

综述

抑郁症的遗传学研究进展

余玲芳, 张 晨

上海交通大学医学院附属精神卫生中心生化药理研究室, 上海 200030

[摘要] 抑郁症作为常见精神障碍, 给患者造成了极大的负担。目前, 人们对抑郁症遗传机制的理解远不如精神分裂症、双相障碍等其他常见精神障碍透彻。近年来, 随着临床样本量的不断积累以及研究方法与技术的进步, 抑郁症的遗传学研究取得了一定的进展。该文从抑郁症的候选基因、常见变异位点、罕见变异位点以及染色体结构变异等方面对该病的遗传学研究进展作一综述。

[关键词] 抑郁症; 遗传学; 研究进展

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.08.018 **[中图分类号]** R749.4 **[文献标志码]** A

Genetic research progress of depression

YU Ling-fang, ZHANG Chen

Biochemical Pharmacology Laboratory, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

[Abstract] Depression is a common mental disorder and causes great disease burden. To date people's understanding of genetic mechanisms of depression is lagging far behind that of other psychiatric disorders such as schizophrenia and bipolar disorder. Recently, with the accumulation of clinical samples and the advances of methodology and technology, certain progress in genetics of depression has been made. This review summarizes the genetic research progress in candidate genes, common variants, rare variants and chromosome structure variations of depression.

[Key words] depression; genetics; research progress

抑郁症是一类以情绪低落为主要表现的常见精神障碍, 全球约 3.5 亿人罹患抑郁症; 从伤残调整生命年来看, 抑郁症在全球疾病总负担中所占比例高达 10.2%, 是当今社会重要的健康问题^[1]。但经过几十年的研究, 科学家们仍难以阐明抑郁症的分子机制, 因此抑郁症的治疗并未取得突破性的进展。其他复杂疾病如肿瘤的遗传学研究进展所带来的靶向治疗取得了瞩目的成就, 提示抑郁症的遗传学研究拥有巨大潜力, 有望为抑郁症的治疗提供新方向。相比于遗传度较高的自闭症、双相情感障碍以及精神分裂症, 抑郁症的遗传度为 31% ~ 42%^[2], 遗传学研究发现的变异位点数目也远不及上述精神障碍, 揭示抑郁症的遗传机制需要更大的样本量研究。近年来随着诸如精神障碍基因组学研究合作组织 (Psychiatric Genomics Consortium, PGC)、CONVERGE (China, Oxford, and Virginia Commonwealth University Experimental Research on

Genetic Epidemiology) 等组织的抑郁症临床队列样本数的增加, 抑郁症的遗传学研究将迎来新的曙光。本文就抑郁症的候选基因、遗传变异位点、染色体结构变异以及新技术、新方法等方面的研究作一综述。

1 遗传研究技术及分析方法

遗传学研究的进步离不开技术与分析方法的进步。最初的遗传学研究主要针对候选基因研究, 主要目的是探究某个或数个基因位点与某疾病之间的关系。但该方法仅适用于对该疾病的机制具有一定的理解基础时, 对该机制的进一步验证^[3]。而全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 则无此限制, 可在全基因组水平发现与疾病相关的常见变异位点且不依赖于先验知识。测序技术则可应用于罕见变异的研究。在经过基因芯片、

[基金项目] 国家自然科学基金 (81471358); 上海市科学技术委员会西医引导类项目 (14411969000); 上海市教育委员会高峰高原学科建设计划 (20152530); 上海市卫生与计划生育委员会科研项目 (201540029) (National Natural Science Foundation of China, 81471358; Western Medicine Guide Project of Shanghai Municipal Commission of Science and Technology; Shanghai Municipal Education Commission—Gaofeng Clinical Medicine Grant Support, 20152530; Foundation of Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning, 201540029)。

[作者简介] 余玲芳 (1994—), 女, 硕士生; 电子信箱: yulingfang1222@163.com。

[通信作者] 张 晨, 电子信箱: zhangchen645@gmail.com。



测序技术等发现与疾病相关的遗传变异位点及基因之后, 通常采用基因注释、通路分析等相关基因所涉及的细胞组分、分子功能、生物学过程进行探索分析, 以便于揭示疾病病理生理过程。随着遗传变异发现的不断增多, 许多学者逐渐尝试新的分析方法探索疾病的遗传模式。例如, Yu 等^[4]提出单核苷酸位点变异 (single nucleotide variants, SNV) 在 12 个不同基因组区的分布情况可能与抑郁症有关, 从变异位点分布角度对抑郁症的遗传机制作出新的阐述, 还利用汉明距离与聚类分析在全基因组测序基础上对抑郁症患者进行了亚型区分^[5]。在遗传学研究中引入计算机等领域的技术, 如机器学习等, 在某些层次如预测个体患病风险等方面具备独有的优势^[6]。此外, 随着一些大规模全基因组测序 (whole genome sequencing, WGS) 研究的不断涌现, Chen 等^[7]提出了一种能应用于复杂样本和大规模的 WGS 研究的分析方法——变异集混合模型关联测验 (variant-set mixed model association tests, SMMAT)。虽然 SMMAT 还未用于抑郁症的研究中, 但随着抑郁症 WGS 研究的增多, 类似的方法必将推动抑郁症遗传学的进展。

2 抑郁症的候选基因

候选基因主要依据疾病的病理生理学机制、药物作用机制等假说而确定。根据现有假说, 抑郁症的候选基因研究主要围绕神经递质系统、下丘脑—垂体—肾上腺轴 (hypothalamus-pituitary-adrenal axis, HPA 轴)、脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 等展开。随着对基因—环境交互作用的认识加深, 目前候选基因的研究常常与压力、创伤等生活事件相联系。有研究发现多巴胺受体基因、多巴胺 β 羟化酶 (dopamine β -hydroxylase, *DBH*) 基因、多巴胺转运蛋白 (dopamine transporter, *DAT*) 基因和 *BDNF* 基因表达水平的上调以及 5-羟色胺转运体 (5-hydroxy tryptamine transporter, *5-HTT*) 基因、单胺类氧化酶 A (monoamine oxidase A, *MAOA*) 基因、儿茶酚-O-甲基转移酶 (catechol-O-methyltransferase, *COMT*) 基因表达水平的下调与低抗压能力以及抑郁症有关^[8]。Bustamante 等^[9]发现涉及 HPA 轴的 FK506 结合蛋白 5 (FK506 binding protein 5, *FKBP5*) 基因表达水平与抑郁病史有关, 但与儿童时期虐待经历无关。另一项 meta 分析也未发现 *FKBP5* 基因、5-羟色胺转运体基因启动子区域 (5-HTT-linked polymorphic region, *5HTTLPR*) 基因、色氨酸羟化酶 2 基因 (tryptophan hydroxylase 2, *TPH2*) 基因、多巴胺 D2 受体基因

(dopamine D2 receptor, *DAD2*) 基因、*BDNF* 基因以及其他候选通路中的基因与抑郁症患者童年创伤之间的显著性关联, 提示基因—环境交互作用的研究应进一步扩大样本量且应更全面、广泛地评估患者的环境暴露因素^[10]。同样主要围绕 HPA 轴的 meta 分析发现, 促肾上腺皮质激素释放激素结合蛋白 (corticotropin releasing hormone binding protein, *CRHBP*) 基因、促肾上腺皮质激素释放激素受体 1 (corticotropin-releasing hormone receptor 1, *CRHR1*) 基因以及前阿黑皮素 (pro-opiomelanocortin, *POMC*) 基因位点能预测抗抑郁药的治疗效果^[11]。另一研究^[12]则进一步报道了 *CRHBP* 基因多态性 rs28365143 位点或许能在个体水平上预测抑郁症患者对抗抑郁药治疗的反应以及疗效最佳的抗抑郁药。

近年来, 免疫在抑郁症的发病机制中的作用得到了学者们的重视。例如 Zhang 等^[13]在汉族人群中发现白细胞介素 6 (interleukin 6, *IL-6*) 基因与抑郁症有关, 而 Labaka 等^[14]在雌性小鼠身上发现慢性压力下海马区 *IL10* 基因表达下降与单胺能神经递质活性以及焦虑、抑郁症状有关。测序研究^[15]也发现了免疫相关的变异位点与抑郁症的相关性。此外, 学者们对另一研究热点——微生物—肠—脑轴的研究也发现了免疫相关的基因参与其中。如 Burokas 等^[16]发现联合使用低聚果糖和半乳糖调节慢性压力下的鼠体内肠道微生物丛时, 可出现抗抑郁和抗焦虑效果, 且同时观察到了髓样细胞核分化抗原 (myeloid cell nuclear differentiation antigen, *MNDA*) 基因的表达下降、*BDNF* 基因在海马区的表达升高以及 γ -氨基丁酸 B₁ 受体 (γ -aminobutyric acid B₁ receptor, GABA_{B1} 受体) 基因和 GABA_{B2} 受体基因的表达升高。而随着 GWAS 以及基因测序技术等的應用, 新的候选基因将不断增加, 有利于对抑郁症生物学机制的进一步探索。

3 抑郁症的常见变异位点

常见单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 指在人群的染色体中单个核苷酸位点出现频率高于 5% 的变异。常见变异所占抑郁症的遗传度比例约为 1/4, 因此吸引了大批学者进行相关研究。相比于传统的候选基因研究, GWAS 无须依赖先验知识, 能在全基因组范围内分析病例组 and 对照组的常见 SNP, 找到与疾病相关的基因位点, 已成为研究复杂疾病变异位点的重要方法。在精神病学领域, 利用 GWAS 技术已经在寻找精神分裂症^[17]和双相障碍^[18]等疾病显著相关位点方面取得较大成就, 但抑郁症 GWAS 取得的成果却远落后于上述精神障碍。

Levinson 等^[19]认为样本量不足和较大的异质性或许是导致此现象的原因,而后续大样本以及降低异质性的相关研究成果也证实了这一猜想^[20-21]。

3.1 抑郁症大样本研究

Levinson 等^[19]指出,检测出有意义的抑郁症变异位点需要 75 000 ~ 100 000 的样本量,远远高于精神分裂症,其可能原因为抑郁症的患病率高于精神分裂症且抑郁症的遗传度更低。纵观对抑郁症的数项大型分析,当样本量分别达到 18 759^[22]、51 258^[23]、161 460^[24]、480 359^[20]时,研究分别发现了 0、1、2 和 44 个抑郁症相关常见变异位点。此外,不断有研究证明当样本量达到数十万时,可发现新的抑郁症易感位点^[25-26]。这些结果均表明大样本是抑郁症的遗传学研究的一个重要条件。对以上位点进一步分析发现抑郁症相关变异基因涉及肥胖、HPA 轴慢性过度活化、突触前分化、神经免疫、神经元钙离子通道、多巴胺能神经递质、谷氨酸能神经递质、突触前囊泡运输等方面,且部分与精神分裂症高度相关;分析还发现这些变异定位于大脑皮质,涉及的细胞为神经元而非少突胶质细胞或星形胶质细胞,且外显子序列改变无富集现象,提示涉及外显子序列变化的遗传变异对抑郁症的意义或许不大^[20]。通过对以上变异位点的进一步研究,关于 HPA 轴、单胺能神经递质系统、神经营养因子等的假说得到了进一步的验证,也为神经免疫等新理论提供了线索。此外,抑郁症的新型治疗方法也可围绕这些研究结果展开,向抑郁症的靶向治疗迈进,实现抑郁症的遗传学成果向临床的转化。

3.2 抑郁症的异质性及相关研究

抑郁症的异质性来源于许多方面。首先,抑郁症具有多基因遗传特性,参与抑郁症的基因位点数量庞大,不同抑郁个体的变异位点可以不同,甚至不存在重叠^[27]。其次,符合现有的抑郁症诊断标准的抑郁症患者的症状可存在较大差异。其他如性别、种族、起病时间、是否易复发、严重程度以及童年创伤经历、用药史等均为抑郁症的异质性来源。因此,研究常通过降低异质性而增加统计学效能。Howard 等^[21]将 322 580 例英国抑郁症患者按表型分为 3 个亚组,发现 17 个位点与 3 个亚型均有显著关联,表明兴奋性突触或许参与了抑郁症的病理生理过程。一项针对汉族女性重度抑郁症患者的研究^[28]不仅发现了与抑郁症相关的常见 SNP,且对其进行注释分析后提示这些位点多位于蛋白质编码区。另一项全基因组关联研究^[29]则发现 3p22.3 位点在英国的男性抑郁症患者和健康对照组之间的差异有统计学意义。

值得一提的是,上述多项研究均采用多基因遗传风险评分 (polygenic risk score, PRS) 进行分析。PRS 是根据多个基因位点的变异及其相应系数计算得到的分数,可预测个体患病风险,也可测量某一特性的共同遗传变异背景,比单纯进行 GWAS 更易检出有意义的位点,因此常被用于 GWAS 的进一步分析。例如,相关 PRS 研究^[30-31]发现抑郁症和酒精依赖具有共同的遗传基础。Wong 等^[32]发现抑郁症与心脏代谢性疾病具有共同的遗传背景,且对相关位点进行分析后发现其涉及的通路与炎症相关。另 2 项研究^[33-34]则发现成年起病和早年起病的抑郁症具有不同的遗传易感性,前者与精神分裂症、双相障碍、注意缺陷、多动障碍等具有更大的遗传相关性,暗示早年起病的抑郁症与神经发育关系更密切。抑郁症与其他疾病共同的遗传机制或许可以从基因所涉及的生物学过程角度解释,如抑郁症与心脏代谢性疾病共同遗传背景与炎症有关,提示炎症参与了抑郁症和心脏代谢疾病的发生和发展。抑郁症与其他疾病共同遗传机制的发现将有助于从遗传-生物学过程-表型这条线对抑郁症进行亚型分类,也有助于降低抑郁症的异质性。

4 抑郁症的罕见变异位点

GWAS、PRS 等的应用促使抑郁症的常见变异研究取得了一定的进展,但已发现的常见变异仍未能完全揭示抑郁症的遗传模式。因此,越来越多的学者将目光投向罕见变异研究。近年来,高通量测序技术的成熟以及成本的下降,使罕见变异研究更为便捷。利用高通量测序技术对涉及突触的 1 742 个基因测序并分析后, Pirooznia 等^[35]提出抑郁症的病因可能涉及了钙通道和树突调控。另外,有研究发现 *NKPD1* (NTPase KAP family P-loop domain containing 1) 基因上的非同义突变^[36]以及内皮脂肪酶 (lipase G, endothelial type, *LIPG*) 基因 rs77960347 位点的错义突变^[37]与抑郁症状有关,进一步分析预测了 *NKPD1* 基因可能涉及神经鞘磷脂的从头合成, *LIPG* 基因则可能涉及甾体、胆固醇的生物合成以及甲状腺激素的代谢。另一项研究^[15]对墨西哥和欧洲血统的美国抑郁症患者和健康对照进行全基因组测序,发现了涉及免疫反应、谷氨酸受体信号通路以及嗅觉器官对化学刺激的感知等 44 个常见和罕见变异位点,其中 *PHF21B* (PHD finger protein 21B) 基因介导个体对压力的反应,与抑郁症有关。该研究还提示,罕见变异在不同种族抑郁症患者所起的作用可能不同。另外,一项家系研究^[38]发现 *RCL1* (RNA terminal phosphate cyclase like 1) 基因上的一个罕见

错义突变 (rs115482041) 与抑郁症有关, 该基因可能与大脑皮质星形胶质细胞有关; 该研究为抑郁症的生物学机制提供了新线索以及新的候选基因。以上结果不仅有助于揭示抑郁症的遗传行为, 还为进一步理解抑郁症的病理过程提供证据。除了上述研究成果, 有学者在分析方法方面提出了新见解与尝试。例如, 有学者利用多维尺度 (multi-dimensional scaling, MDS) 图表明了低频和罕见 SNP 的变异在抑郁症的遗传方面起着重要作用^[39]。罕见变异作为对常见变异研究的补充, 其作用可能超乎科学家们的估计, 值得进一步研究和探索。

5 抑郁症的染色体结构变异

除常见、罕见变异位点能解释抑郁症的遗传度, 目前也有学者将短串联重复序列、拷贝数变异 (copy number variants, CNV) 等结构变异视作抑郁症遗传度来源之一。研究^[40]发现墨西哥裔美国抑郁症患者 23 条染色体的短串联重复序列显著少于正常对照; 尽管在欧洲血统的澳大利亚抑郁症患者中未发现相同结果, 但也提示了短串联重复序列在抑郁症中的作用, 日后的研究可考虑增大样本含量, 增加统计效能。Gillentine 等^[41]对候选基因烟碱型乙酰胆碱受体 $\alpha 7$ 亚基 (cholinergic receptor nicotinic $\alpha 7$ subunit, *CHRNA7*) 的 CNV 研究发现该基因在抑郁和焦虑患者中的拷贝数增加, 提示该基因所调控的神经元烟碱型乙酰胆碱受体或许可作为治疗抑郁症的靶点。此外, 有研究^[42]利用 WGS 发现 CNV 缺失变异与抑郁症有关, 还有研究^[43]发现抑郁和焦虑的女性儿童与 CNV 有关, 提示抑郁症的机制在不同性别可能存在差异。以上表明进一步探索染色体结构变异将有助于抑郁症遗传学研究进展。

6 问题与展望

抑郁症是常见的精神疾病之一, 不仅影响患者的正常工作、生活, 且抑郁症患者具有极高的自杀风险^[44-45], 给个人、家庭和社会都带来了巨大负担。抑郁症的遗传学研究有望为抑郁症的治疗带来新契机, 但目前相关研究还存在不足之处。第一, 样本量的限制。有学者指出当样本量超过 10 万时, 达到 GWAS 意义的位点便能随样本量的增加而增加^[46]。目前, 最大样本量的抑郁症研究得到的抑郁症相关位点为 44 个, 不到精神分裂症的 1/2, 充分挖掘抑郁症相关遗传位点仍需进一步扩大样本量, 而实现这一目标需要多中心研究的支持。第二, 目前大多数研究未解决抑郁症的异质性问题。具有不同特征的抑郁症或不同抑郁症人群或许具有不同的遗传结构, 降低异质性将有助于更好地揭示抑郁症的遗传特征。例如 CONVERGE 组织纳入的抑郁症患者异质性较低, 即主要为中国女性重度抑郁症患者, 有助于发现抑郁症的遗传机制。第三, 罕见变异的研究受到技术的限制。罕见变异研究很大程度上依赖于技术的进步, 如测序技术等; 但是 WGS 的价格仍较昂贵, 是限制罕见变异研究样本量的因素之一。因此, 探寻新的低成本测序方法也将有助于抑郁症的遗传学研究。此外, GWAS、测序技术在遗传学领域的应用使得遗传数据大幅增加, 而机器学习如深度学习, 可有效处理来自不同方法得到的海量数据, 寻找出在疾病的发生、发展中有意义的基因及通路^[6]。现有抑郁症的遗传学研究中应用深度学习等技术的并不多, 因此, 将深度学习等应用于抑郁症的遗传学研究也不失为未来的研究方向之一。综上, 抑郁症的遗传学研究受到的挑战仍摆在眼前, 但是各大中心的临床队列在不断积累扩大, 多学科交叉仍在不断深入, 抑郁症的遗传学研究仍有巨大潜力, 有望为进一步理解抑郁症的分子机制、寻求新的治疗方法提供线索。

参·考·文·献

- [1] Smith K. Mental health: a world of depression[J]. Nature, 2014, 515(7526): 181.
- [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] Kwon JM, Goate AM. The candidate gene approach[J]. Alcohol Res Health, 2000, 24(3): 164-168.
- [4] Yu C, Baune BT, Licinio J, et al. Whole-genome single nucleotide variant distribution on genomic regions and its relationship to major depression[J]. Psychiatry Res, 2017, 252: 75-79.
- [5] Yu C, Arcos-Burgos M, Licinio J, et al. A latent genetic subtype of major depression identified by whole-exome genotyping data in a Mexican-American cohort[J]. Transl Psychiatry, 2017, 7(5): e1134.
- [6] Navarro C. How to train your genome[J]. Cell, 2019, 177(1): 3-4.
- [7] Chen H, Huffman JE, Brody JA, et al. Efficient variant set mixed model association tests for continuous and binary traits in large-scale whole-genome sequencing studies[J]. Am J Hum Genet, 2019, 104(2): 260-274.
- [8] Azadmarzabadi E, Haghighatfard A, Mohammadi A. Low resilience to stress is associated with candidate gene expression alterations in the dopaminergic signalling pathway[J]. Psychogeriatrics, 2018, 18(3): 190-201.
- [9] Bustamante AC, Aiello AE, Guffanti G, et al. *FKBP5* DNA methylation does not mediate the association between childhood maltreatment and depression symptom severity in the Detroit Neighborhood Health Study[J]. J Psychiatr Res, 2018, 96: 39-48.
- [10] van der Auwera S, Peyrot WJ, Milaneschi Y, et al. Genome-wide gene-environment interaction in depression: a systematic evaluation of candidate genes[J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2018, 177(1): 40-49.
- [11] Fischer S, Gardini ES, Haas F, et al. Polymorphisms in genes related to the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and antidepressant response: systematic



- review[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 96: 182-196.
- [12] O'Connell CP, Goldstein-Piekarski AN, Nemeroff CB, et al. Antidepressant outcomes predicted by genetic variation in corticotropin-releasing hormone binding protein[J]. *Am J Psychiatry*, 2018, 175(3): 251-261.
- [13] Zhang C, Wu Z, Zhao G, et al. Identification of *IL6* as a susceptibility gene for major depressive disorder[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 31264.
- [14] Labaka A, Gomez-Lazaro E, Vegas O, et al. Reduced hippocampal IL-10 expression, altered monoaminergic activity and anxiety and depressive-like behavior in female mice subjected to chronic social instability stress[J]. *Behav Brain Res*, 2017, 335: 8-18.
- [15] Wong ML, Arcos-Burgos M, Liu S, et al. The *PHF21B* gene is associated with major depression and modulates the stress response[J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(7): 1015-1025.
- [16] Burokas A, Arbolea S, Moloney RD, et al. Targeting the microbiota-gut-brain axis: prebiotics have anxiolytic and antidepressant-like effects and reverse the impact of chronic stress in mice[J]. *Biol Psychiatry*, 2017, 82(7): 472-487.
- [17] Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci[J]. *Nature*, 2014, 511(7510): 421-427.
- [18] Ikeda M, Saito T, Kondo K, et al. Genome-wide association studies of bipolar disorder: a systematic review of recent findings and their clinical implications[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2018, 72(2): 52-63.
- [19] Levinson DF, Mostafavi S, Milanese Y, et al. Genetic studies of major depressive disorder: why are there no genome-wide association study findings and what can we do about it?[J]. *Biol Psychiatry*, 2014, 76(7): 510-512.
- [20] Wray NR, Ripke S, Mattheisen M, et al. Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression[J]. *Nat Genet*, 2018, 50(5): 668-681.
- [21] Howard DM, Adams MJ, Shirali M, et al. Genome-wide association study of depression phenotypes in UK Biobank identifies variants in excitatory synaptic pathways[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1470.
- [22] Ripke S, Wray NR, Lewis CM, et al. A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder[J]. *Mol Psychiatry*, 2013, 18(4): 497-511.
- [23] Hek K, Demirkan A, Lahti J, et al. A genome-wide association study of depressive symptoms[J]. *Biol Psychiatry*, 2013, 73(7): 667-678.
- [24] Okbay A, Baselmans BM, De Neve JE, et al. Genetic variants associated with subjective well-being, depressive symptoms, and neuroticism identified through genome-wide analyses[J]. *Nat Genet*, 2016, 48(6): 624-633.
- [25] Li X, Luo Z, Gu C, et al. Common variants on 6q16.2, 12q24.31 and 16p13.3 are associated with major depressive disorder[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43(10): 2146-2153.
- [26] Xiao X, Zheng F, Chang H, et al. The gene encoding protocadherin 9 (*PCDH9*), a novel risk factor for major depressive disorder[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43(5): 1128-1137.
- [27] Ostergaard SD, Jensen SO, Bech P. The heterogeneity of the depressive syndrome: when numbers get serious[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2011, 124(6): 495-496.
- [28] Peterson RE, Cai N, Bigdeli TB, et al. The genetic architecture of major depressive disorder in Han Chinese women[J]. *JAMA Psychiatry*, 2017, 74(2): 162-168.
- [29] Hall LS, Adams MJ, Arnau-Soler A, et al. Genome-wide meta-analyses of stratified depression in Generation Scotland and UK Biobank[J]. *Transl Psychiatry*, 2018, 8(1): 9.
- [30] Andersen AM, Pietrzak RH, Kranzler HR, et al. Polygenic scores for major depressive disorder and risk of alcohol dependence[J]. *JAMA Psychiatry*, 2017, 74(11): 1153-1160.
- [31] Foo JC, Streit F, Treutlein J, et al. Shared genetic etiology between alcohol dependence and major depressive disorder[J]. *Psychiatr Genet*, 2018, 28(4): 66-70.
- [32] Wong BC, Chau CK, Ao FK, et al. Differential associations of depression-related phenotypes with cardiometabolic risks: polygenic analyses and exploring shared genetic variants and pathways[J]. *Depress Anxiety*, 2018, 36(4): 330-344.
- [33] Power RA, Tansey KE, Buttenschon HN, et al. Genome-wide association for major depression through age at onset stratification: Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium[J]. *Biol Psychiatry*, 2017, 81(4): 325-335.
- [34] Rice F, Riglin L, Thapar AK, et al. Characterizing developmental trajectories and the role of neuropsychiatric genetic risk variants in early-onset depression[J]. *JAMA Psychiatry*, 2019, 76(3): 306-313.
- [35] Pirooznia M, Wang T, Avramopoulos D, et al. High-throughput sequencing of the synaptome in major depressive disorder[J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(5): 650-655.
- [36] Amin N, Belonogova NM, Jovanova O, et al. Nonsynonymous variation in *NKPD1* increases depressive symptoms in European populations[J]. *Biol Psychiatry*, 2017, 81(8): 702-707.
- [37] Amin N, Jovanova O, Adams HH, et al. Exome-sequencing in a large population-based study reveals a rare Asn396Ser variant in the *LIPG* gene associated with depressive symptoms[J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(4): 537-543.
- [38] Amin N, de Vrij FMS, Baghdadi M, et al. A rare missense variant in *RCL1* segregates with depression in extended families[J]. *Mol Psychiatry*, 2018, 23(5): 1120-1126.
- [39] Yu C, Arcos-Burgos M, Baune BT, et al. Low-frequency and rare variants may contribute to elucidate the genetics of major depressive disorder[J]. *Transl Psychiatry*, 2018, 8(1): 70.
- [40] Yu C, Baune BT, Wong ML, et al. Investigation of short tandem repeats in major depression using whole-genome sequencing data[J]. *J Affect Disord*, 2018, 232: 305-309.
- [41] Gillentine MA, Lozoya R, Yin J, et al. *CHRNA7* copy number gains are enriched in adolescents with major depressive and anxiety disorders[J]. *J Affect Disord*, 2018, 239: 247-252.
- [42] Yu C, Baune BT, Wong ML, et al. Investigation of copy number variation in subjects with major depression based on whole-genome sequencing data[J]. *J Affect Disord*, 2017, 220: 38-42.
- [43] Martin J, Tammimies K, Karlsson R, et al. Copy number variation and neuropsychiatric problems in females and males in the general population[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2019, 180(6): 341-350.
- [44] Fang X, Zhang C, Wu Z, et al. Prevalence, risk factors and clinical characteristics of suicidal ideation in Chinese patients with depression[J]. *J Affect Disord*, 2018, 235: 135-141.
- [45] Chesney E, Goodwin GM, Fazel S. Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review[J]. *World Psychiatry*, 2014, 13(2): 153-160.
- [46] Nishino J, Ochi H, Kochi Y, et al. Sample size for successful genome-wide association study of major depressive disorder[J]. *Front Genet*, 2018, 9: 227.

[收稿日期] 2019-01-22

[本文编辑] 吴 洋