

# NR3C1 基因 Bcl1 多态性与青少年抑郁： 压力性生活事件的调节作用\*

曹衍森 林小楠 张文新\*\*  
(山东师范大学心理学院, 济南, 250014)

**摘要** 迄今, 有关抑郁的基因 × 环境交互研究多数基于“单胺缺陷假说”, 相对较少有研究以“HPA 轴假说”为框架考察抑郁的遗传机制, 且忽视了基因 - 环境相关的影响。本研究对 1081 名青少年进行追踪研究, 考察 NR3C1 基因 Bcl1 多态性与压力性生活事件对抑郁的影响。结果发现, 经历较多压力性事件时, C 等位基因携带者的抑郁水平显著高于 GG 纯合子携带者; 经历较少压力性事件时, 不同基因型携带者的抑郁水平无差异。此外, 通过区分独立性压力性事件和预测早期抑郁进一步排除了基因 - 环境相关的影响, 在一定程度上验证了结果的可靠性。

**关键词** 青少年抑郁 NR3C1 基因 Bcl1 多态性 压力性生活事件 基因 × 环境

## 1 引言

抑郁是一种复杂的心理病理障碍, 具有重要的遗传基础并受环境影响。继 Caspi 等 (2003) 里程碑式的研究之后, 基因 × 环境交互作用 ( $G \times E$ ) 受到了研究者的广泛关注, 这些研究 (Chen, Li, & McGue, 2013; Zhang et al., 2015) 为理解抑郁的发生机制与个体差异提供了重要启示。但是, 该领域仍有一些关键问题尚需进一步探索。

目前, 关于抑郁产生机制的“单胺缺陷假说”和“HPA 轴假说”被研究者广泛接受。前者认为脑内 5-羟色胺、多巴胺等单胺类递质的功能缺陷是导致抑郁的主要原因 (Belmaker & Agam, 2008); 后者关注个体应对压力的神经生物通路——HPA 轴 (下丘脑 - 垂体 - 肾上腺)。HPA 轴的功能主要表现为当个体遭遇应激源时, 分泌系列激素促进释放皮质醇以应对压力, 同时皮质醇通过与糖皮质激素受体结合对下丘脑与垂体的激素分泌进行负反馈抑制, 从而避免 HPA 轴过度亢奋乃至功能失调 (周雅等, 2017)。在这一过程中, 负反馈抑制功能降低、皮质醇与受体结合过程中的功能损害均可能导致个体对压力的反应失调, 从而引发抑郁 (Belmaker & Agam, 2008)。虽然两种假说分别解释了抑郁产生

的不同通路, 但是既有遗传学研究多数以“单胺缺陷假说”为基础, 考察 5-羟色胺、多巴胺系统基因与环境因素对抑郁的影响 (Caspi et al., 2003; Zhang et al., 2015)。基于“HPA 轴假说”的研究则主要通过考察个体的皮质醇、促肾上腺皮质激素释放激素等含量, 用以解释 HPA 轴功能失调与抑郁的关联 (Belmaker & Agam, 2008), 对 HPA 轴系统基因的研究相对较少。显然, 仅考察单胺神经递质通路不足以全面揭示抑郁的遗传作用机制, 由此, 本研究拟立足于“HPA 轴假说”, 以期丰富既有  $G \times E$  效应研究。

在众多影响 HPA 轴功能的候选基因中, 编码糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor) 的 NR3C1 基因 (nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1) 逐渐受到研究者关注 (周雅等, 2017; Galecka et al., 2013)。NR3C1 基因位于 Chr.5 q31-32 区, 其编码的受体对糖皮质激素 (glucocorticoid, GC) 的敏感性存在差异, 能够影响 HPA 轴负反馈抑制强度, 进而改变个体对压力的反应性, 影响患抑郁的风险 (DeRijk, van Leeuwen, Klok, & Zitman, 2008)。当前研究较为广泛的是 Bcl1 位点, 该位点具有两种等位基因: G 和 C。病例 - 对照组研究显示, 相比低功能等位基因 (CC 和 CG), 高功能等位基因

\* 本研究得到国家自然科学基金项目 (31671156, 31271105) 和中国博士后科学基金 (2017M622249) 的资助。

\*\* 通讯作者: 张文新。E-mail: zhangwenxin@sdu.edu.cn

DOI:10.16719/j.cnki.1671-6981.20180633

(GG) 具有较高的糖皮质激素敏感性和 HPA 轴调节能力 (van Rossum et al., 2006)。虽然已有研究表明 Bcl1 与抑郁密切关联, 但结果存在分歧。一些研究显示 GG 基因型为抑郁风险基因 (van Rossum et al., 2006), 另一些研究发现 C 等位基因增加患抑郁的风险 (Galecka et al., 2013)。然而, 基因可能并非独立发挥作用, 而是与环境交互影响抑郁, 上述研究分歧可能是由于未考虑环境因素的效应。

众所周知, 压力性生活事件 (stressful life event, SLE) 是抑郁的重要预测源, 且诸多研究一致发现 SLE 与基因交互影响抑郁 (Risch et al., 2009)。与探测基因相比, 对 SLE 的准确测量通常被研究者忽视。既有研究通常采用自我报告测量过去一段时间 SLE 的发生情况, 但测量 SLE 的时间区间存在差异, 一些研究考察近期的 (一年以内) SLE (Zalsman et al., 2006), 另一些研究则采用较长期的时间跨度测量 SLE (Caspi et al., 2003)。但是, 相比回溯近期的 SLE, 长时间跨度更可能会因为被试的遗忘和回忆偏差导致测量不准确, 进而影响  $G \times E$  的可靠性, 因此研究者将从测量近期的 SLE 中获益 (Caspi, Hariri, Holmes, Uher, & Moffitt, 2010)。基于此, 本研究采用近期 (一年以内) 的 SLE 为指标以期更准确的检测  $G \times E$  效应。

据我们所知, 目前仅有少数研究考察了 Bcl1 多态性与环境对抑郁的影响。譬如 Bet 等 (2009) 对老年抑郁的研究显示, 相比其他基因型, CG 基因型能够降低个体经历童年不利事件后患抑郁的风险, 而未遭遇童年不利事件时, 不同基因型携带者的抑郁症状没有差异。Velders 等人 (2012) 发现, 若母亲在孕期具有更多的精神病理症状, 携带 C 等位基因的儿童则会表现出较多的内外化行为问题。与此类似, Steiger 等 (2011) 关于神经性贪食症的研究也显示 C 等位基因携带者对童年虐待更加敏感, 这种  $G \times E$  效应能够解释贪食症与抑郁症之间的共变。国内有关焦虑障碍的研究亦显示, Bcl1 多态性与积极教养方式交互影响青少年焦虑症状 (周雅等, 2017)。通过梳理 Bcl1 多态性的表达机制发现: 相比 GG 基因型, C 等位基因具有更低的表达活性 (van Rossum et al., 2006)。表观遗传研究显示, 由甲基化引起的 NR3C1 基因表达活性降低能够损害 HPA 轴负反馈调节过程, 改变个体对 SLE 的反应性, 进而诱发抑郁 (Perroud et al., 2014)。基于此, 本研究假设 Bcl1 多态性不同等位基因表达活性的差异会

导致个体对 SLE 的反应性存在差异, 表现出  $G \times E$  效应。同时, 基于前述表观遗传研究结果 (Perroud et al., 2014) 推测低表达活性基因 (C 等位基因) 携带者可能无法有效地应对压力而具有更高的抑郁水平。

需要指出的是, SLE 通常作为一种预测变量而非结果变量被研究者所关注。但是近年来双生子研究显示遗传素质能够使某些个体更容易经历 SLE, 其遗传率约为 18~34% (Johnson, Rhee, Whisman, Corley, & Hewitt, 2013)。换言之, 基因能够影响个体接触到环境风险的可能性 (即基因-环境相关,  $rGE$ ), 由此观测到的  $G \times E$  实质上为某一基因与未测量基因间的交互作用。据我们所知, 除个别研究外 (Chen et al., 2013), 极少有研究对  $rGE$  进行控制, 甚至部分研究未检验  $rGE$  (Åslund et al., 2009)。鉴于此, 本研究采用两种方法控制  $rGE$ : 首先, 根据 Caspi 等 (2003) 研究可知, 如果 SLE 受遗传影响, 那么  $G \times E$  本质上可能是“基因  $\times$  基因”效应。由此, 即便 SLE 的发生晚于抑郁症状, SLE 所代表的遗传特质应该也能与候选基因交互影响早期抑郁症状。但是, 如果该  $G \times E$  效应不能预测早期抑郁, 则可在一定程度上排除  $rGE$  (Caspi et al., 2003)。为了进一步验证结果的可靠性, 拟采用 Bcl1 多态性与后继 SLE 预测早期抑郁。其次, 参照 Chen 等 (2013) 的研究, 从 SLE 中筛选出较少受遗传影响的 SLE (与个体的行为或特质无关、非可控的事件, 即独立性压力性事件) 来进一步排除  $rGE$  的影响。

综上, 本研究采用追踪设计, 以 NR3C1 基因 Bcl1 多态性为基因指标, 压力性生活事件为环境指标, 考察  $G \times E$  效应对青少年抑郁的影响, 并通过筛选独立性压力性事件和预测早期抑郁症状排除  $rGE$  效应以检验结果的可靠性。

## 2 研究方法

### 2.1 研究对象

被试来自国内一项大型追踪项目。在被试初一时 (T1) 测量了青少年抑郁, 初二时 (T2) 测量了抑郁、SLE, 鉴于研究经费问题对部分被试进行了唾液采集和 DNA 分型, 在初三时 (T3) 再次测量了抑郁。本研究中具有 Bcl1 多态性数据的被试共 1081 人, 其中女生 543 人 (50.2%), 初三时被试平均年龄为  $15.23 \pm 0.35$  岁。具有基因数据的样本和没有基因数据的样本 (1037 人) 在主要研究变量

(抑郁、SLE等)上均不存在显著差异(T1抑郁:  $t = -1.62, df = 1950, p = .11$ ; T2抑郁:  $t = -0.77, df = 1849, p = .44$ ; T3抑郁:  $t = 0.56, df = 1830, p = .58$ ; T2总体SLE:  $t = 1.71, df = 1828, p = .09$ ; T2独立性SLE:  $t = 1.24, df = 1828, p = .21$ )。

## 2.2 研究工具、仪器与材料

### 2.2.1 青少年抑郁量表

青少年抑郁症状采用 Kovacs (1992) 的儿童抑郁量表 (Children's Depression Inventory, CDI) 测量。问卷共 27 个项目, 采用 0、1、2 记分, 要求青少年报告最近两周内的抑郁症状, 均分越高表明抑郁症状越严重。本研究中 T1 ~ T3 青少年抑郁的 Cronbach's  $\alpha$  为 .88 ~ .89。

### 2.2.2 压力性生活事件

采用初中生生活经历调查表 (Swearingen & Cohen, 1985) 和青少年生活事件量表 (刘贤臣等, 1997) 测量 SLE。两问卷均来源于 Holmes 和 Rahe (1967) 编制的社会再适应量表, 具有相同的计分方法。两问卷测量的 SLE 项目虽然有所重叠 (如父母死亡等), 但单独采用任一问卷不能全面测量青少年经历的现实压力, 因此在对青少年进行开放性访谈的基础上将两问卷进行合并, 删除不符合我国青少年情况的项目 (如“参加宗教团体”等), 最终形成包含 41 个项目的量表。其中, 第 41 个项目表述为“其他”, 无法区分独立性和非独立性 SLE, 因此在本研究中未将该项目纳入分析。

问卷要求青少年对 12 个月内这些事件是否发生进行报告, 对发生的事件数量进行累加。根据研究目的, 参照 Chen 等人 (2013) 的研究, 并请心理学专业研究者以“该事件发生是否与个体特质有关”、“该事件发生是否与个体行为有关”、“该事件发生是否属于意外事件”等系列标准筛选出独立性 SLE (如家庭成员去世)。本研究中总体 SLE 和独立性 SLE 的 Cronbach's  $\alpha$  系数分别为 .90 和 .83。为验证问卷有效性, 对单因素 (总体 SLE) 和双因素模型 (独立性和非独立性 SLE) 进行分析和比较, 发现单因素 ( $\chi^2/df = 2.67, CFI = .89, TLI = .88, RMSEA = .04, WRMR = 1.61$ ) 和双因素模型 ( $\chi^2/df = 2.62, CFI = .89, TLI = .89, RMSEA = .04, WRMR = 1.59$ ) 本身拟合良好, 且两模型比较显示, 两因素模型拟合优于单因素模型 ( $\Delta \chi^2/\Delta df = 43.35, p < .001$ ), 说明本研究中 SLE 具有较好的测量学特性。

## 2.3 研究程序

首先, 本研究通过伦理委员会审核批准。其次, 将问卷施测、唾液采集及基因分型流程等信息告知学校、家长及青少年, 得到三方知情同意后数据进行数据收集: 以班级为单位进行问卷测评和唾液采集; 每个班级由 2 名主试 (经过严格培训的发展心理学教师和研究生), 测查结束后问卷和唾液样本当场收回。唾液样本要求收集 2~5ml, DNA 提取与分型使用 MALDI-TOF (Sequenom Inc., San Diego, California, USA) 完成。PCR 引物为 F: 5' -AAATTGAAGCTTAACAATTTTGGC-3', R: 5' -GCAGTGAACAGTGTAC CAGACC-3'。基因型识别采用 MassARRAY RT 3.0.0.4 和 MassARRAY Typer 3.4。

## 2.4 控制共同方法偏差

本研究中问卷测评内容均采用青少年自我报告。为了避免共同方法偏差, 首先对问卷设计与施测过程采取严格的控制。其次, 在数据分析前, 使用“Harman 单因子检验”估计共同方法偏差 (周浩, 龙立荣, 2004), 结果显示, 特征根大于 1 的因子共 30 个, 第一因子的解释率为 15.03%, 低于检验临界值 (40%), 表明本研究中没有显著的共同方法偏差效应。

## 2.5 数据处理与分析

本研究中 3 个时间点的数据均参与了统计分析。首先, 采用相关分析考察性别、早期抑郁 (T1 和 T2 抑郁均值)、预测变量 (Bcl1 多态性和 T2 SLE) 与结果变量 (T3 青少年抑郁) 的相关。第二, 控制性别和早期抑郁症状, 采用分层回归考察 Bcl1 多态性与 T2 总体 SLE 对 T3 抑郁的影响, 若交互项显著则进行简单斜率检验。第三, 对 rGE 进行检验和控制: 一方面, 根据 Caspi 等 (2003) 的方法, 采用 Bcl1 多态性与 T2 总体/独立性 SLE 预测早期抑郁 (T1), 若结果不显著则可以排除 rGE 的影响。另一方面, 控制性别和早期抑郁症状 (T1 和 T2 抑郁均值), 采用分层回归考察 Bcl1 多态性与 T2 独立性 SLE 对 T3 抑郁的影响。尽管我们区分了独立性 SLE 和非独立性 SLE, 在一定程度上控制了 rGE, 但由于被试回忆偏差和报告倾向的影响, 独立性 SLE 和非独立性 SLE 之间仍然存在相关, 为排除独立性和非独立性 SLE 间的相关, 本研究采用非独立性 SLE 对独立性 SLE 的回归残差作为纯粹的独立性 SLE 指标, 再次进行基因 × 环境交互分析, 以验证结果的可靠性。

### 3 研究结果

#### 3.1 NR3C1 基因 Bcl1 多态性的基因型分布

Bcl1 多态性的基因型分布符合 H-W 平衡定律 ( $\chi^2 = 0.67, df = 1, p > .05$ ; 基因型分布: CC = 43, CG = 324, GG = 714)。基因型分布不存在显著的性别差异 ( $\chi^2 = 1.22, df = 2, p > .05$ )。如前所述, 由于 GG 基因型比其他基因型 (CC 和 CG) 具有更高的糖皮质激素敏感性 (DeRijk et al., 2008), 参照同类

研究 (周雅等, 2017; Steiger et al., 2011), 将 CC 与 CG 进行合并, 称为 C 等位基因。

#### 3.2 各变量的描述统计和相关分析

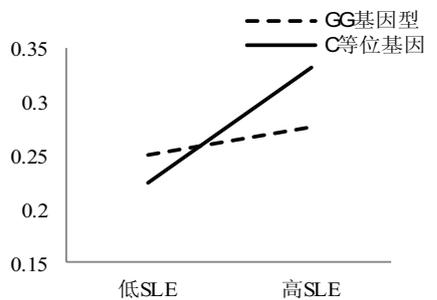
各变量的均值、标准差及相关系数见表 1。本研究显示 Bcl1 多态性与总体和独立性 SLE 的相关均不显著 ( $r_s = -.05, p > .05$ )。Bcl1 多态性与三个时间点上的抑郁水平亦不存在显著关联 ( $|r_s| < .03, p_s > .05$ )。总体和独立性 SLE 与抑郁呈显著正相关 ( $r_s > .29, p_s < .001$ )。

表 1 各变量的描述统计及相关分析

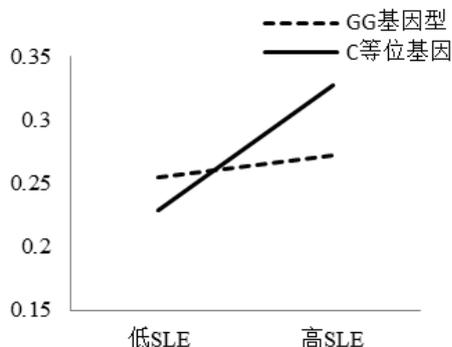
变量	1	2	3	4	5	6	7
1.性别	1						
2.Bcl1	-.02	1					
3.总体 SLE	-.03	-.05	1				
4.独立性 SLE	-.04	-.05	.93***	1			
5.T1 抑郁	.02	-.01	.34***	.29***	1		
6.T2 抑郁	.04	-.03	.39***	.32***	.68***	1	
7.T3 抑郁	.02	.002	.39***	.31***	.60***	.72***	1
M	—	—	10.38	4.37	0.23	0.27	0.27
SD	—	—	7.03	3.66	0.24	0.25	0.25

注: 对 Bcl1 进行虚拟编码, 其中 0 = GG 基因型, 1 = C 等位基因。SLE 为压力性生活事件。\*\*\* $p < .001$ , \*\* $p < .01$ , \* $p < .05$

#### 3.3 Bcl1 多态性与 SLE 对青少年抑郁的交互效应



(a) 总体 SLE



(b) 独立性 SLE

图 1 NR3C1 基因 Bcl1 多态性与压力性生活事件 (SLE) 对青少年抑郁的交互作用

分层回归结果见表 2, Bcl1 多态性对抑郁的主效应不显著, SLE 显著正向预测青少年抑郁; Bcl1

多态性与 SLE 显著交互预测青少年抑郁。简单斜率检验表明, 在经历较多的 SLE 时, C 等位基因携带者的抑郁症状显著高于 GG 基因型携带者 ( $b = 0.05, t = 3.37, p < .001$ ); 在经历较少的 SLE 时, 不同基因型携带者间的抑郁无显著差异 ( $b = -0.03, t = -1.60, p > .05$ ) (见图 1a)。

#### 3.4 控制 rGE 的补充分析

首先, 采用 Bcl1 多态性、SLE 以及二者交互作用预测 T1 抑郁, 发现总体 SLE ( $\beta = -.05, t = -1.45, p > .05$ )、独立性 SLE ( $\beta = -.02, t = -0.47, p > .05$ ) 与 Bcl1 多态性的交互作用均无法预测 T1 抑郁。其次, 采用独立性 SLE 预测后继抑郁, 结果与前述分析相一致,  $G \times E$  显著 ( $\beta = 0.08, t = 3.40, p < .001$ ), 简单斜率分析显示, 在经历较多的独立性 SLE 时, C 等位基因携带者的抑郁显著高于 GG 基因型携带者 ( $b = .05, t = 3.30, p < .001$ ); 在经历较少的独立性 SLE 时, 不同基因型携带者的抑郁无显著差异 ( $b = -.02, t = -1.61, p > .05$ ) (见图 1b)。

由于独立性与非独立性 SLE 之间存在相关 ( $r = .76$ ), 为验证结果的可靠性, 进行独立性 SLE 对非独立性 SLE 的回归分析, 保存标准化残差作为纯粹的独立性 SLE 指标, 再次进行  $G \times E$  分析。结果显示,  $G \times E$  (残差) 边缘显著 ( $b = .05, t = 1.83, p =$

表2 NR3C1 基因 Bcl1 多态性、压力性生活事件对青少年抑郁的影响

变量	$\Delta R^2$	$b(SE)$	$t$	$\beta$	$p$
第1层: 性别	.55***	.002(.01)	.15	.003	.88
早期抑郁		.82(.03)	31.32	.71***	<.001
第2层: Bcl1	.01***	.01(.01)	1.13	.02	.26
SLE		.01(.01)	2.05	.05*	.04
第3层: Bcl1 × SLE	.01***	.04(.01)	3.49	.09***	.001

注: \*\*\* $p < .001$ , \*\* $p < .01$ , \* $p < .05$

.07), 简单斜率分析显示, 在经历较多的 SLE 时, C 等位基因携带者的抑郁水平显著高于 GG 纯合子携带者 ( $b = .03, t = 2.08, p = .04$ ); 在经历较少的 SLE 时, 不同基因型携带者的抑郁无显著差异 ( $b = -.02, t = -0.84, p > .05$ )。

#### 4 讨论

本研究考察了 Bcl1 多态性与 SLE 对青少年抑郁的交互效应。结果发现, Bcl1 基因与 SLE 交互预测青少年抑郁, 具体表现为: 在经历较多 SLE 时, 携带低活性等位基因 (CC 和 CG) 的青少年抑郁水平显著高于高活性基因型 (GG) 携带者; 在经历较少 SLE 时, 不同基因型携带者的抑郁无显著差异。此外, 本研究进一步控制 rGE 的影响, 验证了结果的可靠性。

与早期研究一致, SLE 是抑郁的重要风险因素 (Risch et al., 2009), 本研究发现青少年经历的 SLE 越多, 抑郁水平越高。但是, Bcl1 多态性不能显著预测青少年抑郁, 这一结果与多数分子遗传研究相似, 单个候选基因的预测作用通常不显著且效应量极小 (Molenaar, Middeldorp, van Beijsterveldt, & Boomsma, 2015)。尤其是对于抑郁等多基因遗传疾病来说, 单基因研究虽然为抑郁发生机制的个体差异提供了证据, 但是其遗传效应量远低于双生子研究获得的遗传率, 尚不足以全面揭示抑郁的遗传机制 (曹衍森, 王美萍, 曹丛, 张文新, 2016), 由此, 未来研究应该进一步关注抑郁的多基因作用机制。

本研究发现 Bcl1 多态性与 SLE 交互预测青少年抑郁。这一结果与 Velders 等 (2012) 和 Steiger 等 (2011) 的发现相类似, 即在经历较多 SLE 时, 携带低活性等位基因 (CC 和 CG) 的青少年抑郁水平显著高于高活性基因型 (GG) 携带者。与此类似, 动物研究显示糖皮质激素受体功能较低的大鼠具有 HPA 轴功能缺陷, 在遭遇压力后表现出更多的无助行为, 而较高的糖皮质激素受体功能则具有保护性, 能够增强 HPA 轴对压力的调节功能进而减少大鼠

面临压力时的无助行为 (Ridder et al., 2005)。前述的表观遗传研究亦表明, NR3C1 基因表达下降损害 HPA 轴负反馈调节过程 (Perroud et al., 2014), 使个体在遭遇较高的压力环境时, 其 HPA 轴过度激活, 分泌较多的皮质醇, 而过高的皮质醇含量与抑郁密切相关 (Maes, Jacobs, Suy, Minner, & Raus, 1989)。由此推测, 在人类中, 低活性 C 等位基因携带者具有 HPA 轴调节功能缺陷, 使其更容易受到压力的消极影响而产生抑郁; 对 GG 基因型携带者而言, 在经历 SLE 后, 其 HPA 轴能够有效的进行负反馈调节, 减少皮质醇释放使得个体的应激激素恢复正常水平, 具有一定的保护性。这一结果与“HPA 轴假说”相一致, 即 HPA 轴调节过程的功能损害使得个体无法有效应对压力, 导致抑郁风险增加。然而, 也有部分研究与本研究结果不一致。如 Bet 等 (2009) 的研究显示 CG 杂合子而非 GG 纯合子对童年不利经历具有保护性作用。这可能是由于 Bet 等人研究的是老年人, 而随着年龄增长脑内 GR 受体表达数量减少 (Sapolsky, Krey, & McEwen, 1986), 由此推测在不同年龄段 Bcl1 多态性的功能可能存在差异, 继而在不同年龄表现出不同的 G × E 模式。此外, 国内研究者周雅等 (2017) 发现 GG 基因型只在母亲温暖关怀较多时能降低焦虑障碍风险, 而未发现 Bcl1 多态性与消极教养环境的交互作用。这可能是由于本研究所考察的环境指标与周雅等 (2017) 的研究不同, 该研究采用家庭环境指标, 而本研究测量的 SLE 涵盖家庭、同伴、学业等一系列环境指标, 正如 Little 等 (2017) 的研究显示, 同一基因与不同的环境因素交互模式可能存在差异, 但是这一问题仍需未来研究的验证。

需要指出的是, 虽然“HPA 轴假说”从生理机能缺陷的角度解释了抑郁产生的机制, 为研究者选取抑郁候选基因提供了可靠的依据, 但是仅仅考察生理因素不足以充分揭示抑郁的发病机制。众所周知, 抑郁的致病因素非常复杂, 涉及生物、认知与环境因素等多个方面, 且不同因素之间存在复杂的

相互作用 (Hyde, Mezulis, & Abramson, 2008)。与以往研究相比,本研究不仅在遗传水平上为“HPA 轴假说”提供了支持,而且进一步验证了抑郁的产生是由于个体的生理易感倾向和压力性生活事件的综合结果,即当个体处于不良环境中时,具有不良遗传素质(如 HPA 轴功能缺陷)的个体更容易产生心理与行为问题。此外,全面理解抑郁的发生机制与个体差异,不能局限于单胺类神经通路,本研究立足于不同的生物通路丰富了既有研究结果。不可否认,本研究与基于单胺缺陷假说的  $G \times E$  研究仅仅揭示了抑郁发生机制的冰山一角,未来研究应综合考虑多种神经生物通路及其相互作用对抑郁的影响。

此外,本研究采用纵向设计,通过区分独立性 SLE 和对早期抑郁的预测来控制  $rGE$  的影响,验证了本研究  $G \times E$  效应的可靠性。尽管早期研究一致强调对  $rGE$  的检验 (Dunn et al., 2011),但是既有大多数研究仅仅局限于考察当前研究的基因指标与环境指标的相关 (Zhang et al., 2015),而没有排除环境与其他未考察基因之间的相关。对  $rGE$  的考察,不仅能够排除潜在的基因  $\times$  基因交互作用,而且对理解环境风险也具有重要意义,即研究者不应该武断地认为环境与儿童青少年适应结果之间的联系完全源于环境因素的作用。尽管本研究尝试对  $rGE$  进行控制,但可能并未能完全排除  $rGE$  的影响,由此应该谨慎看待本研究结果。

最后,本研究存在一些局限性。首先,本研究仅测量了 NR3C1 基因中一个常见的多态性,而未测量其他多态性。研究显示 NR3C1 基因的常见位点还包括 ER22/23EK、N363S 等,并且这些位点也与抑郁存在显著关联 (van Rossum et al., 2006)。更重要的是, Bcl1 多态性可能与这些位点存在连锁不平衡,即以单倍体的形式影响抑郁的发生发展 (周雅等, 2017; van Rossum et al., 2006)。未来研究应该进一步对 NR3C1 基因的其他多态性进行测量并进行单倍型分析以提供更全面的遗传信息。其次,虽然 Bcl1 多态性与压力性生活事件显著交互作用于青少年抑郁,但是其效应量小于 1%,对抑郁的解释率极为微弱,因此应该慎重地看待本研究结果。需要指出的是,多数  $G \times E$  研究对抑郁的解释率均较小 (Molenaar et al., 2015),这可能是由于抑郁的致病因素涉及生理、认知与环境因素等多方面的共同影响。由此,仅考察单基因与环境的交互效应无法充

分解释抑郁的发生机制。未来研究应该进一步开展多种影响因素的研究,以深入揭示青少年抑郁的发生机制。第三,本研究采用自我报告法测量近期的 SLE,相比测量长时间跨度的 SLE 具有一定的有效性,但是不可避免的受到回忆偏差的影响,未来研究可以通过采用客观记录的 SLE 以获得更准确的信息。最后,本研究根据既有研究和专业评定对独立性和非独立性 SLE 进行了评估,可能仍然存在一定的偏差。尽管补充研究为结果可靠性提供了支持,仍需未来研究进一步验证。

### 参考文献

- 曹衍森,王美萍,曹丛,张文新.(2016).抑郁的多基因遗传基础.《心理科学进展》,24(4),525-535.
- 刘贤臣,刘连启,杨杰,柴福勋,王爱祯,孙良民等.(1997).青少年生活事件量表的信度效度检验.《中国临床心理学杂志》,5(1),34-36.
- 周浩,龙立荣.(2004).共同方法偏差的统计检验与控制方法.《心理科学进展》,12(6),942-950.
- 周雅,范方,彭婷,李媛媛,龙可,周洁莹,梁颖欣.(2017).NR3C1 基因多态性及单倍型、父母教养方式对青少年焦虑障碍的影响.《心理学报》,49(10),1287-1301.
- Åslund, C., Leppert, J., Comasco, E., Nordquist, N., Orelund, L., & Nilsson, K. W. (2009). Impact of the interaction between the 5HTTLPR polymorphism and maltreatment on adolescent depression. A population-based study. *Behavior Genetics*, 39(5), 524-531.
- Belmaker, R. H., & Agam, G. (2008). Major depressive disorder. *New England Journal of Medicine*, 358(1), 55-68.
- Bet, P. M., Penninx, B. W. J. H., Bochdanovits, Z., Uitterlinden, A. G., Beekman, A. T., van Schoor, N. M., et al. (2009). Glucocorticoid receptor gene polymorphisms and childhood adversity are associated with depression: New evidence for a gene-environment interaction. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 150B(5), 660-669.
- Caspi, A., Hariri, A. R., Holmes, A., Uher, R., & Moffitt, T. E. (2010). Genetic sensitivity to the environment: The case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits. *Focus*, 8(3), 398-416.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., et al. (2003). Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301(5631), 386-389.
- Chen, J., Li, X. Y., & McGue, M. (2013). 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. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54(10), 1066-1073.
- DeRijk, R. H., van Leeuwen, N., Klok, M. D., & Zitman, F. G. (2008). Corticosteroid receptor-gene variants: Modulators of the stress-response and implications for mental health. *European Journal of Pharmacology*, 585(2-3), 492-501.
- Dunn, E. C., Uddin, M., Subramanian, S. V., Smoller, J. W., Galea, S., & Koenen, K. C. (2011). Research review: Gene-environment interaction research in youth depression—a systematic review with recommendations for future research.

- Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 52(12), 1223–1238.
- Galecka, E., Szemraj, J., Biefkiewicz, M., Majsterek, I., Przybyłowska-Sygut, K., Galecki, P., & Lewiński, A. (2013). Single nucleotide polymorphisms of NR3C1 gene and recurrent depressive disorder in population of Poland. *Molecular Biology Reports*, 40(2), 1693–1699.
- Holmes, R., & Rahe, R. (1967). The social readjustment rating scale. *Journal of Psychosomatic Research*, 11(2), 213–218.
- Hyde, J. S., Mezulis, A. H., & Abramson, L. Y. (2008). The ABCs of depression: Integrating affective, biological, and cognitive models to explain the emergence of the gender difference in depression. *Psychological Review*, 115(2), 291–313.
- Johnson, D. P., Rhee, S. H., Whisman, M. A., Corley, R. P., & Hewitt, J. K. (2013). Genetic and environmental influences on negative life events from late childhood to adolescence. *Child Development*, 84(5), 1823–1839.
- Kovacs, M. (1992). *Children's depression inventory (CDI) manual*. Toronto, Canada: Multi-Health Systems Inc.
- Little, K., Olsson, C. A., Whittle, S., Macdonald, J. A., Sheeber, L. B., Youssef, G. J., et al. (in press). Sometimes it's good to be short: The serotonin transporter gene, positive parenting, and adolescent depression. *Child Development*.
- Maes, M., Jacobs, M. P., Suy, E., Minner, B., & Raus, J. (1989). Cortisol, ACTH, prolactin and beta-endorphin responses to fenfluramine administration in major-depressed patients. *Neuropsychobiology*, 21(4), 192–196.
- Molenaar, D., Middeldorp, C., van Beijsterveldt, T., & Boomsma, D. I. (2015). Analysis of behavioral and emotional problems in children highlights the role of genotype × environment interaction. *Child Development*, 86(6), 1999–2016.
- Perroud, N., Dayer, A., Piguat, C., Nallet, A., Favre, S., Malafosse, A., & Aubry, J. M. (2014). Childhood maltreatment and methylation of the glucocorticoid receptor gene NR3C1 in bipolar disorder. *British Journal of Psychiatry*, 204(1), 30–35.
- Ridder, S., Chourbaji, S., Hellweg, R., Urani, A., Zacher, C., Schmid, W., et al. (2005). Mice with genetically altered glucocorticoid receptor expression show altered sensitivity for stress-induced depressive reactions. *Journal of Neuroscience*, 25(26), 6243–6250.
- Risch, N., Herrell, R., Lehner, T., Liang, K. Y., Eaves, L., Hoh, J., et al. (2009). Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: A meta-analysis. *JAMA: Journal of the American Medical Association*, 301(23), 2462–2471.
- Sapolsky, R. M., Krey, L. C., & McEwen, B. S. (1986). The neuroendocrinology of stress and aging: The glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocrine Reviews*, 7(3), 284–301.
- Steiger, H., Bruce, K., Gauvin, L., Groleau, P., Joober, R., Israel, M., et al. (2011). Contributions of the glucocorticoid receptor polymorphism (Bcl1) and childhood abuse to risk of bulimia nervosa. *Psychiatry Research*, 187(1–2), 193–197.
- Swearingen, E. M., & Cohen, L. H. (1985). Measurement of adolescents' life events: The junior high life experiences survey. *American Journal of Community Psychology*, 13(1), 69–85.
- van Rossum, E. F., Binder, E. B., Majer, M., Koper, J. W., Ising, M., Modell, S., et al. (2006). Polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene and major depression. *Biological Psychiatry*, 59(8), 681–688.
- Velders, F. P., Dieleman, G., Cents, R. A., Bakermans-Kranenburg, M. J., Jaddoe, V. W. V., Hofman, A., et al. (2012). Variation in the glucocorticoid receptor gene at rs41423247 moderates the effect of prenatal maternal psychological symptoms on child cortisol reactivity and behavior. *Neuropsychopharmacology*, 37(11), 2541–2549.
- Zalsman, G., Huang, Y. Y., Oquendo, M. A., Burke, A. K., Hu, X. Z., Brent, D. A., et al. (2006). Association of a triallelic serotonin transporter gene promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with stressful life events and severity of depression. *American Journal of Psychiatry*, 163(9), 1588–1593.
- Zhang, W. X., Cao, Y. M., Wang, M. P., Ji, L. Q., Chen, L., & Deater-Deckard, K. (2015). The dopamine D2 receptor Polymorphism (DRD2 Taq1A) interacts with maternal parenting in predicting early adolescent depressive symptoms: Evidence of differential susceptibility and age differences. *Journal of Youth and Adolescence*, 44(7), 1428–1440.

# The Association between NR3C1 Gene Bcl1 Polymorphism and Adolescent Depression: The Moderation of Stressful Life Events

Cao Yanmiao, Lin Xiaonan, Zhang Wenxin

(School of Psychology, Shandong Normal University, Jinan, 250014)

**Abstract** It has been well documented that both gene and environment contribute to and usually interact to affect the development of depression. Despite the fast accumulating evidence for  $G \times E$  on depression, there are some important issues that are less well understood. First, the majority of studies on the  $G \times E$  have focused on genes of serotonergic and dopaminergic systems which are guided by the monoamine-deficiency hypothesis. However, genes involved in the function of hypothalamic–pituitary–cortisol (HPA) may also underlie depression. Second, compared with identifying genetic variations, the measurement of SLE is readily overshadowed by molecular genetic techniques. Researchers have measured participants' life stress across varying time periods. As a consequence of these inadequacies, mixed findings regarding  $G \times E$  have been obtained. Third, the observed  $G \times E$  effects can possibly be an artifact of gene–environment correlation ( $rGE$ ), but fewer studies have sought the control for it.

In this study, one of the most widely studied functional polymorphism (Bcl1) in the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) was used to test  $G \times E$  effects. To our knowledge, a few studies investigated the interaction between Bcl1 polymorphism and adversities. However, mixed findings were obtained. Besides, the  $rGE$  effects should be ruled out before solid conclusions could be drawn. Therefore, SLEs were differentiated as independent SLEs if they had a nonsignificant genetic underlying as prior studies. In addition, we also hypothesized that, if the measure of SLEs represented genetic risk, then they would interact with gene even if they occurred after the depression.

One thousand and eighty one adolescents (mean age 15.23 years at T3) were assessed three times with an interval of three years. During each assessment, the participants completed self-reported questionnaire on depressive symptoms. At the second assessment, a self-reported SLE questionnaire was completed. All measures showed good reliability. DNA was extracted from saliva. Genotyping at Bcl1 polymorphism was performed for each participant in real time with MassARRAY RT software version 3.0.0.4 and analyzed using the MassARRAY Typer software version 3.4 (Sequenom). To examine whether Bcl1 polymorphism interacts with SLE in predicting depression and whether it was a true  $G \times E$  effect after controlling for  $rGE$ , hierarchical regression analyses were conducted.

The findings indicated that no main effect of Bcl1 polymorphism on depression was found. SLE was associated with an increase in depressive symptoms. Both total SLEs by Bcl1 polymorphism interaction and independent SLEs by Bcl1 polymorphism interaction significantly predicted T3 depression. C allele carriers were more susceptible to the detrimental effects of SLEs. However, such an interactive effect was not observed when predicting T1 depression.

These findings highlight that there is a true  $G \times E$  effect underlying the observed interaction between Bcl1 polymorphism and SLEs on depression rather than an artifact of  $rGE$ . Besides, it is important to test and report  $rGE$  in  $G \times E$  studies in the future.

**Key words** adolescent depression, NR3C1 gene Bcl1 polymorphism, stressful life events, gene  $\times$  environment