

青少年抑郁障碍与基因多态性的研究进展

姚珂珂 董强利 综述 叶兰仙 审校

(兰州大学第二医院心理卫生科, 甘肃兰州 730030)

[摘要] 生物遗传学在青少年抑郁障碍发病过程中发挥重要作用, 基因多态性研究更新了对青少年抑郁障碍的理解。然而, 在基因-环境相互作用及青少年发育年龄因素的影响下, 基因多态性对青少年抑郁障碍的影响错综复杂。研究并阐明抑郁相关基因多态性与青少年抑郁障碍的关系有助于抑郁障碍发病机制的研究, 为青少年时期抑郁障碍的预防和治疗提供新的线索。该文围绕青少年抑郁障碍的相关基因多态性进行了综述。

[中国当代儿科杂志, 2023, 25 (3): 328-332]

[关键词] 抑郁障碍; 基因多态性; 青少年

Recent research on the association between depressive disorder and gene polymorphisms in adolescents

YAO Ke-Ke, DONG Qiang-Li, YE Lan-Xian. Department of Psychiatry, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China (Ye L-X, Email: ery_yelxery@lzu.edu.cn)

Abstract: Biogenetics plays an important role in the pathogenesis of depressive disorder in adolescents. Various genetic polymorphism studies have updated the understanding of adolescent depressive disorder. However, due to the influence of gene-environment interaction and age of puberty, the influence of gene polymorphisms on adolescent depressive disorder is complicated to clarify. Investigating and clarifying the relationship between gene polymorphisms and adolescent depressive disorder will promote the research on the pathogenesis of this disorder and provide a reference for the prevention and treatment of this disorder. This article reviews the genetic polymorphisms related to adolescent depressive disorder.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(3): 328-332]

Key words: Depressive disorder; Gene polymorphism; Adolescent

抑郁障碍 (depressive disorder) 是一种常见的心理疾病, 主要以情绪或心境低落 (情绪低落、兴趣减退、快感缺失) 为核心表现, 并发焦虑、思维迟缓、自杀未遂等心理症状群及睡眠障碍、厌食等明显躯体特征。在中国, 抑郁障碍已经成为疾病所致伤残引起的健康寿命损失年中的第二大原因^[1]。根据 2020 年全球疾病负担的研究报告显示, 抑郁障碍是 1990—2019 年伤残调整生命年绝对数量增加的原因之一, 在 10~24 岁青少年组伤残调整生命年绝对数量增加原因中位列第四^[2]。

青少年时期, 由于繁重的学业压力、不良的亲子家庭关系等原因, 使得抑郁发生率急剧增高。

与成人抑郁障碍不同, 青少年抑郁障碍具有缓慢性和隐蔽性, 不仅会引起学业不良和社会功能损害, 还会引发吸烟和饮酒等物质依赖行为, 甚至会引发自杀行为^[3]。目前抑郁障碍已经成为严重影响青少年身心健康的公共卫生问题之一^[4]。此外, 越来越多的研究发现抑郁障碍是社会、心理及生物因素相互作用的结果, 是一种复杂的精神疾病。异常的基因表达或基因单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 与抑郁障碍的发生发展密切相关, 提示抑郁障碍有着复杂的遗传学机制^[5]。本文围绕近几年来与青少年抑郁障碍相关基因多态性的研究综述如下。

[收稿日期] 2022-08-29; [接受日期] 2022-12-15

[基金项目] 甘肃省自然科学基金 (21JR1RA125)。

[作者简介] 姚珂珂, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 叶兰仙, 女, 教授。Email: ery_yelxery@lzu.edu.cn。

1 5-HTTLPR 基因多态性

5-羟色胺 (hydroxytryptamine, 5-HT) 系统是目前研究较为广泛的系统之一。人类大脑中 5-HT 下调在情感性精神障碍发病中起着重要作用, 而与成人抑郁障碍相比, 行为及社会情感问题在青少年抑郁障碍中表现更为突出^[6], 所以 5-HT 系统功能异常是青少年抑郁障碍发病的关键因素。

脑内突触间隙中 5-HT 的水平主要受 5-羟色胺转运体 (5-hydroxytryptamine transporter, 5-HTT) 的调节。5-HTT 分布在突触前膜, 经再摄取的方式将突触间隙中的 5-HT 回收到突触前神经末梢内, 从而降低突触间隙中 5-HT 的水平。5-HTT 可以在数量和受体作用时间上控制 5-HT, 实现对神经元信息传递的精细调控^[6-7]。编码 5-HTT 的基因位于染色体 17q11.1-q12, 存在多个基因多态性^[7], 而最常见的变异位于 5-HTT 基因启动子区的 5-HTT 基因连锁多态性区域 (5-HTT gene-linked polymorphic region, 5-HTTLPR)。5-HTTLPR 基因多态性中存在的可变数目串联重复序列 (5-HTTLPR-VNTR) 位于染色体 17q11.2, 是双等位基因。如果在 5-HTTLPR 基因的 5'侧启动子区域缺失或插入 44 个碱基对串联重复序列元件, 就会产生一个短 (S) 或长 (L) 等位基因, 其中 S 等位基因是活性较低的变体, 它的存在降低了 5-HTT 启动子基因的转录效率, 使 5-HTT 的生成减少, 导致 5-HT 的再摄取减少, 突触间隙中的 5-HT 水平较高^[8]。大多数研究发现, S 等位基因是抑郁的易感基因^[7-8]。5-HTTLPR 基因多态性主要由 S/S、S/L 和 L/L 3 种基因型构成^[9], L/L 基因型个体的 5-HTT 的表达水平是 L/S 和 S/S 基因型个体表达水平的两倍^[10], 在 5-HTTLPR-VNTR 的单核苷酸多态性 rs25531 变异中, 杂合子 L/S 基因型是最常见的^[11], 而 L/S、S/S 基因型的携带者更容易发生重度抑郁症^[12]。

近几年在 5-HTTLPR 基因多态性与青少年抑郁障碍间进行了广泛的研究。Xia 等^[5] 经过筛选确定 26 项有关 5-HTTLPR 基因多态性的研究进行分析, 其中 24 项研究显示 5-HTTLPR 基因多态性与青少年抑郁障碍之间呈正相关。在一项针对墨西哥青少年的研究中, 研究者发现 5-HTTLPR 多态性中的 S 等位基因和 S/S 基因型与青少年抑郁症和自杀未遂史有关^[13]。Ran 等^[14] 对中国青少年进行 5-HTTLPR 基因测序及生物学分析, 结果表明 5-HTTLPR 基因的罕见变异可能导致青少年患有自杀

意念的重度抑郁障碍风险增加。然而有一些研究与以上结论相反: 左文博等^[6] 研究发现, 在中国汉族人群中, 5-HTTLPR 基因多态性与青少年重度抑郁障碍无直接关联; Norkeviciene 等^[15] 通过基因富集分析指出重度抑郁障碍与 5-HTTLPR 多态性关系的多个研究结果相互矛盾, 一些研究显示两者呈正相关, 而另一些研究并没有证实其相关性。

鉴于以上研究差异, 考虑基因-环境相互作用在两者间的作用。Rocha 等^[16] 通过随访 3 558 位青少年, 表明儿童虐待与 5-HTTLPR 基因多态性在青少年抑郁症发展中相互影响, 且 5-HTTLPR 可以减轻儿童虐待与青少年抑郁症之间的联系。压力与 5-HTTLPR 等位基因变异相关的抑郁症研究有所争议: 一项 Meta 分析结果支持 5-HTTLPR 能够调节抑郁症与压力间的作用^[17]; 另一项 Meta 分析结果表明 5-HTTLPR 基因型与压力间没有强烈的关系导致抑郁症的发展, 5-HTTLPR 与压力、抑郁的相互作用只能在应激个体中观察到^[12]。有研究表明 5-HTTLPR 可以增强青少年环境应激的影响, 使抑郁症发作^[18]。睡眠障碍是抑郁症的主要危险因素之一, 与抑郁障碍之间存在密切的基因遗传关联。van Dalsen 等^[19] 研究显示睡眠障碍可能在 5-HTTLPR 与抑郁的相互影响中发挥重要作用。

总之, S 等位基因或 S/S 基因型在 5-HTTLPR 与青少年抑郁间起关键作用, 5-HTTLPR 基因多态性可以影响青少年抑郁障碍的患病风险, 但在不同基因-环境因素下存在差异。

2 BDNF 基因多态性

脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 是早期神经元发育和存活的重要调节因子。BDNF 在神经发育、突触形成和突触的可塑性过程中起重要作用^[7], 并参与大脑压力系统和大脑奖赏激励系统的工作^[20-21], 与情绪和认知功能有关。血清中 BDNF 减少是抑郁障碍的生物标志物之一^[22]。BDNF 基因位于人类染色体 11q14, 含有 11 个外显子和 9 个启动子^[23]。Val66Met (rs6265) 是 BDNF 基因典型的 SNPs, 是核苷酸编码区第 196 个位点发生了由 G 到 A 的突变, 导致密码子 66 位处发生缬氨酸 (val) 到蛋氨酸 (met) 的氨基酸取代^[7, 24]。Val66Met 多态性已被证明会损害 BDNF 的分泌, 从而减少海马体积并损害记忆^[4]。

越来越多的证据支持 Met 等位基因、Val/Met 或 Met/Met 基因型在成人抑郁障碍中常见，Met 等位基因与抑郁障碍的患病风险增加有关^[25]。近几年很多团队开展了在青少年群体中 *BDNF* 基因多态性与抑郁障碍关系的研究，结果显示：Met 等位基因与抑郁症相关的杏仁核-皮质连接关系更显著，与青春期女性抑郁障碍增加有关^[26]；Jiang 等^[27] 研究发现在患有品行障碍的青少年中，Met 等位基因携带者比 Val 等位基因携带者表现出更多的皮质功能缺损，携带 Met 等位基因的青少年反社会行为显著升高；Hilt 等^[28] 研究显示，Val 等位基因会影响青春期早期抑郁障碍的发展，Val/Val 及 Val/Met 基因型在青春期女性抑郁障碍患者中常见。

也有研究不支持 *BDNF* 多态性与抑郁障碍相关：Terracciano 等^[22] 通过 Meta 分析及全基因组关联分析发现 *BDNF* Val66Met 变异与血清 *BDNF* 无关；Kishi 等^[29] 研究并未发现 Val66Met 多态性可以导致重度抑郁障碍的合理证据；Zhang 等^[23] 采用靶向测序检测了 259 名中国青少年的 *BDNF* 基因变异，结果显示 Val66Met 与中国汉族青少年的重度抑郁障碍没有显著关联。

以上差异的形成可能与基因-环境相互作用相关，基因多态性及环境因素在青少年抑郁障碍的发展过程中起重要作用：Wang 等^[21] 研究了 *5-HTTLPR* 及 *BDNF* Val66Met 多态性的基因累积效应同父母不同养育方式对青少年抑郁障碍的影响，结果表明累积的基因多态性增加了积极养育环境下青少年抑郁障碍的易感性。Val66Met 多态性在生活压力和抑郁障碍的发生中起调节作用，在预测青少年抑郁障碍时，Val66Met 多态性同环境压力相互作用^[30]。同时，*BDNF* Val66Met 多态性会影响一个人对环境压力源的易感性，例如压力事件、童年逆境和创伤^[27, 31]。

尽管有研究证实了基因-环境相互作用对抑郁障碍的影响，但是针对青少年这个群体的研究并不广泛。青少年不同时期抑郁症状的影响因素可能是不同的，而 *BDNF* 可能在神经发育的不同阶段发挥不同作用，所以对于 *BDNF* Val66Met 基因多态性与青少年抑郁障碍的具体机制有待进一步研究。

3 COMT 基因多态性

儿茶酚胺氧位甲基转移酶 (catechol-O-methyltransferase, COMT) 是多巴胺的一种降解

酶，在前额叶皮层 (prefrontal cortex, PFC) 的多巴胺、去甲肾上腺素和肾上腺素的代谢中起关键作用。当 PFC 多巴胺能神经元中的多巴胺代谢失调时，会导致认知功能障碍、缺乏动力和兴趣丧失。因此 COMT 是认知、情感的调节剂，COMT 基因是抑郁障碍的候选基因之一^[32]。人类 COMT 基因位于染色体 22q11.21 上，COMT 基因多态性会发生 158 位的 Val 被 Met 取代，而 Val 等位基因比 Met 等位基因的酶活性增加 3~4 倍，所以该位点突变会使该酶的活性降低，多巴胺的降解下降^[33]。

COMT Val158Met 基因多态性可调节环境与情绪、认知之间的关联。已有研究表明 COMT 基因是在环境反应中的多巴胺功能调节剂。环境因素对 Val158Met 基因多态性和青少年抑郁障碍之间的联系有显著影响：Hygen 等^[34] 研究证明 COMT 基因型与严重的生活事件相互作用，经历严重生活事件的 4~5 岁 Val/Val 基因型儿童更容易表现出攻击行为，而没有经历严重生活事件的 Val/Val 携带者比 Met 携带者表现出更低的攻击性评分，这表明了基因-环境相互作用对精神病相关行为的重要性。Abraham 等^[35] 研究表明，至少有 1 个 Met 等位基因基因型的青少年更容易受到早期生活逆境的影响，并表现出多动症状和冲动症状。Cao 等^[36] 研究显示，Val/Val 纯合子基因型的青少年可能比 Met 等位基因携带者更受益于父母积极反应性和自主性支持的育儿实践，减少抑郁障碍的发生。

青少年的基础多巴胺水平具有随发育变化的特点^[34]，Val158Met 多态性的影响也随青少年发育而改变^[37]。因此，COMT Val158Met 在青少年抑郁障碍中的作用除了环境因素外，发育年龄也可能是两者之间的重要因素。Kant 等^[37] 研究结果显示，13 岁以下组的 Met 纯合子基因型携带者和 13 岁以上组的 Val 基因型携带者更有可能表现出精神病性特征。也有研究显示，在 7~10 岁儿童中，Met 等位基因携带者发生抑郁障碍破坏性行为的增加，但在 7 岁之前的儿童中则与之结果不同^[38]。

4 其他基因多态性

催产素受体 (oxytocin receptor, OXTR) SNPs、多功能表皮生长因子 9 (multiple epidermal growth factor-like domains 9, MEGF9)、*DRD2* 基因 Taq1A 多态性等与青少年抑郁障碍发病也可能密切相关。OXTR 在杏仁核、海马、下丘脑、纹状体广泛分

布, 其自身活性及分布密度可能会影响个体的社会行为。Kohlhoff 等^[39] 研究结果显示, *OXTR* SNPs 与青少年的抑郁、焦虑之间不存在直接联系, 而 *OXTR* SNP (rs53576) 的突变会增加青少年患抑郁症和破坏性行为障碍的风险, 并与社会心理风险、环境逆境等因素之间相互作用影响抑郁障碍的发生发展。*MEGF9* 是一种跨膜蛋白, 含有几种表皮生长因子样重复序列, 在神经系统的发育、维持和损伤反应中起作用。最近研究表明 *MEGF9* 是一种与青少年相关的新型候选关键基因, *MEGF9* 有可能成为青少年抑郁症的特异性生物学标志物^[38]。*Taq1A* 多态性是 *DRD2* 基因最常研究的多态性位点, 在抑郁障碍中起重要作用^[40]。曹衍森等^[41] 研究表明, *DRD2* 基因 *Taq1A* 多态性与环境因素交互作用于青少年抑郁障碍, 且身体侵害和关系侵害可以预测携带 A2A2 基因型男生的抑郁水平。

5 总结与展望

遗传因素是青少年抑郁障碍发病机制中重要的组成部分, 基因表达及基因多态性的研究更新了抑郁障碍相关学说的进展。综上所述, *5-HTTLPR*、*BDNF* Val66Met 和 *COMT* Val158Met 等基因多态性与青少年抑郁障碍密切相关。因特定的环境因素(如儿童期虐待、压力创伤及生活逆境)与遗传因素共同参与青少年抑郁障碍的发生发展, 多种抑郁障碍相关基因在青少年发育过程中产生协同或者拮抗作用, 导致最终效应有所不同, 且基因多态性在青少年不同的发育年龄、性别及地区有所差别, 所以未来研究还需进一步阐明抑郁相关基因多态性与抑郁障碍发病的内在联系, 为青少年抑郁障碍的预防与治疗提供新的思路。

[参 考 文 献]

- [1] Lu J, Xu X, Huang Y, et al. Prevalence of depressive disorders and treatment in China: a cross-sectional epidemiological study[J]. *Lancet Psychiatry*, 2021, 8(11): 981-990. PMID: 34559991. DOI: 10.1016/S2215-0366(21)00251-0.
- [2] GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019[J]. *Lancet*, 2020, 396(10258): 1204-1222. PMID: 33069326. PMID: PMC7567026. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
- [3] 徐伏莲, 黄奕祥. 青少年抑郁症状研究进展[J]. *中国学校卫生*, 2013, 34(2): 255-256. DOI: 10.16835/j.cnki.1000-9817.2013.02.051.
- [4] 杨春, 张瑞. 抑郁障碍青少年自伤行为影响因素分析[J]. *中国学校卫生*, 2021, 42(6): 879-882. DOI: 10.16835/j.cnki.1000-9817.2021.06.019.
- [5] Xia L, Yao S. The involvement of genes in adolescent depression: a systematic review[J]. *Front Behav Neurosci*, 2015, 9: 329. PMID: 26733829. PMID: PMC4685064. DOI: 10.3389/fnbeh.2015.00329.
- [6] 左文博, 李淑英, 吕培培, 等. *5-HTTLPR* 基因多态性与首发青少年重性抑郁障碍临床特征及认知功能的相关性[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2016, 25(12): 1081-1086. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2016.12.005.
- [7] 田相娟. *5-HTTLPR* 基因、*BDNF* 基因与母亲教养行为对青少年早期抑郁的影响[D]. 济南: 山东师范大学, 2017.
- [8] Palma-Gudiel H, Fañanás L. An integrative review of methylation at the serotonin transporter gene and its dialogue with environmental risk factors, psychopathology and *5-HTTLPR*[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2017, 72: 190-209. PMID: 27880876. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.11.011.
- [9] 闵文蛟, 周波, 马敏, 等. 5-羟色胺转运蛋白基因多态性与抑郁症临床表型的关联性[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2016, 25(9): 797-802. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2016.09.006.
- [10] 于跃, 刘祥, 杨振兴, 等. 5-羟色胺转运体基因多态性与青少年暴力犯罪行为的相关性研究[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2012, 29(4): 468-473. PMID: 22875509. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2012.04.020.
- [11] Fratelli C, Siqueira J, Silva C, et al. *5HTTLPR* genetic variant and major depressive disorder: a review[J]. *Genes (Basel)*, 2020, 11(11): 1260. PMID: 33114535. PMID: PMC7692865. DOI: 10.3390/genes11111260.
- [12] Culverhouse RC, Saccone NL, Horton AC, et al. Collaborative meta-analysis finds no evidence of a strong interaction between stress and *5-HTTLPR* genotype contributing to the development of depression[J]. *Mol Psychiatry*, 2018, 23(1): 133-142. PMID: 28373689. PMID: PMC5628077. DOI: 10.1038/mp.2017.44.
- [13] Sarmiento-Hernández EI, Ulloa-Flores RE, Camarena-Medellín B, et al. Association between *5-HTTLPR* polymorphism, suicide attempt and comorbidity in Mexican adolescents with major depressive disorder[J]. *Actas Esp Psiquiatr*, 2019, 47(1): 1-6. PMID: 30724325.
- [14] Ran L, Ai M, Wang W, et al. Rare variants in *SLC6A4* cause susceptibility to major depressive disorder with suicidal ideation in Han Chinese adolescents and young adults[J]. *Gene*, 2020, 726: 144147. PMID: 31629822. DOI: 10.1016/j.gene.2019.144147.
- [15] Norkeviciene A, Goctiene R, Sestokaite A, et al. A systematic review of candidate genes for major depression[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 58(2): 285. PMID: 35208605. PMID: PMC8875554. DOI: 10.3390/medicina58020285.
- [16] Rocha TB, Hutz MH, Salatino-Oliveira A, et al. Gene-environment interaction in youth depression: replication of the *5-HTTLPR* moderation in a diverse setting[J]. *Am J Psychiatry*, 2015, 172(10): 978-985. PMID: 26315979. DOI: 10.1176/appi.ajp.2015.14070896.
- [17] Bleys D, Luyten P, Soenens B, et al. Gene-environment interactions between stress and *5-HTTLPR* in depression: a meta-analytic update[J]. *J Affect Disord*, 2018, 226: 339-345. PMID: 29031184. DOI: 10.1016/j.jad.2017.09.050.
- [18] Zwolińska W, Dmitrzak-Węglarz M, Słopiń A. Biomarkers in

- child and adolescent depression[J]. *Child Psychiatry Hum Dev*, 2023, 54(1): 266-281. PMID: 34590201. DOI: 10.1007/s10578-021-01246-y.
- [19] van Dalen JH, Markus CR. The involvement of sleep in the relationship between the serotonin transporter gene-linked polymorphic region (*5-HTTLPR*) and depression: a systematic review[J]. *J Affect Disord*, 2019, 256: 205-212. PMID: 31181376. DOI: 10.1016/j.jad.2019.05.047.
- [20] Carniel BP, da Rocha NS. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and inflammatory markers: perspectives for the management of depression[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2021, 108: 110151. PMID: 33096156. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.110151.
- [21] Wang M, Tian X, Zhang W. Interactions between the combined genotypes of *5-HTTLPR* and *BDNF* Val66Met polymorphisms and parenting on adolescent depressive symptoms: a three-year longitudinal study[J]. *J Affect Disord*, 2020, 265: 104-111. PMID: 32090731. DOI: 10.1016/j.jad.2020.01.064.
- [22] Terracciano A, Piras MG, Lobina M, et al. Genetics of serum *BDNF*: meta-analysis of the Val66Met and genome-wide association study[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2013, 14(8): 583-589. PMID: 22047184. PMID: PMC3288597. DOI: 10.3109/15622975.2011.616533.
- [23] Zhang C, Ran L, Ai M, et al. Targeted sequencing of the *BDNF* gene in young Chinese Han people with major depressive disorder[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2020, 8(10): e1484. PMID: 32869548. PMID: PMC7549566. DOI: 10.1002/mgg3.1484.
- [24] Egan MF, Kojima M, Callicott JH, et al. The *BDNF* val66Met polymorphism affects activity-dependent secretion of *BDNF* and human memory and hippocampal function[J]. *Cell*, 2003, 112(2): 257-269. PMID: 12553913. DOI: 10.1016/s0092-8674(03)00035-7.
- [25] Youssef MM, Underwood MD, Huang YY, et al. Association of *BDNF* val66Met polymorphism and brain *BDNF* levels with major depression and suicide[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2018, 21(6): 528-538. PMID: 29432620. PMID: PMC6007393. DOI: 10.1093/ijnp/ppy008.
- [26] Wheeler AL, Felsky D, Viviano JD, et al. *BDNF*-dependent effects on amygdala-cortical circuitry and depression risk in children and youth[J]. *Cereb Cortex*, 2018, 28(5): 1760-1770. PMID: 28387866. PMID: PMC5907350. DOI: 10.1093/cercor/bhx086.
- [27] Jiang Y, Ming Q, Gao Y, et al. Effects of *BDNF* Val66Met polymorphisms on brain structures and behaviors in adolescents with conduct disorder[J]. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2020, 29(4): 479-488. PMID: 31264106. DOI: 10.1007/s00787-019-01363-z.
- [28] Hilt LM, Sander LC, Nolen-Hoeksema S, et al. The *BDNF* Val66Met polymorphism predicts rumination and depression differently in young adolescent girls and their mothers[J]. *Neurosci Lett*, 2007, 429(1): 12-16. PMID: 17959306. DOI: 10.1016/j.neulet.2007.09.053.
- [29] Kishi T, Yoshimura R, Ikuta T, et al. Brain-derived neurotrophic factor and major depressive disorder: evidence from meta-analyses[J]. *Front Psychiatry*, 2017, 8: 308. PMID: 29387021. PMID: PMC5776079. DOI: 10.3389/fpsy.2017.00308.
- [30] Koss KJ, Cummings EM, Davies PT, et al. Harsh parenting and serotonin transporter and *BDNF* Val66Met polymorphisms as predictors of adolescent depressive symptoms[J]. *J Clin Child Adolesc Psychol*, 2018, 47(sup1): S205-S218. PMID: 27736236. PMID: PMC5391309. DOI: 10.1080/15374416.2016.1220311.
- [31] Zhao M, Chen L, Yang J, et al. *BDNF* Val66Met polymorphism, life stress and depression: a meta-analysis of gene-environment interaction[J]. *J Affect Disord*, 2018, 227: 226-235. PMID: 29102837. DOI: 10.1016/j.jad.2017.10.024.
- [32] Na KS, Won E, Kang J, et al. Differential effect of *COMT* gene methylation on the prefrontal connectivity in subjects with depression versus healthy subjects[J]. *Neuropharmacology*, 2018, 137: 59-70. PMID: 29723539. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.04.030.
- [33] 陈玄玄, 刘寒, 严文佳, 等. 多巴胺 D4 受体和 *COMT* 基因多态性在精神分裂症患者攻击行为中的交互作用[J]. *中国健康心理学杂志*, 2021, 29(12): 1769-1773. DOI: 10.13342/j.cnki.cjhp.2021.12.003.
- [34] Hygen BW, Belsky J, Stenseng F, et al. Child exposure to serious life events, *COMT*, and aggression: testing differential susceptibility theory[J]. *Dev Psychol*, 2015, 51(8): 1098-1104. PMID: 26053146. DOI: 10.1037/dev0000020.
- [35] Abraham E, Scott MA, Blair C. Catechol-*O*-methyltransferase *Val¹⁵⁸Met* genotype and early-life family adversity interactively affect attention-deficit hyperactivity symptoms across childhood[J]. *Front Genet*, 2020, 11: 724. PMID: 32765586. PMID: PMC7381281. DOI: 10.3389/fgene.2020.00724.
- [36] Cao Y, Chen G, Ji L, et al. Inhibitory control mediates the associations between parenting practices and depressive symptoms in adolescents: the moderating role of catechol-*O*-methyltransferase (*COMT*) gene[J]. *J Youth Adolesc*, 2021, 50(10): 2079-2095. PMID: 34259955. DOI: 10.1007/s10964-021-01466-4.
- [37] Kant T, Koyama E, Zai CC, et al. *COMT* Val/MET and psychopathic traits in children and adolescents: a systematic review and new evidence of a developmental trajectory toward psychopathy[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1782. PMID: 35163702. PMID: PMC8836546. DOI: 10.3390/ijms23031782.
- [38] Zhao B, Fan Q, Liu J, et al. Identification of key modules and genes associated with major depressive disorder in adolescents[J]. *Genes (Basel)*, 2022, 13(3): 464. PMID: 35328018. PMID: PMC8949287. DOI: 10.3390/genes13030464.
- [39] Kohlhoff J, Cibralic S, Hawes DJ, et al. Oxytocin receptor gene (*OXTR*) polymorphisms and social, emotional and behavioral functioning in children and adolescents: a systematic narrative review[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2022, 135: 104573. PMID: 35149102. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2022.104573.
- [40] Zhang W, Cao Y, Wang M, et al. The dopamine D2 receptor polymorphism (*DRD2 Taq1A*) interacts with maternal parenting in predicting early adolescent depressive symptoms: evidence of differential susceptibility and age differences[J]. *J Youth Adolesc*, 2015, 44(7): 1428-1440. PMID: 25941120. DOI: 10.1007/s10964-015-0297-x.
- [41] 曹衍森, 王美萍, 曹丛, 等. *DRD2* 基因 Taq1A 多态性与同伴侵害对青少年早期抑郁的交互作用[J]. *心理学报*, 2017, 49(1): 28-39. DOI: 10.3724/SP.J.1041.2017.00028.

(本文编辑: 邓芳明)