

童年虐待与抑郁发生的机制研究

甘宇¹, 史战明², 胡华^{1*}

(1. 重庆医科大学附属第一医院, 重庆 400016;

2. 重庆市江北区精神卫生中心, 重庆 400025

*通信作者: 胡华, E-mail: huhuahelen@qq.com)

【摘要】 近年来,童年虐待与抑郁症关系的研究报道越来越多。然而童年虐待与抑郁发生之间的可能机制尚不明确,本文分别从社会心理因素、神经生物因素、脑结构及基因等方面进行阐述,为抑郁治疗提供新思路。

【关键词】 童年虐待;抑郁;机制

中图分类号:R749.4

文献标识码:B

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2017.06.023

Research on relationship between childhood abuse and pathogenesis of depression

Gan Yu¹, Shi Zhanming², Hu Hua^{1*}

(1. The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China;

2. Chongqing Jiangbei Mental Health Center, Chongqing 400025, China

*Corresponding author: Hu Hua, E-mail: huhuahelen@qq.com)

【Abstract】 An increasing number of studies have demonstrated an association between depression and childhood abuse, but their underlying mechanisms are still unclear. We clarified the relationship between depression and childhood abuse based on many social physical factors, neuro-biological factors, brain structure and genes which was to provide new ideas for therapy of depression.

【Keywords】 Childhood abuse; Depression; Pathogenesis

抑郁症是非常常见的精神疾病之一,终生患病率约为 8%~12%^[1]。童年期虐待也不容忽视,已成为重要的公共问题,它与抑郁发病的风险增加有关,如 Bernet 等^[2]认为儿童虐待可引起更加严重的抑郁及更早的抑郁发作,Nanni 等^[3]提出有童年受虐史的个体患复发性和持续性抑郁障碍的几率是正常人的两倍以上。然而,并非所有经历童年虐待的个体都会在成年后发展成为抑郁症,因此,关于儿童虐待与抑郁症之间联系机制的研究至关重要,有助于了解患病前的易感性并设计针对性的预防策略。

1 社会心理因素

1.1 认知因素

认知方式是抑郁发病的主要易感因素之一,童年期长期遭遇不良生活事件可能使个体形成功能失调态度,在某些应激时,功能失调态度则启动个体消极看待自己的自我图式,形成对自己、世界及未来都是消极观念的认知三联征,在此基础上生成负性自动思维,把所有的错误归咎于自己,进而引起抑郁。已有大量文献验证了上述理论,如儿童期虐待促进功能失调态度形成,导致抑郁发生^[4];负性自动思维与抑郁呈正相关,负性自动思维可影响生活事件

与抑郁的关系^[5]。因此,对有童年虐待经历个体的不良认知进行早期干预可预防抑郁症的发生,目前认知治疗已成为伴童年虐待经历的抑郁症治疗的有效方法之一。

1.2 早期适应不良图式

童年期是重要的成长发育阶段,故童年期生活环境对个体的心理健康发育至关重要。早期适应不良图式在童年早期开始形成,并在此后不停地重复及产生不良后果,促进其发展的重要因素为童年期负性生活事件。Young 等^[6]认为儿童期创伤引起早期适应不良图式的形成,且在应激下可引发各种情绪反应及人际问题。Calvete^[7]的研究表明,儿童情感虐待通过不良图式对青少年的抑郁产生影响。

1.3 依恋关系

婴儿在与看护者的交往中形成了不同的依恋类型,从而产生了内部工作模式,进而影响其以后的人际关系及亲密关系。Waters 等^[8]指出,忽视和虐待将导致消极的内部工作模式。不安全依恋引起的内部工作模式会致使个体对自己及他人产生失望、无助等消极观念,甚至可能会导致抑郁的发生。不安全依恋影响儿童期虐待和抑郁的关系,如严重的童年虐待经历可造成回避型依恋,进而增加抑郁的发生风险、加重抑郁程度。

项目基金:重庆市卫生计生委 2016 年医学科研计划项目 (2016ZDXM003)

1.4 情绪调节

童年虐待经历易引发不良的情绪调节。情绪调节是个体对情绪的产生、发展及表达进行监控调节的过程。目前对情绪调节的研究主要集中在认知情绪调节,也有少量关于情绪调节自我效能感的研究。认知情绪调节是指对情境引起情绪困扰进行的认知努力。已有研究显示,童年创伤可通过认知情绪调节影响抑郁^[9]。情绪调节自我效能感是个体对自身情绪调节能力的自信。童年虐待经历与情绪调节自我效能感呈负相关,情感调节自我效能感中介童年虐待与抑郁的关系^[10]。

1.5 人格

有童年虐待经历的儿童易形成不良人格,从而产生心理障碍。高神经质的个体常伴焦虑抑郁情绪。已有研究表明,童年虐待通过精神质、内外向部分中介抑郁^[11]。徐春华^[12]针对我国国情提出抑郁易感人格,即与外界压力相互作用使个体更易罹患抑郁症或抑郁情绪的人格特质,包含了敏感好胜、封闭防御、自我专注、完美主义和退让顺从这五个维度。何剑骅^[13]指出,童年虐待会导致个体具有较高的敏感好胜、封闭防御、自我专注和退让顺从的人格,其中自我专注在童年虐待与抑郁之间起部分中介作用。

2 神经生物因素

2.1 下丘脑—垂体—肾上腺(HPA)轴

HPA 轴参与应激的调节,又与焦虑抑郁情绪密切相关,HPA 轴呈高反应性是抑郁的易感因素。早期持久的负性生活事件可引起促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)分泌亢进而阻碍 HPA 轴的发育,从而导致 HPA 轴的活性增高,并持续到成年。有研究显示,新生鼠或非人类哺乳动物与母亲长时间分离后 HPA 轴活性增高^[14];也有研究表明有童年虐待经历者血浆皮质醇、促肾上腺激素浓度均高于无童年虐待的个体^[15]。动物实验和临床研究均表明童年虐待可引起 HPA 轴过度激活。目前多数研究认为典型抑郁患者的 HPA 轴活性增高,抑郁症患者的唾液、血浆及尿液等代谢产物中皮质醇含量增多^[16]。

2.2 单胺类神经递质

童年虐待可引起单胺类神经递质下降,如成年鼠在幼年受虐后脑内 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)水平下降,5-HT 再摄取抑制功能减弱^[17];母爱剥夺可引起其小鼠抑郁及脑

儿茶酚胺水平的改变^[18]。而 5-HT、多巴胺(Dopamine, DA)和去甲肾上腺素(Norepinephrine, NE)等单胺类神经递质功能缺陷是抑郁症发病的重要机制。赵汉清等^[19]指出,童年虐待引起抑郁与 5-HT、DA 水平下降有关。童年虐待经历增加抑郁发病风险,并引起脑内生物因子异常改变,临床使用选择性 5-HT 再摄取抑制剂(SSRIs)治疗抑郁症有一定疗效,但仍有一部分患者疗效欠佳,故需进一步探讨单胺类神经递质功能缺陷与童年虐待的关系。

2.3 炎症因子

持续的负性生活事件可引起免疫系统长时间激活,高水平的炎症因子进入大脑并影响对抑郁症易感性起作用的脑区。且儿童虐待诱导 HPA 过度亢进,由于糖皮质激素受体(Glucocorticoid receptor, GR)本身是炎症活动的关键调节剂,GR 的较低表达和功能受损可能会导致炎症反应的加剧,增加的炎症反应本身可以维持和加剧 GR 功能受损^[20],从而导致持续的 GR 抵抗。有童年虐待的个体及抑郁症患者炎症因子水平均较高^[21],且炎症信号通路也广泛影响抑郁症的生物系统网络,包括神经内分泌、单胺能、氧化和神经营养途径。Danese 等^[22]首次提出 C-反应蛋白升高与儿童期虐待经历显著相关,并且这种关联在成年后发展成抑郁症的个体中特别强烈。目前炎症因子是抑郁症发生机制的研究热点之一,非甾体抗炎药可能成为治疗伴童年虐待经历的抑郁症的新方案。

3 脑结构

对小鼠的实验结果显示,早期创伤可阻碍海马及前额叶的神经元、树突的生长并加速其凋亡,成年后的小鼠表现出抑郁情绪以及学习和执行功能的下降。童年创伤可引起 HPA 轴过度激活,因此糖皮质激素释放过量,而过量的糖皮质激素可释放神经毒性从而使脑区的结构及功能受损,海马、杏仁核及前额叶都有大量的糖皮质激素受体,HPA 轴的过度激活又与糖皮质激素受体的负反馈受损有关。因此童年虐待可能通过脑结构异常诱发抑郁。

3.1 海马

慢性应激刺激引起海马的结构和功能受损,而海马参与 HPA 轴负反馈调节,通过 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)使丘脑旁室核释放 CRH mRNA 增多^[23],导致 HPA 轴功能亢进,而高浓度的皮质醇产生神经毒性使大脑内的海马体积变小,并影响海马区血清脑源性神经营养因子(Brain-

derived neurotrophic factor, BDNF) 相关的神经元生长,故海马调控 HPA 轴的功能严重受损,且海马内糖皮质激素受体表达下降,糖皮质激素受体负反馈调节引起皮质醇反应性增多,形成恶性循环,导致抑郁。Vythilingam 等^[24]指出,童年虐待可使成年抑郁症患者的神经内分泌改变,从而导致海马体积变小。Mello 等^[25]的研究显示,童年虐待可引起 HPA 轴功能长期紊乱,进而损害海马和杏仁核等部位并诱发抑郁。早年负性生活事件长期慢性刺激可形成创伤性记忆储存于海马,创伤性记忆影响个体发展,进而可能引发抑郁情绪。

3.2 杏仁核

杏仁核对负性事件及创伤性记忆非常敏感,是引起恐惧、逃避或攻击行为的关键脑区。心理压力因子和应激激素都能刺激杏仁核锥体细胞的树突状结构形成,导致体积增加。杏仁核高反应性可能是由杏仁核-下丘脑-前额叶皮质通路中血清脑源性神经营养因子 Val66Met 多态性 (Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism, BDNF Val66Met) 调节的突触异常引起的^[26]。童年虐待经历与响应于负面刺激的杏仁核激活反应有关,童年虐待与抑郁风险之间的关系是杏仁核激活反应引起的^[27]。

3.3 前额叶

前额叶皮层异常与个体早期负性生活经历和抑郁有关。一项对成人的研究显示,儿童情绪虐待与内侧前额叶皮质 (mPFC) 的体积减少有关^[28],其皮质区与情绪调节有关;背外侧前额叶皮质 (DLPFC) 参与调节杏仁核对情绪刺激的反应,抑郁症患者中可以发现激活的杏仁核和抑制的 DLPFC,童年虐待与杏仁核-前额叶神经通路受损有关,在无童年虐待的抑郁症个体中未观察到此神经通路的损害^[29]。

童年虐待引起脑结构的改变,需要考虑童年虐待发生的时间。在脑部发育中不同脑区存在特有的易感性窗口期,例如童年虐待发生在 3~5 岁和 11~13 岁时,海马受影响程度最大,发生在 14~16 岁时则为前额叶皮质灰质受影响程度最大^[30]。未来可进一步研究不同年龄的个体不同脑区对童年虐待的相对易感性。

4 基 因

大量研究显示,多种基因多态性与抑郁症的发生密切相关,环境与抑郁症易感基因的交互作用是童年虐待引发抑郁的重要因素。

4.1 五羟色胺转运体基因启动子连锁多态性 (Serotonin transporter gene linked polymorphic region, 5-HTTLPR)

童年虐待可能会使 5-HTTLPR S 型易感性增加^[31]。五羟色胺转运体 (5-HTT) 主要调节 5-HT, 具体为再摄取突触间隙的 5-HT, 把 5-HT 转运到突触前膜, 使突触间隙中 5-HT 含量减少。而 5-HTTLPR 调节 5-HTT 的转录, 5-HTTLPR 一般分为 S 型和 L 型, 其中 S 型较 L 型对 5-HTT 的转录速度慢, 因此突触间隙 5-HT 水平较高。5-HTTLPR S 型可调控海马、杏仁核、前额叶, 5-HTTLPR 也可能通过影响 HPA 轴而增加个体抑郁风险。经历负性生活事件时, 携带 5-HTTLPR S 等位基因的个体易产生抑郁情绪, 童年虐待可通过 5-HTTLPR S 等位基因介导抑郁的严重程度^[32]。

4.2 BDNF Val66Met

创伤事件可能通过 BDNF 基因 (Val66Met; RS6265) 多态性使 BDNF 表达下降, BDNF 涉及神经元生长、突触可塑性和神经元存活, 广泛分布于与认知、情绪功能相关的脑区, 因此可引起海马等脑区体积减少。BDNF Val66Met 多态性与儿童虐待相互作用可预测海马和外侧前额叶皮质体积减少及抑郁情绪^[33]。5-HTTLPR 和 BDNF Val66Met 多态性被认为是童年虐待后抑郁的重要预测因子。

4.3 促肾上腺皮质激素释放激素受体 1 (Corticotropin-releasing hormone receptor 1, CRHR1)

童年虐待相关的 HPA 轴的持续亢进是由活动过度的 CRH 神经元介导的, 而 CRH 亢进与边缘脑区 CRHR1 的慢性活化有关。除了 HPA 轴的作用外, 在下丘脑区域中 CRHR1 的 CRH 激活也被认为可以产生抑郁。对抑郁动物模型^[34]和临床抑郁症患者^[35]的研究均显示其脑脊液中 CRH 浓度增加, 以及边缘脑区 CRHR1 mRNA 表达和 CRH 结合改变, 与上述观点一致。CRH 可调解情绪唤醒对记忆巩固的影响, 其中杏仁核的基底外侧复合物是调节 CRH 对记忆影响的重要区域, 基底外侧杏仁核含有高浓度的 CRHR1 受体, 在面对压力事件后 CRHR1 选择封锁对恐惧记忆的巩固, 因此 CRHR1 在巩固负性记忆中的作用可能参与从童年虐待到成年抑郁症的途径的调解^[36]。已有研究显示, CRHR1 介导童年虐待与抑郁之间的关系, 改变 CRHR1 功能的遗传多态性可以缓解儿童虐待对成人抑郁症的影响^[37]。此外, 也有研究已经显示 CRHR1 与 5-HT-

TLPR 相互作用可预测伴童年虐待的个体发展为抑郁症^[38]。

4.4 FK506 结合蛋白 5 (FK506 - binding proteins 5,FKBP5)

抑郁症患者,特别是有童年虐待史的患者,通过 GR 信号传导的 HPA 轴负反馈作用减弱。GR 活化诱导 FKBP5 基因表达,且 GR 转移到细胞核中并与 FKBP5 的启动子区域中的糖皮质激素反应元件结合,FKBP5 降低 GR 对皮质醇的亲活力。FKBP5 结合并抑制 GR,故 FKBP5 调节 GR 灵敏度^[39],而 GR 灵敏度是 HPA 轴调制的关键要素。已有研究报道 FKBP5 和童年虐待的相互作用与抑郁发生有关^[40]。FKBP5 基因在海马、杏仁核和室旁核中高度表达。也有研究指出 FKBP5 多态性与童年虐待的相互作用可预测与抑郁症有关脑区的结构差异^[41]。

4.5 催产素受体基因(Oxytocin receptor gene,OXTR)

OXTR 基因多态性的变化与杏仁核、下丘脑及扣带回的结构和功能变化有关,这些变化都涉及情绪和压力加工。一项研究报告指出,OXTR rs2254298 和不良的父母环境可预测 9 ~ 14 岁女孩的抑郁症状,其中有恶劣家庭环境并携带 OXTR rs2254298 多态性的杂合子的女孩表现出更严重的抑郁症^[42]。McQuaid 等^[43]指出,OXTR rs53576 调节童年虐待与抑郁的关系。但一项新近研究报道 OXTR 基因不调节儿童虐待与抑郁的关系^[44]。因此,OXTR 基因是否与童年虐待共同预测抑郁还有待进一步研究。

遗传基因与童年虐待相互作用是否能够预测抑郁的发生,也需要考虑性别、年龄等因素。全基因组关联研究(genome-wide association study,GWAS)也逐渐替代单一基因研究,未来可以进一步研究多个基因多态性与环境相互作用以预测抑郁。

5 不足及展望

童年虐待与抑郁发病风险的关系已得到众多研究的支持及肯定。童年虐待与抑郁的预后和治疗效果有关。因此,临床上有必要对抑郁症患者进行成长背景访谈和儿童虐待评估。童年虐待可通过影响多方面因素增加抑郁发生的风险,但童年虐待具体如何影响抑郁发生的机制仍不够明确,需要进一步深入研究。目前研究绝大多数为横断面研究,需要进行全面的前瞻性研究,以充分评估童年虐待、成年抑郁症和神经生物递质、脑结构及基因之间的时间关系。阐明童年虐待与成年抑郁发生的影响途径,

为临床干预提供干预靶点至关重要,并可能有助于个性化治疗的开展。

参考文献

- [1] Andrade L, Caraveo - Anduaga JJ, Berglund P, et al. The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys[J]. *Int J Methods Psychiatr Res*, 2003, 12(1): 3 - 21.
- [2] Bernet CZ, Stein MB. Relationship of childhood maltreatment to the onset and course of major depression in adulthood[J]. *Depress Anxiety*, 1999, 9(4): 169 - 174.
- [3] Nanni V, Uher R, Danese A. Childhood maltreatment predicts unfavorable course of illness and treatment outcome in depression; a meta-analysis[J]. *Am J Psychiatry*, 2012, 169(2): 141 - 151.
- [4] Akbaba Turkoglu S, Essizoglu A, Kosger F, et al. Relationship between dysfunctional attitudes and childhood traumas in women with depression[J]. *Int J Soc Psychiatry*, 2015, 61(8): 796 - 801.
- [5] 张月娟, 阎克乐, 王进礼. 生活事件、负性自动思维及应对方式影响大学生抑郁的路径分析[J]. *心理发展与教育*, 2005, 21(1): 96 - 99.
- [6] Young JE, Klosko JS, Weishaar ME. Schema therapy: a practitioner's guide[M]. New York: Guilford Press, 2003: 1 - 62.
- [7] Calvete E. Emotional abuse as a predictor of early maladaptive schemas in adolescents: contributions to the development of depressive and social anxiety symptoms[J]. *Child Abuse Negl*, 2014, 38(4): 735 - 746.
- [8] Waters E, Cummings EM. A secure base from which to explore close relationships[J]. *Child Dev*, 2000, 71(1): 164 - 172.
- [9] Huh HJ, Kim KH, Lee HK, et al. The relationship between childhood trauma and the severity of adulthood depression and anxiety symptoms in a clinical sample: the mediating role of cognitive emotion regulation strategies[J]. *J Affect Disord*, 2017, 213: 44 - 50.
- [10] 王佳慧, 刘爱书. 大学生情绪调节自我效能感在虐待与抑郁间的中介作用[J]. *中国心理卫生杂志*, 2015, 29(4): 305 - 310.
- [11] 姚桂英, 杜爱玲, 杨世昌, 等. 人格在大学生童年期精神虐待与当前抑郁症状之间的中介作用[J]. *中国临床心理学杂志*, 2011, 19(1): 66 - 68.
- [12] 徐华春. 中国人抑郁易感人格的初步研究[D]. 重庆: 西南大学, 2009.
- [13] 何剑骅. 童年创伤、抑郁易感人格与抑郁的关系研究[D]. 烟台: 鲁东大学, 2016.
- [14] Sánchez MM, Ladd CO, Plotsky PM. Early adverse experience as a developmental risk factor for later psychopathology: evidence from rodent and primate models[J]. *Dev Psychopathol*, 2001, 13(3): 419 - 449.
- [15] De Bellis MD, Chrousos GP, Dorn LD, et al. Hypothalamic - pituitary - adrenal axis dysregulation in sexually abused girls[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 78(2): 249 - 255.
- [16] Yonekura T, Takeda K, Shetty V, et al. Relationship between salivary cortisol and depression in adolescent survivors of a major natural disaster[J]. *J Physiol Sci*, 2014, 64(4): 261 - 267.

- [17] Ladd CO, Owens MJ, Nemeroff CB. Persistent changes in corticotropin-releasing factor neuronal systems induced by maternal deprivation[J]. *Endocrinology*, 1996, 137(4): 1212-1218.
- [18] 顾思梦, 杜文东, 王福顺. 不同时段哺乳期母爱剥夺对子代小鼠抑郁行为及脑儿茶酚胺水平的影响[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2014, 23(5): 394-397.
- [19] 赵汉清, 过伟, 牛威, 等. 抑郁症患者儿童期受虐对单胺类神经递质及相关因素的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2013, 13(31): 6170-6173.
- [20] Zunszain PA, Anacker C, Cattaneo A, et al. Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, 35(3): 722-729.
- [21] Baumeister D, Russell A, Piantoni CM, et al. Inflammatory biomarker profiles of mental disorders and their relation to clinical, social and lifestyle factors[J]. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 2014, 49(6): 841-849.
- [22] Danese A, Moffitt TE, Harrington H, et al. Adverse childhood experiences and adult risk factors for age-related disease: depression, inflammation, and clustering of metabolic risk markers[J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2009, 163(12): 1135-1143.
- [23] Herman JP, Schäfer MK, Young EA, et al. Evidence for hippocampal regulation of neuroendocrine neurons of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis[J]. *J Neurosci*, 1989, 9(9): 3072-3082.
- [24] Vythilingam M, Heim C, Newport J, et al. Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression[J]. *Am J Psychiatry*, 2002, 159(12): 2072-2080.
- [25] Mello MF, Faria AA, Mello AF, et al. Childhood maltreatment and adult psychopathology: pathways to hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction[J]. *Rev Bras Psiquiatr*, 2009, 31(Suppl 2): S41-S48.
- [26] Galvin C, Lee FS, Ninan I. Alteration of the centromedial amygdala glutamatergic synapses by the BDNF Val66Met polymorphism[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2015, 40(9): 2269-2277.
- [27] Grant MM, Cannistraci C, Hollon SD, et al. Childhood trauma history differentiates amygdala response to sad faces within MDD[J]. *J Psychiatr Res*, 2011, 45(7): 886-895.
- [28] van Harmelen AL, van Tol MJ, van der Wee NJ, et al. Reduced medial prefrontal cortex volume in adults reporting childhood emotional maltreatment[J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 68(9): 832-838.
- [29] Grant MM, White D, Hadley J, et al. Early life trauma and directional brain connectivity within major depression[J]. *Hum Brain Map*, 2014, 35(9): 4815-4826.
- [30] Andersen SL, Tomada A, Vincow ES, et al. Preliminary evidence for sensitive periods in the effect of childhood sexual abuse on regional brain development[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2008, 20(3): 292-301.
- [31] Vijayendran M, Beach SR, Plume JM, et al. Effects of genotype and child abuse on DNA methylation and gene expression at the serotonin transporter[J]. *Front Psychiatry*, 2012, 3:55.
- [32] Nguyen TB, Gunn JM, Potiradis M, et al. Serotonin transporter polymorphism (5HTTLPR), severe childhood abuse and depressive symptom trajectories in adulthood[J]. *BJPsych Open*, 2015, 1(1): 104-109.
- [33] Gatt JM, Nemeroff CB, Dobson-Stone C, et al. Interactions between BDNF Val66Met polymorphism and early life stress predict brain and arousal pathways to syndromal depression and anxiety[J]. *Mol Psychiatry*, 2009, 14(7): 681-695.
- [34] Holsboer F. The rationale for corticotropin-releasing hormone receptor (CRH-R) antagonists to treat depression and anxiety[J]. *J Psychiatr Res*, 1999, 33(3): 181-214.
- [35] Nemeroff CB, Owens MJ, Bissette G, et al. Reduced corticotropin-releasing factor binding sites in the frontal cortex of suicide victims[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1988, 45(6): 577-579.
- [36] Polanczyk G, Caspi A, Williams B, et al. Protective effect of CRHR1 gene variants on the development of adult depression following childhood maltreatment: replication and extension[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2009, 66(9): 978-985.
- [37] Bradley RG, Binder EB, Epstein MP, et al. Influence of child abuse on adult depression: moderation by the corticotropin-releasing hormone receptor gene[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2008, 65(2): 190-200.
- [38] Cicchetti D, Rogosch FA, Oshri A. Interactive effects of corticotropin-releasing hormone receptor 1, serotonin transporter linked polymorphic region, and child maltreatment on diurnal cortisol regulation and internalizing symptomatology[J]. *Dev Psychopathol*, 2011, 23(4): 1125-1138.
- [39] Wochnik GM, Rüegg J, Abel GA, et al. FK506-binding proteins 51 and 52 differentially regulate dynein interaction and nuclear translocation of the glucocorticoid receptor in mammalian cells[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(6): 4609-4616.
- [40] Wang Q, Shelton RC, Dwivedi Y. Interaction between early-life stress and FKBP5 gene variants in major depressive disorder and post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Affect Disord*, 2018, 225: 422-428.
- [41] Tozzi L, Carballo A, Wetterling F, et al. Single-nucleotide polymorphism of the FKBP5 gene and childhood maltreatment as predictors of structural changes in brain areas involved in emotional processing in depression[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2016, 41(2): 487-497.
- [42] Thompson RJ, Parker KJ, Hallmayer JF, et al. Oxytocin receptor gene polymorphism (rs2254298) interacts with familial risk for psychopathology to predict symptoms of depression and anxiety in adolescent girls[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2011, 36(1): 144-147.
- [43] McQuaid RJ, McInnis OA, Stead JD, et al. A paradoxical association of an oxytocin receptor gene polymorphism: early-life adversity and vulnerability to depression[J]. *Front Neurosci*, 2013, 7:128.
- [44] Tollenaar MS, Molendijk ML, Penninx BW, et al. The association of childhood maltreatment with depression and anxiety is not moderated by the oxytocin receptor gene[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2017, 267(6): 517-526.

(收稿日期:2017-10-31)

(本文编辑:陈霞)