

DNA 甲基化及 5-羟甲基胞嘧啶与抑郁症的研究进展

邹思蕴 杜向东

215137 苏州大学附属广济医院临床心理科(邹思蕴、杜向东); 215123 苏州大学医学部(邹思蕴、杜向东)

通信作者: 杜向东, Email: xiangdong-du@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.04.010

【摘要】 抑郁症作为精神科最常见的疾病之一, 至今病因尚未完全阐明。现有研究提示, 遗传与环境的交互作用在抑郁症发病机制中具有重要地位。近年来, 研究发现表观遗传学与抑郁症的发生发展可能存在紧密关系。现综述表观遗传学中的研究热点 DNA 甲基化修饰、5-羟甲基胞嘧啶与抑郁症之间的关系, 旨在更全面地为抑郁症的病因和治疗提供新证据和方向。

【关键词】 抑郁症; DNA 甲基化; 5-羟甲基胞嘧啶; 表观遗传学; TET 酶; 综述

基金项目: 国家重点研发计划项目(2017YFE0103700); 苏州市临床重点病种诊疗技术专项(LCZX201615); 苏州市精神疾病临床医学中心项目(Szzx201509)

Research progress of DNA methylation and 5-hmC in the pathogenesis of depression Zou Siyun, Du Xiangdong

Department of Clinical Psychology, Guangji Hospital Affiliated to Soochow University, Suzhou 215137, China (Zou SY, Du XD); Medical College of Soochow University, Suzhou 215123 (Zou SY, Du XD)

Corresponding author: Du Xiangdong, Email: xiangdong-du@163.com

【Abstract】 Depression is one of the most common mental disorders. Its etiology has not been fully clarified. Existing research shows that the interaction between heredity and environment plays an important role in the pathogenesis of depression. In recent years, epigenetics has been found to be closely related to the occurrence and development of depression. This article reviews the epigenetic relationship between DNA methylation, 5-hydroxymethylcytosine and depression, in order to provide new evidence and direction for the etiology and treatment of depression more comprehensively.

【Key words】 Depressive disorder; DNA methylation; 5-hydroxymethylcytosine; Epigenetics; TET enzyme; Review

Fundprograms: National Key Research Project (2017YFE0103700); Suzhou Clinical Key Disease Diagnosis Treatment Technology Project (LCZX201615); Suzhou Mental Illness Clinical Medical Center (Szzx201509)

抑郁症是最常见的精神障碍之一, 以持续至少 2 周的心境低落和(或)无愉悦感为主要表现, 同时伴有兴趣活动减少, 躯体症状及不同程度的认知和行为改变等。目前, 抑郁症是全球健康不良和残疾的主要原因。2018 年, WHO 显示全球抑郁症患者超过 2.64 亿^[1]。在中国, 抑郁障碍加权终身患病率为 6.80%, 加权 12 个月患病率为 3.60%^[2]。抑郁症具有高患病率、高致残率、高自杀率、高复发率等特点, 给个体和社会带来沉重负担。抑郁症至今病因未明, 涉及复杂的生物、心理和社会等病理生理机制。新近研究认为, 抑郁症的发生发展涉及复

杂的基因与环境的交互影响。随着细胞分子生物学实验方法以及分子遗传技术的进步与发展, 表观遗传学在抑郁症发病机制中越来越受到重视。DNA 甲基化修饰是重要的表观遗传修饰, 其中 5-甲基胞嘧啶(5-mC)是特性最好最稳定的表观遗传修饰^[3], 既往已有大量的研究集中在对 5-mC 的功能探索上。近年来, 5-mC 的氧化产物 5-羟甲基胞嘧啶(5-hydroxymethylcytosine, 5-hmC)作为表观遗传修饰的重要手段以及作为反映 DNA 甲基化程度的潜在指标, 引起广泛关注。目前已有的研究提示, 5-hmC 也可能参与了抑郁症的发生发展。现重点对 DNA

甲基化修饰及 5-hmC 与抑郁症的相关研究进展进行综述。

一、DNA 甲基化与抑郁症的关系

表观遗传学是研究基因的核苷酸序列不发生改变时,基因表达的可遗传变化,可以用于探索环境与遗传因素在疾病发生发展中的交互影响,包括 DNA 甲基化、基因组印记、基因沉默等现象。DNA 甲基化是指将甲基基团加入 DNA 分子的过程;基因组印记是指来源于双亲源性的等位基因只有单亲源性基因表达的现象,它独立于经典孟德尔遗传的表观遗传过程;基因沉默是一种通过调节细胞中基因表达来阻止某种基因表达的表观遗传现象,它可以发生在转录或翻译过程中。近年来,有研究表明 DNA 甲基化参与了多种细胞的分化^[4],提示 DNA 甲基化在神经系统发育疾病和肿瘤的发生发展中可能具有重要作用。胞嘧啶和腺嘌呤是 DNA 的 4 种碱基中可被甲基化的 2 种碱基。5-mC 则是第 5 号碳原子上 DNA 碱基胞嘧啶的甲基化形式,是目前神经或精神疾病中研究最广的表观遗传修饰^[5],它可能参与了基因转录的调控^[6]。在哺乳动物中,5-mC 主要是发生在胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤(CpG)二核苷酸岛处^[7],它的存在对于维持半活性状态和非启动子 CpG 岛的神经发育非常重要^[6]。研究表明 CpG 岛处某些基因位点的差异性甲基化修饰与某些疾病的发病机制相关。有研究指出在胚胎发育过程中, DNA 甲基化具有动态性,在发育的关键时期,若介导 DNA 甲基化的 DNA 甲基转移酶(DNMT)缺失,会产生致死作用^[8-9],并且研究人员发现在神经系统中, DNMT 的耗竭不仅会损害记忆,还会抑制成年人大脑中的神经系统发育^[6, 10-11]。此外,甲基化 CpG 结合蛋白 2(methyl-CpG-binding protein 2, MeCP2)的缺失会导致神经发育障碍 Rett 综合征^[12],甲基-CpG 结合域蛋白-1(MBD1)的缺失与自闭症表型有关^[13]。研究表明, MeCP2 和 MBD1 通过作用于 miRNA 途径,继而调节成人的神经系统发育^[14-15]。以上研究均提示 DNA 甲基化对脑的发育和功能起重要作用。抑郁症作为脑科学中的研究热点,已有研究探讨 DNA 甲基化是否介导了抑郁症的发生发展。

(一) 抑郁相关基因的甲基化情况

1. BDNF 的甲基化水平与抑郁症的相关性: 脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)主要是在中枢神经系统内表达,是神经元再生的关键因子,与神经元存活、生长和分化密切相关,诸多研究证实 BDNF 与神经元可塑性受损有关,

并参与了抑郁症的病理生理过程^[16-17]。近年来较多的研究探索了 BDNF 的甲基化水平与抑郁症之间的关系。Bakusic 等^[18]的系统评价,发现抑郁症患者存在 BDNF 高甲基化。随后,Chen 等^[19]的进一步研究指出,已有的大多数研究均表明抑郁症患者的 BDNF 甲基化水平升高。近期, Li 等^[20]对 67 项研究进行系统综述,同样证实抑郁症患者外周全血样本中 BDNF 甲基化水平增高。现有研究均提示抑郁患者 BDNF 甲基化程度高。此外, Dell'Osso 等^[21]研究指出,抑郁症患者和双相 II 型患者的 BDNF 甲基化水平,均明显高于双相障碍混合发作患者的 BDNF 甲基化水平;同时发现,双相障碍抑郁发作患者的 BDNF 甲基化水平比双相障碍混合发作患者的甲基化水平更高。该项研究进一步证明 BDNF 甲基化水平高与抑郁发作密切相关。

此外,有研究表明 BDNF 的甲基化水平可以作为抗抑郁药疗效的预测指标。Lee 等^[22]和 Duman^[23]研究发现,抗抑郁药治疗后,伴随着抑郁症状的缓解,升高的 BDNF 甲基化水平降至正常,提示 BDNF 甲基化水平与抑郁症的发生之间存在相关性,可能为状态性标志。另有两项研究发现 BDNF 甲基化水平低的患者对抗抑郁药的治疗效果更差,提示 BDNF 甲基化水平增高预测抗抑郁药疗效更好^[24-25]。综上,现有的研究提示 BDNF 的 DNA 甲基化水平增高可能参与抑郁症的发生发展。

2. SLC6A4 的甲基化水平与抑郁症的关系: 5-羟色胺转运体基因(solute carrier family 6 member 4, SLC6A4)在脑中发出合成蛋白的指令,参与了从突触间隙将 5-羟色胺(5-HT)转运至突触前神经元的过程,并且参与了情绪行为的调节^[26-27]。SLC6A4 对人类大脑发育和功能起着重要作用,当 SLC6A4 甲基化后,该功能明显降低^[28-31]。有研究认为, DNA 过度甲基化可能会导致 SCL6A4 表达减少和 5-HT 再摄取减少,进而可能增加在发育关键阶段罹患心境障碍的易感性^[29-30]。已有研究发现 SLC6A4 在抑郁症患者组中的甲基化水平较健康对照组更高^[20]。研究证实较高甲基化水平的 SLC6A4 与 5-羟色胺转运蛋白启动子(5-HTTLPR)的 S 等位基因结合可增加青少年罹患抑郁症的风险^[30],并且也会增加成年人罹患卒中后抑郁的风险^[32]。以上研究表明高甲基化水平的 SLC6A4 可能是抑郁症的危险因素。然而 Lam 等^[33]针对 302 例老年患者开展的一项研究,结果并未发现 SLC6A4 启动子甲基化与抑郁症之间具有独立的关联,作者分析认为可能是被该区域潜在

的遗传变异所修饰后得出的结果。尽管SLC6A4的甲基化水平与抑郁症的相关性尚不一致,但目前已有的研究更多还是倾向于SLC6A4的甲基化水平增高介导了抑郁症的发生发展,当然,二者之间的确切联系还需要更多的研究进行探索。

3. 其他相关基因的甲基化水平与抑郁症的关系: Wender等^[34]在一项有关受虐儿童的研究中指出,分化抑制因子3(DNA-binding protein inhibitor 3, ID3)、离子型谷氨酸受体NMDA1(glutamate receptor, ionotropic NMDA1, GRIN1)和促微管聚合蛋白(tubulin polymerization promoting protein, TPPP)在CpG岛位点的甲基化水平与抑郁评分呈显著负相关,认为这些基因的甲基化变化可能是抑郁症的独立预测因子。Melas等^[35]研究了单胺氧化酶A(monoamine oxidase A, MAOA)基因和糖皮质激素受体(nuclear receptor subfamily 3 group c member 1, NR3C1)基因与儿童期不良事件和后期发展为抑郁症的遗传与表观遗传间的关联,发现抑郁症患者组与对照组相比,抑郁女性的MAOA甲基化程度较低,且该关联与MAOA遗传变异无关;该研究还发现童年期经历父亲或母亲去世的女性其NR3C1的甲基化水平较高。也有模式动物研究发现,在抑郁症动物模型FSL(the Flinders Sensitive Line)鼠的前额叶皮层中,P11 mRNA的表达显著降低,与对照组相比,FSL大鼠在P11启动子中显示甲基化过高^[36]。作者认为,这可能和P11 mRNA与前额叶皮层中的血清素水平发生特异性相互作用有关,而血清素信号可能参与了重度抑郁症的神经可塑性假说,因此提示P11启动子甲基化过高与抑郁症的发生发展有关。Numata等^[37]的研究中指出,在检测的431 389个位点中,有363个CPG岛中的位点甲基化水平具有差异性,与对照组相比,抑郁发作(depression episode)患者的甲基化程度均较低,包括了一些之前被认为与抑郁发作有关的CpG位点,如CITED2、DGKH、GSK3B和SGK1。

目前研究发现,抑郁症相关基因的甲基化水平与抑郁症具有相关性,无论动物研究或临床研究,均发现抑郁症组甲基化水平与非抑郁症组存在差异,尽管不同的基因和位点甲基化水平情况不同,即有的基因和位点甲基化水平升高与抑郁症发病相关,有的基因和位点则是甲基化水平降低与抑郁症发病相关,但现有研究均提示基因甲基化可能参与抑郁症发生发展的病理生理过程。

(二)全基因组DNA甲基化水平与抑郁症的相关性

已有的全基因组研究结果表明DNA甲基化与抑郁症显著相关。抑郁组的全基因组研究发现,锌指蛋白ZBTB20基因、异染色质结合蛋白HP1BP3基因、四肽重复结构域9B(TTC9B)基因和谷氨酸离子受体N-甲基D-天冬氨酸(NMDA)型亚基2A(GRIN2A)均存在高度甲基化^[38-43]。多项研究证实,ZBTB20可能对人类海马的发育和区域分布产生影响,而这与抑郁症发病有关^[44-46]。HP1BP3低与产后抑郁症和阿尔茨海默病相关^[39,47]。GRIN2A基因可能会导致NR2A的过表达,从而通过上调指示NMDA受体依赖性谷氨酸能信号传导来增加MDD的易感性^[48]。以上研究均表明,全基因组DNA甲基化参与了抑郁症的发生发展。此外,Davies等^[38]荟萃分析了抑郁发作相关的高甲基化区域,发现4个差异性甲基化区域(differentially methylated region, DMR)ZBTB20、AGTPBP1、TBC1D8和CLSTN1,与对照组相比,抑郁症患者的甲基化水平提高了28.2%,通过对上述基因与抑郁症发病机制间的进一步深入研究,未来有望辅助临床诊断,进一步靠近精准医疗的目标。

二、5-hmC与抑郁症的关系

1. 5-hmC甲基化

长期以来大量研究证实DNA甲基化是表观遗传中高度稳定的标志物,但是对DNA去甲基化的研究却相对较少,目前虽处于探索中,但已引起研究人员的关注。在哺乳动物体内,5-hmC是5-mC在10-11易位甲基胞嘧啶氧合酶(ten-eleven translocation methylcytosine dioxygenase family of enzymes, TETs)的介导作用下去甲基化形成的一种DNA嘧啶氮碱。已有的研究提示5-hmC在体内发挥重要作用,被称为DNA的第6个碱基(5-mC被称为是第5个)^[49]。1953年,5-hmC第一次在T-even噬菌体中被发现^[50],随后,在哺乳动物基因组中进一步被发现^[51]。5-hmC同5-mC一样,也能调控基因表达,目前认为5-hmC含量与基因转录呈正相关^[52]。TET酶具有促进DNA去甲基化的作用,共有3种亚型,即TET1、TET2及TET3,这3种亚型依次将5-mC分别氧化形成5-hmC、5-羧基胞嘧啶(5-carboxyleytosine, 5-caC)、5-甲酰胞嘧啶(5-formyleytosine, 5-fC)^[53]。由于TET酶存在底物偏好性,5-hmC不易被进一步氧化,因此被视作表观遗传学中相对稳定的中间产物^[54-55]。综上,5-hmC是表观遗传修饰的重要手段,具有较重大的研究意义。

2. 5-hmC对抑郁症的直接影响

现有研究认为,表观遗传学可能在人类的抑郁和自杀中发挥重要作用^[56]。5-hmC作为DNA甲基化程度的重要反映指标以及稳定的表观遗传标记,可能也参与了抑郁症的发生发展。

研究表明5-hmC参与了神经系统的发育过程^[57]。此外,多项研究均指出5-hmC在大脑组织中富集,其含量高于其他组织器官^[52,58-60]。因此,推测5-hmC在脑中发挥重要作用。有动物研究发现在伏隔核,与产生5-hmC密切相关的TET1若缺失,会介导抗焦虑和抗抑郁效应。此外,多项研究表明TET酶和5-hmC在大脑中的海马区的含量,会影响神经发育、衰老、神经可塑性和学习及记忆^[61-68],可能进一步证实了抑郁发作的神经可塑性假说。抑郁症的发病机制目前尚未完全清楚,但目前已有的研究认为抑郁症的发生发展与海马区神经元可塑性具有较高相关性,上述研究表明5-hmC会影响海马区神经可塑性,因此5-hmC可能参与抑郁症的发生发展。

Gross等^[61]的研究进一步证实了5-hmC与抑郁症的相关性。研究人员将从加拿大脑库中获得的19例因自杀死亡的抑郁症患者和19例因自然或偶然原因死亡的无精神病史对照者的尸检后人脑组织进行测序分析,发现有抑郁症自杀者前额叶皮层(PFC)中有550个CpG位点存在差异羟甲基化,并且检测到肌球蛋白XVI(myosin XVI, MYO16)和胰岛素降解酶(insulin-degrading enzyme, IDE)这两种与抑郁自杀相关的基因体中CpG岛的5-hmC过表达,提示5-hmC的富集与前额叶皮层中这两种基因的表达变化有关。该项尸脑研究提示5-hmC可能参与抑郁症的发生发展。

此外,已有研究提示强啡肽可介导抑郁,其作用机制与前强啡肽基因(PDNY)有关。Bazov等^[69]研究表明PDNY在人背外侧前额叶皮层(dIPFC)的神经元中表达,该基因的调节由表观遗传和转录机制共同决定。此项研究指出人类dIPFC神经元中的PDNY表达与其启动子的甲基化差异和5-hmC富集有关。而dIPFC的失调会导致严重的抑郁。因此,5-hmC富集导致的PDNY在dIPFC中的表达失调可能参与了抑郁症的发生发展。之后,Cheng等^[70]在进行的动物实验中通过全基因组测序,确认了应激诱导的羟甲基化基因座,发现慢性应激会诱发抑郁样行为并改变前额叶皮层(PFC)中的5-hmC分布,其原因与相关基因座富含HIF-1 α 结合基序有关。同时该研究还发现在慢性应激过程中HIF-1 α 通过

募集TET1,动态影响5-hmC的状态,最终使5-hmC修饰水平升高。慢性应激会导致大脑中5-HT和其他神经递质的减少,与抑郁症的发生发展直接相关。由此可见,5-hmC水平升高参与了慢性应激诱发的抑郁症。上述研究均提示5-hmC的富集与抑郁症的发生发展存在紧密关联。

但目前也有部分研究结果与上述研究结果不一致。有研究表明5-hmC水平下降可能与抑郁症相关。Tseng等^[71]研究发现与健康对照组相比,重度老年抑郁症患者的整体DNA甲基化水平下降,其中5-hmC显著下降,而5-mC水平则呈下降趋势。但在重度抑郁症患者组与缓解患者组之间并无显著差异。推测可能是老化过程中升高的5-hmC和5-mC被抑郁症对5-hmC和5-mC的消除和减少作用所致,使之最终呈现明显下降或下降趋势。因此,他们的研究结果提示5-hmC下降可能与抑郁症密切相关。另外,Dong等^[72]对几组不同的精神病患者脑中的TET1和5-hmC含量进行测量,尽管在精神病组脑中发现了TET1和5-hmC含量明显的增高,但在抑郁症组中并未发现统计学差异。

现有研究证实,抑郁症患者确实存在5-hmC水平的变化,但现有的研究结果并不一致,尚须进一步深入研究。

三、小结

综上,表观遗传学在抑郁症病理生理机制探索中具有重要地位,现有的研究认为,DNA甲基化修饰和5-hmC参与抑郁症的发生发展,但DNA甲基化和5-hmC与抑郁症的确切关系仍有待进一步阐明。未来,借助于更为先进的实验室分子生物学技术,能更准确地对5-hmC的水平进行测量,并且通过进一步提升临床外表型的同质性以更精准探索目的基因,检测其相应的甲基化和去甲基化水平,探索相关的信号通路,以继续深入研究5-hmC与抑郁症的相关性,并探索具体的发病机制,以期进一步揭开抑郁症的神秘面纱。

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 文献检索及论文撰写为邹思蕴,论文修订与校对为杜向东

参 考 文 献

- [1] WHO. Depression[EB/OL].(2018)[2020-03-10]. <http://www.who.int/news-room/factsheets/detail/depression>.
- [2] Huang YQ, Wang Y, Wang H, et al. Prevalence of Mental Disorders in China: A Cross-Sectional Epidemiological Study[J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3): 211-224. DOI: 10.1016/S2215-

- 0366(18)30511-X.
- [3] 张燕霞,高可润,禹顺英.5-羟甲基胞嘧啶的研究进展[J].遗传,2012,34(5):509-518. DOI: 10.3724/SP.J.1005.2012.00509. Zhang YX, Gao KR, Yu SY. Progress of research on 5-hydroxymethylcytosine[J]. Hereditas, 2012, 34(5): 509-518.
- [4] 付晓兰,李雪峰. DNA甲基化与细胞分化[J].广西农业生物科学,2006,25(z1):135-139. Fu XL, Li XF. DNA methylation and cell differentiation[J]. Journal of Guangxi Agricultural and Biological Science, 2006, 25(z1): 135-139.
- [5] Turecki G. The Molecular Bases of the Suicidal Brain[J]. Nat Rev Neurosci, 2014, 15(12): 802-816. DOI: 10.1038/nrn3839.
- [6] Wu H, Coskun V, Tao JF, et al. Dnmt3a-dependent Nonpromoter DNA Methylation Facilitates Transcription of Neurogenic Genes[J]. Science, 2010, 329(5990): 444-448. DOI: 10.1126/science.1190485.
- [7] Li E, Zhang Y. DNA Methylation in Mammals[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2014, 6(5): a019133. DOI: 10.1101/cshperspect.a019133.
- [8] Li E, Bestor TH, Jaenisch R. Targeted Mutation of the DNA Methyltransferase Gene Results in Embryonic Lethality[J]. Cell, 1992, 69(6): 915-926. DOI: 10.1016/0092-8674(92)90611-f.
- [9] Reik W. Stability and Flexibility of Epigenetic Gene Regulation in Mammalian Development[J]. Nature, 2007, 447(7143): 425-432. DOI: 10.1038/nature05918.
- [10] Wu ZR, Huang K, Yu JH, et al. Dnmt3a Regulates Both Proliferation and Differentiation of Mouse Neural Stem Cells[J]. J Neurosci Res, 2012, 90(10): 1883-1891. DOI: 10.1002/jnr.23077.
- [11] 周亮,张希滕,包怡敏,等. DNA甲基化调控学习和记忆功能的研究进展[J].神经疾病与精神卫生,2011,11(2):111-114. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2011.02.002. Zhou L, Zhang XM, Bao YM, et al. DNA methylation impacts on learning and memory[J]. Journal of Neuroscience and Mental Health, 2011, 11(2): 111-114.
- [12] Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, et al. Rett Syndrome Is Caused by Mutations in X-linked MECP2, Encoding methyl-CpG-binding Protein 2 [J]. Nat Genet, 1999, 23(2): 185-188. DOI: 10.1038/13810.
- [13] Allan AM, Liang XM, Luo YP, et al. The Loss of methyl-CpG Binding Protein 1 Leads to Autism-Like Behavioral Deficits[J]. Hum Mol Genet, 2008, 17(13): 2047-2057. DOI: 10.1093/hmg/ddn102.
- [14] Liu CM, Teng ZQ, Santistevan NJ, et al. Epigenetic Regulation of miR-184 by MBD1 Governs Neural Stem Cell Proliferation and Differentiation[J]. Cell Stem Cell, 2010, 6(5): 433-444. DOI: 10.1016/j.stem.2010.02.017.
- [15] Szulwach KE, Li XK, Smrt RD, et al. Cross Talk Between microRNA and Epigenetic Regulation in Adult Neurogenesis[J]. J Cell Biol, 2010, 189(1): 127-141. DOI: 10.1083/jcb.200908151.
- [16] Castrén E, Rantamäki T. The Role of BDNF and Its Receptors in Depression and Antidepressant Drug Action: Reactivation of Developmental Plasticity[J]. Dev Neurobiol, 2010, 70(5): 289-297. DOI: 10.1002/dneu.20758.
- [17] Phillips C. Brain-Derived Neurotrophic Factor, Depression, and Physical Activity: Making the Neuroplastic Connection[J]. Neural Plast, 2017, 2017: 7260130. DOI: 10.1155/2017/7260130.
- [18] Bakusic J, Schaufeli W, Claes S, et al. Stress, Burnout and Depression: A Systematic Review on DNA Methylation Mechanisms[J]. J Psychosom Res, 2017, 92: 34-44. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2016.11.005.
- [19] Chen DM, Meng L, Pei F, et al. A Review of DNA Methylation in Depression[J]. J Clin Neurosci, 2017, 43: 39-46. DOI: 10.1016/j.jocn.2017.05.022.
- [20] Li MZ, D'Arcy C, Li XT, et al. What Do DNA Methylation Studies Tell Us About Depression? A Systematic Review[J]. Transl Psychiatry, 2019, 9(1): 68. DOI: 10.1038/s41398-019-0412-y.
- [21] Dell'Osso B, D'Addario C, Palazzo MC, et al. Epigenetic Modulation of BDNF Gene: Differences in DNA Methylation Between Unipolar and Bipolar Patients[J]. J Affect Disord, 2014, 166: 330-333. DOI: 10.1016/j.jad.2014.05.020.
- [22] Lee BH, Kim YK. The Roles of BDNF in the Pathophysiology of Major Depression and in Antidepressant Treatment[J]. Psychiatry Investig, 2010, 7(4): 231-235. DOI: 10.4306/pi.2010.7.4.231.
- [23] Duman RS. Pathophysiology of Depression: The Concept of Synaptic Plasticity[J]. Eur Psychiatry, 2002, 17(3): 306-310. DOI: 10.1016/s0924-9338(02)00654-5.
- [24] Lieb K, Dreimüller N, Wagner S, et al. BDNF Plasma Levels and BDNF Exon IV Promoter Methylation as Predictors for Antidepressant Treatment Response[J]. Front Psychiatry, 2018, 9: 511. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00511.
- [25] Wang PP, Zhang CZ, Lv QY, et al. Association of DNA Methylation in BDNF With Escitalopram Treatment Response in Depressed Chinese Han Patients[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2018, 74(8): 1011-1020. DOI: 10.1007/s00228-018-2463-z.
- [26] Tao-Cheng JH, Zhou FC. Differential Polarization of Serotonin Transporters in Axons Versus Soma-Dendrites: An Immunogold Electron Microscopy Study [J]. Neuroscience, 1999, 94(3): 821-830. DOI: 10.1016/s0306-4522(99)00373-5.
- [27] Meyer-Lindenberg A. Neural Connectivity as an Intermediate Phenotype: Brain Networks Under Genetic Control[J]. Hum Brain Mapp, 2009, 30(7): 1938-1946. DOI: 10.1002/hbm.20639.
- [28] Booij L, Wang DS, Lévesque ML, et al. Looking Beyond the DNA Sequence: The Relevance of DNA Methylation Processes for the Stress-Diathesis Model of Depression[J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2013, 368(1615): 20120251. DOI: 10.1098/rstb.2012.0251.
- [29] Gaspar P, Cases O, Maroteaux L. The Developmental Role of Serotonin: News From Mouse Molecular Genetics[J]. Nat Rev Neurosci, 2003, 4(12): 1002-1012. DOI: 10.1038/nrn1256.
- [30] Olsson CA, Foley DL, Parkinson-Bates M, et al. Prospects for Epigenetic Research Within Cohort Studies of Psychological Disorder: A Pilot Investigation of a Peripheral Cell Marker of Epigenetic Risk for Depression[J]. Biol Psychol, 2010, 83(2): 159-165. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2009.12.003.
- [31] 崔洪雨,王振华,王承敏,等. DNA甲基化与情感障碍[J].中华行为医学与脑科学杂志,2015,24(2):189-192. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2015.02.027. Cui HY, Wang ZH, Wang CM, et al. DNA methylation and affective disorder[J]. Chin J Behav Med & Sci, 2015, 24(2): 189-192.

- [32] Kim JM, Stewart R, Kang HJ, et al. A Longitudinal Study of SLC6A4 DNA Promoter Methylation and Poststroke Depression[J]. *J Psychiatr Res*, 2013, 47(9): 1222-1227. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2013.04.010.
- [33] Lam D, Ancelin M-L, Ritchie K, et al. Genotype-dependent Associations Between Serotonin Transporter Gene (SLC6A4) DNA Methylation and Late-Life Depression[J]. *BMC Psychiatry*, 2018, 18(1): 282. DOI: 10.1186/s12888-018-1850-4.
- [34] Weder N, Zhang HP, Jensen K, et al. Child Abuse, Depression, and Methylation in Genes Involved With Stress, Neural Plasticity, and Brain Circuitry[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2014, 53(4): 417-425. DOI: 10.1016/j.jaac.2013.12.025.
- [35] Melas PA, Wei Y, Wong CCY, et al. Genetic and Epigenetic Associations of MAOA and NR3C1 With Depression and Childhood Adversities[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2013, 16(7): 1513-1528. DOI: 10.1017/S1461145713000102.
- [36] Melas PA, Rogdaki M, Lennartsson A, et al. Antidepressant Treatment Is Associated With Epigenetic Alterations in the Promoter of P11 in a Genetic Model of Depression[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2012, 15(5): 669-679. DOI: 10.1017/S1461145711000940.
- [37] 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.
- [38] 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. DOI: 10.1186/gb-2014-15-4-r56.
- [39] Guintivano J, Arad M, Gould TD, et al. Antenatal Prediction of Postpartum Depression With Blood DNA Methylation Biomarkers[J]. *Mol Psychiatry*, 2014, 19(5): 560-567. DOI: 10.1038/mp.2013.62.
- [40] Haghighi F, Xin YR, Chanrion B, et al. Increased DNA Methylation in the Suicide Brain[J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2014, 16(3): 430-438.
- [41] 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.
- [42] Osborne L, Clive M, Kimmel M, et al. Replication of Epigenetic Postpartum Depression Biomarkers and Variation With Hormone Levels [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2016, 41(6): 1648-1658. DOI: 10.1038/npp.2015.333.
- [43] Walker RM, Christoforou AN, McCartney DL, et al. DNA Methylation in a Scottish Family Multiply Affected by Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder[J]. *Clin Epigenetics*, 2016, 8: 5. DOI: 10.1186/s13148-016-0171-z.
- [44] Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, et al. Hippocampal Volume Reduction in Major Depression[J]. *Am J Psychiatry*, 2000, 157(1): 115-118. DOI: 10.1176/ajp.157.1.115.
- [45] Sheline YI, Mittler BL, Mintun MA. The Hippocampus and Depression[J]. *Eur Psychiatry*, 2002, 17(3): 300-305. DOI: 10.1016/S0924-9338(02)00655-7.
- [46] Sheline YI, Wang PW, Gado MH, et al. Hippocampal Atrophy in Recurrent Major Depression[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996, 93(9): 3908-3913. DOI: 10.1073/pnas.93.9.3908.
- [47] Neuner SM, Garfinkel BP, Wilmott LA, et al. Systems Genetics Identifies Hp1bp3 as a Novel Modulator of Cognitive Aging[J]. *Neurobiol Aging*, 2016, 46: 58-67. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.06.008.
- [48] Calabrese F, Guidotti G, Molteni R, et al. Stress-induced Changes of Hippocampal NMDA Receptors: Modulation by Duloxetine Treatment[J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e37916. DOI: 10.1371/journal.pone.0037916.
- [49] Smith ZD, Meissner A. DNA Methylation: Roles in Mammalian Development[J]. *Nat Rev Genet*, 2013, 14(3): 204-220. DOI: 10.1038/nrg3354.
- [50] Wyatt GR, Cohen SS. The Bases of the Nucleic Acids of Some Bacterial and Animal Viruses: The Occurrence of 5-hydroxymethylcytosine[J]. *Biochem J*, 1953, 55(5): 774-782. DOI: 10.1042/bj0550774.
- [51] Penn NW, Suwalski R, O'Riley C, et al. The Presence of 5-hydroxymethylcytosine in Animal Deoxyribonucleic Acid[J]. *Biochem J*, 1972, 126(4): 781-790. DOI: 10.1042/bj1260781.
- [52] Nestor CE, Ottaviano R, Reddington J, et al. Tissue Type Is a Major Modifier of the 5-hydroxymethylcytosine Content of Human Genes[J]. *Genome Res*, 2012, 22(3): 467-477. DOI: 10.1101/gr.126417.111.
- [53] Ito S, Shen L, Dai Q, et al. Tet Proteins Can Convert 5-methylcytosine to 5-formylcytosine and 5-carboxylcytosine[J]. *Science*, 2011, 333(6047): 1300-1303. DOI: 10.1126/science.1210597.
- [54] Hahn MA, Szabó PE, Pfeifer GP. 5-Hydroxymethylcytosine: A Stable or Transient DNA Modification[J]. *Genomics*, 2014, 104(5): 314-323. DOI: 10.1016/j.ygeno.2014.08.015.
- [55] Wu JN, Fang XL, Xia XM, et al. Research Advances in TET Enzyme and Its Intermediate Product 5hmC[J]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2019, 44(4): 449-454. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2019.04.017.
- [56] 徐宁, 张广芬, 余海鹰, 等. 抑郁症的表观遗传学机制研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2016, 29(10): 1093-1096. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2016.10.019.
- Xu N, Zhang GF, Yu HY, et al. Research advances on epigenetic mechanisms of depression[J]. *Journal of Medical Postgraduates*, 2016, 29(10): 1093-1096.
- [57] Thomson JP, Meehan RR. The Application of Genome-Wide 5-hydroxymethylcytosine Studies in Cancer Research[J]. *Epigenomics*, 2017, 9(1): 77-79. DOI: 10.2217/epi-2016-0122.
- [58] Globisch D, Münzel M, Müller M, et al. Tissue Distribution of 5-hydroxymethylcytosine and Search for Active Demethylation Intermediates[J]. *PLoS One*, 2010, 5(12): e15367. DOI: 10.1371/journal.pone.0015367.
- [59] Kinney SM, Chin HG, Vaisvila R, et al. Tissue-specific Distribution and Dynamic Changes of 5-hydroxymethylcytosine in Mammalian Genomes[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(28): 24685-24693. DOI: 10.1074/jbc.M110.217083.
- [60] Li WW, Liu M. Distribution of 5-hydroxymethylcytosine in Different Human Tissues[J]. *J Nucleic Acids*, 2011, 2011: 870726. DOI: 10.4061/2011/870726.
- [61] Gross JA, Pacis A, Chen GG, et al. Gene-body 5-hydroxymethylation Is Associated With Gene Expression Changes in the Prefrontal Cortex of Depressed Individuals [J]. *Transl Psychiatry*, 2017, 7(5): e1119. DOI: 10.1038/tp.2017.93.

帕金森叠加综合征研究进展

徐丽丽 尤红 王明明

730000 兰州, 甘肃中医药大学临床医学院(徐丽丽、王明明); 730000 兰州, 甘肃省人民医院中法神经康复科(尤红)

通信作者: 尤红, Email: 3102116169@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.04.011

【摘要】 帕金森叠加综合征是以行动迟缓、姿势反射性障碍以及肌强直等帕金森病样症状为主要临床表现的中枢神经系统变性疾病。其包含的疾病种类较多, 病变常常涉及多个部位, 临床诊断较为困难, 对临床上常规使用的抗帕金森病药物反应不佳。现针对帕金森叠加综合征的发病机制、临床特征及治疗领域的研究进展进行了综述, 以期对帕金森叠加综合征的机制探索以及个体化临床诊疗提供理论基础。

【关键词】 帕金森叠加综合征; 诊断; 治疗; 综述

Research progress in parkinsonian-plus syndrome Xu Lili, You Hong, Wang Mingming

School of Clinical Medicine, Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China (Xu LL, Wang MM); Department of Chinese-French Neurorehabilitation, Gansu Provincial People's Hospital, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: You Hong, Email: 3102116169@qq.com

【Abstract】 Parkinsonian-plus syndrome is a degenerative disease of the central nervous system whose main clinical manifestations are Parkinson disease like symptoms such as bradykinesia, postural reflex disorder, and muscle rigidity. It contains many types of diseases, and the lesions often involve multiple body regions. Clinical diagnosis is difficult, and it does not respond well to the anti-Parkinson drugs routinely used in the clinic. This article reviews the research progress of the pathogenesis, clinical characteristics and treatment

-
- [62] Feng J, Shao NY, Szulwach KE, et al. Role of Tet1 and 5-hydroxymethylcytosine in Cocaine Action[J]. Nat Neurosci, 2015, 18(4): 536-544. DOI: 10.1038/nn.3976.
- [63] Kaas GA, Zhong C, Eason DE, et al. TET1 Controls CNS 5-methylcytosine Hydroxylation, Active DNA Demethylation, Gene Transcription, and Memory Formation[J]. Neuron, 2013, 79(6): 1086-1093. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.08.032.
- [64] Li X, Wei W, Zhao QY, et al. Neocortical Tet3-mediated Accumulation of 5-hydroxymethylcytosine Promotes Rapid Behavioral Adaptation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(19): 7120-7125. DOI: 10.1073/pnas.1318906111.
- [65] Rudenko A, Dawlaty MM, Seo J, et al. Tet1 Is Critical for Neuronal Activity-Regulated Gene Expression and Memory Extinction[J]. Neuron, 2013, 79(6): 1109-1122. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.08.003.
- [66] Szulwach KE, Li XK, Li YJ, et al. 5-hmC-mediated Epigenetic Dynamics During Postnatal Neurodevelopment and Aging[J]. Nat Neurosci, 2011, 14(12): 1607-1616. DOI: 10.1038/nn.2959.
- [67] Yu HM, Su YJ, Shin J, et al. Tet3 Regulates Synaptic Transmission and Homeostatic Plasticity via DNA Oxidation and Repair[J]. Nat Neurosci, 2015, 18(6): 836-843. DOI: 10.1038/nn.4008.
- [68] Zhang RR, Cui QY, Murai K, et al. Tet1 Regulates Adult Hippocampal Neurogenesis and Cognition[J]. Cell Stem Cell, 2013, 13(2): 237-245. DOI: 10.1016/j.stem.2013.05.006.
- [69] Bazov I, Sarkisyan D, Kononenko O, et al. Neuronal Expression of Opioid Gene Is Controlled by Dual Epigenetic and Transcriptional Mechanism in Human Brain[J]. Cereb Cortex, 2018, 28(9): 3129-3142. DOI: 10.1093/cercor/bhx181.
- [70] Cheng Y, Sun M, Chen L, et al. Ten-Eleven Translocation Proteins Modulate the Response to Environmental Stress in Mice[J]. Cell Rep, 2018, 25(11): 3194-3203, 3204. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.11.061.
- [71] Tseng PT, Lin PY, Lee Y, et al. Age-associated Decrease in Global DNA Methylation in Patients With Major Depression[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2014, 10: 2105-2114. DOI: 10.2147/NDT.S71997.
- [72] Dong E, Gavin DP, Chen Y, et al. Upregulation of TET1 and Downregulation of APOBEC3A and APOBEC3C in the Parietal Cortex of Psychotic Patients[J]. Transl Psychiatry, 2012, 2(9): e159. DOI: 10.1038/tp.2012.86.

(收稿日期: 2020-03-10)

(本文编辑: 戚红丹)