

综述

DNA甲基化在抑郁症中的作用

罗海丽¹, 洪青晓², 刘惠芬², 禹海航^{1,2*}¹宁波大学医学部, 宁波 315211; ²宁波大学附属康宁医院, 宁波 315201)

摘要: 抑郁症是一种常见并且可能导致严重社会功能损害的精神疾病, 其发病机制仍尚未完全阐明, 目前缺乏客观的诊断和治疗的生物标志物。表观遗传学是指在DNA序列不发生改变的情况下发生基因表达功能的可遗传变化, 其中DNA甲基化是表观遗传修饰的主要形式之一。抑郁症相关基因DNA甲基化在其疾病进展中发挥重要作用, 对抑郁症的诊治具有重要意义。本文就DNA甲基化在抑郁症中的研究进展进行综述, 以期为抑郁症的研究提供参考。

关键词: 抑郁症; 表观遗传学; DNA甲基化

Roles of DNA methylation on major depressive disorder

LUO Haili¹, HONG Qingxiao², LIU Huifen², YU Haihang^{1,2*}¹Health Science Center, Ningbo University, Ningbo 315211, China;²The Affiliated Kangning Hospital of Ningbo University, Ningbo 315201, China)

Abstract: Major depressive disorder is a common mental illness that may lead to severe social dysfunction. Its pathogenesis is still not fully unknown, lacking objective biomarkers for diagnosis and treatment. Epigenetics refers to heritable changes in gene expression that occur without alterations in DNA sequence, with DNA methylation being one of the main forms of epigenetic modification. DNA methylation of major depressive disorder related genes plays an important role in the progression of disease, which has great significance for the diagnosis and treatment of major depressive disorder. This paper reviews the research progress on DNA methylation, in order to provide valuable reference for future research on major depressive disorder.

Key Words: major depressive disorder; epigenetics; DNA methylation;

抑郁症(major depressive disorder, MDD)是当代社会严重的精神卫生问题, 主要以心境低落、快感缺失、精力下降为主要特征, 伴有意志活动减退、认知功能损害等表现, 严重者甚至出现自杀行为。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)预测, 全球有2.8亿人备受MDD困扰^[1]。由于压力、应激等多种复杂因素导致MDD的患病率、

发病率逐年递增, 但其发病机制仍尚未完全阐明, 目前缺乏客观的诊断和治疗方法, 加之早期发病较为隐匿, 相当一部分患者并未获得及时有效的治疗。因此, 对MDD患者的早期诊断、及时治疗非常重要。

表观遗传学由英国发育生物学家Waddington于1939年提出, 指在DNA序列不发生改变的情况下

收稿日期: 2024-09-11

基金项目: 浙江省医学重点扶植学科建设项目(00-F06); 宁波市医疗卫生高端团队重大攻坚项目(2022030410)

第一作者: E-mail: luohaili2020@163.com

*通信作者: E-mail: yuhaihang0414@sina.com

发生基因表达功能的可遗传变化, 包括DNA甲基化、组蛋白修饰和非编码RNA等影响基因的表达, 从而调控机体的生长、发育及病理过程。接触压力或创伤性生活事件(尤其是在生命早期)是导致包括MDD在内的多种精神疾病的危险因素之一^[2]。研究表明, 童年不良经历是罹患MDD的重要危险因素^[3]。近年来, 表观遗传学作为基因与环境之间的桥梁, 在MDD的病理学中受到广泛的关注, 表观遗传机制对于环境因素编码和翻译的特征是研究MDD类复杂精神疾病的理想候选对象, 它更好地解释了MDD与传统遗传学不相符的情况, 为阐明MDD的发病机制提供了新思路^[4]。DNA甲基化是表观遗传修饰的主要形式之一, 也是MDD中研究最多的表观遗传机制。本文从DNA甲基化的角度总结了其在抑郁症中的作用、诊断及治疗等相关研究, 以期对MDD的诊治提供参考。

1 DNA甲基化与抑郁症

DNA甲基化是由DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)催化将甲基添加到胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤(CpG)二核苷酸中胞嘧啶的第5位碳原子上转化为5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, 5mC)的过程。基因中CpG二核苷酸密集的区域称为CpG岛, 人类约60%的基因启动子富含CpG岛。CpG岛通常情况下是未发生甲基化的, 当外界因素如环境改变、疾病发生或衰老作用于机体时, 在DNMT的作用下发生甲基化, 招募转录抑制蛋白, 影响DNA与转录因子的结合, 从而导致基因的表达下调^[5]。CpG岛的高甲基化与基因表达沉默有关, 而DNA低甲基化则促进基因表达^[6]。DNA甲基化是个可逆的过程, 与DNA甲基化过程相对应的DNA去甲基化包括两种不同的途径: 一是通过抑制DNA甲基化过程的关键酶DNMT的活性来阻止转运甲基基团到胞嘧啶上的过程^[7]; 二是指5mC被DNA去甲基化酶10-11易位(ten-eleven translocation, TET)家族氧化成5-羟甲基胞嘧啶, 并进一步被TET家族的双加氧酶氧化成5-羧基胞嘧啶, 最后通过脱氨基、糖基化或碱基切除修复恢复到非甲基化修饰状态^[8]。DNA甲基化对环境因素做出反应, 通过表观遗传修饰影响基因表达的调节, 会导致与MDD相关的系统出现一系列的功能

障碍, 如下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic pituitary adrenal, HPA)、神经营养因子系统、5-羟色胺系统等^[9]。有研究表明, DNA甲基化与MDD的发生发展相关^[10]。

2 抑郁症的DNA甲基化相关基因

研究表明, 生活压力等不良经历可能导致表观遗传学中DNA甲基化的变化, 影响基因的表达, 从而参与MDD的病理学机制。近年来, 越来越多学者对与MDD相关的基因DNA甲基化水平进行了研究, 如核受体亚族3组C1成员(nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1, *NR3C1*)、5-羟色胺转运体基因(5-hydroxytryptamine transporter, *5-HTT*)、脑源性神经营养因子基因(brain derived neuro trophic factor, *BDNF*)、单胺氧化酶基因(monoamine oxidase A, *MAOA*)等。

2.1 *NR3C1*基因

*NR3C1*基因又称为糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, *GR*)基因, 通过编码GR调控GR与皮质醇和其他糖皮质激素结合来参与HPA轴的负反馈调节^[11]。糖皮质激素是应激反应的主要效应物, 糖皮质激素信号传导异常与罹患MDD的风险增加有关。已有研究证实, 暴露于早期压力生活事件会出现相关表观遗传的改变。*NR3C1*基因的DNA甲基化可以通过阻碍转录因子与DNA序列结合下调基因表达, 进一步抑制HPA轴的负反馈调节^[12]。研究显示, *NR3C1*基因DNA甲基化增加及其mRNA减少与早期生活逆境密切相关^[13]。Peng等^[14]通过对119对同卵双生子的外周血进行基因DNA甲基化研究发现, *NR3C1*基因CpG位点DNA高甲基化在儿童创伤和抑郁症状之间具有显著的中介作用。Mourtzi等^[15]也得出一致结论——产前应激或童年不良经历会引起*NR3C1*基因的DNA甲基化发生改变。

动物实验表明, 在母婴分离小鼠模型的额叶皮质和海马中, *NR3C1*基因DNA甲基化水平升高, 提示早期母婴分离导致的小鼠抑郁样行为和脑区中*NR3C1*基因DNA甲基化水平升高有关^[16]。王巍等^[17]对22例产后MDD患者和26例健康产妇对比研究发现, 产后MDD患者外周血*NR3C1*启动子甲基化水平显著升高。该研究表明, 产后MDD患者的

HPA轴功能增强, *NR3C1*基因DNA甲基化水平的升高和基因表达降低抑制HPA轴负反馈可能与产后MDD的发病机制有关。Chen等^[18]对370例中国青少年的两年纵向研究发现, 青春期*NR3C1*启动子甲基化水平的降低介导了童年虐待与青少年抑郁症状之间的关系, 童年虐待经历降低了青少年的*NR3C1*启动子甲基化, 并进一步增加了后续出现抑郁症状的风险。有荟萃分析结果显示, 多数研究结果发现*NR3C1*基因DNA甲基化水平增高, 且*NR3C1*基因DNA高甲基化会增加43%的MDD发病风险^[19]。

2.2 *BDNF*基因

BDNF是神经营养蛋白家族的成员, 在皮质和海马等多个脑区表达, 对中枢神经系统神经元的发育、存活和维持发挥重要的作用^[20]。有研究发现, 动物抑郁模型和MDD患者中*BDNF*基因DNA高甲基化与MDD的风险增加密切相关^[19]。已有研究证实, *BDNF*基因启动子CpG位点的甲基化增加与神经元中BDNF的合成减少有关^[21]。在慢性束缚应激(chronic restraint stress, CRS)诱导的小鼠抑郁模型中, 前额叶皮质和海马体中的BDNF蛋白水平降低^[22]。也有研究发现, 暴露于慢性社会挫败压力(chronic social defeat stress, CSDS)的小鼠*BDNF*基因启动子IV表达水平降低^[23]。陈丽竹等^[24]在急性束缚应激诱导的小鼠抑郁模型中发现, 海马中BDNF启动子区域DNA甲基化程度明显升高, DNMT3a、DNMT3b的mRNA表达升高, 同时BDNF的mRNA和蛋白质表达降低。该研究表明, 急性束缚应激通过表观遗传修饰的调控增加了海马中DNMT的表达, 上调BDNF基因启动子区域DNA甲基化水平, 进而降低BDNF的表达, 导致小鼠的抑郁样行为发生。研究发现, 与健康对照相比, MDD患者的*BDNF*基因启动子DNA甲基化水平升高, *BDNF*基因表达水平降低^[25,26], 且血清BDNF水平与抑郁严重程度有一定的相关性^[27]。王蕾^[28]对MDD患者*BDNF*基因启动子区19个CPG位点进行研究发现, 其中16个位点的甲基化水平均高于正常对照组。Na等^[29]研究发现, MDD患者*BDNF*基因启动子区CpG2和CpG4甲基化水平高于健康对照组, 且与特定区域脑组织皮质厚度成负相关。

研究表明, *BDNF*基因的DNA甲基化具有重要

的临床意义。Fuchikami等^[30]通过对20例MDD患者和18例健康对照者外周血的*BDNF*基因启动子处2个CpG岛(I和IV)的甲基化研究发现, MDD患者的*BDNF*基因CpG I甲基化水平较高, 且CpG I的定量甲基化分析有助于MDD的诊断, 认为*BDNF*基因CpG I的DNA甲基化谱的分类有望成为MDD具有诊断价值的生物标志物。Li等^[31]发现, MDD患者*BDNF*外显子VI的DNA甲基化显著升高, 提示*BDNF*外显子VI中CpG位点甲基化的性别特异性改变是MDD和抗抑郁药诱导缓解的候选指标。后续通过研究证实了MDD患者*BDNF*基因DNA甲基化与大脑皮质的神经发育缺陷存在密切联系^[32]。研究显示, *BDNF*基因甲基化状态与抗抑郁治疗反应之间存在关联。Kleimann等^[33]对11名难治性MDD患者进行10次电休克治疗(electroconvulsive therapy, ECT), 并在第1、4、7次ECT结束后进行外周血采集, 在整个治疗过程中症状缓解者和症状未缓解者与治疗有效者和治疗无效者之间的*BDNF*基因平均甲基化均存在差异, 且症状缓解者的平均甲基化水平低于症状未缓解者, 治疗有效者的平均甲基化水平低于治疗无效者, 指出*BDNF*外显子 I 启动子的低甲基化有望成为ECT治疗反应的疗效评估指标。也有研究发现, *BDNF*外显子IV启动子中CpG位点87的低甲基化状态可作为抗抑郁药物治疗应答者的预测因子^[34]。Hsieh等^[26]发现, MDD患者抗抑郁药物治疗4周后药物应答者的*BDNF*外显子IX启动子CpG位点24和CpG位点324的甲基化水平高于药物非应答者。这表明*BDNF*基因启动子区域的两个位点的高甲基化也可作为抗抑郁药物治疗反应的预测因子。

2.3 *SLC6A4*基因

*SLC6A4*基因通过编码5-HTT, 将5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)从突触间隙转运到突触前神经元, 参与5-HT信号的调节^[13]。5-HT缺乏是MDD可能的发病机制, 临床上应用的选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)是MDD的有效治疗药物, 通过阻断5-HTT抑制5-HT重吸收, 从而增加突触间隙5-HT递质浓度发挥抗抑郁作用。中国成人精神障碍流行病学调查的研究显示, 女性MDD患病率高于男性, 其中女性罹患MDD的加权终生患病率为

8.0%, 而男性为5.7%^[35]。一项研究发现, *SLC6A4* 基因DNA甲基化水平在MDD患者中存在性别差异, 女性MDD患者相较于男性MDD患者*SLC6A4* 基因表现出更高的甲基化水平, 且DNA甲基化与女性抑郁严重程度成正相关^[36]。研究表明, *SLC6A4* 基因出现高甲基化可能通过导致*SLC6A4* 表达和5-HT再摄取减少来参与MDD发生^[37]。

SLC6A4 基因的DNA甲基化水平可以预测抗抑郁药物的治疗效果。Domschke等^[38]观察到, *SLC6A4* 基因DNA甲基化状态较高的MDD患者在接受艾司西酞普兰治疗6周后表现出更好的治疗效果。Schiele等^[39]对236例MDD患者进行为期6周的抗抑郁药物治疗, 在治疗的第1周和第6周进行外周血的*SLC6A4* 基因DNA甲基化分析, 结果发现, *SLC6A4* 基因平均甲基化成为抗抑郁治疗的药物疗效评价, *SLC6A4* 基因相对低甲基化与药物治疗无效和症状无缓解密切相关。其中的可能机制是*SLC6A4* 基因启动子DNA低甲基化导致该基因表达增加, 从而降低突触间隙中的5-HT浓度, 这抵消了抗抑郁药的5-HT作用, 从而影响抗抑郁药物的疗效, 即*SLC6A4* 基因启动子低甲基化会导致抗抑郁药物治疗反应的受损, 该研究提示*SLC6A4* 基因DNA低甲基化可以成为抗抑郁药物治疗疗效的预测指标。

2.4 MAOA基因

MAOA 基因通过编码MAOA, 参与5-HT、肾上腺素、去甲肾上腺素等单胺神经递质的氧化降解过程。*MAOA* 表达的增加以及大脑5-HT和去甲肾上腺素水平的降低被认为是MDD主要的病理生理机制^[40]。临床上应用MAOA抑制剂治疗MDD就是通过抑制MAOA活性, 减少中枢单胺神经递质的分解从而提高突触间隙单胺神经递质的浓度来发挥抗抑郁作用的^[41]。

使用¹¹C标记的正电子发射断层扫描脑成像显示, 外周血中*MAOA* 基因启动子甲基化降低与脑中MAOA的含量增加显著相关^[42], 表明外周*MAOA* 基因DNA甲基化水平变化可反映中枢MAOA活性。动物实验表明, 抑郁症状与海马中*MAOA* 基因的表达增加相关, 并且在给予MAOA抑制剂后能逆转海马MAOA的表达, 改善抑郁行为^[43]。

PART研究是研究人群心理健康的流行病学项

目, Melas等^[44]使用来自PART队列的女性受试者, 对82例MDD患者和92例健康对照组的唾液样本进行DNA甲基化分析显示, MDD患者的*MAOA* 基因第一外显子区域DNA甲基化水平降低。为了研究MDD患者中*MAOA* 基因DNA甲基化水平变化与MDD不同性别之间是否存在关系, Melas等^[45]随后使用来自PART研究的一组包括男性和女性的17例MDD患者和27例健康对照样本重复之前的研究, 得出一致的结论: 女性MDD患者*MAOA* 基因甲基化水平较女性健康对照组低, 而男性MDD患者*MAOA* 基因甲基化与男性健康对照之间无明显差异。该研究再次验证了女性MDD患者中*MAOA* 基因DNA甲基化水平降低, 提示*MAOA* 基因DNA甲基化水平与MDD相关, 且存在明显的性别特异性。*MAOA* 基因DNA低甲基化导致脑组织中MAOA水平的过量, 可以加速代谢相应神经递质, 这也与MDD神经递质水平的变化相一致。

2.5 P11基因

P11 基因编码P11蛋白, 又称S100A10, 在5-HT_{1B}受体功能的动态调节中起关键作用, 与MDD的发病机制和抗抑郁治疗机制有关。研究发现, MDD患者和抑郁模型小鼠的脑组织中的P11水平较低, 使用抗抑郁药物治疗和电休克治疗后会提高小鼠额叶皮质的P11水平^[46]。此外, 与其他死因的对照受试者相比, MDD患者自杀死后大脑中P11 mRNA表达较低^[47]。利用腺相关病毒介导基因治疗可以改变抑郁小鼠脑中P11表达减少的趋势并且有效逆转了小鼠的抑郁行为^[48]。

表观遗传学研究发现, 大鼠抑郁模型中前额皮质中*P11* 基因启动子高度甲基化, 同时P11 mRNA和蛋白质水平下调。在艾司西酞普兰药物治疗后, 抑郁大鼠*P11* 基因DNA甲基化水平降低, 表现出更高的P11表达水平, 并伴随着两种*DNMT* 基因(*DNMT1*和*DNMT3a*)的转录减少^[49]。Wang等^[50]研究发现, MDD患者外周血中*P11* 基因DNA甲基化显著升高, *P11* 基因DNA甲基化和早期生活压力通过相互作用影响抗抑郁药的短期疗效。

P11 基因DNA甲基化可作为预测MDD患者电休克反应的生物标志物。Neyazi等^[51]通过构建耐药大鼠抑郁模型, 利用电惊厥刺激(electroconvulsive stimulation, ECS, 相当于人类中的ECT)对其进行

DNA甲基化分析,发现与ECS治疗无效组相比,治疗有效组的大鼠前额皮质中*P11*基因启动子DNA甲基化明显较高。随后在11例和65例耐药MDD患者中进行验证,得到了一致结论,ECT有效者的*P11*基因启动子DNA甲基化水平更高。ROC曲线分析结果表明,*P11*启动子甲基化水平以70%灵敏度和73%特异度区分ECT应答者和无应答者。

2.6 抑郁症其他相关基因的DNA甲基化

FKBP5(FK506-binding protein 5)基因负责编码FKBP5结合蛋白,是GR与糖皮质激素结合的重要调节因子^[52]。Hori等^[53]研究发现,MDD的GR的mRNA表达显著增高,而FKBP5的mRNA表达较低,且GR的表达水平与抑郁严重程度成正相关。利用地塞米松抑制实验和联合地塞米松或促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)实验测试HPA轴功能和GR敏感性的改变,发现Dex后皮质醇水平较高,MDD中FKBP5表达与皮质醇水平显著正相关,而对照组中GR表达与皮质醇水平显著负相关。以上结果提示,基因表达的改变会影响HPA轴功能,从而影响MDD的发展,提出GR表达增加和FKBP5表达减少的组合可能作为MDD的生物标志物。

*POMC*基因编码一种POMC蛋白质,主要在下丘脑、杏仁核和中枢神经系统的其他区域中表达,是ACTH、 β -内啡肽和促黑激素的前体蛋白,与相关受体结合共同参与体内的重要信号通路。动物实验发现,母婴分离构建小鼠抑郁模型导致HPA轴过度活跃与*POMC*基因启动子区DNA持续低甲基化相关^[54]。一项关于青少年MDD伴有非自杀性自伤(non-suicidal self-injury, NSSI)行为患者的基因甲基化的研究结果显示,具有NSSI行为的青少年MDD患者*POMC*基因CpG位点1甲基化水平高于健康对照组,提示CpG位点1的异常甲基化可能是伴NSSI青少年MDD患者的表观遗传标记^[55]。

KLK8(kallikrein 8)基因编码激肽释放酶8,是一组多基因家族的丝氨酸蛋白酶,主要通过降解细胞外基质或细胞膜上重要的受体或跨膜蛋白,在神经可塑性过程中发挥着重要作用。Starnawska等^[56]发现,外周血中*KLK8*基因启动子区DNA甲基化水平的差异与抑郁症状的严重程度相关。动物实验发现,慢性温和不可预测刺激(chronic

unpredictable mild stress, CUMS)诱导的抑郁模型会增加海马组织的*KLK8*基因表达,并且还发现CUMS诱导通过上调海马中*KLK8*的表达,降解神经元膜蛋白神经细胞黏附分子1,进而导致神经元发生凋亡,从而诱导个体出现抑郁样的行为^[57]。而利用腺病毒介导的*KLK8*过表达会加重CUMS诱导的海马组织神经元凋亡过程^[58]。研究表明,MDD患者*KLK8*基因的mRNA水平显著高于健康对照者^[59]。这些研究表明,*KLK8*基因表达增加与抑郁行为的发生密切相关。

催产素受体(oxytocin receptor, *OXTR*)基因编码催产素受体。催产素(oxytocin, OT)是一种由下丘脑室旁核分泌的神经肽,在中枢神经系统中起重要作用。有研究发现,女性MDD患者中*OXTR*基因启动子甲基化水平升高^[60]。但是在全基因组关联研究中并未发现*OXTR*基因与MDD之间存在关联^[61]。研究表明,*OXTR*基因启动子区的甲基化与抑郁症状的严重程度成正相关性^[62]。一项针对童年虐待史的研究比较了有和无童年虐待儿童中的唾液*OXTR*甲基化水平,结果显示有童年虐待史的CpG位点5和位点6甲基化水平较高,并且甲基化的程度和左侧眶额皮质中的灰质体积成负相关^[63]。本文总结了在MDD中发现的相关基因DNA甲基化(表1)。

3 DNA甲基化与抗抑郁治疗

药物表观遗传学是将遗传因素和环境信息整合到疾病治疗中,并进一步推进精神病学精准治疗的发展^[65]。动物实验研究发现,抑制大鼠海马DNMT具有抗抑郁作用^[66]。Sales等^[67]发现,DNMT抑制剂RG108的使用可以减弱应激大鼠前额叶皮层中的*BDNF*基因DNA甲基化,发挥抗抑郁样效应。*Gadd45b*是生长停滞和DNA损伤诱导家族的一员,在DNA去甲基化、神经可塑性和神经保护中发挥关键作用。Yin等^[68]发现,在大鼠脑缺血模型中,利用病毒载体降低*Gadd45b*表达后,小鼠海马*BDNF*水平比空白对照组显著下降,进而激活小胶质细胞并通过*BDNF*-ERK-CREB信号通路诱导促炎因子的释放,加重小鼠抑郁行为。这提示,*Gadd45b*可能通过DNA去甲基化发挥抗抑郁作用,是治疗卒中后抑郁的潜在候选药物。

表 1 相关基因DNA甲基化在MDD中的发现

基因	研究对象	组织类型	DNA甲基化	主要发现	参考文献
NR3C1	母婴分离小鼠模型	海马体	↑	早期母婴分离导致的小鼠抑郁样行为和NR3C1基因DNA甲基化水平升高有关	[16]
	22例产后MDD患者和26例健康产妇	外周血	↑	产后MDD患者的HPA轴功能增强, NR3C1启动子甲基化水平升高; 该基因表达降低抑制HPA轴负反馈与产后MDD发病机制有关	[17]
	45例MDD患者和45名健对照组	外周血	↑	患者组中NR3C1甲基化显著高于健康样本, 其中女性MDD在SSRIs治疗后甲基化水平明显降低	[64]
BDNF	51名MDD患者和62名健康对照者	外周血	↑	MDD患者在CpG位点217的甲基化水平较高, 且MDD患者的血清BDNF蛋白和mRNA水平低于健康对照	[26]
	20名MDD患者和18名健康对照者	外周血	↑	MDD患者BDNF基因CpG I 的定量甲基化分析有助于MDD患者的诊断	[30]
	23例MDD有自杀观念患者、24例MDD无自杀观念患者和27例健康对照者	外周血	↑	MDD患者BDNF基因启动子区19个CpG位点中有16个位点的甲基化水平高于正常对照组	[28]
SLC6A4	146例MDD患者	外周血	↑	SLC6A4基因DNA甲基化水平在MDD患者中存在性别差异, 女性相较于男性表现出更高的SLC6A4甲基化, 且SLC6A4甲基化与女性抑郁严重程度呈正相关	[36]
MAOA	82例女性MDD患者和92例女性健康对照	唾液	↓	女性MDD患者的MAOA基因第一外显子区域DNA甲基化水平降低	[44]
	17例MDD患者和27例健康对照	唾液	↓	MDD患者MAOA基因DNA甲基化水平存在性别差异, 其中女性甲基化水平较女性健康对照组低下, 而男性甲基化与男性健康对照之间无差异	[45]
PII	大鼠抑郁模型	前额皮质	↑	抑郁模型大鼠前额皮质中PII基因启动子高度甲基化	[49]
	291例MDD患者和100例健康对照	外周血	↑	MDD患者外周血中PII基因DNA甲基化显著升高	[50]
POMC	15例青少年MDD伴NSSI和15例健康对照	外周血	↑	POMC基因启动子区域的CpG位点1可作为青少年抑郁障碍NSSI行为患者的生物学标记	[55]
KLK8	80例MDD患者和80例健康对照	外周血	↑	MDD患者抑郁评分越严重, KLK8基因DNA甲基化程度越低	[56]

↑: DNA甲基化水平增加; ↓: DNA甲基化水平减少

抗抑郁药物治疗可以通过逆转DNA甲基化从而改善抑郁症状。Mohammadi等^[64]研究发现, MDD患者经过SSRIs治疗后, MDD相关基因DNA甲基化显著降低, 异常DNA甲基化可以通过SSRIs治疗恢复至正常水平, 改善抑郁症状。D'Addario等^[69]通过药物对比研究发现, 情绪稳定剂的使用与MDD患者中BDNF启动子DNA甲基化的减少有关, 情绪稳定剂可能通过影响BDNF基因甲基化调节BDNF表达水平从而发挥抗抑郁作用。Moon等^[70]通过对MDD患者接受SSRIs单药治疗6周发现, 抗抑郁治疗会改变SLC6A4启动子区域CpG位点的DNA甲基化, 表明SSRIs的治疗可以通过DNA甲基化途径影响SLC6A4基因的转录。Domschke等^[71]应用药物表观遗传学方法研究MAOA基因DNA甲基化模式对抗抑郁药物治疗反应的影响, 对61例MDD患者进行为期6周的SSRIs治疗, 结果发现, MAOA基因DNA甲基化与MDD患者的抗抑郁治疗效果没

有显著关系, 但是发现MAOA基因CpG位点出现低甲基化趋势。这可能与通过增加MAOA基因表达和降低5-HT、去甲肾上腺素的可用性从而造成女性MDD患者对抗抑郁药物治疗的反应受损相关。

传统中医药治疗MDD的多种疗法也可作用于DNA甲基化调控基因的转录及表达^[72]。京尼平是一种从中药栀子中提取的化合物。有研究表明, 京尼平能改善产前应激小鼠的抑郁样行为, 其机制是抑制DNMT1的表达、下调小鼠海马中增加的BDNF基因启动子的DNA高甲基化, 使海马中BDNF的表达增加, 逆转小鼠的抑郁行为^[73]。Fan等^[74]针对逍遥丸的疗效研究进行了一项随机双盲临床试验, 对MDD患者和健康人的外周血进行了全基因组DNA甲基化测序和mRNA测序对比, 发现逍遥丸通过上调DNMT1来调节与MDD相关的异常基因表达和DNA甲基化水平, 能明显改善MDD患者的抑郁症状。针灸治疗通过调控BDNF基因DNA

甲基化发挥抗抑郁作用。Dilinuier等^[75]分别对MDD患者进行为期4周的针灸联合药物治疗和单纯药物治疗,发现治疗后的针灸联合药物治疗组的*BDNF*基因DNA甲基化水平明显低于单纯药物治疗组,血清中*BDNF*含量显著升高,表明针灸治疗可以通过调控*BDNF*基因DNA甲基化发挥抗抑郁作用。

4 展望

综上所述,DNA甲基化这种常见的表观遗传修饰在MDD的发生发展中具有重要作用。DNA甲基化可以反映抑郁严重程度,在帮助疾病诊断方面具有生物标志物的价值,可以用于预测抗抑郁治疗的疗效,并且在抗抑郁治疗过程中发生变化预示疾病的进展进程。尽管目前已有大量研究表明,MDD存在相关基因DNA甲基化的变化,但是一些结果难以在全甲基关联研究中得到重复,未来需要大样本全甲基关联研究加以证实。

DNA甲基化已成为MDD表观遗传学研究的热点,但目前仍存在一些不足。(1)临床上关于DNA甲基化的研究均采取外周标本,如外周血和唾液,无法直接获取脑组织,可能在外周组织与中枢表现不一致的情况。(2)研究基因DNA甲基化并未同时对其基因表达产物的水平进行分析,无法说明研究基因DNA甲基化是否直接影响基因表达。(3)表观遗传调控基因DNA甲基化在MDD中的具体分子机制和信号通路尚未阐明。随着药物表观遗传学这一领域的发展,未来将遗传和环境因素的组合纳入治疗选择的个性化治疗成为可能。未来仍需要更大规模的样本进一步研究和验证,基于MDD相关基因DNA甲基化的研究,筛选出适合的MDD潜在生物标志物,并在此基础上进行个体化分子靶向干预治疗,有望通过基因DNA甲基化寻找治疗方法或者预测治疗反应的指标,从而提高MDD的诊断和治疗水平。

参考文献

- [1] WHO. Depression 2021. [EB/OL]. (2023-03-31)[2024-09-11]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- [2] Klengel T, Pape J, Binder EB, et al. The role of DNA methylation in stress-related psychiatric disorders. *Neuropsychopharmacology*, 2014, 80: 115-132
- [3] Brown A, Fiori LM, Turecki G. Bridging basic and clinical research in early life adversity, DNA methylation, and major depressive disorder. *Front genet*, 2019, 10: 229
- [4] Urduingio RG, Sanchez-Mut JV, Esteller M. Epigenetic mechanisms in neurological diseases: genes, syndromes, and therapies. *Lancet Neurol*, 2009, 8(11): 1056-1072
- [5] Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev*, 2002, 16(1): 6-21
- [6] Paoli C, Misztak P, Mazzini G, et al. DNA methylation in depression and depressive-like phenotype: biomarker or target of pharmacological intervention? *Curr Neuropsychopharmacol*, 2022, 20(12): 2267-2291
- [7] 李竹, 李妮虹, 曾跃勤. DNA表观遗传修饰在抑郁症中的作用及机制. *生命的化学*, 2020, 40(7): 1093-1099
- [8] 谢银平, 肖玲, 郑雅格, 等. DNA甲基化在抑郁症研究中的进展. *神经损伤与功能重建*, 2022, 17(5): 277-280
- [9] Mendonça MS, Mangiavacchi PM, Mendes AV, et al. DNA methylation in regulatory elements of the FKBP5 and NR3C1 gene in mother-child binomials with depression. *J Affective Disord*, 2023, 331: 287-299
- [10] Aljabali AAA, Alkaraki AK, Gammoh O, et al. Deciphering depression: epigenetic mechanisms and treatment strategies. *Biology*, 2024, 13(8): 638
- [11] Tyrka AR, Ridout KK, Parade SH. Childhood adversity and epigenetic regulation of glucocorticoid signaling genes: associations in children and adults. *Dev Psychopathol*, 2016, 28(4pt2): 1319-1331
- [12] Cecil CAM, Zhang Y, Nolte T. Childhood maltreatment and DNA methylation: a systematic review. *Neurosci BioBehav Rev*, 2020, 112: 392-409
- [13] Šalamon Arčan I, Kouter K, Videtič Paska A. Depressive disorder and antidepressants from an epigenetic point of view. *World J Psychiatry*, 2022, 12(9): 1150-1168
- [14] Peng H, Zhu Y, Strachan E, et al. Childhood trauma, DNA methylation of stress-related genes, and depression: findings from two monozygotic twin studies. *Psychosom Med*, 2018, 80(7): 599-608
- [15] Mourtzi N, Sertedaki A, Charmandari E. Glucocorticoid signaling and epigenetic alterations in stress-related disorders. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5964
- [16] Kember RL, Dempster EL, Lee THA, et al. Maternal separation is associated with strain-specific responses to stress and epigenetic alterations to *Nr3c1*, *Avp*, and *Nr4a1* in mouse. *Brain Behav*, 2012, 2(4): 455-467
- [17] 王崑, 穆鑫, 王延明, 等. 产后抑郁与血清皮质醇及糖皮质激素受体基因启动子甲基化的相关性. *山西医科大学学报*, 2016, 47(11): 1032-1037
- [18] Chen M, Cao C. The mediation effect of glucocorticoid receptor gene (*NR3C1*) methylation between childhood

- maltreatment and depressive symptoms in Chinese adolescents: a 2-year longitudinal study. *Child Dev*, 2024, 95(1): 144-159
- [19] Zhu JH, Bo HH, Liu BP, et al. The associations between DNA methylation and depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affective Disord*, 2023, 327: 439-450
- [20] 刘瑞梅, 张晨. 脑源性神经营养因子基因甲基化在抑郁症发病机制中作用研究进展. 临床精神医学杂志, 2023, 33(2): 151-153
- [21] Martinowich K, Hattori D, Wu H, et al. DNA methylation-related chromatin remodeling in activity-dependent BDNF gene regulation. *Science*, 2003, 302(5646): 890-893
- [22] Misztak P, Sowa-Kućma M, Pańczyszyn-Trzewik P, et al. Antidepressant-like effects of combined fluoxetine and zinc treatment in mice exposed to chronic restraint stress are related to modulation of histone deacetylase. *Molecules*, 2021, 27(1): 22
- [23] Tsankova NM, Berton O, Renthal W, et al. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nat Neurosci*, 2006, 9(4): 519-525
- [24] 陈丽竹, 唐雨晴, 裴璐, 等. DNA甲基化调控BDNF表达在急性束缚应激小鼠抑郁行为中的作用研究. 包头医学院学报, 2024, 40(9): 1-5,12
- [25] D'Addario C, Dell'Osso B, Galimberti D, et al. Epigenetic modulation of BDNF gene in patients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 2013, 73(2): e6-e7
- [26] Hsieh MT, Lin CC, Lee CT, et al. Abnormal brain-derived neurotrophic factor exon IX promoter methylation, protein, and mRNA levels in patients with major depressive disorder. *J Clin Med*, 2019, 8(5): 568
- [27] Caldieraro MA, Vares EA, Souza LH, et al. Illness severity and biomarkers in depression: using a unidimensional rating scale to examine BDNF. *Compr Psychiatry*, 2017, 75: 46-52
- [28] 王蕾. BDNF基因甲基化与抑郁症患者自杀观念的相关性研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2015
- [29] Na KS, Won E, Kang J, et al. Brain-derived neurotrophic factor promoter methylation and cortical thickness in recurrent major depressive disorder. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 21089
- [30] Fuchikami M, Morinobu S, Segawa M, et al. DNA methylation profiles of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene as a potent diagnostic biomarker in major depression. *PLoS One*, 2011, 6(8): e23881
- [31] Li L, Wang T, Chen S, et al. DNA methylations of brain-derived neurotrophic factor exon VI are associated with major depressive disorder and antidepressant-induced remission in females. *J Affective Disord*, 2021, 295: 101-107
- [32] Li L, Wang T, Li F, et al. Negative association between DNA methylation in brain-derived neurotrophic factor exon VI and left superior parietal gyrification in major depressive disorder. *Behav Brain Res*, 2024, 456: 114684
- [33] 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 Neural Transm*, 2015, 122(6): 925-928
- [34] Tadić A, Müller-Engling L, Schlicht KF, et al. Methylation of the promoter of brain-derived neurotrophic factor exon IV and antidepressant response in major depression. *Mol Psychiatry*, 2014, 19(3): 281-283
- [35] Lu J, Xu X, Huang Y, et al. Prevalence of depressive disorders and treatment in China: a cross-sectional epidemiological study. *Lancet Psychiatry*, 2021, 8(11): 981-990
- [36] Sanwald S, Widenhorn-Müller K, Schönfeldt-Lecuona C, et al. Factors related to age at depression onset: the role of SLC6A4 methylation, sex, exposure to stressful life events and personality in a sample of inpatients suffering from major depression. *BMC Psychiatry*, 2021, 21(1): 167
- [37] Li M, D'Arcy C, Li X, et al. What do DNA methylation studies tell us about depression? A systematic review *Transl Psychiatry*, 2019, 9(1): 68
- [38] Domschke K, Tidow N, Schwarte K, et al. Serotonin transporter gene hypomethylation predicts impaired antidepressant treatment response. *Int J Neuropsychopharm*, 2014, 17(8): 1167-1176
- [39] Schiele MA, Zwanzger P, Schwarte K, et al. Serotonin transporter gene promoter hypomethylation as a predictor of antidepressant treatment response in major depression: a replication study. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2021, 24(3): 191-199
- [40] Naoi M, Maruyama W, Shamoto-Nagai M. Type A monoamine oxidase and serotonin are coordinately involved in depressive disorders: from neurotransmitter imbalance to impaired neurogenesis. *J Neural Transm*, 2018, 125(1): 53-66
- [41] Mathew B, Oh JM, Parambi DGT, et al. Enzyme inhibition assays for monoamine oxidase. *Methods Mol Biol*, 2024, 2761: 329-336
- [42] Shumay E, Logan J, Volkow ND, et al. Evidence that the methylation state of the monoamine oxidase A (MAOA) gene predicts brain activity of MAOA enzyme in healthy men. *Epigenetics*, 2012, 7(10): 1151-1160
- [43] Wang Z, Chen L, Rong X, et al. Upregulation of MAOA in the hippocampus results in delayed depressive-like behaviors in burn mice. *Burns*, 2024, 50(3): 789-795
- [44] Melas PA, Wei Y, Wong CCY, et al. Genetic and epigenetic associations of MAOA and NR3C1 with

- depression and childhood adversities. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2013, 16(7): 1513-1528
- [45] Melas PA, Forsell Y. Hypomethylation of MAOAs first exon region in depression: a replication study. *Psychiatry Res*, 2015, 226(1): 389-391
- [46] Svenningsson P, Chergui K, Rachleff I, et al. Alterations in 5-HT_{1B} receptor function by p11 in depression-like states. *Science*, 2006, 311(5757): 77-80
- [47] Lee SM, Chou YH, Li MH, et al. Effects of haloperidol and risperidone on cerebrohemodynamics in drug-naïve schizophrenic patients. *J Psychiatric Res*, 2008, 42(4): 328-335
- [48] Alexander B, Warner-Schmidt J, Eriksson TM, et al. Reversal of depressed behaviors in mice by p11 gene therapy in the nucleus accumbens. *Sci Transl Med*, 2010, 2(54): 54ra76
- [49] Melas PA, Rogdaki M, Lennartsson A, et al. Antidepressant treatment is associated with epigenetic alterations in the promoter of P11 in a genetic model of depression. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2012, 15(5): 669-679
- [50] Wang T, Li L, Yue Y, et al. The interaction of P11 methylation and early-life stress impacts the antidepressant response in patients with major depressive disorder. *J Affective Disord*, 2022, 312: 128-135
- [51] Neyazi A, Theilmann W, Brandt C, et al. P11 promoter methylation predicts the antidepressant effect of electroconvulsive therapy. *Transl Psychiatry*, 2018, 8(1): 25
- [52] Asadi-Pooya AA, Malekpour M, Zamiri B, et al. *FKBP5* blockade may provide a new horizon for the treatment of stress-associated disorders: an in-silico study. *Epilepsia Open*, 2023, 8(2): 633-640
- [53] Hori H, Yoshida F, Ishida I, et al. Blood mRNA expression levels of glucocorticoid receptors and *FKBP5* are associated with depressive disorder and altered HPA axis. *J Affective Disord*, 2024, 349: 244-253
- [54] Wu Y, Patchev AV, Daniel G, et al. Early-life stress reduces DNA methylation of the *POMC* gene in male mice. *Endocrinology*, 2014, 155(5): 1751-1762
- [55] 郑逗逗. *POMC*基因甲基化水平与青少年抑郁障碍非自杀性自伤行为之间的相关性研究[D]. 济南: 山东大学, 2021
- [56] Starnawska A, Bukowski L, Chernomorchenko A, et al. DNA methylation of the *KLK8* gene in depression symptomatology. *Clin Epigenet*, 2021, 13(1): 200
- [57] 徐丹红. 基于*KLK8*切割神经膜蛋白*NCAM1*探讨抑郁样行为的分子机制[D]. 上海: 上海体育学院, 2021
- [58] Xu DH, Du JK, Liu SY, et al. Upregulation of *KLK8* contributes to CUMS-induced hippocampal neuronal apoptosis by cleaving *NCAM1*. *Cell Death Dis*, 2023, 14(4): 278
- [59] Bobińska K, Mossakowska-Wójcik J, Szemraj J, et al. Human neuropsin gene in depression. *Psychiat Danub*, 2017, 29(2): 195-200
- [60] Chen D, Meng L, Pei F, et al. A review of DNA methylation in depression. *J Clin Neurosci*, 2017, 43: 39-46
- [61] 杜俊. 催产素系统对经历童年创伤个体在焦虑和抑郁上的调节作用[D]. 成都: 电子科技大学, 2020
- [62] Ludwig B, Carlberg L, Kienesberger K, et al. Oxytocin receptor gene methylation as a molecular marker for severity of depressive symptoms in affective disorder patients. *BMC Psychiatry*, 2022, 22(1): 381
- [63] Fujisawa TX, Nishitani S, Takiguchi S, et al. Oxytocin receptor DNA methylation and alterations of brain volumes in maltreated children. *Neuropsychopharmacology*, 2019, 44(12): 2045-2053
- [64] Mohammadi S, Beh-Pajoo A, Ahmadianesh M, et al. Evaluation of DNA methylation in *BDNF*, *SLC6A4*, *NR3C1* and *FKBP5* before and after treatment with selective serotonin-reuptake inhibitor in major depressive disorder. *Epigenomics*, 2022, 14(20): 1269-1280
- [65] Hack LM, Fries GR, Eyre HA, et al. Moving pharmacogenetics tools for depression toward clinical use. *J Affective Disord*, 2019, 249: 336-346
- [66] Menke A, Binder EB. Epigenetic alterations in depression and antidepressant treatment. *Dialogues Clin Neurosci*, 2014, 16(3): 395-404
- [67] Sales AJ, Maciel IS, Suavinha ACDR, et al. Modulation of DNA methylation and gene expression in rodent cortical neuroplasticity pathways exerts rapid antidepressant-like effects. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(2): 777-794
- [68] Yin Q, Du T, Yang C, et al. *Gadd45b* is a novel mediator of depression-like behaviors and neuroinflammation after cerebral ischemia. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 554: 107-113
- [69] D'Addario C, Dell'Osso B, Galimberti D, et al. Epigenetic modulation of *BDNF* gene in patients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 2013, 73(2): e6-e7
- [70] Moon YK, Kim H, Kim S, et al. Influence of antidepressant treatment on *SLC6A4* methylation in Korean patients with major depression. *Am J Med Genet Pt B*, 2023, 192(1-2): 28-37
- [71] Domschke K, Tidow N, Schwarte K, et al. Pharmacogenetics of depression: no major influence of MAO-A DNA methylation on treatment response. *J Neural Transm*, 2015, 122(1): 99-108
- [72] 毛前程, 田轩赫, 潘瑾, 等. 基于表观遗传修饰探究中医药防治抑郁作用机制研究现状. *中华中医药学刊*, 2023, 41(5): 93-98
- [73] Ye D, Zhang L, Fan W, et al. Genipin normalizes

- depression-like behavior induced by prenatal stress through inhibiting DNMT1. [Epigenetics](#), 2018, 13(3): 310-317
- [74] Fan L, Zeng P, Wang X, et al. Xiaoyao Pills, a Chinese patent medicine, treats mild and moderate depression: a randomized clinical trial combined with DNA methylation analysis. [Phytomedicine](#), 2024, 130: 155660
- [75] Dilinuer Abulikemu, Wang Y, Zeng FC, et al. Study on the mechanisms of acupuncture combined with paroxetine in the treatment of mild to moderate depression based on DNA methylation analysis. [Zhen Ci Yan Jiu](#), 2024, 49(7): 751-759

生物化学与老年健康太原宣言

2024年11月29日至30日,“生物化学与老年健康学术研讨会”在山西医科大学中都校区举行。与会专家学者积极响应“健康中国”战略和应对人口老龄化国家战略,围绕“生物化学与老年健康”的会议主题,深入探讨生物化学在衰老领域的研究进展,共同发布了《生物化学与老年健康太原宣言》。

一、共识

1 生物化学为老年健康研究筑牢科学根基

衰老伴随一系列生物化学过程的变化,通过生物化学视角解析衰老过程中的分子变化及其调控网络,建立基于生物化学与分子生物学的客观分子诊断依据。结合人工智能优化衰老性疾病的治疗与预防,将为制定针对老年健康问题的干预措施筑牢坚实的科学根基。

2 以科技创新驱动下的生物化学助力老年健康新质生产力发展

科技创新是发展新质生产力的核心要素,生物化学与分子生物学领域的科技创新能为老年健康事业的科学研究和实践应用提供全新的可能。在积极应对人口老龄化的大背景下,深刻把握新时代赋予的使命和要求,全面贯彻党中央关于发展养老事业和养老产业的决策部署,加快培育老年健康领域的新质生产力,为提升老年人的健康水平与延长健康寿命注入强大动能。

二、宗旨

1 立足生物化学优势,打造创新合作新范式

以提升老年人生活质量和延长健康寿命为核心目标,倡议成立医、教、研互联共享联盟,形成资源整合、技术攻关、人才培养和研究平台的合力效应。围绕老年人常见疾病防治与健康管理的核心需求,构建生物化学助力老年健康的多领域合作新格局。

2 大力发展银发经济,促进区域协调发展

打破地域局限,汇聚各方优势资源,围绕老年健康关键问题,实现学术研究、技术创新与产业发展的深度融合,推动区域间协同创新,激发养老事业和养老产业的发展活力,助力老年健康领域高质量发展。

三、使命

1 整合多学科资源,深化老年健康研究

聚焦老年健康福祉,持续拓展老年健康研究的深度与广度,增强领域内的学术引领力和创新能力。以攻克老年疾病防治难题和推动健康老龄化成果应用为导向,打造生物化学助力老年健康的核心动力平台,为改善老年人生活质量与延长健康寿命提供坚实的科技支撑。

2 优化养老服务支撑,提升社会应对能力

加强老年健康服务体系建设,尤其加大养老护理人员的专业培训力度,完善以失能和半失能老年人照护为重点的教育体系,强化居家、社区和机构等多种服务形态的功能衔接。通过科技赋能与教育推动,更好满足老年人多层次、多样化的需求,缓解养老服务的供需矛盾,全面促进老年健康事业的持续进步。

3 共谋健康老龄化,提出中国方案

积极应对人口老龄化挑战,推动生物化学与老年健康领域的高水平合作与发展,力争形成具有国际影响力的“中国方案”,为全球健康老龄化提供创新路径与实践经验。

生物化学与老年健康学术研讨会

2024年11月30日