DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000982

下丘脑－垂体－肾上腺轴系统基因多态性与青年人自杀未遂的关联研究

王苏亚[1],冉柳毅[2],张书懂[1],靳佳佳[1],甘　瑶[1],艾　明[1],况　利[1]
（1. 重庆医科大学附属第一医院心理卫生中心,重庆　400016;
2. 重庆医科大学附属大学城医院心理卫生中心,重庆　400016）

【摘　要】目的:探讨下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal axis,HPA)轴系统促肾上腺皮质激素释放激素受体 1(corticotropin-releasing hormone receptor 1,CRHR1)、促肾上腺皮质激素释放激素结合蛋白（corticotropin-releasing hormone binding protein,CRHBP)以及 FK506 结合蛋白(FK506 binding protein 5,FKBP5)基因多态性与青年人自杀未遂行为的关联性。**方法**:采用 iMLDRTM 多重 SNP 分型,检测 71 例自杀未遂青年人(自杀未遂组,年龄 15~24 岁)和 116 例健康对照(对照组)CRHR1 基因(rs110402、rs7209436)、FKBP5 基因(rs3800373、rs1360780)以及 CRHBP 基因(rs10474485、rs7728378)6 个多态位点,并对基因型、等位基因及单体型频率进行比较。**结果**:6 个位点基因型与等位基因频率在病例组和对照组中分布无统计学差异(P>0.05)。由 rs110402、rs7209436 位点构成的单体型,rs3800373、rs1360780 位点构成的单体型,rs10474485、rs7728378 构成的单体型在 2 组之间分布无统计学差异(P>0.05)。矫正精神疾病史后,在多个遗传模式中,rs7728378 显示与自杀未遂有关联。共显性模式:C/T(OR=3.53,95%CI=1.45~8.64,P=0.011)、T/T(OR=3.40,95%CI=1.04~11.14,P=0.011);显性模式:C/T-T/T(OR=3.51,95%CI=1.46~8.43,P=0.003);超显性模式:C/T(OR=2.19,95%CI=1.08~4.45,P=0.026);累加模式:C/C、C/T 及 T/T(OR=1.95,95%CI=1.12~3.41,P=0.016)。**结论**:CRHBP 基因位点 rs7728378 多态性与青年人的自杀未遂相关,该位点的杂合基因型 C/T 可能增加自杀未遂的风险。

【关键词】青年人;自杀未遂;单核苷酸多态性;下丘脑-垂体-肾上腺轴;促肾上腺皮质激素释放激素结合蛋白
【中图分类号】R749.4　　**【文献标志码】**A　　**【收稿日期】**2016-01-04

Association between suicide attempt and gene polymorphisms at hypothalamus-pituitary-adrenal axis among youth

Wang Suya[1], Ran Liuyi[2], Zhang Shudong[1], Jin Jiajia[1], Gan Yao[1], Ai Ming[1], Kuang Li[1]
(1. Center for Mental Health Services, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University;
2. Center for Mental Health Services, University-Town Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】*Objective*:To investigate the correlation between genetic variants of CRHR1,CFHBP,FKBP5 in hypothalamus-pituitary-adrenal(HPA) axis and suicide attempts(SA) among youth. ***Methods***:DNA was obtained from bloods of 187 subjects,including 71 young man with SA and 116 healthy young people as control. Six single nucleotide polymorphisms(SNPs)(rs110402,rs7209436,rs3800373,rs1360780,rs10474485,rs7728378) were genotyped with the improved multiple ligase detection reaction(iMLDR). Binary logistical regression analyses were performed to evaluate the contribution of individual genetic variants to the prediction of SA and haplotype analysis was done for each gene. ***Results***:Between cases and controls,there was no statistical difference in genotype distribution and allelic frequencies of six genetic locus(P>0.05). No haplotype showed significant association with SA(P>0.05). After adjusting history of mental illness,inheritance model analysis showed significant associations between rs7728378 and SA. Codominant model:C/T(OR=3.53,95%CI=1.45 to 8.64,P=0.011),T/T(OR=3.40,95%CI=1.04 to 11.14,P=0.011);dominant model:C/T-T/T(OR=3.51,95%CI=1.46 to 8.43,P=0.003);overdominant model:C/T(OR=2.19,95%CI=1.08 to 4.45,P=0.026);log-additive model:C/C,C/T and T/T(OR=1.95,95%CI=1.12 to 3.41,P=0.016). ***Conclusion***:CRHBP gene polymorphism may be associated with suicide attempt among youth,and the heterozygous allele of rs77283785 may increase the risk of suicide attempts.

【Key words】youth;suicide attempt;single nucleotide polymorphisms;hypothalamic-pituitary-adrenal axis;corticotropin-releasing hormone binding protein

作者介绍:王苏亚,Email:wangsuya525@163.com,
研究方向:精神病与精神卫生学。
通信作者:况　利,Email:kuangli0308@163.com。
基金项目:卫生行业科研专项资助项目(编号:201002003)。
优先出版:http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20160513.1650.110.html
(2016-05-13)

自杀行为(suicide behaviors,SB)是一种严重的健康问题,包括自杀死亡、自杀未遂(suicide attempt,SA)和自杀意念等。在中国,自杀是造成 15~29 岁年轻人死亡的第二大原因[1]。在自杀研究中,遗传因素的重要性越来越被重视。双生子、寄养子及家系等流行病研究已经证实自杀行为具有家族聚集性,并且独立于其他精神疾病[2-3]。下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal(hpa) axis,HPA)轴是人类应激系统的主要生物学基础。HPA 轴的功能异常,被证实可能与自杀有关[4]。HPA 轴自杀相关的遗传研究涉及多个通路和基因,如促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin-releasing hormone,CRH)[5]、促肾上腺皮质激素释放激素受体 1(corticotropin-releasing hormone receptor 1,CRHR1)[6]、促肾上腺皮质激素释放激素受体 2[7]、促肾上腺皮质激素释放激素结合蛋白(corticotropin-releasing hormone binding protein,CRHBP)[7-8]、FK506 结合蛋白(FK506 binding protein 5,FKBP5)[8-9]。本研究以青年人为研究对象,探讨 CRHR1 基因(rs110402、rs7209436)、FKBP5 基因(rs3800373、rs1360780)以及 CRHBP 基因(rs10474485、rs7728378)多态性与自杀未遂之间的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

自杀未遂组:均为 2010 年 10 月至 2012 年 12 月期间重庆市十余所高校大一新生进行网络心理健康调查筛查出有自杀未遂的青年,以及重庆医科大学附属第一医院心理卫生中心、重庆医科大学附属大学城医院心理卫生中心门诊或和住院患者部病例。入组标准:①年龄在 15 到 24 岁之间;②患者有 1 次或多次可能导致死亡的行为;③患者之间无血缘关系;④非恐血者;⑤SCID 临床定式调查问卷诊断。共入组患者 71 例。排除标准:有重大躯体疾病。

对照组:均为同期重庆市十余所高校大一新生进行网络心理健康调查时随机抽取健康青年人共 116 例。纳入标准:①年龄 15 到 24 岁之间;②无自杀、无非自杀性自伤行为;③与其他病例和对照组青年人之间无血缘关系;④非恐血者;⑤SCID 临床定式调查问卷诊断。排除标准:有重大躯体疾病。

所有研究对象均对本研究知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 基因分型 无菌真空 EDTA 抗凝采血管采集患者外周血 5 ml,-20 ℃低温冰箱中保存。常规盐析法提取基因组 DNA。采用上海天昊生物技术有限公司的 iMLDRTM 多重 SNP 分型试剂盒进行分型[10]。基因的判读采用盲法由 2 个人分别进行,有差异的样本将再次进行判读。

1.2.2 单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms,SNP)位点选择 结合最小等位基因频率(minor allele frequency,MAF)以及哈迪-温伯格平衡 P 值(Hardy-Weinberg equilibrium P value,HWEPval)等统计特征,并参考国内外已有文献报道的阳性研究结果,筛选出 3 个基因的 6 个最佳的 SNP:CRHR1 基因的 rs110402、rs7209436;FKBP5 基因的 rs3800373、rs1360780;CRHBP 基因的 rs10474485、rs7728378。

1.3 统计学处理

采用 SAS 9.1 对样本进行人口学资料的统计描述,病例组和对照组性别、民族、精神疾病史及基因型及等位基因频率的分布情况通过卡方检验描述。运用 Haploview 软件进一步构建单体型,对这 3 个基因进行单体型分析。运用在线 SNP 分析网站(http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats)计算基因型频数分布是否符合哈迪温伯格平衡,检验样本的群体代表性,并采用多因素 logistic 回归分析,计算相对危险度(*OR*)及其 95%置信区间(*CI*)衡量单位点与自杀未遂的关系。检验水准 α=0.05。

2 结 果

2.1 研究对象基本特征

共有 187 例样本,男性 88 例(47%),女性 99 例(53%),平均年龄(19.25 ± 1.97)岁。其中分为 2 组:自杀未遂组 71 例,其中男性 28 例(39%),女性例(61%),平均年龄(19.49 ± 2.40)岁;对照组 116 例,其中男性 60 例(52%),女性 56 例(48%),平均年龄(19.09 ± 1.29)岁。使用独立样本 *t* 检验,发现病例和对照组的年龄分布无统计学差异(*P*=0.141),卡方检验分析病例和对照组在性别、籍贯、民族和精神疾病史分布差异,发现精神疾病史的分布有统计学差异(χ^2=31.564,*P*=0.000)(见表 1)。

2.2 Hardy-Weinberg 平衡检验

对照组 CRHR1、FKBP5 以及 CRHBP 基因 6 个多态位点的基因型频率符合 Hardy-Weinberg 平衡定律(均 *P*>0.05),

表 1 病例组与对照组人口学资料比较

Tab.1 Comparision on demographic data between case group and control group

组别	*n*(%)	年龄	性别		民族		精神疾病史(SICD 诊断)	
			男	女	汉族	其他	有精神疾病史	无精神疾病史
自杀未遂组	71(38%)	19.49 ± 2.40	28(39%)	43(61%)	69(97%)	2(3%)	35(49%)	14(12%)
对照组	116(62%)	19.09 ± 1.29	60(52%)	56(48%)	109(94%)	7(6%)	36(51%)	102(88%)
χ^2 值			2.669		0.995		31.564	
P 值		0.141	0.102		0.319		0.000	

表 2 病例组与对照组各位点基因型与等位基因频率

Tab.2 Comparision on genotype and allele frequency of each locus between case group and control group

SNP	组别	例数	基因型			等位基因	
			A/A	C/A	C/C	C	A
rs10474485	对照组	116	17（15%）	58（50%）	41（35%）	140（60%）	92（40%）
	自杀未遂组	71	7（10%）	39（55%）	25（35%）	89（63%）	53（37%）
	χ^2 值			0.996		0.202	
	P 值			0.608		0.653	
			A/A	A/G	G/G	A	G
rs110402	对照组	115	101（88%）	14（12%）	0（0%）	216（94%）	14（6%）
	自杀未遂组	71	60（85%）	9（13%）	2（3%）	129（91%）	13（9%）
	χ^2 值			3.304		1.228	
	P 值			0.192		0.268	
			C/C	C/T	T/T	C	T
rs1360780	对照组	116	55（47%）	54（47%）	7（6%）	164（71%）	68（29%）
	自杀未遂组	71	40（56%）	28（39%）	3（4%）	108（76%）	34（24%）
	χ^2 值			1.468		1.279	
	P 值			0.480		0.258	
			A/A	A/C	C/C	A	C
rs3800373	对照组	116	56（48%）	54（47%）	6（5%）	166（72%）	66（28%）
	自杀未遂组	71	40（56%）	29（41%）	2（3%）	109（77%）	33（23%）
	χ^2 值			1.452		1.228	
	P 值			0.483		0.268	
			C/C	T/C	T/T	T	C
rs7209436	对照组	116	1（1%）	14（12%）	101（87%）	216（93%）	16（7%）
	自杀未遂组	71	3（0.04）	8（0.11）	60（0.85）	128（9%）	14（1%）
	χ^2 值			2.387		1.048	
	P 值			0.303		0.306	
			C/C	C/T	T/T	C	C
rs7728378	对照组	116	36（31%）	65（56%）	15（13%）	137（59%）	95（41%）
	自杀未遂组	71	14（20%）	47（66%）	10（14%）	75（53%）	67（47%）
	χ^2 值			2.913		1.395	
	P 值			0.233		0.238	

说明样本具有群体代表性。

2.3 基因型和等位基因分布的比较

自杀未遂组和对照组中各位点基因型和等位基因频率分布的差别无统计学意义（见表 2）。

2.4 单体型分析

通过连锁不平衡分析发现 CRHR1 基因 rs110402 和 rs7209436 组成 3 个单体型，FKBP5 基因 rs3800373 和 rs1360780 组成 2 个单体型，CRHBP 基因 rs10474485 和 rs7728378 组成 4 个单体型。在自杀未遂组与对照组间单体型频率分布的差异均无统计学意义（P>0.05）（见表 3）。

2.5 多种基因模式下的关联分析

矫正精神疾病史后，5 种基因模式[共显性模型（XX vs. YY vs. XY）、显性模型（XX vs. XY+YY）、隐形模型（YY vs. XX+XY）、超显性模型（XX+YY vs. XY）以及累加模型（XX vs. XY+YY vs. YY）（X 为主要等位基因，Y 为次要等位基因）]下对各个位点基因型与自杀未遂进行关联分析。本研究发现 rs7728378 位点与自杀未遂有关联。在共显性模式下，C/T（OR=3.53，95%CI=1.45~8.64）、T/T（OR=3.40，95%CI=1.04~11.14）基因型是 rs7728378 的风险因素（P=0.011）；在显性模式下，C/T-T/T 基因型是 rs7728378 的风险因素（OR=3.51，95%CI=1.46~8.43，P=0.003）；在超显性模式下 C/T 基因型是 rs7728378 的风险因素（OR=2.19，95%CI=1.08~4.45，P=0.026）；在累加模式下，C/T 及 T/T 基因型累加是 rs7728378 的风险因素（OR=1.95，95%CI=1.12~3.41，P=0.016）（见表 4）。

表 3 自杀未遂组与对照组之间单体型频率比较

Tab.3 Comparision on haplotype frequency between case group and control group

基因	单体型	自杀未遂组	对照组	χ^2 值	P 值
CRHR1	AC	0.761	0.703	1.484	0.223
	CT	0.232	0.276	1.040	0.308
	AT	0.007	0.013	0.288	0.591
	CC	0.000	0.004	–	–
FKBP5	TA	0.901	0.939	1.048	0.306
	CG	0.092	0.061	0.118	0.732
	AC	0.007	0.000	–	–
CRHBP	TC	0.463	0.392	0.779	0.201
	CA	0.364	0.380	0.029	0.721
	CC	0.164	0.211	2.281	0.297
	TA	0.009	0.017	0.256	0.697

表 4 SNP 位点基因型与自杀未遂间的关联（修正精神疾病）

Tab.4 Association between SNP genotype and SA（after adjusting history of mental illness）

SNP	遗传模式	基因型	对照组	自杀未遂组	*OR*（95%*CI*）值	*P* 值
rs10474485	共显性	C/C	41（35.3%）	25（35.2%）	1	0.150
		C/A	58（50%）	39（54.9%）	1.01（0.50~2.04）	
		A/A	17（14.7%）	7（9.9%）	0.36（0.11~1.16）	
	显性	C/C	41（35.3%）	25（35.2%）	1	0.620
		C/A~A/A	75（64.7%）	46（64.8%）	0.84（0.43~1.66）	
	隐性	C/C~C/A	99（85.3%）	64（90.1%）	1	0.052
		A/A	17（14.7%）	7（9.9%）	0.36（0.12~1.06）	
	超显性	C/C~A/A	58（50%）	32（45.1%）	1	0.430
		C/A	58（50%）	39（54.9%）	1.30（0.68~2.49）	
	累加模式	---	---	---	0.71（0.43~1.18）	0.180
rs110402	共显性	A/A	101（87.8%）	60（84.5%）	1	0.051
		G/A	14（12.2%）	9（12.7%）	0.68（0.24~1.92）	
		G/G	0（0%）	2（2.8%）	NA（0.00~NA）	
	显性	A/A	101（87.8%）	60（84.5%）	1	0.970
		G/A~G/G	14（12.2%）	11（15.5%）	0.98（0.38~2.55）	
	隐性	A/A~G/A	115（100%）	69（97.2%）	1	0.020
		G/G	0（0%）	2（2.8%）	NA（0.00~NA）	
	超显性	A/A~G/G	101（87.8%）	62（87.3%）	1	0.430
		G/A	14（12.2%）	9（12.7%）	0.66（0.24~1.85）	
	累加模式	---	---	---	1.29（0.56~2.95）	0.550
rs1360780	共显性	C/C	55（47.4%）	40（56.3%）	1	0.160
		C/T	54（46.5%）	28（39.4%）	0.52（0.26~1.04）	
		T/T	7（6%）	3（4.2%）	0.56（0.12~2.63）	
	显性	C/C	55（47.4%）	40（56.3%）	1	0.056
		C/T~T/T	61（52.6%）	31（43.7%）	0.52（0.27~1.03）	
	隐性	C/C~C/T	109（94%）	68（95.8%）	1	0.700
		T/T	7（6%）	3（4.2%）	0.75（0.17~3.36）	
	超显性	C/C~T/T	62（53.5%）	43（60.6%）	1	0.080
		C/T	54（46.5%）	28（39.4%）	0.55（0.28~1.09）	
	累加模式	---	---	---	0.60（0.34~1.08）	0.079
rs3800373	共显性	A/A	56（48.3%）	40（56.3%）	1	0.190
		C/A	54（46.5%）	29（40.9%）	0.54（0.27~1.08）	
		C/C	6（5.2%）	2（2.8%）	0.52（0.09~3.04）	
	显性	A/A	56（48.3%）	40（56.3%）	1	0.069
		C/A~C/C	60（51.7%）	31（43.7%）	0.54（0.27~1.06）	
	隐性	A/A~C/A	110（94.8%）	69（97.2%）	1	0.650
		C/C	6（5.2%）	2（2.8%）	0.68（0.12~3.82）	
	超显性	A/A~C/C	62（53.5%）	42（59.1%）	1	0.097
		C/A	54（46.5%）	29（40.9%）	0.57（0.29~1.12）	
	累加模式	---	---	---	0.60（0.33~1.08）	0.082
rs7209436	共显性	T/T	101（87.1%）	60（84.5%）	1	0.170
		C/T	14（12.1%）	8（11.3%）	0.63（0.22~1.82）	
		C/C	1（0.9%）	3（4.2%）	6.24（0.58~66.86）	
	显性	T/T	101（87.1%）	60（84.5%）	1	0.880
		C/T~C/C	15（12.9%）	11（15.5%）	0.93（0.36~2.39）	
	隐性	T/T~C/T	115（99.1%）	68（95.8%）	1	0.096
		C/C	1（0.9%）	3（4.2%）	6.52（0.61~69.57）	
	超显性	T/T~C/C	102（87.9%）	63（88.7%）	1	0.340
		C/T	14（12.1%）	8（11.3%）	0.61（0.21~1.74）	
	累加模式	---	---	---	1.20（0.56~2.55）	0.640
rs7728378	共显性	C/C	36（31%）	14（19.7%）	1	0.011
		C/T	65（56%）	47（66.2%）	3.53（1.45~8.64）	
		T/T	15（12.9%）	10（14.1%）	3.40（1.04~11.14）	
	显性	C/C	36（31%）	14（19.7%）	1	0.003
		C/T~T/T	80（69%）	57（80.3%）	3.51（1.46~8.43）	
	隐性	C/C~C/T	101（87.1%）	61（85.9%）	1	0.560
		T/T	15（12.9%）	10（14.1%）	1.32（0.52~3.37）	
	超显性	C/C~T/T	51（44%）	24（33.8%）	1	0.026
		C/T	65（56%）	47（66.2%）	2.19（1.08~4.45）	
	累加模式	---	---	---	1.95（1.12~3.41）	0.016

3 讨 论

在急性压力下，CRH 在垂体前叶刺激释放肾上腺皮质激素（ACTH），之后 ACTH 进一步刺激肾上腺皮质醇的释放，完成身体的应激反应。CRHBP 是一种广泛分布在全身的高亲和力结合蛋白，它能大量结合 CRH，使其无法激活 CRHR1、CRHR2 等相应受体，具有调节 CRH 的活性功能，是负反馈调节的重要环节[11]。

本研究发现 CRHBP 基因内含子 6 上的rs7728378 位点与青年人自杀未遂有关。在多个遗传模式下，该位点的杂合基因型 C/T 均增加了自杀的风险（均 $P<0.05$）。在既往研究中，Roy 等[9]发现在有童年创伤的自杀未遂者中有 30%~35%的人携带了 CRHBP 基因 rs7728378 的主要等位基因型（C/C），50%以上的人携带纯合基因型（C/C-T/T），与对照组相比具有明显差异，CRHBP 变异可能是有童年创伤经历的自杀者产生自杀行为的独立或累加风险因素，CRHBP 基因的 rs10474485 位点在该研究中也显示与具有童年创伤史的自杀行为有关，但未通过统计学矫正[8]。在精神分裂症患者中，CRHBP基因 rs1875999位点多态性也被证实与自杀行为有关[7]。在美国高加索人种中发现，CRHBP 基因的rs7728378 和rs10474485 位点与焦虑障碍有明显关联[12]。CRHBP 基因显示出与压力相关疾病有关。

CRHR1 基因位点 rs7209436 与童年虐待史的交互作用与女性中的自杀未遂有关[6]。另一项研究显示 FKBP5 基因 rs1360780 和 rs3800373 等多个位点基因型与童年虐待量表得分的交互作用与自杀未遂相关，表明童年创伤和 FKBP5 基因多态性可以相互作用以增加自杀未遂的风险[9]。在另外两项尸体研究中，FKBP5 基因 rs1360780 和 rs3800373 位点组成单体型，与自杀死亡明显相关[13-14]。在本研究中，未发现 CRHR1 和 FKBP5 基因位点及单体型与自杀未遂有关。

本研究选取青年人作为研究对象，组内同质性较高，对以后青年人自杀未遂的遗传学研究提供了一定的参考价值。本研究未纳入环境因素的影响，因此目前尚不能排除 CRHR1 和 FKBP5 基因与环境因素交互作用后对青年人自杀未遂的影响。样本量偏少、临床资料分析欠缺是本研究的不足，未来的研究中将进一步扩大样本量进行验证。

参 考 文 献

[1] Phillips MR, Cheng HG. The changing global face of suicide[J]. Lancet, 2012, 379(9834): 2318-2319.

[2] Roy A, Rylander G, Forslund K, et al. Excess tryptophan hydroxylase 17779C allele in surviving cotwins of monozygotic twin suicide victims[J]. Neuropsychobiology, 2001, 43(4): 233-236.

[3] Brent DA, Mann JJ. Family genetic studies, suicide, and suicidal behavior[J]. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2005, 133C(1): 13-24.

[4] O'Connor DB, Ferguson E, Green JA, et al. Cortisol levels and suicidal behavior: A meta-analysis[J]. Psychoneuroendocrinology, 2016(63): 370-379.

[5] Zhao J, Qi XR, Gao SF, et al. Different stress-related gene expression in depression and suicide[J]. J Psychiatr Res, 2015(68): 176-185.

[6] Ben-Efraim YJ, Wasserman D, Wasserman J, et al. Gene-environment interactions between CRHR1 variants and physical assault in suicide attempts[J]. Genes Brain Behav, 2011, 10(6): 663-672.

[7] De Luca V, Tharmalingam S, Zai C, et al. Association of HPA axis genes with suicidal behaviour in schizophrenia[J]. J Psychopharmacol, 2010, 24(5): 677-682.

[8] Roy A, Hodgkinson CA, Deluca V, et al. Two HPA axis genes, CRHBP and FKBP5, interact with childhood trauma to increase the risk for suicidal behavior[J]. J Psychiatr Res, 2012, 46(1): 72-79.

[9] Roy A, Gorodetsky E, Yuan Q, et al. Interaction of FKBP5, a stress-related gene, with childhood trauma increases the risk for attempting suicide[J]. Neuropsychopharmacology, 2010, 35(8): 1674-1683.

[10] Thomas G, Sinville R, Sutton S, et al. Capillary and microelectrophoretic separations of ligase detection reaction products produced from low-abundant point mutations in genomic DNA[J]. Electrophoresis, 2004, 25(10-11): 1668-1677.

[11] Westphal NJ, Seasholtz AF. CRH-BP: the regulation and function of a phylogenetically conserved binding protein[J]. Front Biosci, 2006 (11): 1878-1891.

[12] Enoch MA, Shen PH, Ducci F, et al. Common genetic origins for EEG, alcoholism and anxiety: the role of CRH-BP[J]. PLoS One, 2008, 3(10): e3620.

[13] Supriyanto I, Sasada T, Fukutake M, et al. Association of FKBP5 gene haplotypes with completed suicide in the Japanese population[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2011, 35(1): 252-256.

[14] Fudalej S, Kopera M, Wolynczyk-Gmaj D, et al. Association between FKBP5 functional polymorphisms and completed suicide[J]. Neuropsychobiology, 2015, 72(2): 126-131.

（责任编辑：冉明会）