

MAOA 基因型对青少年反馈评估电生理反应的影响

马任, 贾惠侨, 明庆森, 高一点, 姚树桥

(中南大学湘雅二医院医学心理研究所, 长沙 410011)

【摘要】 目的:探讨单胺氧化酶 A (MAOA) 基因型对健康男性青少年反馈评估过程的影响。**方法:**对 72 名健康男性青少年完成简单赌博任务时进行 ERP 检测, 采用 N2 的波幅作为指标, 比较 MAOA 高活性组与 MAOA 低活性组青少年反馈评估过程的特点。**结果:**MAOA 低活性组在赌博任务中的 N2 波幅比 MAOA 基因高活性组要低。**结论:**MAOA 低活性组被试的反馈评估能力比高活性组要差, 这可能是 MAOA 低活性被试攻击暴力倾向的潜在神经机制。**【关键词】** MAOA; 反馈评估; N2; 攻击行为

中图分类号: R395.1

DOI: 10.16128/j.cnki.1005-3611.2015.04.012

MAOA Genotype Modulates the ERP Responses of Feedback Processing in Healthy Male Adolescents

MA Ren, JIA Hui-qiao, MING Qing-sen, GAO Yi-dian, YAO Shu-qiao

Medical Psychological Institute, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China

【Abstract】 Objective: The current study was aimed at investigating whether feedback processing in healthy male adolescents would be modulated by monoamine oxidase A(MAOA) genotype. **Methods:** We recorded brain responses in feedback processing with a single outcome gambling(SOG) task using event-related potential(ERP) in 72 healthy male adolescents. We compared the N2 amplitudes in MAOA-L group and those in MAOA-H group to investigate the differences in feedback processing in participants with different genotypes. **Results:** Compared with MAOA-L group, N2 was significantly more negative in MAOA-H group. **Conclusion:** We suggested that these findings reflect an impairment of feedback processing in participants with lower MAOA alleles, which may provide a neural mechanism by which participants with the MAOA-L alleles confer risk for aggression and violence.

【Key words】 MAOA; Feedback processing; N2; Aggressive behaviour

单胺氧化酶 A(MAOA)是一种代谢血清素、去甲肾上腺素和多巴胺的主要单胺类酶。从 1990 年起,越来越多的研究表明 MAOA 基因与攻击行为有着密切的联系^[1-3]。其中 MAOA 基因启动子区域可变重复序列(VNTR)多态性是研究的焦点。这一对等位基因包括 3 倍、3.5 倍、4 倍和 5 倍重复序列。其中 3 倍和 5 倍等位基因的 MAOA 基因表达性较低(MAOA-L), 3.5 倍和 4 倍重复序列的 MAOA 基因表达性较高(MAOA-H)^[4]。尽管研究 MAOA 基因与攻击行为的文献很多,但是其中具体的神经机制还尚未明确。

反馈评估是影响攻击行为的重要认知过程^[5,6]。然而以前的研究很少关注 MAOA 基因和反馈评估过程的关系。事件相关电位技术(Event-related potential, ERP)凭借其高度精确的时间分辨率,一直被用来考察脑电与心理事件之间的锁时关系,从而探索受试者的认知过程。而在有关反馈评估过程的 ERP 研究中, N2 被广泛认为是反映了反馈评估能力的电生理指标^[7-9]。N2 是一个集中在脑部前中部的

负波, 大约在刺激出现后 200ms 时诱发。这一成分反映了刺激评估、分类、决策等认知过程和执行功能^[10]。

鉴于目前尚无 ERP 文献直接研究不同 MAOA 基因型对反馈评估过程中 N2 的影响, 在本研究中采用了简单赌博任务和 ERP 实验方法来探究 MAOA 基因型对健康男性青少年反馈评估过程的影响。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究中的健康男性青少年是从长沙市几所高中随机抽取。由两名专业的临床心理医生进行结构化访谈, 确保所有入组的被试没有器质性病变、精神疾病或者神经疾病史、药物滥用或成瘾史等。并且所有被试的智商分数不低于 80^[11], 视力或者矫正视力正常。最终 72 名健康被试入组, 年龄 14-18 岁, 平均年龄为 15.94±0.99 岁。所有被试及其家长签署知情同意书, 并且本研究经中南大学湘雅二医院伦理委员会批准。

1.2 基因分型

1.2.1 基因组 DNA 提取 采用口腔拭子基因组

【基金项目】 国家自然科学基金项目资助(81471384)

通讯作者: 姚树桥

提取试剂盒(北京天根生化科技有限公司),参照说明书步骤从口腔黏膜脱落细胞中提取基因组DNA, -70℃保存。

1.2.2 目的基因PCR扩增及PCR鉴定 ①引物设计及合成:引物设计参照文献:上游5'-ACAGCCT-GACCGTGGAGAAG-3',下游5'-GAACGGAC-GCTCCATTCGGA-3'(南京金斯瑞公司合成)。②PCR扩增:PCR反应体系为25μL:2×GoTaq Green Master Mix(美国Promega公司)12.5μL,上、下游引物各1μL,基因组DNA 1μL,去离子水9.5μL。PCR扩增循环条件:94℃预变性3 min,95℃变性30 s,58℃退火30 s,72℃延伸45s(共35个循环),最后72℃延伸7 min,-20℃保存待检。③PCR产物基因分型鉴定:取上述PCR产物,用1.5%琼脂糖凝胶电泳分析,在凝胶成像系统下观察,将样品条带与以50bp DNA Ladder为分子标记物进行比对,并记录结果。根据以往研究结果,所有等位基因分为MAOA-H组和MAOA-L组。

1.3 方法

1.3.1 仪器设备 采用美国Neuroscan(Neurosoft, Inc. Sterling, USA)多道脑电诱发电位工作站的STIM系统控制视觉刺激的呈现,SCAN系统同步记录脑电波。

1.3.2 实验任务 实验采用简单赌博任务(Single Outcome Gambling, SOG),见图1。电极安装完毕后,受试坐在光线柔和、屏蔽电磁的隔音室内一张舒适的椅子上,注意力集中,两眼水平注视显示器,双眼距离显示器1m,受试者距显示屏的水平与垂直视角不超过5°。刺激呈现程序由刺激系统(STIM, Neurosoft, Inc. Sterling, USA)来控制。实验前使用统一指导语,介绍实验流程及要求。正式实验前,被试先完成练习序列,熟悉实验要求并能正确反应后进入正式实验。每一个试次内,视觉刺激呈现800ms,在屏幕中央水平并排出现两张刺激图片(分别显示10与50,每个试次左右位置固定),分别表示两种分数。被试通过按压左右键来选择“10”或“50”并要求在1000ms内做出反应,若被试没有做出反应,则直接跳到下一个试次,且没有反馈信息(得或失)。若被试在时间内做出选择,在屏幕正中央会呈现反馈图片800ms,并跟随一个700~1700ms内的随机间隔。若被试选择10,计算机伪随机呈现+10或-10,分别表示赢10分或输10分。若被试选择50,计算机伪随机呈现+50或-50,分别表示赢50分或输50分。实验中同步收集被试的脑电数据。脑电数据采集完后,对被试进行心理评估。评估结束后,被试将得到一定数额的被试费和他所赢得的钱。

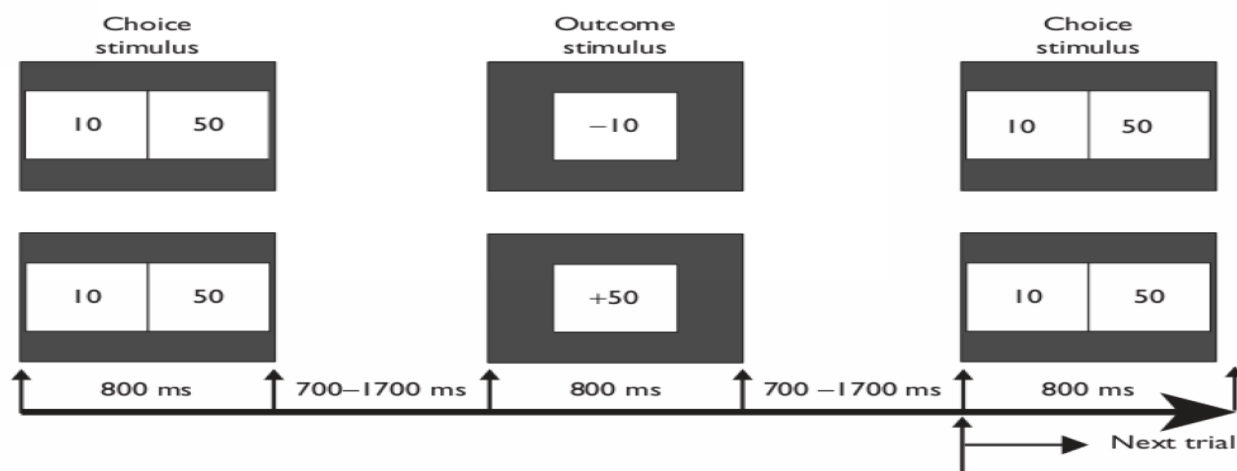


图1 实验流程图

1.3.3 EEG数据采集与处理 采用美国Neuroscan(Neurosoft, Inc. Sterling, USA)多导脑电诱发电位工作站记录脑电波。导联方法采用国际10-20系统,使用64导电电极帽的Ag/AgCl电极。参考电极M1、M2分别安放在左右侧乳突记录。左眼上下1cm处安放电极记录垂直眼电(VEOG),双眼外侧2cm处安放电极记录水平眼电(HEOG),头皮与记录电极之间

的阻抗小于5kΩ,AC采集脑电,滤波带通为0.05~100Hz,采样频率为250Hz/导,经过放大器放大,记录连续EEG。对记录的连续数据采用离线(off-line)分析,排除明显带有肌电、漂移的脑电事件,通过EOG相关法消除眼电对脑电的干扰,波幅大于±100μV的脑电波幅视为伪迹自动剔除。分析时程(epoch)为1000ms,基线为反馈刺激前200ms。数

字滤波采用无相移带通 30Hz (24dB/oct) 进行。EEG 叠加与总平均按照四种反馈刺激(+10、+50、-10、-50)分类进行,得出在四种实验条件下的总平均 ERP。N2 波幅定义为反馈刺激出现后 200~250ms 时间窗口内的平均波幅。

1.3.4 数据分析 MAOA-L 组与 MAOA-H 组年龄、智商,以及年级的比较采用独立样本 t 检验;N2 波幅的分析比较采用重复测量方差分析,组间因素为分组(MAOA-L 组/MAOA-H 组),组内因素为效价(输/赢)、金额(10/50)、电极位置(Fz/FCz/Cz)。当违反球形假设时,所报告 P 值经 Greenhouse-Geisser 矫正。进行多重比较时, P 值经 Bonferroni 矫正。所涉及的统计学检验均以双侧 $P<0.05$ 作为差异具有统计学意义的标准。所有分析使用 SPSS18.0 进行。

2 结 果

2.1 行为数据

基因分型结果发现 MAOA-L 组有 35 人,MAOA-H 组有 37 人。MAOA-L 组和 MAOA-H 组在年龄 $t(70)=-0.249, P=0.804$, 年级 $t(70)=-1.165, P=0.248$, 和智商 $t(70)=-0.687, P=0.494$ 上无显著差异。

2.2 ERP 结果

两组被试 Fz、FCz、Cz 三点对反馈刺激所得到的总 ERP 脑电波形见图 2。重复测量方差分析表明 N2 波幅效价效应显著 $F(1, 70)=12.284, P=0.001, \eta^2=0.149$, 负反馈(输)较正反馈(赢)诱发的 N2 更负。金额效应显著 $F(1, 70)=32.294, P<0.001, \eta^2=0.316$, 小金额(10)比大金额(50)诱发的 N2 更负。电极点效应显著 $F(2, 140)=97.529, P<0.001, \eta^2=0.582$, Fz 点 N2 最负, FCz 点次之, Cz 点最正。分组效应也显著 $F(1, 70)=22.271, P<0.001, \eta^2=0.241$, MAOA-H 组被试 N2 较 MAOA-L 组更负。统计结果表明各因素间无任何交互作用。

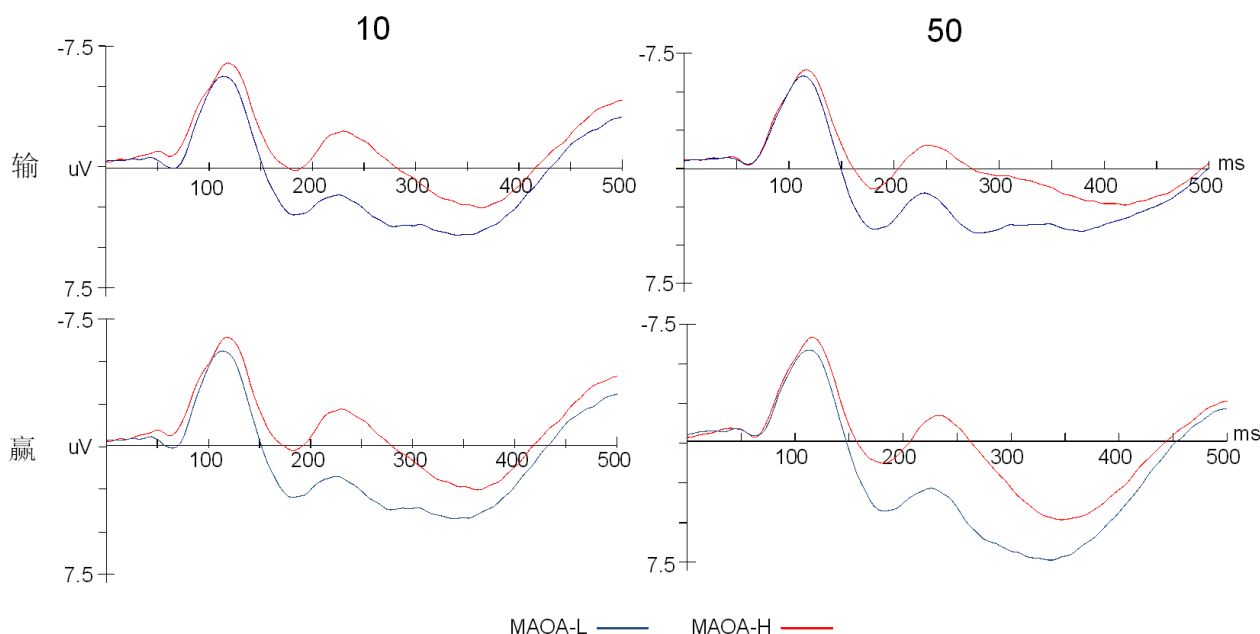


图2 MAOA-L 组和 MAOA-H 组在各条件下 ERP 总平均波形图

3 讨 论

本研究采用 ERP 记录方法研究 72 名健康男性青少年在进行简单赌博任务过程中的电生理反应,探究 MAOA 基因型对健康男性青少年的反馈评估过程的影响。实验结果发现 MAOA-L 组被试的 N2 较 MAOA-H 组被试更小。

研究结果表明 N2 的波幅受效价的影响,即输和

赢所诱发的 N2 大小不一样,输钱的时候所诱发的 N2 更负,且这一趋势在 MAOA-L 组和 MAOA-H 组并无差异。这说明,两组被试对反馈刺激的正负性都很敏感,负性反馈所诱发的脑电反应更大,这一结果与之前的研究结果一致^[8,12],Holroyd 等人认为 N2 反映了对反馈结果的一种二分类评估,即对反馈结果的正负性敏感。N2 的波幅也受金额大小影响,小金额反馈结果所诱发的 N2 比大金额的要更负。这

一结果很可能是因为N2受到之后的P300所影响。Yeung和Sanfey^[13]的研究结果表明金钱赌博任务中所诱发的P300波幅受到金额大小的影响,大金额所诱发的P300较小金额更正。这表明本实验中的N2很可能受到之后的P300影响,在大金额条件下更正。同时,N2在不同的电极点波幅也有显著的差异。N2在Fz点最负,FCz点次之,在Cz点最正。这一结果同之前的结果相符,说明N2是一个在脑部前中部值最大的负波,越往顶后部去N2越小。

重复测量方差分析的结果也表明分组的主效应显著,MAOA-H组被试在简单赌博任务中所诱发的N2较MAOA-L组被试更大,说明两组被试在反馈评估过程中表现出了一定差异。N2一直被认为反映了反馈评估过程中的重要认知特征,如奖赏评估、分类、反应抑制以及反应冲突的能力^[7-9]。我们的结果可能表明携带MAOA低活性等位基因的被试在反馈评估的能力上较MAOA-H组的被试更低,因为本研究的被试都是健康青少年,他们还没有表现出攻击行为或者暴力等异常的外化行为,但是MAOA-L组的被试较差的处理反馈信息然后作出决策的能力可能是MAOA-L等位基因与攻击行为有着密切关系的潜在的神经机制。这种能力在日常生活中不会影响很大,但是如果青少年在童年期遭受情感虐待、躯体虐待或者性虐待等负性刺激,MAOA-L基因携带者很可能在成年后表现出更高的攻击水平和暴力倾向^[14]。

参 考 文 献

- 1 Brunner HG, Nelen M, Breakefield XO, et al. Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science*, 1993, 262(5133): 578-580
- 2 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(5218): 1763-1766
- 3 Shih JC, Thompson RF. Monoamine oxidase in neuropsychiatry and behavior. *American Journal of Human Genetics*, 1999, 65(3): 593-598
- 4 Sabol SZ, Hu S, Hamer D. A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Human Genetics*, 1998, 103(3): 273-279
- 5 Schuermann B, Endrass T, Kathmann N. Neural correlates of feedback processing in decision-making under risk. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2012, 6: 204
- 6 Schuermann B, Kathmann N, Stiglmayr C, et al. Impaired decision making and feedback evaluation in borderline personality disorder. *Psychological Medicine*, 2011, 41(9): 1917-1927
- 7 Baker TE, Holroyd CB. Dissociated roles of the anterior cingulate cortex in reward and conflict processing as revealed by the feedback error-related negativity and N200. *Biological Psychology*, 2011, 87(1): 25-34
- 8 Kamarajan C, Porjesz B, Rangaswamy M, et al. Brain signatures of monetary loss and gain: outcome-related potentials in a single outcome gambling task. *Behavioural Brain Research*, 2009, 197(1): 62-76
- 9 Kamarajan C, Rangaswamy M, Tang Y, et al. Dysfunctional reward processing in male alcoholics: an ERP study during a gambling task. *Journal of Psychiatric Research*, 2010, 44(9): 576-590
- 10 Luck SJ. An introduction to the event-related potential technique: MIT press, 2014
- 11 龚耀先,蔡太生. 中国修订韦氏儿童智力量表手册. 长沙: 湖南地图出版, 1993
- 12 Holroyd CB, Hajcak G, Larsen JT. The good, the bad and the neutral: Electrophysiological responses to feedback stimuli. *Brain Research*, 2006, 1105(1): 93-101
- 13 Yeung N, Sanfey AG. Independent coding of reward magnitude and valence in the human brain. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 2004, 24(28): 6258-6264
- 14 明庆森,姚树桥,张芸,等. 单胺氧化酶A基因多态性对男性青少年儿童期虐待与外化性行为关系的调节效应. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2012, 21(8): 680-683

(收稿日期:2015-06-10)

(上接第629页)

- 32 Zakay D. Subjective time and attentional resource allocation: An integrated model of time estimation. In Levin I, Zakay D. *Advances in Psychology*, 1989, 59: 365-397
- 33 Roelckein JE. The concept of time in psychology: A resource book and annotated bibliography. London: Greenwood, 2000
- 34 Grondin S, Plourde M. Judging multi-minute intervals retrospectively. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*,

2007, 60: 1303-1312

- 35 Baudouin A, Vanneste S, Isingrini M, Pouthas V. Differential involvement of internal clock and working memory in the production and reproduction of duration: A study on older adults. *Acta Psychologica*, 2006, 21: 285-296
- 36 张志杰,黄希庭. 时间估计的加工机制:因素分析的方法. *西南大学学报:社会科学版*, 2007, 33(5): 1-4

(收稿日期:2015-02-09)