

促肾上腺皮质激素释放激素受体 1 与情感障碍的研究进展

陈雅楠 王冉 王学义

050031 石家庄, 河北医科大学第一医院精神卫生科 河北医科大学精神卫生研究所 河北省脑老化与认知神经科学重点实验室

通信作者: 王学义, Email: ydywxy@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.03.009

【摘要】 促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)及其受体1(CRHR1)与抑郁、焦虑、自杀、双相障碍等情感障碍类精神疾病的发病关系密切。现从基因角度就各类情感障碍疾病与CRHR1的研究进展进行综述。

【关键词】 促肾上腺皮质激素释放激素; 抑郁症; 焦虑症; 自杀; 双相情感障碍; 综述

基金项目: 国家自然科学基金项目(81271489); 河北省自然科学基金面上项目(H2014206280)

Research progress on affective disorder based on corticotropin-releasing hormone receptor 1 Chen Ya'nán, Wang Ran, Wang Xueyi

Department of Psychiatry, the First Hospital of Hebei Medical University, Mental Health Institute of Hebei Medical University, Brain Ageing and Cognitive Neuroscience Laboratory, Shijiazhuang 050031, China

Corresponding author: Wang Xueyi, Email: ydywxy@163.com

【Abstract】 Corticosteroid hormone releasing hormone (CRH) and CRH receptor 1 (CRHR1) are closely related to the pathogenesis of affective disorder, such as depression, anxiety, suicide, bipolar disorder, and other psychiatric disorders. This study takes an overview of researches on all kinds of affective disorder and CRHR1 from the perspective of genes.

【Key words】 Corticosteroid hormone releasing hormone; Depressive disorder; Anxiety disorder; Suicide; Bipolar disorder; Review

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81271489); Natural Science Foundation of Hebei (H2014206280)

一、促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)与CRH受体1(CRHR1)

CRH为一种41-氨基酸神经肽,最早是由Vale等提出并从绵羊的大脑中发现并分离出来的^[1]。随后,在哺乳动物中分离出一系列的CRH相关肽和受体。这些肽包括尿皮素1(urocortin 1)、尿皮素2(urocortin 2)与尿皮素3(urocortin 3)^[2]。这些神经肽和受体最初被认为是内分泌应激反应的重要调节器,目前被认为是保持躯体内稳态的众多因素之一,以及快速调节应激反应行为的重要因素。众所周知,CRH在组织分布和药理学功能上存在差别,CRH配体家族中的成员均通过激活两种不同受体亚型CRHR1和CRHR2进行功能上的抑制,CRHR1与CRHR2同属于七跨膜G蛋白耦联受体B1亚型^[3]。CRHR1作为主要的受体亚型在大脑与外周组织均有表达,并在应激诱导的下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴反

应与类焦虑效应中均起到重要作用。CRH与CRHR系统的功能紊乱如焦虑、抑郁等精神疾病密切相关。在啮齿类动物与灵长类动物中,CRHR1与CRHR2的局部分布与密度相差很大,与啮齿类动物相比,灵长类动物的大脑皮层要复杂得多,CRHR1与CRHR2在啮齿类动物中调节压力的方式完全不同于灵长类动物。CRHR1和CRHR2均在灵长类动物中的表达更为广泛^[4]。

CRH与CRHR1显示出区域表达的同源性,它们分布于前额叶与额皮质、杏仁核的扩展结构(包括终纹床核)、下丘脑与脑干的胞核和躯体应激适应反应与行为所相关的区域^[5]。灵长类动物大脑的上述区域中含有高浓度的CRH与CRHR1。在啮齿类动物中,CRH对于直接的刺激过程(嗅觉、听觉、视觉线索)显现出更多的相关性。而在灵长类动物中,来自上述CRH与CRHR1区域对刺激过程的预测以

及包含执行过程和做决定过程的区域十分重要。总体来说, CRH更多地影响社会进化物种较高水平的行为过程, 同时动物的自律过程也与之相似。

有研究表明, 经历妊娠期间歇性缺氧(gestational intermittent hypoxia, GIH)后, 小鼠的雄性后代室旁核(paraventricular nucleus, PVN)CRHR1启动子特定位点的DNA甲基化水平降低, 这表明CRHR1基因的部分修饰源于胚胎时期, 这种改变会持续到成年期。体外细胞547_CpG位点的突变会导致CRHR1启动子的基线活动减弱, 这表明CRHR1的转录可能受特定转录因子区域序列的影响。动物研究显示, 前脑受限的小鼠可诱导表达CRH, CRH在发育过程中短暂升高后, 成年小鼠的行为测试显示出一种持续性的焦虑抑郁表型, 这些行为变化与CRHR1表达的变化有关^[6]。在恒河猴身上, CRHR1拮抗剂可以强有力地抑制与行为相关的恐惧和焦虑, 同时也会损害HPA轴、交感神经与肾上腺髓质对外源性应激的反应^[7]。在物质依赖的潜伏期模型中, CRHR1拮抗剂可以抑制复发。与抗利尿激素类似(在遭受严重的应激时), CRH是交感神经系统的主要调节器, 同时是脑垂体和肾上腺对于应激反应的调节器, CRH及其受体作为一种奖赏系统中的调节神经传导物质与本次讨论关系密切。

二、抑郁症与CRHR1

抑郁症是以心境低落为主要特征的综合征^[8]。抑郁症具有高发病、高复发、高自杀的特点, 部分患者可存在残留症状或转为慢性化, 给患者及其家属和社会带来了沉重负担。我国抑郁症患病率为3%~5%, 目前已超过2 600万的人患抑郁症^[9]。研究表明, HPA轴功能亢进是抑郁症常见的神经内分泌改变, 与抑郁症的发病机制、病情进展与治疗均密切相关^[10], Refojo和Holsboer^[11]报道抑郁症患者前额叶皮层CRHR1数目明显下调, 而CRHR1是作为主要的CRHR亚型参与抑郁症的发病机制。有研究显示, CRHR1的激活能够调节调节脑源性神经营养因子(BDNF)的表达和原肌球蛋白相关激酶B(tropomyosin-related kinase B, TrkB)及其受体的高亲和性, 这对神经元的活性、突触可塑性和记忆功能至关重要, CRHR1与BDNF间的基因相互作用也被确定导致抑郁症复发的重要病理生理因素之一^[12]。

Ishitobi等^[13]针对173例重性抑郁症(MDD)患者与285名健康对照者的白细胞中CRHR1的6个单核苷酸多态性(SNP)(rs4076452, rs7209436, rs110402, rs242924, rs242940, rs173365)的一项研究显示: CRHR1的两个SNP基因rs110402和rs242924与MDD相关, 其中rs110402被证明与早期MDD发作有关;

rs7209436和rs110402包含的T-A单体型与MDD的发生呈正相关; 以上结果均支持CRHR1与MDD存在明确的相关性。

儿童期不良事件(adverse childhood experiences, ACEs)增加了成人患抑郁症和物质依赖的风险, 这可能与CRHR1介导的生物反应有关^[14]。Kranzler等^[15]的一项研究显示, CRHR1中编码CRHR1的3-SNP“T-A-T”单体型可以减少伴有ACEs的成年人抑郁症发生的风险。他检测了1 211例欧裔美国人(European-Americans, EAs)和1 869例非裔美国人(African-Americans, AAs)全血中的3-SNP单体型对于重性抑郁发作(major depressive episode, MDE)患者的生命周期风险的调节作用, 结果显示CRHR1上rs110402的TAT单体型可以减少携带基因型AA的女性出现MDE的风险, 这些携带AA女性都曾经历过一个甚至多个ACEs, 该发现扩展了之前关于非物质依赖人群与显著物质依赖人群的比较研究的结果。该研究结果可能受限于AAs与EAs中不同的单体型结构。尤其是可能由于研究人群的不同, 并不是所有的研究都能得出重复的结果。然而, TAT单体型与ACEs在抑郁发生风险上存在显著交互作用, 这一现象仅表现在携带AA的妇女上, 每一个TAT单型型的副本都会减少约40%MDE发生的可能性。在不伴有ACEs和两个单型型的携带AA的妇女中, 患MDE的风险增高。CRHR1的复合结构也许能够解释基因的部分改变会减轻ACE所致的抑郁发生风险, CRHR1介导的神经效应与抑郁发生的相互作用具体机制的研究有助于我们对抑郁症的病理生理学的全面了解。

有关人类CRHR1基因的许多研究都包含遗传因子与环境的相互作用, 尤其是与儿童早期创伤的相互作用。这些调查结果表明, 伴特殊CRHR1基因型的儿童在出现显著抑郁障碍的临床表现之前, 大脑活动方面可能已经存在差异^[16]。一方面CRHR1驱动基因之间的相互作用对早期神经回路活动有改变, 另一方面是后期发生的儿童虐待、创伤或其他严重的不良环境事件, 这两方面均可以对基因与环境之间的相互作用做出解释。具体地说, CRHR1基因变化的早期影响导致了神经回路(包括海马与杏仁核)的活动增加, 也许童年时期经历的不幸事件会进一步增加未来发展为抑郁障碍的风险。

目前有关抑郁症发展风险的定量基因分析取得重大进展, 但对于特定基因、遗传机制与该风险下的潜在生理调节相关因素依然知之甚少。部分研究报道了CRHR1基因与抑郁症的相关性, 分析结果显示在经历过早年儿童创伤人群中, 基因与环境的共

同作用与CRHR1基因型对成人后患应激相关精神障碍的预测作用相关^[17]。然而,这些数据并没有提出导致遗传基因差异性的中间神经生物学通路,以及最终发展为精神疾病的机制。在暴露于儿童创伤的人群中和对于抗抑郁治疗有差别反应的人群中,特殊的CRHR1单倍型均与抑郁症发展的风险相关。因此,尽管有广泛的临床前与临床研究,CRHR1基因的序列变异性影响应激相关精神病理学发展风险的大脑机制至今仍不清楚。这些中间机制的探讨,对于理解与抑郁症发展相关的危险因素是至关重要的。

三、焦虑障碍与CRHR1

焦虑障碍在人群中是常见的心理问题,患者以精神和躯体焦虑症状为主要临床表现,但这些症状并不是由脑器质性疾病、躯体疾病或者其他精神障碍所致,其临床表现复杂多变,大多受环境因素、遗传因素及其相互作用的影响^[18]。焦虑障碍发病机制目前仍无定论,可能与脑内生理结构异常(如杏仁核、海马、下丘脑及额叶皮质病变)或神经递质系统、神经营养因子功能异常及某些人格特质等有关^[19]。

动物研究表明,小鼠经历GIH有可能激活PVN和蓝斑(locus coeruleus, LC)中的CRH-CRHR-去甲肾上腺素(NE)神经元回路,并在其成年雄性后代中诱发焦虑行为。后续研究发现,在经历GIH后,小鼠雄性个体的PVN中的CRH和CRHR1 mRNA表达增加,但同样条件的雌性个体中CRHR1 mRNA表达减少,这种差异表达意味着雄性和雌性个体后代之间存在着一种与CRHR类型相关的差异,雄性比雌性在成年后可能会面临更高的患焦虑障碍的风险。因此,CRHR1在焦虑型行为中起核心作用,CRH和CRHR1的过度表达可以作为抗焦虑的风险生物标志物,而GIH个体成年雄性后代的焦虑行为可能与CRHR1上调PVN中CRH神经元的正反馈有关^[20]。

恒河猴的大脑结构与应对应激的行为反应与人类基本相似^[21]。使用幼年期焦虑的恒河猴模型研究CRHR1基因的遗传变异与焦虑相关表型,包括对相关神经环路的功能上的影响。结果显示CRHR1基因多态性位点与海马前体新陈代谢活动以及在人类脑部发育过程中杏仁中央核出现的个体差异显著相关。也发现CRHR1与诱导多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSC)的新陈代谢活性相关,同时伴有与楔前叶相关的启发性证据。

以往的研究已经证实,在高架十字迷宫中,伴有高焦虑性行为(high anxiety-related behavior, HAB)的小鼠与低焦虑性行为的小鼠近亲交配的后代,对三甲基氯化锡(trimethylthiazoline, TMT)和人造狐狸

排泄物气味的反应不同^[22]。然而,环境因素是否能够减少极端表型的表达目前知之甚少。一系列的实验证实母系遗传和青春期行为与丰富的环境(enriched environment, EE)引发的抗焦虑效应有关。在分子水平上,利用c-fos表达分布(通过曝光于辐射敏感磁场,软件扫描并评估其信号强度),证实了中央与基底外侧杏仁核的激活能够明显减少暴露于TMT后的HAB-EE小鼠。进一步分析CRHR1基因的表达,显示杏仁核中CRHR1的基因总量与EE后产生的焦虑行为有重要关联。事实上,原位杂交显示HAB-EE小鼠基底外侧和中央杏仁核的CRHR1基因表达显著减少。CRHR1基因敲除小鼠的行为学反应与HAB-EE小鼠相似,暴露于TMT后的小鼠杏仁核中c-fos的表达与对照组相比明显减少,从而支持CRHR1在环境诱发焦虑过程中起着重要的作用。

最近证实CRHR1的基因敲除小鼠的前脑表现出海马及杏仁核的神经信号传递异常^[23],焦虑行为的表现减轻。这些表明CRHR1在应对挑战的焦虑气质(anxious temperament, AT)表达中扮演着至关重要的角色。当加入了CRHR1基因上其他非编码SNP位点的研究并扩展分析结果后发现,CRHR1基因5'端的变化也与海马前体新陈代谢及AT均相关。合理的附加机制通过CRHR1 SNP位点上的变化可能对AT造成影响,也就是说,CRHR1 SNP在基因表达的各个水平均有不同。人类复合表型的基因分析结果说明,单基因表现出的多态性常会影响单个基因的表现型。

许多研究一致发现,小鼠的基因研究证明了CRHR1能够协调防御与焦虑行为。CRHR1基因敲除小鼠显示其焦虑相关行为减少,基底部与应激诱导的HPA轴相关反应受损。一个仅限于前脑CRHR1基因缺失的小鼠模型尤其能够说明问题,因为脑垂体的CRHR1功能一直保持齐全,从而避免了中央CRH/CRHR1系统的作用受到HPA轴的干扰。

四、自杀与CRHR1

据WHO统计,世界上每年有一百万人自杀,至少有一千万人存在自杀倾向,自杀在世界范围都是十大死亡原因之一^[24]。而在15~29岁的人群中,自杀是第二位死因^[25]。双胞胎家庭与领养家庭的相关研究已显示自杀倾向中基因组所包含的内容,遗传的可能性估计在17%~55%^[26]。一个压力因素模型总结了自杀的复杂性,这个模型描述的是暴露于环境危险因素与遗传素质的积累效应。目前,许多基因变异体被研究证实在自杀中扮演重要角色,主要焦点是5-HT能受体。

HPA轴应激反应功能紊乱常见于自杀倾向^[27],

此外,HPA轴功能紊乱是目前可获得的预测伴有5-HT能标记激活的抑郁症患者中自杀倾向的最有效的生物学标记^[5]。下丘脑CRH能够激活HPA轴,CRH通过激活垂体前叶的CRHR1调节促肾上腺皮质激素的生成,包括调节转录因子TBX19,反过来CRH也能促进肾上腺皮质醇的合成和释放。血液中皮质醇水平增高受到多处反馈环路如HPA轴及其边缘系统、脑干和前额叶大脑区域的调控。此外,中央杏仁核的CRHR1直接调控对下丘脑的影响以及对5-HT系统的影响。这一系统的异常调控与诸如焦虑、抑郁与冲动性攻击等一系列的精神病理症状高度相关,这在自杀个体中更是常见。

Ben-Efraim等^[28]曾在CRHR1基因上确认过一个单一的SNP位点rs4792887,该位点与暴露于中到低度压力性生活事件的人群中的自杀未遂者具有相关性。在他目前的研究中,使用6个新SNP位点继续CRHR1基因的研究,这6个新SNP位点覆盖大约80%的遗传变异,研究样本为672例伴有自杀倾向后代的核心家庭小组的扩大样本^[29]。结果显示,暴露于低水平预先处理应激生活事件的个体可能显示某些风险等位基因遗传效应的增加,在暴露于高水平应激生活事件的人群中,环境可能比某些风险等位基因更能承担主导作用,两者形成对照,其他研究者也获得相似的结果。到目前为止的研究表明CRHR1基因的表达及其SNP对于预计自杀风险至关重要,同时提示自杀行为与CRHR1的基因变异之间存在关联。

五、双相障碍与CRHR1

双相障碍是一种以情感低落和高涨(躁郁症)交替出现为特征的精神障碍,部分患者也会伴有精神病性症状。双相障碍遗传性较高,约为85%^[30]。

HPA轴是应激反应系统之一,其调节异常与情感性精神障碍有关。一项纳入560例患者(双相障碍患者457例,单相障碍患者103例)的研究结果^[7],支持情感障碍中出现的精神病性症状的病因学和双相障碍的病因学均可能与CRHR1基因有关联。研究表明,抑郁症患者杏仁核中CRH神经元的数量与CRH mRNA的表达水平是升高的。同时也观察到抗抑郁治疗之后脑脊液中升高的CRH水平趋于正常,CRHR1拮抗剂发挥了抗抑郁效应。过去的研究已观察到CRHR1多态性与抑郁症的相关性,而CRHR1基因位于染色体17q12-q22上,染色体17q12-q22曾多次出现在双相障碍的相关研究中。

Szczepankiewicz等^[16]在原有数据基础上,假设CRHR1基因中的基因变异体可能影响个体对双相障碍的敏感性。因此,他们研究了双相障碍患

者CRHR1基因上的9种多态性,发现在所有的患病人群中,rs4076452和rs16940655与双相障碍显著相关。结果显示rs4076452多态性与II型双相障碍的发生相关,而rs16940655的多态性与I型双相障碍的发生相关。在性别分层分析中,3种多态性rs878886、rs242937与rs16940655均与研究人群中女性个体的双相障碍的发生相关。

有学者^[31]认为,幻觉妄想状态的评估研究更多的可能是精神分裂症或分裂情感障碍的双相I型障碍同质亚型的相关病因学的思考。在疾病复发与恢复的过程中,地塞米松-CRH试验在双相障碍的患者中也显示异常。此外,糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)的异常已经在尸体解剖研究中被证实,这些证据显示双相障碍患者尸体的脑组织样本中GR mRNA的表达减少,接受系统性皮质类固醇治疗的患者通常表现出躁狂、抑郁与精神错乱的临床症状。

综合以上研究结果发现,CRHR1基因的SNP对双相I型障碍伴有精神病性症状的抑郁发作的病因学有一定影响。GR、CRHR1拮抗剂在精神病性症状与抑郁症中的效应显示它可能与该障碍的病因学有关。米非司酮是强效的GR拮抗剂,它能快速扭转伴有妄想的抑郁患者的精神病性症状,使用这种药物的患者显示出明显的症状改善。与GR拮抗剂的应用相同,作用于CRHR1治疗情绪症状的药物也经过了测试,效果与GR类似。

综上所述,CRHR1基因变异与情感障碍的发生、发展存在一定的相关性,由于CRHR1作为CRH作用的受体,只是HPA轴上的一部分,而影响HPA轴活动的因素较多,今后的研究应注意排除影响HPA轴活动的干扰因素,不同病种和共病的亚组分析等。设计大样本的CRHR1基因变异对照组研究,有助于进一步揭示CRHR1与情感障碍的相关机制。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文献阅读、收集资料、论文撰写为陈雅楠,文章校对与修订为王冉,选题设计及论文审校为王学义

参考文献

- [1] de la Tremblaye PB, Linares NN, Schock S, et al. Activation of CRHR1 receptors regulates social and depressive-like behaviors and expression of BDNF and TrkB in mesocorticolimbic regions following global cerebral ischemia [J]. *Exp Neurol*, 2016, 284(Pt A): 84-97. DOI: 10.1016/j.expneurol.2016.07.019.
- [2] Contoreggi C, Lee MR, Chrousos G. Addiction and corticotropin-releasing hormone type 1 receptor antagonist medications [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2013, 1282: 107-118. DOI: 10.1111/nyas.12007.
- [3] Wang X, Meng FS, Liu ZY, et al. Gestational hypoxia induces

- sex-differential methylation of Crhr1 linked to anxiety-like behavior[J]. *Mol Neurobiol*, 2013, 48(3): 544-555. DOI: 10.1007/s12035-013-8444-4.
- [4] Fan JM, Chen XQ, Du JZ. Prenatal stress, anxiety and depression: a mechanism involving CRH peptide family[J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2014, 35(6): 429-439.
- [5] Wasserman D, Sokolowski M, Rozanov V, et al. The CRHR1 gene: a marker for suicidality in depressed males exposed to low stress[J]. *Genes Brain Behav*, 2008, 7(1): 14-19. DOI: 10.1111/j.1601-183X.2007.00310.x.
- [6] Kolber BJ, Boyle MP, Wieczorek L, et al. Transient early-life forebrain corticotropin-releasing hormone elevation causes longlasting anxiogenic and despair-like changes in mice [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(7): 2571-2581. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4470-09.2010.
- [7] Leszczyńska-Rodziewicz A, Maciukiewicz M, Szczepankiewicz A, et al. Association between OPCRIT dimensions and polymorphisms of HPA axis genes in bipolar disorder [J]. *J Affect Disord*, 2013, 151(2): 744-747. DOI: 10.1016/j.jad.2013.08.012.
- [8] Müller MB, Wurst W. Getting closer to affective disorders: the role of CRH receptor systems [J]. *Trends Mol Med*, 2004, 10(8): 409-415. DOI: 10.1016/j.molmed.2004.06.007.
- [9] Wan Q, Gao K, Rong H, et al. Histone modifications of the Crhr1 gene in a rat model of depression following chronic stress [J]. *Behav Brain Res*, 2014, 271: 1-6. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.05.031.
- [10] 王娟, 禹顺英, 沈一峰, 等. 促肾上腺皮质激素释放激素受体 1 基因多态与抗抑郁药物疗效的关联研究 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2012, 38(7): 420-424. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2012.07.009.
- Wang J, Yu SY, Shen YF, et al. Association study of corticotropin-releasing hormone receptor1 gene polymorphisms and antidepressant response in major depressive disorder [J]. *Chin J Nerv Ment Dis*, 2012, 38(7): 420-424.
- [11] Refojo D, Holsboer F. CRH Signaling [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2009, 1179(1): 106-119. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.04983.x.
- [12] Bennett MR, Lagopoulos J. Stress and trauma: BDNF control of dendritic-spine formation and regression [J]. *Prog Neurobiol*, 2014, 112: 80-99. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2013.10.005.
- [13] Ishitobi Y, Nakayama S, Yamaguchi K, et al. Association of CRHR1 and CRHR2 with major depressive disorder and panic disorder in a Japanese population [J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2012, 159B(4): 429-436. DOI: 10.1002/ajmg.b.32046.
- [14] Polanczyk G, Caspi A, Williams B, et al. Protective effect of CRHR1 gene variants on the development of adult depression following childhood maltreatment: replication and extension [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2009, 66(9): 978-985. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.114.
- [15] Kranzler HR, Feinn R, Nelson EC, et al. A CRHR1 haplotype moderates the effect of adverse childhood experiences on lifetime risk of major depressive episode in African-American women [J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2011, 156B(8): 960-968. DOI: 10.1002/ajmg.b.31243.
- [16] Szczepankiewicz A, Leszczyńska-Rodziewicz A, Pawlak J, et al. Epistatic interaction between CRHR1 and AVPR1b variants as a predictor of major depressive disorder [J]. *Psychiatr Genet*, 2013, 23(6): 239-246. DOI: 10.1097/YPG.000000000000007.
- [17] Woody ML, Kudina AY, McGeary JE, et al. Influence of maternal depression on children's brooding rumination: Moderation by CRHR1 TAT haplotype [J]. *Cogn Emot*, 2016, 30(2): 302-314. DOI: 10.1080/02699931.2014.998631.
- [18] 李清伟, 陆峥. 焦虑障碍的常见症状和诊断要点 [J]. *中华全科医师杂志*, 2016, 15(5): 325-327. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2016.05.002.
- Li QW, Lu Z. Common symptoms and diagnosis of anxiety disorder [J]. *Chin J Gen Pract*, 2016, 15(5): 325-327.
- [19] Bogdan R, Santesso DL, Fagermess J, et al. Corticotropin-releasing hormone receptor type 1 (CRHR1) genetic variation and stress interact to influence reward learning [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(37): 13246-13254. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2661-11.2011.
- [20] Fan JM, Chen XQ, Jin H, et al. Gestational hypoxia alone or combined with restraint sensitizes the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and induces anxiety-like behavior in adult male rat offspring [J]. *Neuroscience*, 2009, 159(4): 1363-1373. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2009.02.009.
- [21] Veenit V, Riccio O, Sandi C. CRHR1 links peripuberty stress with deficits in social and stress-coping behaviors [J]. *J Psychiatr Res*, 2014, 53: 1-7. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2014.02.015.
- [22] Sotnikov SV, Chekmareva NY, Schmid B, et al. Enriched environment impacts trimethylthiazoline-induced anxiety-related behavior and immediate early gene expression: critical role of Crhr1 [J]. *Eur J Neurosci*, 2014, 40(4): 2691-2700. DOI: 10.1111/ejn.12624.
- [23] Rogers J, Raveendran M, Fawcett GL, et al. CRHR1 genotypes, neural circuits and the diathesis for anxiety and depression [J]. *Mol Psychiatry*, 2013, 18(6): 700-707. DOI: 10.1038/mp.2012.152.
- [24] Bastos CR, Gazal M, Quevedo LA, et al. Polymorphism in CRHR1 gene affects the IL-1 β levels in suicidal attempters [J]. *J Psychiatr Res*, 2017, 86: 34-38. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2016.11.009.
- [25] Pawlak J, Dmitrzak-Węglarz M, Wilkosc M, et al. Suicide behavior as a quantitative trait and its genetic background [J]. *J Affect Disord*, 2016, 206: 241-250. DOI: 10.1016/j.jad.2016.07.029.
- [26] Breen ME, Seifuddin F, Zandi PP, et al. Investigating the role of early childhood abuse and HPA axis genes in suicide attempters with bipolar disorder [J]. *Psychiatr Genet*, 2015, 25(3): 106-111. DOI: 10.1097/YPG.0000000000000082.
- [27] De la Cruz-Cano E. Association between FKBP5 and CRHR1 genes with suicidal behavior: A systematic review [J]. *Behav Brain Res*, 2017, 317: 46-61. DOI: 10.1016/j.bbr.2016.09.032.
- [28] Ben-Efraim YJ, Wasserman D, Wasserman J, et al. Gene-environment interactions between CRHR1 variants and physical assault in suicide attempts [J]. *Genes Brain Behav*, 2011, 10(6): 663-672. DOI: 10.1111/j.1601-183X.2011.00703.x.
- [29] Wasserman D, Wasserman J, Rozanov V, et al. Depression in suicidal males: genetic risk variants in the CRHR1 gene [J]. *Genes Brain Behav*, 2009, 8(1): 72-79. DOI: 10.1111/j.1601-183X.2008.00446.x.
- [30] De Luca V, Tharmalingam S, Kennedy JL. Association study between the corticotropin-releasing hormone receptor 2 gene and suicidality in bipolar disorder [J]. *Eur Psychiatry*, 2007, 22(5): 282-287. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2006.12.001.
- [31] Leszczyńska-Rodziewicz A, Szczepankiewicz A, Dmitrzak-Węglarz M, et al. Association between functional polymorphism of the AVPR1b gene and polymorphism rs1293651 of the CRHR1 gene and bipolar disorder with psychotic features [J]. *J Affect Disord*, 2012, 138(3): 490-493. DOI: 10.1016/j.jad.2012.01.025.

(收稿日期: 2017-12-29)

(本文编辑: 赵静姝)