

人格障碍的分子遗传学研究进展

向小军, 王小平, 李凌江

(中南大学湘雅二医院精神卫生研究所, 湖南长沙, 410011)

中图分类号: R395.9

文献标识码: A

文章编号: 1005-3611(2001)04-0307-02

Molecular genetic progress of personality disorder

XIANG Xiao-jun, WANG Xiao-ping, LI Ling-jiang

Mental Health Institute, Central South University, Changsha 410011, China

【Abstract】 This article reviewed the molecular genetic progress of personality disorder in recent years. The relationship between personality disorder and 5-HT gene, MAO gene and DA gene were discussed.

【Key words】 Personality disorder; Genetics; Gene

人格障碍的病因目前仍不十分清楚, 有关研究多集中在遗传、精神生物学、心理社会因素和文化因素等方面。近年来, 人类在遗传学领域的研究取得了突飞猛进的发展, 使人们对多种疾病, 包括精神疾病的遗传学有了进一步的了解。人格障碍的遗传学研究亦越来越受到研究者的重视。已有许多研究证实, 人格障碍受遗传因素的影响^[1-4]。既然遗传在人格障碍的形成中起了作用, 那是否能找出相关的基因呢? 随着分子生物学技术的迅猛发展, 人格障碍的分子遗传学研究也有了很大进展。下面分别综述人格障碍在分子遗传方面的进展。

1 5-HT 基因与人格障碍

5-HT 转运体(5-HTT)基因和与焦虑相关的人格特质的相关性研究较多。Lesch^[5]及其合作者(1996)对 505 例健康人进行研究, 采用 NEO 和 16-PF 人格问卷, 结果发现 5-羟色胺转运基因相连的多态区(5-HTTLPR)的等位基因与高 NEO 神经质分(反应焦虑、抑郁)相关, 基因型 SS 和 SL 的神经质分数明显高于基因型 LL。不少研究重复了这一结果, DU^[6]等(2000)采用 NEO 问卷对 186 例正常人进行人格特质评估研究, 得出 5-HTTLPR 与神经质有相关性, 但只见于男性。同时发现性别不同, 遗传因素在行为表现型中所起的作用不一样。Sher^[7](2000)在 236 个健康的志愿者中评估 5-HTTLPR 基因型与心理特质的关系, 结果提示 5-HTTLPR 基因型与多种人格特质有相关性, 且作用是独立的。据此推测 5-HT 基因与人格障碍也有关系。那么 5-HT 基因与人格障碍的关系怎样呢? 近来这方面的

报道有不少。关于 5-HT 基因与人格障碍的研究大多是在合并有酒精依赖的病人中进行的。在临床中观察到酒精依赖的病人常合并反社会型人格障碍。对于酒精中毒与反社会型人格同时存在的原因目前并不清楚。5-羟色胺作为一种重要的神经递质, 在中枢分布十分广泛, 参与了各种精神活动的调节。有研究发现 5-HT1 基因、5-HT 转运基因、5-HT2C 受体基因与物质依赖及寻求快感和刺激的人格特征有关。Sander^[8](1998)研究 315 例酒精依赖的德国人, 其中 64 例酒精依赖伴有反社会型人格障碍, 用三维人格问卷(TPQ)在 101 例酒精依赖的男性包括 39 例反社会型人格障碍中进行评估, 结果发现, 与对照组相比, 在酒依赖伴反社会型人格障碍的个体中, 5-HT 转运基因(SLC6A4)多态性的 S 突变遗传因子出现的频率更高, 携带 S/S 基因型的反社会型酒依赖者, 伤害回避的得分要比缺乏 S/S 基因型的低, 新奇寻找的得分则相反。这提示 5-HT 转运基因(SLC6A4)的 5 调节区的功能性双重复突变, 使个体易于表现与 5-HTT 相关的人格特质, 而这种特质是构成有反社会型人格的酒中毒的基础。Lappalainen^[9](1998)等在 640 名(166 酒精性犯罪, 261 亲戚, 213 个健康对照)芬兰人和 48 名美国西南印度部落居民(酒中毒率高)中进行 5-HT1B 受体基因 G861 多态性和紧密相联的短纵列重复位点 D6S284 的筛查。结果发现, 在芬兰的近亲对中, 酒精伴反社会型人格障碍者明显与 5-HT1B 受体基因 G861C 多态性相关联, 与 D6S284 相关性弱。经相关分析发现 183 例芬兰反社会型人格障碍的酒中毒者, 5-HT1B 受体的 G861C 突变频率明显比其它 457 例芬兰人要高。在美国西南印度部落居民的近亲对中, 观察到反社会型人格障碍的酒中毒者与 5

—HT1B 受体 G861C 表现出明显的相关, 同时与 D6S284 也明显相关联, 上述这些结果提示易于患反社会型人格障碍的酒精中毒者的基因位点可能与 5—HT1B 受体基因在 6q13—15 相关联。Preuss^[19] (2001) 在 135 例德国后裔的酒依赖者研究 5—HT2A 受体激动剂多态性与反社会型和边缘型人格障碍的关系, 结果发现, 在反社会型人格障碍和边缘型人格障碍与 5—HT2A 突变因子之间不存在相关性。尽管 5—HT 基因与人格障碍的相关研究有不少, 但大多是研究 5—HT 基因的不同亚型, 重复率不高, 因而基因各亚型与人格障碍的关系有待进一步探讨。

2 MAOA 基因与人格障碍

MAO 是 NE, 5—HT, DA 的降解酶, MAOA 和 MAOB 是其两个亚型。MAO 基因与人格特质的相关研究目前尚无报道, 而 MAOA 基因与人格障碍相关研究较多。Samochowiec^[11] (1999) 对 303 名酒依赖者 (其中 59 名酒依赖者伴反社会型人格障碍) 进行对照研究, 结果表明, 59 名酒依赖伴反社会型人格障碍的 X 染色体 MAOA 基因激动区 3 重复片段多态性的低活动性明显增加。而在对照组和没有反社会型人格障碍的酒依赖组这种差异不明显。这种结果提示, MAOA 激动区 3 重复突变因子多态性的低活动性使酒依赖者中反社会行为的易患性提高。Schmidt^[12] (2000) 研究结果表明, 在酒依赖伴反社会型人格障碍中, X 染色体 MAOA 基因 3 重复片段的多态性的低活动性发生率高。还有研究表明伴有反社会型人格的酒中毒者与正常对照组相比, MAOA 基因 8 外显子的突变频率有明显差异, 由此而推测 MAOA 基因突变可能在伴有反社会型人格的酒精中毒者中起了一定的作用。

3 多巴胺受体基因与人格障碍

Cloninger^[13] (1987) 提出三维人格理论, 即新奇寻找 (novelty seeking, NS), 伤害回避 (harm—avoidance, HA), 奖赏依赖性 (reward—dependence, RD)。并认为上述三项人格特质分别与大脑调节不同类型刺激反应的三个神经递质系统相联系, 即多巴胺系统、五羟色胺系统和去甲肾上腺素系统。1996 年两个独立的研究小组同时在 Nature 上报告新奇寻找人格特质与 DRD4 受体基因相关后, 引起了广泛的关注^[14]。其后许多研究提示人类的新奇寻找的人格特质与多巴胺 DRD4 受体基因的外显子 IIIVNTR7 重复突变因子相关。而有关多巴胺基因与人格障碍的

研究不多。有研究认为 DRD5 基因可能参与反社会性人格的持续性发展^[15]。合并酒精中毒的反社会型人格障碍与 DRD4 受体基因的外显子 7 重复突变因子的出现不相关亦有报道^[16]。这提示 DRD4 受体基因在人格及人格障碍的形成中所起的作用不一样。

GABA 受体基因, EAAT2 基因, COMT 基因与酒精中毒伴反社会型人格障碍的相关性研究也有零星报道, 但其相关关系尚不明了。

总之, 遗传在人格及人格障碍的形成中起到一定的作用, 至于作用究竟多大, 各报道结果尚不一致, 对于人格及人格障碍的分子遗传研究已经取得很大的进展, 已经筛选出多巴胺受体基因、5—HT 基因及 MAOA 基因等, 尽管所得的研究结果尚不完全一致, 但为今后的研究指明了方向, 为人格及人格障碍的基因定位研究打下了基础。

参 考 文 献

- 1 Eaves LJ, Eysenck HJ, Martin NG, et al. Genes, cultures and personality: an empirical approach, London, UK: Academic, 1989
- 2 Bergeman CS, Chipur HM, Plomin R et al. Genetic and environmental effects on openness to experience, agreeableness and conscientiousness: an adoptive/twin study. J Pers 1993; 61: 159—178
- 3 Jang KL, Livesly WJ, Vernon PA, et al. Heritability of personality disorder traits: a twin study. Psychiatr Scand. 1996, 94: 438—444
- 4 Torgersen S, Lygren S, Oien PA, et al. A twin study of personality disorders. Comprehensive psychiatry, 2000, 41: 416—425
- 5 Lesch KP, Bengel D, Heils A, et al. Association of anxiety—related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. Science, 1996, 274: 1527—1531
- 6 Du L, Bakish D, Hrdina PD. Gender difference in association between serotonin transporter gene polymorphism and personality traits, Psychiatr Genet, 2000, 10: 195—164
- 7 Sher L, Greenberg BD, Murphy DL, et al. Pleiotropy of the serotonin transporter gene for seasonality and neuroticism, Psychiatr Genet, 2000, 10: 125—130
- 8 Sander T, Hama H, Dufeu P, et al. Serotonin transporter gene variants in alcohol—dependent subjects with dissocial personality disorder. Biol Psychiatry, 1998, 43: 908—912
- 9 Lappalaine J, Long JC, Eggert M, et al. Linkage of antisocial alcoholism to the serotonin 5—HT1B receptor gene in 2 populations. Arch Gen Psychiatry, 1998, 55: 989—994
- 10 Preuss UW, Koller G, Bondy B, et al. Impulsive traits and 5—ht2a receptor polymorphism in alcohol dependents; possible asso

步^[9]。

4.5 互联网使用现状的限制

中国互联网络信息中心网上联机调查中“用户的行业分布”一项统计数据表明,形成上网一族的大部分是学生,占上网者的21%,其次是计算机业邮电通讯业、合资企业及与网络相关的业内人士,占上网者12.9%~8.7%。^[7]因此可以说,中国的互联网既是青年网也是以专业人员和某些职业人员为主体的技术精英网。作为新兴信息传播媒介的国际互联网在我国居民中的使用依然处于较低水平。其原因主要是①经济水平的制约:虽然我国上网数在2000年7月已达到1600万人,但它还不及我国总人口的2%,从这一个侧面也反映了目前我国国际互联网在国内普及程度较低,其中一个很重要的原因是经济发展水平的局限。网上心理辅导需要网上来访者一笔较大的资金投入,需要有一定的经济基础。而我国居民目前的经济水平相对我国目前电脑的价格与电脑上网的价格尚有差距。②缺乏相应的电脑技术知识:网上心理辅导需要网上来访者有一定的文化和技术,他应受到一定水平的教育,通晓电脑操作的基本程序和技术,能在网上进行较好的交流和沟通。③上网的速度慢:我国的互联网最缺乏的是网络的带宽,它严重地影响信息的传递,让上网的人花费了较多的时间和金钱。

以上几个原因严重影响了国际互联网在我国的发展,也影响了它在网络心理辅导中的应用。

5 网络心理辅导的发展前景

当今最大、最流行的全球信息资源网是互联网,它把全球150多个国家的500多万台计算机和近5000万用户紧密地连在一起。互联网象一个正在不断蔓延的大网,必将深入世界的每一个角落,深入每一个人的生活。正如上文所述,随着互联网在世界范围内的迅速发展以及现代竞争社会人们生活节奏的加快,互联网以其信息传递的瞬时性和广泛性的优势弥补了传统的心理辅导的不足,必将给传统心理辅导带来更为深刻的变化。网上心理辅导的产生和发展是必然趋势。如何扬长避短、趋利弊害是值得深入思索的课题。

参 考 文 献

- 1 谢忠保. 互联网对青少年的影响. 青年研究, 2000(9): 8-13
- 2 王希林. 中国/世界卫生组织精神卫生高层研讨会宣言. 中国心理卫生杂志, 2000(1): 3-7
- 3 陈志霞. 电脑网络对网民心理健康的影响. 社会心理研究, 2000(4): 20-25
- 4 Patricia Wallace 著. 互联网心理学. 中国轻工业出版社, 2001
- 5 王 睿, 刘明波. 谈青少年网发心理安全. 大众心理学, 2000(5): 48
- 6 郑日昌. 心理辅导的新进展. 心理科学, 2000
- 7 蒋建国, 王 林, 肖 燕. 初探国际互联网在健康教育中的应用. 中国健康教育, 2001(2): 102

(收稿日期: 2001-04-11)

(上接第308页)

ciation but no influence of personality disorders. *Neuropsychobiology*, 2001, 43: 186-191

- 11 Samochowiec J, Lesch KP, Rottman M, et al. Association of a regulatory polymorphism in the promoter region of the monoamine oxidase A gene with antisocial alcoholism. *Psychiatry Res* 1999, 86: 67-72
- 12 Schmidt LG, Sander T, Kuhn S, et al. Different allele distribution of a regulatory MAOA gene promoter polymorphism in antisocial and anxious-depressive alcoholics. *J Neural Transm*, 2000, 107: 681-689
- 13 Cloninger CK: A systematic method for clinical description

and classification of personality variants. *Arch Gen Psychiatry* 1987, 44: 573-588

- 14 Benjamin J, Li L, Patterson C, et al. population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of novelty seeking. *Nat Genet*, 1996, 12: 81-84
- 15 Vanyukov MM, Moss HB, Kaplan BB, et al. antisociality substance dependence the DRD5 gene: a preliminary study. *AM J Med Genet* 2000, 96: 654-658
- 16 Bau CH, Roman T, Almeida S. Dopamine D4 receptor gene and personality dimensions in Brazilian male alcoholics. *Psychiatr Genet*, 1999, 9: 139-143

(收稿日期: 2001-07-19)