

MAOA-uVNTR 多态性与秦巴山区 NSMR 及个体认知能力的研究

周少荷¹, 石张燕¹, 李军林¹, 左璇¹, 郑子健², 李静², 黄绍平³, 张富昌^{1,2}, 高晓彩^{1,2}, 张科进^{1*}

(¹西北大学生命科学学院人口与健康研究所, ²公共管理学院应用心理学研究所, 陕西 西安 710069; ³西安交通大学第二附属医院小儿内科, 陕西 西安 710004)

[摘要] 目的:单胺氧化酶 A(monoamine oxidase A, MAOA)基因的 5'启动区可变数重复多态(MAOA-uVNTR)可引起其活性变化,与多种人类神经精神类疾病相关。在我国汉族人群中,MAOA-uVNTR 多态性与非特异性精神发育迟滞(non-specific mental retardation, NSMR)及个体认知能力的影响尚不清楚。方法:利用分子遗传学方法对 547 例秦巴山区 NSMR 病例-对照儿童进行 MAOA-uVNTR 多态性检测,获得该位点等位基因的频率分布。结果:女性中 MAOA-uVNTR 位点的基因型频率分布具有明显差异,高活性基因型在女性患者中富集,明显高于对照组($\chi^2=3.34, P=0.06$),其发病风险是低活性组的 1.8 倍(95% CI: 0.93~3.38)。与之相应,AVONA 分析结果显示,低活性基因型女性患者的操作智商水平高于高活性基因型女性患者 6.36 分($P=0.06, 95\%CI: -1.14\sim 13.86$)。结论:MAOA-uVNTR 位点多态性与秦巴山区人群 NSMR 有关一定的相关性,其作用可能主要呈现在对个体操作智商水平的影响。另外,MAOA 基因遗传多态性的性别差异也值得深入研究。但上述结论还需要用更大样本量、更高遗传标记密度的方法进行深入研究。

[关键词] 非特异性精神发育迟滞;遗传多态;认知能力

[中图分类号] R749.93

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2015)03-385-05

doi:10.7655/NYDXBNS20150317

精神发育迟滞(mental retardation, MR)亦称弱智,是发生在人的生长发育阶段,以智力受阻和社会适应困难为主要临床表现的一组疾病,其发病率约为 2%,但是在发展相对落后的国家和地区,其发病率更高。根据患者的临床表现,又可划分为特异性精神发育迟滞(specific mental retardation, SMR)和非特异性精神发育迟滞(non-syndromic mental retardation, NSMR),前者通常伴有明显的临床体征,而后者仅表现出智力偏低和社会适应能力不足,再无其他可辨临床体征^[1-2]。正因如此,该疾病一直没有引起人们的足够重视,往往被看作为一个社会问题或教育问题,而没有当作一个人类健康问题看待^[3]。诸多研究结果提示,遗传因素是 NSMR 的一个主要致病因素,大量研究认为大约有 1/4 NSMR 患者的病来自遗传因素^[1]。

单胺氧化酶 A(monoamine oxidase A, MAOA)是催化单胺类物质氧化脱氨反应的重要酶之一。MAOA 控制和影响着多种神经递质(如去甲肾上腺素、肾上腺素、5-羟色胺和多巴胺等)的氧化脱氨和

降解过程,其活性变化与中枢神经系统的神经递质水平密切相关。MAOA 的编码基因 5'启动区 1.2 kb 处,有一个可变数重复序列(MAOA-uVNTR),其重复单位大小为 30 bp,常见重复数为 2~5 个。有研究表明 MAOA-uVNTR 的多态性可影响 MAOA 的表达及其活性^[4],这些不同重复数的等位基因可被划分为两组,即高活性组(H)和低活性组(L),其中高活性组包括 3.5R、4R 和 5R,低活性组包括 2R 和 3R,高活性组的转录效率是低活性组的 2~10 倍^[5]。诸多群体遗传学研究结果显示,MAOA-uVNTR 多态性与人类多种神经精神类疾病、异常行为、人格特征及特殊认知能力等相关^[6-10]。

1991 年 Samanns 首次在 1 个德国四世家系中发现了 MAOA 基因与 NSMR 的连锁关系,随后该基因对人类神经精神类疾病、异常行为、人格特征及认知能力的影响作用引起人们的注意。在我国,亦有研究者报道了 MAOA 基因与精神分裂症^[11]、抑郁症^[12]、异常行为^[13]等的关系。目前,未有看到利用我国汉族人群来研究 MAOA 基因的遗传变异/遗传多态现象与 NSMR 之间的关系。在本研究中,我们利用群体遗传学方法,探讨了 MAOA 基因启动子区的功能多态与秦巴山区人群 NSMR 的相关性。

[基金项目] 国家自然科学基金(31340028,31100899,31371327);陕西省大学生创新项目(201410697124)。

*通信作者(Corresponding author), E-mail: zhangkj@nwu.edu.cn

1 对象和方法

1.1 对象

所有个体均来自陕西省秦巴山区的柞水县和安康地区0~14岁的汉族儿童,共有547例,其中患者235例(男111例、女124例),正常对照312例(男166例、女146例),平均年龄为(10.1 ± 2.7)岁。参考当地MR流行病学调查资料(3.19%~3.27%)^[14-15],利用现有病例对照样本设计了随机人群样本用于认知能力水平分析,即利用计算机对个体进行随机编号,按照NSMR的患病比例从患者中随机抽样,然后再与具有认知成绩的正常儿童共同组成随机人群,其中共有315例[男170例(54%),女145例(46%)],其平均总智商分(full scale IQ,FSIQ)(91.45 ± 15.80)分,言语智商分(verbal scale IQ,VIQ)(93.66 ± 16.77)分,操作智商分(performance scale IQ,PIQ)(90.49 ± 14.25)分,智商成绩无性别差异($P > 0.05$),其Kolmogorov-Smirnov检验均符合正态分布。

所有被试均为自主参与,并获得其个人或法定监护人的知情同意书。本研究的研究方案、实验内容及执行过程均符合中国伦理道德委员会章程要求,受委员会监督。

1.2 方法

1.2.1 NSMR 诊断

由心理学专业人员用《联合瑞文量表(CRT-C2,1998)》做智力筛查,对于IQ<85的儿童用《婴儿-初中学生社会生活力量表(SLPS,1988)》进行社会适应能力评定,当儿童适应行为≤9分再用韦氏幼儿或儿童量表做智力诊断测验^[16-17]。然后,由小儿神经、精神科医生对初步诊断出的NSMR儿童做体格检查、行为检查、病史调查和必要的实验室检查,参照WHO诊断标准进行确诊。最后,根据Gong等^[18]的智力诊断结构分析,从智力量表中的11项智力分测验成绩整理出个体的3种因子智商成绩,包括总智商(FSIQ)、言语智商(VIQ)和操作智商(PIQ)。本研究不包括因非遗传因素(如中毒、产时窒息、营养不良、残疾等)所致的NSMR患者。

1.2.2 样本收集与整理

抽取外周静脉血1ml,抗凝,-70℃超低温冰箱保存。用传统的酚-氯仿法提取基因组DNA,溶于TE缓冲液,置于4℃冰箱保存待用。

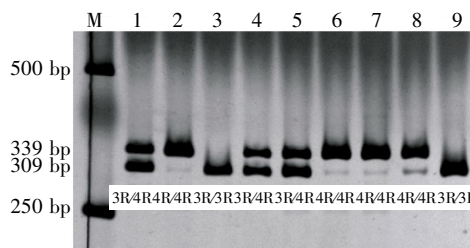
1.2.3 MAOA-uVNTR 引物设计和PCR 扩增

登录NCBI(www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/)数据库

查询并下载MAOA基因(Gene ID:4128)序列(GRCh37/hg19)。参照Sabol等^[19]检测方法,利用Primer Premier 5.0软件在MAOA基因起始密码子ATG上游约1.2kb附近的MAOA-uVNTR多态位点两端设计引物,其引物序列为:上游5'-ACAGCCTGACCGTGGAGAAG-3',下游5'-GAACGGACGCTC-CATTCGGA-3',然后由上海生工生物工程股份有限公司合成。

1.2.4 MAOA-uVNTR 检测和基因分型

扩增体系设计、PCR操作程序及基因分型操作按我们前期文献方法进行^[20]。MAOA-uVNTR位点的重复单位为30bp,本研究PCR扩增产物长度为324bp,因此其2R、3R、4R和5R等位基因的大小应该为:279、309、339和369bp。根据PCR产物PAGE电泳结果和标准DNA Marker,再结合Bio-RAD凝胶成像系统的条带分析工具确定每个被试者的基因型(图1)。根据文献报道,MAOA-uVNTR几种高频等位基因定义为高活性(H)和低活性(L),其中H组包括:3.5R和4R,L组包括2R、3R。随机抽取不同基因分型的被试者,利用Sanger测序方法确认。同时,在实验进行过程中,随机抽取10%的样品进行重复。



M:DNA 标记 DL2000;1~9:为检验样品。3R: 3个重复单位的等位基因;4R: 4个重复单位的等位基因。

图1 MAOA-uVNTR 扩增产物电泳结果和基因分型

1.3 统计学方法

利用Ward等^[21]方法检验MAOA-uVNTR复等位基因在女性人群中的分布是否符合Hardy-Weinberg平衡。用Person卡方分析比较等位基因分布的性别差异。利用基于卡方检验的GenePOP统计分析软件比较不同性别、不同人群间等位基因频率和基因型频率分布。单个等位基因及基因型的相对风险(odds ratio,OR)值将用Klitschar等^[22]编制的Microsoft Excel程序进行计算。用SPSS软件包进行均值检验和单因素方差分析(AVONA),分析MAOA-uVNTR遗传多态性对儿童智力水平的影响。G*Power软件用来估计本研究样本量的统计效力^[23], $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

在本研究的 547 个样品中,共检验到 MAOA-uVNTR 位点的 3 种已报道的等位基因,包括 2R、3R 和 4R。其中 3R 等位基因在人群中的频率最高,其次是 4R,2R 频率最低(表 1)。Hardy-Weinberg 平衡检验结果发现,在对照组人群中,3 种等位基因组成的基因型频率分布符合 HWE 规律,而在 NSMR 人群中,其基因型频率分布呈现显著偏移($P_{HWE}=0.02$)。

表 1 MAOA-uVNTR 等位基因频率在秦巴山区人群中的分布情况 [n(%)]

等位基因 ^a	男性		女性	
	NSMR (n=11)	对照 (n=166)	NSMR (n=248)	对照 (n=292)
2R	0(0.00)	0(0.00)	3(1.21)	1(0.34)
3R	65(58.56)	103(62.05)	129(52.02)	174(59.59)
4R	46(41.44)	63(37.95)	116(46.77)	117(40.07)
P 值	0.56		0.12	

a: 在进行性别差异分析时,将等位基因合并为高活性组(4R)和低活性组(2R+3R)进行比较。

表 2 中,首先根据文献报道,将已检测到的 MAOA-uVNTR 几种等位基因进行合并,划分为高活性等位基因(H)和低活性等位基因(L)。然后,用 GenePOP 软件中的 R×C 列联表比较了不同活性基因型在 NSMR 组和对照组的频率分布情况,结果显示 3 种等位基因所组成的基因型在两组人群中的分布具有明显区别($\chi^2=3.37, P=0.07$)。将 3 种等位基因合并后发现,相对于低活性基因型 LL,HH 基因型频率在患者组明显高于其在对照组的频率($\chi^2=3.43, P=0.06$),其发病风险是 LL 人群的 1.8 倍(OR=1.8, 95% CI: 0.93~3.38)。

表 2 MAOA-uVNTR 基因型在女性 NSMR 组和对照组的频率分布情况 [n(%)]

基因型	对照组(n=146)	NSMR 组(n=118)
2R/3R(LL)	1(0.68)	3(2.54)
3R/3R(LL)	56(38.36)	36(30.51)
3R/4R(LH)	61(41.78)	45(38.14)
4R/4R(HH)	28(19.18)	34(28.81)
P ^a	0.17	0.02

a: Hardy-Weinberg 平衡显著性检验所得的 P 值。

表 3 分析了秦巴山区人群中不同 MAOA-uVNTR 位点基因型对个体智力水平的影响。315 例秦巴山区随机人群中,其中 LL 组 161 例,LH 组 62 例,HH 组 92 例。ANOVA 分析结果显示,在 LL、LH 和 HH 3 组混合人群中,FSIQ、VIQ 和 PIQ 均未存在显著性差别(P 均 > 0.10)。进行性别分层后,在 145 例女性

中,低活性组(LL)女性的 PIQ 水平要明显高于高活性组(HH)平均分 6.36 个标准分(95%CI: -1.14~13.86, $P=0.06$)。

表 3 MAOA-uVNTR 基因型对女性患者的智力水平影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	FSIQ	VIQ	PIQ
LL 组(n=55)	90.29 ± 14.93	90.73 ± 15.77	91.47 ± 13.74
LH 组(n=62)	92.16 ± 15.53	95.13 ± 16.34	90.13 ± 14.12
HH 组(n=28)	87.18 ± 18.73	90.39 ± 21.08	85.11 ± 15.15
P ^a	0.39	0.29	0.15
P ^b	0.41	0.94	0.06

LL 组:低活性等位基因(2R, 3R)纯合体;HH 组:高活性等位基因(4R)纯合体;LH 组:两类等位基因杂合体。a:3 组人群智商成绩 ANOVA 显著性检验;b:LL 组和 HH 组智商成绩差异显著性检验。

G * Power 统计效力分析结果显示,本研究关联分析结果具有较为理想的统计效力(power > 90%),而对于 ANOVA 统计分析结果,MAOA 基因遗传多态性对女性患者认知水平影响分析的统计效力约为 75%(n=145)。

3 讨论

本研究结果发现 MAOA-uVNTR 位点多态性与秦巴山区人群 NSMR 有一定的相关性,具有性别差异,具有高活性 MAOA 基因型的女性患 NSMR 的风险明显增大,而这种相关性可能主要来源于 MAOA 基因对女性操作智商的影响作用。但上述结论还需要用更大样本量、更高遗传标记密度的方法进行深入研究。

MAOA 的生物学功能决定了它与 NSMR 相关。MAOA 在体内优先催化去甲肾上腺素、甲状腺素、5-羟色胺和多巴胺等神经递质脱氨,从而控制这些神经递质的降解过程。大脑中 MAOA 的异常活性水平与多种神经精神疾病相关,而且临床表现相对复杂;其中 34% 的重度抑郁症患者大脑 MAOA 水平上升^[24],另外高活性 MAOA 与自杀、睡眠障碍相关^[25];而低活性 MAOA 个体又与攻击行为、焦虑等相关^[26];而且其影响作用具有很明显的性别差异。MAOA 活性水平与人类神经精神类疾病之间的关系肯定会通过其功能多态位点 MAOA-uVNTR 的分布特征得以体现。本研究中,MAOA-uVNTR 位点在总体人群中的分布虽然没有显著性差异,但在女性中的表现并不一样,其基因型分布在女性正常人群和患者人群中呈现出明显差异($P=0.06$),高活性等位基因纯合体明显增加了个体 NSMR 的发病风险(OR=1.8, 95% CI: 0.93~3.38)。

认知能力的分析结果提示,MAOA-uVNTR 与女

性 NSMR 相关,源于 MAOA 对个体认知能力水平的影响,主要是对操作能力的影响。研究结果显示,女性的操作智商 (PIQ) 差异与 MAOA-uVNTR 位点多态相关,其中 LL 低活性女性人群的平均 PIQ 水平明显高于 HH 人群的平均 PIQ 水平,即低活性 MAOA-uVNTR 代表着较高智力水平,而在个体 FSIQ 和 VIQ 成绩未表现出相关性。Qian 等^[27]也报道了 3R 低活性基因型个体具有较高的智力成绩。认知障碍、受损或不足是 MR 患者的主要临床表现,所以 MAOA-uVNTR 功能多态性与认知能力的关系提示,在病例对照研究中所观测到的相关性可能是由于 MAOA 对个体认知能力的影响所致。

Hoekstra 等^[28]利用双生子样本追踪研究了 FSIQ、VIQ 和 PIQ 在儿童发育过程中的变化,发现 PIQ 具有较高稳定性,说明其受个体遗传因素的影响更大,在青少年人群中 PIQ 遗传度可上升至 72%^[29],而 VIQ 则更大程度上同时受制于遗传因素和环境因素。Edmonds 等^[30]的同卵双生子研究也说明 VIQ 更易受个体生活环境和后天习得的影响。其他研究也证实了神经递质代谢相关基因的遗传多态性与 PIQ 成绩的影响作用,如突触相关蛋白 (SNAP-25) 等位基因 A 可提高 PIQ 平均成绩 2.84 分 ($P=0.000\ 2, n=667$)^[31], CHRM2 基因的等位基因 T 可提高 PIQ 平均成绩 4.6 分 ($P < 0.001, n=193$)^[32]。本研究也发现了 MAOA 基因的遗传多态性与秦巴山区女性人群的平均 PIQ 成绩具有明显相关性,而在 VIQ 成绩及 FSIQ 成绩中均未表现出与 MAOA 基因多态性有明显联系。另外,近期一些有关 MAOA 基因与其他人类特殊认知能力及脑结构等方面的相关研究报道也在不同程度上肯定了 MAOA 基因在人类认知能力方面的重要作用。如高活性 MAOA-uVNTR 等位基因的男性空间认知能力相对较差^[10,33],低活性 MAOA-uVNTR 个体的脑灰质和白质体积相对较大^[33]等。可以肯定,随着对人类认知能力结构研究的不断深入,可能会有关于 MAOA 基因与人类认知能力、特殊认知能力等方面更加细致的证据出现。

当然本研究仍然存在几点不足。首先,对于群体遗传学研究来说,本研究的样本量相对较小;第二,人群层化现象依然是我们需要考虑的重要影响因素,虽然我们选择了婚配圈相对较小,基因流动较弱的秦巴山区人群作为研究对象,但人群层化现象以及个体间的复杂遗传背景对研究结果的影响仍然存在;第三,由于无法获得或准确测量到中度、重度和极重度患者的认知能力,因此 MAOA 基因与认知

能力的分析结论具有一定的局限性;另外,本研究只比较了组间总智商、言语智商和操作智商水平差异,相对于人类的复杂认知能力这些工作还不够精细,只能算是对 MAOA 遗传多态性与人类认知能力关系的初步探索。

总之,本研究在一定程度上检测到 MAOA 基因遗传多态性与秦巴山区 MR 人群的密切关系,尤其是其对人群认知能力的影响值得我们继续深入研究。相信随着对 MAOA 基因遗传多态性与 NSMR、认知能力等相关研究工作的深入,不仅可以确定 MAOA 基因遗传变异与 MR 病因的内在联系,甚至还可能从认知神经遗传学这一交叉科学角度出发,对 MR 及人类认知能力的遗传基础产生更深层次的理解。

[参考文献]

- [1] Daily DK, Ardinger HH, Holmes GE. Identification and evaluation of mental retardation[J]. *Am Fam Phys*, 2000, 61(4):1059-1067, 1070
- [2] Rauch A, Hoyer J, Guth S, et al. Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation[J]. *Am J Med Genet A*, 2006, 140(19):2063-2074
- [3] Ropers H. Genetics of intellectual disability[J]. *Curr Opin Genetic Dev*, 2008, 18(3):241-250
- [4] Levy ER, Powell JF, Buckle VJ, et al. Localization of human monoamine oxidase-A gene to Xp11. 23-11.4 by in situ hybridization: Implications for norrie disease[J]. *Genomics*, 1989, 5(2):368-370
- [5] Cohen IL, Liu X, Schutz C, et al. Association of autism severity with a monoamine oxidase A functional polymorphism[J]. *Clin Genet*, 2003, 64(3):190-197
- [6] Qiu HT, Meng HQ, Song C, et al. Association between monoamine oxidase(MAO)-A gene variants and schizophrenia in a Chinese population[J]. *Brain Res*, 2009, 1287(1):67-73
- [7] Nymberg C, Jia T, Lubbe S, et al. Neural mechanisms of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms are stratified by MAOA genotype[J]. *Biol Psychiatry*, 2013, 74(8):607-614
- [8] Huang SY, Lin MT, Shy MJ, et al. Neither single-marker nor haplotype analyses support an association between monoamine oxidase A gene and bipolar disorder[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2008, 258(6):350-356
- [9] Taylor S. Molecular genetics of obsessive-compulsive disorder: a comprehensive meta-analysis of genetic association studies[J]. *Mol Psychiatry*, 2013, 18(7):799-805

- [10] Mueller SC, Cornwell BR, Grillon C, et al. Evidence of MAOA genotype involvement in spatial ability in males [J]. *Behav Brain Res*, 2014, 267(1): 106-110
- [11] 牛亚楠, 张红星, 梁 炜, 等. 汉族核心家系中强迫症与儿茶酚胺氧位甲基转移酶和单胺氧化酶基因多态性的关联分析[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2011, 37(3): 150-153
- [12] 马 静, 禹顺英, 梁 珊, 等. MAOA-uVNTR多态性单独及和应激性生活事件交互作用与青少年重性抑郁障碍的关联分析[J]. *中国当代儿科杂志*, 2013, 15(7): 563-568
- [13] 郭建雄, 刘恩益, 林振强, 等. 精神分裂症患者攻击行为与色氨酸羟化酶, 单胺氧化酶 A 基因多态性的关联研究[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2009, 35(2): 84-87
- [14] 张富昌, 李瑞林, 陈征起, 等. 山区儿童精神发育迟滞患病状况分析——秦巴山区宁强试验点调查报告[J]. *西北大学学报: 自然科学版*, 1999, 29(6): 633-638
- [15] 张富昌, 李瑞林, 高晓彩, 等. 秦巴山区(宁强, 柞水, 安康试验区)0~14岁儿童精神发育迟滞患病状况调查[J]. *第四军医大学学报*, 2004, 25(6): 511-514
- [16] Gong YX, Dai X. Chinese-Wechsler young children scale of intelligence (C-WYCSI)1992, Changsha, China [R]. Changsha: Map Press Hunan, 1992
- [17] Gong Y, Cai T. Wechsler intelligence scale for children, Chinese revision (C-WISC)1993, Changsha, China [R]. Changsha: Map Press Hunan, 1993
- [18] Gong Y, Cai T. Manual of Chinese revised Wechsler intelligence scale for children 1993, Changsha, China [R]. Changsha: Hunan Atlas Publishing House, 1993
- [19] Sabol SZ, Hu S, Hamer D. A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter[J]. *Hum Genet*, 1998, 103(3): 273-279
- [20] 张科进, 杜 云, 郑子健, 等. GDI1 基因多态性与秦巴山区儿童 NSMR 及其智力水平的相关性研究[J]. *遗传*, 2008, 30(5): 590-594
- [21] Ward R, Carroll RJ. Testing Hardy-Weinberg equilibrium with a simple root-mean-square statistic[J]. *Biostatistics*, 2014, 15(1): 74-86
- [22] Klitschar M, Stiller D, Schwaiger P, et al. DNA polymorphisms in the tyrosin hydroxylase and GNB3 genes: association with unexpected death from acute myocardial infarction and increased heart weight[J]. *Forensic Sci Int*, 2005, 153(2): 142-146
- [23] Faul F, Erdfelder E, Lang AG, et al. G * Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences[J]. *Behav Res Methods*, 2007, 39(2): 175-191
- [24] Meyer JH, Ginovart N, Boovariwala A, et al. Elevated monoamine oxidase a levels in the brain: an explanation for the monoamine imbalance of major depression [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, 63(11): 1209-1216
- [25] Du L, Bakish D, Ravindran A, et al. MAO-A gene polymorphisms are associated with major depression and sleep disturbance in males [J]. *Neuroreport*, 2004, 15(13): 2097-2101
- [26] Gallardo-Pujol D, Andrés-Pueyo A, Maydeu-Olivares A. MAOA genotype, social exclusion and aggression: an experimental test of a gene-environment interaction [J]. *Genes Brain Behav*, 2013, 12(1): 140-145
- [27] Qian QJ, Yang L, Wang YF, et al. Gene - gene interaction between COMT and MAOA potentially predicts the intelligence of attention-deficit hyperactivity disorder boys in China [J]. *Behav Genet*, 2010, 40(3): 357-365
- [28] Hoekstra RA, Bartels M, Boomsma DI. Longitudinal genetic study of verbal and nonverbal IQ from early childhood to young adulthood [J]. *Learn Individ Differ*, 2007, 17(2): 97-114
- [29] van Soelen IL, Brouwer RM, Leeuwen Mv, et al. Heritability of verbal and performance intelligence in a pediatric longitudinal sample [J]. *Twin Res Hum Genet*, 2011, 14(2): 119-128
- [30] Edmonds CJ, Isaacs EB, Cole TJ, et al. The effect of intrauterine growth on verbal IQ scores in childhood: a study of monozygotic twins [J]. *Pediatrics*, 2010, 126(5): e1095-e1101
- [31] Gosso M, De Geus E, Van Belzen M, et al. The SNAP-25 gene is associated with cognitive ability: evidence from a family-based study in two independent Dutch cohorts [J]. *Mol Psychiatry*, 2006, 11(9): 878-886
- [32] Gosso M, Van Belzen M, De Geus E, et al. Association between the CHRM2 gene and intelligence in a sample of 304 Dutch families [J]. *Genes Brain Behav*, 2006, 5(8): 577-584
- [33] Wassink TH, Hazlett HC, Davis LK, et al. Testing for association of the monoamine oxidase A promoter polymorphism with brain structure volumes in both autism and the fragile X syndrome [J]. *J Neurodev Disord*, 2014, 6(1): 6