

刘波,陈祥和,戴蓉. 早期生活应激诱导抑郁的 DNA 甲基化机制及运动干预现状 [J]. 中国比较医学杂志, 2026, 36 (10): 120–129.

Liu B, Chen XH, Dai R. DNA methylation mechanisms underlying early life stress-induced depression and the modulatory effects of exercise [J]. Chin J Comp Med, 2026, 36(10): 120–129.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2026.10.012

早期生活应激诱导抑郁的 DNA 甲基化机制 及运动干预现状

刘 波¹, 陈祥和², 戴 蓉^{3,4*}

(1.江苏旅游职业学院,江苏 扬州 225100;2.扬州大学体育学院,江苏 扬州 225127;
3.江苏省苏北人民医院,江苏 扬州 225001;4.扬州大学附属苏北人民医院,江苏 扬州 225001)

【摘要】 青少年抑郁的高患病率与复杂的遗传-环境交互作用密切相关。抑郁症的社会认知理论表明,抑郁是在个体与社会环境的交叉作用下发生,而早期生活应激是儿童青少年抑郁发生的重要环境因素,早期生活应激事件越多、越严重,儿童青少年产生抑郁的可能性就越大,可潜伏至成年并影响其社会认知水平和应对方式。表观遗传机制作为连接环境压力与基因表达的关键桥梁,可随早期生活应激事件内容、水平变化而变化,最终通过表观遗传重编程的生物学作用引发抑郁。本文系统综述早期生活应激与 DNA 甲基化调控机制在青少年抑郁发生中的作用,并探讨运动干预调节 DNA 甲基化改善早期生活应激诱发的抑郁症状的潜在机制,以期为青少年抑郁的早期诊断和靶向干预提供理论依据。

【关键词】 DNA 甲基化;早期生活应激;抑郁;运动

【中图分类号】 R749.4; R804.2; R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2026) 10-0120-10

DNA methylation mechanisms underlying early life stress-induced depression and the modulatory effects of exercise

LIU Bo¹, CHEN Xianghe², DAI Rong^{3,4*}

(1. Jiangsu College of Tourism, Yangzhou 225100, China. 2. School of Physical Education, Yangzhou University, Yangzhou 225127. 3. Subei People's Hospital, Jiangsu Province, Yangzhou 225001. 4. Yangzhou University Affiliated Subei People's Hospital, Yangzhou 225001)

【Abstract】 The high prevalence of depression in adolescents is closely related to the complex genetic environmental interaction. The social cognitive theory of depression shows that depression occurs under the interaction of individual and social environment, and early life stress is an important environmental factor for the occurrence of depression in children and adolescents. The more and more serious early life stress events, the greater the possibility of depression in children and adolescents, and can lurk into adulthood and affect their social cognitive level and coping style. As a key bridge connecting environmental stress and gene expression, epigenetic mechanism can change with the content and level of early life stress events, and eventually trigger depression through the biological effect of

[基金项目] 国家社会科学基金教育学青年课题(CLA200279);中国博士后科学基金特别资助(2021T140580);江苏省哲学社会科学基金(20TYC001)。

[作者简介] 刘波(1996—),男,硕士,讲师,研究方向:运动促进健康。E-mail:lb20200322@126.com

[通信作者] 戴蓉(1988—),女,本科,主管技师,研究方向:运动与脑健康。E-mail:912193055@qq.com

epigenetic reprogramming. This paper systematically reviewed the role of early life stress and DNA methylation regulation mechanism in the occurrence of adolescent depression, and discussed the potential mechanism of exercise intervention regulating DNA methylation to improve the depressive symptoms induced by early life stress, in order to provide a theoretical basis for the early diagnosis and targeted intervention of adolescent depression.

【Keywords】 DNA methylation; early life stress; depression; exercise

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

青少年抑郁是全球性重大公共卫生问题,不仅损害身心健康,也严重影响社会功能发展。数据显示,全球青少年抑郁患病率已超过 17%,我国检出率更高达 24.3%^[1]。早期生活应激(early life stress, ELS)是青少年抑郁的关键环境致病因素,包括身体或心理虐待、童年忽视、青春期欺凌、高感知压力及父母冲突等,可显著增加青少年犯罪行为、自杀风险及多种精神疾病的发生风险。一项在全球范围的调查显示,年龄为 12~17 岁的青少年在过去 1 个月之内受到欺凌的发生率为 30.5%,且抑郁患者两周内自杀意念的发生率高达 38.2%^[2]。近年研究表明,表观遗传修饰作为遗传与环境的交互桥梁,在应激相关精神障碍中起关键调控作用,尤其是环境应激引发的 DNA 甲基化异常,可通过改变基因表达促进抑郁症发生,如社交失败可导致抑郁小鼠脑源性神经营养因子(brain derived neuro trophic factor, BDNF)基因外显子 IV 启动子下游的组蛋白 H3 的第 9 位赖氨酸二甲基化(histone H3 lysine 9 dimethylation, H3K9me2)水平增加,并通过抑制 BDNF/TrkB/mTOR 通路介导抑郁发生;童年欺凌导致核受体亚族 3 组 C1 成员(nuclear receptor subfamily 3, group C member 1, NR3C1)基因甲基化水平升高,并通过负反馈调节作用降低下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴对压力的反应性和自主神经系统压力适应性,增加青少年抑郁易感性;童年创伤可降低 *KLF11* 基因甲基化水平并促进其表达,这使青少年抑郁易感标记基因单胺氧化酶基因(monoamine oxidase A, MAOA)过表达,最终在青少年大脑发育阶段破坏其对压力的敏感性^[3]。上述研究为该病的干预提供了新方向。此外,运动干预可能通过调节 DNA 甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMTs)活性逆转应激导致的表观遗传异常,这为基于表观遗传

调控的干预策略提供了理论依据。

1 ELS 与抑郁

儿童时期是培养健康生活方式的重要阶段,童年不良经历会增加青少年抑郁、焦虑风险。近年来我国青少年抑郁患病率逐渐上升,这对青少年生活质量、人际交往、社会责任等方面产生消极影响,并可能延续至成年,且严重者可引发其自杀行为。童年期情感虐待是一种以有害互动模式为特征的看护者与儿童的关系,体现为看护者更主动、蓄意的伤害,包括对儿童情感上的任何拒绝、威胁、贬低、羞辱等行为;青春期欺凌是青少年因自身社会等级膨胀而通过欺凌他人来提高自身社会地位的工具性策略。童年期情感虐待和青春期欺凌受害可以显著正向预测青少年抑郁症状,且情感虐待与青春欺凌可联合作用加速青少年抑郁发生^[4];青少年感知压力与其抑郁水平呈显著正相关,而学校联结和学习倦怠在其中发挥链式中介作用^[5];童年创伤会降低维生素 D 水平,破坏大脑中的 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)代谢和神经元活性,使神经递质稳态失衡并引发 HPA 轴功能失调,降低个体不同脑区体积和功能连接值,增加抑郁青少年消极情绪的产生和自杀意念^[6,7];逆境信念对青少年抑郁水平具有显著负向影响,社会支持在逆境信念对抑郁症状的影响中起中介作用^[8];父母抑郁、家庭规模、家庭社会经济地位等累积家庭风险可影响 2~4 年后儿童青少年抑郁水平^[9];母亲妊娠期高血压、糖尿病、甲状腺功能异常、贫血等因素与青少年抑郁水平呈正相关作用^[10];父母冲突因素可明显促进青少年抑郁的发展速度,青少年友谊质量可显著抑制其初始抑郁水平和发展速度^[11]。综上,ELS 是诱发青少年抑郁的重要因素,可显著增加青少年精神疾病的发生风险,具体关系见表 1。

表 1 ELS 因子与抑郁的关系
Table 1 Relationship between ELS factor and depression

ELS 因子 ELS factor	样本量 Sample size	研究类型 Type of study	抑郁风险 Risk of depression	<i>P</i>	效应量 Effect quantity
情感虐待 ^[4] Emotional abuse	521	问卷调查 Questionnaire	正相关 Positive correlation	<i>P</i> <0. 001	<i>r</i> =0. 45
青春期欺凌 ^[4] Adolescent bullying	521	问卷调查 Questionnaire	正相关 Positive correlation	<i>P</i> <0. 001	<i>r</i> =0. 39
感知压力 ^[5] Perceived stress	465	问卷调查 Questionnaire	正相关 Positive correlation	<i>P</i> <0. 001	<i>r</i> =0. 634
逆境信念 ^[8] Adversity belief	4 873	问卷调查 Questionnaire	负相关 Negative correlation	<i>P</i> <0. 001	<i>r</i> ² =0. 163
父母抑郁情绪 ^[9] Parents' depression	730	纵向调查 Longitudinal study	正相关 Positive correlation	<i>P</i> <0. 01	OR=1. 38 (1. 16~1. 64)
母亲疾病 ^[10] Maternal disease	2 092	问卷调查 Questionnaire	正相关 Positive correlation	<i>P</i> <0. 01	OR=5. 04 (2. 07~12. 24)
父母冲突 ^[11] Parental conflict	869	问卷调查 Questionnaire	正相关 Positive correlation	<i>P</i> <0. 001	<i>r</i> ² =0. 13
友谊质量 ^[11] Friendship quality	869	问卷调查 Questionnaire	负相关 Negative correlation	<i>P</i> <0. 001	<i>r</i> ² =0. 09

2 ELS 诱导抑郁的 DNA 甲基化调控机制

DNA 甲基化是一种通过化学修饰调控基因表达的表观遗传机制,其核心作用是在不改变 DNA 碱基序列的前提下实现对遗传信息的可逆性调节。DNA 甲基化可通过化学修饰调控基因表达并影响青少年抑郁发生,目前已发现 *BDNF*、*NR3C1*、*MAOA*、血清素再摄取转运体编码基因-溶质载体家族 6 成员 4 (solute carrier family 6 member 4, *SLC6A4*)、N-甲基-D-天冬氨酸受体 2B 亚基 (glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 2B, *GRIN2B*) 等与青少年抑郁相关^[12]。大量研究发现,ELS 可导致青少年脑基因甲基化水平改变,进而影响认知功能。LUSSIER 等^[13]对 600 多名抑郁青少年进行研究并确定了几种不同类型的童年逆境,包括父母情感、身体虐待、母亲精神病理学、单亲家庭、家庭不稳定、经济困难、邻里不睦等,其中母亲精神病理学与抑郁的关系最为密切,通过对血液样本的 278 586 个 CpGs 分析后发现,有 31 个 CpGs 位点具有正向中介效应,表明暴露于逆境中的儿童 DNA 甲基化变化与抑郁症状增加相关。相关基因甲基化水平与抑郁的关系见表 2。

2.1 BDNF

“抑郁症-神经营养假说”最早由 DUMAN

等^[14]提出,作为哺乳动物大脑中含量最高、研究最广泛的神经营养因子,*BDNF* 不仅参与神经突触可塑性、学习及记忆能力,其基因表观遗传修饰水平的改变也显著影响着神经系统。*BDNF* 可与环境交互影响进而引发抑郁,如有童年创伤史的重度抑郁青少年血清 *BDNF* 显著低于健康对照组^[15];慢性间歇性冷应激导致青春期大鼠前额叶皮质和纹状体中的 *BDNF* 水平降低^[16];母体怀孕前尼古丁中毒会诱发后代出现抑郁样行为,并显著降低海马和前额叶皮质 *BDNF* mRNA 水平^[17];童年期的压力水平与儿童抑郁水平呈显著正相关,而体力活动水平与抑郁水平呈显著负相关,此过程伴随 *BDNF* 基因表达水平的变化^[18]。在学业压力导致的抑郁大学生群体中,男性、女性血浆 *BDNF* 水平分别降低 17. 14%、3. 56%,甲基化水平分别升高 18. 96%、15. 06%^[19]。究其原因,与 *BDNF* 基因 DNA 甲基化水平升高有关,其关键在于重度抑郁患者 *BDNF* 外显子 VI 的 DNA 甲基化水平显著升高导致其大脑皮质发育缺陷,并影响神经发育。动物模型中,慢性不可预知应激 (chronic unpredictable mild stress, CUMS) 导致的抑郁小鼠模型内侧前额叶皮质和海马中 *BDNF* 启动子 IV 甲基化水平升高^[20];社交失败压力导致的抑郁小鼠内侧前额叶皮质中 *BDNF* 基因表达下调,*BDNF* 启动子 IV 下游的 H3K9me2 水平增加^[21];对抑郁大鼠注射 DNMTi-5-AzaD 可以有效

表 2 ELS 诱导抑郁的相关基因变化
Table 2 Gene changes related to ELS induced depression

基因名称 Gene name	检测方法 Test method	位点 Site	甲基化水平 Methylation level	ELS 因子 ELS factor
BDNF	酶联免疫吸附 ^[19] ELISA	启动子 Promoters	上升 Rise	学业压力 Academic pressure
	焦磷酸盐测序 ^[20] Pyrosequencing	启动子 IV Promoters IV	上升 Rise	慢性不可预测温和应激 CUMS
	蛋白免疫印迹 ^[21] Western blot	组蛋白 H3 第 9 位赖氨酸二甲基化 H3K9me2	上升 Rise	社交失败压力 Social failure pressure
	甲基化 DNA 免疫共沉淀- 实时荧光定量 PCR ^[22] meDIP-qPCR	启动子 IV Promoters IV	上升 Rise	学习性无助 Learning helplessness
	焦磷酸盐测序 ^[26] Pyrosequencing	外显子 1F Exon 1F	上升 Rise	早期生活逆境 Early life adversity
	亚硫酸氢盐测序 ^[27] Bisulfite sequencing	外显子 1F Exon 1F	上升 Rise	不良童年经历 Bad childhood experience
	高通量测序 ^[28] High-throughput sequencing	cg25563198	上升 Rise	不良环境 Adverse environment
	飞行质谱分析 ^[29] EpiTYPER	外显子 1F Exon 1F	上升 Rise	自残 Self mutilation
	飞行质谱分析 ^[30] EpiTYPER	启动子 Promoters	上升 Rise	母婴分离 Maternal separation
	亚硫酸氢盐测序 ^[31] Bisulfite sequencing	启动子 Promoters	上升 Rise	慢性不可预测温和和应激 CUMS
SLC6A4	焦磷酸盐测序 ^[32] Pyrosequencing	外显子 1F Exon 1F	下降 Decline	童年虐待 Childhood abuse
	焦磷酸盐测序 ^[35] Pyrosequencing	CpG5. 6	上升 Rise	自杀意念 Suicidal ideation
	焦磷酸盐测序 ^[36] Pyrosequencing	CpG2	上升 Rise	自伤行为 Self injurious behavior
	焦磷酸盐测序 ^[41] Pyrosequencing	KLF11 启动子 KLF11 promoters	下降 Decline	健康适应 Health adaptation
MAOA	焦磷酸盐测序 ^[42] Pyrosequencing	启动子 Promoters	下降 Decline	童年创伤 Childhood trauma
	酶联免疫吸附 ^[45] ELISA	内含子 7 Intron 7	下降 Decline	慢性应激 Chronic stress
FKBP5	焦磷酸盐测序 ^[47] Pyrosequencing	全局 DNA Whole-genome DNA	上升 Rise	童年欺凌 Childhood bullying
PRKCB	亚硫酸氢盐测序 ^[48] Bisulfite sequencing	cg10888111	上升 Rise	童年创伤 Childhood trauma

降低前额叶皮质中 *BDNF* 基因甲基化水平,提高 *BDNF* IV 和 TrkB 转录水平,并通过 *BDNF*/TrkB/mTOR 通路发挥快速抗抑郁作用^[22]。综上所述,ELS 可通过调控 *BDNF* 基因 DNA 甲基化水平并导致其表达改变,影响神经发育与认知功能,从而介导青少年抑郁发生。表明 *BDNF* 基因是解释环境压力与青少年抑郁关系的重要表观遗传修饰靶点。

2.2 NR3C1

NR3C1 通过编码糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 调控 GR 与皮质醇和其他糖皮质激素结合来参与 HPA 轴的负反馈调节。作为对环境压力的首要反应基因之一,高水平 *NR3C1* 基因甲基化与 HPA 轴对压力的反应性降低以及自主神经系统压力适应降低有关^[23]。在大脑发育的关键时期,*NR3C1* 基因的关键表观遗传过程

破坏会增加个体抑郁易感性,且童年期经历的应激事件数量越多、虐待类型越严重,*NR3C1* 甲基化的变化就越明显^[24]。如成年个体 *NR3C1* 基因中的 DNA 甲基化与早期生活逆境有关,并介导压力相关疾病的发展,但 *NR3C1* 甲基化与儿童青少年内化症状出现之间的关联还未得到广泛研究^[25]。研究发现,童年欺凌导致的青少年抑郁及自残与 HPA 失衡相关,而 *NR3C1* 基因甲基化水平又可影响 HPA 轴正常功能^[26,27]。如重度抑郁症患者脑结构-功能偶联比正常人严重减少,并伴随 *NR3C1* 基因上 3 个 CpG 位点 (cg01294526、cg19457823 和 cg23430507) 甲基化水平显著变化^[28];有自残史的抑郁青少年 *NR3C1* 甲基化水平显著升高,经 5-HT 再摄取抑制剂干预后, *NR3C1* 基因启动子 CpGs 位点甲基化显著降低^[29]。动物实验中,早期母婴分离小鼠额叶皮质和海马中 *NR3C1* 基因 DNA 甲基化水平升高,并出现抑郁样行为^[30];对孕鼠进行 CUMS 诱导后发现,其后代幼鼠下丘脑中 *NR3C1* 启动子甲基化水平显著升高,*NR3C1* mRNA 水平和 *NR3C1* 蛋白水平均较低^[31]。与上述研究相反,CHEN 等^[32]对 370 名青少年进行 3 年的跟踪调查后发现,童年时期的虐待会降低 *NR3C1-1F* 甲基化水平,并增加青少年抑郁风险。上述研究表明,ELS 可通过改变 *NR3C1* 基因 DNA 甲基化状态,影响 HPA 轴功能及应激反应能力,进而参与青少年抑郁发生与发展。尽管甲基化变化方向存在一定复杂性,如受环境-表观遗传调控网络中其它因子的影响,但 *NR3C1* 甲基化仍是 ELS 诱发抑郁的关键表观遗传机制之一,也为运动等干预途径提供了作用靶点。

2.3 SLC6A4

5-HT 是心理生物学奖励通路的核心神经递质,*SLC6A4* 基因编码负责突触前血清素再摄取的 5-HT 转运蛋白,而突触血清素水平升高会增强个体对环境刺激的反应性,这可能使其在面对压力时出现功能异常^[33]。目前研究显示,青少年抑郁的发生与 *SLC6A4* 基因甲基化水平改变有关。如抑郁青少年眶额下回灰质体积减小与 *SLC6A4* 甲基化显著相关,且 *SLC6A4* 启动子 DNA 甲基化与短等位基因共同作用会增加青少年抑郁症易感性,表明 *SLC6A4* 基因甲基化改变与青少年抑郁

患者脑功能连接和结构的变化有关^[34];男性双相障碍患者 *SLC6A4* 基因 CpG3 位点表现高甲基化,且自杀意念越严重甲基化水平越高^[35];青少年双相抑郁患者自伤行为与 *SLC6A4* 启动子区 CpG2 位点甲基化存在显著相关性^[36]。动物实验中,早期母体分离小鼠出现抑郁样行为,并伴随认知行为功能及情绪状态损害,这与其海马 *SLC6A4*、*NR3C1* 基因甲基化水平升高、表达降低有关,注射裸盖菇提取物可有效逆转上述过程,并通过降低 *SLC6A4* 基因甲基化来影响 5-HT 能信号传导^[37]。综上,*SLC6A4* 启动子高甲基化可能是青少年抑郁患者的特异性表观遗传标志物,因此可作为基于个体表观遗传谱的选择性生物标志物,为鉴别诊断提供信息。

2.4 MAOA

MAOA 是青少年抑郁易感标记基因,在调节大脑发育和成熟阶段对压力尤为敏感,与 5-HT、多巴胺 (dopamine, DA)、去甲肾上腺素 (noradrenaline, NE) 等神经递质的代谢密切相关。*MAOA* 在神经精神疾病的发生、发展及治疗中起主要作用,其机制与 *MAOA* 调节大脑发育和成熟阶段对压力的敏感性相关,表明 *MAOA* 基因在环境-基因交互作用下的抑郁发生中起重要作用。*MAOA* 基因 rs6323 多态性显性模型与儿童期受虐导致的大学生抑郁显著相关^[38],且生活事件的健康适应因子与 *MAOA* 基因 rs3027407 多态性也存在交互作用^[39],而 *MAOA* 抑制剂可通过抑制其活性来减少神经递质的分解从而提高单胺神经递质浓度,实现抗抑郁作用^[40]。*KLF11* 基因是 *MAOA* 的激活转录因子,高表达于抑郁患者体内。研究表明,*KLF11* 启动子低甲基化与抑郁症状呈负相关,这与 *KLF11* 过表达进而激活 *MAOA* 基因过表达相关^[41]。PENG 等^[42]研究发现, *MAOA* 基因中所有 CpGs 位点的低甲基化都与抑郁水平呈负相关,并在童年创伤与抑郁之间发挥潜在的中介作用。另一研究发现, *MAOA* 启动子、外显子 I、内含子 I 等 13 个 CpGs 位点的甲基化水平与 *MAOA* 蛋白表达并无显著影响,其原因仍待研究^[43]。因此, *MAOA* 基因作为关键的抑郁易感基因,其多态性及 DNA 甲基化水平变化在 ELS 与青少年抑郁间起重要中介作用。该基因表达受 *KLF11* 等转录因子调控,且其低甲基化可能通

过影响单胺类神经递质代谢参与抑郁发生,这为理解抑郁的表观遗传机制及探索运动等干预途径提供了新的方向。

2.5 其他相关基因

糖皮质激素受体调节因子 FK506 结合蛋白 5 (FK506 binding protein 5, FKBP5) 是与童年创伤相关的抑郁风险基因,童年期遭受严重创伤会显著提高青少年 FKBP5 甲基化水平,导致其抑郁易感性增加^[44]。ELS 可与 rs1360780 的 T 等位基因相互作用,诱导 FKBP5 去甲基化并上调其表达,损害额叶和顶叶皮质体积和完整性,提示因遗传和环境风险交互作用所导致的青少年抑郁与 FKBP5 的表观遗传变化有关^[45]。双尾蛋白 D 同源蛋白 2 (bicaudal D homolog 2, BICD2) 在细胞内运输和细胞骨架组织中起重要作用, BICD2 基因甲基化水平改变会导致蛋白质功能异常,并通过影响 BDNF 亚细胞分布和 mRNA 局部翻译来促进神经元迁移,与抑郁症密切相关^[46]。XIU 等^[46]发现,敲除 CUMS 小鼠 BICD2 基因可通过降低海马 BICD2 表达来激活 BDNF/TrkB/Akt 通路,促进 BDNF 转录,实现抗抑郁作用。蛋白激酶 C β (protein kinase C β , PRKCB) 参与神经元发育,在压力性生活事件情况下,青少年 PRKCB 单核苷酸多态性和基因多态性与抑郁症呈正相关,且儿童期慢性应激会显著提高 PRKCB 甲基化水平进而加重抑郁症状,表明 DNA 甲基化可介导 ELS 导致抑郁症发生^[47]。过氧化物酶基因 (peroxidasin homolog, PXDN) 是一种具有过氧化物酶活性的与细胞外基质蛋白相关的基因,和自闭症谱系障碍、创伤后应激障碍、抑郁症等相关,在 ELS 导致的抑郁青少年中,与低水平 ELS 相比,高水平 ELS 的抑郁患者血液 PXDN-cg10888111 中特定 CpG 位点的 DNA 甲基化显著升高,导致神经炎症及脑功能降低^[48]。KALRN 是一种在基质细胞和骨髓细胞中表达的鸟嘌呤核苷酸交换因子,与多种神经精神和神经退行性疾病有关,QUICCIONE 等^[49]研究发现, KALRN 基因调节区域的 CpG 位点 cg13549966 甲基化水平与抑郁水平显著相关。5-HT 系统广泛参与抑郁症的病理生理过程,色氨酸羟化酶 (tryptophan hydroxylase, TPH) 是 5-HT 生物合成的限速酶,其编码基因 TPH2 与 ELS 诱导的抑郁症发生密切相

关,如抑郁患者 ELS 程度会导致 TPH2 基因甲基化水平显著升高,并协同儿童期创伤经历降低抗抑郁药物效果^[50]。神经递质、BDNF 相关基因的 DNA 甲基化也与 ELS 导致的抑郁症有关。有自杀经历的抑郁患者前额叶皮质中的 5-HT2A 甲基化显著升高, P11 启动子的 DNA 甲基化减少;前岛叶中 Kappa 基因第二内含子的甲基化水平显著降低;伏隔核中神经胶质细胞源性神经营养因子 (glialcellline-derived neurotrophic factor, GDNF) DNA 甲基化升高^[51]。

综上所述,环境压力如 ELS 可引发相关基因甲基化水平改变,进而影响遗传物质表达水平变化和抑郁发生,而 DNA 甲基化可作为连接环境压力与遗传的中介过程,调控抑郁发展,具体关系见表 2。

3 运动调控 DNA 甲基化改善 ELS 诱导的抑郁的作用机制

定期运动可以改善认知功能,增强神经发生,这与 BDNF 及生长因子的甲基化水平和基因表达改变有关。目前,运动调节基因的表观遗传重编程作用在阿尔茨海默病、帕金森病、孤独症、抑郁症中已得到有效证明。不同的是相较于神经退行性疾病而言,抑郁症更易受到环境影响,尤其是童年时期的生活应激。但现有研究对于 ELS 导致青少年抑郁过程中的表观遗传变化研究较少,且运动作为经济、绿色、安全的干预方式,在这一方面未得到重视。因此,关于运动-环境-表观遗传-抑郁这一方面的研究较少。在神经退行性疾病方面,较高的体力活动能提高 SNCA 内含子 1 甲基化水平并降低 α -syn 蛋白水平,改善帕金森患者症状^[52];14 d 跑步机锻炼可以抑制内侧前额叶皮质中的 RNA 脱甲基化酶 ALKBH5,从而提高焦虑小鼠兴奋性突触相关基因上的 N6-甲基腺苷,并激活内侧前额叶皮质神经元及其向基底外侧杏仁核的投射,实现运动抗焦虑作用^[53];适量身体活动可通过 DNA 甲基化作用减缓端粒缩短来延迟衰老过程^[54]。在抑郁症方面,6 周跑步运动干预 (60 min/d,每周 5 d) 可逆转抑郁小鼠海马 5 756 个差异甲基化位点的变化趋势^[55],降低海马中 DNMT 表达,减轻因压力引起的甲基化,并通过 BDNF 启动子 IV 区去甲基化来促进其

转录,利用神经营养作用改善抑郁症状^[56]。血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA) 基因编码血管内皮生长因子,对脑血管生成、神经发生至关重要。研究发现,运动可通过降低抑郁大鼠海马中 *VEGFA* 基因启动子 Sp1/Sp3 转录因子识别元件甲基化水平来促进其表达,进而发挥运动抗抑郁的表观遗传机制^[57]。人体色氨酸(tryptophan, TRP) 主要代谢为犬尿氨酸(kynurenine, KYN)、3-羟基犬尿氨酸(3-hydroxykynurenin, 3-HK)、喹啉酸(qinolinic acid, QUIN)、犬尿喹啉酸(kynurenic acid, KYNA) 等,其在脑中过量堆积会引起神经元退化、脱髓鞘,并诱发神经炎症和突触障碍,而过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator- 1α , PGC- 1α) 可加强外周 KYN 代谢改善应激诱导的抑郁行为^[58]。研究发现,急性运动可显著降低 PGC- 1α 甲基化水平并提高其表达,通过促进犬尿氨酸氨基转移酶(kynurenine amino transferase, KAT) 来加快 KYN 的降解和清除,实现运动的抗抑郁作用^[59]。

以上研究表明,在运动改善抑郁情绪及症状过程中,确实存在 DNA 甲基化变化,这表明可将表观遗传机制作为运动抗抑郁的重要指标,但由于目前对通过运动调节 DNA 甲基化水平来改善 ELS 导致的青少年抑郁症的研究较少,因此后续还需进一步探究。

4 小结

遗传与环境均可驱动表观遗传过程介导抑郁症发生,但这些因素并不独立,而是相互作用。如 ELS 可影响 *BDNF*、*NR3C1*、*SLC6A4*、*MAOA* 等基因甲基化改变,通过改变遗传物质表达水平进而调控抑郁症的发生,实现抑郁症的生物-心理-环境三级结构,这也为解析 ELS 导致的青少年抑郁症的异质性提供了分子层面依据。而运动作为经济、可靠、低风险的干预方式,在抑郁症的改善中发挥重要作用。虽然目前相关研究较少,但运动作为低成本、高可及性的干预手段,其表观遗传调控机制有望成为新型治疗靶点。在未来应加强青少年发育关键期的表观遗传动态追踪,开发基于表观遗传标记的运动干预疗效预测模

型;推动“环境-表观遗传-脑网络”多层级研究范式。

参考文献:

- [1] 魏嘉霖,马珠江,布威佐热姆·艾力. 青少年抑郁症状特征与睡眠质量和心理韧性的关系[J]. 中国学校卫生, 2025, 46(6): 842-846.
WEI J L, MA Z J, ELI B. Association of depressive symptom characteristics with sleep quality and psychological resilience in adolescents [J]. Chin J Sch Health, 2025, 46(6): 842-846.
- [2] LIN D, YIN T, SHI Z, et al. Global, regional and national burden of childhood sexual abuse and bullying in adolescents and young adults: a Global Burden of Disease 2021 analysis [J]. Front Psychiatry, 2025, 16(10): 1679479.
- [3] BI H, JIN J, SUN M, et al. Epigenetic changes caused by early life stress in the pathogenesis of depression [J]. Eur J Pharmacol, 2025, 999(7): 177671.
- [4] 李喜,张畅,于睿泽,等. 童年期情感虐待与欺凌受害在青少年抑郁症状发展中的联合作用: 序列中介还是增强调节[J]. 心理学报, 2025, 57(6): 1056-1069.
LI X, ZHANG C, YU R Z, et al. The joint role of childhood emotional abuse and bullying victimization in the development of adolescent depressive symptoms: Sequential mediation or enhanced moderation [J]. Acta Psychol Sin, 2025, 57(6): 1056-1069.
- [5] 王炎喆,王清玉,林征,等. 学校联结与学习倦怠在青少年压力与抑郁情绪间的链式中介作用[J]. 中国儿童保健杂志, 2025, 33(4): 366-371.
WANG Y Z, WANG Q Y, LIN Z, et al. Chain-mediating effects of school connectedness and academic burnout in the relationship between stress and depression among adolescents [J]. Chin J Child Health Care, 2025, 33(4): 366-371.
- [6] 赵丽丽,刘乐伟,耿峰,等. 青少年抑郁障碍患者自杀意念与童年创伤的关系研究: 抑郁症状严重程度和低维生素 D 水平的双中介作用[J]. 中国全科医学, 2025, 28(13): 1614-1621.
ZHAO L L, LIU L W, GENG F, et al. The relationship between suicidal ideation and childhood trauma in adolescents with depressive disorder: the dual mediating effects of depressive symptom severity and low vitamin D levels [J]. Chin Gen Pract, 2025, 28(13): 1614-1621.
- [7] MOOG N K, CUMMINGS P D, JACKSON K L, et al. Intergenerational transmission of the effects of maternal exposure to childhood maltreatment in the USA: a retrospective cohort study [J]. Lancet Public Health, 2023, 8(3): e226-e237.
- [8] 胡蕊,彭丽莉,蒋莉华,等. 逆境信念和社会支持状况对

- 成都市青少年抑郁症状的影响 [J]. 医学与社会, 2024, 37(11): 67-73.
- HU R, PENG L L, JIANG L H, et al. The impact of adversity beliefs and social support on depressive symptoms among adolescents in Chengdu [J]. Med Soc, 2024, 37(11): 67-73.
- [9] 刘艳, 孙旭, 陈欢. 累积家庭风险与儿童青少年抑郁情绪关系的追踪研究 [J]. 中国学校卫生, 2024, 45(2): 223-226.
- LIU Y, SUN X, CHEN H. Longitudinal study on the relationship between cumulative family risk and depression symptoms among children and adolescents [J]. Chin J Sch Health, 2024, 45(2): 223-226.
- [10] 王华, 李光芸, 许树才. 青少年抑郁情绪与童年心理创伤及母亲妊娠期疾病的相关性 [J]. 中国学校卫生, 2023, 44(8): 1165-1168, 1173.
- WANG J, LI G Y, XU S C. Relationship between adolescent depressive symptoms with childhood psychological trauma and maternal pregnancy [J]. Chin J Sch Health, 2023, 44(8): 1165-1168, 1173.
- [11] 李荣, 王玉龙, 赵婧斐. 父母冲突和友谊质量对青少年抑郁发展趋势的影响 [J]. 中国临床心理学杂志, 2023, 31(2): 455-458, 401.
- LI R, WANG Y L, ZHAO J F. The influence of parental conflict and friendship quality on the development trend of adolescent depression [J]. Chin J Clin Psychol, 2023, 31(2): 455-458, 401.
- [12] SUN Y, LIN Y, LIANG N, et al. Methylome-wide association study of adolescent depressive episode with psychotic symptoms and childhood trauma [J]. J Affect Disord, 2025, 370: 439-448.
- [13] LUSSIER A A, SMITH B J, FISHER J, et al. DNA methylation mediates the link between adversity and depressive symptoms [J]. Nat Ment Health, 2024, 2(12): 1476-1485.
- [14] DUMAN R S, HENINGER G R, NESTLER E J. A molecular and cellular theory of depression [J]. Arch Gen Psychiatry, 1997, 54(7): 597-606.
- [15] ZHAO X, JIE H, WANG J, et al. Abnormal serum BDNF and p-mTOR in MDD in adolescents with childhood trauma [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2024, 20: 1513-1522.
- [16] DEĞİRMENCI M D, ÇALISKAN H, GÜNES E. Effects of chronic intermittent cold stress on anxiety-depression-like behaviors in adolescent rats [J]. Behav Brain Res, 2024, 472: 115130.
- [17] DENG L, WANG Q, LOU Y. Maternal nicotine intoxication before pregnancy induces depressive- and anxiety-like behaviors as well as cognitive deficits in male offspring and correlates with neurobiological changes [J]. Brain Behav, 2023, 13(7): e3052.
- [18] SOLER C T, KANDERS S H, OLOFSDOTTER S, et al. Exploration of the moderating effects of physical activity and early life stress on the relation between brain-derived neurotrophic factor (BDNF) rs6265 variants and depressive symptoms among adolescents [J]. Genes, 2022, 13(7): 1236.
- [19] CASTILLO-NAVARRETE J L, BUSTOS C, GUZMAN-CASTILLO A, et al. Increased academic stress is associated with decreased plasma BDNF in Chilean college students [J]. PeerJ, 2023, 11: e16357.
- [20] CHENG S, WANG W, ZHU Z, et al. Involvement of brain-derived neurotrophic factor methylation in the prefrontal cortex and hippocampus induced by chronic unpredictable mild stress in male mice [J]. J Neurochem, 2023, 164(5): 624-642.
- [21] XU H, WANG J, ZHANG K, et al. Effects of adolescent social stress and antidepressant treatment on cognitive inflexibility and BDNF epigenetic modifications in the mPFC of adult mice [J]. Psychoneuroendocrinology, 2018, 88: 92-101.
- [22] SALES A J, MACIEL I S, SUAVINHA A C D R, et al. Modulation of DNA methylation and gene expression in rodent cortical neuroplasticity pathways exerts rapid antidepressant-like effects [J]. Mol Neurobiol, 2021, 58(2): 777-794.
- [23] ARVIND A, SREELEKSHMI S, DUBEY N. Genetic, epigenetic, and hormonal regulation of stress phenotypes in major depressive disorder: from maladaptation to resilience [J]. Cell Mol Neurobiol, 2025, 45(1): 29.
- [24] 陈俐如, 谢国蝶, 苏普玉. DNA 甲基化在童年期应激与青少年不良心理行为中的作用 [J]. 中国学校卫生, 2020, 41(2): 309-312.
- CHEN L R, XIE G D, SU P Y. The role of DNA methylation in childhood stress and adolescent bad psychological behavior [J]. Chin J Sch Health, 2020, 41(2): 309-312.
- [25] HUA Y, HUANG C, GUO Y, et al. Association between academic pressure, NR3C1 gene methylation, and anxiety symptoms among Chinese adolescents: a nested case-control study [J]. BMC Psychiatry, 2023, 23(1): 376.
- [26] EFSTATHOPOULOS P, ANDERSSON F, MELAS P A, et al. NR3C1 hypermethylation in depressed and bullied adolescents [J]. Transl Psychiatry, 2018, 8(1): 121.
- [27] XU Y, YANG S, CAO C. Glucocorticoid receptor gene (NR3C1) methylation, childhood maltreatment, multilevel reward responsiveness and depressive and anxiety symptoms: a neuroimaging epigenetic study [J]. Neuroimage, 2025, 306: 121003.

- [28] TANG L, ZHAO P, PAN C, et al. Epigenetic molecular underpinnings of brain structural-functional connectivity decoupling in patients with major depressive disorder [J]. J Affect Disord, 2024, 363: 249–257.
- [29] HAMMANN N, KAESS M, RUJESCU D, et al. Methylation of the glucocorticoid receptor gene (*NR3C1*) in adolescents with a history of childhood adversity engaging in non-suicidal self-injury [J]. Psychopathology, 2024, 57(2): 81–90.
- [30] KEMBER R L, DEMPSTER E L, LEE T H A, et al. Maternal separation is associated with strain-specific responses to stress and epigenetic alterations to *NR3C1*, *AVP*, and *NR4A1* in mouse [J]. Brain Behav, 2012, 2(4): 455–467.
- [31] ÖZTÜRK K H, ÜNAL G Ö, DOĞUÇ D K, et al. Hypothalamic *NR3C1* DNA methylation in rats exposed to prenatal stress [J]. Mol Biol Rep, 2022, 49(8): 7921–7928.
- [32] CHEN M, CAO C. The mediation effect of glucocorticoid receptor gene (*NR3C1*) methylation between childhood maltreatment and depressive symptoms in Chinese adolescents: a 2-year longitudinal study [J]. Child Dev, 2024, 95(1): 144–159.
- [33] LONGTAIN R B, GRAHAM D P, HARDING M J, et al. Methylation of the serotonin transporter gene moderates the depressive subjective effect of cocaine [J]. Behav Brain Res, 2022, 418: 113675.
- [34] CHIARELLA J, SCHUMANN L, POMARES F B, et al. DNA methylation differences in stress-related genes, functional connectivity and gray matter volume in depressed and healthy adolescents [J]. J Affect Disord, 2020, 271: 160–168.
- [35] 沈小琴, 王丞基, 阿丽米热·阿里木江, 等. 有自杀意念的儿童青少年双相障碍抑郁发作患者 *SLC6A4* 基因甲基化研究 [J]. 神经疾病与精神卫生, 2023, 23(11): 774–779.
- SHEN X Q, WANG C J, ALIMIRE A M, et al. Methylation of *SLC6A4* gene in bipolar depression children and adolescents with suicidal ideation [J]. J Neurosci Ment Health, 2023, 23(11): 774–779.
- [36] 阿丽米热·阿里木江. 儿童青少年双相抑郁患者非自杀性自伤与 *SLC6A4* 启动子区 DNA 甲基化的相关性研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2023: 19.
- ALIMIRE A M. Correlation between non suicidal self injury and DNA methylation in the promoter region of *SLC6A4* in children and adolescents with bipolar depression [D]. Urumchi: Xinjiang Medical University, 2023: 19.
- [37] JASEMI E, RAZMI A, VASEGHI S, et al. The effect of *Psilocybe cubensis* alkaloids on depressive-like behavior in mice exposed to maternal separation with respect to hippocampal gene expression and DNA methylation of *Slc6a4* and *Nr3c1* [J]. Behav Pharmacol, 2025, 36(2/3): 115–126.
- [38] 曾子豪. 儿童期受虐、主观幸福感、*MAOA* 基因和 *THP2* 基因对抑郁的影响及作用机制 [D]. 长沙: 湖南师范大学, 2021: 22.
- ZENG Z H. Effects of childhood abuse, subjective well-being, *MAOA* gene and *thp2* gene on depression and its mechanism [D]. Changsha: Hunan Normal University, 2021: 22.
- [39] 肖伊凌. 生活事件、领悟社会支持与 *MAOA* 基因多态性对大学生抑郁的影响 [D]. 长沙: 湖南农业大学, 2019: 19.
- XIAO Y L. Effects of life events, perceived social support and *MAOA* gene polymorphism on depression in college students [D]. Changsha: Hunan Agricultural University, 2019: 19.
- [40] 罗海丽, 洪青晓, 刘惠芬, 等. DNA 甲基化在抑郁症中的作用 [J]. 生命的化学, 2025, 45(1): 8–17.
- LUO H L, HONG Q X, LIU H F, et al. Roles of DNA methylation on major depressive disorder [J]. Chem Life, 2025, 45(1): 8–17.
- [41] KOLLERT L, SCHIELE M A, THIEL C, et al. DNA hypomethylation of the Krüppel-like factor 11 (*KLF11*) gene promoter: a putative biomarker of depression comorbidity in panic disorder and of non-anxious depression [J]. J Neural Transm, 2020, 127(11): 1539–1546.
- [42] PENG H, ZHU Y, STRACHAN E, et al. Childhood trauma, DNA methylation of stress-related genes, and depression: findings from two monozygotic twin studies [J]. Psychosom Med, 2018, 80(7): 599–608.
- [43] HANDSCHUH P A, MURGAŠ M, VRAKA C, et al. Effect of *MAOA* DNA methylation on human *in vivo* protein expression measured by [¹¹C] harmine positron emission tomography [J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2023, 26(2): 116–124.
- [44] KANG C, SHI J, GONG Y, et al. Interaction between *FKBP5* polymorphisms and childhood trauma on depressive symptoms in Chinese adolescents: The moderating role of resilience [J]. J Affect Disord, 2020, 266: 143–150.
- [45] TOZZI L, FARRELL C, BOOIJ L, et al. Epigenetic changes of *FKBP5* as a link connecting genetic and environmental risk factors with structural and functional brain changes in major depression [J]. Neuropsychopharmacology, 2018, 43(5): 1138–1145.
- [46] XIU J, LI J, LIU Z, et al. Elevated *BICD2* DNA methylation in blood of major depressive disorder patients and reduction of depressive-like behaviors in hippocampal *Bicd2*-knockdown mice [J]. Proc Natl Acad Sci U S A,

- 2022, 119(30): e2201967119.
- [47] TAO Y, JIN M, ZHANG H, et al. PRKCB methylation: a potential biomarker of MDD with childhood chronic stress, a cross-sectional study in drug-naive, first-episode adolescent MDD [J]. *Epigenetics*, 2024, 19(1): 2408159.
- [48] EDELMANN S, BALAJI J, PASCHE S, et al. DNA methylation of PXDN is associated with early-life adversity in adult mental disorders [J]. *Biomolecules*, 2024, 14(8): 976.
- [49] QUICCIONE M S, TIROZZI A, CASSIOLI G, et al. Are methylation patterns in the KALRN gene associated with cognitive and depressive symptoms findings from the Moli-sani cohort [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(19): 10317.
- [50] 沈甜. 基因 TPH2 的 DNA 甲基化水平及其与早期 ELS 相互作用对抗抑郁药物早期疗效的影响 [D]. 南京: 东南大学, 2021: 24.
- SHEN T. DNA methylation level of TPH2 gene and its interaction with early els influence the early efficacy of antidepressants [D]. Nanjing: Southeast University, 2021: 24.
- [51] BROWN A, FIORI L M, TURECKI G. Bridging basic and clinical research in early life adversity, DNA methylation, and major depressive disorder [J]. *Front Genet*, 2019, 10: 229.
- [52] DANIELE S, COSTA B, PIETROBONO D, et al. Epigenetic modifications of the α -synuclein gene and relative protein content are affected by ageing and physical exercise in blood from healthy subjects [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 3740345.
- [53] YAN L, WEI J A, YANG F, et al. Physical exercise prevented stress-induced anxiety via improving brain RNA methylation [J]. *Adv Sci*, 2022, 9(24): 2105731.
- [54] YOU Y, CHEN Y, DING H, et al. Relationship between physical activity and DNA methylation-predicted epigenetic clocks [J]. *NPJ Aging*, 2025, 11(1): 27.
- [55] 涂耿红, 廖八根, 殷楚珊, 等. 运动通过影响海马 DNA 甲基化改善高脂饮食肥胖易感小鼠抑郁样行为 [C]//第十三届全国体育科学大会. 上海: 上海体育大学, 2023: 22-24.
- TU G H, LIAO B G, YIN C S, et al. Exercise improves depression like behavior in obesity prone mice with high-fat diet by affecting DNA methylation in hippocampus [C]//The 13th National Sports Science Conference. Shanghai: Institute of Physical Education, 2023: 22-24.
- [56] 黄文英, 刘萌. 运动对大脑认知功能的表现遗传调控作用 [J]. *教育生物学杂志*, 2019, 7(4): 257-263.
- HUANG W Y, LIU M. Epigenetic regulation of exercise on brain cognitive function [J]. *J Bio Educ*, 2019, 7(4): 257-263.
- [57] SØLVSTEN C A E, DE PAOLI F, CHRISTENSEN J H, et al. Voluntary physical exercise induces expression and epigenetic remodeling of VegfA in the rat hippocampus [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(1): 567-582.
- [58] 金圣杰, 陈祥和, 房纹萱. 运动抗抑郁表现遗传机制 [J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(9): 2296-2303.
- JIN S J, CHEN X H, FANG W X. Epigenetic mechanism of exercise-induced depression [J]. *Chin J Gerontol*, 2023, 43(9): 2296-2303.
- [59] 夏杰, 刘微娜, 漆正堂, 等. PGC-1 α 介导的“肌脑 Crosstalk”与运动的抗抑郁机制——基于整合生物学的反思与展望 [J]. *上海体育学院学报*, 2017, 41(4): 57-64.
- XIA J, LIU W N, QI Z T, et al. PGC-1 α -mediated muscle/brain crosstalk and antidepressant effects of exercise—reflection and prospect from integrative biology [J]. *J Shanghai Univ Sport*, 2017, 41(4): 57-64.

[收稿日期]2025-09-22