

· 非自杀性自伤专题 ·

非自杀性自伤与基因甲基化相关性的研究进展

阿丽米热·阿里木江 邹韶红

830001 乌鲁木齐, 新疆医科大学研究生院(阿丽米热·阿里木江); 830001 乌鲁木齐, 新疆维吾尔自治区人民医院临床心理科(阿丽米热·阿里木江, 邹韶红)

通信作者: 邹韶红, Email: zoushaohong@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.01.007

【摘要】非自杀性自伤(NSSI)在临床及非临床样本中较为常见。自杀意念和NSSI行为之间存在较强的联系, NSSI行为的存在可能是个体自杀未遂的先兆。目前已有较多研究探讨表观遗传学机制与NSSI行为之间的关联。现就NSSI与基因甲基化的研究进展进行综述。

【关键词】非自杀性自伤; 基因甲基化; 综述

基金项目: 天山雪松计划科技创新领军人才后备人选(2020XS15); 天山创新团队计划(2022D14011)

Research progress on the relationship between non-suicidal self-injury and DNA methylation

Alimire · Alimujiang, Zou Shaohong

Graduate School, Xinjiang Medical University, Urumqi 830001, China (Alimire A); Department of Clinical Psychology, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi 830001, China (Alimire A, Zou SH)
Corresponding author: Zou Shaohong, Email: zoushaohong@126.com

【Abstract】Non-suicidal self-injury (NSSI) is very common in clinical and non-clinical samples. There is a strong connection between suicidal ideation and NSSI behavior. The existence of NSSI may be the precursor of attempted suicide. At present, many studies have explored the relationship between epigenetic mechanism and NSSI behavior. This article reviews the research progress on the NSSI and DNA methylation.

【Key words】Non-suicidal self-injury; DNA methylation; Review

【Fund programs】Reserve Candidates for Leading Talents in Scientific and Technological Innovation of Tianshan Cedar Program (2020XS15); Tianshan Innovation Team Program (2022D14011)

[26] Shen Y, Meng F, Xu H, et al. Internet addiction among college students in a Chinese population: prevalence, correlates, and its relationship with suicide attempts[J]. *Depress Anxiety*, 2020, 37(8): 812-821. DOI: 10.1002/da.23036.

[27] Kuang L, Wang W, Huang Y, et al. Relationship between Internet addiction, susceptible personality traits, and suicidal and self-harm ideation in Chinese adolescent students[J]. *J Behav Addict*, 2020, 9(3): 676-685. DOI: 10.1556/2006.2020.00032.

[28] Wan Ismail WS, Sim ST, Tan KA, et al. The relations of internet and smartphone addictions to depression, anxiety, stress, and suicidality among public university students in Klang Valley, Malaysia[J]. *Perspect Psychiatr Care*, 2020, 56(4): 949-955. DOI: 10.1111/ppc.12517.

[29] 王泉泉, 魏铭, 刘霞. 青少年自伤行为的机制及影响因素: 基于情绪管理的视角[J]. *心理发展与教育*, 2017, 33(6): 759-768. DOI: 10.16187/j.cnki.issn1001-4918.2017.06.15.

Wang QQ, Wei M, Liu X. The psychological mechanism and influential factors of adolescent NSSI: an emotion regulation perspective[J]. *Psychological Development Education*, 2017, 33(6): 759-768.

[30] Chapman AL, Gratz KL, Brown MZ. Solving the puzzle of deliberate self-harm: the experiential avoidance model[J]. *Behav Res Ther*, 2006, 44(3): 371-394. DOI: 10.1016/j.brat.2005.03.005.

[31] 刘晓, 黄希庭. 社会支持及其对心理健康的作用机制[J]. *心理研究*, 2010, 3(1): 3-8, 15. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1159.2010.01.001.

Liu X, Huang XT. Social support and its mechanism for mental health[J]. *Psychological Research*, 2010, 3(1): 3-8, 15.

[32] 郑雅格, 梁亮, 卞合涛, 等. 社会支持与抑郁症关系的研究进展[J]. *广西医学*, 2019, 41(17): 2231-2233, 2238. DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2019.17.23.

Zheng YG, Liang L, Bian HT, et al. Research progress on the relationship between social support and depression[J]. *Guangxi Medicine*, 2019, 41(17): 2231-2233, 2238.

(收稿日期: 2022-09-17)
(本文编辑: 赵金鑫)

非自杀性自伤(non-suicidal self-injury, NSSI)是指在不含自杀意图的情况下,直接、故意、反复伤害自己身体,且不会导致死亡的行为。NSSI包括多种不同的形式,例如切割、灼烧、撞头、咬伤、击打、冲撞和剥脱伤口等。相关研究报道,NSSI与情绪失调以及冲动性相关^[1]。研究表明,NSSI与自杀意念和行为之间存在较强的联系,说明NSSI的存在可能是自杀未遂的先兆^[2]。对非临床样本的荟萃分析研究显示,青少年NSSI的终生患病率为17.2%~22.1%,青年为13.4%,成人为5.5%^[3]。Kiekens等^[4]发现,有过NSSI的来访者随后出现自杀意念、自杀计划及自杀未遂的概率增加。

表观遗传学被定义为在不改变DNA序列的情况下发生基因功能的可遗传变化。表观基因组包括DNA甲基化、组蛋白修饰和非编码RNA,它们可以调节细胞分化、细胞特异性基因表达、亲本印记、X染色体失活以及基因组稳定性和结构。DNA甲基化发生在胞嘧啶上,主要在CpG二核苷酸的胞嘧啶残基中发现,其存在与基因沉默和激活相关,取决于其在基因组上累积的位置(例如启动子与基因体)^[5]。既往研究发现,外周血全基因组DNA甲基化改变与精神疾病有关,包括注意力缺陷、多动障碍、精神分裂症、情绪和焦虑障碍等^[6]。

精神障碍与其他躯体疾病相似,由多因素相互作用所致,其中包括遗传和环境的相互影响。目前已有较多研究探讨表观遗传学机制与NSSI行为之间的关联。现对NSSI与其相关基因甲基化进展进行综述。

一、溶质载体家族6,成员4(solute carrier family 6, member 4; *SLC6A4*)基因甲基化与NSSI

5-HT是一种单胺类神经递质,参与调节情绪、认知、奖赏、学习、记忆、睡眠和许多其他生理过程。5-羟色胺转运蛋白(serotonin transporter, 5-HTT)由*SLC6A4*基因编码,*SLC6A4*基因位于17q11.2染色体上,通过钠依赖性通道,再摄取突触间隙中的5-HT,从而调节中枢神经系统中的5-HT神经递质^[7]。*SLC6A4*基因被认为是调节应激反应的5-HT能系统的关键调节因子^[8]。特别是早期生活逆境,例如儿童期虐待,与*SLC6A4*在外显子1处的甲基化状态增加有关^[9-10]。

一项关于人类NSSI行为的非人类灵长类动物模型研究表明,*SLC6A4*基因型会介导不同的NSSI行为:L等位基因纯合子的NSSI受试者表现出高

血浆促肾上腺皮质激素(adreno-cortico-hormone, ACTH)和高压诱导的刻板行为,而具有S等位基因的NSSI受试者则表现出更多的冲动行为^[11]。Dell'osso等^[12]对自杀意念与自残的遗传预测因素的研究表明,SS基因型与自残显著相关。另一项有关*SLC6A4*基因多态性与边缘性人格障碍的相关性研究表明,边缘型人格障碍患者受*SLC6A4*基因多态性的影响,而边缘型人格障碍与NSSI、冲动攻击行为等相关^[13]。一项关于自杀未遂青少年*SLC6A4*基因多态性的研究提示,*SLC6A4*基因,特别是5-HTT基因启动子区域(serotonin transporter gene linked polymorphism, 5-HTTLPR)多态性的S等位基因和SS基因型与青少年抑郁症和自杀未遂史有关^[14]。Hankin等^[15]关于压力环境相互作用(G x E)的研究表明至少携带1个5-HTTLPR多态性区域短等位基因且经历过人际关系压力的青年最有可能出现NSSI行为。一项关于意大利囚犯自我攻击预测因素的研究也表明,5-HTTLPR基因多态性与自我攻击行为之间的关系^[16]。上述研究表明,*SLC6A4*基因多态性可能在某些NSSI患者的病因学中起作用,而不良生活事件又可以引起*SLC6A4*基因甲基化而影响基因多态性。

与人类一样,非人灵长类动物NSSI行为发生也跟早期情感忽略和有限的社会互动有关^[17-19]。研究表明,生命早期缺少母亲陪伴和缺乏有效的社会互动等不良生活事件,不仅会增加NSSI的发生风险,而且会导致中枢神经系统的异常改变。包括5-HT系统和下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamamic-pituitary-adrenal axis, HPA)的功能失调^[20-21]。上述研究表明*SLC6A4*基因型、基因多态性与自伤行为相关,DNA甲基化可能在这个过程中起中介作用。*SLC6A4*基因启动子区DNA甲基化水平的改变会影响*SLC6A4*的表达,5-HT途径的改变会导致神经内分泌和行为的长期变化,产生潜在的NSSI行为。目前有关该方面的相关文献较少,值得进一步探索其中的作用机制。

二、色氨酸羟化酶(tryptophan hydroxylase gene, *TPH*)基因甲基化与NSSI

迄今为止,大多数基因研究和荟萃分析都涉及血清素相关基因,因为血清素水平及其代谢物被认为在自杀行为中起重要作用。例如,在用暴力行为试图自杀的受试者和自杀未遂者的脑脊液中都发现了低水平的5-羟吲哚酸,即5-HT的代谢物。因此,

一些研究调查了 *TPH* 基因与自杀行为遗传易感性的关系^[22]。

TPH 是 5-HT 神经传递、生物合成中的限速酶,它是调节血清素可用性、周转率和功能的关键酶。*TPH* 有 2 种亚型:第 1 种亚型为色氨酸羟化酶-1 (recombinant tryptophan hydroxylase 1, *TPH1*),负责外周组织中 5-HT 的合成,主要在肠道的肠嗜铬细胞和松果体中表达。胃肠道表达 *TPH1* 的细胞负责血液 5-HT 的合成。第 2 种亚型为色氨酸羟化酶-2 (recombinant tryptophan hydroxylase 1, *TPH2*),在肠道的外周肠肌神经元和脑中 raphe 核神经元中表达,但不在外周器官(肺、心脏、肾脏或肝脏)中表达。表达 *TPH2* 的细胞具有 5-HT 合成率,其受色氨酸可用性变化的影响^[23]。*TPH1* 基因位于染色体 11p15 上,跨度为 29 kb,具有 11 个外显子,而 *TPH2* 基因位于染色体 12q21.1 上,具有 11 个外显子,覆盖约 93.5 kb 的区域。这 2 个基因都存在几种多态性。各种研究表明,影响 *TPH1* 和 *TPH2* 基因表达的多态性可能导致与 5-HT 相关的生理过程的改变^[22]。

一项调查 200 例自杀未遂者与 263 例对照组的病例对照研究表明, *TPH2* 基因的 rs7305115 多态性与墨西哥群体的自杀行为相关^[22]。有研究报道 *TPH2* 基因中存在 *C1473G* 单核苷酸多态性。携带 *1473C* 等位基因的小鼠对同性小鼠的攻击行为明显增加,证明 *1473C* 基因多态性与脑 *TPH* 活性和小鼠攻击行为的关联。该研究结果支持 *TPH2* 基因中 *C1473G* 多态性、*TPH* 活性与攻击行为相关^[24]。恒河猴 NSSI 的动物模型实验发现 μ -阿片受体基因 (*C77G*) 中的单核苷酸多态性和 *TPH2* 基因的多态性改变与自残行为相关^[25]。Pooley 等^[26]研究了 *TPH* 基因、5-HT 转运体基因、单胺氧化酶 A、5-HT_{1B} 受体基因、5-HT_{2A} 受体基因、5-HT_{2C} 受体基因与 NSSI 之间的关系,发现 *TPH* 基因的等位变异是 NSSI 的风险因素。

综上, *TPH* 基因多态性与 NSSI 相关。早期生活经历会从多方面影响生物体未来的基因表型,既往的各类动物实验研究表明,亲代照护和社会互动对机体的压力反映机制和行为有持久的影响, DNA 甲基化不但对环境刺激有反应,而且参与基因表达的调控;它被认为是一种将早期生活经历与后期压力表型联系起来的潜在生物学机制^[27]。因此,可以假设 *TPH* 基因甲基化会影响 *TPH* 基因的多态性,进而改变基因的表达。这些改变进一步影响血清素等神

经递质,可能导致自我攻击行为的发生。

三、阿黑皮素原(proopiomelanocortin, *POMC*) 基因甲基化与 NSSI

POMC 的编码基因位于染色体 2p23 位上,其含有 2 个胞嘧啶鸟嘌呤二核苷酸(CpC)岛,一个位于外显子 1 和相关启动子区域,另一个位于下游的外显子 3^[28-29]。在人类和多数其他脊椎动物中,由 *POMC* 的一系列翻译后蛋白水解、裂解合成的 *POMC* 基因衍生肽发挥着多种重要作用。*POMC* 是几种活性肽的前体,包括 ACTH、 β -内啡肽和黑素营养素,主要表达于下丘脑、杏仁核和中枢神经系统其他区域的垂体前叶和中叶。 β -内啡肽是 *POMC* 衍生的几种终产物之一,由 31 个氨基酸组成,尤其在下行疼痛抑制系统中起着重要作用^[30]。

POMC 影响 β -内啡肽和 ACTH 水平, *POMC* 失调的受试者血液中 β -内啡肽水平升高,而 β -内啡肽水平的升高导致患者对疼痛的耐受性增加,进而增强 NSSI 行为^[31]。伴有 NSSI 行为的发育迟滞、自闭症和相关发育障碍的患者在纳曲酮给药期间,有 80% 的受试者自伤行为有明显改善,47% 的受试者自伤行为降低 50% 或更高^[32]。既往研究表明, *POMC* 基因可能与抑郁症的病理过程有关。一项关于青少年抑郁症患者 NSSI 基因甲基化的随机对照试验表明具有 NSSI 行为的青少年抑郁症患者 *POMC* CpG 甲基化水平高于健康对照, CpG 的异常甲基化可能是伴 NSSI 青少年抑郁症患者的遗传学标记^[33]。其作用机制可能是青少年抑郁症患者在有 NSSI 行为之前就携带较高的 *POMC* 启动子甲基化。另一种可能性是, NSSI 行为通过压力或疼痛介质,激活 *POMC* 神经元,通过刺激青少年抑郁症患者体内 β -内啡肽和 ACTH 的产生来干扰 HPA 轴,导致 HPA 轴的功能紊乱。因此机体可能通过 DNA 甲基化去适应 HPA 轴的改变,使 *POMC* 及其衍生物维持相对稳定的状态。

四、单胺氧化酶 A(monoamine oxidase-A, *MAOA*) 基因甲基化、儿茶酚-o-甲基转移酶(catechol-o-methyl transferase, *COMT*) 基因与 NSSI

MAOA 基因位于 X 染色体(Xp11.23 ~ 11.4) 上,是多巴胺能基因之一,编码一种酶,负责降解大脑中单胺类神经递质,包括去甲肾上腺素、多巴胺、血清素。抑郁症的单胺缺乏假说假定大脑中血清素或去甲肾上腺素神经传递的缺乏在抑郁症状中起作用^[34]。此外,有人认为单胺神经传递的失调对大脑回路有

重要影响,该回路与情绪调节和对心理压力的反应有关^[35]。先前的研究提供了足够的支持,表明MAOA基因多态性通过皮质边缘回路的发育和功能对抑郁和冲动(与自伤行为密切相关)产生影响^[36]。外显子8中的T941G多态性是MAOA基因的常见功能多态性。在这个位置用T代替G可以使MAOA活性提高75%。一些研究表明,在儿童期虐待的背景下,MAOA基因的高活性等位基因会导致出现抑郁症状或边缘型人格障碍的风险^[37]。

COMT基因是另一种众所周知的多巴胺能系统基因。它位于染色体22q1上并编码COMT,该酶是参与降解多巴胺、去甲肾上腺素和肾上腺素的主要酶。COMT活性降低导致皮质多巴胺水平升高,因此会影响对情感刺激的处理方式,这是一种可能导致情绪失调的机制。由于自我伤害者的主要特征之一是情绪失调,因此可以提出COMT基因多态性也可能在NSSI发生中发挥作用^[38]。Bernegger等^[39]探究了COMT基因与NSSI的关系,研究发现,COMT基因的rs737865、rs6269、rs4633多态性位点与NSSI相关。Gao等^[38]的研究结果提示MAOA基因、COMT基因、儿童期受虐跟青少年NSSI行为之间存在显著联系。除了MAOA的T等位基因和COMT的Met等位基因的携带者外,所有被研究的男性青少年在暴露于较高水平的儿童期受虐时显示出较高的NSSI分数。这个研究结果表明MAOA基因和COMT基因在儿童期受虐与男性青少年NSSI行为之间起调节作用,并提示NSSI的多基因基础。以上基因甲基化与NSSI的相互关系尚需要进一步的研究验证,以后的研究可从此方面入手,进一步探讨其中的相关机制。

五、NSSI与其他基因

沉默信息调节器2相关酶1(sirtuin1, SIRT1)基因可能与抑郁症有关^[40]。Sirt1蛋白可以使螺旋-环-螺旋转录因子-2去乙酰化,从而激活其与MAOA启动子区域的结合。它能促进MAOA的转录,增加MAOA的活性和5-HT的降解,降低脑内5-HT水平,引起抑郁症^[41]。抑郁症患者5-HT的减少可以导致快感缺失。快感缺失可能是NSSI行为的动机之一^[42],促进青少年抑郁症患者的NSSI行为。一项研究发现,伴有NSSI行为的青少年抑郁症患者的胞嘧啶鸟嘌呤二核苷酸5(CpG5)部位SIRT1基因启动子区的甲基化水平高于对照组^[43]。因此NSSI行为可能是SIRT1基因启动子区的CpG5位点发生甲基化改变

后出现的一种保护机制。NSSI行为作为一种应激媒介,可以刺激青少年抑郁症患者5-HT的产生。同时,电休克治疗后,抑郁症患者外周血中的SIRT1 mRNA水平增加^[44]。因此,NSSI行为作为一种机体保护机制,在增加患者体内5-HT的同时,增加了患者外周血中SIRT1 mRNA水平。使其跟SIRT1基因启动子区CpG5位点甲基化程度发生相应改变,维持机体的稳定状态,从而改善青少年患者的抑郁情绪。谷氨酸能系统是中枢神经系统中主要的兴奋性神经递质系统,可能在注意缺陷多动障碍的病因中起作用。溶质载体家族1、成员3(solute carrier family 1, member 3, SLC1A3)基因编码一种神经胶质谷氨酸转运体,该转运体定位于染色体5p12^[45]。艾明等^[46]发现SLC1A3基因可能与青少年NSSI行为存在关联。今后研究可进一步探讨SIRT1基因、SLC1A3基因相关甲基化机制与NSSI行为之间的关联。

综上所述,SLC6A4基因、TPH基因、POMC基因、COMT基因、MAOA基因、SIRT1基因等多种基因多态性与NSSI的发生发展相关,而压力环境相互作用(G x E)又可以引起基因甲基化而影响基因多态性。目前少数研究对NSSI与其相关基因甲基化进行了探讨,但其潜在的作用机制尚未完全识别。表观遗传学研究在NSSI行为的预测、预防和个性化治疗方面具有较大的前景。因此,未来的研究可从以上多种基因与NSSI的发生发展方面入手,进一步探讨其中的相互联系。

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 文献收集及整理、论文撰写为阿丽米热·阿里木江,论文修订和校对为邹韶红

参 考 文 献

- [1] Koenig J, Höper S, van der Venne P, et al. Resting state prefrontal cortex oxygenation in adolescent non-suicidal self-injury-a near-infrared spectroscopy study[J]. Neuroimage Clin, 2021, 31: 102704. DOI: 10.1016/j.nicl.2021.102704.
- [2] Whitlock J, Muehlenkamp J, Eckenrode J, et al. Nonsuicidal self-injury as a gateway to suicide in young adults[J]. J Adolesc Health, 2013, 52(4): 486-492. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2012.09.010.
- [3] Plener PL, Kaess M, Schmahl C, et al. Nonsuicidal self-injury in adolescents[J]. Dtsch Arztebl Int, 2018, 115(3): 23-30. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0023.
- [4] Kiekens G, Hasking P, Boyes M, et al. The associations between non-suicidal self-injury and first onset suicidal thoughts and behaviors[J]. J Affect Disord, 2018, 239: 171-179. DOI: 10.1016/j.jad.2018.06.033.

- [5] Ling C, Rönn T. Epigenetics in human obesity and type 2 diabetes[J]. *Cell Metab*, 2019, 29(5): 1028-1044. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.03.009.
- [6] Viola TW, Fries GR. A promising era for epigenetic research: revealing the molecular signature of neuropsychiatric disorders[J]. *Braz J Psychiatry*, 2019, 41(6): 469-470. DOI: 10.1590/1516-4446-2019-0638.
- [7] Schiele MA, Gottschalk MG, Domschke K. The applied implications of epigenetics in anxiety, affective and stress-related disorders - a review and synthesis on psychosocial stress, psychotherapy and prevention[J]. *Clin Psychol Rev*, 2020, 77: 101830. DOI: 10.1016/j.cpr.2020.101830.
- [8] Provenzi L, Giorda R, Beri S, et al. SLC6A4 methylation as an epigenetic marker of life adversity exposures in humans: a systematic review of literature[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 71: 7-20. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.08.021.
- [9] 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. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.01.006.
- [10] Booi L, Szyf M, Carballo A, et al. DNA methylation of the serotonin transporter gene in peripheral cells and stress-related changes in hippocampal volume: a study in depressed patients and healthy controls[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0119061. DOI: 10.1371/journal.pone.0119061.
- [11] Wood EK, Kruger R, Day JP, et al. A nonhuman primate model of human non-suicidal self-injury: serotonin-transporter genotype-mediated typologies[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2022, 47(6): 1256-1262. DOI: 10.1038/s41386-021-00994-8.
- [12] Dell'osso L, Mandelli L, Carlini M, et al. Temperamental and genetic predictors of suicide attempt and self-mutilation[J]. *Neuropsychobiology*, 2013, 68(4): 250-257. DOI: 10.1159/000356228.
- [13] Levine AZ, Aljabari R, Dalrymple K, et al. Nonsuicidal self-injury and suicide: differences between those with and without borderline personality disorder[J]. *J Pers Disord*, 2020, 34(1): 131-144. DOI: 10.1521/pedi_2018_32_385.
- [14] Vai B, Serretti A, Poletti S, et al. Cortico-limbic functional connectivity mediates the effect of early life stress on suicidality in bipolar depressed 5-HTTLPR*s carriers[J]. *J Affect Disord*, 2020, 263: 420-427. DOI: 10.1016/j.jad.2019.11.142.
- [15] Hankin BL, Barrocas AL, Young JF, et al. 5-HTTLPR x interpersonal stress interaction and nonsuicidal self-injury in general community sample of youth[J]. *Psychiatry Res*, 2015, 225(3): 609-612. DOI: 10.1016/j.psychres.2014.11.037.
- [16] Gorodetsky E, Carli V, Sarchiapone M, et al. Predictors for self-directed aggression in Italian prisoners include externalizing behaviors, childhood trauma and the serotonin transporter gene polymorphism 5-HTTLPR[J]. *Genes Brain Behav*, 2016, 15(5): 465-473. DOI: 10.1111/gbb.12293.
- [17] Lutz C, Well A, Novak M. Stereotypic and self-injurious behavior in rhesus macaques: a survey and retrospective analysis of environment and early experience[J]. *Am J Primatol*, 2003, 60(1): 1-15. DOI: 10.1002/ajp.10075.
- [18] Rommeck I, Anderson K, Heagerty A, et al. Risk factors and remediation of self-injurious and self-abuse behavior in rhesus macaques[J]. *J Appl Anim Welf Sci*, 2009, 12(1): 61-72. DOI: 10.1080/10888700802536798.
- [19] Lutz CK, Davis EB, Ruggiero AM, et al. Early predictors of self-biting in socially-housed rhesus macaques (*Macaca mulatta*) [J]. *Am J Primatol*, 2007, 69(5): 584-590. DOI: 10.1002/ajp.20370.
- [20] Huggins KN, Mathews TA, Locke JL, et al. Effects of early life stress on drinking and serotonin system activity in rhesus macaques: 5-hydroxyindoleacetic acid in cerebrospinal fluid predicts brain tissue levels[J]. *Alcohol*, 2012, 46(4): 371-376. DOI: 10.1016/j.alcohol.2011.11.003.
- [21] Feng X, Wang L, Yang S, et al. Maternal separation produces lasting changes in cortisol and behavior in rhesus monkeys[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(34): 14312-14317. DOI: 10.1073/pnas.1010943108.
- [22] López-Narváez ML, Tovilla-Zárate CA, González-Castro TB, et al. Association analysis of TPH-1 and TPH-2 genes with suicidal behavior in patients with attempted suicide in Mexican population[J]. *Compr Psychiatry*, 2015, 61: 72-77. DOI: 10.1016/j.comppsy.2015.05.002.
- [23] Maffei ME. 5-Hydroxytryptophan (5-HTP): Natural Occurrence, Analysis, Biosynthesis, Biotechnology, Physiology and Toxicology[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1): 181. DOI: 10.3390/ijms22010181.
- [24] Kulikov AV, Osipova DV, Naumenko VS, et al. Association between Tph2 gene polymorphism, brain tryptophan hydroxylase activity and aggressiveness in mouse strains[J]. *Genes Brain Behav*, 2005, 4(8): 482-485. DOI: 10.1111/j.1601-183X.2005.00145.x.
- [25] Novak MA, Meyer JS. A Rhesus Monkey Model of Non-suicidal Self-Injury[J]. *Front Behav Neurosci*, 2021, 15: 674127. DOI: 10.3389/fnbeh.2021.674127.
- [26] Pooley EC, Houston K, Hawton K, et al. Deliberate self-harm is associated with allelic variation in the tryptophan hydroxylase gene (TPH A779C), but not with polymorphisms in five other serotonergic genes[J]. *Psychol Med*, 2003, 33(5): 775-783. DOI: 10.1017/s0033291703007463.
- [27] Laubach ZM, Greenberg JR, Turner JW, et al. Early-life social experience affects offspring DNA methylation and later life stress phenotype[J]. *Nature communications*, 2021, 12(1): 4398. DOI: 10.1038/s41467-021-24583-x.
- [28] Newell-Price J. Proopiomelanocortin gene expression and DNA methylation: implications for Cushing's syndrome and beyond[J]. *J Endocrinol*, 2003, 177(3): 365-372. DOI: 10.1677/joe.0.1770365.
- [29] Stevens A, Begum G, White A. Epigenetic changes in the hypothalamic pro-opiomelanocortin gene: a mechanism linking maternal undernutrition to obesity in the offspring?[J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 660(1): 194-201. DOI: 10.1016/j.ejphar.2010.10.111.
- [30] Damerow JA, Tervo RC, Ehrhardt M, et al. Proopiomelanocortin (POMC) sequencing and developmental delay: preliminary evidence for a SNP in the 3' UTR region of the POMC gene-possible relevance for biological risk and self-injurious behavior[J]. *Dev Psychopathol*, 2019, 31(2): 433-438. DOI: 10.1017/s0954579418000718.
- [31] Sandman CA, Touchette P, Marion S, et al. Disregulation of proopiomelanocortin and contagious maladaptive behavior[J].

- Regul Pept, 2002, 108(2/3): 179-185. DOI: 10.1016/s0167-0115(02)00097-6.
- [32] Symons FJ, Thompson A, Rodriguez MC. Self-injurious behavior and the efficacy of naltrexone treatment; a quantitative synthesis[J]. Ment Retard Dev Disabil Res Rev, 2004, 10(3): 193-200. DOI: 10.1002/mrdd.20031.
- [33] Zheng D, Bi X, Zhang T, et al. Epigenetic alterations of the promoter region of the POMC gene in adolescent depressive disorder patients with nonsuicidal self-injury behaviors[J]. Psychol Res Behav Manag, 2020, 13: 997-1008. DOI: 10.2147/PRBM.S272445.
- [34] Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder[J]. N Engl J Med, 2008, 358(1): 55-68. DOI: 10.1056/NEJMra073096.
- [35] Hamon M, Blier P. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2013, 45: 54-63. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.04.009.
- [36] Meyer-Lindenberg A, Buckholtz JW, Kolachana B, et al. Neural mechanisms of genetic risk for impulsivity and violence in humans[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(16): 6269-6274. DOI: 10.1073/pnas.0511311103.
- [37] Byrd AL, Manuck SB, Hawes SW, et al. The interaction between monoamine oxidase A (MAOA) and childhood maltreatment as a predictor of personality pathology in females: Emotional reactivity as a potential mediating mechanism[J]. Dev Psychopathol, 2019, 31(1): 361-377. DOI: 10.1017/s0954579417001900.
- [38] Gao Y, Xiong Y, Liu X, et al. The effects of childhood maltreatment on non-suicidal self-injury in male adolescents: the moderating roles of the monoamine oxidase A (MAOA) gene and the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene[J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(5): 2598. DOI: 10.3390/ijerph18052598.
- [39] Bernegger A, Kienesberger K, Carlberg L, et al. The impact of COMT and childhood maltreatment on suicidal behaviour in affective disorders[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 692. DOI: 10.1038/s41598-017-19040-z.
- [40] CONVERGE consortium. Sparse whole-genome sequencing identifies two loci for major depressive disorder[J]. Nature, 2015, 523(7562): 588-591. DOI: 10.1038/nature14659.
- [41] Reif A, Richter J, Straube B, et al. MAOA and mechanisms of panic disorder revisited: from bench to molecular psychotherapy[J]. Mol Psychiatry, 2014, 19(1): 122-128. DOI: 10.1038/mp.2012.172.
- [42] Zielinski MJ, Veilleux JC, Winer ES, et al. A short-term longitudinal examination of the relations between depression, anhedonia, and self-injurious thoughts and behaviors in adults with a history of self-injury[J]. Compr Psychiatry, 2017, 73: 187-195. DOI: 10.1016/j.comppsy.2016.11.013.
- [43] Wang L, Zheng D, Liu L, et al. Relationship between SIRT1 gene and adolescent depressive disorder with nonsuicidal self-injury behavior: based on gene methylation and mRNA expression[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(31): e26747. DOI: 10.1097/md.00000000000026747.
- [44] McGrory CL, Ryan KM, Kolshus E, et al. Peripheral blood SIRT1 mRNA levels in depression and treatment with electroconvulsive therapy[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2018, 28(9): 1015-1023. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2018.06.007.
- [45] Turic D, Langley K, Williams H, et al. A family based study implicates solute carrier family 1-member 3 (SLC1A3) gene in attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. Biol Psychiatry, 2005, 57(11): 1461-1466. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.03.025.
- [46] 艾明, 靳佳佳, 冉柳毅, 等. 神经胶质高亲和力和谷氨酸转运体基因多态性与青少年非自杀性自伤的关联研究[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2018, 27(3): 222-225. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2018.03.007.
- Ai M, Jin JJ, Ran LY, et al. Correlation of polymorphism of glial high-affinity glutamate transporter (SLC1A3) gene and non-suicidal self-injury in adolescents[J]. Chin J Behav Med & Brain Sci, 2018, 27(3): 222-225.

(收稿日期: 2022-05-12)

(本文编辑: 赵金鑫)