

有自杀意念的儿童青少年双相障碍抑郁发作患者 *SLC6A4*基因甲基化研究

沈小琴 王丞基 阿丽米热·阿里木江 邹韶红

830001 乌鲁木齐, 新疆维吾尔自治区人民医院临床心理科(沈小琴、王丞基、邹韶红);

830011 乌鲁木齐, 新疆医科大学研究生院(阿丽米热·阿里木江)

通信作者: 邹韶红, Email: zoushaohong@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.11.003

【摘要】目的 探讨儿童青少年双相障碍(PBD)抑郁发作患者自杀意念与*SLC6A4*基因甲基化的关系。**方法** 选取2020年12月至2022年12月于新疆维吾尔自治区人民医院临床心理科住院的43例PBD抑郁发作患者为研究对象。采用自杀意念自评量表(SIOSS)评估患者的自杀意念,将总分 ≥ 12 分且掩饰因子得分 < 4 分的患者纳入有自杀意念组($n=29$),将总分 < 12 分的患者纳入无自杀意念组($n=14$)。采用Methprimer软件对*SLC6A4*基因启动子区进行甲基化岛预测和甲基化引物设计,将提取好的DNA经亚硫酸盐转化后进行PCR扩增和焦磷酸盐测序,确定甲基化的CpG位点和甲基化率。比较两组患者*SLC6A4*基因不同位点甲基化的差异,采用Spearman相关分析基因甲基化与自杀意念的相关性。**结果** 基因甲基化检测结果显示,两组患者*SLC6A4*基因甲基化的位点包括CpG1、CpG2.3、CpG4、CpG5.6位点。有自杀意念组与无自杀意念组患者CpG1、CpG2.3、CpG4位点的基因甲基化率比较[48.28%(14/29)比8/14、96.55%(28/29)比14/14、20.69%(6/29)比6/14],差异无统计学意义($\chi^2=0.297, 0.494, 2.306$; $P > 0.05$)。有自杀意念组患者的CpG5.6位点基因甲基化率高于无自杀意念组[68.97%(20/29)比5/14],差异有统计学意义($\chi^2=4.289, P < 0.05$)。相关分析结果显示, PBD抑郁发作患者的SIOSS得分与*SLC6A4*基因甲基化CpG1位点、CpG2.3位点、CpG4位点不存在相关性($r=-0.244, -0.210, -0.281$; $P > 0.05$);与甲基化CpG5.6位点呈正相关($r=0.312, P < 0.05$)。**结论** PBD抑郁发作患者的自杀意念与*SLC6A4*基因甲基化CpG5.6位点有关,为明确其自杀意念的发生原因提供了基础。

【关键词】 双相情感障碍; 儿童; 青少年; 自杀意念; *SLC6A4*基因; DNA甲基化

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目(2022D01C609);天山雪松计划(2020XS15);天山创新团队(2022D14011);新疆维吾尔自治区人民医院院内项目(20190306)

Methylation of *SLC6A4* gene in bipolar depression children and adolescents with suicidal ideation

Shen Xiaoqin, Wang Chengji, Alimire·Alimujiang, Zou Shaohong

Department of Clinical Psychology, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi 830001, China (Shen XQ, Wang CJ, Zou SH); Graduate School, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China (Alimire A)

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

【Abstract】Objective To explore the relationship between suicidal ideation and *SLC6A4* gene methylation in children and adolescents with pediatric bipolar disorder (PBD) and depressive episodes. **Methods** From December 2020 to December 2022, 43 patients with PBD and depressive episodes in the Department of Clinical Psychology of Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital were selected as the research subject. The suicidal ideation of patients was evaluated using the Self-rating Idea of Suicide Scale (SIOSS). Patients with a total score of ≥ 12 and a concealment factor score of < 4 were included in the suicidal ideation group ($n=29$), and patients with a total score of < 12 were included in the non-suicidal ideation group ($n=14$). Methprimer software was used to predict methylation islands and design methylation primers in the *SLC6A4* gene promoter region. The extracted DNA was transformed by sulfite for PCR amplification and pyrophosphate sequencing to determine the methylation CpG site and methylation rate. This

study compared the differences in methylation at different sites of the *SLC6A4* gene between two groups of patients, and adopted Spearman correlation to analyze the correlation between gene methylation and suicidal ideation. **Results** Gene methylation testing showed that the methylation sites of the *SLC6A4* gene in both groups of patients included CpG1, CpG2.3, CpG4, and CpG5.6 sites. Comparison of gene methylation rates at CpG1, CpG2.3, and CpG4 sites in patients in the suicidal ideation group and the non-suicidal ideation group [48.28% (14/29) vs 8/14, 96.55% (28/29) vs 14/14, 20.69% (6/29) vs 6/14], the differences were not statistically significant ($\chi^2=0.297, 0.494, 2.306; P > 0.05$). The rate of gene methylation at the CpG5.6 site was higher in patients in the suicidal ideation group than in the non-suicidal ideation group [68.97% (20/29) vs 5/14], and the difference was statistically significant ($\chi^2=4.289, P < 0.05$). Correlation analysis showed that suicidal ideation in patients with PBD and depressive episodes was not correlated with CpG1, CpG2.3, or CpG4 site methylation in the *SLC6A4* gene ($r=-0.244, -0.210, -0.281; P > 0.05$), but was positively correlated with CpG5.6 site methylation, and the difference was statistically significant ($r=0.312, P < 0.05$). **Conclusions** The suicidal ideation of patients with PBD and depressive episodes is related to the *SLC6A4* gene methylation at CpG5.6 site, providing a basis for clarifying the causes of suicidal ideation.

【 Key words 】 Bipolar disorder; Child; Adolescent; Suicidal ideation; *SLC6A4* gene; DNA methylation

Fund programs: General Program of Natural Science Foundation of Xinjiang Uygur Autonomous Region (2022D01C609); Tianshan Cedar Plan (2020XS15); Tianshan Innovation Team (2022D14011); Project of Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital (20190306)

双相障碍表现为抑郁和躁狂症状的反复性或交替性发作,病程呈慢性化,是具有高复发率、高自杀率、高致残率特点的精神疾病。一项Meta分析显示,儿童青少年双相障碍(pediatric bipolar disorder, PBD)的全球患病率为3.9%^[1-2]。PBD是儿童和青少年自杀最重要的危险因素之一,高达50%的PBD患者在18岁前有自杀意念,其中超过1/3有自杀意念的青少年会继续尝试自杀^[3]。PBD患者常出现自杀意念,最终尝试自杀的患者占比约为20%^[4]。自杀意念和行为在儿童中也较为常见,高达15%的儿童有自杀意念,2.6%的儿童有自杀企图^[5]。研究表明,自杀是导致PBD患者死亡的主要原因之一^[6],关注自杀意念可以有效降低PBD患者的自杀率和死亡率^[7]。

表观遗传机制包括DNA甲基化、非编码RNA调控、组蛋白修饰等,可以介导基因与环境的相互作用,其中一些已被认为在双相障碍病理生理机制中有重要作用,特别是DNA甲基化,与双相障碍的发病和进展有关^[8]。证据表明,DNA甲基化可能与抑郁和自杀意念有关^[9]。本课题组在前期预实验中使用Illumina HD 850K芯片技术对6例有自杀意念的PBD患者及4例无自杀意念的PBD患者全血进行全基因组扫描,检测并筛选出267个差异甲基化位点^[10]。逐一进行文献搜索,发现可能与儿童青少年双相抑郁患者自杀意念相关的差异甲基化基因:*SLC6A4*基因^[10]。Ikegame等^[11]研究发现,男性双相障碍患者的*SLC6A4*基因CpG3位点表现高甲基化。目前,自杀意念与双相障碍相关基因甲基化的关系逐步被揭示^[12],但少有研究分析PBD患者中

*SLC6A4*的DNA甲基化状态。因此,本研究将在以往分子遗传学研究的基础上,将有自杀意念的PBD抑郁发作患者作为研究对象,旨在探讨自杀意念与*SLC6A4*基因甲基化的关系,为自杀的预测和干预提供理论依据。

一、对象与方法

1.研究对象:选取2020年12月至2022年12月于新疆维吾尔自治区人民医院临床心理科住院的43例PBD抑郁发作患者为研究对象。纳入标准:(1)年龄12~18岁。(2)符合DSM-5中双相障碍抑郁发作的诊断标准^[13];(3)HAMD-24得分 ≥ 20 分^[14]。排除标准:(1)共病轴I或轴II的其他精神疾病;(2)合并中枢神经系统疾病、与情绪变化有关的内分泌疾病及免疫系统疾病;(3)有精神活性物质滥用或依赖史;(4)合并广泛性发育障碍;(6)智商 ≤ 80 。本研究通过新疆维吾尔自治区人民医院伦理委员会审核批准(伦理批号:KY2019120606)。所有研究对象及其监护人同意参与本研究并签署知情同意书。

2.研究方法:(1)收集一般资料。自行设计研究调查表收集患者的性别、年龄、发病年龄、病程。(2)自杀意念评估。采用自杀意念自评量表(Self-Rating Idea of Suicide Scale, SIOSS)对PBD患者进行评估。SIOSS包括绝望因子、乐观因子、睡眠因子、掩饰因子4个因子,共26个条目,均以“是”或“否”回答计分,第2、3、4、8、11、12、14、16、17、18、19、20、22、23、24、26题选“是”计1分,选“否”不计分;第1、5、6、7、9、10、13、15、21、25题选“否”计1分,选“是”不计分。总分 ≥ 12 分,且掩饰因子得分 < 4 分为有自

杀意念;总分<12分为无自杀意念^[15]。(3)*SLC6A4*基因甲基化水平测定。采用Methprimer软件对*SLC6A4*基因启动子区进行甲基化岛预测和甲基化引物设计,将提取的DNA经亚硫酸盐转化后进行PCR扩增和焦磷酸盐测序,确定甲基化的CpG位点和甲基化率,检测*SLC6A4*基因的甲基化水平。①*SLC6A4*基因甲基化引物设计及PCR扩增:采用Methprimer软件对*SLC6A4*基因启动子区进行序列转化及甲基化预测,见图1。对转化后序列进行1~10号甲基化位点的扩增引物设计,测序引物由新疆欧意生物科技有限公司上机设计,引物由生物公司合成并进行生物素标记。11~16号甲基化位点的扩增引物及测序引物采用生物公司的成熟产品(PM00065625)。分析的序列为5'-CCCCGACACACACACACGCTCGCAGGGAGGAGCGGAGCGCGGA-3',亚硫酸氢盐转化之后的序列为5'-TTTYGATATATATATAYGTTYGTAGGGAGGAGYGGAGYGYGGA-3'(Y表示甲基化位点,该片段包含16个甲基化位点)。②焦磷酸盐验证甲基化水平:提取DNA后进行纯化,经亚硫酸盐转化后进行PCR扩增,将经

电泳证实的PCR产物送生物公司对目的片段进行焦磷酸盐测序,确定甲基化的CpG位点和甲基化率,检测*SLC6A4*基因的甲基化水平,见图2。

3.统计学方法:采用SPSS 26.0软件进行统计分析。服从正态分布且方差齐的计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本*t*检验;不符合正态分布的计量资料用中位数和四分位数 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用Wilcoxon秩和检验。计数资料用频数、百分数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用Spearman相关分析*SLC6A4*基因各位点甲基化率与PBD患者SIOSS得分之间的相关性。双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1.有自杀意念组与无自杀意念组PBD患者的一般资料比较:43例PBD患者中,29例(67.44%)有自杀意念,14例(32.56%)无自杀意念。两组PBD患者的性别、年龄、发病年龄、病程比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表1。

2.有自杀意念组与无自杀意念组PBD患者*SLC6A4*基因甲基化率比较:基因甲基化检测结果显

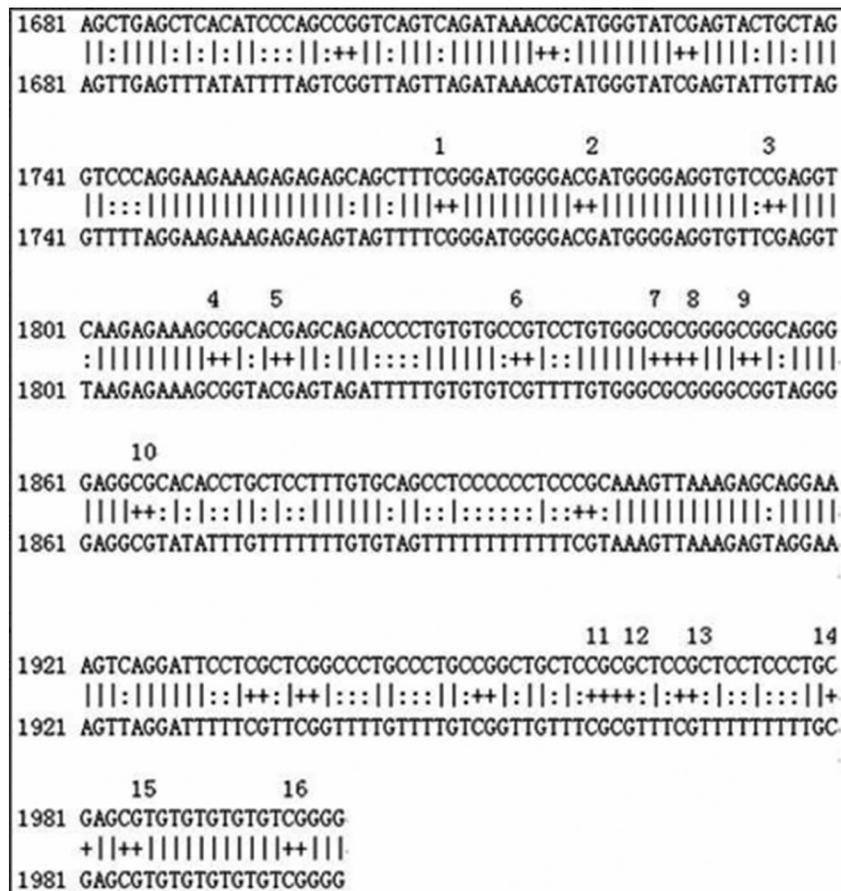


图1 *SLC6A4*基因启动子区甲基化预测序列

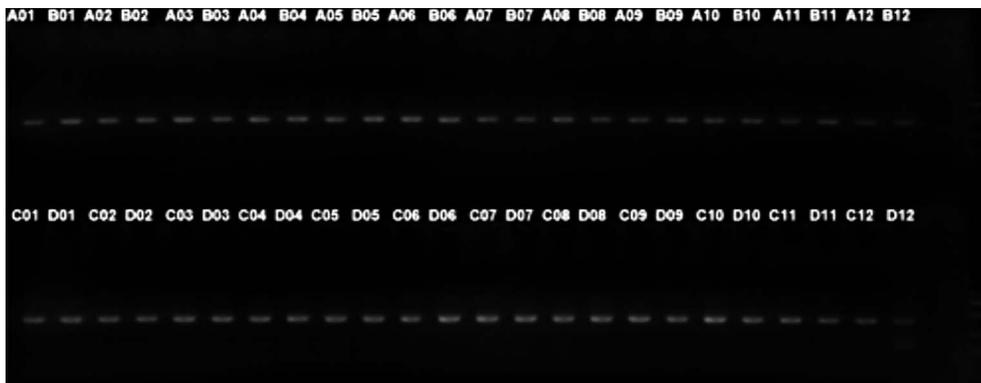


图2 SLC6A4 基因电泳图

表1 两组儿童青少年双相障碍抑郁发作患者的一般资料比较

项目	有自杀意念组 (n=29)	无自杀意念组 (n=14)	$\chi^2/t/Z$ 值	P值
性别[例(%)]				
男	8(27.59)	5(5/14)	0.296	0.587
女	21(72.41)	9(9/14)		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	15.76 \pm 2.13	16.29 \pm 2.09	-0.764	0.449
发病年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	14.38 \pm 2.15	14.50 \pm 3.03	-0.151	0.881
病程[月, $M(P_{25}, P_{75})$]	12.0(2.5, 18.0)	18.0(5.0, 39.0)	-1.348	0.178

示, 两组患者 *SLC6A4* 基因发生甲基化的位点包括 CpG1、CpG2.3、CpG4、CpG5.6。两组患者 *SLC6A4* 基因 CpG1、CpG2.3、CpG4 位点的基因甲基化率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 有自杀意念组患者的 CpG5.6 位点 *SLC6A4* 基因甲基化率高于无自杀意念组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

3. PBD 抑郁发作患者 *SLC6A4* 基因甲基化与自杀意念的相关性: PBD 患者的 SIOSS 得分与 *SLC6A4* 基因甲基化 CpG1 位点、CpG2.3 位点、CpG4 位点不存在相关性 ($P > 0.05$); PBD 患者的 SIOSS 得分与甲基化 CpG5.6 位点呈正相关 ($r=0.312, P < 0.05$), 见表 3。

讨论 5-HT 在脑血管稳态和精神疾病中起重要作用。 *SLC6A4* 基因编码 5-HT 再摄取转运蛋白, 是大脑和外周组织中 5-HT 功能的调节因子, *SLC6A4* 基因的甲基化与 5-HT 表达相关^[16]。一项 Meta 分析显示, 低表达的 *SCL6A4* 基因 5-HTTLPR 多态性等位基因 S 的载体基因型与暴力自杀企图的风险增加有关 ($OR=1.49, 95\%CI: 1.18 \sim 1.88$)^[17]。然而, *SLC6A4* 基因甲基化和 PBD 患者自杀意念的关系尚不明确。

本研究通过焦磷酸盐测序确定甲基化的 CpG 位点和甲基化率, 检测 *SLC6A4* 基因的甲基化水平, 结果显示, 有自杀意念组 PBD 患者 *SLC6A4* 基

因 CpG5.6 位点的甲基化率高于无自杀意念组, 这与 Guintivano 等^[18]的研究结果一致, 该研究评估了外周血样本中纺锤体和动粒相关蛋白 2 (spindle and kinetochore associated protein 2, SKA2) 变异与自杀意念的关系, 观察到 rs7208505 DNA 甲基化增高, 与前期脑组织样本结果一致, 提示 SKA2 的表观遗传变异可能会增加出现自杀意念的风险。Gaine 等^[19]研究了 50 例双相障碍患者 (其中 23 例自杀死亡, 27 例因其他原因死亡) 和 31 名健康对照者, 发现双相障碍自杀患者 ARHGEF38 的差异甲基化区域表现为低甲基化 (23.4%), 且在男性中更为显著^[19]。DNA 甲基化发生在修饰的氨基酸 s-腺苷甲硫氨酸向基因组中的 5' 胞嘧啶提供甲基时, 从而形成 5-甲基胞嘧啶 (5-mc)。DNA 甲基化主要发生在启动子区域, 大多数甲基化发生在 CpG 位点, 特别是在 CpG 岛, 这是 CpG 密集集中的区域^[20-21]。既往研究显示, 外周 *SLC6A4* 基因的高甲基化状态影响了 5-HT mRNA 的低转录活性, 并与大脑 5-HT 合成和有效性降低有关^[22]。本研究支持 DNA 甲基化影响 PBD 患者的自杀风险, *SLC6A4* 基因 CpG5.6 位点的高甲基化可能通过影响 5-HT 转运体功能和降低 5-HT 可用性, 从而导致自杀意念的产生, 这可能有助于理解自杀意念和行为产生的机制, 为预防自杀提供新的思路。

本研究结果显示, PBD 患者的自杀意念严重程度与 *SLC6A4* 基因甲基化 CpG5.6 位点呈正相关。Hill 等^[23]研究发现, ANKK1 基因的一个单核苷酸多态性位点 (rs1800497)、HTR2C 基因的一个单核苷酸多态性位点 (rs6318), 以及 ANKK1-drd2 复合体的 AAAC 和 HTR2C 基因的 CCC 单倍型与儿童、青少年自杀意念的存在和发作相关, 提示遗传变异是儿童青少年自杀意念的预测因子。Kim 等^[24]通过比较有、无自杀意念的抑郁障碍患者, 发现升高的 BDNF 基因甲基化状态与自杀意念有关。还有研究显示,

表2 两组儿童青少年双相障碍抑郁发作患者的SLC6A4基因甲基化率比较

组别	例数	CpG1		CpG2.3		CpG4		CpG5.6	
		例数	百分率(%)	例数	百分率(%)	例数	百分率(%)	例数	百分率(%)
有自杀意念组	29	14	48.28	28	96.55	6	20.69	20	68.97
无自杀意念组	14	8	8/14	14	14/14	6	6/14	5	5/14
Z值		0.297		0.494		2.306		4.289	
P值		0.586		0.482		0.129		0.038	

表3 SLC6A4基因甲基化与儿童青少年双相障碍抑郁发作患者自杀意念的相关性分析(r值)

变量	SIOSS得分	CpG1	CpG2.3	CpG4
CpG1	-0.244	-	-	-
CpG2.3	-0.210	0.149	-	-
CpG4	-0.281	0.173	-0.077	-
CpG5.6	0.312 ^a	-0.306 ^a	-0.120	-0.319 ^a

注: SIOSS自杀意念自评量表; ^aP < 0.05; - 无数据

SKA2是自杀的候选基因,该基因的高甲基化与创伤后应激障碍的自杀意念有关^[25]。Ciuculete等^[26]研究了DNA甲基化与自杀症状之间的关系,发现肝细胞生长因子受体(MET)基因中cg24627299 CpG位点的高甲基化与较高的自杀评估量表得分之间存在相关性。以上研究结果均提示DNA甲基化与自杀意念相关。自杀行为是遗传、环境等多种危险因素共同作用的结果^[27]。多数回顾性研究发现,显著的表现遗传修饰与自杀行为有关,而不是与自杀意念有关^[28-29],且大多研究对象为成人,针对PBD患者自杀意念及基因甲基化的相关研究较少。本研究的测序结果对进一步研究SLC6A4基因在PBD抑郁发作患者自杀意念中的作用具有一定的参考价值。

综上所述,本研究通过检测PBD抑郁发作患者SLC6A4基因的甲基化水平,得出患者的自杀意念与SLC6A4基因甲基化有关,为明确其自杀意念的发生原因提供了思路,有助于寻找PBD抑郁自杀意念的潜在生物标志物及确定新的治疗靶点。然而,本研究是在小规模样本上进行的,未来的研究需要纳入更大的样本量,并检测基因表达水平。此外,本研究未设置健康对照组,仅选择PBD抑郁发作患者为研究对象,需要进一步的研究来验证这些结果,阐明DNA甲基化在PBD抑郁发作合并自杀意念患者发病机制中的潜在遗传机制。

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 试验设计为邹韶红,研究实施与资料收集为沈小琴、阿丽米热·阿里木江、王丞基,论文撰写、论文修订为沈小琴,邹韶红审校

参 考 文 献

- [1] DiSalvo M, Vater CH, Green A, et al. Further evidence of an association between a positive child behavior checklist-bipolar profile and a diagnosis of pediatric bipolar disorder: a Meta-analysis[J]. Scand J Child Adolesc Psychiatr Psychol, 2023, 11(1): 44-59. DOI: 10.2478/sjcap-2023-0005.
- [2] Van Meter A, Moreira A, Youngstrom E. Updated Meta-analysis of epidemiologic studies of pediatric bipolar disorder[J]. J Clin Psychiatry, 2019, 80(3): 18r12180..DOI: 10.4088/JCP.18r12180.
- [3] Gruhn MA, West A, Hamlat E, et al. Assessing change in suicidal ideation intensity for youth in treatment for pediatric bipolar disorder[J]. Clin Child Psychol Psychiatry, 2021, 26(3): 795-809. DOI: 10.1177/1359104521996762.
- [4] Nanayakkara S, Pullagurta K, Pavuluri M. The Neurobiological Basis of Suicide[M]. Boca Raton: Taylor & Francis Group, 2012.
- [5] Lee PH, Doyle AE, Silberstein M, et al. Associations between genetic risk for adult suicide attempt and suicidal behaviors in young children in the US[J]. JAMA Psychiatry, 2022, 79(10): 971-980. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2022.2379.
- [6] Miller JN, Black DW. Bipolar disorder and suicide: a review[J]. Curr Psychiatry Rep, 2020, 22(2): 6. DOI: 10.1007/s11920-020-1130-0.
- [7] Weinstein SM, Cruz RA, Isaia AR, et al. Child- and family-focused cognitive behavioral therapy for pediatric bipolar disorder: applications for suicide prevention[J]. Suicide Life Threat Behav, 2018, 48(6): 797-811. DOI: 10.1111/sltb.12416.
- [8] Scaini G, Valvassori SS, Diaz AP, et al. Neurobiology of bipolar disorders: a review of genetic components, signaling pathways, biochemical changes, and neuroimaging findings[J]. Braz J Psychiatry, 2020, 42(5): 536-551. DOI: 10.1590/1516-4446-2019-0732.
- [9] Perret LC, Geoffroy MC, Barr E, et al. Associations between epigenetic aging and childhood peer victimization, depression, and suicidal ideation in adolescence and adulthood: a study of two population-based samples[J]. Front Cell Dev Biol, 2022, 10: 1051556. DOI: 10.3389/fcell.2022.1051556.
- [10] 迪丽娜孜·卡日.儿童青少年双相障碍患者自杀与基因甲基化相关性分析[D].乌鲁木齐:新疆医科大学,2021. Dilinazi·Kari. Study on the relationship between suicide and gene methylation in pediatric bipolar disorder[D]. Urumqi : Xinjiang Medical University, 2021.
- [11] Ikegame T, Bundo M, Okada N, et al. Promoter activity-based case-control association study on SLC6A4 highlighting hypermethylation and altered amygdala volume in male patients

- with schizophrenia[J]. Schizophr Bull, 2020, 46(6): 1577-1586. DOI: 10.1093/schbul/sbaa075.
- [12] 迪丽娜孜·卡日, 邹韶红, 胡曼娜. 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[J]. 神经疾病与精神卫生, 2020, 20(6): 430-434. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.06.011.
- Dilnazzi·Kari, Zou SH, Hu MN. Research progress on the correlation between suicidal ideation and gene methylation in patients with bipolar disorder[J]. Journal of Neuroscience and Mental Health, 2020, 20(6): 430-434.
- [13] Kessing LV, González-Pinto A, Fagiolini A, et al. DSM-5 and ICD-11 criteria for bipolar disorder: implications for the prevalence of bipolar disorder and validity of the diagnosis - a narrative review from the ECNP bipolar disorders network[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2021, 47: 54-61. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2021.01.097.
- [14] Cheniaux E, Silva R, Santana C, et al. Mood versus energy/activity symptoms in bipolar disorder: which cluster of Hamilton Depression Rating Scale better distinguishes between mania, depression, and euthymia[J]. Trends Psychiatry Psychother, 2019, 41(4): 401-408. DOI: 10.1590/2237-6089-2018-0116.
- [15] 夏朝云, 王东波, 吴素琴, 等. 自杀意念自评量表的初步制定[J]. 临床精神医学杂志, 2002, 12(2): 100-102. DOI: 10.3969/j.issn.1005-3220.2002.02.030.
- Xia CY, Wang DB, Wu SQ, et al. Initial development of a self-rating scale for suicidal ideation[J]. Journal of Clinical Psychiatry, 2002, 12(2): 100-102.
- [16] Kang H, Lee E, Kim J, et al. Association of *SLC6A4* methylation with long-term outcomes after stroke: focus on the interaction with suicidal ideation[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 2710. DOI: 10.1038/s41598-021-81854-9.
- [17] Fanelli G, Serretti A. The influence of the serotonin transporter gene 5-HTTLPR polymorphism on suicidal behaviors: a Meta-analysis[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2019, 88: 375-387. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.08.007.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] Bani-Fatemi A, Raymond R, Adanty C, et al. Global DNA methylation in suicidal ideation and suicide attempt in schizophrenia[J]. Psychiatr Genet, 2021, 31(2): 65-71. DOI: 10.1097/YPG.0000000000000273.
- [21] Cheung S, Woo J, Maes MS, Zai CC. Suicide epigenetics, a review of recent progress[J]. J Affect Disord, 2020; S165-S327. DOI: 10.1016/j.jad.2020.01.040.
- [22] Wang D, Szyf M, Benkelfat C, et al. Peripheral *SLC6A4* DNA methylation is associated with in vivo measures of human brain serotonin synthesis and childhood physical aggression[J]. PLoS One, 2012, 7(6): e39501. DOI: 10.1371/journal.pone.0039501.
- [23] Hill SY, Jones BL, Haas GL. Suicidal ideation and aggression in childhood, genetic variation and young adult depression[J]. J Affect Disord, 2020, 276: 954-962. DOI: 10.1016/j.jad.2020.07.049.
- [24] Kim JM, Kang HJ, Bae KY, et al. Association of BDNF promoter methylation and genotype with suicidal ideation in elderly Koreans[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2014, 22(10): 989-996. DOI: 10.1016/j.jagp.2014.02.011.
- [25] Sadeh N, Spielberg JM, Logue MW, et al. SKA2 methylation is associated with decreased prefrontal cortical thickness and greater PTSD severity among trauma-exposed veterans[J]. Mol Psychiatry, 2016, 21(3): 357-363. DOI: 10.1038/mp.2015.134.
- [26] Ciuculete DM, Voisin S, Kular L, et al. Longitudinal DNA methylation changes at MET may alter HGF/c-MET signalling in adolescents at risk for depression[J]. Epigenetics, 2020, 15(6/7): 646-663. DOI: 10.1080/15592294.2019.1700628.
- [27] Dada O, Qian J, Al-Chalabi N, et al. Epigenetic studies in suicidal ideation and behavior[J]. Psychiatr Genet, 2021, 31(6): 205-215. DOI: 10.1097/YPG.0000000000000298.
- [28] Wislowska-Stanek A, Kolosowska K, Maciejak P. Neurobiological Basis of Increased Risk for Suicidal Behaviour[J]. Cells, 2021, 10(10): 2519. DOI: 10.3390/cells10102519.
- [29] Mirza S, Docherty AR, Bakian A, et al. Genetics and epigenetics of self-injurious thoughts and behaviors: systematic review of the suicide literature and methodological considerations[J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2022, 189(7/8): 221-246. DOI: 10.1002/ajmg.b.32917.

(收稿日期: 2023-07-26)
(本文编辑: 郑圣洁)