

神经病学

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.001499

抑郁障碍发病机制的 DNA 甲基化调控假说

唐金香, 彭亚东, 刘莹, 傅一笑

(重庆医科大学附属第一医院心理卫生中心, 重庆 400016)

【摘要】抑郁障碍是一种常见的精神疾病,具体发病机制尚不清楚,目前认为该疾病是遗传与环境相互作用的结果。DNA 甲基化是表观遗传学的核心内容,受遗传、环境共同影响,可对传统遗传学不能回答的问题进行合理的解释,目前相关研究也证实某些基因的低甲基化或高甲基化状态与抑郁障碍的发病可能具有密切的联系,将会为抑郁障碍的诊治提供新的靶点及方向。本文回顾了既往研究,明确了 DNA 甲基化水平与抑郁障碍相关的基因,对抑郁障碍的 DNA 甲基化调控机制最新研究进行了综述。

【关键词】抑郁障碍;表观遗传;DNA 甲基化

【中图分类号】R246.6

【文献标志码】A

【收稿日期】2017-01-18

Hypothesis of DNA methylation in the pathogenesis of depressive disorder

Tang Jinxiang, Peng Yadong, Liu Ying, Fu Yixiao

(Mental Health Center, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Depressive disorder is a kind of common mental disease, which is affected by the environment and heredity, but its etiological and pathophysiological bases are poorly understood. As the core of epigenetics, DNA methylation, affected by both genetic and environmental factors, can give reasonable explanations to the questions that can not be answered by traditional genetics. Currently, researches have confirmed that the hypomethylation or hypermethylation of some genes may have close relation with the pathogenesis of depressive disorder, thus it can provide a new therapeutic target and direction for the diagnosis and treatment of depressive disorder. In this paper, we reviewed the genes whose DNA methylation was related with depressive disorder indicated by previous researches, and recent studies on the DNA methylation in depressive disorder.

【Key words】depressive disorder; epigenetic; DNA methylation

抑郁障碍是最常见的精神障碍之一,以情感低落、思维迟缓、运动性抑制为典型症状,部分患者存在自伤、自杀行为。该病具有高患病率、高复发率、高致残率、低治愈率的特点,已成为一个重大的公共卫生问题。世界卫生组织最近数据显示全球抑郁症患者已达 3.22 亿,且呈逐渐增加趋势(2005 至 2015 年增加了 18.4%)^[1]。目前,抑郁障碍已成为我国仅次于心血管疾病的第二大疾病负担源,给家庭带来无尽的痛苦,给社会、国家带来了巨大的损失。

对于抑郁障碍的危险因素、发病机制的研究已有很长的历史,在经典遗传学、神经生化及内分泌、神经影像学、炎症反应、心理社会因素等方面也获得了一定的进展,但至今仍缺乏统一、高度可重复的生物学诊治指标。研究者们通过家系法、双生子法和寄养子法研究发现,抑郁障碍的发病具有一定的遗传倾向性,同时也发现了一些不符合传统遗传规律的现象,指出抑郁障碍是一种复杂的疾病,不仅由遗传决定,也受环境的影响^[2-4]。遗传与环境的共同作用使得抑郁障碍的表观遗传调控机制开始进入研究者的视野并取得了一定研究成果^[5-7]。

作者介绍:唐金香, Email: 851992594@qq.com,

研究方向:青少年精神心理卫生研究。

通信作者:傅一笑, Email: 414955856@qq.com。

基金项目:国家自然科学基金面上资助项目(编号:81101025);重庆市科委资助项目(编号:cstc2016shmszx130051);重庆市卫生和计划生育委员会科研资助项目(编号:20142114、2016MSXM010);重庆市教委资助项目(编号:17SKG017)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180130.1059.002.html>
(2018-01-30)

1 表观遗传与 DNA 甲基化

1.1 表观遗传

表观遗传指在有丝分裂及减数分裂中无法用 DNA 序列的改变来解释的基因功能的可继承性改变,即 DNA 序列未发生改变,但基因的表达发生了改变。目前表观遗传的分子机制

主要有 DNA 甲基化(DNA methylation)、组蛋白修饰(mod)、染色质重塑(remodeler)、组蛋白组分改变、非编码 RNA。染色质结构的变化通过以上机制调节基因组的功能^[8-10]。

表观遗传作为后基因组学的一个重要内容为进一步深入研究人类基因与遗传的奥秘指明了新的方向,为探讨环境、生活应激事件、饮食或者其他潜在因素对基因表达水平的影响提供了新的途径。

1.2 DNA 甲基化

DNA 甲基化是较早发现的基因表观修饰方式,脊椎动物的 DNA 甲基化常发生在基因启动子区的 CpG 岛(正常情况下一般处于非甲基化或低甲基化的活跃状态),主要在 DNA 甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)作用下与甲基结合形成 5-甲基胞嘧啶。既往遗传学等相关研究证明胞嘧啶甲基化通常是与基因转录沉默相关的 DNA 修饰^[11],主要是因为甲基化 CpG 结合蛋白募集抑制因子、某些转录因子不与高甲基化的 CpG DNA 序列结合,从而影响转录水平。以前我们一直以为甲基化是一种稳定的 DNA 标记,但后来有研究发现大部分基因组都是处于甲基化、去甲基化的动态平衡状态,并绘制出了 DNA 甲基化动态图谱^[12],这是表观遗传深入研究中重要的一步,为研究者们提供了丰富的基因信息,同时该可逆的、可调控的过程也为相关疾病的诊治提供了新的方向。

2 DNA 甲基化与抑郁障碍

DNA 甲基化修饰是表观遗传的核心内容,也是目前抑郁障碍发病机制研究的一个热点,该调控假说的提出,为抑郁障碍发病机制中与经典孟德尔遗传规律不相符合的很多遗传现象提供了合理的解释;也为理解抑郁障碍的基因、环境相互作用机制提供了新的突破口。但其参与抑郁障碍发生的具体过程尚待进一步探索。

2.1 DNA 甲基化水平与抑郁障碍发病的相关研究

2.1.1 五羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)系统、脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)基因甲基化水平与抑郁障碍 最早关于抑郁障碍的 DNA 甲基化调控机制研究主要集中于 5-HT 系统,以 5-羟色胺转运体(5-hydroxytryptamine/serotonin transporter, 5-HTT)、5-羟色胺受体(5-hydroxytryptamine/serotonin receptor, 5-HTR)基因为主;其次是 BDNF 基因,主要是基于 5-HT 与 BDNF 与抑郁障碍的密切联系。既往研究发现抑郁症患者调节情绪的关键脑区存在神经元体积的减小以及神经细胞的丢失,抗抑郁药物(SSRI 等,主要针对 5-HT 系统)可以逆转该现象;很多研究也证实抑郁症患者中枢神经系统及外周血中 5-HT、BDNF 水平下降;同时,实验研究也表明 5-HT 与 BDNF 可调节突触的可塑性、神经发生及神经元的存活,具有营养神经的作用,且这两个信号相互调节,5-HT 可刺激 BDNF 的表达,BDNF 可增强 5-HT 神经元的生长和存活^[13],这也为抗抑郁药物的有效性提供了科学依据。但 5-HT、BDNF 体内含量及功能变化的机制尚不清楚,到底是产物本身表达水平下降或是转运过程与受体作用过程出现问题尚无统一的研究结果。研究者

们从 5-HT、5-HTT、5-HTR、BDNF 等表达产物入手,结合环境作用,以 DNA 甲基化为中介,进一步探索其基因水平调控机制。

Domschke 等^[14]研究结果显示,5-HTT 基因处于低甲基化水平可能影响抑郁症患者 SSRI 治疗效果,可能是 5-HTT 低甲基化水平使得 5-HTT 表达水平升高,进而促进 5-HT 的转运,使得治疗效果欠佳。Philibert 等^[15]研究也发现抑郁障碍与 5-HTT 基因高甲基化状态具有相关性;既往研究表明 5-羟色胺 3A 受体基因(HTR3A)的甲基化状态与儿童虐待、成人精神病理学相关联,但是结果不统一^[16-17],有的研究结果显示目的基因甲基化水平降低与精神疾病相关,有的研究结果又显示目的基因甲基化水平升高与精神疾病相关,有的研究结果显示目的基因既有甲基化升高的 CpG 位点又有降低的位点。至于其是否是由研究人群、实验方法等的差异所导致的尚待进一步研究。

BDNF 是哺乳动物大脑表达最为广泛的一种神经营养因子,也广泛分布于人类中枢神经系统,以海马和大脑皮质的含量最高。众多研究显示抑郁障碍或双向情感障碍患者外周血中 BDNF mRNA 水平降低;同时抗抑郁治疗后体内 BDNF 水平明显升高;同时动物实验也发现重大精神疾病(精神分裂症、抑郁症等)大脑中 BDNF 的表达下调^[18-22]。对于 BDNF 水平变化具体机制的研究涉及传统遗传、基因多态性、表观遗传等多方面,而传统遗传及基因多态性的止步不前使得作为表观遗传核心内容的 DNA 甲基化调控机制成为了研究热点。Chagnon 等^[23]通过研究发现在具有焦虑/抑郁情绪的受试者中,其唾液中 BDNF 基因甲基化水平更高。Januar^[24]及 Kang^[25]等通过对老年抑郁症患者研究发现 BDNF 高甲基化状态与老年性抑郁具有相关性。Kang 等^[26]通过对 BDNF 启动子甲基化水平和抑郁患者的自杀行为的研究发现,BDNF 甲基化水平较高与自杀史及难治性自杀意念显著相关。Carlberg 等^[27]对 207 名 MDD 患者及 278 名健康对照组成员进行研究初步显示 MDD 组 BDNF 启动子甲基化水平较对照组明显升高;有的学者甚至发现抑郁障碍患者 BDNF 基因甲基化水平较对照组明显下降或没有明显关系。这些研究说明在关于 BDNF 基因表观遗传调节机制与抑郁障碍的关系有待进一步探索。

2.1.2 糖皮质激素、催乳素相关基因 DNA 甲基化水平与抑郁障碍 神经内分泌系统的功能改变是研究抑郁障碍发病机制的经典思路与途径之一,也是目前研究的热点之一。主要涉及下丘脑-垂体-肾上腺轴(the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA or HTPA axis)、下丘脑-垂体-甲状腺轴(hypothalamus-pituitary-thyroid axis, hpt axis)、下丘脑-垂体-性腺轴(hypothalamic-pituitary-gonadal axis, HPG axis)的异常活动,糖皮质激素与催乳素等作为应激系统的重要组成部分,在社会心理因素等应激源作用于机体,导致 HPA 轴、HPT 轴、HPG 轴功能异常从而在参与抑郁症的发生发展过程中起了非常重要的作用^[28]。其参与抑郁障碍的发病机制多且复杂,其中 DNA 甲基化调控机制取得了一定的研究成果。Braithwaite 等^[29]研究还发现母亲患产前抑郁会增加男性婴儿的糖皮质激素受体基因(human glucocorticoid receptor alpha gene, NR3C1)DNA 甲基化水平。Simons 等^[30]研究显示催产素受体

基因的高甲基化状态介导生活负性事件参与抑郁障碍的发生发展过程。Reiner 等^[30]通过对女性抑郁症患者与健康受试者的催产素受体基因(oxytocin receptor, OXTR)DNA 甲基化水平进行研究,发现与非抑郁妇女相比,抑郁女性患者 OXTR 外显子 1 DNA 甲基化减少。Kimmel 等^[32]通过对 240 名产后抑郁患者催产素受体(OXTR)chr3 的 8810078 和 8810069 位点 DNA 甲基化水平进行分析,表明该区域的 DNA 甲基化与产后抑郁具有显著的相关性。从目前的研究结果看来,完全可以假定 DNA 甲基化介导应激等环境因素,从而影响糖皮质激素、催乳素等产物的表达水平,进而影响抑郁症的发生发展。

2.1.3 其他基因甲基化水平与抑郁障碍 近年来,抑郁障碍表观遗传成为研究的热点,该机制可对传统遗传不能解释的现象进行合理的解释,使得研究者们看到了新的希望。公认候选基因的重复性研究及其不统一结果使得研究者不断寻找新的候选基因。胰岛素依赖性葡萄糖转运蛋白 1(glucose transporter 1, GLUT1)在脑代谢中起关键作用,Kahl 等^[33]研究发现在抑郁住院患者中 GLUT1 的甲基化水平较对照组明显增加;而且经过 6 周住院治疗,与症状未见明显缓解的 MDD 患者相比,症状明显缓解的患者 GLUT1 甲基化水平较低。Kinoshita 等^[34]对未服药的 MDD 患者外周白细胞的全基因组 DNA 甲基化进行分析,发现有 363 个 CpG 位点的 DNA 甲基化水平具有显著性诊断差异,所有这些位点在 MDD 患者中表现出比在对照中更低的 DNA 甲基化水平。Davies 等^[35]对来自英国和澳大利亚的 50 对抑郁障碍单卵双生子进行研究,发现 MDD 与 ZBTB20 编码区域内的高甲基化状态相关。

2.2 抑郁障碍患者 DNA 甲基化现象与大脑结构的关系

抑郁障碍是一种复杂的精神疾病,临床上症状表现多变,具有明显的异质性。而与抑郁相关的基因表达产物为蛋白质或多肽,直接与脑结构和功能相关。在抑郁障碍的 DNA 甲基化调控机制研究的基础上,不少研究者提出 DNA 甲基化介导环境因素,改变抑郁患者大脑结构功能,从而参与抑郁障碍的发生发展的假说,并取得了一定的研究成果。

Dannlowski 等^[36]通过对 5-HTT 基因启动子区 Alu 序列甲基化与海马灰质体积的相关性研究,表示表观遗传过程可以改变应激相关精神障碍患者的脑结构,从而导致疾病的发生;Choi 等^[37]研究发现 BDNF DNA 甲基化水平和大脑白质结构之间有一定的联系,这种联系可能有助于从根本上阐明 MDD 的生物学机制。Na 等^[38]对 65 名复发性 MDD 患者及 65 名健康对照组进行研究,发现更高水平的 BDNF 启动子甲基化可能与 MDD 患者的皮层厚度减少密切相关。同时他还发现与健康对照组相比,抑郁患者 NR3C1 的 CpG 位点的甲基化水平增加和海马区域体积增加有显著相关^[39]。对于抑郁障碍患者大脑的 DNA 甲基化现象,目前研究较少,其具体部位及调节过程需在动物实验中进一步进行验证。

3 总结与展望

近年来,随着抑郁障碍及 DNA 甲基化研究的不断深入,研究者们发现了不少与抑郁障碍相关的 DNA 甲基化位点,但是目前的研究结果缺乏一致性,针对不同的年龄、性别、种

族可能均存在一定的差异,甚至出现完全相反的结果。且在对抑郁障碍的 DNA 甲基化调控机制进行研究的同时,对于目的基因表达及其与甲基化的一致性研究较少,应把目的基因的表达水平与甲基化水平相结合,以便更好地从分子生物学上解释抑郁障碍的发病机制。

目前关于抑郁障碍的基因表达及甲基化研究涉及多个基因及多个位点,从何处入手,怎样才能更科学地寻找到的目的基因是我们面临的一个重要问题。如 Jansen 等^[40]对来自荷兰的 1 848 名抑郁和焦虑受试者的外周血中的基因表达进行了分析,研究与 MDD 相关的基因表达,发现了在 MDD 患者中有很多基因较正常人发生了上调(IL6R, STAT3, MAPK14, TNFRSF10C, TMEM136 等)或者下调(GZMB, KL-RK1, PRF1, SH2D1B, KLRD1, NFATC2 等),同时进行了为期 2 年的纵向随访,发现治疗后症状有缓解的 MDD 患者原来上调的基因表达水平下降程度比对照组更大。这些基因是基于全基因组分析前提下所产生的结果,仅从该结果无从得知其是怎样参与抑郁障碍的发生发展过程,但在当今科研发展的大数据时代,可通过数据挖掘分析,结合全球各国的研究,探索基因的内在联系,如某一与抑郁相关的信号通路系列基因分析,以相关假说及通路为基础,尽可能研究清楚该通路参与调节的整个过程,尽量避免假阴性,同时增强研究的目的性及科学性,为抑郁症的诊治新靶点提供更多可能,探索信号通路的 DNA 甲基化调控机制。

目前很多研究证实抑郁障碍患者基因表达的上调或者下调是一个可逆的过程,这脱离了传统遗传可解释的范围,而 DNA 甲基化这一可逆、可调控的过程可为此提供合理的解释,也将为抑郁障碍诊治提供新的靶点及指导方向。未来的研究将不是以某一个基因为研究点,而是以信号通路为突破口,探索与抑郁障碍相关的某一信号通路系列基因的 DNA 甲基化调控机制,同时在此基础上,探索目的基因在具体脑区的表达及其与大脑结构功能的关系,以期合理解释“环境-DNA 甲基化-基因表达-大脑结构功能-抑郁”这一完整过程,进一步说明 DNA 甲基化在抑郁障碍发病过程中的科学调控机制。

参 考 文 献

- [1] WHO. "Depression: let's talk" says who, as depression tops list of causes of ill health[J]. Saudi Med J, 2017, 38(5): 565-566.
- [2] Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis[J]. Am J Psychiatry, 2000, 157(10): 1552-1562.
- [3] Torgersen S. Genetic epidemiology of major depression[J]. Actas Españolas De Psiquiatría, 2008, 36(s1): 25-27.
- [4] Kendler KS, Prescott CA. A population-based twin study of lifetime major depression in men and women[J]. Arch Gen Psychiatry, 1999, 56(1): 39-44.
- [5] Sales AJ, Biojone C, Terceti MS, et al. Antidepressant-like effect induced by systemic and intra-hippocampal administration of DNA methylation inhibitors[J]. Br J Pharmacol, 2011, 164(6): 1711-1721.
- [6] Uddin M, Koenen KC, Aiello AE, et al. Epigenetic and inflamma-

- tory marker profiles associated with depression in a community-based epidemiologic sample[J]. *Psychol Med*, 2011, 41(5): 997-1007.
- [7] 李蕊, 陈珍珠, 沈彦婷, 等. 抑郁症相关基因甲基化的研究进展[J]. *生命的化学*, 2016, 36(2): 219-224.
- [8] Dolinoy DC, Jirtle RL. Environmental epigenomics in human health and disease[J]. *Environ Mol Mutagen*, 2008, 49(1): 4-8.
- [9] Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility[J]. *EMBO Rep*, 2011, 12(7): 620-622.
- [10] Sharma A, Jamil MA, Nuesgen N, et al. DNA methylation signature in peripheral blood reveals distinct characteristics of human X chromosome numerical aberrations[J]. *Clin Epigenetics*, 2015, 7: 76.
- [11] Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory[J]. *Genes Dev*, 2002, 16(1): 6-21.
- [12] Purnell BA. Methylation Map[J]. *Science*, 2010, 327(5971): 1305.
- [13] Mattson MP, Maudsley S, Martin B. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders[J]. *Trends Neurosci*, 2004, 27(10): 589-594.
- [14] Domschke K, Tidow N, Schwarte K, et al. Serotonin transporter gene hypomethylation predicts impaired antidepressant treatment response[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2014, 17(8): 1167-1176.
- [15] Philibert RA, Sandhu H, Hollenbeck N, et al. The relationship of 5HTT(SLC6A4) methylation and genotype on mRNA expression and liability to major depression and alcohol dependence in subjects from the Iowa Adoption Studies[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2010, 147B(5): 543-549.
- [16] Perroud N, Zewdie S, Stenz L, et al. Methylation of serotonin receptor 3A in adhd, borderline personality, and bipolar disorders: link with severity of the disorders and childhood maltreatment[J]. *Depress Anxiety*, 2016, 33(1): 45-55.
- [17] Schechter DS, Moser DA, Pointet VC, et al. The association of serotonin receptor 3A methylation with maternal violence exposure, neural activity, and child aggression[J]. *Behav Brain Res*, 2017, 325(PtB): 268-277.
- [18] Taliaz D, Stall N, Dar DE, et al. Knockdown of brain-derived neurotrophic factor in specific brain sites precipitates behaviors associated with depression and reduces neurogenesis[J]. *Mol Psychiatry*, 2009, 15(1): 80-92.
- [19] Molendijk ML, Bus BAA, Spinhoven P, et al. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in major depressive disorder: state-trait issues, clinical features and pharmacological treatment[J]. *Mol Psychiatry*, 2011, 16(11): 1088-1095.
- [20] Thompson RM, Weickert CS, Wyatt E, et al. Decreased BDNF, trkB-TK and GAD67 mRNA expression in the hippocampus of individuals with schizophrenia and mood disorders[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2011, 36(3): 195-203.
- [21] Ghosh R, Gupta R, Bhatia MS, et al. Comparison of efficacy, safety and brain derived neurotrophic factor(BDNF) levels in patients of major depressive disorder, treated with fluoxetine and desvenlafaxine[J]. *Asian J Psychiatr*, 2015, 18: 37-41.
- [22] Poletti S, Aggio V, Hoogenboezem TA, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and gray matter volume in bipolar disorder[J]. *Eur Psychiatry*, 2016, 40: 33-37.
- [23] Chagnon YC, Potvin O, Hudon C, et al. DNA methylation and single nucleotide variants in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and oxytocin receptor(OXTR) genes are associated with anxiety/depression in older women[J]. *Front Genet*, 2015, 6: 230.
- [24] Januar V, Ancelin ML, Ritchie K, et al. BDNF promoter methylation and genetic variation in late-life depression[J]. *Transl Psychiatry*, 2015, 5: e619.
- [25] Kang HJ, Kim JM, Bae KY, et al. Longitudinal associations between BDNF promoter methylation and late-life depression[J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(4): 1764.e1-7.
- [26] Kang HJ, Kim JM, Lee JY, et al. BDNF promoter methylation and suicidal behavior in depressive patients[J]. *J Affect Disord*, 2013, 151(2): 679-685.
- [27] Carlberg L, Scheibelreiter J, Hassler MR, et al. Brain-derived neurotrophic factor(BDNF)-epigenetic regulation in unipolar and bipolar affective disorder[J]. *J Affect Disord*, 2014, 168: 399-406.
- [28] 陈珏, 肖泽萍, 林治光, 等. 抑郁症的生化病理机制探讨[J]. *临床精神医学杂志*, 2002, 12(4): 193-195.
- [29] 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(5): 408-417.
- [30] Simons RL, Lei MK, Beach SRH, et al. Methylation of the oxytocin receptor gene mediates the effect of adversity on negative schemas and depression[J]. *Dev Psychopathol*, 2017, 29(3): 725-736.
- [31] Reiner I, Van IJendoorn MH, Bakermans-Kranenburg MJ, et al. Methylation of the oxytocin receptor gene in clinically depressed patients compared to controls: the role of OXTR rs53576 genotype[J]. *J Psychiatr Res*, 2015, 65: 9-15.
- [32] Kimmel M, Clive M, Gispén F, et al. Oxytocin receptor DNA methylation in postpartum depression[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2016, 69: 150-160.
- [33] Kahl KG, Georgi K, Bleich S, et al. Altered DNA methylation of glucose transporter 1 and glucose transporter 4 in patients with major depressive disorder[J]. *J Psychiatr Res*, 2016, 76: 66-73.
- [34] 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(2): 135-141.
- [35] Davies MN, Krause L, Bell JT, et al. Hypermethylation in the ZBTB20 gene is associated with major depressive disorder[J]. *Genome Biol*, 2014, 15(4): R56.
- [36] 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(11): 5356-5367.
- [37] 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.
- [38] 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.
- [39] Na KS, Chang HS, Won E, et al. Association between glucocorticoid receptor methylation and hippocampal subfields in major depressive disorder[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e85425.
- [40] Jansen R, Penninx BW, Madar V, et al. Gene expression in major depressive disorder[J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(3): 339-347.