

# Exploring the Causes of Substance Use Problem from the Perspective of Gene-by-Environment

Ruiqin Xie

School of Psychology, South China Normal University, Guangzhou Guangdong  
Email: xieruiqin@hotmail.com

Received: Nov. 1<sup>st</sup>, 2018; accepted: Nov. 15<sup>th</sup>, 2018; published: Nov. 23<sup>rd</sup>, 2018

---

## Abstract

Substance use problem is a common and serious public health problem. Previous research indicates that the interaction between genetic factors and environmental factors may contribute to explaining substance use problem. Recently, gene-by-environment research in this field provides new evidence to understand the emergence of this problem. Future research could test the impact of the interaction between multi-genes and environment on substance use problem. Furthermore, the influence of the interplay between gene and intervention, namely how genetic factors moderate the effect of intervention on substance use problem, could also be conducted in the future.

## Keywords

Substance Use Problem, Gene-by-Environment, Polygenic, Gene-by-Intervention

---

# 从基因 × 环境视角探讨物质使用问题形成

谢锐钦

华南师范大学心理学院, 广东 广州  
Email: xieruiqin@hotmail.com

收稿日期: 2018年11月1日; 录用日期: 2018年11月15日; 发布日期: 2018年11月23日

---

## 摘 要

物质使用问题是社会普遍关注的公共健康问题。现有研究表明, 个体遗传因素与其所处的环境之间的交互作用最终会导致物质使用问题。近年来, 基因 × 环境交互研究为物质使用问题的形成提供了新的证

据。未来研究应更多地关注多基因与环境如何相互作用影响物质使用问题的形成。同时,未来研究可以关注基因在物质使用问题干预工作中的作用,即基因与干预措施的相互作用(基因 × 干预)对干预效果的影响。

## 关键词

物质使用问题, 基因 × 环境, 多基因, 基因 × 干预

Copyright © 2018 by author and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

物质使用问题是社会普遍关注的公共健康问题。据世界卫生组织统计,2015 年全球约 2.5 亿人至少使用过一次毒品(如大麻、可卡因、安非他命等) (联合国毒品和犯罪问题办公室, 2017), 占全球人数的 5%。中国 2016 年新增药物使用障碍人群占当年人数的 10.6%, 较 2012 年增加 2.5% (中国国家食品药品监督管理总局, 2017)。物质使用问题给社会造成了巨大的经济损失。例如, 在美国, 酒精滥用和酒精使用障碍每年造成的经济损失为 2490 亿美元, 非法药物及其使用引起的障碍为 1930 亿美元(US Department of Health and Human Services, 2016)。而正因为物质使用问题严重影响人们的正常生活, 给家庭和社会带来严峻的挑战, 包括生物学、心理学以及社会工作学在内的众多学科对于其形成机制和干预机制进行了广泛的研究。心理学研究揭示了在物质使用问题发展过程中, 个体遗传因素与所处环境都起到了一定的作用, 并且两者存在交互, 并非单独作用的。

本文主要介绍在物质使用问题基因 × 环境研究中常见的环境变量与基因位点, 并就目前研究所存在的问题和未来研究方向进行分析总结。

## 2. 基因 × 环境(G × E)与物质使用问题的研究

### 2.1. 物质使用问题形成的环境变量

#### 2.1.1. 生活压力事件

前人研究表明, 生活压力事件(特别是童年早期的压力事件)对于个体的心理、情绪和行为有着长期影响, 与焦虑障碍、抑郁与物质使用障碍等精神疾病有着密切的关联(Klengel & Binder, 2015)。早期的生活压力如童年逆境(童年虐待与忽视)和低社会经济地位等会增加物质使用问题的风险(Brems, Johnson, Neal, & Freemon, 2004; Lewis, Hoffman, Garcia, & Nixon, 2017), 例如, Brown 等人对 1054 名 11~17 岁的美国青少年的研究表明, 经历童年逆境(包括身体与情感忽视、身体虐待、性虐待、情感虐待、双亲分居或离异等)的青少年表现出更频繁的物质使用(Brown & Shillington, 2017)。研究者认为长期暴露于压力事件会造成个体在应对上存在困难, 这进一步导致个体会尝试使用物质作为缓解压力的方式, 并最终导致了物质使用问题的发生(Bensley & Eeenwyk, 1999)。

#### 2.1.2. 家庭因素

家庭是个体接触到的第一个环境系统, 家庭因素对于个体心理和行为的塑造有着重要的作用。家庭系统结构、父母教养方式与父母的物质使用状况等因素对于个体物质使用问题的形成紧密关联(Hoffmann,

2017; Luk, King, Mccarty, Mccauley, & Vander, 2017; Snyder & Smith, 2015)。一项跨种族的追踪研究(N = 521, 48.9%高加索美国人, 28.4%非裔美国人, 18.6%亚太地区人以及 4.0%印第安人, 追踪年限为六年级至十二年级)表明父母教养方式可以显著影响青少年物质使用, 其中父母心理控制增加青少年物质使用的风险, 而父母温暖和父母知情则是青少年物质使用的保护因素(Luk et al., 2017)。

### 2.1.3. 同伴因素

同伴系统是个体成长过程中另一个重要的环境系统, 同伴可以在学业成功、物质使用、问题行为与亲社会行为等方面影响个体。良好的同伴系统可以促进个体的发展, 反之则阻碍个体的发展(Hayes, Blake, Darenbourg, & Castillo, 2014; Jiang, Yu, Zhang, Bao, & Zhu, 2016; Patterson, Debarryshe, & Ramsey, 1989)。Schofield 等人对墨西哥裔美国青少年的研究证明了越轨同伴对于酒精、烟草或药物使用(alcohol, tobacco or drug, ATOD)的消极影响(Schofield, Conger, & Robins, 2015)。研究选取 674 名墨西哥裔美国儿童, 进行为期两年的跟踪研究(五年级到七年级)。研究结果显示, 个体在五年级时结交越轨同伴会增加其在七年级时的 ATOD 使用风险。

## 2.2. 物质使用问题的基因 × 环境研究

生活压力事件、家庭因素和同伴因素等环境因素会对个体物质使用行为造成影响(Leung, Toumbourou, & Hemphill, 2014; Lipari et al., 2017)。然而, 并非所有经历上述消极环境因素的个体都会形成物质使用问题。有研究者提出个体的遗传因素可能也会对物质使用问题造成影响。行为遗传学对长期吸烟、酒精使用障碍和大麻依赖等物质使用问题的研究表明, 物质使用问题的遗传率为 50%~70% (Agrawal & Lynskey, 2010; Verhulst, Neale, & Kendler, 2015)。对此, 有研究者提出, 环境或者基因并非直接导致物质使用问题的形成, 而是通过两者之间的相互作用, 最终导致物质使用问题(Milaniak, Watson, & Jaffee, 2015)。本文接下来将介绍物质使用问题研究中常见的基因位点, 并且介绍基因位点与环境交互作用对于物质使用问题形成的影响。

### 2.2.1. 五羟色胺转运体启动区基因(5-HTTLPR)

已有研究已经表明, 五羟色胺(5-HT)系统与人类物质成瘾相关(Müller & Homberg, 2015), 相应地, 5-HT 系统相关基因位点与引起研究者的关注。其中, 五羟色胺转运体启动区基因(5-HTTLPR)是研究涉及颇多的基因之一。

5-HTTLPR 位于 17 号染色体长臂 1 区 2 带上, 处于血清素转运体基因(SCC6A4)的启动区, 与突触间隙的血清素重吸收功能有关(Halldorsdottir & Binder, 2017)。前人研究表明, 5-HTTLPR 基因与尼古丁依赖、大麻使用、酒精依赖等物质使用问题相关(Kenna et al., 2012; Verdejo-García et al., 2013)。5-HTTLPR 有两个等位基因, 分别是长等位基因(L)和短等位基因(S)。有研究指出, S 等位基因通常与更低的转运体基因表达和血清素重吸收关联, 对环境的敏感性更高(Lesch et al., 1996)。例如, 在一项对美国 82 个社区青少年(N = 1519)长达 4 年的研究表明, 暴露在有更多同伴吸烟行为的社区环境下, 拥有短等位基因(S)的个体会更有可能产生更高的尼古丁使用的风险(Daw et al., 2014)。该研究支持了素质-压力模型。素质-压力模型认为个体对精神疾病具有遗传易感性, 拥有遗传易感性的个体在逆境中有罹患精神疾病的风险, 而无遗传易感性的个体即使在逆境中亦不会罹患疾病(Halldorsdottir & Binder, 2017)。相似的结果其他的环境因素(如生活压力事件等)和其他物质使用问题中得到重复(Pampel et al., 2015)。

### 2.2.2. 多巴胺 D4 受体基因(DRD4)

中脑边缘的多巴胺系统是参与包括物质成瘾等多种成瘾行为的重要基础, 因此在成瘾行为的研究中, 与多巴胺系统相关的基因也受到了关注。多巴胺 D4 受体(DRD4)是多巴胺系统的五种受体之一, 由位于

11号染色体断臂上的 *DRD4* 基因编码。该基因 3 号外显子 48 bp 的数目可变串联重复序列(VNTR)多态性会改变其所编码蛋白质的结构,进而改变其活性,该序列常见的重复次数一般为 2~11 次。

*DRD4* 已经被证明与烟草使用、酒精使用和可卡因使用等物质使用问题相关(Park, Sher, Todorov, & Heath, 2011)。前人研究认为比起 *DRD4* 其他次数重复的等位基因, *DRD47* 次重复等位基因携带者对于环境更敏感(Milaniak et al., 2015)。在一项针对 494 名非裔美国青年长达 4 年的研究中,研究者收集被试唾液 DNA、过去半年内的生活压力事件、同伴物质使用情况和物质使用易感性认知,同时询问被试过去一个月内药物使用的频率。结果显示,从青春期到成年早期,经历高生活压力的被试会表现出更急剧增长的药物使用,而这种增长在 *DRD47* 次重复等位基因携带者更明显(Brody et al., 2012)。此外,该研究也发现当与有药物使用行为的同伴交往时, *DRD47* 次重复等位基因携带者会表现出最显著增加的药物使用。该研究结果验证了素质-压力模型。

然而, *DRD4* 基因的部分研究也支持了差别易感模型。Belsky 和 Pluess 提出的差别易感模型认为个体对于积极和消极环境具有不同的易感性——当拥有某种易感基因型的个体处于不利环境时,该基因型会有罹患心理疾病的风险;当其处于积极环境时,该基因型会缓解风险(Belsky & Pluess, 2009)。在差别易感模型中,易感基因型是具有可塑性,而非素质-压力模型所主张的脆弱性。差别易感模型被认为是素质-压力模型的补充和完善,它不仅仅关注了消极的环境因素,也考察了积极的环境对于行为的影响,是一个更加全面的解释模型。Roy 等人(Roy, Barker, Huizink, & Engels, 2012)探讨了父母监控和 *DRD4* 多态性对青少年烟草使用的影响,其研究结果验证了差别易感模型——比起非 *DRD47* 次重复等位基因携带者, *DRD47* 次重复等位基因携带者在低水平父母监控的环境中更有可能形成终生性烟草使用以及更高频率的烟草使用;而当此类等位基因携带者处于高水平父母监控的环境时,他们形成终生性烟草使用的可能性会更低,而且烟草使用频率也更低。

### 2.2.3. 儿茶酚-氧位-甲基转移酶基因(*COMT*)

*COMT* 基因位于 22 号染色体长臂 1 区 1 带上,编码与多巴胺代谢相关的一种酶,并且与前额皮层的多巴胺功能有关(Malhotra et al., 2002)。研究中常见的 *COMT* 多态性是 Val158Met 和 Val108Met。这是由于基因中发生了碱基置换(G→A),导致第 108 号或者 158 号密码子中缬氨酸(Val)被甲硫氨酸(Met)替代,最终引起 *COMT* 酶活性的降低以及多巴胺代谢速率变缓(Männistö & Kaakkola, 1999)。Met 等位基因与更低的 *COMT* 酶活性相关, Met/Met 基因和 Val/Val 基因的酶活性分别是最低和最高的,杂合子 Val/Met 的酶活性则有中等的酶活性。前人的研究表明 *COMT* 基因可以影响物质使用问题的易感性。例如, Schellekens 等人通过男性酒精依赖患者(N = 110)与匹配的正常被试(N = 99)的对比,探究 *COMT* 基因 Val158Met 与童年逆境(包括身体虐待、心理虐待、性虐待和情感忽视等)的相互作用对于酒精依赖问题的作用。结果表明,酒精依赖患者会有更高的自我报告童年逆境。在遭受到童年逆境的患者中,相较于 Val 等位基因纯合子, Met 等位基因携带者(Met/Met 或者 Val/Met)表现出更高的酒精依赖风险。该研究支持了素质-压力模型,即当经历童年逆境的消极环境时,携带 Met 易感等位基因会增加个体产生酒精依赖问题的风险增加(Schellekens et al., 2013)。

研究指出, *COMT* 基因对于物质使用问题的影响符合差别易感模型。一项包括 285 名欧洲裔德国人的研究表明,比起 Val 等位基因携带者(Val/Val 或者 Val/Met), Met/Met 个体在低父母监控或者父母卷入的情况下会使用更多的酒精,而在高父母监控或者父母卷入的情况则表明出更低频率的酒精使用。而 Val 等位基因携带者并没有表现类似的差异(Laucht et al., 2012)。对此,研究者认为 *COMT* 基因表现差别易感性的原因在于, Met/Met 基因型个体在面对情绪刺激时,边缘系统中由 *COMT* 调节的多巴胺会增加。这种神经递质层面的变化致使个体对于情绪线索更加敏感,并可能因此引起过度的唤起反应(Drabant et al.,

2006)。家庭教养环境中包含着情绪线索, Met/Met 基因型个体对于积极或者消极父母教养中的情绪信息有更高的敏感性。这也解释了这些基因型个体在高监控和高卷入的环境下饮酒行为减少, 反之饮酒行为增加(Laucht et al., 2012)。

#### 2.2.4. $\gamma$ -氨基丁酸受体 $\alpha 2$ (*GABRA2*)

$\gamma$ -氨基丁酸是神经系统中的重要抑制性神经信号, 其所在的 GABA 系统参与人类的情绪调控和学习记忆过程。*GABRA2* 基因是 GABA 系统常见的基因位点之一, 位于 4 号染色体短臂 1 区 2 带, 编码  $\gamma$ -氨基丁酸 A 型受体  $\alpha 2$  亚基。前人研究表明, *GABRA2* 基因在药物依赖中起着重要的作用(Trucco, Villafuerte, Heitzeg, Burmeister, & Zucker, 2014)。

Enoch 等人通过 DMS-IV 筛选符合酒精、可卡因和海洛因单一和共病诊断标准的非裔美国人(N = 577) 和对照组被试(N = 255), 探究 *GABRA2* 和童年创伤对物质依赖发展的影响。童年创伤通过自我报告的童年创伤问卷(Childhood Trauma Questionnaire, CTQ)得出, 包括五个维度, 分别为身体虐待、躯体忽视、情感虐待、情感忽视和性虐待。结果证明, 遭受童年创伤经历可以显著预测物质依赖的形成, 其中有多种物质依赖的被试童年创伤分数最高。*GABRA2* 的一个 SNP (rs11503014)与童年创伤相互作用, 影响物质成瘾的易感性, 特别是可卡因依赖——相较于 CC 基因型个体, 当经历高强度童年逆境时, G 等位基因携带者(即 GG 和 GC 基因型个体)会表现出对可卡因依赖的更高风险。该研究结果验证了素质-压力模型(Enoch et al., 2010)。

Perry 等人则关注积极的环境因素与基因之间的相互作用对于物质使用问题的影响。研究数据选自美国一项酗酒的遗传学项目研究(Collaborative Study of the Genetics of Alcoholism, COGA), 包含 2281 个白人被试。研究者选取 *GABRA2* 的一个 SNP (rs279871)作为研究所用基因位点, 酒精依赖程度根据 DSM-IV 诊断标准确定, 而积极生活事件通过被试自我报告过去一周内在各项事件上的满意程度得出。结果发现拥有高风险基因型 AA 的男性个体, 如果其经历高水平的积极生活事件, 反而会表现出更低的酒精依赖风险, 而在 AG/GG 的男性以及 AA/AG/GG 的女性并不会出现。研究结果表明, 当携带高风险基因的个体处于积极环境时, 会表现更低的风险行为, 这在一定程度上也符合差别易感模型。同时, 本研究中男性和女性的所表现出的差异可能也暗示着不同性别个体在药物或者酒精使用方面可能存在不同的机制(Perry et al., 2013)。

### 3. 未来研究展望

当前, 在物质使用问题形成与发展的领域中, 基因  $\times$  环境研究已经取得一定的进展。研究揭示了多种基因位点与不同的环境因素可以通过交互作用, 对个体物质使用问题产生影响, 并且验证了这种影响符合差别易感模型或者素质 - 压力模型。然而, 综合上述所提及的研究, 目前该领域仍然存在着一些问题。

其一, 由于大部分基因  $\times$  环境的研究采用单一候选基因进行研究, 这也使这种研究面临大量的质疑——大量研究已经证明物质使用问题是一种多基因共同遗传的精神障碍疾病, 其遗传率大概在 50%~70% 之间(Agrawal & Lynskey, 2010) (Verhulst et al., 2015), 而单一候选基因方法所得出的效应量一般是小于 2%。这反映了单一候选基因方法是对物质使用问题遗传模型的过度简化, 往往会导致基因  $\times$  环境的研究结果存在重复率和效应量过低的局限。

其二, 上文提及的部分基因位点是支持差别易感模型, 即相较于非风险基因携带者, 风险基因携带者在消极的环境中会表现出更消极的行为结果, 而在积极的环境会表现出更加积极的行为结果。这种差别易感模型可以为物质使用问题的干预提供启示——干预措施相当于是为物质使用问题患者创设积极的环境条件。在具有差别易感性的基因中, 干预措施是否对其风险等位基因的携带者会发挥更好的效果, 而这种基因对干预效果的影响或许可以解释为什么物质使用问题的干预项目对于有些人可以起到作用,

而对于另外一些人则效果不大，甚至没有效果。然而，目前对于这一方面的研究仍然相对缺乏。

针对以上所提出的问题，未来可分别通过多基因风险分数和基因 × 干预的研究途径进一步探究上述存在问题。

### 3.1. 多基因风险分数

多基因风险分数(Polygenic Risk Score, PRS)是多基因分析方法中的一种。根据筛选基因的方法，多基因风险分数主要可以通过两种途径计算得出——候选基因 - 多基因风险分数(candidate-PRS)以及全基因组关联分析 - 多基因风险分数(GWAS-PRS) (曹衍淼, 王美萍, 曹丛, & 张文新, 2016)。已有研究表明, PRS 能显著预测烟草、酒精和大麻使用(Palmer et al., 2013) (Vink et al., 2014)——在控制了性别和出生地之后, 预测烟草首次使用年龄的 PRS 对于饮酒年限的解释量达到 20% (Vink et al., 2014)。目前, 将 PRS 的方法用于物质使用问题的 G × E 研究相对较少。一项对烟草使用的研究则表明, PRS (包含 6 个 SNPs) 可以显著预测非裔美国人(N = 399)每天吸烟的数量, 并且可以解释总方差的 3%, 而通常单一的 SNP 对于吸烟行为的解释量是小于 2%。并且, 这种关联在经历过创伤事件的个体中会更加显著, 但在生活于高社会凝聚力社区的个体中会被削弱(Meyers et al., 2013)。这样的研究结果也支持了差别易感模型——消极的环境(创伤事件)可以加剧遗传对于烟草使用行为的影响, 而积极的环境(高社区凝聚力)可以减缓这种影响。

然而, PRS 并没有很大程度地提高基因 × 环境研究的效应量。究其原因, 一种可能原因是使用 GWAS 研究范式进行研究时, 可能会出现假阳性的结果(曹衍淼 et al., 2016), 导致一些与物质使用问题无关的干扰基因位点的混入。而另一种可能的原因是多基因之间并不是简单的累加关系, 基因本身是一套网络, 存在着诸如上位效应等一系列的调控机制, 多种基因之间的简单累加并不能全面地反映基因之间复杂的联系。

### 3.2. 物质使用问题干预效果研究(Gene × Intervention)

根据 Belsky 的差别易感模型, 消极的环境会增加携带某种易感基因的个体罹患心理疾病的风险, 而积极的环境则可以缓解这种风险, 甚至该个体表现会优于非易感基因携带者。这启示研究者可以通过干预易感基因携带者所处的环境, 帮助其脱离消极的环境, 为其提供积极的环境, 从而帮助他们改善物质使用问题。SAAF-T (Strong African American Families -Teen)项目是为了帮助预防美国南部非裔美国人形成物质使用问题而创设的项目, 该项目包含一系列发展性的家庭教养培训项目。Brody 等人针对该项目中 502 名被试研究, 探讨 *DRD4* 基因对于该项目的干预效果是否存在影响。研究分为干预组(N = 252)和控制组(N = 250), 干预时间长度为 22 个月。同时, 研究对于 *DRD4* 进行分型, 如果 48 bp 重复次数少于或者等于 6 次, 则该等位基因为短等位基因(s), 多于 6 次重复的则为长等位基因(l)。结果表明, 相比控制组中风险等位基因 l 的携带者, 干预组中等位基因 l 的携带者在 22 个月内表现出更低频率的物质使用 (Brody et al., 2014)。这也验证 Belsky 等人提出的差别易感模型(Belsky & Pluess, 2009)。来自另一个干预项目的研究结果也表明 *GABRA2* 对青少年酒精使用问题改善具有差异性结果——相比于等位基因 A 的携带者, TT 基因型的青少年在接受干预后会明显减少酒精滥用行为。尽管目前对于基因如何影响干预效果的研究相对较少, 但已有研究已经表明了这种影响是存在的, 未来可以拓展这一方面的研究, 为物质使用问题的预防与干预提供实证基础。

## 参考文献

曹衍淼, 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.

- 联合国毒品和犯罪问题办公室(2017). 2017 年世界毒品问题报告.
- 中国国家食品药品监督管理总局(2017). 国家药物滥用监测年度报告(2016 年).
- Agrawal, A., & Lynskey, M. T. (2010). The Genetic Epidemiology of Cannabis Use, Abuse and Dependence. *Addiction, 101*, 801-812. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01399.x>
- Belsky, J., & Pluess, M. (2009). Beyond Diathesis Stress: Differential Susceptibility to Environmental Influences. *Psychological Bulletin, 135*, 885-908. <https://doi.org/10.1037/a0017376>
- Bensley, L. S., & Van Eenwyk, J. (1999). Self-Reported Abuse History and Adolescent Problem Behaviors. II. Alcohol and Drug Use. *Journal of Adolescent Health, 24*, 173-180. [https://doi.org/10.1016/S1054-139X\(98\)00112-8](https://doi.org/10.1016/S1054-139X(98)00112-8)
- Brems, C., Johnson, M. E., Neal, D., & Freemon, M. (2004). Childhood Abuse History and Substance Use among Men and Women Receiving Detoxification Services. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse, 30*, 799-821. <https://doi.org/10.1081/ADA-200037546>
- Brody, G. H., Chen, Y., Beach, S. R. H., Kogan, S. M., Yu, T., Diclemente, R. J., & Philibert, R. A. (2014). Differential Sensitivity to Prevention Programming: A Dopaminergic Polymorphism-Enhanced Prevention Effect on Protective Parenting and Adolescent Substance Use. *Health Psychology, 33*, 182-191. <https://doi.org/10.1037/a0031253>
- Brody, G. H., Chen, Y., Yu, T., Beach, S. R. H., Kogan, S. M., Simons, R. L., & Philibert, R. A. (2012). Life Stress, the Dopamine Receptor Gene, and Emerging Adult Drug Use Trajectories: A Longitudinal, Multilevel, Mediated Moderation Analysis. *Development and Psychopathology, 24*, 941-951. <https://doi.org/10.1017/S0954579412000466>
- Brown, S. M., & Shillington, A. M. (2017). Childhood Adversity and the Risk of Substance Use and Delinquency: The Role of Protective Adult Relationships. *Child Abuse & Neglect, 63*, 211-221. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2016.11.006>
- Daw, J., Boardman, J. D., Peterson, R., Smolen, A., Haberstick, B. C., Ehringer, M. A., & Foshee, V. A. (2014). The Interactive Effect of Neighborhood Peer Cigarette Use and *5HTTLPR* Genotype on Individual Cigarette Use. *Addictive Behaviors, 39*, 1804-1810. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2014.07.014>
- Drabant, E. M., Hariri, A. R., Meyer-Lindenberg, A., Munoz, K. E., Mattay, V. S., Kolachana, B. S., & Weinberger, D. R. (2006). Catechol O-Methyltransferase Val 158 Met Genotype and Neural Mechanisms Related to Affective Arousal and Regulation. *Arch Gen Psychiatry, 63*, 1396-1406. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.12.1396>
- Enoch, M. A., Hodgkinson, C. A., Yuan, Q. P., Shen, P. H., Goldman, D., & Roy, A. (2010). The Influence of GABRA2, Childhood Trauma, and Their Interaction on Alcohol, Heroin, and Cocaine Dependence. *Biological Psychiatry, 67*, 20-27. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.08.019>
- Halldorsdottir, T., & Binder, E. B. (2017). Gene × Environment Interactions: From Molecular Mechanisms to Behavior. *Annual Review of Psychology, 68*, 215-241. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010416-044053>
- Hayes, D. M., Blake, J. J., Darensbourg, A., & Castillo, L. G. (2014). Examining the Academic Achievement of Latino Adolescents: The Role of Parent and Peer Beliefs and Behaviors. *Journal of Early Adolescence, 35*, 141-161. <https://doi.org/10.1177/0272431614530806>
- Hoffmann, J. P. (2017). Family Structure and Adolescent Substance Use: An International Perspective. *Substance Use & Misuse, 52*, 1-17. <https://doi.org/10.1080/10826084.2017.1305413>
- Jiang, Y., Yu, C., Zhang, W., Bao, Z., & Zhu, J. (2016). Peer Victimization and Substance Use in Early Adolescence: Influences of Deviant Peer Affiliation and Parental Knowledge. *Journal of Child & Family Studies, 25*, 2130-2140. <https://doi.org/10.1007/s10826-016-0403-z>
- Kenna, G. A., Roderhanna, N., Leggio, L., Zywiak, W. H., Clifford, J., Edwards, S., & Swift, R. M. (2012). Association of the 5-HTT Gene-Linked Promoter Region (5-HTTLPR) Polymorphism with Psychiatric Disorders: Review of Psychopathology and Pharmacotherapy. *Pharmacogenomics & Personalized Medicine, 5*, 19. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S23462>
- Klengel, T., & Binder, E. B. (2015). Epigenetics of Stress-Related Psychiatric Disorders and Gene × Environment Interactions. *Neuron, 86*, 1343-1357. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.05.036>
- Laucht, M., Blomeyer, D., Buchmann, A. F., Treutlein, J., Schmidt, M. H., Esser, G., & Banaschewski, T. (2012). Catechol-O-methyltransferase Val158 Met Genotype, Parenting Practices and Adolescent Alcohol Use: Testing the Differential Susceptibility Hypothesis. *Journal of Child Psychology & Psychiatry, 53*, 351-359. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2011.02408.x>
- Lesch, K. P., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S. Z., Greenberg, B. D., Petri, S., Murphy, D. L. et al. (1996). Association of Anxiety-Related Traits with a Polymorphism in the Serotonin Transporter Gene Regulatory Region. *Science, 274*, 1527-1531. <https://doi.org/10.1126/science.274.5292.1527>
- Leung, R. K., Toumbourou, J. W., & Hemphill, S. A. (2014). The Effect of Peer Influence and Selection Processes on Adolescent Alcohol Use: A Systematic Review of Longitudinal Studies. *Health Psychology Review, 8*, 426-457. <https://doi.org/10.1080/17437199.2011.587961>

- Lewis, B., Hoffman, L., Garcia, C. C., & Nixon, S. J. (2017). Race and Socioeconomic Status in Substance Use Progression and Treatment Entry. *Journal of Ethnicity in Substance Abuse, 17*, 150-166.
- Lipari, R., Palen, L. A., Ashley, O. S., Penne, M., Kan, M., & Pemberton, M. (2017). Examination of Veteran Fathers' Parenting and Their Adolescent Children's Substance Use in the United States. *International Journal of the Addictions, 52*, 698-708.
- Luk, J. W., King, K. M., Mccarty, C. A., Mccauley, E., & Vander, S. A. (2017). Prospective Effects of Parenting on Substance Use and Problems across Asian/Pacific Islander and European American Youth: Tests of Moderated Mediation. *Journal of Studies on Alcohol & Drugs, 78*, 521-530. <https://doi.org/10.15288/jsad.2017.78.521>
- Malhotra, A. K., Kestler, L. J., Mazzanti, C., Bates, J. A., Goldberg, T., & Goldman, D. (2002). A Functional Polymorphism in the *COMT* Gene and Performance on a Test of Prefrontal Cognition. *American Journal of Psychiatry, 159*, 652-654. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.4.652>
- Männistö, P. T., & Kaakkola, S. (1999). Catechol-O-methyltransferase (*COMT*): Biochemistry, Molecular Biology, Pharmacology, and Clinical Efficacy of the New Selective *COMT* Inhibitors. *Pharmacological Reviews, 51*, 593-628.
- Meyers, J. L., Cerdá, M., Galea, S., Keyes, K. M., Aiello, A. E., Uddin, M., & Koenen, K. C. (2013). Interaction between Polygenic Risk for Cigarette Use and Environmental Exposures in the Detroit Neighborhood Health Study. *Translational Psychiatry, 3*, e290. <https://doi.org/10.1038/tp.2013.63>
- Milaniak, I., Watson, B., & Jaffee, S. R. (2015). Gene-Environment Interplay and Substance Use: A Review of Recent Findings. *Current Addiction Reports, 2*, 364-371. <https://doi.org/10.1007/s40429-015-0069-4>
- Müller, C. P., & Homberg, J. R. (2015). The Role of Serotonin in Drug Use and Addiction. *Behavioural Brain Research, 277*, 146-192. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.04.007>
- Palmer, R. H. C., Young, S. E., Corley, R. P., Hopfer, C. J., Stallings, M. C., & Hewitt, J. K. (2013). Stability and Change of Genetic and Environmental Effects on the Common Liability to Alcohol, Tobacco, and Cannabis DSM-IV Dependence Symptoms. *Behavior Genetics, 43*, 374-385. <https://doi.org/10.1007/s10519-013-9599-5>
- Pampel, F. C., Boardman, J. D., Daw, J., Stallings, M. C., Smolen, A., Haberstick, B. C., & Conger, R. D. (2015). Life Events, Genetic Susceptibility, and Smoking among Adolescents. *Social Science Research, 54*, 221-232. <https://doi.org/10.1016/j.ssresearch.2015.08.001>
- Park, A., Sher, K. J., Todorov, A. A., & Heath, A. C. (2011). Interaction between the *DRD4* VNTR Polymorphism and Proximal and Distal Environments in Alcohol Dependence during Emerging and Young Adulthood. *Journal of Abnormal Psychology, 120*, 585-595. <https://doi.org/10.1037/a0022648>
- Patterson, G. R., DeBaryshe, B. D., & Ramsey, E. (1989). A Developmental Perspective on Antisocial Behavior. *American Psychologist, 44*, 329-335. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.44.2.329>
- Perry, B. L., Pescosolido, B. A., Bucholz, K., Edenberg, H., Kramer, J., Kuperman, S., & Jr, N. J. (2013). Gender-Specific Gene-Environment Interaction in Alcohol Dependence: The Impact of Daily Life Events and *GABRA2*. *Behavior Genetics, 43*, 402-414. <https://doi.org/10.1007/s10519-013-9607-9>
- Roy, O., Barker, E. D., Huizink, A. C., & Engels, R. C. M. E. (2012). The Interplay between Parental Monitoring and the Dopamine D4 Receptor Gene in Adolescent Cannabis Use. *PLoS ONE, 7*, e49432. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049432>
- Schellekens, A. F., Franke, B., Ellenbroek, B., Cools, A., de Jong, C. A., Buitelaar, J. K., & Verkes, R. J. (2013). *COMT* Val158Met Modulates the Effect of Childhood Adverse Experiences on the Risk of Alcohol Dependence. *Addiction Biology, 18*, 344-356. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2012.00438.x>
- Schofield, T. J., Conger, R. D., & Robins, R. W. (2015). Early Adolescent Substance Use in Mexican Origin Families: Peer Selection, Peer Influence, and Parental Monitoring. *Drug & Alcohol Dependence, 157*, 129-135. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.10.020>
- Snyder, S. M., & Smith, R. E. (2015). Do Physical Abuse, Depression, and Parental Substance Use Influence Patterns of Substance Use among Child Welfare Involved Youth? Substance Use Misuse. *Substance Use & Misuse, 50*, 226-235. <https://doi.org/10.3109/10826084.2014.966845>
- Trucco, E. M., Villafuerte, S., Heitzeg, M. M., Burmeister, M., & Zucker, R. A. (2014). Rule Breaking Mediates the Developmental Association between *GABRA2* and Adolescent Substance Abuse. *Journal of Child Psychology & Psychiatry, 55*, 1372-1379. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12244>
- US Department of Health and Human Services (2016). *Facing Addiction in America: The Surgeon General's Report on Alcohol, Drugs, and Health*. Washington DC: HHS.
- Verdejo-García, A., Fagundo, A. B., Cuenca, A., Rodríguez, J., Cuyás, E., Langohr, K., & Peña-Casanova, J. (2013). *COMT* val158met and *5-HTTLPR* Genetic Polymorphisms Moderate Executive Control in Cannabis Users. *Neuropsychopharmacology, 38*, 1598-1606. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.59>



- 
- Verhulst, B., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2015). The Heritability of Alcohol Use Disorders: A Meta-Analysis of Twin and Adoption Studies. *Psychological Medicine*, 45, 1061-1072. <https://doi.org/10.1017/S0033291714002165>
- Vink, J. M., Hottenga, J. J., de Geus, E. J. C., Willemsen, G., Neale, M. C., Furberg, H., & Boomsma, D. I. (2014). Polygenic Risk Scores for Smoking: Predictors for Alcohol and Cannabis Use? *Addiction (Abingdon, England)*, 109, 1141-1151. <https://doi.org/10.1111/add.12491>

**知网检索的两种方式:**

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>  
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2160-7273, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>  
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: [ap@hanspub.org](mailto:ap@hanspub.org)