

伤害回避的脑机制及其生物基础

冉光明 张琪 赵乐 马建苓 陈旭 潘彦谷 马静

(西南大学心理学部, 西南大学心理健康教育研究中心, 认知与人格教育部重点实验室, 重庆 400715)

摘要 伤害回避是指个体对厌恶刺激信号做出强烈的反应, 并学会被动地回避惩罚的一种倾向, 这一倾向使得个体反复思考未来的结局, 并谨慎小心地对待不确定情景中的事件, 进而更有可能诱发情感障碍。伤害回避涉及的神经网络包括三个子网络, 即额顶叶-前扣带皮层的连接、皮层-杏仁核的连接和白质通道的结构性连接, 这三个子网络分别与羞怯感-易疲劳性、预期担心以及不确定环境中的害怕情绪有关。而其生物基础则包括单一基因多态性和基因多态间的交互作用。今后的研究应该集中在深化伤害回避神经网络与生物基础间的联合机制、研究三种及以上基因多态间的交互作用、考察其他因素对基因效应的调节作用、注重伤害回避四种亚型相关神经网络之间的连接、探讨 5-HT₄ 等其他几种 5-羟色胺受体多态性与伤害回避的关系以及分析伤害回避内部机制在抗抑郁治疗中的作用等方面。

关键词 伤害回避; 神经网络; 神经成像技术; 生物基础; 抗抑郁治疗

分类号 B845

Cloninger, Svrakic 和 Przybeck (1993) 提出人格生物社会模型, 该模型指出存在四种气质类型, 分别为新异刺激寻找 (novelty seeking, NS)、奖励依赖 (reward dependence, RD)、坚持性 (persistence) 和伤害回避 (harm avoidance, HA)。伤害回避是指个体对厌恶刺激信号做出强烈的反应, 并学会被动地回避惩罚的一种倾向, 这一倾向使得个体反复思考未来的结局, 并谨慎小心地对待不确定情景中的事件, 进而更有可能诱发情感障碍。Tuominen 等人 (2012) 将伤害回避又细分为四种亚型, 即对预期的担心 (anticipatory worry)、对不确定情境的害怕 (fear of uncertainty)、对陌生人的羞怯感 (shyness with strangers) 以及易疲劳性 (fatigability)。伤害回避是一种与抑郁症密切相关的人格特质, 因此其临床意义也受到人们的关注, 即伤害回避对抗抑郁治疗的影响。对其神经网络及其生物基础的研究将有助于深入理解伤害回避, 并为心理、精神和神经科学工作者在临床实践中进行抗抑郁治疗提供理论支持。目前伤害回避在国内的研究还相对较少, 文章将概述伤害回避的

脑机制及其生物基础, 然后在此基础上对未来的研究进行展望。

1 伤害回避的脑机制

伤害回避包括四种亚型: 对预期的担心、对不确定情境的害怕、对陌生人的羞怯感以及易疲劳性。脑成像的相关研究表明: 额顶叶-前扣带皮层组成的神经网络负责管理个体对陌生人的羞怯感以及自身的疲劳性; 皮层-杏仁核的连接中断会影响个体对预期的担心; 而白质通道的结构完整性可以引起高伤害回避者对不确定情境的害怕。

1.1 额顶叶-前扣带皮层组成的神经网络

额叶 (frontal lobe) 包括额上回 (superior frontal gyrus)、背外侧前额叶皮层 (dlPFC)、腹内侧前额叶皮层 (vlPFC) 等; 其后的顶叶包括顶上小叶 (superior parietal lobule) 等; 而前扣带皮层 (ACC) 是位于扣带回的大脑皮层, 主要包括上前扣带皮层 (pgACC)、亚属前扣带皮层 (sgACC) 等, 上述脑区共同构成了伤害回避神经网络的关键部分。

Kim 等人 (2010a) 以韩国健康被试为研究对象采用功能性磁共振成像 (fMRI) 探究了伤害回避与皮质厚度的关系, 结果发现伤害回避与右额上回以及顶叶皮层的皮质厚度有关。这可能是由于上

收稿日期: 2012-07-20

通讯作者: 陈旭, E-mail: chenxu@swu.edu.cn

述区域共同负责对恐惧反应的调控,并改变个体对不确定恐惧(fear of uncertainty)的控制水平,从而影响伤害回避(Kim et al., 2010a)。除了右额上回以及顶叶皮层, fMRI 的研究结果还发现腹内侧前额叶皮层-边缘系统回路也与伤害回避有关(Matthews, Simmons, Lane, & Paulus, 2004),在该回路中,前扣带皮层负责控制杏仁核以及情感加工,从而影响个体对陌生人的羞怯感,因此 ACC 的功能和结构特征会影响伤害回避(Kim et al., 2009a; Yang et al., 2009)。

最近的研究发现,涉及额-顶叶、扣带回皮层以及前岛叶皮层(anterior insular cortex)的神经网络与伤害回避有关。Tuominen 等人(2012)使用正电子发射计算机断层扫描(PET)和卡芬太尼(carfentanil, 一种 μ 阿片受体的兴奋剂)测量了 22 名被试(10 名高伤害回避、12 名低伤害回避)的脑 μ 阿片受体(μ -opioid receptor), 结果发现高伤害回避分数与前扣带回皮层、背外侧前额叶皮层、腹内侧前额叶皮层以及前岛叶皮层的高 μ 阿片受体可用性(μ -opioid receptor availability, μ 阿片受体可用性是指 μ 阿片被激活的通路)有关。以往的研究表明,个体应对伤害回避的加工过程主要包括以下阶段:(1)识别评估阶段,即背外侧前额叶皮层和背侧扣带回皮层负责对情绪刺激进行识别以及对威胁的有意识评估(Mechias, Etkin, & Kalisch, 2010);(2)反应阶段:上前扣带皮层、亚属前扣带皮层和腹内侧前额叶皮层会影响杏仁核对威胁和害怕刺激的反应(Urry et al., 2006);(3)在控制阶段中,背外侧前额叶皮层的激活可以影响害怕情绪的有意控制,且由前岛叶皮层负责监控内感受器的感知,比如心跳和内脏感觉(Tuominen et al., 2012)。额-顶叶、扣带回皮层以及前岛叶皮层等脑区在应对伤害回避的过程中发挥了重要作用,这些脑区组成的神经网络会影响伤害回避的两种亚型,即对陌生人的羞怯感以及易疲劳性(Tuominen et al., 2012)。因此,在这一神经网络中,所有脑区在各阶段有机的协作,共同影响伤害回避。

1.2 皮层-杏仁核的连接

杏仁核(amygdala)附着在海马的末端,呈杏仁状,是边缘系统的一部分。它是产生、识别、调节情绪以及控制学习和记忆的脑部组织,其由三个亚区组成:基底外侧区(laterobasal amygdala subregion)、中央内侧区(centromedial subregion)

和浅表区(superficial subregion),这三个亚区和皮层相关区域的连接会影响个体的伤害回避。

Iidaka 等人(2006)运用磁共振成像(MRI)研究了 46 名健康被试,结果发现女性被试的杏仁核体积与伤害回避分数成正相关,而男性被试不存在这一现象。相关动物实验发现,慢性压力会引起大脑结构的改变,即基底外侧区树突的伸长以及脊柱密度的增加,而人类实验表明杏仁核主要包括以下认知加工:生物性刺激反应、条件性恐惧学习、情绪性记忆加工;与动物实验一致,高社会心理压力会增大杏仁核体积,因此高伤害回避被试的杏仁核体积较大(Iidaka et al., 2006)。之后的研究者通过“婴儿面孔范式(paradigm with baby faces)”来研究杏仁核与伤害回避的关系,结果发现高伤害回避女性被试在观看消极婴儿面孔时,引起了其左杏仁核的激活(Baeken et al., 2009),这一结论得到了 Baeken 等人(2010)研究结果的支持。

上述研究均表明杏仁核会影响伤害回避,但仍存在以下不足:(1)未深入研究杏仁核亚区与伤害回避的关系;(2)也未探讨杏仁核与皮层相关脑区的连接。Li, Qin, Jiang, Zhang 和 Yu (2012)的研究弥补了上述不足,他们用 fMRI 考查了杏仁核亚区与皮层区域的连接对伤害回避的影响,扫描结果发现:被试的基底外侧区、左视觉皮层之间的负激活静息功能连通性(resting-state functional connectivity, rsFC)与伤害回避分数呈正相关;中央内侧区、腹内侧前额叶之间的负激活静息功能连通性与伤害回避分数呈负相关;浅表区、顶叶以及颞叶之间的负激活静息功能连通性与伤害回避分数存在相关。根据伤害回避与杏仁核静息功能连通性之间的关系模型,杏仁核亚区与皮层区域的连接通过以下三条通道对伤害回避产生影响:(1)情绪信息的输入通道,即基底外侧区、颞叶皮层以及枕叶皮层之间的连接;(2)情绪输出控制通道:中央内侧区与顶叶皮层的连接;(3)情绪信息的输入、输出通路,即浅表区、顶叶以及颞叶的连接(Li, Qin, Jiang, Zhang, & Yu, 2012)。上述连接通道通过控制情绪信息的输入和输出,从而影响个体对预期担忧情绪的管理,最终影响伤害回避。

1.3 白质通道的结构性连接

白质(white matter)是中枢神经系统重要的组

成元素之一,它不含胞体,只有神经纤维,其内部包含各种功能不同的神经束。研究发现与伤害回避有关的白质通道主要有穹隆-海马伞白质通道(fimbria-fornix white matter pathways)、皮质-边缘系统白质通道(corticolimbic white matter pathways)以及白质腹侧相关神经束(white matter ventral associative tracts)。

穹隆(fornix)是下丘脑最粗大的传入纤维束,属于大脑半球髓质内连接两半球皮质的连合系纤维,起源于海马,因此称其为穹隆-海马伞(Saunders & Aggleton, 2007)。Kazlouski 等人(2011)的研究发现穹隆-海马伞白质通道的完整性与伤害回避有关,他们用弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)技术扫描了被试的大脑,回归分析显示双侧穹隆-海马伞的各向异性分数(fractional anisotropy, 白质完整性的参数)与伤害回避之间的回归结果显著。穹隆是边缘系统环路中最大的一部分,其与情绪管理有关,穹隆-海马伞的损伤会导致抑制行为(behavior extinction)的拮抗,减少的穹隆-海马伞会改变边缘系统(负责情绪的激活)和前额大脑皮层之间的连通性,从而导致严重的伤害回避(Kazlouski et al., 2011)。

此外,皮质-边缘系统白质通道也会影响伤害回避。Westlye, Bjornebekk, Grydeland, Fjell 和 Walhovd (2011)先让健康被试完成气质和性格量表,然后用弥散张量成像对被试进行扫描,结果发现伤害回避被试的皮质-边缘系统神经回路中的关节点呈现出高亮度状态,其杏仁核-前额通道白质、亚属前扣带皮层白质、眶额叶白质(orbitofrontal WM)也呈现出显著的双边效应,暗示这些区域的结构完整性下降。在杏仁核-前额叶神经网络中,皮质-边缘系统回路充当了中心枢纽的作用,这一枢纽的微观结构性能负责调节神经元的同步效应,且降低的回路结构完整性(decreased structural integrity)会分散与情绪管理、情感刺激再评价有关联的神经回路,因此皮质-边缘系统白质通道的完整性与伤害回避有关(Westlye, Bjornebekk, Grydeland, Fjell, & Walhovd, 2011)。

最近的研究者考查了白质腹侧相关神经束与伤害回避的关系,如 Taddei, Tettamanti, Zanoni, Cappa 和 Battaglia (2012)运用白质纤维跟踪成像(White Matter Tractography Atlas)技术将白质腹侧

相关神经束细分为以下三部分:左右下纵束(ILF)、左右额枕下束(IFOF)和左右钩形束(UF),这些神经束与社会情绪加工以及面孔识别有关(Catani & Thiebaut de Schotten, 2008; Taddei, Tettamanti, Zanoni, Cappa, & Battaglia, 2012)。在 Taddei 等人(2012)的实验过程中,研究者运用弥散张量成像、纤维跟踪成像(Tractography)以及事件相关电位(ERP)等相结合的方法,对被试的伤害回避进行了研究,基于纤维束骨架的空间统计(Tract Based Spatial Statistics, TBSS)结果显示减少的各向异性分数与伤害回避有关,这一相关主要出现在右钩形束。Taddei 等认为 UF 连接杏仁外侧核(lateral amygdala)、额叶下皮层以及前颞叶皮层(the inferofrontal and anterotemporal cortices),在机能上 UF 属于边缘系统且参与情绪加工,该白质腹侧神经束完整性的减少将导致情绪评估角色与情绪管理功能之间的不平衡,从而使得个体更倾向于谨慎、精确地评估危险,最终导致伤害回避。

综上所述,伤害回避主要涉及三个子神经网络,它们各自具有不同的功能(见图1)。其中额顶叶-前扣带皮层神经网络与皮层-杏仁核神经网络可以构成一个统一的网络,即皮层-边缘系统相关神经网络,而白质通道的结构性连接也可能与两个网络存在某种关系,有待以后进一步研究。

2 伤害回避的生物基础

伤害回避与多个脑区组成的神经网络有关,取得了丰富的成果,但对于伤害回避内部作用机制的理解不应该是单一的,还需要对其生物基础进行探讨。Cloninger 的人格生物社会模型将伤害回避与人类的神经递质系统联系起来,为研究者探讨伤害回避形成的生物学基础提供了理论根基。伤害回避作为一种典型的气质类型,其本性则是源于天生的生物基础,且受到遗传因素的影响。因此,其生物基础的研究主要集中在神经递质基因多态性方面,而基因多态性又主要包括单一基因多态性和基因多态间的交互作用。

2.1 单一基因多态性与伤害回避

5-羟色胺相关受体基因多态性、儿茶酚转甲酶基因多态性以及其它一些基因多态性(CYP2C19 多态性、EFHC₂ 多态性、MDGA2 多态性、ESR1 多态性和FKBPS 多态性)能够以独立的形式对伤害回避产生影响,而此外的基因多态性

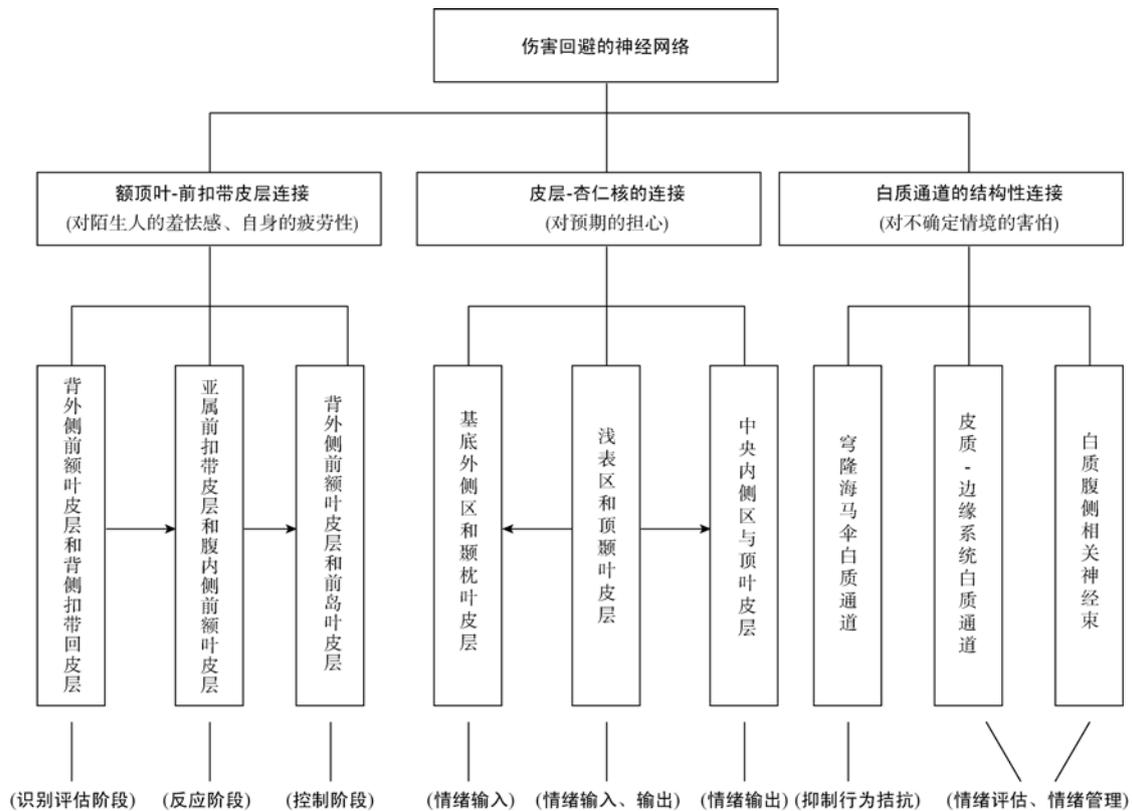


图 1 伤害回避的神经网络及其功能图

则主要以两种基因交互作用的方式影响伤害回避。因此在论述单一基因多态性对伤害回避影响时,主要论述了 5-羟色胺相关受体基因多态性和儿茶酚转甲酶基因多态性以及其他一些相关基因多态性。

2.1.1 5-羟色胺相关受体基因多态性

5-羟色胺(5-hydroxytryptamine,5-HT)又名血清素,广泛存在于哺乳动物组织中,在大脑皮层和神经突触内含量很高。它是一种抑制性神经递质,其受体主要分为 5-HT₁、5-HT₂、5-HT₃、5-HT₄、5-HT₅、5-HT₆和 5-HT₇七种亚型,其中 5-HT₁受体又可分为 5-HT_{1A}、5-HT_{1B}等受体亚型,研究发现 5-HT₁、5-HT₂和 5-HT₃三种受体的基因多态性会对伤害回避产生影响(Kim et al., 2009b; Nichols & Nichols, 2008)。

随着基因影像学的发展,研究者可以调查 5-羟色胺神经递质的功能及其受体的变异对伤害回避的影响。有研究发现 5-HT_{1A}的变体有 C (1019)G

(rs6295)、Ile28Val (rs1799921)、Arg219Leu (rs1800044)和 Gly22Ser (rs1799920),其中 C (1019)G 等位基因功能变化将引起 5-HT_{1A}受体表达上调。此外 5-HT_{2A}也会发生变异,其变体有 T102C、C516T、Thr25Asn、His45zTyrt 和 Ala447Va,其中 T102C 位于 13 号染色体,与胞嘧啶的复位有关,这一复位也与基因表达有关。上述两种受体变异可能导致颞叶内侧区域、额叶和扣带回等脑区的功能变化 (Drago, Ronchi, & Serretti, 2008; Kaye, Bailer, Frank, Wagner, & Henry, 2005)。之后, Yang 等人(2009)的研究发现前扣带回皮层与伤害回避有关,功能成像的研究进一步表明,前扣带回与情绪加工,尤其是悲伤情绪有关,因此该区域的功能变化会使个体产生焦虑和害怕情绪,从而使个体形成一种被动回避惩罚的倾向。此外也有研究表明颞叶内侧区域与焦虑和害怕有关,暗示其也对伤害回避有影响(White, Young, Morris, & Lawford, 2011)。综上所述,5-羟色胺受体基因多

态性通过影响前扣带回等脑区的方式来间接影响伤害回避。

除了 5-HT₁ 和 5-HT₂ 受体的变异, 5-HT₃ 受体的变异也会影响伤害回避(Joo et al., 2007)。有研究表明 5-HT₃ 受体的变异是情感疾病的一种候选基因, 该受体基因还拥有一个名为“C178T”的等位基因, 该等位基因能够增强 5-HT₃ 的受体表达。当携带有这种等位基因的个体在应对威胁刺激时, 其杏仁核的激活程度有所下降(Holmes, 2008)。而杏仁核与内外部情绪效价的分配以及限制性情绪学习有关, 同时其在焦虑、害怕等情绪的诱发过程中发挥了关键性的作用。而在行为方面, 杏仁核使个体表现出一种适应性行为, 这一行为是由个体以前的负性经验引起的。综上所述, 杏仁核功能的变化会影响与焦虑密切相关的伤害回避, 因此 5-HT₃ 受体变异可以影响杏仁核等脑区, 进而影响伤害回避(Bailer & Kaye, 2011)。

上述研究表明, 5-HT₁、5-HT₂、5-HT₃ 三种受体的变异会影响伤害回避。但是当前的研究很少探讨其他四种受体与伤害回避的关系, 就其原因可能与 5-羟色胺受体的分类有关, 早期的分类将 5-羟色胺受体分为 5-HT₁、5-HT₂、5-HT₃ 三种, 新近的分类才是七种。因此, 在以后的研究中应该探讨 5-HT₄ 等其他几种 5-羟色胺受体多态性与伤害回避的关系。

2.1.2 儿茶酚转甲酶基因多态性

儿茶酚转甲酶(Catechol-O-methyltransferase, COMT)是一种与一元胺代谢有关的酶, 广泛存在于人体中。生物学的研究发现 COMT 在 22q11.1-q11.2 染色体上被编码, 其内存在一个单核苷酸, 该单核苷酸的碱基发生置换, 并形成一甲硫氨酸(Met)到缬氨酸(Val)的突变, 这两种等位基因构成了 COMT 的三种基因类型: Met / Met、Val / Val 和 Met / Val, 这三种基因型与伤害回避的关系较为密切, 因此是多数学者研究的重点(Kolassa, Kolassa, Ertl, Papassotiropoulos, & De Quervain, 2010)。

COMT 基因多态性是怎样影响伤害回避的? “基因多态性—脑功能变化—行为变化”的模型可以对其很好解释。Kim 等人(2006a)以韩国人为被试研究了 COMT 基因多态性与伤害回避的关系, 结果发现韩国女性的 COMT 基因型和伤害回避呈显著相关, 事后比较显示, Met/Met 携带者的伤

害回避分数最低, 其次是 Val/Met 携带者, 最高是 Val/Val 携带者, 这一结果暗示 Val/Val 基因型与女性的高伤害回避有关。与之相反, 韩国男性的三种 COMT 基因型与伤害回避却没有关系。Kim 等人认为可能是雌性激素抑制 COMT 基因的转录, 从而使得女性比男性有更低的 COMT 活动水平, 因此只有女性的 COMT 基因型和伤害回避有关。

与上述研究恰好相反, 后来的研究却发现高伤害回避与 Met/Met 基因型有关。Hashimoto 等人(2007)以日本人为被试, 调查了 COMT 基因多态性与伤害回避的关系, 结果发现 Met/Met 携带者的伤害回避分数最高, 而 Val/Val 携带者分数最低(Hashimoto et al., 2007)。他们认为 Met/Met 型 COMT 蛋白比 Val/Val 型 COMT 蛋白有更低的儿茶酚代谢活动, 使得前额叶皮层的多巴胺能处于较高水平, 而这种较高的多巴胺能传递使个体处于焦虑状态之中, 进而诱发伤害回避。因此 Met/Met 基因型对伤害回避有影响(Kim, et al., 2011)。

上述研究出现分歧的原因主要有以下两个方面, 首先, 被试的性别比例不同。在 Kim 等人(2006a)的研究中, 男女被试的人数几乎一致, 其中男性 138, 女性 148。与之不同的是, Hashimoto 等人(2007)的研究中, 男女差异却十分显著, 其中男性 47, 女性 92, 这一性别差异有可能是上述分歧的原因之一。其次, 伤害回避的评价工具存在差异。Kim 等人使用的是韩国版本的气质性格量表, 而 Hashimoto 等人使用的则是日本版本的气质性格量表。这两种版本的性格气质量表在进行修订时使用的是本国被试, 由于量表的差异, 会影响对伤害回避的评定, 这有可能是上述差异的另一原因。

综上所述, 在 Kim 等人(2006a)的研究中, 只调查了十二个携带有 Met 等位基因的被试, 所以其得到的结论有待进一步证实, 而 Hashimoto 等人(2007)的研究方法则较为科学合理, 故其结论比较真实。

2.1.3 其他与伤害回避有关的单一基因多态性

除 5-羟色胺相关受体基因多态性和儿茶酚转甲酶基因多态性外, 其他一些基因多态性也与伤害回避有关, 这些基因多态性并不直接影响伤害回避, 而是通过相关脑区或其他基因多态性发挥

中介作用, 间接影响伤害回避, 前者包括 EFHC₂ 基因多态性、ESR1 基因多态性和 FK506 基因多态性, 后者包括 CYP2C19 基因多态性和 MDGA2 基因多态性。因此以下将从两方面进行论述。

(1) 相关脑区发挥中介作用

EFHC₂ 基因多态性、ESR1 基因多态性和 FK506 基因多态性分别影响杏仁核、前扣带皮层和 HPA 轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis), 进而间接影响伤害回避。

EFHC₂ 是位于 X 染色体 Xp11.4 位置上的 EF-手钙结合基因(EF-hand containing gene), 该基因与 EFHC₁ (编码一个新的由 640 个氨基酸与 3 DM10 域以及 EF 手钙结合模体)一样, 可以影响神经传递 (Gu, Sander, Heils, Lenzen, & Steinlein, 2005)。Blaya 等人(2009)探究了 EFHC₂ 基因多态性与伤害回避关系, 结果发现两者存在显著相关 (Blaya et al., 2009), 他们认为 EFHC₂ 基因多态性影响个体对恐惧面孔的识别, 而恐惧面孔可以激活杏仁核, 而杏仁核与伤害回避有关, 因此杏仁核在 EFHC₂ 基因多态性与伤害回避之间发挥中介作用。

另一个与伤害回避有关的基因是雌激素受体 a, 又名 ESR1 (estrogen receptor alpha gene, ESR1), 它是一种位于细胞核内的雌激素核受体, 可以通过调节特异性靶基因的转录而发挥“基因型”调节效应, 其基因型主要包括以下三种: rs722207、rs974276 和 rs910416。Giegling 等人(2009)的研究发现 ESR1 的三种基因型均与伤害回避有关。为了进一步探究 ESR1 基因多态性与伤害回避之间的关系, Gade-Andavolu 等人(2009)研究了雌激素受体基因 TA 重复序列多态性(ESR1 TA dinucleotide repeat polymorphism), 结果发现其 S/S 变体与高伤害回避显著相关, 这主要是因为雌激素的激活与前扣带皮层有关, 即减少的雌激素的激活程度会抑制前扣带皮层的活动, 而前扣带皮层与伤害回避有关, 因此雌激素受体基因 TA 重复序列多态性会影响伤害回避。

最近, 研究者探究了 FK506 结合蛋白 5(FK506-binding proteins 5, FKBP5)与伤害回避的关系, 它是糖皮质激素受体辅助蛋白之一, 其主要参与细胞的三种不同生理过程: 钙释放通道的开放、核受体的辅助以及受体蛋白激酶的激活(Wochnik et al., 2005)。Shibuya 等(2011)研究指出 FK506 基因

多态性影响伤害回避, 他们认为 FKBP5 是糖皮质激素敏感性以及 HPA 轴反应性的重要调整者, 即相关 FKBP5 基因多态性可能联系细胞内 FKBP5 蛋白表达、触发糖皮质激素受体改变, 从而调整 HPA 轴。HPA 轴负责伤害回避等人格特质, 因此 FK506 基因多态性并不直接影响伤害回避, 而是通过调整 HPA 轴, 间接影响伤害回避。

(2) 基因多态性发挥中介作用

细胞色素氧化酶基因多态性和 MDGA2 基因多态性分别影响 5-羟色胺和儿茶酚转甲酶基因多态性, 进而影响伤害回避。细胞色素氧化酶 p450C19(CYP2C19)又称 S-美芬妥英羟化酶, 其活性在人群分布中呈明显的遗传多态性, 该多态性分为三种基因型: 纯合子快代谢型(EM)、杂合子快代谢型和杂合子慢代谢型(PM)。在日本人群中进行的研究表明 CYP2C19 多态性与伤害回避有关, 但各种基因型之间存在差异, 即纯合子快代谢基因型携带者的伤害回避分数显著低于杂合子快代谢基因型和慢代谢基因型携带者 (Yasui-Furukori et al., 2007)。Yasui - Furukori 等人认为 CYP2C19 负责调节 5-羟色胺的生物转化, 其低活性可能与大脑中 5-羟色胺的高积聚有关, 而 5-羟色胺的活性与伤害回避有关, 因此 CYP2C19 多态性会影响伤害回避。

此外, MDGA2 基因多态性也影响伤害回避, 该基因存在于人类神经系统中, 其被认为可以调节神经的转移以及神经轴索的引导, 它也是免疫球蛋白细胞黏着分子家族成员之一。Heck 等人(2011)招募了两组被试, 分别为健康被试和抑郁病人, 结果发现 MDGA2 基因多态性与伤害回避有关。以往的研究发现 MDGA2 是一种神经质的候选基因, 其基因多态性会影响神经质, 而神经质与儿茶酚转甲酶基因多态性有关(Stein, Fallin, Schork, & Gelernter, 2005), 因此 MDGA2 基因多态性会影响伤害回避 (Cloninger, 1986)。

综上所述, 单一基因多态性可以影响伤害回避, 研究它们之间的关系对于了解和预测伤害回避有重要的意义。但上述研究中的多数被试为成年人, 容易受到社会环境等因素的影响, 因此在以后的研究中可以尽量减少环境的影响, 确定基因多态性与伤害回避的关系。

2.2 基因多态间交互作用

单一基因多态性会影响伤害回避, 但这并不

能完全解释基因多态性与伤害回避的关系,其原因是存在一种“基因-基因”交互作用,这种交互作用比单一基因多态性对伤害回避的影响更为深刻。与伤害回避有关的基因多态间的交互作用主要包括以下两种:神经递质转运体或受体与神经营养因子间的交互作用、不同神经递质转运体间的交互作用,其中前者主要是指多巴胺转运体及受体多态性与 BDNF(脑源性神经营养因子)Val66Met 多态性之间的交互作用,后者主要包括 5-羟色胺转运体多态性与去甲肾上腺素转运体多态性间的交互作用和 5-羟色胺转运体多态性与多巴胺转运体多态性间的交互作用,因此以下将对上述三种基因多态间的交互作用进行论述。

2.2.1 多巴胺转运体及受体多态性与 BDNF Val66Met 多态性

多巴胺(Dopamine)是中枢神经系统的一种神经递质,其内的转运体和受体基因被用来作为人格特征的候选基因,它们和 BDNF Val66Met 多态性的交互作用会影响个体的伤害回避。

研究发现,多巴胺转运体多态性与 BDNF Val66Met 多态性间的交互作用与伤害回避有关。BDNF 基因位于 11 号染色体上,由 13 个外显子和 12 个内含子构成,BDNF 基因的一个 Val66Met 蛋核苷酸多态性可以对 BDNF 基因的蛋白表达产生影响,并调节去极化诱导的 BDNF 分泌(Montag, Reuter, Newport, Elger, & Weber, 2008)。在以德国人为被试的研究中,研究者发现 5-羟色胺转运体多态性和 BDNF Val66Me 多态性对伤害回避存在显著的交互作用。为什么这一交互作用会影响伤害回避?研究发现 BDNF 与多巴胺的结合可以诱导大脑皮层多巴胺能表型,与之相反,伴有多巴胺的刺激会导致 BDNF 的增强。如果 BDNF 表达减少,那么多巴胺能神经元就会受到影响,此外 BDNF 在中脑缘的多巴胺回路中发挥了十分重要的作用,该多巴胺回路负责管理社会挫折压力,而社会挫折压力与伤害回避有关(Frustaci, Pozzi, Gianfagna, Manzoli, & Boccia, 2008; Hünnerkopf, Strobel, Gutknecht, Brocke, & Lesch, 2007)。

最近,有研究者发展了 Hünnerkopf 等人(2007)的结论,他们认为 BDNF Val66Met 多态性不仅与多巴胺转运体多态性存在交互作用,还与多巴胺 D₂受体(DRD₂)存在交互作用,这一交互作用也与伤害回避有关(Savitz & Drevets, 2009)。在

以白种人为被试的研究中,研究者发现 BDNF Val66Met 多态性与 DRD₂多态性之间的交互作用会提高伤害回避的分数,暗示这一交互作用对伤害回避有影响(Koob, 2009; Montag et al., 2010a)。进一步的研究发现白种人被试的前扣带回(ACC)灰质容量减少,而这些白种人携带有至少一个 66Met 等位基因和一个 A1 等位基因,之后发现灰质容量减少的原因是 BDNF Val66Met 多态性与 DRD₂多态性之间的交互作用使前扣带回(ACC)产生异位显性效应,其表明基因-基因交互作用会影响前扣带回(ACC)。而前扣带回(ACC)与情绪加工,尤其是悲伤情绪有关,该区域的功能变化会使个体产生焦虑和害怕情绪,从而使其形成一种被动回避惩罚的倾向,进而影响伤害回避(Mandelli et al., 2010; Montag, Weber, Jentgens, Elger, & Reuter, 2010b)。

2.2.2 5-羟色胺转运体多态性与去甲肾上腺素转运体多态性

除神经递质与神经营养因子间的交互作用外,神经递质转运体间的交互作用也与伤害回避有关,例如 5-羟色胺转运体多态性和去甲肾上腺素转运体多态性。在以日本人为被试的研究中,研究者发现 5-羟色胺转运体多态性和去甲肾上腺素转运体多态性间的交互作用会影响伤害回避分数。为什么会出现这种“基因-基因”累加效应?该研究并未进行深入的分析(Suzuki et al., 2008)。

为了探究上述累加效应,Guiard 等人(2008)进行了大白鼠活体电生理学实验,在该实验中,先向大白鼠体内注射神经毒素(neurotoxins, 神经毒素又称神经毒,对神经组织有毒性或破坏性的内毒素,可使周围神经有髓鞘、脑和脊髓及其他组织产生脂肪性变),10 周后对其进行检查,活体电生理记录显示 5-羟色胺多态性的 SS 基因型增强了血清素神经元电信号激活的传输能力,而这种能力的增强可以调节多巴胺的传输能力。此外额叶皮层多巴胺吸收能力的降低会引起一种去甲肾上腺素转运体抑制,这种抑制可以诱发多巴胺吸收能力的抑制,进而诱发伤害回避。

2.2.3 5-羟色胺转运体多态性与多巴胺转运体多态性

5-羟色胺转运体多态性与去甲肾上腺素转运体多态性之间的相互影响为中枢神经系统神经递质间的相互作用,此外,另一种中枢神经系统不同神经递质间的交互作用(5-羟色胺转运体多态性与

多巴胺转运体多态性)同样对伤害回避有影响。在以韩国人为被试的研究中,研究者发现5-羟色胺转运体和多巴胺转运体基因多态性对伤害回避存在显著的交互作用。上述研究虽然取得了一些成果,但也有不足之处,即未能指出这一影响的具体过程(Kim, Kim, Lee, Kim, & Kim, 2006b)。为了弥补上述研究的不足,后来的研究明确了其具体过程,即基因的交互作用引起大脑纹状体的变化,进而引起联想和认知的改变,这些改变会影响个体对未来结局的思考,以及对不确定情景的判断(Leroy et al., 2007; Nowak et al., 2007)。

上述研究表明,基因间的交互作用会影响伤害回避,明晰这些“基因-基因”交互作用将更有利于解释伤害回避的成因,但这一交互作用不局限于两种基因多态间的交互作用,也有可能存在三种及以上的基因多态性,对于三种及以上的基因多态性的研究还相对较少,这是今后研究的方向。

3 总结与展望

伤害回避的脑机制及其生物基础是其内部机制的两个方面,对它们的研究可以更全面地理解伤害回避。其脑机制主要包括:额顶叶-前扣带皮层组成的神经网络、皮层-杏仁核的连接以及白质通道的结构性连接,这三个神经网络分别与羞怯感-易疲劳性、预期担心和不确定情境中的害怕情绪有关;其生物基础主要包括:5-羟色胺相关受体基因多态性、儿茶酚转甲酶基因多态性等单一基因多态性和基因多态间交互作用。但该领域的研究仍有不足之处,需要进一步完善,未来研究可以从以下几个方面展开。

3.1 深化伤害回避脑机制与生物基础的联合机制研究

伤害回避的脑机制及其生物基础虽然从不同的侧面揭示了伤害回避的内部机制,但这两方面并非完全孤立。近年来,随着基因影像学的不断发展,“基因-脑-行为”模型正在逐渐被应用到心理现象的研究之中,即基因引起大脑相关脑区的功能变化,而这些变化改变个体的认知、情绪、情感和意志力等(Gatt et al., 2010),在这一模型中,尤其强调脑与生物遗传基因之间的相互影响及动态作用。因此,在以后的研究中,应该结合各个领域的研究方法和技术,即把遗传学、电生理学、

生物化学、脑成像技术和解剖学等相结合,从而构建伤害回避的一个动态模型,即“基因-脑-伤害回避”,这样更有利于理解伤害回避的内部机制。

3.2 注重伤害回避四种亚型相关神经网络之间的连接

Tuominen 等人(2012)将伤害回避分成四种亚型:对预期的担心、对不确定情境的害怕、对陌生人的羞怯感以及易疲劳性,这四种亚型分别对应不同的神经网络。但上述四种亚型及其神经网络并非完全孤立,比如,额顶叶-前扣带皮层神经网络与皮层-杏仁核神经网络可以通过相关皮层组织将它们连接成为一个更庞大的网络(皮层-边缘系统相关神经网络),而这一庞大的神经网络有可能涉及更多的伤害回避亚型(Mertol & Alkin, 2012; Tuominen, et al., 2012)。对于伤害回避神经网络的发展,将有助于进一步完善伤害回避的神经网络以及深入了解伤害回避的内部机制。因此,在以后的研究中,应重点研究各亚型相关神经网络之间的关系,以及构建一个更大的神经网络,该网络可能与伤害回避的四种亚型均存在关系。

3.3 加强研究三种及以上基因多态间的交互作用

在研究基因多态性与伤害回避的关系时,最初的学者只研究某种单一基因多态性对伤害回避的影响,其后则将研究重点转向两种基因多态间交互作用对伤害回避的影响(Gade-Andavolu et al., 2009)。其实基因多态性影响伤害回避的过程十分复杂,仅仅局限于研究单一基因多态性或两种基因多态性间交互作用将不利于明晰伤害回避的基因机制。三种及以上基因多态间交互作用的研究,可以使研究者发现更多基因多态性与伤害回避有关,以及这些基因多态间的相互作用是如何发生变化并影响伤害回避,因此在以后的研究中应该重视三种及以上基因多态间的交互作用。有学者研究了5-HTTLPR, BDNF 和 GABRA6 三种基因多态间的交互作用对伤害回避的影响,他们分别考察了5-HTTLPR 多态性和BDNF Val66Met 多态性之间的交互作用,5-HTTLPR 多态性和GABRA6 多态性之间的交互作用以及BDNFVal66Met 多态性和GABRA6 多态性之间的交互作用(Arias et al., 2011)。Arias 等人在研究三种基因交互作用时,把三种基因转化为两种基因间的交互作用来研究,这符合伤害回避的基因

模型,这是多种基因交互作用研究的科学依据与初步研究方法。因此今后应该研究三种及以上基因多态间的交互作用。

3.4 考察其他因素对基因效应的调节作用

以往在研究基因多态性对伤害回避的影响时,多数研究重点考察了基因多态性与伤害回避的关系,较少考察其他因素对基因效应产生的调节作用。其实这些因素强烈地影响基因效应并最终影响伤害回避,如果不对这些因素进行分析,就无法了解基因多态性是怎样影响伤害回避的。

一些研究表明确实有一些因素对基因效应有影响。首先,性别对基因效应具有调节作用。Kim 等人(2006b)的研究发现,韩国女性被试的 COMT 基因型与伤害回避分数呈显著的正相关,而男性被试的 COMT 基因型与伤害回避分数没有关系。上述研究表明性别这一因素对基因效应有调节作用,那么为什么会存在性别的调节作用呢?以往的研究并未回答(Calati et al., 2011)。其次,环境也对基因效应产生调节作用。有研究者发现成长于不幸家庭环境中的个体通常携带有 5-HTTLPR 的 LL 基因型,这暗示环境的不幸会影响个体的基因效应,并最终影响伤害回避(Risch et al., 2009)。最后,负性生活压力也具有调节作用,携带有 BDNFVal66Met 的 Val/Val 基因型的被试在面对负性生活压力时表现出较高的伤害回避(Kim et al., 2010b)。但上述研究并未明确分析性别、环境以及负性生活压力等因素是如何对基因效应进行调节的,也未探讨它们与基因、伤害回避之间的内在关系,这有待以后研究的深入分析。

3.5 探讨 5-HT₄ 等其他几种 5-羟色胺受体多态性与伤害回避的关系

5-羟色胺受体主要分为 5-HT₁、5-HT₂、5-HT₃、5-HT₄、5-HT₅、5-HT₆ 和 5-HT₇ 七种亚型(Nichols & Nichols, 2008)。而在研究 5-羟色胺受体对伤害回避的影响时,当前的研究只调查了 5-HT₁、5-HT₂ 和 5-HT₃ 三种受体与伤害回避的关系,其他四种受体很少研究。5-HT₄ 等其他四种受体是 5-羟色胺的重要组成部分,对其研究可以更全面地明晰 5-羟色胺受体基因多态性与伤害回避的关系。因此,在以后的研究中应该探讨 5-HT₄ 等其他几种 5-羟色胺受体多态性与伤害回避的关系,以及这几种受体多态性是如何影响伤害回避的。

3.6 深入分析伤害回避机制在抗抑郁治疗中的作用

伤害回避是一种与抑郁症有关的人格特质,最近其与抗抑郁治疗之间的关系受到研究者的重视(Furumura et al., 2012)。Quilty, Godfrey, Kennedy 和 Bagby (2010)认为抑郁、伤害回避以及血清素激活的机能(serotonergic functioning)三者之间的关系可以很好地解释伤害回避在抗抑郁治疗中发挥的调节作用,即伤害回避的改变可能会调节含血清素的抗抑郁药物对抑郁症状的影响。此外 Mandelli 等人(2012)认为伤害回避等人格特质与抑郁症状的缓慢恢复有关,暗示其影响抗抑郁治疗。随着伤害回避脑机制及其生物基础的逐渐明晰,将有助于进一步探讨伤害回避在抑郁治疗中发挥的作用以及推动抑郁康复工作的开展。在今后的研究中,可以结合伤害回避脑机制及其生物基础的研究成果,分析伤害回避相关神经网络与抑郁相关神经网络共有的病理机制,探讨伤害回避对抑郁相关神经递质的调节作用(Kampman & Poutanen, 2011),通过神经和生物技术对伤害回避进行干预,从而影响抑郁症的治疗。

参考文献

- Arias, B., Aguilera, M., Moya, J., Sáiz, P., Villa, H., Ibáñez, M., ... Fañanás, L. (2011). The role of genetic variability in the SLC6A4, BDNF and GABRA6 genes in anxiety-related traits. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 125, 194-202.
- Baeken, C., De Raedt, R., Ramsey, N., Van Schuerbeek, P., Hermes, D., Bossuyt, A., ... Luypaert, R. (2009). Amygdala responses to positively and negatively valenced baby faces in healthy female volunteers: Influences of individual differences in harm avoidance. *Brain Research*, 1296, 94-103.
- Baeken, C., Van Schuerbeek, P., De Raedt, R., Bossuyt, A., Vanderhasselt, M. A., De Mey, J., ... Luypaert, R. (2010). Passively viewing negatively valenced baby faces attenuates left amygdala activity in healthy females scoring high on 'Harm Avoidance'. *Neuroscience Letters*, 478, 97-101.
- Bailer, U. F., & Kaye, W. H. (2011). Serotonin: Imaging findings in eating disorders. *Behavioral Neurobiology of Eating Disorders*, 6, 59-79.
- Blaya, C., Moorjani, P., Salum, G. A., Gonçalves, L., Weiss, L. A., Leistner-Segal, S., ... Smoller, J. W. (2009). Preliminary evidence of association between EFHC2, a gene implicated in fear recognition, and harm avoidance.

- Neuroscience Letters*, 452, 84–86.
- Calati, R., Porcelli, S., Giegling, I., Hartmann, A. M., Möller, H. J., De Ronchi, D., ... Rujescu, D. (2011). Catechol-o-methyltransferase gene modulation on suicidal behavior and personality traits: Review, meta-analysis and association study. *Journal of Psychiatric Research*, 45, 309–321.
- Catani, M., & Thiebaut de Schotten, M. (2008). A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex*, 44, 1105–1132.
- Cloninger, C. R. (1986). A unified biosocial theory of personality and its role in the development of anxiety states. *Psychiatric Developments*, 4, 167–226.
- Cloninger, C. R., Svrakic, D. M., & Przybeck, T. R. (1993). A psychobiological model of temperament and character. *Archives of General Psychiatry*, 50, 975.
- Drago, A., Ronchi, D. D., & Serretti, A. (2008). 5-HT1A gene variants and psychiatric disorders: A review of current literature and selection of SNPs for future studies. *International Journal of Neuro-Psychopharmacology*, 11, 701–722.
- Frustaci, A., Pozzi, G., Gianfagna, F., Manzoli, L., & Boccia, S. (2008). Meta-analysis of the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) Val66Met polymorphism in anxiety disorders and anxiety-related personality traits. *Neuropsychobiology*, 58, 163–170.
- Furumura, K., Koide, T., Okada, T., Murase, S., Aleksic, B., Hayakawa, N., ... Mazza, M. (2012). Prospective study on the association between harm avoidance and postpartum depressive state in a maternal cohort of Japanese women. *PLoS one*, 7, e34725.
- Gade-Andavolu, R., MacMurray, J., Comings, D. E., Calati, R., Chiesa, A., & Serretti, A. (2009). Association between the estrogen receptor TA polymorphism and Harm avoidance. *Neuroscience Letters*, 467, 155–158.
- Gatt, J. M., Williams, L. M., Schofield, P. R., Dobson-Stone, C., Paul, R. H., Grieve, S. M., ... Nemeroff, C. B. (2010). Impact of the HTR3A gene with early life trauma on emotional brain networks and depressed mood. *Depression and Anxiety*, 27, 752–759.
- Giegling, I., Chiesa, A., Calati, R., Hartmann, A. M., Möller, H. J., De Ronchi, D., ... Alessandro, S. (2009). Do the estrogen receptors 1 gene variants influence the temperament and character inventory scores in suicidal attempters and healthy subjects? *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 150, 434–438.
- Guiard, B. P., El Mansari, M., Merali, Z., & Blier, P. (2008). Functional interactions between dopamine, serotonin and norepinephrine neurons: An in-vivo electrophysiological study in rats with monoaminergic lesions. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 11, 625–639.
- Gu, W. L., Sander, T., Heils, A., Lenzen, K. P., & Steinlein, O. K. (2005). A new EF-hand containing gene *EFHC2* on Xp11.4: Tentative evidence for association with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Research*, 66, 91–98.
- Hashimoto, R., Noguchi, H., Hori, H., Ohi, K., Yasuda, Y., Takeda, M., & Kunugi, H. (2007). A possible association between the Val158Met polymorphism of the catechol-O-methyl transferase gene and the personality trait of harm avoidance in Japanese healthy subjects. *Neuroscience Letters*, 428, 17–20.
- Heck, A., Pfister, H., Czamara, D., Müller-Myhsok, B., Pütz, B., Lucae, S., ... Ising, M. (2011). Evidence for associations between MDGA2 polymorphisms and harm avoidance—replication and extension of a genome-wide association finding. *Psychiatric Genetics*, 21, 257.
- Holmes, A. (2008). Genetic variation in cortico-amygdala serotonin function and risk for stress-related disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 32, 1293–1314.
- Hünnerkopf, R., Strobel, A., Gutknecht, L., Brocke, B., & Lesch, K. P. (2007). Interaction between BDNF Val66Met and dopamine transporter gene variation influences anxiety-related traits. *Neuropsychopharmacology*, 32, 2552–2560.
- Iidaka, T., Matsumoto, A., Ozaki, N., Suzuki, T., Iwata, N., Yamamoto, Y., ... Sadato, N. (2006). Volume of left amygdala subregion predicted temperamental trait of harm avoidance in female young subjects. A voxel-based morphometry study. *Brain Research*, 1125, 85–93.
- Joo, Y. H., Oh, H. B., Kim, B., Jung, S. H., Chung, J. K., Hong, J. P., & Kim, C. Y. (2007). No association between 5-HTTLPR and harm avoidance in Korean college students. *Journal of Korean Medical Science*, 22, 138–141.
- Kampman, O., & Poutanen, O. (2011). Can onset and recovery in depression be predicted by temperament? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 135, 20–27.
- Kaye, W. H., Bailer, U. F., Frank, G. K., Wagner, A., & Henry, S. E. (2005). Brain imaging of serotonin after recovery from anorexia and bulimia nervosa. *Physiology & Behavior*, 86, 15–17.
- Kazlouski, D., Rollin, M. D. H., Tregellas, J., Shott, M. E., Jappe, L. M., Hagman, J. O., ... Frank, G. K. W. (2011). Altered fimbria-fornix white matter integrity in anorexia nervosa predicts harm avoidance. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 192, 109–116.
- Kim, D. J., Lyoo, Y. W., Park, Y. J., Ahn, T. J., Choi, B. J., Shin, E. K., & Kim, T. S. (2010a). The Relationship between Harm Avoidance Temperament and Right Frontal

- and Left Parietal Lobes in Young Adults: A Cortical Thickness Analysis. *Korean Journal of Biological Psychiatry*, 17, 203–209.
- Kim, H. J., Kim, J. E., Cho, G., Song, I. -C., Bae, S., Hong, S. J., ... Kim, T. S. (2009a). Associations between anterior cingulate cortex glutamate and γ -aminobutyric acid concentrations and the harm avoidance temperament. *Neuroscience Letters*, 464, 103–107.
- Kim, H. S., Sherman, D. K., Taylor, S. E., Sasaki, J. Y., Chu, T. Q., Ryu, C., ... Xu, J. (2009b). Culture, serotonin receptor polymorphism and locus of attention. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 5, 212–218.
- Kim, J. -H., Son, Y. -D., Kim, H. -K., Lee, S. -Y., Cho, S. -E., Kim, Y. -B., & Cho, Z. -H. (2011). Association of harm avoidance with dopamine D_{2/3} receptor availability in striatal subdivisions: A high resolution PET study. *Biological Psychology*, 87, 164–167.
- Kim, S. J., Cho, S. J., Jang, H. M., Shin, J., Park, P. W., Lee, Y. J., ... Lee, H. J. (2010b). Interaction between brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and recent negative stressor in harm avoidance. *Neuropsychobiology*, 61, 19–26.
- Kim, S. J., Kim, Y. S., Kim, S. Y., Lee, H. S., & Kim, C. -H. (2006a). An association study of catechol-*O*-methyltransferase and monoamine oxidase A polymorphisms and personality traits in Koreans. *Neuroscience Letters*, 401, 154–158.
- Kim, S. J., Kim, Y. S., Lee, H. S., Kim, S. Y., & Kim, C. H. (2006b). An interaction between the serotonin transporter promoter region and dopamine transporter polymorphisms contributes to harm avoidance and reward dependence traits in normal healthy subjects. *Journal of Neural Transmission*, 113, 877–886.
- Kolassa, I. T., Kolassa, S., Ertl, V., Papassotiropoulos, A., & De Quervain, D. J. F. (2010). The risk of posttraumatic stress disorder after trauma depends on traumatic load and the catechol-*O*-methyltransferase val¹⁵⁸met polymorphism. *Biological Psychiatry*, 67, 304–308.
- Koob, G. F. (2009). Dynamics of neuronal circuits in addiction: Reward, antireward, and emotional memory. *Pharmacopsychiatry*, 42, 32–41.
- Leroy, C., Comtat, C., Trébossen, R., Syrota, A., Martinot, J. L., & Ribeiro, M. J. (2007). Assessment of 11C-PE2I binding to the neuronal dopamine transporter in humans with the high-spatial-resolution PET scanner HRRT. *Journal of Nuclear Medicine*, 48, 538–546.
- Li, Y., Qin, W., Jiang, T., Zhang, Y., & Yu, C. (2012). Sex-dependent correlations between the personality dimension of harm avoidance and the resting-state functional connectivity of amygdala subregions. *PloS one*, 7, e35925.
- Mandelli, L., Mazza, M., Martinotti, G., Tavian, D., Colombo, E., Missaglia, S., ... Serretti, A. (2010). Further evidence supporting the influence of brain-derived neurotrophic factor on the outcome of bipolar depression: Independent effect of brain-derived neurotrophic factor and harm avoidance. *Journal of Psychopharmacology*, 24, 1747–1754.
- Matthews, S. C., Simmons, A. N., Lane, S. D., & Paulus, M. P. (2004). Selective activation of the nucleus accumbens during risk-taking decision making. *NeuroReport*, 15, 2123.
- Mechias, M. L., Etkin, A., & Kalisch, R. (2010). A meta-analysis of instructed fear studies: Implications for conscious appraisal of threat. *Neuroimage*, 49, 1760–1768.
- Mertol, S., & Alkin, T. (2012). Temperament and character dimensions of patients with adult separation anxiety disorder. *Journal of Affective Disorders*, 139, 199–203.
- Montag, C., Markett, S., Basten, U., Stelzel, C., Fiebach, C., Canli, T., & Reuter, M. (2010a). Epistasis of the DRD2/ANKK1 Taq Ia and the BDNF Val66Met polymorphism impacts novelty seeking and harm avoidance. *Neuropsychopharmacology*, 35, 1860–1867.
- Montag, C., Reuter, M., Newport, B., Elger, C., & Weber, B. (2008). The BDNF Val66Met polymorphism affects amygdala activity in response to emotional stimuli: Evidence from a genetic imaging study. *Neuroimage*, 42, 1554–1559.
- Montag, C., Weber, B., Jentgens, E., Elger, C., & Reuter, M. (2010b). An epistasis effect of functional variants on the BDNF and DRD2 genes modulates gray matter volume of the anterior cingulate cortex in healthy humans. *Neuropsychologia*, 48, 1016–1021.
- Nichols, D. E., & Nichols, C. D. (2008). Serotonin receptors. *Chemical Reviews*, 108, 1614–1641.
- Nowak, P., Bortel, A., Dabrowska, J., Oswiecimska, J., Drosik, M., Kwiecinski, A., ... Brus, R. (2007). Amphetamine and mCPP effects on dopamine and serotonin striatal *in vivo* microdialysates in an animal model of hyperactivity. *Neurotoxicity Research*, 11, 131–144.
- Quilty, L. C., Godfrey, K. M., Kennedy, S. H., & Bagby, R. M. (2010). Harm avoidance as a mediator of treatment response to antidepressant treatment of patients with major depression. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 79, 116–122.
- Risch, N., Herrell, R., Lehner, T., Liang, K. Y., Eaves, L., Hoh, J., ... Merikangas, K. R. (2009). Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: A meta-analysis. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 301, 2462–2471.
- Saunders, R. C., & Aggleton, J. P. (2007). Origin and topography of fibers contributing to the fornix in macaque monkeys. *Hippocampus*, 17, 396–411.
- Savitz, J. B., & Drevets, W. C. (2009). Imaging phenotypes

- of major depressive disorder: Genetic correlates. *Neuroscience*, 164, 300–330.
- Shibuya, N., Suzuki, A., Sadahiro, R., Kamata, M., Matsumoto, Y., Goto, K., ... Otani K. (2011). P02-219-A functional polymorphism of FK506-binding protein 51 (FKBP5) gene affects personality traits of harm avoidance and cooperativeness in healthy subjects. *European Psychiatry*, 26, 815–815.
- Stein, M. B., Fallin, M. D., Schork, N. J., & Gelernter, J. (2005). COMT polymorphisms and anxiety-related personality traits. *Neuropsychopharmacology*, 30, 2092–2102.
- Suzuki, A., Matsumoto, Y., Oshino, S., Kamata, M., Goto, K., & Otani, K. (2008). Combination of the serotonin transporter and norepinephrine transporter gene promoter polymorphisms might influence harm avoidance and novelty seeking in healthy females. *Neuroscience Letters*, 439, 52–55.
- Taddei, M., Tettamanti, M., Zanoni, A., Cappa, S., & Battaglia, M. (2012). Brain white matter organisation in adolescence is related to childhood cerebral responses to facial expressions and harm avoidance. *Neuroimage*, 61, 1394–1401.
- Tuominen, L., Salo, J., Hirvonen, J., Nägren, K., Laine, P., Melartin, T., ... Jarmo, H. (2012). Temperament trait harm avoidance associates with μ -opioid receptor availability in frontal cortex: A PET study using [11 C] carfentanil. *Neuroimage*, 61, 670–676.
- Urry, H. L., Van Reekum, C. M., Johnstone, T., Kalin, N. H., Thurow, M. E., Schaefer, H. S., ... Davidson, R. J. (2006). Amygdala and ventromedial prefrontal cortex are inversely coupled during regulation of negative affect and predict the diurnal pattern of cortisol secretion among older adults. *The Journal of Neuroscience*, 26, 4415–4425.
- Westlye, L. T., Bjernebekk, A., Grydeland, H., Fjell, A. M., & Walhovd, K. B. (2011). Linking an anxiety-related personality trait to brain white matter microstructure: Diffusion tensor imaging and harm avoidance. *Archives of General Psychiatry*, 68, 369–377.
- White, M. J., Young, R. M. D., Morris, C. P., & Lawford, B. R. (2011). Cigarette smoking in young adults: The influence of the HTR2A T102C polymorphism and punishment sensitivity. *Drug and Alcohol Dependence*, 114, 140–146.
- Wohnik, G. M., Rüegg, J., Abel, G. A., Schmidt, U., Holsboer, F., & Rein, T. (2005). FK506-binding proteins 51 and 52 differentially regulate dynein interaction and nuclear translocation of the glucocorticoid receptor in mammalian cells. *Journal of Biological Chemistry*, 280, 4609–4616.
- Yang, T. T., Simmons, A. N., Matthews, S. C., Tapert, S. F., Frank, G. K., Bischoff-Grethe, A., ... Paulus, M. P. (2009). Adolescent subgenual anterior cingulate activity is related to harm avoidance. *NeuroReport*, 20, 19–23.
- Yasui-Furukori, N., Kaneda, A., Iwashima, K., Saito, M., Nakagami, T., Tsuchimine, S., & Kaneko, S. (2007). Association between cytochrome P450 (CYP) 2C19 polymorphisms and harm avoidance in Japanese. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 144, 724–727.

Neural Mechanism and Neurobiological Basis of Harm Avoidance

RAN Guangming; ZHANG Qi ; ZHAO Le; MA Jianling; CHEN Xu; PAN Yangu; MA Jing

(Faculty of Psychology, Southwest University; Research Center of Mental Health Education, Southwest University;

Key laboratory of Cognition and Personality (SWU), Ministry of Education, Chongqing 400715, China)

Abstract: Harm avoidance is a type of trait anxiety which is defined as a tendency to respond intensely to aversive stimuli signals and to learn to passively avoid punishment. The tendency is associated with ruminating about future outcomes and being careful in uncertain situations as well as facing a higher risk for affective disorders. The neural network involving in harm avoidance includes the network including the frontal lobe, the parietal lobe and the anterior cingulate cortex; the junction between cortex and amygdala and the structural connectivity in white matter pathways. Not only one polymorphism but also the interaction of different polymorphisms can have influence on the harm avoidance. The future research should focus on the association of neural mechanism with neurobiological basis of harm avoidance and the interaction of multiple polymorphisms, inspect the moderating effect of other factors and the relation among the subscale of harm avoidance as well as research other receptor subtypes of serotonin and rehabilitation work of it.

Key words: harm avoidance; neural network; neuroimaging technologies; neurobiological basis; antidepressant treatment