

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2025.05.015

抑郁症表观遗传学研究进展

王雪仪^{1,2} 综述 刘燕² 慕福芹³ 审校(¹ 山东第二医科大学公共卫生学院, 潍坊 261053;² 济宁医学院公共卫生学院, ³ 济宁医学院精神卫生学院, 济宁, 272013)

摘要 抑郁症是造成全球疾病负担的重要因素之一。表观遗传学机制,如 DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA,在抑郁症的发病机制、诊断及治疗中扮演着关键角色。本文综述了抑郁症中上述表观遗传调控机制的最新研究进展,探讨了环境因素如何通过表观遗传编程影响疾病易感性,并评估了表观遗传标记作为抑郁症诊断与疗效预测生物标志物的潜力与挑战。

关键词 抑郁症;表观遗传学;生物标志物

中图分类号:R749.4 **文献标识码**:B **文章编号**:1000-9760(2025)10-459-05

Advances in the epigenetics of depression

WANG Xueyi^{1,2}, LIU Yan², MU Fuqin³(¹ School of Public Health, Shandong Second Medical University, Weifang 261053, China;² School of Public Health, ³ School of Mental Health, Jining Medical University, Jining 272013, China)

Abstract: Depression is one of the major contributors to the global burden of disease. Epigenetic mechanisms, including DNA methylation, histone modifications, and non-coding RNAs, play pivotal roles in its pathogenesis, diagnosis, and treatment response. This review summarizes recent advances in understanding these epigenetic regulations in MDD, explores how environmental factors influence disease susceptibility through epigenetic programming, and evaluates the potential and challenges of epigenetic marks serving as biomarkers for diagnosis and treatment prediction.

Keywords: Depression; Epigenetics; Biomarkers

抑郁症是当前社会常见精神障碍之一,近年来统计的抑郁症终生患病率在 10%~15%^[1-2]。抑郁症是基因-环境相互作用的疾病,因此抑郁症遗传效应的识别难度大大增加。随着表观遗传学的发展,抑郁症的研究获得了很多新进展,为抑郁症的识别和治疗提供了很多新方向。本文将综述抑郁症的表观遗传学相关基因差异化改变和与疾病的相互作用,并讨论其作为生物标志物应用于抑郁症临床诊断和抗抑郁治疗的价值。

1 抑郁症表观遗传学研究的关键技术

1.1 DNA 甲基化检测技术

DNA 甲基化是一种重要的表观遗传修饰,在基因表达调控中发挥关键作用。检测 DNA 甲基化的技术众多,各有

特点与适用场景。亚硫酸氢盐测序法是 DNA 甲基化检测的金标准之一,能将未甲基化的胞嘧啶转化为尿嘧啶,而甲基化的胞嘧啶保持不变,通过测序可精确分析 DNA 甲基化位点。基于芯片的技术,如 Illumina Human Methylation 450K 平台,可对超过 450 000 个 CpG 位点进行甲基化检测。同时,一些新兴技术如基于表面增强拉曼散射-通过连接酶链反应(SERS-LCR)的方法,对甲基化变化敏感,能检测低至 10%的甲基化变化,该方法对甲基化变化高度敏感,并在细胞和血清 DNA 样本中得到了准确性验证^[3]。

1.2 组蛋白修饰与染色质互作分析技术

ChIP-Seq 是将染色质免疫共沉淀和二代测序(NGS)相结合,通过抗体免疫沉淀来分离蛋白及其结合的 DNA,并将相关 DNA 进行片段化及测序,以此确定组蛋白修饰在基因组上的位置的技术,是研究组蛋白修饰在整个基因组中定位的金标准^[4]。CUT&Tag 是把测序接头添加到靶序列上后通过纯化 DNA 片段并进行测序来研究蛋白质与 DNA 的相互作用的新方法。

[基金项目]山东省泰山学者青年专家人才项目(tsqn201909145)

[通信作者]刘燕,E-mail:hakunaly@163.com

1.3 非编码 RNA 鉴定与功能研究技术

高通量测序技术是鉴定非编码 RNA 的重要手段,结合生物信息学分析在非编码 RNA 的功能预测中具有重要作用。RNA 免疫沉淀技术可用于研究非编码 RNA 与蛋白质的相互作用。通过使用特异性抗体富集与非编码 RNA 结合的蛋白质,然后进行质谱分析或测序,可鉴定与非编码 RNA 相互作用的蛋白质,从而深入了解非编码 RNA 的功能机制。在研究 RNA 与蛋白质相互作用时, RNA 免疫沉淀技术有助于揭示非编码 RNA 在基因表达调控中的具体作用方式^[5]。

1.4 三维基因组与多组学整合分析技术

除了 DNA、组蛋白和染色质重塑的修饰外,神经表观遗传学研究的一项新成果涉及神经元和神经胶质中基因组的三维染色质结构。例如,染色体环的形成通常需要 CCCTC 结合因子(CTCF)、内聚蛋白和其他蛋白质组装而成,可能会绕过线性基因组的许多千碱基,甚至兆碱基,从而将启动子远端调控元件重新定位到靶启动子。在染色体环和高级染色质的背景下调节 DNA 元件的研究为人类基因组中非编码序列分配基因的调节和复杂行为探索提供新依据。目前与三维基因组异常结构相关的肿瘤、发育性疾病研究已经取得一定成果^[6-7],这为未来抑郁症的表观遗传研究提供了新的方向。

2 抑郁症中关键的表现遗传调控机制

2.1 DNA 甲基化

DNA 甲基化作为一种重要的表观遗传修饰,在抑郁症的发生发展中扮演着关键角色。5-HTTLPR、SLC6A4、OXTR 启动子甲基化水平与抑郁症状存在关联^[8]。SKA2 甲基化可作为抑郁症自杀表型、创伤史等特征的生物标志物^[9]。BDNF 甲基化水平与抑郁的患病率、发病率和严重抑郁症状相关^[10]。抑郁症患者的 GSK3B DNA 甲基化显著低于健康人群,该基因的高甲基化不仅可以预测抑郁症的发生,还可以预测抗抑郁药的治疗效果^[11]。

DNA 甲基化还可以调节神经迁移和轴突/树突生长, NR3C1 外显子 1F 的高甲基化导致下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)失调,与抑郁症患病率及复发率呈正相关^[12]。前额叶皮层中 20 个基因的甲基化可导致突触传递失调而引发抑郁,GRIN2A 的高甲基化不仅在前额叶皮层和海马体中影响突触可塑性的相关调节过程,且在在抑郁症患者的杏仁核和蓝斑中 NR2A 表达变化相吻合,提示 GRIN2A 的高甲基化可能与抑郁症的发病机制有关^[13]。

此外, DNA 甲基化在抑郁症治疗中有作为标志物预测治疗效果的作用。抗抑郁药物可以改变 DNA 甲基化以缓解抑郁症状。以 HPA 轴为靶点进行抑郁症治疗的研究中发现,启动子区的甲基化水平发生了改变^[14-15]。

这些发现为开发基于 DNA 甲基化的生物标志物提供了理论依据,但目前研究仍存在样本异质性大、跨诊断特异

性不足等局限,需通过标准化实验设计和多组学整合来提高临床转化价值。

2.2 组蛋白修饰

组蛋白修饰通过改变染色质结构和基因可及性,对基因表达进行精细调控,在抑郁症的病理生理过程中发挥着不可或缺的作用。

组蛋白乙酰化通常与染色质的松弛结构和转录活性的增加有关,这个过程由组蛋白乙酰化转移酶(HATs)和去乙酰化酶(HDACs)调节。HDAC 抑制剂是抑郁治疗研究热点,抑郁症患者外周血中 HDAC2、HDAC5 表达增加,HDAC6、HDAC8 表达减少^[16]。全基因组关联研究发现去乙酰化酶 Sirtuin(SIRT)多态性与抑郁的治疗效果相关;进一步研究发现,在治疗耐受性抑郁症患者的外周血中,SIRT1、SIRT2、SIRT6 活性也出现降低^[17]。

组蛋白的甲基化过程由组蛋白甲基转移酶(HMT)和组蛋白去甲基化酶(HDM)共同调节。在由社会失败和孤立引起的抑郁症模型中出现更多组蛋白甲基化,并在抗抑郁治疗后变化消失。在组蛋白 N 端尾区,HMT 的过度表达可产生抗抑郁样效应^[18]。

这些发现揭示了通过药理学调控组蛋白修饰酶治疗抑郁症的潜力,但当前研究多局限于动物模型,需进一步在人类组织样本中验证修饰位点的临床相关性。

2.3 非编码 RNA-miRNA

miRNA 的表达异常与抑郁症密切相关。抑郁症患者外周血中 29 条 miRNAs 通路上调,20 条 miRNAs 通路下调。与健康人群相比,重度抑郁症患者脑组织、外周血单个核细胞(PBMCs)、血清、全血和脑脊液(CSF)等多种样本中 miRNAs 水平表达存在差异。这些差异表达的 miRNA 被认为是抑郁症诊断潜在生物标志^[19]。miRNAs 还参与抑郁相关的突触蛋白的合成和可塑性的调控。如 miR-32-5P 在基因敲除后通过抑制星形胶质细胞分泌神经递质,干扰信号传递过程;miR-155 通过抑制 Wnt- β -catenin 信号通路改善抑郁小鼠行为^[20];miRNA-15b-5p 抑制突触传递和活性,在抑郁症中发挥关键作用^[21]。miR-384-5p 在前额叶皮层的表达影响突触间隙中的多巴胺浓度引发抑郁^[22]。

大脑不同区域(前额皮质、杏仁核、伏隔核、蓝斑和中缝背核)的 miRNA 表达水平已被报道与抗抑郁药物反应相关^[23]。鉴于 miRNAs 在血液中的高度稳定性,未来可以作为抗抑郁治疗过程中理想的生物标志物。尽管非编码 RNA 作为液态活检标志物的潜力,但当前研究面临样本量小、检测方法不统一等挑战,需建立标准化分析流程以推进临床转化。

3 抑郁症中表观遗传机制介导的环境致病风险

3.1 早期生命应激通过糖皮质激素受体(GR)基因的表现遗传修饰介导 HPA 轴终身易感性

早期生命应激是抑郁症的重要危险因素,通过对 GR

基因的编程,导致 HPA 轴功能异常,进而增加个体对抑郁症的终身易感性。

童年创伤在成长过程中发生概率很高,且会产生持久效应,严重危害心理健康,甚至产生抑郁症状。重大创伤事件数量或种类对抑郁严重程度具有显著正向预测作用^[24]。创伤也是抑郁症中表观遗传变化的影响因素,创伤与 GR 基因 1F 启动子甲基化呈正相关,且 GR 甲基化水平过高与抑郁症的发生相关;对抑郁患者进行儿童创伤问卷 (CTQ) 调查和外周血 miRNA9 研究发现,抑郁患者的 miRNA9 水平更高,且 miRNA9 水平与儿童创伤问卷评分呈负相关^[25]。

动物实验也为这一机制提供了有力证据。对大鼠幼崽进行产后母婴分离 (MS) 模拟早期生命应激,当幼崽成年后再给予束缚应激 (RS),结果显示,MS 和 RS 组均表现出总 BDNF mRNA 和外显子 IV BDNF mRNA 水平降低,同时 BDNF 启动子 IV 处的乙酰化组蛋白 H3 和 H4 水平降低,MeCP2 水平和 HDAC5 mRNA 增加。在强迫游泳实验中,MS+RS 组的不动时间显著高于 RS 组,表明早期生命应激和后续成年慢性应激通过调节脑源性神经营养因子 (BDNF) 基因的表观遗传变化,影响行为表型,增加了对抑郁症的易感性^[26]。

3.2 成年慢性应激通过 BDNF 等基因修饰损害神经可塑性

成年慢性应激可通过对 BDNF 等基因的修饰,损害神经可塑性,从而增加抑郁症的发病风险。

应激作为抑郁的危险因素,HDACs 与抑郁行为的产生有关。对不可预测应激 (CUMS) 诱导的大鼠抑郁模型研究发现,应激导致抑郁样行为并使大鼠海马 HDAC5 表达明显增加^[27]。H3K9 乙酰化水平的调控是抑郁治疗靶标之一。研究表明,重复应激会降低大鼠海马 H3K9 的乙酰化水平,从而增加罹患抑郁的风险^[28]。

3.3 性别差异由性染色体及激素相关表观遗传模式所决定

抑郁症的发病存在明显的性别差异,性染色体及激素相关的表观遗传模式在其中起着决定性作用。

性别一定程度解释了男女抑郁患病率的差异,这可能与两性之间的生理特点和性别角色有关。女性的角色特征往往表现为情感、同情心和对他人需求的敏感性,男性往往表现为个人主义和自信^[29]。背侧前额叶皮层 YOD1、UGT8、FNDC3B、SLIT2 位点的 DNA 甲基化修饰影响抑郁行为,且这种表观遗传修饰存在男性高于女性的性别差异。

激素相关的表观遗传模式也与抑郁症性别差异密切相关。雌激素作为女性主要的性激素,对大脑功能具有重要调节作用。在雌性大鼠中,雌激素可通过调节组蛋白修饰等表观遗传机制,影响与情绪调节相关基因的表达。雌激素能增加海马体中某些基因启动子区域的组蛋白乙酰化水平,促进基因表达,从而对情绪产生积极影响。而在绝经后

女性中,雌激素水平下降,可能导致这些表观遗传调控失衡,增加抑郁症的发病风险^[30]。

3.4 保护性干预:运动与营养对异常表观遗传标记的逆转

运动技能差,与早发性抑郁症存在很大关联,运动可以缓解抑郁症状,该过程由表观遗传修饰改变特定基因表达来实现。动物实验研究显示自主跑轮运动可改善抑郁模型大鼠的抑郁样行为,且对 BDNF 基因 CpG 岛甲基化有调节作用。Hobara 等^[31]研究表明,运动还通过提高在抑郁模型中降低的 BDNF 启动子 IV 组蛋白乙酰化水平,从而发挥抗抑郁作用。

营养方面,一些膳食抗氧化剂具有重塑 DNA 甲基化模式的作用。在许多精神疾病中,BDNF 被选为暴露在抑郁症危险因素后的潜在外周生物标志物预测恢复过程。补充一些营养物质可以对抑郁起到预防作用,动物实验表明,在胚胎期补充胆碱后可以改善子代成年后的抑郁样行为,其预防机制主要通过调节乙酰化 H3K9 与 GR 启动子区的结合来调节糖皮质激素的表达,进而调节抑郁样行为^[32]。总体而言,众多复杂的环境因素都对抑郁的表观遗传研究产生影响。需要综合评估环境因素,进行更详细的分类,以评估表观遗传对重度抑郁症的影响作用,为抑郁的发病机制提供更强大的理论依据。

4 小结与展望

4.1 表观遗传学在抑郁症研究中的挑战

尽管表观遗传学为抑郁症的研究提供了新的视角,但目前该领域仍面临诸多挑战。样本量小是一个普遍存在的问题。大多数抑郁症表观遗传学研究的样本量有限,这可能导致研究结果的可靠性和代表性不足。例如,在许多 DNA 甲基化研究中,样本数量相对较少,使得研究难以检测到微小但可能具有重要生物学意义的甲基化变化,从而影响对抑郁症发病机制的深入理解^[33]。研究结果的可重复性差也是一大挑战。不同研究之间对于相同基因或位点的表观遗传变化结果往往不一致,缺乏有效的重复验证。以抑郁症相关的基因 SLC6A4、BDNF、NR3C1 为例,虽然多个研究对其进行了调查,但研究结果的可重复性普遍不足,这使得难以确定这些基因的表观遗传变化与抑郁症之间的确切关系^[33]。

此外,抑郁症表观遗传学研究还面临着复杂的基因-环境相互作用的挑战。抑郁症的发生是遗传因素与环境因素共同作用的结果,表观遗传机制在其中起到介导作用。然而,目前对于基因-环境相互作用如何通过表观遗传机制影响抑郁症的发生发展,仍缺乏全面深入的了解。例如,早期生活应激等环境因素如何与个体的遗传背景相互作用,导致特定基因的表观遗传变化,进而引发抑郁症,其具体分子机制尚不清楚^[34]。

4.2 抑郁症表观遗传学的未来研究方向

未来抑郁症表观遗传学研究有望在多个方向取得突破。在技术层面,随着单细胞多组学技术的不断发展,将能够在单细胞分辨率下深入研究抑郁症患者大脑中不同细胞类型的表观遗传变化,从而更精准地揭示抑郁症的发病机制。例如,通过单细胞 DNA 甲基化测序、单细胞组蛋白修饰分析和单细胞转录组测序等技术的整合,可全面了解单个神经元或神经胶质细胞在抑郁症发生发展过程中的表观遗传调控变化,为开发更具针对性的治疗方法提供依据^[35]。在研究内容方面,深入探讨基因-环境-表观遗传的复杂相互作用将是重点。未来需要进一步明确不同环境因素(如早期生活应激、慢性应激等)如何在个体遗传背景的基础上,通过表观遗传机制影响抑郁症的发生发展。例如,研究特定环境因素诱导的表观遗传变化如何在代际间传递,以及这种传递对后代抑郁症易感性的影响,将有助于更全面地理解抑郁症的遗传与环境病因^[36]。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Lépine JP, Briley M. The increasing burden of depression [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2011, 7(Suppl 1): 3-7. DOI: 10. 2147/ NDT. S19617.
- [2] Jiang CX, Li ZZ, Chen P, et al. Prevalence of depression among college-goers in mainland China: a methodical evaluation and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94 (50): e2071. DOI: 10. 1097/MD. 0000000000002071.
- [3] Wang Y, Wee EJ, Trau M. Highly sensitive DNA methylation analysis at CpG resolution by surface-enhanced Raman scattering via ligase chain reaction [J]. *Chem Commun (Camb)*, 2015, 51 (54): 10953-10956. DOI: 10. 1039/c5cc03921e.
- [4] Liang HC, Costanza M, Prutsch N, et al. Super-enhancer-based identification of a BATF3/IL-2R-module reveals vulnerabilities in anaplastic large cell lymphoma [J]. *Nat Commun*, 2021, 12 (1): 5577. DOI: 10. 1038/s41467-021-25379-9.
- [5] Huang Y, Li D, Lu L, et al. LncRNA HEIH modulates the proliferation, migration, and invasion of hepatocellular carcinoma cells by regulating the miR-193a-5p/CDK8 axis [J]. *Transl Cancer Res*, 2024, 13 (1): 423-436. DOI: 10. 21037/tcr-23-2228.
- [6] Li T, Li R, Dong X, et al. Integrative analysis of genome, 3D genome, and transcriptome alterations of clinical lung cancer samples [J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2021, 19 (5): 741-753. DOI: 10. 1016/j. gpb. 2020. 05. 007.
- [7] Tan L, Ma W, Wu H, et al. Changes in genome architecture and transcriptional dynamics progress independently of sensory experience during post-natal brain development [J]. *Cell*, 2021, 184 (3): 741-758. e17. DOI: 10. 1016/j. cell. 2020. 12. 032.
- [8] Smearman EL, Almlil LM, Conneely KN, et al. Oxytocin receptor genetic and epigenetic variations: association with child abuse and adult psychiatric symptoms [J]. *Child Dev*, 2016, 87 (1): 122-134. DOI: 10. 1111/cdev. 12493.
- [9] Liu Y, Jia L, Jiang SM, et al. Serotonin transporter gene (SLC6A4) polymorphism may be associated with Chinese globus pharyngeus and its antidepressant effects [J]. *Digestion*, 2018, 97 (2): 146-153. DOI: 10. 1159/000484202.
- [10] Wagner S, Kayser S, Engelmann J, et al. Plasma brain-derived neurotrophic factor (pBDNF) and executive dysfunctions in patients with major depressive disorder [J]. *World J Biol Psychiatry*, 2019, 20 (7): 519-530. DOI: 10. 1080/15622975. 2018. 1425478.
- [11] 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. DOI: 10. 1080/15592294. 2014. 1003743.
- [12] Farrell C, Doolin K, O'Leary N, et al. DNA methylation differences at the glucocorticoid receptor gene in depression are related to functional alterations in hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and to early life emotional abuse [J]. *Psychiatry Res*, 2018, 265: 341-348. DOI: 10. 1016/j. psychres. 2018. 04. 064.
- [13] Kaut O, Schmitt I, Hofmann A, et al. Aberrant NMDA receptor DNA methylation detected by epigenome-wide analysis of hippocampus and prefrontal cortex in major depression [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2015, 265 (4): 331-341. DOI: 10. 1007/s00406-014-0572-y.
- [14] Fuchikami M, Yamamoto S, Morinobu S, et al. The potential use of histone deacetylase inhibitors in the treatment of depression [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2016, 64: 320-324. DOI: 10. 1016/j. pnbp. 2015. 03. 010.
- [15] Wang P, Lv Q, Mao Y, et al. HTR1A/1B DNA methylation may predict escitalopram treatment response in depressed Chinese Han patients [J]. *J Affect Disord*, 2018, 228: 222-228. DOI: 10. 1016/j. jad. 2017. 12. 010.
- [16] Covington HE 3rd, Vialou VF, LaPlant Q, et al. Hippocampal-dependent antidepressant-like activity of histone deacetylase inhibition [J]. *Neurosci Lett*, 2011, 493 (3): 122-126. DOI: 10. 1016/j. neulet. 2011. 02. 022.
- [17] Schmauss C. An HDAC-dependent epigenetic mechanism that enhances the efficacy of the antidepressant drug fluoxetine [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 8171. DOI: 10. 1038/srep08171.
- [18] Covington HE 3rd, Maze I, Sun H, et al. A role for repressive histone methylation in cocaine-induced vulnerability to stress [J]. *Neuron*, 2011, 71 (4): 656-670. DOI: 10. 1016/j. neuron. 2011. 06. 007.
- [19] Zhou L, Zhu Y, Chen W, et al. Emerging role of microRNAs in major depressive disorder and its implication on diagnosis and therapeutic response [J]. *J Affect Disord*, 2021, 286: 80-86. DOI: 10. 1016/j. jad. 2021. 02. 063.
- [20] Dai J, Pan JY, Liao N, et al. Influence of miR-155 on behaviors of depression mice through regulating Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24 (3): 1398-1407. DOI: 10. 26355/eurrev_202002_20197.

- [21] Guo L, Zhu Z, Wang G, et al. microRNA-15b contributes to depression-like behavior in mice by affecting synaptic protein levels and function in the nucleus accumbens [J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(20):6831-6848. DOI:10.1074/jbc.RA119.012047.
- [22] Xu Q, Ou J, Zhang Q, et al. Effects of aberrant miR-384-5p expression on learning and memory in a rat model of attention deficit hyperactivity disorder [J]. *Front Neurol*, 2020, 10: 1414. DOI: 10.3389/fneur.2019.01414.
- [23] Sun Y, Luo ZM, Guo XM, et al. An updated role of microRNA-124 in central nervous system disorders: a review [J]. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9: 193. DOI:10.3389/fncel.2015.00193.
- [24] 强景, 夏蕴轩, 慕福芹, 等. 重大创伤事件与大一新生抑郁症状的关系: 安全感的中介作用 [J]. *济宁医学院学报*, 2023, 46(5):337-340. DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2023.05.007.
- [25] Liu D, Qiu HM, Fei HZ, et al. Histone acetylation and expression of mono-aminergic transmitters synthetases involved in CUS-induced depressive rats [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2014, 239(3):330-336. DOI:10.1177/1535370213513987.
- [26] Seo MK, Ly NN, Lee CH, et al. Early life stress increases stress vulnerability through BDNF gene epigenetic changes in the rat hippocampus [J]. *Neuropharmacology*, 2016, 105:388-397. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.02.009.
- [27] Sailaja BS, Cohen-Carmon D, Zimmerman G, et al. Stress-induced epigenetic transcriptional memory of acetylcholinesterase by HDAC4 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(52):E3687-E3695. DOI:10.1073/pnas.1209990110.
- [28] Leone L, Fusco S, Mastrodonato A, et al. Epigenetic modulation of adult hippocampal neurogenesis by extremely low-frequency electromagnetic fields [J]. *Mol Neurobiol*, 2014, 49(3):1472-1486. DOI:10.1007/s12035-014-8650-8.
- [29] 许瑞雪, 慕福芹, 段照明, 等. 大一新生重性抑郁障碍与惊恐障碍流行病学调查 [J]. *济宁医学院学报*, 2022, 45(5):309-314. DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2022.05.002.
- [30] Kundakovic M, Rocks D. Sex hormone fluctuation and increased female risk for depression and anxiety disorders: from clinical evidence to molecular mechanisms [J]. *Front Neuroendocrinol*, 2022, 66:101010. DOI:10.1016/j.yfrne.2022.101010.
- [31] Hobara T, Uchida S, Otsuki K, et al. Altered gene expression of histone deacetylases in mood disorder patients [J]. *J Psychiatr Res*, 2010, 44(5):263-270. DOI:10.1016/j.jpsychires.2009.08.015.
- [32] Zhang J, Li S, Li L, et al. Exosome and exosomal microRNA: trafficking, sorting, and function [J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2015, 13(1):17-24. DOI:10.1016/j.gpb.2015.02.001.
- [33] Januar V, Saffery R, Ryan J. Epigenetics and depressive disorders: a review of current progress and future directions [J]. *Int J Epidemiol*, 2015, 44(4):1364-1387. DOI:10.1093/ije/dyu273.
- [34] Birnie MT, Baram TZ. The evolving neurobiology of early-life stress [J]. *Neuron*, 2025, 113(10):1474-1490. DOI:10.1016/j.neuron.2025.02.016.
- [35] Wen L, Tang F. Single cell epigenome sequencing technologies [J]. *Mol Aspects Med*, 2018, 59:62-69. DOI:10.1016/j.mam.2017.09.002.
- [36] Alvarez-Mejía D, Rodas JA, Leon-Rojas JE. From womb to mind: prenatal epigenetic influences on mental health disorders [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(13):6096. DOI:10.3390/ijms26136096.

(收稿日期 2023-12-27)

(本文编辑:石俊强)