

# DNA 甲基化在抑郁症研究中的进展

谢银平<sup>1</sup>,肖玲<sup>1</sup>,郑雅格<sup>2</sup>,王高华<sup>1,3</sup>

**摘要** 抑郁症是一种以情绪低落、兴趣减退为主要特征的精神障碍,严重危害人类健康和增加社会经济负担。主流观点认为抑郁症是基因与环境交互作用的结果,表观遗传完美地将两者联系在一起。DNA 甲基化是最主要的表观遗传修饰之一,也是抑郁症中研究最多的表观遗传机制。本文对常见 DNA 甲基/去甲基化酶与抑郁症的关系,候选基因 DNA 甲基化与 DNA 甲基化组学在抑郁症中的表达模式以及 DNA 甲基化与抗抑郁治疗的研究进展进行综述,以期对抑郁症的诊断与治疗提供参考。

**关键词** 抑郁症;表观遗传学;DNA 甲基化

**中图分类号** R741;R741.02;R749.4 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20200907

**本文引用格式:**谢银平,肖玲,郑雅格,王高华. DNA 甲基化在抑郁症研究中的进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17(5): 277-280.

抑郁症(depression)是一种以情绪低落、兴趣减退为主要特征的情感障碍性精神疾病。随着社会经济快速发展,生活节奏加快、工作压力加剧,抑郁症发病率逐年升高。世界卫生组织统计发现,抑郁症已成为世界第四大疾病,全球抑郁症患者已达3亿<sup>[1]</sup>。抑郁症因其高致残率、致死率及反复阶段性发作等特点已成为威胁人类身体健康、增加社会经济负担的严重精神卫生问题,寻找有效的预防、诊断和治疗方案迫在眉睫<sup>[2-4]</sup>。

抑郁症是一种多因素疾病,病因非常复杂,目前已有单胺递质假说、神经营养因子假说、氧化应激假说和免疫炎症假说等,但依据各种假说所采取的对临床治疗措施效果差强人意。主流观点认为抑郁症是遗传因素与环境因素交互作用的结果。基因因素在抑郁症中大约占比35%~40%,生活环境与体验也是不可忽略的因素<sup>[5]</sup>。表观遗传学由英国发育生物学家 Waddington 于 1939 年提出,它完美地将基因和环境因素联系在一起<sup>[6]</sup>。近年来,表观遗传作为基因和环境之间可能的桥梁,在抑郁症的病理生理学中受到广泛的关注,表观遗传机制灵活编码和翻译环境因素的特征是研究抑郁症这类高度复杂精神疾病的理想候选对象,很好地解释了医学观察与传统遗传学不相符的情况,为阐明抑郁症的发病机制提供了新思路<sup>[7]</sup>。DNA 甲基化是表观遗传修饰的主要形式之一,也是抑郁症中研究最多的表观遗传机制。本文对 DNA 甲基化在抑郁症的发病和治疗研究进展进行综述,并讨论 DNA 甲基化在抑郁症研究中的挑战与前景。

## 1 DNA 甲基化

DNA 甲基化是研究最多的表观遗传修饰之一,是指在不改变 DNA 序列的前提下,在基因组 CpG (5'-3'方向)二核苷酸的胞嘧啶 5 位碳原子上共价结合一个甲基基团,形成 5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, 5mC),改变遗传表现的过程。基

因启动子区域或周围区域成簇 CpG 二核苷酸称为 CpG 岛,在正常体细胞里面呈低甲基化状态。启动子 CpG 岛甲基化主要通过两种方式抑制基因的表达:阻止转录激活因子及 RNA 聚合酶 II 与转录起始位点的结合;与甲基化 CpG 结合蛋白结合招募转录抑制因子对附近的染色体进行修饰使其处于沉默状态<sup>[8]</sup>。DNA 甲基化由 DNA 甲基转移酶(DNA methyltransferases, DNMTs)以叶酸、甲硫氨酸或胆碱为甲基供体催化完成。DNA 甲基转移酶分为两类,一类负责细胞分裂和 DNA 修复过程中甲基化状态维持(DNMT1),另一类负责 DNA 甲基化的从头合成(DNMT3)。DNA 甲基化过程是可逆的,DNA 去甲基化酶 TET 家族蛋白可将 5mC 氧化成 5-羟甲基胞嘧啶(5hmC),并进一步被该家族的双加氧酶氧化成 5-羧基胞嘧啶(5caC)<sup>[9]</sup>,最后通过脱氨基、糖基化或碱基切除修复回复到非甲基化修饰状态。

## 2 DNA 甲基化与抑郁症

### 2.1 DNA 甲基化/去甲基化酶与抑郁症

DNA 甲基化动态过程需要甲基转移酶和去甲基化酶的参与,这两类酶的表达量与活性在 DNA 甲基化过程中起着至关重要的作用,同时也与抑郁症的发生发展密切相关。多项动物研究表明 DNA 甲基化/去甲基化酶表达水平调节应激对大脑的影响。DNA 重头甲基转移酶 DNMT3a 在抑郁症患者伏隔核中表达升高,抗抑郁治疗能降低 DNMT3a 的表达水平<sup>[10]</sup>,在慢性社会挫败应激(chronic social defeat stress)的小鼠模型中也得到相同的结果。在小鼠的伏隔核过表达 Dnmt3 会促进小鼠(雌性和雄性)的抑郁样行为,敲除则会缓解雌性小鼠慢性变量应激的抑郁样行为。慢性社会挫败应激易感的小鼠伏隔核 DNA 去甲基化酶 TET1 的表达量降低,与此矛盾的是伏隔核 Tet1 基因敲除的小鼠抑郁样行为却有所缓解<sup>[11]</sup>。这表明靶基因的甲基化与行为之间存在极其复杂的关系。TET 家族成员众多,虽都能发

**作者单位**

1. 湖北省神经精神病学研究所  
武汉 430000

2. 湖北省人民医院法医司法鉴定所  
武汉 430000

3. 武汉大学人民医院精神科  
武汉 430060

**基金项目**

国家自然科学基金(No. 81871072, 82071523)

**收稿日期**

2020-09-03

**通讯作者**

王高华

wgh6402@163.

com

挥 DNA 去甲基化的功能,但对环境应激的反应仍有差别。Cheng 等<sup>[12]</sup>发现, Tet1 敲除小鼠表现出应激抵抗性,而 Tet2 敲除小鼠表现出应激敏感性。

## 2.2 候选基因 DNA 甲基化与抑郁症

迄今为止大多数 DNA 甲基化研究使用候选基因方法。众所周知,神经营养信号、单胺能系统的损伤和应激反应通路在抑郁症发生发展中发挥重要作用。抑郁症中涉及的候选基因主要研究发现如下。

脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 是神经营养因子家族的一员,它调节多巴胺能、胆碱能和 5-羟色胺能神经元的发育、可塑性和存活。研究表明神经元中 BDNF 的合成减少与 BDNF 启动子区域的甲基化水平升高有关,小鼠抑郁症模型和一般抑郁症群体 BDNF 的启动子甲基化水平都有升高趋势<sup>[13]</sup>。Braithwaite 等<sup>[14]</sup>发现,孕期母体的抑郁样症状与后代 BDNF 启动子甲基化的减少有关。BDNF 的 1 号和 6 号启动子包含 CpG 高度富集的区域,也是绝大部分研究靶向的区域。多项临床研究同时表明这两个启动子区域甲基化在抑郁症患者中明显高于正常受试者<sup>[15-18]</sup>。BDNF 启动子甲基化与抑郁症患者脑结构改变有关。研究发现前额皮质和枕叶皮质的厚度减少与这两个区域的 BDNF 基因启动子甲基化升高有关<sup>[19]</sup>。另一项研究显示,BDNF 启动子高甲基化与抑郁症患者白质完整性降低之间存在相关性<sup>[20]</sup>。

大脑中 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 信号与抗抑郁机制有着紧密的联系,并且在一定程度上受 5-羟色胺转运体 (5-HT transporter, 5-HTT) 的调节。5-HTT 由 SLC6A4 (solute carrier family 6 member 4) 基因编码,SLC6A4 的多态性在抑郁症中广泛研究。已有研究发现 SLC6A4 甲基化与人类抑郁行为之间存在正相关关系。抗抑郁治疗可以逆转抑郁症患者 SLC6A4 甲基化水平升高的趋势<sup>[21]</sup>,SLC6A4 甲基化也与额灰质脑容量和大脑皮质区域之间的静息状态连接呈正相关<sup>[22]</sup>。但是 SLC6A4 基因变异与抑郁症之间的联系研究存在不一致性。在 SLC6A4 基因的短等位基因携带者中,观察到口腔细胞甲基化水平的增加与抑郁症状有关<sup>[23]</sup>;SLC6A4 启动子甲基化水平升高与童年逆境、抑郁家族史显著相关,但与抗抑郁治疗结果无关<sup>[24]</sup>。也有研究报道 SLC6A4 启动子甲基化与大脑结构和功能变化之间的关系:Wang 等<sup>[25]</sup>证明,眶额皮质中 5-HT 合成的降低与 SLC6A4 启动子甲基化的增加有关;SLC6A4 启动子的甲基化升高与基于体素的形态测量法评估的海马体积增加有关<sup>[26]</sup>。

在抑郁症患者和动物抑郁症模型中,HPA 轴应对应激的几个关键基因的甲基化修饰也发生了变化。对慢性社会挫败应激易感的小鼠下丘脑室旁核 (paraventricular nucleus, PVN) 促肾上腺皮质激素释放因子 (corticotropin releasing factor, CRF) 启动子的甲基化水平降低,同时 CRF 表达水平升高,这两种现象都可通过慢性咪丙啶 (imipramine) 治疗逆转<sup>[27]</sup>。环境因素对海马糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) Nr3c1 基因在脑组织和外周组织中的重编程有着重大影响。DNA 甲基化增加也与抑郁症患者 (1 号启动子) 和抑郁动物模型中 (7 号启动子) 的抑

郁样行为有关,特别是与早期生活逆境有关<sup>[28,29]</sup>。FK506 结合蛋白 5 (FK506 Binding Protein 5, FKBP5) 是亲免疫蛋白家族的成员,在功能上和 GRs 相互作用,与环境应激暴露和抑郁症发生有关。FKBP5 蛋白降低糖皮质激素结合亲和力<sup>[30]</sup>,而皮质醇及其与 GR 结合诱导 FKBP5 表达<sup>[31]</sup>。其他研究发现 GR 伴侣 FK506 结合蛋白 (FKBP5) 在抑郁症患者中 DNA 甲基化修饰水平也发生变化<sup>[32]</sup>。这些结果进一步表明 GR 系统中的 DNA 甲基化与抑郁症有关。

## 2.3 DNA 甲基化组学与抑郁症

测序技术的发展让大规模检测 DNA 甲基化修饰成为可能,也为研究者在基因组层面探讨 DNA 甲基化与抑郁症的关系提供了便利。基于不同平台和不同样本类型的甲基化组学研究揭示了抑郁症中不同的甲基化模式 (表 1)。文献通过比较抑郁症患者与正常对照组外周血样本的 DNA 甲基化修饰差异为抑郁症的炎症信号通路研究提供了研究依据<sup>[33]</sup>。文献通过比较抑郁症患者和正常对照的前额皮质尸检样本鉴定了 224 个差异甲基化区域,这些区域注释到的基因在神经元生长和发育信号通路高度富集<sup>[34]</sup>。一项纳入环境风险因素的 DNA 甲基化组学研究发现,唾液样本中的 ID3、GRIN1 和 TPPP 的甲基化程度能够预测抑郁症状。这三个基因与应激相关的神经内分泌通路和神经可塑性相关<sup>[35]</sup>。另一项比较抑郁症自杀死亡者和突发死亡对照者的前额皮质 DNA 甲基化变化的研究发现 115 个差异甲基化区域主要与星形胶质细胞相关<sup>[36]</sup>。文献通过无药物治疗的抑郁症患者外周白血细胞的全基因组甲基化分析发现了 363 个低甲基化 CpG 位点<sup>[37]</sup>。研究发现肝细胞生长因子受体 (MET) 甲基化与青少年抑郁风险相关<sup>[38]</sup>。背侧前额叶皮质全基因组甲基化研究发现 YOD1、UGT8、FNDC3B、SLIT2 位点的 DNA 甲基化修饰改变与老年期抑郁症相关,并且男性的相关性高于女性<sup>[39]</sup>。有研究通过对 581 例抑郁症患者的随访 6 年前后外周血 DNA 甲基化分析建立了甲基化风险评分,来预测 6 年后患者的抑郁状态<sup>[40]</sup>。

## 3 DNA 甲基化与抗抑郁治疗

越来越多的证据提示抗抑郁药的有效性可能与某些基因的 DNA 甲基化状态有关。研究表明阿米替林 (amitriptyline) 可诱导胞嘧啶去甲基化同时降低 DNA 甲基转移酶的活性<sup>[41]</sup>。Satoshi 等<sup>[42]</sup>发现抑郁症患者在接受 6 周抗抑郁治疗后,SLC6A4 启动子区域第三个 CpG 位点的甲基化水平升高,并且有更好的治疗响应。Okada 等<sup>[43]</sup>也发现依他普仑 (Escitalopram) 治疗 6 周后 SLC6A4 启动子区域甲基化水平升高与更好的治疗响应相关。研究发现前额皮质注射依他普仑可以降低 S100a10 基因启动子区域的甲基化水平,提高 mRNA 表达量<sup>[44]</sup>。 $\mu$ 阿片受体 ( $\mu$ -opioid receptor, MOR) 基因启动子区域的甲基化与抑郁症相关,其激动剂作为抗抑郁药已用于临床<sup>[45]</sup>。一项全基因组甲基化研究发现,暴露于 SSRIs 的新生儿 CYP2E1、EVA1 和 SLMAP 基因特定 CpG 位点的甲基化水平升高<sup>[46]</sup>。文献表明,CHN2 和 JAK2 转录起始位点区域上游 CpG 位点的不同甲基化可能是预

表1 DNA甲基化组学与抑郁症研究总结

发表年份	研究对象	组织类型	测序平台	主要发现
2011 <sup>[33]</sup>	33例抑郁症患者;67例正常对照	外周血	HM27	与大脑发育相关的基因组区域甲基化增加,而与脂蛋白相关的区域甲基化减少
2012 <sup>[34]</sup>	39例抑郁症患者;26例正常对照	前额皮质	CHARM	224个差异甲基化区域;PRIMA1基因重复性和验证性最好
2014 <sup>[35]</sup>	94例受虐待儿童(35%被诊断抑郁);96例正常对照	唾液	HM450	发现三个显著的抑郁相关的预测基因GRIN1、ID3、TPPP
2015 <sup>[36]</sup>	筛选76例抑郁症患者及45例正常对照;验证22例抑郁症患者及17例正常对照	前额皮质	MBD2-Sequencing	GRIK2和BEGAIN是自杀死亡者和猝死控制之间两个差异最大的甲基化区域
2015 <sup>[37]</sup>	筛选20例抑郁症患者及19例正常对照;验证12例抑郁症患者及12例正常对照	外周血白细胞	HM450	GSK3β基因启动子甲基化和表达水平之间存在显著的负相关关系
2019 <sup>[38]</sup>	23例抑郁症患者及36例正常对照随访一年,44例抑郁症患者及15例正常对照	外周血	HM450	肝细胞生长因子受体基因(MET)甲基化程度与抑郁症状得分正相关,更容易表现出自杀症状易感性
2020 <sup>[39]</sup>	608例受试者	背侧前额叶皮质	HM450	YOD1、UGT8、SLIT2、FNDC3B位点的甲基化变化与老年期抑郁症相关
2020 <sup>[40]</sup>	581例受试者随访6年	外周血	MBD-sequencing	建立一个甲基化风险评分预测6年后的患者的抑郁状态

测依他普仑抗抑郁治疗反应的外周因子<sup>[47]</sup>。

#### 4 展望

DNA甲基化这种常见的表观遗传修饰在抑郁症的发生发展中发挥重要作用。它可以为疾病状态预测疾病分层提供重要的生物标记,从而推动抑郁症防治向精准医疗方向发展。此外,DNA甲基化修饰是功能性修饰而非基因组结构改变,可能为未来的治疗方法提供更容易、更有效的改变。

近年来DNA甲基化修饰成为抑郁症研究的热点,但仍面临诸多挑战:①临床无法直接获得脑组织样本进行表观遗传学检测,目前普遍使用的是血液样本、口腔样本或唾液样本,这些外周样本的表观遗传学修饰能够多大程度上反映脑部的变化不得而知;②大脑结构复杂,不同区域功能不一样,各区域之间的区别及联系亟待阐明;③很多基因存在可变剪切现象,转录本数目众多,启动子区域和基因编码区都存在DNA甲基化,研究起来复杂;④不同的表观遗传修饰之间存在着复杂的交互作用,单纯的改变或者研究某一方面,很难得到精确的结果。

DNA甲基化修饰在抑郁症中的研究任重道远,未来的研究可从以下几方面进行:①绘制抑郁症DNA甲基化图谱,诠释不同的DNA甲基化修饰与大脑特异的区域、特异的细胞类型、特异的基因的关联;②将DNA甲基化修饰的研究成果转换为实际药物,建立安全治疗策略;③利用基因编辑、单细胞测序等新技术对抑郁症发生发展进行更加精细的研究;④临床研究与基础研究高效沟通,验证检测到的表观遗传修饰是否与疾病的发生具有因果关系。

#### 参考文献

[1] Busch Y, Menke A. Blood-based biomarkers predicting response to

antidepressants[J]. *J Neural Transmission*, 2019,126: 47-63.  
 [2] Kennis M, Gerritsen L, Van Dalen M, et al. Prospective biomarkers of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis[J]. *Mol Psychiatry*, 2019, 25: 321-338.  
 [3] Hasin DS, Sarvet AL, Meyers JL, et al. Epidemiology of adult DSM-5 major depressive disorder and its specifiers in the United States[J]. *JAMA Psychiatry*, 2018, 75: 336-346.  
 [4] 谢炫宇, 杨聪财, 罗晓玉, 等. 未经治疗的抑郁症患者注意力及执行功能研究[J]. *神经损伤与功能重建*, 2018, 13: 13-15.  
 [5] Klengel T, Binder EB. Epigenetics of stress-related psychiatric disorders and gene x environment interactions[J]. *Neuron*, 2015, 86: 1343-1357.  
 [6] Waddington CH. Canalization of development and the inheritance of acquired characters[J]. *Nature*, 1942, 150: 91-97.  
 [7] Urdinguio RG, Sanchezmut JV, Esteller M. Epigenetic mechanisms in neurological diseases: genes, syndromes, and therapies[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8: 1056-1072.  
 [8] Fuks F. DNA methylation and histone modifications: Teaming up to silence genes[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2005, 15: 490-495.  
 [9] Guo J, Ma DK, Mo H, et al. Neuronal activity modifies the DNA methylation landscape in the adult brain[J]. *Nat Neurosci*, 2011, 14: 1345-1351.  
 [10] Hodes GE, Pfau ML, Purushothaman I, et al. Sex differences in nucleus accumbens transcriptome profiles associated with susceptibility versus resilience to subchronic variable stress[J]. *J Neurosci*, 2015, 35: 16362-16376.  
 [11] Feng J, Pena CJ, Purushothaman I, et al. Tet1 in nucleus accumbens opposes depression-and anxiety-like behaviors[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42: 1657-1669.  
 [12] Cheng Y, Sun M, Chen L, et al. Ten-eleven translocation proteins modulate the response to environmental stress in mice[J]. *Cell Reports*, 2018, 25: 3194-3203.  
 [13] Fuchikami M, Morinobu S, Segama M, et al. DNA methylation profiles of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene as a potent diagnostic biomarker in major depression[J]. *PloS One*, 2011, 6: e23881.  
 [14] Braithwaite EC, Kundakovic M, Ramchandani PG, et al. Maternal prenatal depressive symptoms predict infant NR3C1 1F and BDNF IV DNA methylation[J]. *Epigenetics*, 2015, 10: 408-417.  
 [15] Januar V, Ancelin ML, Ritchie K, et al. BDNF promoter methylation and genetic variation in late-life depression[J]. *Transl Psychiatry*, 2015, 5:

e619.

- [16] Kleimann A, Kotsiari A, Sperling W, et al. BDNF serum levels and promoter methylation of BDNF exon I, IV and VI in depressed patients receiving electroconvulsive therapy[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2015, 122: 925-928.
- [17] Kang HJ, Kim JM, Lee JY, et al. BDNF promoter methylation and suicidal behavior in depressive patients[J]. *J Affect Disord*, 2013, 151: 679-685.
- [18] Kim JM, Kang HJ, Kim SY, et al. BDNF promoter methylation associated with suicidal ideation in patients with breast cancer[J]. *Int J Psychiatry Me*, 2015, 49: 75-94.
- [19] Na KS, Won E, Kang J, et al. Brain-derived neurotrophic factor promoter methylation and cortical thickness in recurrent major depressive disorder[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 21089.
- [20] Choi S, Han KM, Won E, et al. Association of brain-derived neurotrophic factor DNA methylation and reduced white matter integrity in the anterior corona radiata in major depression[J]. *J Affect Disord*, 2015, 172: 74-80.
- [21] Chen D, Meng L, Pei F, et al. A review of DNA methylation in depression [J]. *J Clin Neurosci*, 2017, 43: 39-46.
- [22] Ismaylova E, DI Sante J, Szyf M, et al. Serotonin transporter gene promoter methylation in peripheral cells in healthy adults: Neural correlates and tissue specificity[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2017, 27: 1032-1041.
- [23] Olsson CA, Foley DL, Parkinson-Bates M, et al. Prospects for epigenetic research within cohort studies of psychological disorder: a pilot investigation of a peripheral cell marker of epigenetic risk for depression [J]. *Biol Psychol*, 2010, 83: 159-165.
- [24] Kang HJ, Kim JM, Stewart R, et al. Association of SLC6A4 methylation with early adversity, characteristics and outcomes in depression[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2013, 44: 23-28.
- [25] Wang D, Szyf M, Benkelfat C, et al. Peripheral SLC6A4 DNA methylation is associated with in vivo measures of human brain serotonin synthesis and childhood physical aggression[J]. *PLoS One*, 2012, 7: e39501.
- [26] Dannlowski U, Kugel H, Redlich R, et al. Serotonin transporter gene methylation is associated with hippocampal gray matter volume[J]. *Hum Brain Mapp*, 2014, 35: 5356-5367.
- [27] Elliott E, Ezra-nevo G, Regev L, et al. Resilience to social stress coincides with functional DNA methylation of the Crf gene in adult mice [J]. *Nat Neurosci*, 2010, 13: 1351-1353.
- [28] McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio A C, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse[J]. *Nat Neurosci*, 2009, 12: 342-348.
- [29] Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, et al. Epigenetic programming by maternal behavior[J]. *Nat Neurosci*, 2004, 7: 847-854.
- [30] Denny WB, Valentine DL, Reynolds PD, et al. Squirrel monkey immunophilin FKBP51 is a potent inhibitor of glucocorticoid receptor binding[J]. *Endocrinology*, 2000, 141: 4107-4113.
- [31] Binder EB. The role of FKBP5, a co-chaperone of the glucocorticoid receptor in the pathogenesis and therapy of affective and anxiety disorders [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2009, 34: S186-195.
- [32] Tozzi L, Farrell C, Booij L, et al. Epigenetic Changes of FKBP5 as a Link Connecting Genetic and Environmental Risk Factors with Structural and Functional Brain Changes in Major Depression[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43: 1138-1145.
- [33] Uddin M, Koenen KC, Aiello AE, et al. Epigenetic and inflammatory marker profiles associated with depression in a community-based epidemiologic sample[J]. *Psychol Med*, 2011, 41: 997-1007.
- [34] Sabunciyan S, Aryee MJ, Irizarry RA, et al. Genome-wide DNA methylation scan in major depressive disorder[J]. *PLoS One*, 2012, 7: e34451.
- [35] Weder N, Zhang H, Jensen K, et al. Child abuse, depression, and methylation in genes involved with stress, neural plasticity, and brain circuitry[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2014, 53: 417-424.
- [36] Nagy C, Suderman M, Yang J, et al. Astrocytic abnormalities and global DNA methylation patterns in depression and suicide[J]. *Mol Psychiatry*, 2015, 20: 320-328.
- [37] Numata S, Ishii K, Tajima A, et al. Blood diagnostic biomarkers for major depressive disorder using multiplex DNA methylation profiles: discovery and validation[J]. *Epigenetics*, 2015, 10: 135-141.
- [38] Ciuculete DM, Voisin S, Kular L, et al. Longitudinal DNA methylation changes at MET may alter HGF/c-MET signalling in adolescents at risk for depression[J]. *Epigenetics*, 2019, 15: 1-18.
- [39] Anke H, Robins C, Conneely KN, et al. Association between DNA methylation levels in brain tissue and late-life depression in community-based participants[J]. *Transl Psychiatry*, 2020, 10: 262-271.
- [40] Clark SL, Hattab MW, Chan RF, et al. A methylation study of long-term depression risk[J]. *Mol Psychiatry*, 2019, 25: 1-10.
- [41] Zimmermann N, Zschocke J, Perisic T, et al. Antidepressants inhibit DNA methyltransferase 1 through reducing G9a levels[J]. *Biochem J*, 2012, 448: 93-102.
- [42] Satoshi, Okada, Shigeru, et al. The potential of SLC6A4 gene methylation analysis for the diagnosis and treatment of major depression [J]. *J Psychiatr Res*, 2014, 53: 47-53.
- [43] Katharina D, Nicola T, Kathrin S, et al. Serotonin transporter gene hypomethylation predicts impaired antidepressant treatment response[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2014, 17: 1167-1176.
- [44] Melas PA, Maria R, Andreas L, et al. Antidepressant treatment is associated with epigenetic alterations in the promoter of P11 in a genetic model of depression[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2012, 15: 669-679.
- [45] 肖佳维, 相丹, 刘忠纯. 抑郁症与阿片受体及其表观遗传调控[J]. *神经损伤与功能重建*, 2019, 14: 307-309.
- [46] Gurnot C, Martin-Subero I, Mah SM, et al. Prenatal antidepressant exposure associated with CYP2E1 DNA methylation change in neonates [J]. *Epigenetics*, 2015, 10: 361-372.
- [47] Ju C, Fiori LM, Belzeaux R, et al. Integrated genome-wide methylation and expression analyses reveal functional predictors of response to antidepressants[J]. *Transl Psychiatry*, 2019, 9: 254-265.

(本文编辑:王晶)