healthy adults: Implications for impulsivity. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2008, 147B:27-32.
- [10] Munafo MR, Yalcin B, Willis-Owen SA, et al. Association of the dopamine D4 receptor (DRD4) gene and approach-related personality traits: meta-analysis and new data. *Biol Psychiat*, 2008, 63:197-206.
- [11] Adriani W, Boyer F, Gioiosa L, et al. Increased impulsive behavior and risk proneness following lentivirus-mediated dopamine transporter over-expression in rats nucleus accumbens. *Neuroscience*, 2009, 159:47-58.
- [12] Cornish KM, Manly T, Savage R, et al. Association of the dopamine transporter (DAT1) 10/10-repeat genotype with ADHD symptoms and response inhibition in a general population sample. *Mol Psychiatry*, 2005, 10:686-698.
- [13] Lee SS, Lahey BB, Waldman I, et al. Association of dopamine transporter genotype with disruptive behavior disorders in an eight-year longitudinal study of children and adolescents. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007, 144B:310-317.
- [14] Golimbet VE, Alfimova MV, Gritsenko IK, et al. Relationship between dopamine system genes and extraversion and novelty seeking. *Neurosci Behav Physiol*, 2007, 37:601-606.
- [15] Paloyelis Y, Asherson P, Mehta MA, et al. DAT1 and COMT effects on delay

- discounting and trait impulsivity in male adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder and healthy controls. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Nov;35(12):2414-26.
- [16] Han DH, Kee BS, Min KJ, et al. Effects of catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism on the cognitive stability and aggression in the first-onset schizophrenic patients. *Neuroreport*,2006,17(1):95-99.
- [17] Pap D, Gonda X, Molnar E, et al. Genetic variants in the catechol-o-methyltransferase gene are associated with impulsivity and executive function: relevance for major depression. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2012 Dec;159B(8):928-40.
- [18] Cases O, seif I, Grimsby J, et al. Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAOA. *Science*,1995,268:1763-1766.
- [19] McDermott R, Tingley D, Cowden J, et al. Monoamine oxidase A gene (MAOA) predicts behavioral aggression following provocation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Feb 17;106(7):2118-23.
- [20] Cicchetti D, Rogosch FA, Thibodeau EL, et al. The effects of child maltreatment on early signs of antisocial behavior: genetic moderation by tryptophan hydroxylase, serotonin transporter, and monoamine oxidase A genes [J]. *Dev Psychopathol*,2012,24:907-928.
- [21] Tikkanen R, Ducci F, Goldman D, et al. MAOA alters the effects of heavy drinking and childhood physical abuse on risk for severe impulsive acts of violence among alcoholic violent offenders. *Alcohol Clin Exp Res*. 2010 May;34(5):853-60.
- [22] Zalsman G, Patya M, Frisch A, et al. Association of polymorphisms of the serotonergic pathways with clinical traits of impulsive-aggression and suicidality in adolescents: a multi-center study. *World J Biol Psychiatry*. 2011 Feb;12(1):33-41.
- [23] Caspi A, McClay j, Moffitt TE, et al. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*,2002,297:851-854.
- [24] Zalsman G, Huang YY, Harkavy-Friedman JM, et al. Relationship of MAO-A promoter (u-VNTR) and COMT(V158M) gene polymorphisms to CSF monoamine metabolites levels in a psychiatric sample of caucasians: A preliminary report. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*,2005,132(1):100-103.
- [25] Weder N, Yang BZ, Douglas-Palumberi H. MAOA genotype, maltreatment, and aggressive behavior: the changing impact of genotype at varying levels of trauma. *Biol Psychiatry*, 2009,65:417-424.
- [26] Huang YY, Cate SP, Battistuzzi C, et al. An association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase: A gene promoter, impulsive traits and early abuse experiences. *Neuropsychopharmacol*,2004,29:1498-1505.
- [27] Sjoberg RL, Nilsson KW, Wargelius HL et al. Adolescent girls and criminal activity. role of MAOA-LPR genotype and psychosocial factors. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr*

- Genet. 2007, 144(2): 159-164.
- [28] Grigor'ian GA. Serotonin and impulsivity (experiments on animals). Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova. 2011,May-Jun;61(3):261-73.
- [29] Giotakos O. Aggressive behavior: theoretical and biological aspects [J]. Psychiatrike, 2013,24:117-131.
- [30] Cocaro E, Lee R. Cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid and homo-vanillic acid reciprocal relationship with impulsive aggression in human subjects [J]. J Neural Transm, 2010, 117:241-248.
- [31] Angoa-Pérez M, Kane MJ, Briggs DI, et al. Genetic depletion of brain 5HT reveals a common molecular pathway mediating compulsivity and impulsivity. J Neurochem. 2012 Jun;121(6):974-84.
- [32] Sawiniec J, Borkowski K, Ginalska G, et al. Association between 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism and suicidal behavior. Przegł Lek, 2007, 64(4-5): 208-210.
- [33] Takahashi A, Quadros IM, de Almeida RM, et al. Behavioral and Pharmacogenetics of Aggressive Behavior. Curr Top Behav Neurosci. 2012 Feb 2.
- [34] Nomura M, Nomura Y. Psychological, neuroimaging and biochemical studies on functional association between impulsive behavior and the 5-HT_{2A} receptor gene polymorphism in humans. Ann N Y Acad Sci, 2006, 1086:134-143.
- [35] Giegling I, Hartman AM, et al. Anger and aggression-related traits are associated with polymorphisms in the 5-HT_{2A} gene. J Affect Disord, 2006, 96:75-81.
- [36] Soyka M, Preuss UW, Koller G, et al. Association of 5-HT_{1B} receptor gene and antisocial behavior in alcoholism. J Neural Transm, 2004, 111:101-109.
- [37] Zouk H, McGirr A, Leble V, et al. The effect of genetic variation of the serotonin 1B receptor gene on impulsive aggressive behavior and suicide. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2007, 144B:996-1002.
- [38] Stoltenberg SF, Christ CC, Highland KB. Serotonin system gene polymorphisms are associated with impulsivity in a context dependent manner. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2012 Oct 1;39(1):182-91.
- [39] Bevilacqua L, Doly S, Kaprio J, et al. A population-specific HTR2B stop codon predisposes to severe impulsivity. Nature. 2011 Feb 17;470(7334):424.
- [40] Retz W, Retz-Junginger P, Supprian T, et al. Association of serotonin transporter promoter gene polymorphism with violence: Relation with personality disorders, impulsivity, and childhood ADHD psychopathology. Behav Sci Law, 2004, 22(3): 415-425.
- [41] Paaver M, Nordquist N, Parik J, et al. A pilot genetic study of the continuum between

- compulsivity in females:The serotonin transporter promoter polymorphism.Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry , 2005,29:713-717.
- [42] Reif A, Rosler M, et al. Nature and Nurture Predispose to Violent Behavior Serotonergic Genes and Adverse Childhood Environment. Neuropsychopharmacology. 2007, 32(11):2375-2383.
- [43] Lee JH , Kim HT , Hyun DS.Possible association between serotonin transporter promoter region polymorphism and impulsivity in Koreans. Psychiatry Res, 2003,118:19-24.
- [44] Zalsman G, Frisch A, Bromberg M. Family-based association study of serotonin transporter promoter in suicidal adolescents no association with suicidality but possible role in violence traits. Am J Med Genet. 2007: 105(3): 239-245.
- [45] Galfalvy H,Huang YY,Oquendo MA,et al.Increased risk of suicide attempt in mood disorders and TPH1 genotype.J Affect Disorder,2009,115:331-338.
- [46] Hennig JM. Reuter PN, et al.Two Types of Aggression Are Differentially Related to Serotonergic Activity and the A779C TPH Polymorphism.Behavioral Neuroscience, 2005,119(1):16-25.
- [47] Keltikangas-Jarvinen L,Puttonen S,Kivimaki M,et al.Tryptophan hydroxylase 1 gene haplotypes modify the effect of a hostile childhood environment on adulthood harm avoidance.Genes Brain Behav,2007,6:305-313.
- [48] Reuter M,Hennig J.Pleiotropic effect of the TPH A779C polymorphism on nicotine dependence and personality.Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet,2005, 134B: 20-24.
- [49] Kulikov AV,Osipova DV,Naumenko VS,et al.Association between Tph2 gene polymorphism, brain tryptophan hydroxylase activity and aggressiveness in mouse strains. Genes Brain Behav,2005,4:482-485.
- [50] Kalinine E, Zimmer ER, Zenki KC, et al. Nandrolone-induced aggressive behavior is associated with alterations in extracellular glutamate homeostasis in mice[J]. Horm Behav,2014, 66(2): 383-392.
- [51] G Shaltiel,S Maeng,O Malkesman,et al.Evidence for the involvement of the kainate receptor subunit GluR6 (GRIK2) in mediating behavioral displays related to behavioral symptoms of mania [J]. Mol Psychiatry.2008 Sep;13(9):858–872.
- [52] 汪作为,刘人申,张少平,等.精神分裂症及攻击行为与离子型谷氨酸受体-6基因多态性关联研究[J].中国行为医学科学,2006,2(15):104-106.
- [53] 邹韶红,赵宗峰,徐向东,等.新疆汉族乙醇依赖患者家庭暴力行为与谷氨酸受体6基因多态性关联分析[J].新乡医学院学报,2014,31(11):910-912.
- [54] 张丞,佟钙玉,邹韶红,等.新疆维吾尔族酒依赖患者家庭暴力行为与谷氨酸受体6基因多态性关联分析[J].中国医师杂志,2016,18(4):516-519.

致谢

(Acknowledgements)

岁月如梭，我的硕士研究生求学历程即将结束，抚今追昔，不免感慨万千。人到中年，这宝贵的三年时光免不了有踟躇，有困惑，当然更有成长和收获。非常感谢陪我一起度过这段艰难岁月的各位尊敬的老师，正是你们的帮助和指导鼓舞我战胜了许多困难并顺利完成学业。

我的学位论文是在恩师邹韶红主任的殷切关怀和悉心指导下完成的，衷心感谢恩师对我的关怀和教诲。从课题的选择、项目的实施，直至论文的最终完成，恩师都始终给予了我宝贵的指导和支持，我取得的每一点成绩都凝聚着恩师的汗水和心血。恩师卓越的专业素养和对事物敏锐的洞察力令我钦佩，恩师积极进取的人生态度和对事业锲而不舍的执着精神令我震撼，恩师平易近人的待人风范和虚怀若谷的处事风格深深地感染着我。恩师的形象已经深深印记在我的灵魂深处，在我人生前行的道路上永远闪烁着光芒，为我引路。每每怀想到恩师，我的内心就充满了力量。在此，我谨向恩师邹韶红主任致以衷心的感谢和崇高的敬意。

感谢张桂青主任三年来对我的指导和帮助，三年前正是在您的关怀和帮助下，我才在参加工作 12 年后获得了攻读硕士研究生的宝贵机会。您的恩情我将永远铭记。

感谢新疆维吾尔自治区人民医院临床心理科佟钙玉主任、张义主任、马瑞主治医师、古力主治医师在我学习临床理论知识和实践技能期间给予我的指导和帮助。感谢新疆维吾尔自治区人民医院临床医学研究中心赵宗峰老师在实验室给予我的支持和帮助。

感谢石河子大学 2014 级专硕 8 班的全体同学陪我一起走过这段人生的难忘历程！

感谢我的家人多年来对我的支持和理解，我的这条学医路注定带给你们的是亲情的分离和财务的支持，你们是我亏欠最多的人。我会好好珍惜与你们相处的每一天。

最后，我要向百忙之中参与审阅和评议这篇论文的各位老师，向莅临此次论文答辩会的各位老师致以由衷的感谢！各位老师辛苦了！

大家的关心和帮助令我感怀幸福，我会更加勤奋学习、努力工作，争取在人生的道路上取得更多的成绩回报大家。最后把最美好的祝福献给大家，愿大家永远健康、快乐！

胡伟

2017 年 5 月 15 日

于乌鲁木齐

附录 1

一般情况调查表

这是一项医学调查研究,请您按要求回答下面的问题,在符合的选项前面的□中画√,这些问题都很简单,我们将对您的信息完全保密,请不要有顾虑,按照您自己的真实情况认真填写,不要空下问题不填,希望能够得到您的合作,祝您早日康复!

姓名: _____ 床号: _____ 住院号: _____

1.年龄: _____ 岁

2.性别: 男 女

3.族别: 汉族 维族

4.受教育年限: _____

小学及以下 初中 高中(中专)

大专 大学本科 硕士及以上

5.职业(工作状态): 待业/离退休/学生 在岗(工人/农民/职员/个体等)

6.婚姻状况: 无配偶 有配偶

附录 2

汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 24项版

【评定标准】 五级评分项目：0为无 1轻度 2中度 3重度 4很重

三级评分项目：0为无 1轻度-中度 2重度

【结果分析】 按照 Davis JM 的划分，总分超过 35 分，可能为严重抑郁；超过 20 分，可能是轻或中度的抑郁；小于 8 分，无抑郁症状。

【项目名称及具体评分标准】

1. 抑郁情绪
 - ⊙无 0
 - ⊙只在问到时才诉述 1
 - ⊙在言语中自发地表达 2
 - ⊙不用言语也可从表情、姿势、声音或欲哭中流露出这种情绪 3
 - ⊙病人的自发和非自发语言（表情、动作），几乎完全表现为这种情绪 4
2. 有罪感
 - ⊙无 0
 - ⊙责备自己，感到自己已连累他人 1
 - ⊙认为自己犯了罪，或反复思考以往的过失和错误 2
 - ⊙认为目前的疾病，是对自己错误的惩罚，或有罪恶妄想 3
 - ⊙罪恶妄想伴有指责或威胁性幻觉 4
3. 自杀
 - ⊙无 0
 - ⊙觉得活着没有意义 1
 - ⊙希望自己已经死去，或常想到与死有关的事 2
 - ⊙消极观念（自杀念头） 3
 - ⊙有严重自杀行为 4
4. 入睡困难
 - ⊙无 0
 - ⊙主诉有时有入睡困难，即上床后半小时仍不能入睡 1
 - ⊙主诉每晚均有入睡困难 2
5. 睡眠不深
 - ⊙无 0
 - ⊙睡眠浅多恶梦 1
 - ⊙半夜（晚上12点以前）曾醒来（不包括上厕所） 2
6. 早醒
 - ⊙无 0

- ⊙有早醒，比平时早醒1小时，但能重新入睡 1
- ⊙早醒后无法重新入睡 2
7. 工作和兴趣
- ⊙无 0
- ⊙提问时才诉述 1
- ⊙自发地直接或间接表达对活动、工作或学习失去兴趣，如感到没精打采，犹豫不决，不能坚持或需强迫自己去工作或活动 2
- ⊙病室劳动或娱乐不满3小时 3
- ⊙因目前的疾病而停止工作，住院患者不参加任何活动或者没有他人帮助便不能完成病室日常事务 4
8. 迟缓：指思维和语言缓慢，注意力难以集中，主动性减退。
- ⊙无 0
- ⊙精神检查中发现轻度迟缓 1
- ⊙精神检查中发现明显迟缓 2
- ⊙精神检查进行困难 3
- ⊙完全不能回答问题（木僵） 4
9. 激越
- ⊙无 0
- ⊙检查时表现的有些心神不定 1
- ⊙明显的心神不定或小动作多 2
- ⊙不能静坐，检查中曾站立 3
- ⊙搓手，咬手指，扯头发，咬嘴唇 4
10. 精神性焦虑
- ⊙无 0
- ⊙问到才时诉述 1
- ⊙自发地表达 2
- ⊙表情和言谈流露明显忧虑 3
- ⊙明显惊恐 4
11. 躯体性焦虑：指焦虑的生理症状，包括口干、腹胀、腹泻、打呃、腹绞痛、心悸、头痛、过度换气和叹息、以及尿频和出汗等。
- ⊙无 0
- ⊙轻度 1
- ⊙中度，有肯定的上述症状 2
- ⊙重度，上述症状严重，影响生活或需加处理 3
- ⊙严重影响生活和活动 4
12. 胃肠道症状

⊙无	0
⊙食欲减退，但不需他人鼓励便自行进食	1
⊙进食需他人催促或请求或需要应用泻药或助消化药	2
13. 全身症状	
⊙无	0
⊙四肢、背部或颈部沉重感，背痛，头痛，肌肉疼痛，全身乏力或疲倦	1
⊙上述症状明显	2
14. 性症状：指性欲减退、月经紊乱等。	
⊙无	0
⊙轻度	1
⊙重度	2
不能肯定，或该项对被评者不适合。（不计入总分）	
15. 疑病	
⊙无	0
⊙对身体过分关注	1
⊙反复考虑健康问题	2
⊙有疑病妄想	3
⊙伴幻觉的疑病妄想	4
16. 体重减轻	
⊙无	0
⊙一周内体重减轻1斤以上	1
⊙一周内体重减轻2斤以上	2
17. 自知力	
⊙知道自己有病，表现为忧郁	0
⊙知道自己有病，但归于饮食太差、环境问题、工作过忙、病毒感染或需要休息等	1
⊙完全否认有病	2
18. 日夜变化（如果症状在早晨或傍晚加重，先指出哪一种，然后按其变化程度评分）	
⊙无	0
⊙轻度变化	1
⊙重度变化	2
19. 人格解体或现实解体：指非真实感或虚无妄想。	
⊙无	0
⊙问及时才诉述	1
⊙自发诉述	2
⊙有虚无妄想	3
⊙伴幻觉的虚无妄想	4

20. 偏执症状	
⊙无	0
⊙有猜疑	1
⊙有关系观念	2
⊙有关系妄想或被害妄想	3
⊙伴有幻觉的关系妄想或被害妄想	4
21. 强迫症状：指强迫思维和强迫行为。	
⊙无	0
⊙问及时才诉述	1
⊙自发诉述	2
22. 能力减退感	
⊙无	0
⊙仅于提问时方引出主观体验	1
⊙病人主动表示能力减退感	2
⊙需鼓励、指导和安慰才能完成病室日常事务或个人卫生	3
⊙穿衣、梳洗、进食、铺床或个人卫生均需他人协助	4
23. 绝望感	
⊙无	0
⊙有时怀疑"情况是否会好转"，但解释后能接受	1
⊙持续感到"没有希望"，但解释后能接受	2
⊙对未来感到灰心、悲观和绝望，解释后不能排除	3
⊙自动反复诉述"我的病不会好了"或诸如此类的情况	4
24. 自卑感	
⊙无	0
⊙仅在询问时诉述有自卑感（我不如他人）	1
⊙自动诉述有自卑感（我不如他人）	2
⊙病人主动诉述："我一无是处"或"低人一等"，与评2分者只是程度的差别	3
⊙自卑感达妄想的程度，例如"我是废物"或类似情况	4

附录 3

修改版外显攻击行为量表 (MOAS)

患者姓名_____ 评分者_____ 病房_____
 日 期_____ 院 号_____ 姓别_____

(指导语: 从下列每一类攻击行为中, 选择一个最合适的评分, 该评分能准确地描述特定观察周期内病人最严重的攻击行为。)

一、语言攻击: 言语敌对, 即用平时讲话或辱骂的方式, 试图通过贬低某人的话或脏话使人遭受心理伤害, 或者是体力攻击的威胁。

- ___ 0 无语言的攻击
- ___ 1 愤怒的喊叫, 适度的咒骂或人格侮辱
- ___ 2 恶毒的咒骂, 带有严重的侮辱性, 可以有情绪的爆发
- ___ 3 对他人或自己的带一时冲动性质的暴力威胁
- ___ 4 对他人或自己反复的或蓄意的暴力威胁 (如: 要抢钱或发生性关系)

二、对财产的攻击: 盲目地或不顾后果地毁坏病房的设备或他人的财物。

- ___ 0 无对财产的攻击
- ___ 1 愤怒地冲门、撕衣物、在地板上小便
- ___ 2 摔东西、踢家具、毁损墙壁
- ___ 3 击打房间内的东西、打碎玻璃
- ___ 4 防火、危险地扔东西 (如将贵重或易碎品扔出窗外, 或砸碎之)

三、自身攻击: 对自己的体力伤害, 如自残或自杀企图。

- ___ 0 无自身攻击
- ___ 1 挖或抓皮肤、拔头发、击打自己 (未造成损伤)
- ___ 2 撞头、用拳击墙、自己跌倒于地上
- ___ 3 使自身遭受轻度的切割伤、烫伤、烧伤或殴打伤
- ___ 4 使自身遭受重伤或企图自杀

四、体力攻击: 故意的暴力行为致人疼痛、身体损伤或死亡

- ___ 0 无体力攻击
- ___ 1 做出恐吓的姿态、对人挥拳、抓住别人的衣服
- ___ 2 拳击、踢、推、抓他人或抓住别人的头发 (未造成损伤)
- ___ 3 袭击他人, 造成轻度损伤 (水泡、扭伤、皮肤伤痕等)
- ___ 4 袭击他人, 造成严重损伤 (骨折、牙齿脱落、深度刀伤、意识丧失等)

五、总评:

量表	量表分	加权分
言语攻击		*1=
对财产的攻击		*2=
自身攻击		*3=
体力攻击		*4=
总加权分		*5=

作者简介

胡伟，男，生于 1979 年 3 月，籍贯安徽利辛。1999 年 9 月至 2002 年 7 月在淮北煤炭师范学院临床医学专业学习，获得临床医学专业专科学历。2002 年 9 月在安徽省阜阳市第三人民医院参加工作，工作期间于 2006 年 3 月至 2008 年 1 月在安徽理工大学医学院临床医学专业学习，获得临床医学专业本科学历及医学学士学位。2014 年 8 月起在石河子大学医学院攻读精神病与精神卫生学专业硕士研究生。

在学期间参与的课题

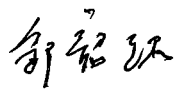
- 1.国家自然科学基金项目：新疆维汉双相障碍患者冲动攻击行为基因与社会心理因素的交互研究。
- 2.国家自然科学基金项目：新疆酒依赖患者家庭暴力行为基因及社会心理因素的交互研究。

在学期间发表的文章

- 1.胡伟，邹韶红，赵宗峰等，谷氨酸受体6基因多态与双相障碍患者冲动攻击行为关联分析，中国医师杂志，录用待刊出。
- 2.胡伟，邹韶红，佟钙玉等，双相情感障碍冲动攻击行为相关基因研究进展，国际精神病学杂志，录用待刊出。

石河子大学硕士研究生学位论文

导师评阅表

研究生姓名	胡伟	学制	三年
专业	精神病与精神卫生学	研究方向	抑郁障碍的基础与临床研究
<p>学术评语:</p> <p>该同学通过阅读大量文献并认真撰写文献综述,对精神疾病所致冲动攻击行为相关基因的研究进展有了较深入的认识。该项研究创意新颖,立意鲜明,设计严密,思路清晰,能紧紧抓住临床热点问题展开研究,实施过程周密,数据处理规范,方法、路线、分析科学,具有一定的创新性。虽然该研究得出在汉族及维吾尔族双相障碍患者中 GluR6 基因 rs6922753 位点多态性与冲动攻击行为之间不具有相关性这一阴性结论,但其仍具有一定的理论意义。在研究对象的选取上,该研究与其他相关研究客观上存在着包括遗传异质性在内的各种异质性;精神疾病的发病受到多基因、环境及社会心理因素的共同作用,而且环境本身对基因表达也能产生影响,导致表型改变;这就提示我们,在今后的研究中要进一步降低样本异质性,充分考虑环境因素对基因表达的影响,从基因、环境及社会心理等多因素角度开展未来进一步的研究工作。</p> <p>该生在临床及科研工作中,学习努力,思维敏捷,勇于探索新知识,善于将理论与实践相结合,积极开展各项工作,对本专业知识和临床问题有较深的认知,具备一定的科研能力和较强的团队意识。</p> <p>该论文结构组织合理,重点突出,资料详实、准确,叙述严谨,书写及表达规范,是一篇合格的硕士学位论文。</p> <p>同意该生提交学位论文,并进行论文答辩!</p>			
<p>指导教师签字: </p> <p>2017 年 6 月 6 日</p>			