

· 论著·临床·

利用条件错误发现率方法识别抑郁症和失眠症的多效性位点

宋文超, 楚利君, 马 静*

(天津市安定医院, 天津 300222)

*通信作者: 马 静, E-mail: majing9090@163.com)

【摘要】 背景 抑郁症和失眠症常共病存在, 两者存在一些共同的发病机制, 并可能受相同的多效性基因调控。既往全基因组关联研究(GWAS)一般采用单性状研究, 在解释基因多效性方面存在一定的狭窄性。**目的** 识别与失眠症和抑郁症相关的遗传变异位点, 检验抑郁症和失眠症是否存在共同的遗传因素。**方法** 抑郁症 GWAS 数据来自精神疾病遗传学联盟(PGC), 共包含 246 363 例抑郁症患者和 561 190 例正常对照。失眠症 GWAS 数据来自睡眠障碍知识门户, 共包含 1 331 010 例受试者。采用条件错误发现率(cFDR)和联合的条件错误发现率(ccFDR)方法筛选与抑郁症和失眠症相关的遗传位点, 采用通路富集分析检验这些位点的生物学功能。**结果** 抑郁症和失眠症存在显著的多效性富集现象。利用 cFDR 方法, 以 $cFDR < 0.01$ 作为显著性阈值, 鉴定出 21 个易感位点与抑郁症相关(其中 17 个是新识别的), 38 个易感位点与失眠症相关(其中 28 个是新识别的)。以 $ccFDR < 0.05$ 为显著性阈值, 识别出 16 个多效性位点与抑郁症和失眠症均相关, 其中 15 个是本研究新识别的。通路富集分析结果显示, 与抑郁症和失眠症均关联的易感位点富集于突触传递相关通路, 如突触后密度(GO:0014069, $P=4.91E-04$, $FDR=4.84E-03$)、不对称突触(GO:0032279, $P=5.09E-04$, $FDR=4.84E-03$)、突触后膜神经递质受体水平的调节(GO:0099072, $P=5.11E-04$, $FDR=1.69E-02$)。**结论** 失眠症与抑郁症之间存在多效性富集现象, 其共病机制与突触传递有关。

【关键词】 抑郁症; 失眠症; 基因多效性; 条件错误发现率; 全基因组关联研究

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



微信扫码二维码

听独家语音释文

与作者在线交流

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.11886/scjsws20231113004

Identification of genetic loci that overlap between major depressive disorder and insomnia using the conditional false discovery rate analysis

Song Wenchao, Chu Lijun, Ma Jing*

(Tianjin Anding Hospital, Tianjin 300222, China)

*Corresponding author: Ma Jing, E-mail: majing9090@163.com)

【Abstract】 **Background** Major depressive disorder and insomnia often coexist, and the two may share a mechanism of pathogenesis and be affected by common underlying genes with strong pleiotropic effects. Previous genome-wide association studies (GWAS) mainly focused on single-gene morphological characters analysis, which impose limitations on showing possible pleiotropic effects. **Objective** To identify genetic loci related to insomnia and major depressive disorder, and to examine whether there are common genetic factors underlying both insomnia and depression. **Methods** The GWAS data for major depressive disorder originates from the Psychiatric Genomics Consortium (PGC), which comprises a total of 246 363 depressive cases and 561 190 controls. The insomnia GWAS data was downloaded from Sleep Disorder Knowledge Portal, involving 1 331 010 participants. Then the conditional false discovery rate (cFDR) and conjunction cFDR (ccFDR) were utilized to identify the genetic loci associated with major depressive disorder and insomnia, and pathway enrichment analysis was performed to examine the biological functions of these loci. **Results** A significant pleiotropic effect was detected between major depressive disorder and insomnia. By leveraging pleiotropic enrichment, 21 susceptibility loci (17 novel loci) for major depressive disorder and 38 susceptibility loci (28 novel loci) for insomnia were identified with the threshold of $cFDR < 0.01$. A total of 16 pleiotropic loci (15 novel loci) related to both major depressive disorder and insomnia were identified with the threshold of $ccFDR < 0.05$. pathway enrichment analysis indicated that the susceptibility loci were mainly enriched in synaptic transmission pathway, such as postsynaptic density (GO: 0014069, $P=4.91E-04$, $FDR=4.84E-03$),

基金项目: 天津市卫生健康科技项目(项目名称: 深部经颅磁刺激对双相抑郁患者认知功能的影响及其机制, 项目编号: TJWJ2021QN065); 天津市医学重点学科(专科)建设项目(项目编号: TJYXZDXK-033A)

asymmetric synapse (GO: 0032279, $P=5.09E-04$, $FDR=4.84E-03$), and regulation of postsynaptic membrane neurotransmitter receptor levels (GO: 0099072, $P=5.11E-04$, $FDR=1.69E-02$). **Conclusion** A significant pleiotropic enrichment is found between major depressive disorder and insomnia, and the comorbidity mechanism is related to synaptic transmission. [Funded by Tianjin Health Science and Technology Project (number, TJWJ2021QN065); Tianjin Key Medical Discipline (Specialty) Construction Project (number, TJYXZDXK-033A)]

【Keywords】 Major depressive disorder; Insomnia; Pleiotropy; Conditional false discovery rate; Genome-wide association study

在精神科临床工作中,失眠症常与抑郁症共病。失眠症与抑郁症具有相同的神经环路^[1],存在一定的遗传相关性^[2-3]。截至 2018 年,涉及 135 458 例重度抑郁症患者的全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)结果显示,存在 44 个基因变体与抑郁症有关^[4]。Lane 等^[5]于 2019 年对失眠症进行了一项 GWAS,在英国生物银行(样本量为 453 379)中确定了 57 个与失眠症相关的位点。GWAS 识别的某些遗传位点在解释遗传度方面存在一定狭窄性^[6],故本研究采用条件错误发现率(conditional false discovery rate, cFDR)和联合的条件错误发现率(conjunction false discovery rate, ccFDR)方法对 GWAS 汇总数据进行再次分析,识别分别与失眠症和抑郁症相关的遗传变异位点以及与这两种疾病都相关的遗传变异位点,进一步研究失眠症与抑郁症之间的遗传多效性。利用基因功能注释和通路分析方法,研究遗传变异位点的生物学功能,以进一步理解抑郁症和失眠症复杂的遗传结构,为明确疾病的发病机制和选择新的治疗靶点提供参考。

1 材料与方法

1.1 数据来源

抑郁症 GWAS 数据来自精神疾病遗传学联盟(Psychiatric Genomics Consortium, PGC)官网(<https://www.med.unc.edu/pgc/data-index/>)发布的关于抑郁症患者的 GWAS 数据^[7],包括 246 363 例抑郁症患者和 561 190 例正常对照,鉴定出 102 个独立的抑郁症易感位点,涵盖 269 个易感基因。失眠症 GWAS 数据来自睡眠障碍知识门户(<https://ctg.cncr.nl/>)^[8],包括 1 331 010 例受试者,共 202 个失眠症易感位点,涵盖 956 个易感基因。

1.2 数据预处理

对抑郁症数据和失眠症数据进行整合筛选,保留与这两种疾病均有关联的单核苷酸多态性(Single Nucleotide Polymorphism, SNPs)位点,得到 7 109 249 个 SNPs 位点。以欧洲人群的数据库作为对照模板,以 50 对 SNPs 为单位,计算 SNPs 两两之间的

连锁不平衡(LD)值(r^2),若 $r^2>0.2$,则移除具有较小最小等位基因频率的 SNPs。再以每 5 个相邻的 SNPs 为单位,重复该过程,直到没有 $r^2>0.2$ 的 SNPs 对为止^[9]。

1.3 利用 ccFDR 识别多效性基因位点

构建条件 Q-Q 图,评估基因的多效性富集。如果图中的散点向左偏离对角线,说明 SNPs 与研究的表型显著关联,且向左偏离的程度越大,则关联性越强^[10]。通过曼哈顿图对这些位点的数量和染色体位置进行可视化。

cFDR 是指所研究的两种疾病的 P 值都小于预先设定的 P 值时,一个随机 SNP 与目标疾病没有关联的概率^[11]。假设两种疾病为 i 和 j , P_i 和 P_j 分别代表主要表型与条件表型的关联 P 值。cFDR 表示为 $cFDR(P_i|P_j)$ 。计算与条件表型相关的主要表型的 FDR 值。当研究 SNP 与疾病 i 的关联时,若两种疾病的 P 值均小于预先设定的 P_0 值,即该 SNP 与疾病 i 有关。ccFDR 指 $cFDR(\text{抑郁}|\text{失眠})$ 、 $cFDR(\text{失眠}|\text{抑郁})$ 中较大者。对于给定的阈值 0.05,如果某个 SNP 的 ccFDR 小于该阈值,即认为该 SNP 与这两种疾病均相关。

1.4 基因功能注释和通路分析

使用人类功能作用网络数据库(Consensus-PathDB)(<http://consensuspathdb.org/>)进行检索和基因功能注释。使用基因本体(Gene Ontology, GO)数据库进行通路分析,GO 映射网络能将识别的特定基因在生物系统网络图中的位置标记出来^[12]。

2 结果

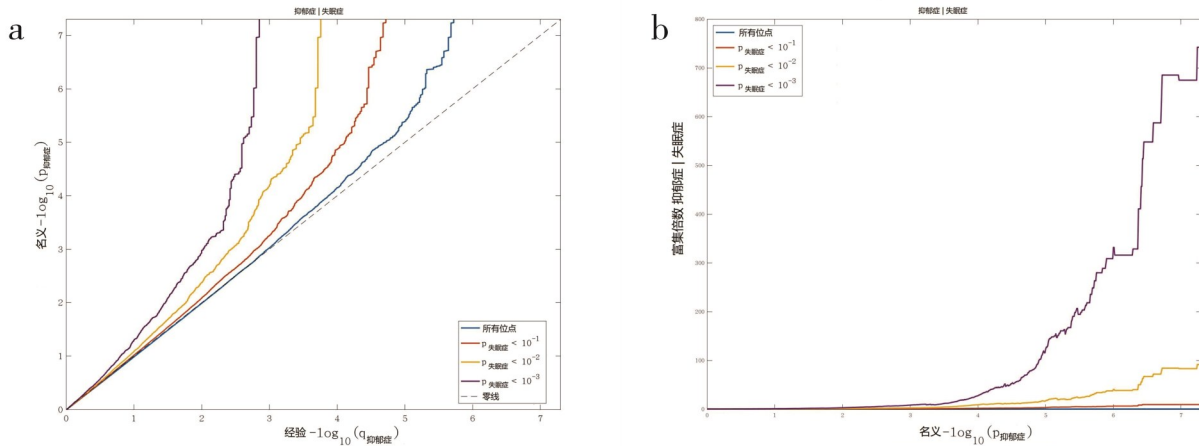
2.1 基因位点多效性评估

随着与条件疾病关联 P 值减小,SNPs 对应的散点向左偏离对角线的程度逐渐增大,目标疾病显著位点的富集程度逐渐增高。见图 1、图 2。

2.2 利用 cFDR 法识别抑郁症或失眠症易感位点

以失眠症为参考条件,利用 cFDR 方法,确定了 21 个 SNPs 位点与抑郁症相关($cFDR<0.01$),其中 17 个 SNPs 位点为本研究新识别的。见图 3。

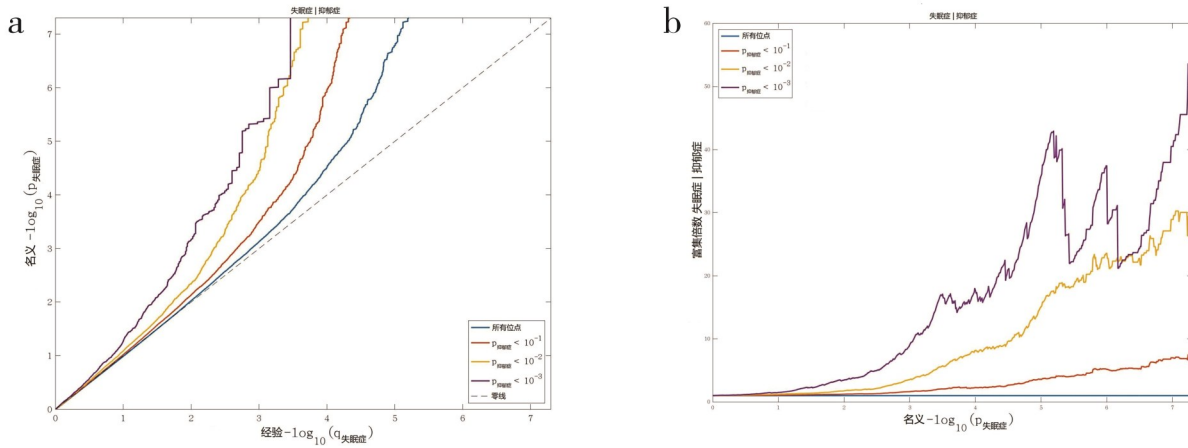
确定了 38 个与失眠症相关的易感位点,其中 28 个为本研究新识别的。见图 4。



注:图 a 为以失眠症为条件的抑郁症各个阈值下的条件 Q-Q 图;图 b 为分层富集图

图 1 抑郁症的分层条件 Q-Q 图和分层富集图

Figure 1 Stratified conditional Q-Q plots and stratified enrichment plots for major depressive disorder



注:图 a 为以抑郁症为条件的失眠症各个阈值下的条件 Q-Q 图;图 b 为分层富集图

图 2 失眠症的分层条件 Q-Q 图和分层富集图

Figure 2 Stratified conditional Q-Q plots and stratified enrichment plots for insomnia

2.3 抑郁症和失眠症共同关联位点和相关基因

共鉴定出 356 个 SNPs 位点同时与失眠症和抑郁症存在关联。见图 5。去除连锁不平衡后,筛选

出 16 个独立的基因多效性 SNPs 位点 (ccFDR < 0.05), 分别位于 11 条染色体上, 其中有 15 个 SNPs 位点为本研究新识别的。见表 1。

表 1 利用 ccFDR 方法识别抑郁症与失眠症的多效性位点

Table 1 Identification of pleiotropic loci of major depressive disorder and insomnia using ccFDR method

序号	位点	位点类型	染色体	位点位置	等位基因1	等位基因2	基因	P_1	P_2	ccFDR
1	rs77960	-	5	103964585	G	A	<i>RP11-6N13.1</i>	9.83E-09	1.66E-09	3.09E-06
2	rs12552	新识别	13	53625781	A	G	<i>OLFM4</i>	1.03E-06	5.33E-08	2.65E-04
3	rs4341827	新识别	18	53103739	G	A	<i>TCF4</i>	1.56E-06	1.18E-07	3.97E-04
4	rs11846556	新识别	14	42183025	G	A	<i>LRFN5</i>	3.82E-06	1.74E-06	1.21E-03
5	rs150786824	新识别	10	104612941	G	A	<i>C10orf32</i>	5.63E-05	3.05E-05	1.14E-02
6	rs12790660	新识别	11	57667222	T	C	<i>CTNND1</i>	6.77E-06	4.08E-05	1.35E-02
7	rs75184591	新识别	11	48709133	C	T	<i>OR4A47</i>	7.35E-05	7.81E-05	2.13E-02
8	rs7144406	新识别	14	98659847	A	G	<i>RP11-6I01.1</i>	8.28E-05	9.78E-05	2.49E-02
9	rs12629759	新识别	3	49237394	T	C	<i>CCDC36</i>	1.56E-04	5.04E-05	2.62E-02
10	rs6461751	新识别	7	24002584	T	C	<i>AC009508.1</i>	1.69E-04	8.57E-05	2.79E-02
11	rs2565096	新识别	8	40376429	G	A	<i>ZMAT4</i>	1.88E-04	5.05E-05	3.02E-02
12	rs58391878	新识别	1	73854549	T	C	<i>RP4-598G3.1</i>	2.10E-04	1.53E-04	3.34E-02

续表 1:

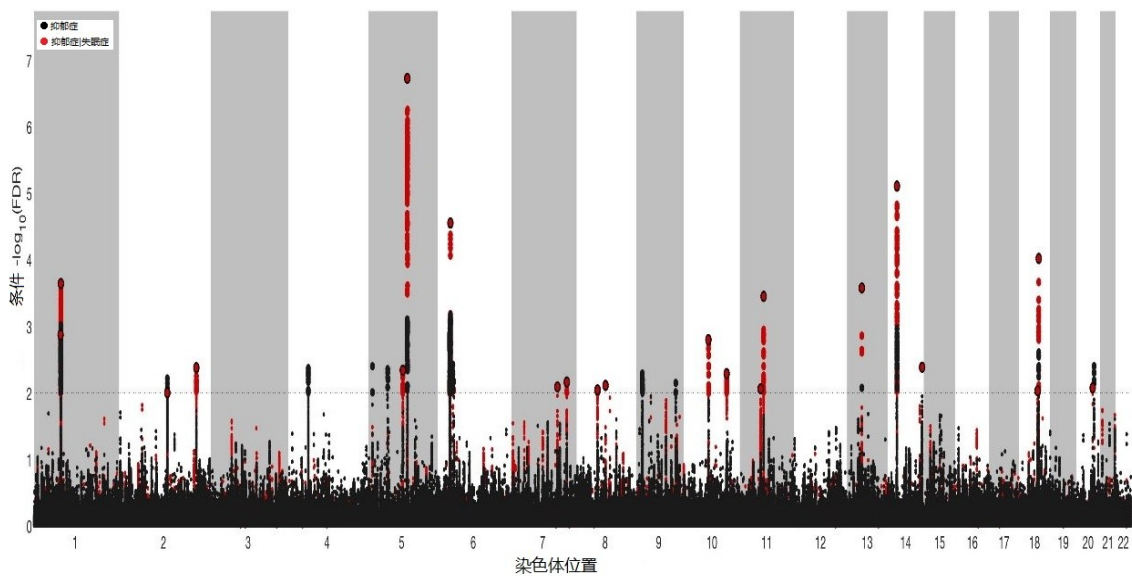
序号	位点	位点类型	染色体	位点位置	等位基因 1	等位基因 2	基因	P_1	P_2	ccFDR
13	rs9861346	新识别	3	117508846	C	T	<i>LSAMP</i>	2.21E-04	6.29E-06	3.42E-02
14	rs2502817	新识别	9	130971586	C	T	<i>DNMI</i>	1.33E-04	1.73E-04	3.63E-02
15	rs77323753	新识别	7	68435078	A	G	<i>RP11-12301.1</i>	2.58E-04	1.10E-04	3.81E-02
16	rs11768212	新识别	7	1992582	A	C	<i>MAD1L1</i>	3.39E-04	2.63E-04	4.77E-02

注: P_1 ,SNP在抑郁症原GWAS数据中的P值; P_2 ,SNP在失眠症原GWAS数据中的P值

2.4 抑郁症和失眠症共同关联位点通路富集分析

通路富集分析显示,共 15 个生物学通路达到统计学显著水平 ($P<0.05$),并通过多重检验校正 ($FDR<0.05$)。与抑郁症和失眠症均关联的易感位

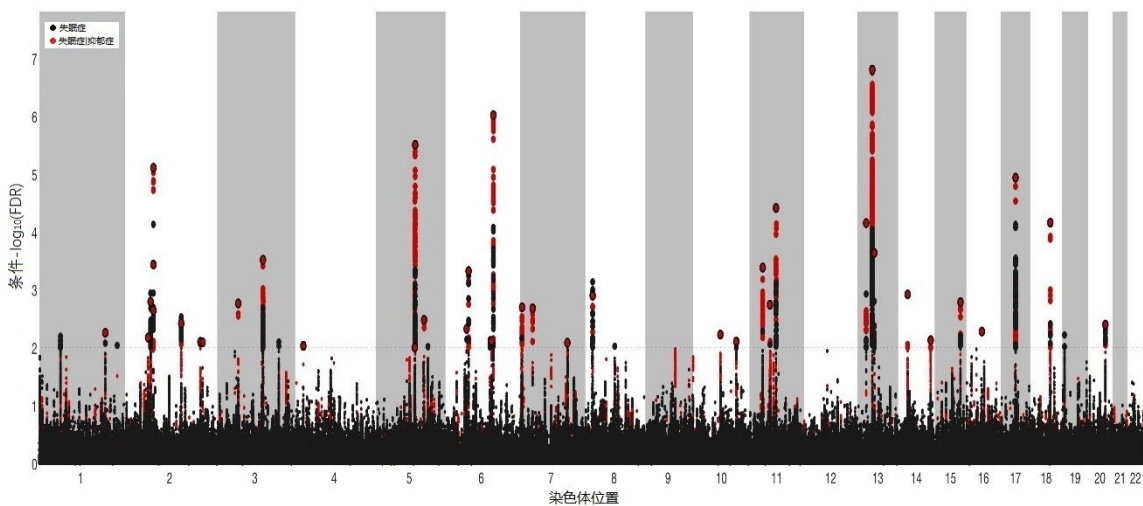
点富集于突触传递相关通路,包括突触后密度(GO:0014069, $P=4.91E-04$, $FDR=4.84E-03$)、不对称突触(GO:0032279, $P=5.09E-04$, $FDR=4.84E-03$)、突触后膜神经递质受体水平的调节(GO:0099072, $P=5.11E-04$, $FDR=1.69E-02$)等。见表 2。



注:横坐标代表常染色体编号及其所在染色体位置;纵坐标代表以失眠症为条件,采用cFDR方法所计算的抑郁症的FDR值;黑色圆圈标注的点表示cFDR值<0.01的SNPs位点

图3 抑郁症条件错误发现率分析曼哈顿图

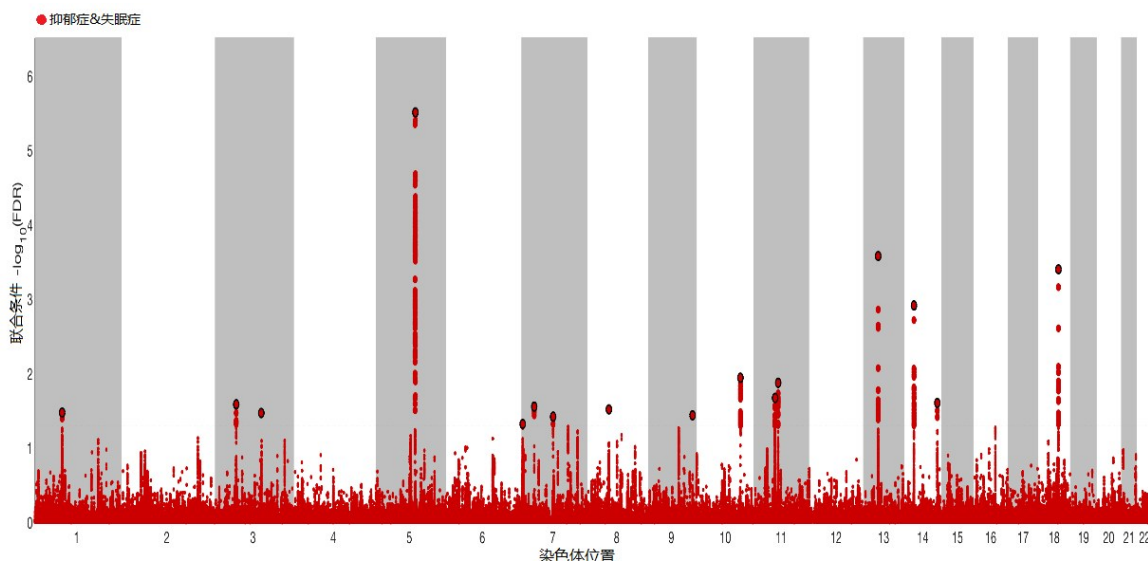
Figure 3 Manhattan plot of conditional false discovery rate for major depressive disorder



注:横坐标代表常染色体编号及其所在染色体位置;纵坐标代表以抑郁症为条件,采用条件错误发现率所计算的失眠症的FDR值;黑色圆圈所标注的点表示cFDR值<0.01的SNPs位点

图4 失眠症条件错误发现率分析曼哈顿图

Figure 4 Manhattan plot of conditional false discovery rate for insomnia



注：横坐标代表常染色体编号及其所在染色体位置；纵坐标代表以失眠症和抑郁症多效性位点的联合条件错误发现率取以 10 为底的负对数值；黑色圆圈所标注的点表示 ccFDR 值<0.05 的 SNPs 位点

图 5 失眠症和抑郁症基因多效性分析曼哈顿图

Figure 5 Manhattan plot for genetic pleiotropy analysis of insomnia and major depressive disorder

表 2 抑郁症与失眠症多效性位点的通路富集分析

Table 2 Pathway enrichment analysis of overlap genes between major depressive disorder and insomnia

序号	通路编号	通路名称	重叠基因	P	FDR
1	GO:0014069	突触后密度	<i>DNMI, LRFN5, CTNND1</i>	4.91E-04	4.84E-03
2	GO:0032279	不对称突触	<i>DNMI, LRFN5, CTNND1</i>	5.09E-04	4.84E-03
3	GO:0099072	突触后膜神经递质受体水平的调节	<i>DNMI, CTNND1</i>	5.11E-04	1.69E-02
4	GO:0043197	树突棘	<i>DNMI, CTNND1</i>	3.14E-03	1.99E-02
5	GO:0008022	蛋白质 C 端连接	<i>TCF4, DNMI</i>	4.05E-03	2.84E-02
6	GO:0050803	突触结构或活动的调节	<i>DNMI, LRFN5</i>	5.70E-03	6.37E-02
7	GO:0098609	细胞黏附	<i>MAD1L1, LRFN5, CTNND1</i>	7.32E-03	6.37E-02
8	GO:0098813	核染色体分离	<i>MAD1L1, CCDC36</i>	7.72E-03	6.37E-02
9	GO:0042802	相同蛋白结合	<i>MAD1L1, TCF4, DNMI, OLFM4</i>	8.76E-03	3.07E-02
10	GO:0045211	突触后膜	<i>DNMI, LRFN5</i>	1.15E-02	5.48E-02
11	GO:0050839	细胞黏附分子结合	<i>CTNND1, OLFM4</i>	2.55E-02	5.95E-02
12	GO:0051656	细胞器定位建立	<i>MAD1L1, DNMI</i>	2.67E-02	1.76E-01
13	GO:0002682	免疫系统调节	<i>MAD1L1, LRFN5, OLFM4</i>	4.34E-02	2.00E-01
14	GO:0030155	细胞黏附的调节	<i>MAD1L1, OLFM4</i>	4.40E-02	2.00E-01
15	GO:0051640	细胞器定位	<i>MAD1L1, DNMI</i>	4.86E-02	2.00E-01

3 讨 论

既往多项研究均表明抑郁症与失眠症之间存在遗传关联^[13-15]。GWAS 识别了与抑郁症和失眠症均相关的候选基因,但其在解释遗传度方面仍存在局限性^[6]。本研究采用 cFDR 方法鉴定出 16 个与抑郁症和失眠症均有关的遗传位点,其中 15 个是新识别的,这些位点主要富集于突触传递相关通路,与既往关于失眠症与抑郁症共病机制的研究结论一致^[16],即抑郁症和失眠症的发生与神经递质和突触可塑性改变等有关。相较于 GWAS, cFDR 方法在识

别与抑郁症和失眠症相关的遗传变异及多效性位点方面表现出更高的准确性,从而进一步验证两种疾病共享的遗传基础。

在本研究新识别的 SNPs 中,大多被标注在 *LRFN5*、*CTNND1*、*TCF4*、*MAD1L1*、*DNMI* 等基因上,这些基因的多效性主要与突触功能的多种生物学过程相关,包括突触结构的完整性、细胞间黏附以及染色体结构的稳定性。*LRFN5* 基因上的 rs11846556 (ccFDR=1.21E-03) 与抑郁症和失眠症均有关,其变异可能对两种疾病的发生均有影响。Johnston 等^[17]

研究表明,*LRFN5* 基因 rs11846556 与慢性疼痛的发病相关,也间接影响抑郁症的发生发展。Zheng 等^[18] 研究也表明,*LRFN5* 基因与抑郁症、失眠症和慢性疼痛均相关,进一步强调了 *LRFN5* 的多效性作用。*LRFN* 家族蛋白的功能跨越细胞膜,其胞外结构域在神经元发育和突触形成中起着重要作用^[19-20]。本研究对该位点的通路富集分析也显示了其突触传递功能。此外,*CTNND1* 基因作为 δ 连环蛋白家族的成员,参与细胞间的黏附过程,影响神经元功能^[21]。*MADILI* 基因参与细胞的有丝分裂,其结构异常可导致染色体改变^[22]。既往 GWAS 结果显示,*CTNND1*、*MADILI* 基因的遗传变异均与抑郁症的发生有关^[23-24]。

本研究结果显示,位于 *TCF4* 基因上的 rs4341827 与抑郁症和失眠症均相关。*TCF4* 基因在复发性抑郁症的分子机制中扮演重要角色,其在 mRNA 和蛋白质表达水平上的变化可能对抑郁症的病理过程产生影响^[25]。*TCF4* 基因参与调控免疫反应^[26],并在神经元早期分化及认知功能中发挥作用^[27]。此外,抑郁症和失眠症的共病可能与免疫系统、神经系统和内分泌系统的相互作用有关^[28]。因此,*TCF4* 基因 rs4341827 位点的变异可能对这两种疾病的发病机制有直接影响。

本研究中,*DNMI* 基因上的 rs2502817 位点也与抑郁症和失眠症相关。*DNMI* 作为在大脑中表达的 GTP 酶,主要定位于突触前膜,对突触囊泡的内吞和膜循环具有关键作用^[29-30]。通路富集分析进一步确认了 *DNMI* 基因在突触传递中的功能,与既往研究结果一致。*DNMI* 基因通过其在突触传递中的作用,影响抑郁症和失眠症的发生。

综上所述,本研究采用 cFDR 方法对抑郁症和失眠症的 GWAS 数据再次分析,表明抑郁症和失眠症之间存在较强的多效性富集现象,与抑郁症和失眠症同时关联的 15 个遗传多效性位点大多与突触传递有关。本研究局限性:①使用的是 Meta 分析后汇总的数据,均来源于欧洲人群,验证的遗传位点比较少;②使用的是汇总数据的一部分,得出的研究结果并未包括既往已知的所有与抑郁症和失眠症有关的基因和位点;③缺乏详细的个人临床数据,无法将识别的这些遗传位点与临床结果联系起来。但本研究结果对提高识别抑郁症与失眠症关联基因的能力,探索两种疾病共同的遗传机制有重要意义。

参考文献

- [1] Cheng W, Rolls ET, Ruan H, et al. Functional connectivities in the brain that mediate the association between depressive problems and sleep quality [J]. *JAMA Psychiatry*, 2018, 75(10): 1052-1061.
- [2] Hammerschlag AR, Stringer S, de Leeuw CA, et al. Genome-wide association analysis of insomnia complaints identifies risk genes and genetic overlap with psychiatric and metabolic traits [J]. *Nat Genet*, 2017, 49(11): 1584-1592.
- [3] Lane JM, Jones SE, Dashti HS, et al. Biological and clinical insights from genetics of insomnia symptoms [J]. *Nat Genet*, 2019, 51(3): 387-393.
- [4] 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.
- [5] Lane JM, Jones SE, Dashti HS, et al. Biological and clinical insights from genetics of insomnia symptoms [J]. *Nat Genet*, 2019, 51(3): 387-393.
- [6] Davies G, Tenesa A, Payton A, et al. Genome-wide association studies establish that human intelligence is highly heritable and polygenic [J]. *Mol Psychiatry*, 2011, 16(10): 996-1005.
- [7] Howard DM, Adams MJ, Clarke TK, et al. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions [J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(3): 343-352.
- [8] Jansen PR, Watanabe K, Stringer S, et al. Genome-wide analysis of insomnia in 1,331,010 individuals identifies new risk loci and functional pathways [J]. *Nat Genet*, 2019, 51(3): 394-403.
- [9] Andreassen OA, McEvoy LK, Thompson WK, et al. Identifying common genetic variants in blood pressure due to polygenic pleiotropy with associated phenotypes [J]. *Hypertension*, 2014, 63(4): 819-826.
- [10] Andreassen OA, Thompson WK, Schork AJ, et al. Improved detection of common variants associated with schizophrenia and bipolar disorder using pleiotropy-informed conditional false discovery rate [J]. *PLoS Genet*, 2013, 9(4): e1003455.
- [11] 侯慧慧. 骨质疏松和初潮年龄多效遗传位点的鉴定 [D]. 长沙: 湖南师范大学, 2019.
Hou HH. Identification of pleiotropic loci for osteoporosis and age at menarche [D]. Changsha: Hunan Normal University, 2019.
- [12] Kanehisa M, Sato Y, Furumichi M, et al. New approach for understanding genome variations in KEGG [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D590-D595.
- [13] Schmitt K, Holsboer-Trachsler E, Eckert A. BDNF in sleep, insomnia, and sleep deprivation [J]. *Ann Med*, 2016, 48(1-2): 42-51.
- [14] Murphy MJ, Peterson MJ. Sleep disturbances in depression [J]. *Sleep Med Clin*, 2015, 10(1): 17-23.
- [15] Khan IW, Juyal R, Shikha D, et al. Generalized anxiety disorder

- but not depression is associated with insomnia: a population based study[J]. *Sleep Sci*, 2018, 11(3): 166-173.
- [16] 李姿蓉, 韩远山, 王宇红, 等. 从抑郁共病失眠机制探寻抑郁症新药研发的方向[J]. *湖南中医药大学学报*, 2019, 39(10): 1279-1284.
- Li ZR, Han YS, Wang YH, et al. Exploring the direction of research and development of new drugs for depression from the mechanism of comorbid depression and insomnia [J]. *Journal of Traditional Chinese Medicine University of Hunan*, 2019, 39(10): 1279-1284.
- [17] Johnston KJA, Adams MJ, Nicholl BI, et al. Identification of novel common variants associated with chronic pain using conditional false discovery rate analysis with major depressive disorder and assessment of pleiotropic effects of LRFN5 [J]. *Transl Psychiatry*, 2019, 9(1): 310.
- [18] Zheng H, Sun J, Pang T, et al. Identify novel, shared and disorder-specific genetic architecture of major depressive disorder, insomnia and chronic pain [J]. *J Psychiatr Res*, 2022, 155: 511-517.
- [19] Nam J, Mah W, Kim E. The SALM/Lrln family of leucine-rich repeat-containing cell adhesion molecules [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2011, 22(5): 492-498.
- [20] Choi Y, Nam J, Whitcomb DJ, et al. SALM5 trans-synaptically interacts with LAR-RPTs in a splicing-dependent manner to regulate synapse development [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26676.
- [21] Zhou Y, Qiu L, Sterpka A, et al. Comparative phosphoproteomic profiling of type III Adenylyl cyclase knockout and control, male, and female mice [J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 34.
- [22] Zhao L, Chang H, Zhou DS, et al. Replicated associations of FADS1, MAD1L1, and a rare variant at 10q26.13 with bipolar disorder in Chinese population [J]. *Transl Psychiatry*, 2018, 8(1): 270.
- [23] Marchetti L, Lauria M, Caberlotto L, et al. Gene expression signature of antidepressant treatment response/non-response in Flinders Sensitive Line rats subjected to maternal separation [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2020, 31: 69-85.
- [24] Howard DM, Adams MJ, Shireh 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.
- [25] Mossakowska-Wójcik J, Orzechowska A, Talarowska M, et al. The importance of TCF4 gene in the etiology of recurrent depressive disorders [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 80(Pt C): 304-308.
- [26] Esashi E, Liu YJ. E-box protein E2-2 is a crucial regulator of plasmacytoid DC development [J]. *Eur J Immunol*, 2008, 38(9): 2386-2388.
- [27] Stefansson H, Ophoff RA, Steinberg S, et al. Common variants conferring risk of schizophrenia [J]. *Nature*, 2009, 460(7256): 744-747.
- [28] Yuan Y, Wu W, Chen M, et al. Reward inhibits paraventricular CRH neurons to relieve stress [J]. *Curr Biol*, 2019, 29(7): 1243-1251.
- [29] EuroEPINOMICS-RES Consortium, Epilepsy Phenome/Genome Project, Epi4K Consortium. De novo mutations in synaptic transmission genes including DNMI1 cause epileptic encephalopathies [J]. *Am J Hum Genet*, 2017, 100(1): 179.
- [30] Ferguson SM, Brasnjo G, Hayashi M, et al. A selective activity-dependent requirement for dynamin 1 in synaptic vesicle endocytosis [J]. *Science*, 2007, 316(5824): 570-574.

(收稿日期:2023-11-13)

(本文编辑:陈霞)