

BDNF Val66Met 基因多态性与家庭功能的关联分析

陈琛¹, 王俊杰¹, 蔡伟雄¹, 周建松², 王小平²

(1.司法鉴定科学研究院,上海市法医学重点实验室(17DZ2273200),上海市司法鉴定专业技术服务平台(16DZ2290900),上海 200063;2.中南大学湘雅二医院精神卫生研究所,国家精神心理疾病临床研究中心,国家与地方联合精神疾病诊治工程研究中心,湖南省精神病学与精神卫生重点实验室,长沙 400011)

【摘要】 目的:探讨脑源性营养因子 BDNF Val66Met(rs6265)基因多态性与个体感知的家庭亲密度之间的关系。**方法:**选取 BDNF 基因 rs6265 多态性位点,采用聚合酶链式反应和连接酶检测反应(PCR-LDR)检查技术,测定 142 名青少年罪犯和 116 名普通中学生的 BDNF 基因多态性分布,并应用家庭适应性和亲密度量表中文版(FACESII-CV)评估家庭功能。**结果:**等位基因 A 携带者的家庭实际亲密度和适应性显著低于 GG 基因型者,其亲密度和适应性的不满意度则显著高于 GG 基因型者。一般线性模型中,在控制组别、受教育年限及年龄后,rs6265 仍与家庭亲密度、亲密度不满意度显著相关($P=0.001$)。**结论:**等位基因 A 携带者所感受到的家庭成员间的情感联系和家庭适应能力较 GG 基因型者弱,对家庭亲密度和适应性更为不满。

【关键词】 BDNF Val66Met; 基因多态性; 家庭功能; 青少年罪犯

中图分类号: R395.1

DOI: 10.16128/j.cnki.1005-3611.2018.01.014

the Association of BDNF Val66Met Gene Polymorphism and Family Function

CHEN Chen¹, WANG Jun-jie¹, CAI Wei-xiong¹, ZHOU Jian-song², WANG Xiao-ping²

¹Shanghai Key Laboratory of Forensic Medicine, Shanghai Forensic Service Platform, Academy of Forensic Science, Shanghai 200063, China; ²Mental Health Institute of the Second Xiangya Hospital, Central South University, The China National Clinical Research Center for Mental Health Disorders, National Technology Institute of Psychiatry, Key Laboratory of Psychiatry and Mental Health of Hunan Province, Changsha 410011, China

【Abstract】 Objective: To study the association of brain-derived neurotrophic factor(BDNF) gene polymorphism and family cohesion. **Methods:** The single nucleotide polymorphism(SNPs) of BDNF, rs6265 were analyzed by PCR-LDR genotyping assay in 258 participants(142 male juvenile offenders and 116 high school students). The Chinese version of Family Adaptability and Cohesion Evaluation Scales-II(FACESII-CV) was used to evaluate the family function. **Results:** Family intimacy and adaptability in A carriers were significantly lower than in GG genotype group, and dissatisfaction of intimacy and adaptability were higher in A carriers. In linear models, when controlled the age, education, whether offenders or not, family intimacy and adaptability were still significantly associated with rs6265. **Conclusion:** The family adaptability and emotional connection with family members are lower in A carriers than in GG groups, and A carriers feel more discontent to family intimacy and adaptability.

【Key words】 BDNF Val66Met; Gene polymorphism; Family function; Juvenile offenders

神经营养因子是影响中枢神经系统神经元生长和功能维护的重要神经递质。其中,脑源性神经营养因子(BDNF)不仅对神经元再生、结构整合、表型成熟等起着重要的生理作用,而且会增强伏隔核多巴胺的释放,并且是中脑边缘多巴胺通路的主要调控因子,在人类社会行为及感知中有其独特的作用。BDNF Val66Met 基因多态性(rs6265)一直广受关注,该多态性位点会对 BDNF 的分泌效率产生影响^[1]。

家庭功能,即家庭成员之间的情感联系及对家庭适应变化的能力,长期以来被看作是影响人格发展、行为模式和精神疾病的重要环境因素。针对罪犯这一特殊群体的研究提示,罪犯组家庭亲密度和适应性显著低于中学生组^[2]。然而,家庭亲密度和适应性是否也是一种遗传表型,目前仍不得而知。既往的研究表明 Met66(A)等位基因携带者的心理一致感(sense of coherence)更弱^[3]。心理一致感是个体对生活的总体感受,是个体内部稳定的心理倾向,主要是分为三个因素:可理解感、可控制感、意义感。拥有高心理一致感的个体,情感投入更高,更可能灵活地采纳适宜的策略,以适应特定的环境要求^[5,6]。

【基金项目】 国家自然科学基金青年基金项目(81501637);中央级公益性科研院所社会公益研究专项(GY2015G-7)
通讯作者:王小平, wangxiaopingxy@163.com

另有研究显示BDNF携带A等位基因者较G等位基因者海马体积小,而海马体积下降会导致负性情绪,也会降低亲密感及个人对环境的适应能力^[4]。上述研究表明家庭功能可能存在遗传易感性,很可能通过BDNF基因起作用。

然而,既往的研究并没有尝试将家庭亲密度和适应性作为一种遗传表型进行分析,故而本文提出这一假说,即家庭亲密度和适应性可能也是一种遗传表型,具有遗传易感性,可能与BDNF Val66Met基因多态性相关。

1 对象和方法

1.1 对象

本研究共包括142例青少年罪犯和116例中学生,入组标准:①汉族;②男性;③年龄>14岁;④家庭类型:大部分时间仅与亲生父母同住,且父母均无离异或过世。主要抚养人均均为亲生父母。⑤认可并签署知情同意书。排除标准:严重躯体疾病、脑器质性疾患者。其中,青少年罪犯平均年龄 17.3 ± 1.3 岁,平均受教育年限 7.6 ± 1.89 年;中学生平均年龄 16.7 ± 0.86 岁,平均受教育年限 10.4 ± 1.13 年。

1.2 方法

1.2.1 一般情况调查表 包括年龄、民族、教育年限、家庭类型等。

1.2.2 家庭适应性和亲密度量表中文版(Family Adaptability and Cohesion Evaluation Scales-II, FACESII-CV) 此量表内含家庭实际情况和理想家庭情况两个分量表,各有30个条目,每个条目均采用五级评分(从不是-总是对应1-5分)。FACES-II中,亲密度与适应性的实际感受和理想状况得分要分开计算。实际感受与理想状况差值反映了被试者对家庭亲密度和适应性的不满程度,差值越大,不满程度就越大。此问卷具有良好的信效度,家庭实际情况和理想家庭情况两个分量表的Cronbach's Alpha系数值分别为0.872、0.907^[3]。

1.3 基因多态性检测

DNA的提取:取被试者肘前静脉血5ml,至于EDTA管抗凝混匀。分装于1mlEP管后放置于-80℃冰箱内备用。用TIANGEN公司的DP319基因组DNA试剂盒提取DNA。

基因多态性检测:BDNF Val66Met基因多态性分型采用聚合酶链式反应和连接酶检测反应(PCR-LDR)方法。首先进行PCR扩增,rs6265PCR位点上游引物为5'-ACAAGGTGGCTTGGCCTAC-3'下游引物为5'-AGAAGAGGAGGCTCCAAAGG-3'。PCR

反应条件为:反应总体积20 μ L,其中引物0.4 μ L(50pmol/ μ L);DNA模板1 μ L;2 μ L的dNTP;Qiagen hotstar Taq酶体系(0.3 μ L Taq酶;缓冲液2 μ L;镁离子0.6 μ L;Q-solution4 μ L)其余为蒸馏水。95℃预变性15分钟,93℃变性30秒,59℃退火1分30秒,72℃延伸1分30秒。循环35次得到PCR产物,用3%的琼脂糖凝胶电泳检测,观察效果。后进行LDR,rs6265-modify探针P-GTGTTCGAAAGTGTTCAGCCATTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTT-FAM;rs6265-A探针序列为TTTTTTTTTTTTTTTTTTCATCCAACAGCTCTTCTATCAT;rs6265-G探针序列TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTCATCCAACAGCTCTTCTATCAC。LDR共10 μ L:PCR产物1 μ L,探针1 μ L,缓冲液1 μ L,连接酶0.05 μ L,其余为蒸馏水。95℃预反应2分钟。94℃反应30秒,50℃2分钟。此循环35次。用Genemapper进行数据分析和基因分型。

1.4 统计学处理

使用HWE软件检测BDNF Val66Met的Hardy-Weinberg平衡吻合度,用来评估样本的代表性,所有数据均用SPSS 13.0处理。组间连续变量的比较采用独立样本t检验分析,组间分类变量的比较采用卡方检验。采用单因变量多因素方差分析家庭功能及rs6265的线性关系,以家庭功能为因变量,以是否携带A等位基因为自变量,受试者年龄和教育年限、是否为犯罪组为协变量。

2 结果

2.1 一般情况及家庭功能的比较

罪犯组与中学生组在年龄、受教育年限间有显著性差异。青少年罪犯组感受到的家庭亲密度及家庭适应性均显著性低于中学生组,其理想亲密度和适应性也显著性低于中学生组;而亲密度不满意度显著高于中学生组,详见表1。

2.2 BDNF Val66Met位点与家庭功能的关系

258名受试中,70.2%(181名)为A等位基因携带者,29.8%(77名)为GG基因型(Val等位基因纯合子)。罪犯组和中学生组BDNF Val66Met基因型及等位基因频率无显著性差异,详见表2。

以是否携带A等位基因作为分组依据,即等位基因A携带组(181名)和GG基因型组(77名),两组在年龄、受教育年限间无显著性差异。等位基因A携带者的家庭实际亲密度和适应性显著低于GG基因型者,其亲密度和适应性的不满意度则显著高于GG基因型者,详见表3。进一步分别分析青少年罪

犯组和中学生组中BDNF基因型与家庭功能的关系,结果提示:在中学生组中,结果与全部样本的结果一致,即等位基因A携带者的家庭实际亲密度和适应性显著低于GG基因型者($P=0.001, 0.038$),其亲密度不满度和适应性不满意度则显著高于GG基因型者($P=0.000,0.004$);青少年罪犯组中,等位基因A携带者的实际亲密度低于GG基因型者,但未达到显著性($P=0.191$)。在建立的一般线性模型中,结果显示:在控制组别、受教育年限及年龄后,BDNF基因型仍与家庭亲密度和亲密度不满意度显著相关($P=0.001$),等位基因A携带者的家庭亲密度低于GG基因型者,亲密度不满程度显著高于GG基因型者。BDNF基因型与组别间无交叉作用,见表4。

表1 青少年犯罪组与中学组一般信息及家庭功能比较

	青少年犯罪组 (n=142)	对照组 (n=116)	t值	P值
年龄	17.3±1.30	16.7±0.86	17.12	0.000
受教育年限	7.6±1.89	10.4±1.13	200.22	0.000
实际亲密度	57.4±10.13	64.5±10.11	31.23	0.000
实际适应性	36.7±7.81	43.2±9.20	38.51	0.000
理想亲密度	69.0±10.56	71.7±10.18	4.54	0.034
理想适应性	47.1±9.35	51.2±9.75	11.96	0.001
亲密度不满程度	11.5±11.45	7.2±10.71	9.56	0.002
适应性不满程度	10.4±10.43	8.0±10.88	3.38	0.067

表2 青少年犯罪组与中学组BDNF Val66Met基因型频率和等位基因频率比较[n(%)]

组别	例数	基因型			等位基因	
		AA	AG	GG	A	G
青少年犯罪组	142	26(18.3)	75(52.5)	41(29.2)	127(44.7)	157(55.3)
对照组	116	27(23.3)	53(45.7)	36(31.0)	107(46.1)	125(53.9)
χ^2 值		1.520			0.101	
P值		0.468			0.750	

表3 rs6265 A携带者与GG基因型两组间家庭功能的差异

	AA/AG	GG	t值	P值
实际亲密度	59.3±10.5	63.7±10.48	9.75	0.002
实际适应性	38.8±9.21	41.5±8.45	4.99	0.026
理想亲密度	70.4±10.38	69.7±10.71	0.21	0.644
理想适应性	49.1±9.38	48.7±10.5	0.10	0.755
亲密度不满程度	11.1±11.05	6.0±11.16	11.56	0.001
适应性不满程度	10.3±10.67	7.1±10.44	4.76	0.030

表4 家庭功能一般线性模型

	实际亲密度		实际适应性		亲密度不满程度		适应性不满程度	
	F值	P值	F值	P值	F值	P值	F值	P值
	是否携带A	11.56	0.001	5.75	0.017	12.23	0.001	4.87
组别	10.78	0.001	12.22	0.001	11.98	0.001	7.18	0.008
教育程度	2.34	0.13	1.81	0.18	2.42	0.12	3.62	0.058
年龄	0.91	0.34	0.04	0.83	1.48	0.23	2.82	0.095

3 讨 论

本文为初步探索性研究,结果发现:A等位基因携带者感受的家庭亲密度和家庭适应能力显著低于GG基因型者,亲密度和适应性不满程度明显高于GG基因型者。该结果在控制了相关混杂因素(如是否为罪犯,教育程度和年龄)后,得到了进一步证实。上述结果验证了前言部分提及的研究假说,即个体对家庭亲密度和适应性的感知体验可能也具有遗传易感性,可能与BDNF基因多态性相关。这可能与中脑边缘多巴胺通路有关,多巴胺相对不足则会引起冷淡、亲密程度下降等表现,同样可以产生对家庭漠不关心,降低家庭的亲密感。而BDNF则是该通路重要的调控因子。

既往有英国学者针对心理一致感(即个体对生活的总体感受,是个体内部稳定的心理倾向)的研究表明^[3],在7335个成人中Met A等位基因的心理一致感明显弱于Val G等位基因, Met A等位基因以及AA基因型是低心理一致感的危险因素(OR值分别为1.13, 1.22)。拥有高心理一致感的个体,更可能灵活地采纳适宜的策略,以适应特定的环境要求^[5-6]。本研究虽然未使用心理一致感评估问卷,但是家庭亲密度和适应性也从侧面反映了个体的心理一致感,即个体对于家庭生活中的感受,处理一些家庭问题的心理调节能力以及在家庭中的投入感。我们的结果也从侧面验证了英国学者的研究。

本研究显示罪犯组家庭亲密度和适应性显著低于中学生组,但并未发现青少年罪犯和普通中学生在该位点存在显著差异。虽有研究提示BDNF基因缺陷的老鼠会增加攻击行为^[7],但此结论在人群中并未得到广泛验证,仅在酗酒人群有类似结果^[8]。针对瑞典1337名高中生的研究显示BDNF Val66Met与犯罪行为并无直接关联,但该基因可能与其他基因的共同作用下增加了青少年对环境因素的敏感性,进而影响违法犯罪行为^[9]。BDNF Val66Met与暴力攻击的关系仍需进一步研究证实。

另外,值得注意的是,本研究最后分别对青少年罪犯和同龄中学生比较BDNF Val66Met与家庭功能的关系,发现同龄中学生组的结果与总体样本的结果一致,但在青少年犯罪组中AA/AG型比GG型实际亲密度较低,但未达到显著性,而适应性没有差异。这个结果可能是由于罪犯本身家庭功能较对照组差,BDNF Val66Met基因型的作用可能在其他环境危险因素的影响下被减弱。

(下转第93页)