

双相情感障碍患者自杀意念与基因甲基化相关性的研究进展

迪丽娜孜·卡日 邹韶红 胡曼娜

830001 乌鲁木齐, 新疆医科大学(迪丽娜孜·卡日); 830001 乌鲁木齐, 新疆维吾尔自治区人民医院临床心理科(邹韶红、胡曼娜)

通信作者: 邹韶红, Email: zoushaohong@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.06.011

【摘要】 双相情感障碍是高致残性的重型精神障碍, 具有很高的自杀率。近几年, 多项研究显示基因甲基化与双相情感障碍患者自杀意念相关。现对近年来有关双相情感障碍患者自杀意念与基因甲基化相关性的研究进行归纳总结。

【关键词】 双相情感障碍; 基因甲基化; 自杀; 综述

Research progress on the relationship between suicidal ideation and gene methylation in patients with bipolar disorder

Dilinazi Kari, Zou Shaohong, Hu Manna
Xinjiang Medical University, Urumqi 830001, China (Dilinazi K); Department of Clinical Psychology, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi 830001, China (Zou SH, Hu MN)

Corresponding author: Zou Shaohong, Email: zoushaohong@126.com

【Abstract】 Bipolar disorder is a severe and highly crippling mental disorder with a high suicide rate. In recent years, many studies have shown that gene methylation is associated with suicidal ideation in patients with bipolar disorder. In this paper, the recent studies on the relationship between suicidal ideation and gene methylation in patients with bipolar disorder were summarized.

【Key words】 Bipolar disorder; Gene methylation; Suicide; Review

- [42] Kitayama S, Markus HR, Kurokawa M. Culture, Emotion, and Well-being: Good Feelings in Japan and the United States[J]. *Cognition Emotion*, 2000, 14(1): 93-124. DOI: 10.1080/026999300379003.
- [43] Brans K, Koval P, Verduyn P, et al. The regulation of negative and positive affect in daily life[J]. *Emotion*, 2013, 13(5): 926-939. DOI: 10.1037/a0032400.
- [44] Deng XM, An S, Cheng C. Cultural differences in the implicit and explicit attitudes toward emotion regulation[J]. *Pers Indiv Differ*, 2019, 149: 220-222. DOI: 10.1016/j.paid.2019.05.057.
- [45] Zhao YP, Zhao YF, Lee YT, et al. Cumulative interpersonal relationship risk and resilience models for bullying victimization and depression in adolescents[J]. *Pers Indiv Differ*, 2020, 155: 109706. DOI: 10.1016/j.paid.2019.109706.
- [46] Butler EA, Lee TL, Gross JJ. Does Expressing Your Emotions Raise or Lower Your Blood Pressure? The Answer Depends on Cultural Context[J]. *J Cross Cult Psychol*, 2009, 40(3): 510-517. DOI: 10.1177/0022022109332845.
- [47] Wei M, Su JC, Carrera S, et al. Suppression and interpersonal harmony: a cross-cultural comparison between Chinese and European Americans[J]. *J Couns Psychol*, 2013, 60(4): 625-633. DOI: 10.1037/a0033413.
- [48] Parker G, Gladstone G, Chee KT. Depression in the planet's largest ethnic group: the Chinese[J]. *Am J Psychiatry*, 2001, 158(6): 857-864. DOI: 10.1176/appi.ajp.158.6.857.
- [49] Wong CCY, Mak WWS. Writing can heal: Effects of self-compassion writing among Hong Kong Chinese college students[J]. *Asian Am J Psychol*, 2016, 7(1): 74-82. DOI: 10.1037/aap0000041.
- [50] De Vaus J, Hornsey MJ, Kuppens P, et al. Exploring the East-West Divide in Prevalence of Affective Disorder: A Case for Cultural Differences in Coping With Negative Emotion[J]. *Pers Soc Psychol Rev*, 2018, 22(3): 285-304. DOI: 10.1177/1088868317736222.
- [51] Tello LY. Beliefs influence the consequences of expressive suppression[D]. Ann Arbor: University of Michigan, 2015.
- [52] 杨青青, 胡娜, 陈旭, 等. 恋人亲密情景下的回避型与安全型依恋个体情绪调节电生理差异[J]. *心理学报*, 2018, 50(3): 306-316. DOI: 10.3724/SP.J.1041.2018.00306.
- Yang QQ, Hu N, Chen X, et al. Electrophysiological evidences of different emotional regulation strategies between the avoidant and the secure attachment individuals in the context of lovers, intimacy[J]. *Acta Psychologica Sinica*, 2018, 50(3): 306-316.
- [53] O'Leary K, Bylsma LM, Rottenberg J. Why might poor sleep quality lead to depression? A role for emotion regulation[J]. *Cogn Emot*, 2017, 31(8): 1698-1706. DOI: 10.1080/02699931.2016.1247035.
- [54] Tausczik YR, Pennebaker JW. The Psychological Meaning of Words: LIWC and Computerized Text Analysis Methods[J]. *Journal of Language & Social Psychology*, 2010, 29(1): 24-54. DOI: 10.1177/0261927X09351676.

(收稿日期: 2020-04-20)

(本文编辑: 戚红丹)

双相情感障碍(bipolar disorder, BD)是指临床上既有躁狂或轻躁狂发作,又有抑郁发作的一类心境障碍。双相障碍常见焦虑相关症状及合并物质滥用,也可以出现幻觉、妄想等精神病性症状。BD一般呈发作性病程,躁狂和抑郁常反复循环或交替出现,也可以混合形式存在,并对患者的日常生活和社会功能等产生不良影响。

一、双相情感障碍患者自杀行为的流行病学研究

很多研究认为,自杀行为往往始于自杀意念,自杀意念是自杀未遂和自杀死亡的前驱症状,自杀意念与自杀行为密切相关^[1]。BD患者的预期寿命较短,与一般人群相比,这些患者的寿命缩短9~17岁^[2]。自杀是造成BD预期寿命下降的主要原因之一。世界卫生组织(WHO)报告研究显示,全世界每年有80多万人自杀^[3]。BD患者的自杀行为较为频繁,多达4%~19%的患者最终因自杀而死亡,而20%~60%的人一生中至少尝试过一次自杀^[4]。BD患者的自杀意念比普通人群高,并且与一般人群相比,BD患者通常采取更多的致命自杀方法。BD患者自杀死亡的风险比普通人群高出10~30倍^[2]。BD患者的年自杀率估计为(200~400)/10万^[5]。BD相关死亡人数占所有自杀死亡人数3%~14%^[6]。

二、双相情感障碍患者自杀行为的形成因素

自杀是一个具有全球重要性的复杂公共卫生问题。自杀行为在性别、年龄、地理区域和社会政治背景之间有所不同^[7]。BD患者自杀行为存在多个形成因素,最重要的因素是情感障碍的类型:单纯抑郁发作为主和混合状态的自杀风险最高,而轻躁狂、躁狂和缓解期较少出现自杀行为^[8]。具有自杀行为或情感障碍的家族史也是BD患者自杀的危险因素。自杀的另一个重要危险因素是酒精依赖,酗酒和其他物质滥用占BD总自杀人数的25%~50%^[9-10]。年龄是另一个重要的社会人口学因素,35岁以下和75岁以上的BD患者自杀相关行为的风险较高。患者既往经历的负性生活事件也是自杀的重要风险因素。一些结果还表明,环境因素在BD患者自杀行为中亦占有一定地位,如居住在冬季和夏季之间日照率差异较大的地理位置(即两极附近)可能与BD-I型患者自杀未遂风险增加有关^[2]。

三、双相情感障碍患者自杀意念与遗传的相关性

遗传因素在BD发病中起着重要作用。Craddock和Jones^[11]1990年研究表明,BD具有家族遗传性,遗传率约为80%。Gershon等^[12]应用双盲对照研究方法,对BD、抑郁症和健康对照组的一级亲属进行

研究。他们发现BD患者的一级亲属患病率为4.5%,抑郁症患者的一级亲属的患病率为1.5%,而对照组一级亲属患病率为0;抑郁症患者亲属的患病率为16.6%,BD亲属患病率为14%,几乎都是对照组亲属患病率的3倍。2011年,精神病学基因组联合会BD工作组(PGCBD)报道了4个符合全基因组意义的基因座,其中包括ODZ4、ANK3和SYNE1基因附近的区域^[13]。Chen等^[14]结合PGCBD数据和其研究的数据进行荟萃分析发现TRANK1(LBA1)、LMAN2L和PTGFR基因的新关联;Mühleisen等^[15]对国际双相情感障碍队列(ICCBD)的6447例BD患者组和12639例健康对照组进行了全基因组关联研究,并根据精神病基因组学双相情感障碍工作组(PGCBD)的先前结果共收集13902例病例和19279例对照的样本进行荟萃分析,确定了8个全基因组重要的相关区域,进一步检测了BD亚型的遗传力和遗传相关性,此项研究发现BD I和BD II之间的遗传相关性为0.78,而将包含两种类型的BD队列进行比较时,遗传相关性为0.97。

目前许多证据支持环境因素与基因的相互作用和BD的发病紧密相关^[16]。2008年Ptak和Petronis^[17]认为有关BD的流行病学、临床资料、分子遗传学上的特点很难用孟德尔的经典遗传学理论进行解释,而这些特征符合表观遗传学特点。表观遗传学是由英国科学家Waddington最早提出的,是研究基因的核苷酸序列不发生改变的情况下基因表达的可遗传变化的一门遗传学分支学科。广义地说,表观遗传学指的是不改变DNA序列的基因组修饰,这些模式可以受到环境刺激的影响^[18]。已知的表观遗传的现象有DNA甲基化(DNA methylation)、基因组印记(genomic imprinting)、母体效应(maternal effects)、基因沉默(gene silencing)、核仁显性、休眠转座子激活和RNA编辑(RNA editing)等。近几年研究者不断地发现表观基因不但参与基因的表达、调控、遗传,同时也参与生命发育、肿瘤发生、炎症、衰老等。DNA甲基化是由DNA甲基转移酶催化S腺苷甲硫氨酸作为甲基供体,将胞嘧啶转化为5-甲基胞嘧啶的反应^[19]。DNA甲基化是最重要的一类表观遗传类型,并参与了不同的生命活动^[20]。近几年,随着分子遗传学等学科的不断进步与发展以及相关技术的不断成熟,研究人员开始从分子水平揭示遗传机制与BD产生的关系。有关BD的表观遗传学多项研究显示基因甲基化与BD患者自杀意念相关。因此,许多研究者将目标转移到表观遗传学方面,从而来寻找与自

杀意念及行为相关联的基因以及在表观遗传水平上的改变。至此自杀意念及与BD相关一些表观遗传的变化特别是基因的甲基化逐步被揭示和确认。

1. 全基因组中差异甲基化区域: 在典型的胞嘧啶-鸟嘌呤二核苷酸(CpG)中添加一个甲基, 其会在整个基因组中产生不同的DNA甲基化模式, 从而可调节基因的表达。Gaine等^[21]对可能影响BD患者自杀意念的差异甲基化区域进行了全面的研究。该研究调查来自BD患者(包括自杀死亡的BD患者)和非精神病对照组的死后脑组织中整个基因组中CpGs的DNA甲基化状态, 研究发现在chr4q24中最具统计学意义的差异甲基化区域位于Rho鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEF)38(ARHGEF38)转录本的内含子或下游, 并且在死于自杀的BD患者中DNA甲基化水平平均降低了23%。

2. 膜棕榈酰化蛋白(MPP4)甲基化: Jeremian等^[22]研究发现在富集与表观遗传修饰对应的基因调控区域的3个基因组区域, 观察到BD病例组与对照组之间甲基化的显著差异, 并发现有自杀史的BD患者在膜棕榈酰化蛋白(MPP4)5'未翻译区域及在TRE2/BUB2/CDC16结构域家族成员(TBC1D16)的内含子3中表现出低甲基化。

3. Synapsins的甲基化: Synapsins(SYN1、SYN2和SYN3)是成人大脑中的重要角色。它们参与突触传递和可塑性, 并且参与大脑的发育。有报道显示, 情感障碍中突触蛋白的基因表达失调。Cruceanu等^[23]研究这些基因的启动子区域的DNA甲基化, 并且假设关键调节位点的表观遗传标记的改变导致基因表达变化, 从而成为情感障碍病因的一部分。研究人员对这3个基因的预测CpG岛进行CpG甲基化定位。其从BD、抑郁症患者以及精神健康患者的死后脑组织[Brodmann区(BA)10]中提取DNA, 并评估了CpG岛内所有CpG的甲基化以及3个诊断组之间的甲基化差异。结果发现SYN1或SYN3没有明显的差异, 但是SYN2甲基化以及整个CpG岛的低甲基化总体模式存在显著的组间差异。此外, 研究人员还发现DNA甲基化与SYN2a mRNA表达呈显著负相关。

4. 背外侧前额叶皮质(DLPFC)和颞极区域甲基化: 背外侧前额叶皮质和颞极是BD患者表现异常的脑区。为了研究BD相关脑区DNA甲基化的差异, 研究人员从20例BD患者死后的脑组织中提取了DLPFC和颞极的基因组DNA, 检测到皮质区域之间的显著差异, 他们进一步检测到ODC1、

CALY、GALNT2和GABRD中的特异性脑区间基因表达差异, 其中包含显著的脑区间差异甲基化位点(differentially methylated positions, DMP)^[24]。

5. 人类白细胞抗原(HLA)复合体9基因甲基化: 多项研究显示, 在重型精神病患者的死后脑样本中, 存在大量的DNA甲基化差异。HLA复合体9基因(HCG9)的DNA甲基化在BD患者中存在差异。Kaminsky等^[25]对1402例BD患者和对照组死后脑、外周血细胞和精子DNA样本中HCG9 B700bp区域的28个CpGs进行检测后, 对近40000个CpG的分析揭示了DNA甲基化与年龄、药物以及DNA序列变异之间的复杂关系(Rs1128306rs1128306)。在扩展的HCG9区域, BD患者的2个脑组织队列显示出比对照组更低的DNA甲基化。

6. CRH基因的甲基化: 压力在重型情感障碍中有着重要的地位, 是自杀行为的诱因之一。而表观遗传调节被认为是环境压力刺激和潜在基因功能改变之间的桥梁, 这些功能改变可能会增加对情感障碍或自杀行为的易感性。下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)功能异常是这种疾病的共同特征。有研究表明, 自杀未遂者脑脊液和血浆中皮质醇水平高于健康对照组^[26], 抑郁所致自杀患者脑脊液中促肾上腺皮质激素释放激素水平增加^[27], 这表明自杀易感性可能与参与HPA轴的分子通路的表观遗传改变相关。编码糖皮质激素受体的NR3C1基因的DNA甲基化改变在经历负性生活事件的自杀受害者的海马中高于正常水平^[28]。此外, 抑制皮质醇释放的纺锤体和运动相关的复合亚基2(SKA 2)被认为是参与自杀行为病理生理机制的一种新的表观遗传学靶点^[29]。Roy等^[30]研究调查了压力相关基因的表观遗传修饰是否与抑郁症相关, 以及有和无严重自杀意念的抑郁症个体在这些表观遗传标记上是否存在差异。他们研究了应激相关基因脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、核受体亚家族3C成员1(NR3C1)、FK506结合蛋白5(FKBP5)、促肾上腺皮质激素释放激素结合蛋白(CRHBP)的甲基化, 并且测定了从同一外周血单个核细胞分离的RNA中它们的转录水平。研究发现, 在有和无自杀意念的重度抑郁症患者中, BDNF、FKBP5、CRHBP和NR3C1基因启动子显著高甲基化。在亚组分析中, 比较了有和无严重自杀意念的重度抑郁症患者和对照组基因的甲基化, 其结果显示有自杀意念的重度抑郁症与对照组有显著差异, 而没有自杀意念的重度抑郁症则没有显著差异。这表明压力相关基

因的表观遗传修饰在可能形成的自杀行为中的重要性。并且遗传学研究也表明FKBP5和CRHR1基因与高自杀未遂率之间存在显著的关联。De Luca等^[31]研究精神分裂症患者自杀未遂与HPA轴基因相关性时发现,CRH结合蛋白与自杀企图显著相关。Jokinen等^[32]发现高风险的自杀未遂者CRH基因降低了2个甲基化位点的甲基化水平,即CG 19035496和CG 23409074-,结果提示CRH基因的表观遗传变化与患者自杀企图的严重程度有关。

7. CACNA1C基因甲基化: CACNA1C基因编码L型电压门控钙通道的一个亚基,L型电压门控钙离子通道在突触的发育、突触的可塑性、记忆的形成、学习和行为中起着重要的作用。BD患者血液和淋巴液中的Ca²⁺水平增加,Ca²⁺调控的失衡参与情感障碍疾病的病理生理过程。CACNA1C基因是BD最佳支持的易感基因之一^[33]。Kim等^[34]2016年研究发现由DNA甲基化和转录因子(transcription factors, TFs)相互作用调节的CACNA1C基因表达的变化可能与自杀相关。Starnawska等^[35]对40例BD患者及38例健康对照者基因中的CACNA1C DNA甲基化进行研究后发现,CACNA1C基因内含子3中的4个岛几乎完全被甲基化或完全未被甲基化,而内含子3中的1个岛(CGI3)显示出中等的甲基化水平。

四、小结

BD是一种常见的重型精神障碍,由于自然和非自然原因导致死亡率增加^[2]。多项研究表明,自杀是导致BD患者死亡的主要原因之一^[36]。目前BD患者的自杀行为是全球主要的公共卫生问题。BD患者自杀意念的产生是基因及环境等诸多因素的综合作用结果。尽管在临床实践中没有有效的算法来预测自杀,但通过对BD患者自杀意念相关遗传学的研究,可逐渐深入了解BD,从而对BD进行早期识别,早期给予基于循证医学的药物治疗和家庭心理干预,继而起到有效的神经保护作用,可以改变或阻止由于疾病慢性化导致的认知受损和脑功能损害,并有效地避免自杀行为的发生。此外,对精神卫生服务机构自杀未遂者进行定期随访是预防未来自杀行为的关键^[8]。

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 论文撰写为迪丽娜孜·卡日,构思与设计为邹韶红,论文修订为胡曼娜

参 考 文 献

[1] Ryu V, Jon DI, Cho HS, et al. Initial depressive episodes

affect the risk of suicide attempts in Korean patients with bipolar disorder[J]. Yonsei Med J Med J, 2010, 51(5): 641-647. DOI: 10.3349/ymj.2010.51.5.641.

- [2] Dome P, Rihmer Z, Gonda X. Suicide Risk in Bipolar Disorder: A Brief Review[J]. Medicina (Kaunas), 2019, 55(8): 403. DOI: 10.3390/medicina55080403.
- [3] World Health Organization. Preventing suicide: A global imperative[S]. Luxembourg World Health Organization, 2014.
- [4] Berutti M, Dias RS, Pereira VA, et al. Association between history of suicide attempts and family functioning in bipolar disorder[J]. J Affect Disord, 2016, 192: 28-33. DOI: 10.1016/j.jad.2015.12.010.
- [5] Plans L, Barrot C, Nieto E, et al. Association between completed suicide and bipolar disorder: A systematic review of the literature[J]. J Affect Disord, 2019, 242: 111-122. DOI: 10.1016/j.jad.2018.08.054.
- [6] Schaffer A, Isometsä ET, Tondo L, et al. Epidemiology, neurobiology and pharmacological interventions related to suicide deaths and suicide attempts in bipolar disorder: Part I of a report of the International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide in Bipolar Disorder[J]. Aust N Z J Psychiatry, 2015, 49(9): 785-802. DOI: 10.1177/0004867415594427.
- [7] Turecki G, Brent DA. Suicide and suicidal behaviour[J]. Lancet, 2016, 387(10024): 1227-1239. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00234-2.
- [8] Costa Lda S, Alencar AP, Nascimento Neto PJ, et al. Risk factors for suicide in bipolar disorder: a systematic review[J]. J Affect Disord, 2015, 170: 237-254. DOI: 10.1016/j.jad.2014.09.003.
- [9] Fiedorowicz JG, Persons JE, Assari S, et al. Depressive symptoms carry an increased risk for suicidal ideation and behavior in bipolar disorder without any additional contribution of mixed symptoms[J]. J Affect Disord, 2019, 246: 775-782. DOI: 10.1016/j.jad.2018.12.057.
- [10] Bauer M, Andreassen OA, Geddes JR, et al. Areas of uncertainties and unmet needs in bipolar disorders: clinical and research perspectives[J]. Lancet Psychiatry, 2018, 5(11): 930-939. DOI: 10.1016/S2215-0366(18)30253-0.
- [11] Craddock N, Jones I. Genetics of bipolar disorder[J]. J Med Genet, 1999, 36(8): 585-594. DOI: 10.1136/jmg.36.8.585.
- [12] Gershon ES, Hamovit J, Guroff JJ, et al. A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar, and normal control probands[J]. Arch Gen Psychiatry, 1982, 39(10): 1157-1167. DOI: 10.1001/archpsyc.1982.04290100031006.
- [13] Psychiatric GWAS Consortium Bipolar Disorder Working Group. Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4[J]. Nat Genet, 2011, 43(10): 977-983. DOI: 10.1038/ng.943.
- [14] Chen DT, Jiang X, Akula N, et al. Genome-wide association study meta-analysis of European and Asian-ancestry samples identifies three novel loci associated with bipolar disorder[J]. Mol Psychiatry, 2013, 18(2): 195-205. DOI: 10.1038/mp.2011.157.
- [15] Mühleisen TW, Leber M, Schulze TG, et al. Genome-wide association study reveals two new risk loci for bipolar disorder[J]. Nat Commun, 2014, 5: 3339. DOI: 10.1038/ncomms4339.
- [16] Pregelj P. Gene environment interactions in bipolar disorder[J]. Psychiatr Danub, 2011, 23 Suppl 1: S91-S93.
- [17] Ptak C, Petronis A. Epigenetics and complex disease: from etiology

- to new therapeutics[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2008, 48: 257-276. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.48.113006.094731.
- [18] Labonté B, Suderman M, Maussion G, et al. Genome-wide methylation changes in the brains of suicide completers[J]. *Am J Psychiatry*, 2013, 170(5): 511-520. DOI: 10.1176/appi.ajp.2012.12050627.
- [19] Lev Maor G, Yearim A, Ast G. The alternative role of DNA methylation in splicing regulation[J]. *Trends Genet*, 2015, 31(5): 274-280. DOI: 10.1016/j.tig.2015.03.002.
- [20] Karsli-Ceppioglu S. Epigenetic Mechanisms in Psychiatric Diseases and Epigenetic Therapy[J]. *Drug Dev Res*, 2016, 77(7): 407-413. DOI: 10.1002/ddr.21340.
- [21] Gaine ME, Seifuddin F, Sabunciyani S, et al. Differentially methylated regions in bipolar disorder and suicide[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2019, 180(7): 496-507. DOI: 10.1002/ajmg.b.32754.
- [22] Jeremian R, Chen YA, De Luca V, et al. Investigation of correlations between DNA methylation, suicidal behavior and aging[J]. *Bipolar Disord*, 2017, 19(1): 32-40. DOI: 10.1111/bdi.12466.
- [23] Cruceanu C, Kutsarova E, Chen ES, et al. DNA hypomethylation of Synapsin II CpG islands associates with increased gene expression in bipolar disorder and major depression[J]. *BMC Psychiatry*, 2016, 16(1): 286. DOI: 10.1186/s12888-016-0989-0.
- [24] Ho AM, Winham SJ, Armasu SM, et al. Genome-wide DNA methylomic differences between dorsolateral prefrontal and temporal pole cortices of bipolar disorder[J]. *J Psychiatr Res*, 2019, 117: 45-54. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2019.05.030.
- [25] Kaminsky Z, Tochigi M, Jia P, et al. A multi-tissue analysis identifies HLA complex group 9 gene methylation differences in bipolar disorder[J]. *Mol Psychiatry*, 2012, 17(7): 728-740. DOI: 10.1038/mp.2011.64.
- [26] Chatzittofis A, Nordström P, Hellström C, et al. CSF 5-HIAA, cortisol and DHEAS levels in suicide attempters[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2013, 23(10): 1280-1287. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2013.02.002.
- [27] Arató M, Bánki CM, Bissette G, et al. Elevated CSF CRF in suicide victims[J]. *Biol Psychiatry*, 1989, 25(3): 355-359. DOI: 10.1016/0006-3223(89)90183-2.
- [28] McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse[J]. *Nat Neurosci*, 2009, 12(3): 342-348. DOI: 10.1038/nn.2270.
- [29] Guintivano J, Brown T, Newcomer A, et al. Identification and replication of a combined epigenetic and genetic biomarker predicting suicide and suicidal behaviors[J]. *Am J Psychiatry*, 2014, 171(12): 1287-1296. DOI: 10.1176/appi.ajp.2014.14010008.
- [30] Roy A, Hodgkinson CA, Deluca V, et al. Two HPA axis genes, CRHBP and FKBP5, interact with childhood trauma to increase the risk for suicidal behavior[J]. *J Psychiatr Res*, 2012, 46(1): 72-79. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2011.09.009.
- [31] De Luca V, Tharmalingam S, Zai C, et al. Association of HPA axis genes with suicidal behaviour in schizophrenia[J]. *J Psychopharmacol*, 2010, 24(5): 677-682. DOI: 10.1177/0269881108097817.
- [32] Jokinen J, Boström AE, Dadfar A, et al. Epigenetic Changes in the CRH Gene are Related to Severity of Suicide Attempt and a General Psychiatric Risk Score in Adolescents[J]. *EBio Medicine*, 2018, 27: 123-133. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.12.018.
- [33] Liao J, Zhang Y, Ye F, et al. Epigenetic regulation of L-type voltage-gated Ca²⁺ channels in mesenteric arteries of aging hypertensive rats[J]. *Hypertens Res*, 2017, 40(5): 441-449. DOI: 10.1038/hr.2016.167.
- [34] Kim YJ, Park HJ, Jahng GH, et al. A pilot study of differential brain activation to suicidal means and DNA methylation of CACNA1C gene in suicidal attempt patients[J]. *Psychiatry Res*, 2017, 255: 42-48. DOI: 10.1016/j.psychres.2017.03.058.
- [35] Starnawska A, Demontis D, Pen A, et al. CACNA1C hypermethylation is associated with bipolar disorder[J]. *Transl Psychiatry*, 2016, 6(6): e831. DOI: 10.1038/tp.2016.99.
- [36] Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder[J]. *Bipolar Disord*, 2018, 20(2): 97-170. DOI: 10.1111/bdi.12609.

(收稿日期: 2020-05-08)

(本文编辑: 戚红丹)