

易感与弹性吸毒人群的童年期负性事件与 FKBP5、 ACTH、BDNF 和皮质醇的相关性

张字瑞^{1,2)}, 石 宏³⁾, 雷万洋^{1,2)}, 陈维嘉³⁾, 唐乐天^{1,2)}, 李 静^{1,2)}, 夏雪山^{1,2)}

- (1) 云南省公共卫生与生物安全重点实验室/昆明医科大学公共卫生学院, 云南 昆明, 650500;
2) 云南省跨境传染病防控与新药研发重点实验室/昆明医科大学公共卫生学院, 云南 昆明 650500;
3) 昆明理工大学灵长类转化医学研究院, 云南 昆明 650500)

[摘要] **目的** 探讨童年期负性事件与不良健康结局的关联, 比较在童年期负性事件暴露下易感与弹性个体在 FKBP5、ACTH、皮质醇、BDNF 的差异。**方法** 基于前期 2021 年 1 月至 2021 年 7 月建立的云南省 405 例吸毒人群的队列, 采用巢式病例对照研究, 检测对照组、弹性组及易感组的 FKBP5、ACTH、皮质醇和 BDNF 水平; 采用全基因组测序 (whole genome sequencing, WGS) 技术确定突变位点; 运用 SPSS 24.0 和 RStudio 4.3.1 进行统计描述及多因素分析。**结果** 对照组 ($n = 7$) 与弹性组 ($n = 14$) 的 FKBP5 水平存在显著差异 $[(4.67 \pm 1.08) \text{ vs. } (6.86 \pm 1.87) \text{ ng/mL}, P < 0.05]$ 。与对照组相比, 易感组 ($n = 14$) 的 ACTH 水平升高 $[(54.05 \pm 8.75) \text{ pg/mL}, P < 0.05]$; 与易感组相比, 弹性组的 ACTH 水平升高 $[(67.28 \pm 8.36) \text{ pg/mL}, P < 0.05]$ 。皮质醇水平在对照组与易感组 $[(254.92 \pm 70.46) \text{ vs. } (278.50 \pm 49.60) \text{ nmol/L}, P < 0.05]$ 以及易感组与弹性组 $[(278.50 \pm 49.60) \text{ vs. } (406.27 \pm 72.07) \text{ nmol/L}, P < 0.05]$ 之间均存在显著差异。多元 Logistic 回归分析显示, 以对照组为参照, 弹性组的 FKBP5、皮质醇及 rs34224676 基因型水平均存在显著差异 ($OR = 3.62, 95\%CI: 1.36 \sim 9.64, P < 0.05$; $OR = 1.02, 95\%CI: 1.00 \sim 1.04, P < 0.05$; $OR = 185.34, 95\%CI: 69.56 \sim 493.83, P < 0.05$)。**结论** 有 ACEs 暴露的吸毒人群 FKBP5、ACTH 和皮质醇水平高于无 ACEs 暴露者。在 ACEs 暴露下, 吸毒人群中 FKBP5、皮质醇及 SNPs 位点 rs34224676 的表达可能与弹性现象有关。

[关键词] 童年期负性事件; FKBP5; ACTH; 弹性; 易感性

[中图分类号] R749.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X(2026)06 - 0033 - 11

Childhood Adverse Events and Their Correlation with FKBP5, ACTH, BDNF, and Cortisol in Susceptible and Resilient Drug-using Populations

ZHANG Zirui^{1,2)}, SHI Hong³⁾, LEI Wanyang^{1,2)}, CHEN Weijia³⁾,

TANG Letian^{1,2)}, LI Jing^{1,2)}, XIA Xueshan^{1,2)}

- (1) Yunnan Provincial Key Laboratory of Public Health and Biosafety/School of Public Health, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500; 2) Yunnan Provincial Key Laboratory of Cross-Border Infectious Disease Control and Prevention and Novel Drug Development/School of Public Health, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500;
3) Institute of Primate Translational Medicine, Kunming University of Science and Technology, Kunming Yunnan 650500, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the association between adverse childhood experiences (ACEs) and adverse health outcomes (AHOs), and to compare the levels of FKBP5, ACTH, cortisol, and BDNF between

[收稿日期] 2026 - 04 - 20

[基金项目] 云南省应用基础研究项目(202301AY070001-258); 国家自然科学基金(72274086); 云南省中青年学术和技术带头人后备人才项目(202205AC160064); 昆明医科大学一流学科团队(2024XKTDYS09)

[作者简介] 张字瑞(1999~), 女, 云南德宏人, 在读硕士研究生, 主要从事公共卫生研究工作。

[通信作者] 夏雪山, E-mail: oliverxia2000@aliyun.com; 李静, E-mail: onlyjing2005@hotmail.com

susceptible and resilient individuals exposed to ACEs during childhood. **Methods** Based on a cohort of 405 individuals with substance use disorder in Yunnan Province established from January to July 2021, a nested case-control study was conducted. FKBP5, ACTH, cortisol, and BDNF levels were detected in the control group, resilient group and susceptible group. Whole-genome sequencing (WGS) technology was used to identify mutation sites. Descriptive, univariate and multivariate analyses were conducted using SPSS 24.0 and R Studio version 4.3.1. **Results** Significant differences in FKBP5 levels were found between the control group ($n = 7$) and resilient groups ($n = 14$) [(4.67 ± 1.08) vs. (6.86 ± 1.87) ng/mL, $P < 0.05$]. Compared with the control group, ACTH levels in the susceptible group ($n = 14$) were elevated [(54.05 ± 8.75) pg/mL, $P < 0.05$]; compared with the susceptible group, ACTH levels in the resilient group were elevated [(67.28 ± 8.36) pg/mL, $P < 0.05$]. Cortisol levels showed significant differences between the control and susceptible groups [(254.92 ± 70.46) vs. (278.50 ± 49.60) nmol/L, $P < 0.05$] and between the susceptible and resilient groups [(278.50 ± 49.60) vs. (406.27 ± 72.07) nmol/L, $P < 0.05$]. Multivariate logistic regression analysis showed that, with the control group as reference, the resilient group had significant differences in FKBP5, cortisol, and rs34224676 genotype levels ($OR = 3.62$, 95%CI: 1.36 ~ 9.64, $P < 0.05$; $OR = 1.02$, 95%CI: 1.00 ~ 1.04, $P < 0.05$; $OR = 185.34$, 95%CI: 69.56 ~ 493.83, $P < 0.05$). **Conclusion** Individuals with substance use disorder exposed to ACEs exhibited higher levels of FKBP5, ACTH, and cortisol compared to those without ACEs exposure. Under ACEs exposure, the expression of FKBP5, cortisol, and the SNP locus rs34224676 in individuals with substance use disorder may be associated with the resilience phenomena.

[**Key words**] Adverse childhood experiences; FKBP5; ACTH; Resilience; Susceptibility

童年期负性事件 (adverse childhood experiences, ACEs), 如性虐待、身体或情感虐待以及身体忽视等行为在物质滥用人群中普遍存在^[1]。在成年人中, 22.4% 报告经历过一次 ACEs, 而 16.1% 经历过四次或以上。儿童中相应比例分别为 22.0% 和 14.8%, 而物质滥用人群中 ACEs 的发生率高达 55.2%^[2-3]。ACEs 对成年人具有长期的不良健康结局 (adverse health outcomes, AHOs)。有 ACEs 的成年人患心血管疾病^[4-6]、成瘾问题及注射吸毒行为的风险会增高^[7-8]。尽管暴露于 ACEs 的人群在成年后罹患不健康问题的风险更高, 尤其在吸毒人群中更为显著, 但仅有 3.1% ~ 19.8% 的 ACEs 暴露者在成年后表现出了对 AHOs 的易感性, 而另一部分没有表现出来称之为弹性现象^[9-10]。

有研究表明, 获得家庭与社区支持的个体, 其内源性心理作用可有效缓冲 ACEs 的负面影响^[11-12], 而这一作用机制可能为弹性的重要来源。弹性个体出现情绪、心理及行为问题的发生风险较同龄群体降低 2.64 倍^[13]。亦有研究提出, 弹性理论可能会减弱 ACEs 对抑郁症及药物成瘾的影响^[14], 大多数有 ACEs 暴露史的成年人并未发展出 AHOs, 提示那些在逆境暴露下最终维持健康状态的个体, 可能在其一生中逐渐建立了弹性。然而, 目前还缺乏足够的证据来解释为什么一部分暴露在 ACEs 下的成年人最终会避免发展为 AHOs 的弹性。

ACEs 已被证明对下丘脑-垂体-肾上腺 (hy-

pothalamic pituitary adrenal, HPA) 轴的动态变化有影响, 促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 与皮质醇作为 HPA 轴的功能标志物, 在 ACEs 暴露人群中常呈现出异常表达^[15]。研究发现, ACEs 和皮质醇之间有明显的正相关^[16]。在经历过性虐待的人群中, ACTH 和皮质醇的血浆水平较高^[17], 其机制可能与 HPA 轴在应激状态下敏感性增强有关^[18]。研究发现, ACEs 暴露下与创伤严重程度、高皮质醇水平及自杀行为风险相关^[19-20], 在精神相关疾病的患者中, ACEs 的暴露程度与皮质醇水平呈正相关^[21]。此外, 早期暴露于 ACEs 的个体更易出现尼古丁依赖, 并伴随皮质醇和 ACTH 水平升高。在海洛因或可卡因依赖患者中也发现了类似结果^[22]。ACEs 与 HPA 轴功能的关联特征提示, 针对 ACEs 的干预调控可能影响基因表达, 进一步凸显 HPA 轴的表观遗传调控效应^[23]。

HPA 轴的负反馈通过糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 介导应激反应, 该受体的可用性受一组伴侣蛋白调控, 例如 FK506 结合蛋白 51 (FK506-binding protein 5, FKBP5) 和 FKBP90。从功能上讲, 细胞质中 FKBP5 基因的表达由 GR 激活诱导, 导致 GR 转位至细胞核并与 FKBP5 启动子区域的糖皮质激素反应元件结合^[24]。FKBP5 基因中的常见单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) 与 FKBP5 蛋白表达增加相关, 从而导致 GR 耐药性的负反

馈及功能损害^[25]。携带 FKBP5 特定等位基因的个体暴露于早期创伤中, 是抑郁症或创伤后应激障碍(post-traumatic stress disorder, PTSD)的高风险, 有研究证明 ACEs 和 FKBP5 基因型之间的相互作用, 并且反映在皮质醇水平上^[26]。此外, 前期研究发现, 脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)在神经发育中起着不可或缺的作用, 与神经保护和神经可塑性密切相关, 也与 HPA 轴有着密切联系。慢性应激被证实会影响 BDNF 的表达水平, 尤其是在青春期等关键的脑发育时期^[27]。BDNF 所介导的通路长期变化与成年后对应激源反应、神经精神疾病发生相关^[28]。近年来, BDNF 逐渐作为 ACEs 生物标志物来反映神经生物学的改变, 是神经可塑性或神经元健康的可靠和有效指标^[29-30]。

ACEs 对成年期不良健康结局的影响已成为备受关注的公共卫生问题。但目前尚不清楚 ACEs 暴露下弹性与易感组在不良健康结局上的差异。本研究旨在探讨在 ACEs 暴露下, 弹性组与易感组的社会人口学、血液指标(FKBP5、ACTH、BDNF 和皮质醇)及基因位点上的表达差异, 为早期识别高危易感个体、制定分层精准干预策略提供科学依据, 从而降低 ACEs 相关成年期不良健康结局的发生风险。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究基于课题组前期 2021 年 1 月至 2021 年 7 月在云南省某吸毒人群中建立的 405 例队列, 采用巢式病例对照研究设计。纳入的吸毒人群是指有非法精神活性物质使用史的个体, 吸毒方式包括但不限于口吸、鼻吸、嗍吸、口服及注射等。注射吸毒仅是多种吸毒方式之一, 并非所有纳入对象均采用注射途径。纳入标准^[31]: (1) 年龄 >18 岁; (2) 曾经使用过且最近 6 个月有毒品使用; (3) 愿意接受调查并签署知情同意书。排除标准: (1) 不能配合完成问卷者; (2) 不能配合完成抽血者。倾向性评分纳入标准: (1) 年龄在 18~40 岁; (2) 男性; (3) 少数民族; (4) 中学及以下学历。

AHOs 在本研究中定义为以下三项中任意一项或多项的发生: (1) 注射吸毒(即曾经或正在采用注射途径使用毒品); (2) 多性伴模式(同一时间的性伴侣数量大于 1, 包括与男孩/女朋友、妻子/丈夫、女士/妓女等的性交方式); (3) 性传播疾病(艾滋病病毒/艾滋病、乙型肝炎、丙型肝炎和梅毒,

Elisa 试剂盒检测血清 HIV 抗体、抗 HBV、抗 HCV 和苍白球蛋白抗体阳性)。

基于倾向评分(propensity scoring, PS)最终 175 名符合条件的受试者又根据 ACEs 暴露情况被分为两组, 没有 ACEs 且未出现 AHOs 的为对照组。经历至少 4 次 ACEs 的受试者随后又被分为两组, 弹性组定义为: 无 AHOs 的发生, 易感组定义为: 有 AHOs 的发生。最终排除破损及质量不合格的血样后分为三组: 对照组($n=7$)、弹性组($n=14$)和易感组($n=14$), 采样流程见图 1。

本研究全程设计旨在保护受试者隐私, 确保其匿名自愿参与。数据收集过程中未使用任何姓名或个人标识信息。本研究已获得昆明医科大学伦理委员会伦理批准(KMMU2022MEC017)。所有参与者均根据《赫尔辛基宣言》要求签署了书面知情同意书。

1.2 研究方法

采用自编 ACEs 问卷来收集参与者 ACEs 的信息。依据儿童创伤问卷(childhood trauma questionnaire, CTQ-SF)^[32]和包括 ACEs 项目在内的全国酒精及相关疾病调查(NESARC-III, USA)^[33]第三波修改的版本。通过预实验评估, 其信度(Cronbach's $\alpha=0.506$)与效度(KMO=0.592), 巴特利特球形度检验具有显著性($P<0.001$)。选择了研究对象在 16 岁之前是否经历过来自家庭的不良事件的 9 个项目, 包括忽视日常生活照顾、语言侮辱、性虐待事件、未能提供医疗服务、情感忽视、存在不认同、身体暴力、不关心的家庭氛围和因使用药物导致的家庭失调。ACEs 问卷采用二分法计分, 选择“是”赋值 1 分, “否”赋值 0 分。总分为 0~9 分, ≥ 1 分表示存在 ACEs 暴露, 分值越高提示暴露程度越重。严重程度分级标准为: 0 分=无, 1~2 分=轻, 3 分=中, ≥ 4 分=重。

问卷中的数据由经统一培训并考核合格的调查员收集。毒品使用依据《精神障碍诊断与统计手册(第五版)》(DSM-5)中的诊断标准^[34], 依据 WHO 性传播感染诊疗指南及临床诊断标准^[35], 由具有 5 年以上临床经验的精神科医师完成^[36]。所有受试者于清晨空腹状态下, 采集外周静脉血 3~5 mL 进行生化测试^[37]。样本于室温静置 15 min, 5000 r/min 离心 6 min 分离血清。将血清转移到 1.5 mL 聚丙烯管中, 置于 -80℃ 冰箱保存, 待统一检测。采用 ELISA 试剂盒检测血清 HIV 抗体、抗 HBV、抗 HCV 和苍白球蛋白抗体, 操作严格按照试剂盒说明书进行。将 HIV 抗体 ELISA

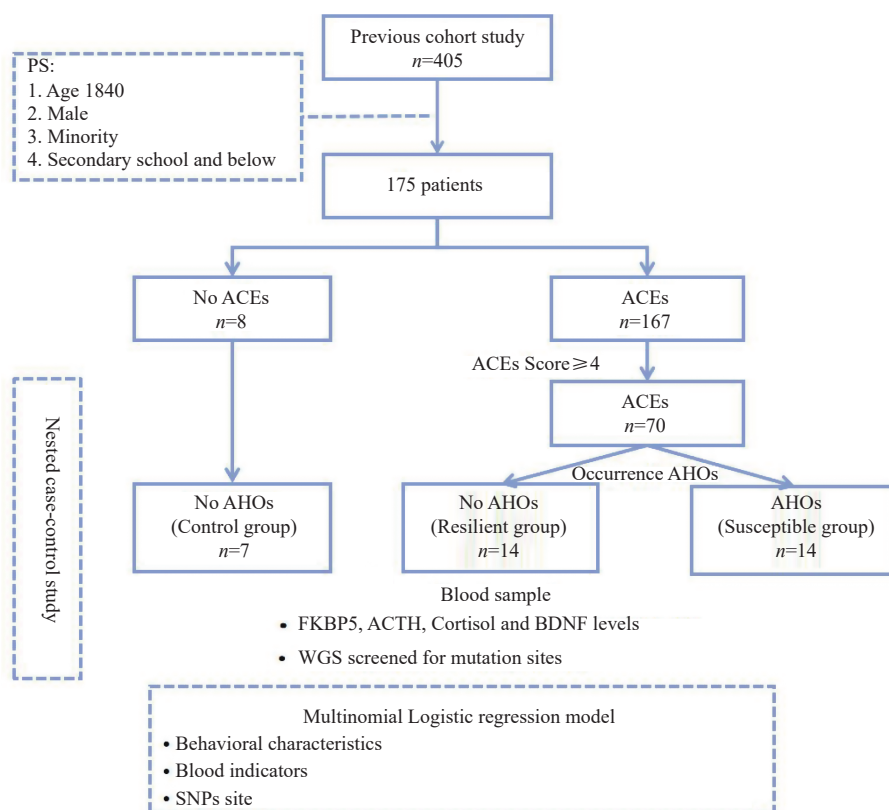


图 1 流程图

Fig. 1 Flowchart

初筛阳性样本，由该市疾病预防控制中心采用 Western blot 法进行确认检测，双阳性者判定为 HIV 感染阳性^[38]。采用人源 ELISA 试剂盒(货号: JK963653, JK036969, 云南洛宇生物公司, 中国)检测血清FKBP5、ACTH、皮质醇 Cortisol 和 BDNF 水平。所有测量均在同一天重复进行，以减少检测差异，每个孔的光密度用自动微板阅读器测量，确保结果可靠。

本研究共纳入对照组、弹性组和易感组受试者的 32 份外周血样本(已排除 3 例性传染病阳性病例)，进行全基因组测序(whole-genome sequencing, WGS)。采用 FastQC 对原始测序数据进行质量控制(<https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>)。采用 Burrows Wheeler 比对(burrows wheeler aligner, BWA)分析方法，下载由千人基因组计划提供的 hg38 版本人类基因组作为参考基因组(https://ftp.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/all/GCA/000/001/405/GCA_000001405.15_GRCh38/seqs_for_a_alignment_pipelines.ucsc_ids/GCA_000001405.15_GRC_h38_no_alt_analysis_set.fna.gz)。经 SAMtools 排序后，PCR 重复序列通过 Picard 软件进行标记，并使用基因组分析工具包(genome analysis toolkit, GATK)在比对过程中识别出可能的序列插入或缺

失区域。通过机器学习方法构建序列碱基错误率模型，进而相应调整这些碱基的质量评分进行碱基质量评分的重新校准(base quality score recalibration, BQSR)。采用 GATK Haplotype Caller 模块检测样本变异，并通过机器学习过滤低质量 SNPs。

1.3 变量定义

社会人口学变量包括毒品种类(安非他命类=0, 阿片类/其他=1)，使用年限(<10 年=0, ≥ 10 年=1)，使用频率(每月一次/更少=0, 每周 2~6 天/每天=1)，使用方式(烫吸/嗅吸/抽吸=0, 吞咽/其他=1)，饮酒(否=0, 是=1)，婚姻状况(未婚/离异=0, 已婚=1)，育有子女(无=0, 有=1)，经济来源(工作收入=0, 他人救济=1)和多性伴模式(否=0, 是=1)。血液指标为 FKBP5、ACTH、皮质醇和 BDNF 水平。SNP 位点包括 chr11:27926029:G:A(rs1166802793)(无=0, 有=1)，chr11:27771344:C:T(rs1491872)(无=0, 有=1)和 chr12:63095524:~:TT(rs34224676)(无=0, 有=1)。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 24.0 和 R Studio 4.3.1.软件包进行统计分析。在描述性统计分析中，正态分布的计量资料用均数和标准差($\bar{x} \pm s$)表示，计数资料用频数(n)和构成比(%)进行描述。单因素分析采用方

差分析、卡方检验或 Fisher 确切概率法, 多因素分析采用 Logistic 或 Firth 回归, 通过多分类受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线及曲线下面积(area under the curve, AUC)对模型的预测准确性进行量化评估。基于 Fisher 确切概率法绘制曼哈顿图筛选显著相关的 SNP 位点, 统计分析及统计推断的检验水准设定为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 吸毒人群社会人口学特征

边境吸毒人群主要以安非他命类药物使用为主(33/35, 94.3%), 使用年限小于 10 年占 54.3%, 使用频率为每月一次或更少的占 60.0%, 以烫吸/嗦吸/抽吸为主要的使用方式(71.4%)。其中饮酒(31/35, 88.6%), 未婚/离婚(29/35, 82.9%), 工作收入为经济来源(21/35, 60.0%), 没有子女(26/35, 74.3%), 从未/偶尔使用安全套(33/35, 94.3%), 和多性伴模式(24/35, 68.57%)为主。在弹性组中, 婚姻状况和安全套的使用与 AHOs 差异有统计学意义($P < 0.05$)。婚姻状况、育有子女和多性伴模式在易感组中差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 血液指标特征

在对照组与弹性组之间, FKBP5 水平存在显著差异 $[(4.67 \pm 1.08) \text{ vs. } (6.86 \pm 1.87) \text{ ng/mL}, P < 0.05]$ 。弹性组中的 ACTH 水平显著高于对照组 $[(67.28 \pm 8.36) \text{ vs. } (52.96 \pm 15.23) \text{ pg/mL}, P < 0.05]$, 也显著高于易感组 $[(67.28 \pm 8.36) \text{ vs. } (54.05 \pm 8.75) \text{ pg/mL}, P < 0.05]$ 。皮质醇水平在对照组与易感组之间 $[(254.92 \pm 70.46) \text{ vs. } (278.50 \pm 49.60) \text{ nmol/L}, P < 0.05]$ 以及易感组与弹性组之间 $[(278.50 \pm 49.60) \text{ vs. } (406.27 \pm 72.07) \text{ nmol/L}, P < 0.05]$ 均存在显著差异。BDNF 水平在弹性组显著高于易感组 $[(11.78 \pm 2.33) \text{ vs. } (9.15 \pm 1.34) \text{ ng/mL}, P < 0.05]$ 。多水平 Logistic 回归分析显示, 与对照组相比, 弹性组的 FKBP5 和皮质醇水平差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 WGS 分析

对三组全血样本进行 WGS 分析显示, 对照组与其他组别的差异基因主要位于 11 号染色体(chr11:27771344, rs1491872)和第 12 号染色体(chr12:63095524, rs34224676)。易感组与弹性组相比较, 差异基因位点主要位于第 11 号染色体上(chr11:27926029, rs1166802793), 见图 2。

2.4 构建多水平 Logistic 回归模型

分别对社会人口学、血液指标和 SNP 位点做多因素分析后, 最终纳入有统计学意义的四个变量: 社会人口学(安全套的使用)、血液指标(FKBP5 和皮质醇水平)以及 SNP 位点(rs34224676)。多元 Logistic 回归分析显示, 对照组与弹性组在三个指标上存在显著差异: FKBP5($OR = 3.62$, 95%CI: 1.36 ~ 9.64, $P < 0.05$)、皮质醇($OR = 1.03$, 95%CI: 0.38 ~ 2.75, $P < 0.05$)和 rs34224676($OR = 185.34$, 95%CI: 69.56 ~ 493.83, $P < 0.05$), 见表 3。多分类 ROC 曲线显示微观平均 AUC 为 0.962(95%CI: 0.924 ~ 0.989), 见图 3。

3 讨论

ACEs 作为重要的环境应激因素, 可通过调控 HPA 轴功能及神经可塑性相关因子, 影响吸毒人群的身心稳态与心理弹性表型。本研究结果显示, 吸毒人群在 ACEs 暴露下血清 FKBP5、ACTH、皮质醇和 BDNF 水平显著高于无 ACEs 暴露者; 且与对照组相比弹性组在 FKBP5、皮质醇水平及 rs34224676 位点上存在差异。

暴露于 ACEs 的吸毒人群其 FKBP5、ACTH、皮质醇和 BDNF 水平更高。其中弹性组与易感组相比, 表现出更高的 ACTH 和皮质醇水平, 该结果与 Misiak 等^[26]的研究结论一致。FKBP5 作为 GR 的共伴侣蛋白和应力响应脯氨酰异构酶, 可通过抑制 GR 异源复合物向细胞核的转位来变构调节 GR 功能^[39]。当 FKBP5 表达升高时, GR 介导的负反馈抑制效率下降, 导致 HPA 轴持续激活和皮质醇分泌时间延长。然而, 本研究发现弹性组 FKBP5 水平高于易感组, 与“高 FKBP5-GR 抵抗-HPA 轴过度激活”的经典模型相悖, 提示表观遗传-基因型-环境交互的复杂性。

既往大量研究已证实 FKBP5 基因多态性及表观遗传修饰在童年创伤与应激应答中的关键作用。Nöthling 等^[40]的研究揭示了 FKBP5 rs1360780 风险等位基因(T)的表观遗传调控机制, 在遭受性虐待的女性中, 该基因型与童年创伤存在显著的交互作用; Arancibia 等^[41]进一步系统阐述了 FKBP5 基因 rs1360780 变异的遗传学、表观遗传调控与行为表型的关联。Grasso 等^[42]在产后妇女及其新生儿中的研究发现, ACEs 暴露与 FKBP5 甲基化模式改变相关。Yang 等^[43]的基于纵向全基因组甲基化研究发现, PTSD 治疗过程中 FKBP5

表 1 对照组、弹性组和易感组中社会人口学特征分析 [n(%)]

Tab. 1 Sociodemographic characteristics in the control, resilient and susceptibility groups[n(%)]

变量	总计	单因素分析				多元Logistic回归			
		对照组	弹性组	易感组	P	弹性组(Ref.对照组)	P	易感组(Ref.对照组)	P
		(n=7)	(n=14)	(n=14)		OR(95%CI)		OR(95%CI)	
毒品种类					0.671		0.606		0.831
安非他命类	33(94.3)	6(85.7)	13(92.9)	14(100)		Ref.		Ref.	
阿片类/其他	2(5.7)	1(14.3)	1(7.1)	0		0.462(0.025, 8.700)		0.001(0.00, 1.139)	
使用年限(年)					0.254		0.135		0.744
<10	19(54.3)	5(71.4)	5(35.7)	9(64.3)		Ref.		Ref.	
≥10	16(45.7)	2(28.6)	9(64.3)	5(35.7)		4.501(0.627, 32.301)		1.389(0.194, 9.970)	
使用频率					0.613		0.355		0.355
每月1次/更少	21(60.0)	3(42.9)	9(64.3)	9(64.3)		Ref.		Ref.	
每周2~6天/每天	14(30.0)	4(57.1)	5(35.7)	5(35.7)		0.417(0.065, 2.660)		0.417(0.065, 2.660)	
使用方式					1.000		1.000		1.000
烫吸/抽吸/嗅吸	25(71.4)	5(71.4)	10(71.4)	10(71.4)		Ref.		Ref.	
吞咽/其他	10(28.6)	2(28.6)	4(28.6)	4(28.6)		0.999(0.134, 7.451)		0.999(0.134, 7.451)	
饮酒					0.228		0.694		0.323
否	31(88.6)	6(85.7)	14(100)	11(78.6)		Ref.		Ref.	
是	4(11.4)	1(14.3)	0	3(21.4)		0.822(0.308, 2.190)		0.610(0.229, 1.625)	
婚姻状况					0.602		0.004*		<0.001*
未婚/离异/未知	6(17.1)	0	3(21.4)	3(21.4)		Ref.		Ref.	
已婚/有配偶	29(82.9)	7(100)	11(78.6)	11(78.6)		4.185(1.571, 11.151)		38.080(14.292, 101.462)	
经济来源					0.296		0.463		0.600
工作收入	21(60.0)	5(71.4)	6(42.9)	10(71.4)		Ref.		Ref.	
他人救济	14(40.0)	2(28.6)	8(57.1)	4(28.6)		0.693(0.260, 1.846)		1.300(0.488, 3.463)	
育有子女					0.684		0.550		<0.001*
无	9(25.7)	1(14.3)	3(21.4)	5(35.7)		Ref.		Ref.	
有	26(74.3)	6(85.7)	11(78.6)	9(64.3)		1.348(0.506, 3.592)		0.092(0.035, 0.246)	
安全套的使用					0.671		<0.001*		0.117
从未/偶尔使用	2(5.7)	1(14.3)	1(7.1)	0		Ref.		Ref.	
每次使用	33(94.3)	6(85.7)	13(92.9)	14(100)		0.106(0.040, 0.281)		0.457(0.171, 1.217)	
多性伴模式					0.002*		0.635		<0.001*
否	24(68.6)	4(57.1)	14(100)	6(42.9)		Ref.		Ref.	
是	11(31.4)	3(42.9)	0	8(57.1)		0.789(0.296, 2.101)		21.663(8.130, 57.719)	

注: 单因素分析采用Fisher确切概率法; * $P < 0.05$ 。

甲基化模式的动态变化与治疗反应相关。本研究发现弹性组与易感组 rs34224676 位点存在差异, 提示该位点可能通过类似的等位基因特异性表观遗传重编程来影响 HPA 轴功能。此外, Everson 等^[44]发现, 童年虐待暴露儿童可出现 FKBP5 启动子低甲基化改变, 该表观遗传异常与 HPA 轴应激反应的延迟消退相关, 支持 FKBP5 表观遗传修饰在创伤早期即可发生, 并可长期影响个体应激调节能力。Karlbauer 等^[45]进一步指出, 唾液 FKBP5 甲基化主要受细胞类型比例和糖皮质激素暴露水平驱动, 且 rs1360780 基因型与糖皮质激素暴露产生协同效应, 导致 FKBP5 3' TAD 远端调控区

的低甲基化。

然而, Demakakos 等^[23-40]多项研究报道, ACEs 暴露下皮质醇或 ACTH 水平降低, 这种低皮质醇现象可能源于反复应激暴露导致的 HPA 轴适应性改变。Wen 等^[6]基于 UK Biobank 的大规模队列研究发现, 童年虐待可使 HPA 轴相关内分泌疾病患病风险升高 38%。心理逆境在二者关联中发挥显著中介效应, 明确 HPA 轴功能失调是连接童年创伤与成年期内分泌疾病的关键生物学通路。Souama 等^[46]的代谢组学研究发现, ACEs 暴露与体内皮质类固醇代谢物下调密切相关, 从分子层面证实了 ACEs 暴露可诱导 HPA 轴功能改变。结合本研

表 2 三个组的 FKBP5、ACTH、皮质醇和 BDNF 水平差异分析
Tab. 2 Differences in FKBP5, ACTH, cortisol, and BDNF levels among the three groups

变量	总计	单因素分析			P	多因素分析			
		对照组	弹性组	易感组		弹性组 (Ref. 对照组) OR(95%CI)	P	易感组 (Ref. 对照组) OR(95%CI)	P
(n=7)	(n=14)	(n=14)							
FKBP5	5.83 ± 1.86	4.67 ± 1.08	6.86 ± 1.87 [#]	5.38 ± 1.79	0.015*	4.05(3.87, 4.25)	<0.001*	2.69(0.80, 9.07)	0.111
ACTH	59.12 ± 11.94	52.96 ± 15.23	67.28 ± 8.36	54.05 ± 8.75 [▲]	0.002*	0.95(0.22, 4.07)	0.949	1.07(0.79, 1.43)	0.672
皮质醇	324.89 ± 91.78	254.92 ± 70.46	406.27 ± 72.07 [#]	278.50 ± 49.60 [▲]	<0.001*	1.24(1.15, 1.33)	<0.001*	1.04(0.99, 1.09)	0.170
BDNF	10.24 ± 2.39	9.37 ± 2.77	11.78 ± 2.33	9.15 ± 1.34 [▲]	0.005*	0.53(0.42, 0.67)	<0.001*	0.29(0.04, 1.99)	0.206

注: 单因素分析采用方差分析; * $P < 0.05$; 与对照组比较, [#] $P < 0.05$; 与弹性组比较, [▲] $P < 0.05$; 本研究样本量较小, 采用Firth
偏倚校正逻辑回归进行分析。

究结果推测, 易感组相对较低的皮质醇水平更符合长期叠加应激后的 HPA 轴耗竭状态; 而弹性组维持较高的皮质醇水平, 提示其 HPA 轴仍保留完整的负反馈调节能力。该推论亦得到人源化动物实验支持, Nold 等^[47] 研究发现, 携带 FKBP5 rs1360780 CC 弹性等位基因的雌性小鼠在 ELA 暴露后表现出 HPA 轴功能改变, 与下丘脑突触传递、代谢和昼夜节律通路失调相关, 提示弹性等位基因携带者的 HPA 轴仍保持可塑性应激应答而非完全耗竭。此外, Li 等^[48] 研究发现, BDNF rs6265 与 FKBP5 rs1360780 及 ACEs 存在显著的重交互作用: rs6265 CC 联合 rs1360780 TT 基因型可放大童年创伤所致情绪耗竭风险, 而 rs6265 TT 联合和 rs1360780 CC 基因型则可发挥明显弹性保护效应。本研究中弹性组 BDNF 水平高于易感组, 推测或与上述保护性基因型组合的协同调控有关。此外, FKBP5 对应激反应的调控具有明显组织特异性和发育时序特异性^[40]: 急性应激阶段, FKBP5 升高通过短反馈环快速抑制 GR 敏感性; 而慢性长期应激则可通过表观遗传修饰介导 FKBP5 持续性表达异常, 诱发 HPA 轴重编程^[41-45]。弹性组高 FKBP5 伴高皮质醇特征, 反映其具备高效的急性应激动员与应激适应能力; 而易感组低皮质醇则提示长期创伤叠加吸毒暴露后 HPA 轴已进入功能耗竭与负反馈失衡阶段, 该特征与“应激惯性”理论观点相符, 即适度可控的 HPA 轴激活有助于提升个体后续应激应对与弹性适应。

本研究还发现, FKBP5 基因 SNPs 位点 rs34224676G 的表达也会导致弹性适应增强, 与 Yeshaw 等^[49] 的研究结论相近, 该位点位于 PPM1H 与 AVPR1A 基因间区, 基因间区单碱基缺失变异可能通过顺式调控、非编码 RNA 调控等方式影响邻近基因表达及神经应激稳态。已有研究证实, PPM1H 与阿尔茨海默病及认知障碍相关, AVPR1A

基因与精神分裂症相关, 而心理弹性的出现可能源于本研究中定义的 AHOs 发生与神经心理学相关疾病发生之间相对较长的时间间隔^[50]。Cahill 等^[51] 的研究提示, FKBP5 基因是与心理弹性相关的关键候选基因之一。研究发现, 携带纯等位基因 FKBP5 次要等位基因的健康个体表现出较低的皮质醇恢复水平和较高的焦虑水平^[52]。Ferrer 等^[53] 认为, HPA 轴相关基因 FKBP5 的遗传变异效应可能有助于识别应激易感性增强的个体, 因此在弹性群体中由于保护性基因的存在 FKBP5 水平会升高。同样地, FKBP5 与糖皮质激素调控的基因表达相关, 这种调控被认为依赖于童年时期应激性生活事件的影响, 因此可能有助于童年创伤的弹性效应^[54]。此外有研究表明, 包括 rs1360780 在内的 SNPs 具有显著的交互效应, 此类效应可能与健康个体在 ACEs 暴露下较高的 FKBP5 蛋白表达水平, 或皮质醇对 FKBP5 mRNA 更强的诱导作用相关, 且这些 SNPs 也与 PTSD 症状相关^[40]。Arancibia 等^[41] 研究也发现, FKBP5 基因中的 rs1360780 位点是精神疾病的危险因素, 且与童年虐待直接相关^[42]。Yang 等^[43] 在针对 PTSD 患者的纵向研究中, 不仅将 FKBP5 确认为一种心理弹性标志物, 还进一步发现其甲基化水平在接受治疗后显著降低。更重要的是, 这种表观遗传的动态变化与患者症状的缓解即弹性的增强显著相关。以上研究提示, DNA 甲基化可能是介导治疗干预、影响弹性适应现象的关键机制之一。

本研究仍存在一定的局限性: 首先, 受吸毒人群流动性强、样本招募难度大、本研究样本量有限, 一定程度上可能降低统计检验效能, 也限制了研究结论的外推性, 相关研究结果仍属于探索性发现, 有待后续大样本队列进一步验证; 其次, 本研究仅纳入吸毒人群进行组间分层, 未设置无吸毒史的健康对照人群, 难以完全剥离 ACEs

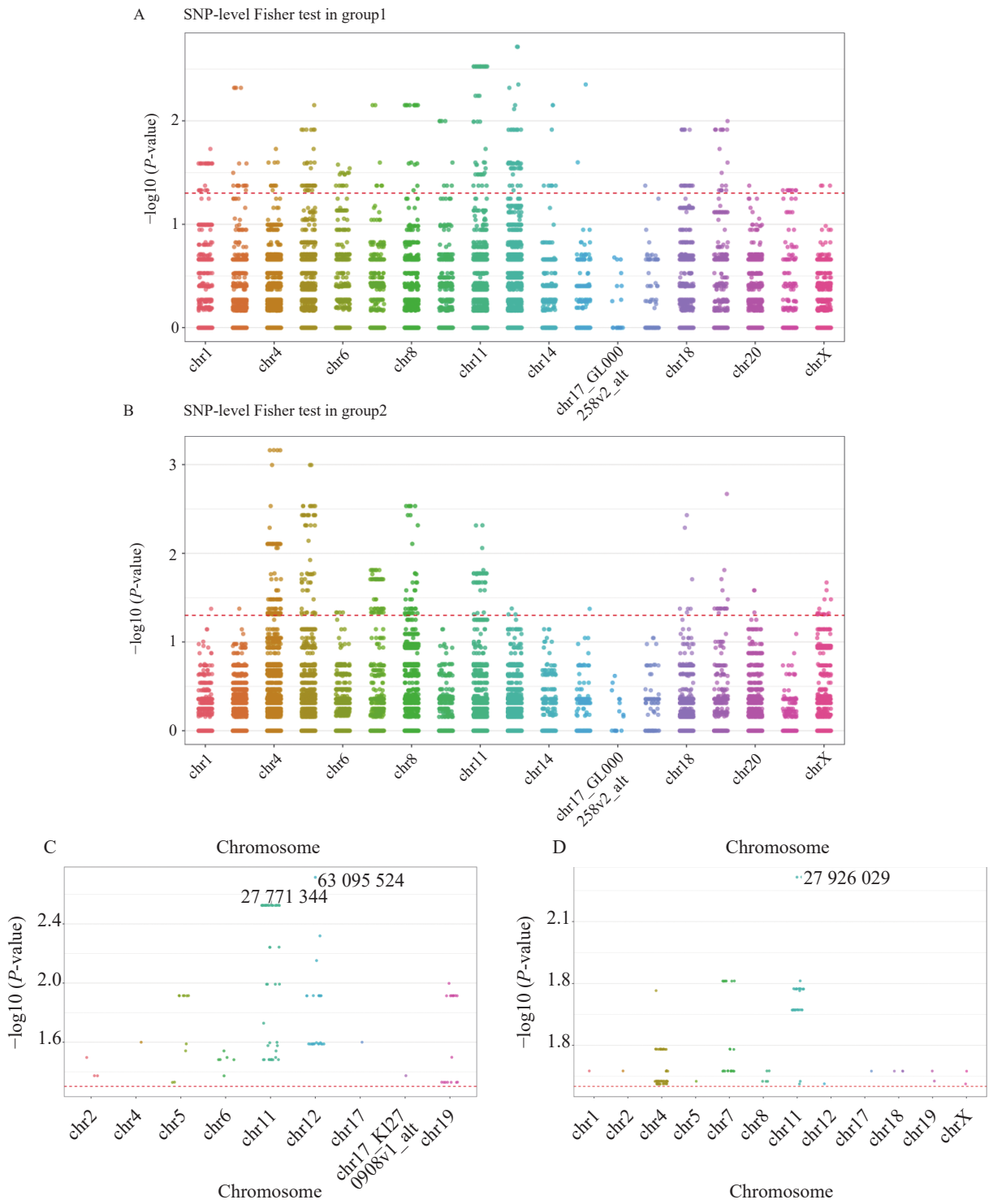


图 2 基于 Fisher 精确检验的曼哈顿图

Fig. 2 Manhattan plot based on the Fisher exact test

A: 对照组和其他组比较; B: 易感组与弹性组比较; C: 对照组和其他组间差异显著的基因位点; D: 易感组与弹性组差异显著的基因位点。

暴露与吸毒行为对相关神经生物标志物的独立效应及交互作用。后续可进一步扩大样本量，增设健康对照及分层亚组，结合敏感性分析与交互作用分析，系统验证本研究结论的稳定性与可靠性。

综上所述，ACEs 暴露可显著升高吸毒人群

FKBP5、ACTH、皮质醇和 BDNF 表达水平，是加剧 HPA 轴稳态紊乱与神经可塑性异常的重要危险因素。在 ACEs 暴露条件下，较高的 FKBP5 与皮质醇水平，以及 SNP rs34224676 位点特定基因型分布，是吸毒人群心理弹性表型的重要生物学特

表 3 弹性组与易感组多元 Logistic 回归模型
Tab. 3 Multivariate Logistic regression model for the resilient and susceptible group

变量	弹性组(Ref. 对照组) OR(95%CI)	P	易感组(Ref. 对照组) OR(95%CI)	P
社会人口学特征		0.828		<0.001*
安全套的使用				
从未/偶尔使用	Ref.		Ref.	
每次使用	0.90(0.33 ~ 2.39)		0.19(0.07 ~ 0.51)	
血液指标				
FKBP5	3.62(1.36 ~ 9.64)	<0.001*	1.53(0.57 ~ 4.07)	0.301
皮质醇	1.02(1.00 ~ 1.04)	0.032*	0.99(0.38 ~ 2.66)	0.968
SNP 位点		<0.001*		0.027*
rs34224676				
无	Ref.		Ref.	
有	185.34(69.56 ~ 493.83)		17.58(6.60 ~ 46.84)	

注: 以对照组作为参考; 本研究样本量较小且数据完全删失, 因此采用Firth偏倚校正逻辑回归进行分析; * $P < 0.05$ 。

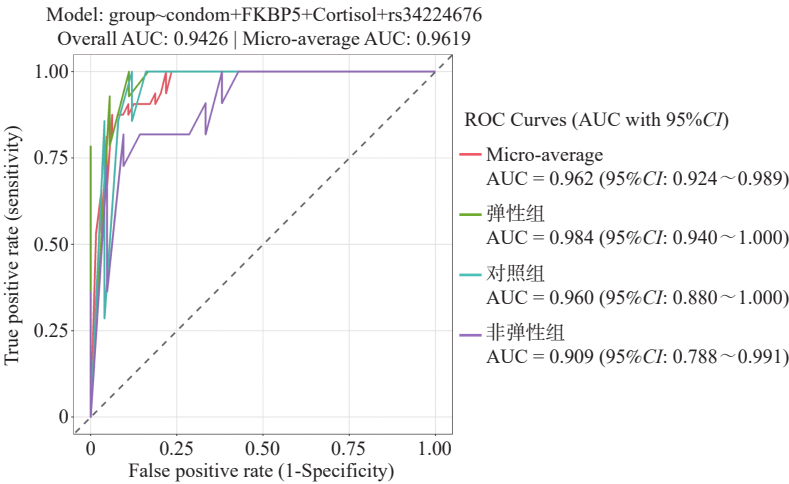


图 3 多分类模型的微平均 ROC 曲线
Fig. 3 Micro-average ROC curve of the multi-classification model

征。后续研究可重点聚焦 FKBP5 及相关候选基因甲基化修饰位点, 深入解析 DNA 甲基化在 ACEs 暴露、基因多态性与心理弹性表型之间的表观遗传调控机制, 为吸毒人群不良心理健康结局的早期预警、分层干预及心理弹性表型识别提供可靠的生物学理论依据。

[参考文献]

[1] Felitti V J, Anda R F, Nordenberg D, et al. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The adverse childhood experiences (ace) study[J]. *Am J Prev Med*, 1998, 14(4): 245–258.

[2] Madigan S, Deneault A A, Racine N, et al. Adverse child-

hood experiences: A meta-analysis of prevalence and moderators among half a million adults in 206 studies[J]. *World Psychiatry*, 2023, 22(3): 463–471.

[3] Madigan S, Thiernann R, Deneault A A, et al. Prevalence of adverse childhood experiences in child population samples: A systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Pediatr*, 2025, 179(1): 19–33.

[4] Whitaker R C, Dearth-Wesley T, Herman A N, et al. Association of childhood family connection with flourishing in young adulthood among those with type 1 diabetes[J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(3): e200427.

[5] Godoy L C, Frankfurter C, Cooper M, et al. Association of adverse childhood experiences with cardiovascular disease later in life: A review[J]. *JAMA Cardiol*, 2021, 6(2): 228–235.

[6] Wen S, Zhu J, Han X, et al. Childhood maltreatment and

- risk of endocrine diseases: An exploration of mediating pathways using sequential mediation analysis[J]. *BMC Med*, 2024, 22(1): 59.
- [7] Beatty A, Shepard E, Bickford E, et al. Adverse childhood experiences and prescription stimulant use in adults: A systematic review[J]. *Pharmacy (Basel)*, 2024, 12(2): 52.
- [8] Li J, Li M, Zhang Y, et al. Amphetamine-type stimulants use and socio-economic factors associated with hepatitis c antibody positivity among border drug users in South of China[J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 998768.
- [9] Grummitt L, Barrett E, Kelly E, et al. An umbrella review of the links between adverse childhood experiences and substance misuse: What, why, and where do we go from here?[J]. *Subst Abuse Rehabil*, 2022, 13: 83–100.
- [10] Chang X, Jiang X, Mkandarwire T, et al. Associations between adverse childhood experiences and health outcomes in adults aged 18–59 years[J]. *PLoS One*, 2019, 14(2): e0211850.
- [11] Okwori G. Role of individual, family, and community resilience in moderating effects of adverse childhood experiences on mental health among children[J]. *J Dev Behav Pediatr*, 2022, 43(7): e452–e462.
- [12] McGowan E C, Oyeku S O, Lim S W. Family, neighborhood and parent resilience are inversely associated with reported depression in adolescents exposed to ACEs[J]. *Acad Pediatr*, 2023, 23(4): 773–781.
- [13] Lensch T, Clements–Nolle K, Oman R F, et al. Adverse childhood experiences and suicidal behaviors among youth: The buffering influence of family communication and school connectedness[J]. *J Adolesc Health*, 2021, 68(5): 945–952.
- [14] He J, Yan X, Wang R, et al. Does childhood adversity lead to drug addiction in adulthood? A study of serial mediators based on resilience and depression[J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 871459.
- [15] Niu L, Gao Q, Xie M, et al. Association of childhood adversity with HPA axis activity in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2025, 172: 106124.
- [16] Ikram N, Frost A, LeMasters K, et al. Adverse childhood experiences and implications of perceived stress, anxiety and cortisol among women in pakistan: A cross-sectional study[J]. *BMJ Open*, 2022, 12(4): e052280.
- [17] Marques–Feixa L, Palma–Gudiel H, Romero S, et al. Childhood maltreatment disrupts HPA-axis activity under basal and stress conditions in a dose–response relationship in children and adolescents[J]. *Psychol Med*, 2023, 53(3): 1060–1073.
- [18] Taylor K S, Steptoe A, Iob E. The relationship of adverse childhood experiences, hair cortisol, c-reactive protein, and polygenic susceptibility with older adults' psychological distress during the COVID–19 pandemic[J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(12): 5038–5048.
- [19] Herzog S, Galfalvy H, Keilp J G, et al. Relationship of stress–reactive cortisol to suicidal intent of prior attempts in major depression[J]. *Psychiatry Res*, 2023, 327: 115315.
- [20] Goltser–Dubner T, Benarroch F, Lavon M, et al. Childhood trauma cortisol and immune cell glucocorticoid transcript levels are associated with increased risk for suicidality in adolescence[J]. *Mol Psychiatry*, 2025, 30(8): 3376–3383.
- [21] Cullen A E, Fisher H L, Gullet N, et al. Cortisol levels in childhood associated with emergence of attenuated psychotic symptoms in early adulthood[J]. *Biol Psychiatry*, 2022, 91(2): 226–235.
- [22] Pallardo–Fernández I, García–Marchena N, Rodríguez–Rivera C, et al. Plasma midline levels in patients with cocaine use disorder during abstinence[J]. *Adicciones*, 2022, 34(4): 273–278.
- [23] Demakakos P, Steptoe A. Adverse childhood experiences and diurnal cortisol patterns in older people in England[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2022, 142: 105798.
- [24] Noddings C M, Johnson J L, Agard D A. Cryo-em reveals how Hsp90 and FKBP immunophilins co-regulate the glucocorticoid receptor[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2023, 30(12): 1867–1877.
- [25] Zhang Y, Yue W, Li J. The association of FKBP5 gene polymorphism with genetic susceptibility to depression and response to antidepressant treatment– a systematic review[J]. *BMC Psychiatry*, 2024, 24(1): 274.
- [26] Misiak B, Karpiński P, Szmidla E, et al. Adverse childhood experiences and methylation of the FKBP5 gene in patients with psychotic disorders [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(12): 3792.
- [27] Rodríguez–Carrillo A, Verheyen V J, Van Nuijs A L N, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF): An effect biomarker of neurodevelopment in human biomonitoring programs [J]. *Frontiers in Toxicology*, 2024, 5: 1319788.
- [28] Vyas N, Wimberly C E, Beaman M M, et al. Systematic review and meta-analysis of the effect of adverse childhood experiences (ACEs) on brain-derived neurotrophic factor (BDNF) levels[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2023, 151: 106071.
- [29] Chan J C, Lee C T, Say Y H, et al. Exercise as a mediator between childhood adversity and psychological distress: Can BDNF moderate the mediating effect?[J]. *J Psychiatr Res*, 2025, 182: 277–283.
- [30] Yeh Y W, Chen C S H, Kuo S C, et al. Childhood trauma, family functioning, and the BDNF gene may affect the development of alcohol use disorder[J]. *Drug Alcohol De-*

- pend, 2026, 278: 112987.
- [31] 李佳霜, 王沛, 李静, 等. 边境吸毒人群童年期负性事件与成年期不良健康结局的研究 [J]. 中国药物依赖性杂志, 2023, 32(6): 535–540.
- [32] Bernstein D P, Stein J A, Newcomb M D, et al. Development and validation of a brief screening version of the childhood trauma questionnaire [J]. *Child Abuse Negl*, 2003, 27(2): 169–190.
- [33] Grant B F, Goldstein R B, Saha T D, et al. Epidemiology of DSM–5 alcohol use disorder: Results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions iii [J]. *JAMA Psychiatry*, 2015, 72(8): 757–766.
- [34] Urkin B, Parnas J, Raballo A, et al. Clinical activity and psychopathological knowledge are related to real–world performance of leading international psychiatrists in diagnosing schizophrenia spectrum disorders [J]. *Psychopathology*, 2025, 1 – 7.
- [35] World Health Organization. Self–collection of samples for sexually transmitted infections (stis) [EB/OL] (2020–06–12) [2026–05–15]. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO–SRH–20.10>.
- [36] Livne O, Shmulewitz D, Stohl M, et al. Agreement between DSM–5 and DSM–IV measures of substance use disorders in a sample of adult substance users [J]. *Drug Alcohol Depend*, 2021, 227: 108958.
- [37] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 静脉血液标本采集指南 [EB/OL] (2020–04–15) [2026–05–15]. <https://www.nhc.gov.cn/wjw/s9492/202004/c09a4128e8194e–40baad2498fd8a1f26.shtml>.
- [38] Jin Y, Lu R, Wang M, et al. Analysis of blood screening strategies and their efficacy among voluntary blood donors in a region of East China [J]. *PLoS One*, 2025, 20(8): e0331027.
- [39] Zhang S, Cheon M, Park H, et al. Interaction between glucocorticoid receptors and FKBP5 in regulating neurotransmission of the hippocampus [J]. *Neuroscience*, 2022, 483: 95–103.
- [40] Nöthling J, Womersley J S, Mhlongo S, et al. The relationship between childhood trauma, rs1360780 genotypes, FKBP5 intron 7 methylation and posttraumatic stress disorder in women who have experienced rape [J]. *Eur J Psychotraumatol*, 2025, 16(1): 2485707.
- [41] Arancibia M, Manterola M, Ríos U, et al. The rs1360780 variant of FKBP5: Genetic variation, epigenetic regulation, and behavioral phenotypes [J]. *Genes (Basel)*, 2025, 16(3)2025, 16(3): 325.
- [42] Grasso D J, Drury S, Briggs–Gowan M, et al. Adverse childhood experiences, posttraumatic stress, and FKBP5 methylation patterns in postpartum women and their newborn infants [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2020, 114: 104604.
- [43] Yang R, Xu C, Bierer L M, et al. Longitudinal genome–wide methylation study of PTSD treatment using prolonged exposure and hydrocortisone [J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11(1): 398.
- [44] Everson T M, Kaczor K, Makoroff K, et al. Epigenetic differences in stress response gene FKBP5 among children with abusive vs accidental injuries [J]. *Pediatric Research*, 2023, 94(1): 193–199.
- [45] Karlbauer V N, Martins J, Rex–Haffner M, et al. Prenatal exposures and cell type proportions are main drivers of FKBP5 DNA methylation in maltreated and non–maltreated children [J]. *Neurobiology of Stress*, 2024, 33: 100687.
- [46] Souama C, Lamers F, Milaneschi Y, et al. The metabolomic signature of childhood trauma [J]. *Biological Psychiatry*, 2025, 98(10): 779–787.
- [47] Nold V, Portenhauser M, Del Prete D, et al. Impact of FKBP5 × early life adversity × sex in humanised mice on multidimensional stress responses and circadian rhythmicity [J]. *Molecular Psychiatry*, 2022, 27(8): 3544–3555.
- [48] Li Y, Jia H, Wei X, et al. Interaction of childhood trauma with BDNF and FKBP5 gene polymorphisms in predicting burnout in general occupational groups [J]. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 2025, 275(7): 1959–1968.
- [49] Yeshaw W M, Adhikari A, Chiang C Y, et al. Localization of PPM1H phosphatase tunes parkinson's disease–linked lrrk2 kinase–mediated rab gtpase phosphorylation and cilogenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, 120(44): e2315171120.
- [50] Broniarczyk–Czarniak M, Szemraj J, Śmigielski J, et al. The role of OXT, OXTR, AVP, and AVPR1A gene expression in the course of schizophrenia [J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2022, 44(1): 336–349.
- [51] Cahill S, Chandola T, Hager R. Genetic variants associated with resilience in human and animal studies [J]. *Frontiers in Psychiatry*, 2022, 13: 840120.
- [52] Malekpour M, Shekouh D, Safavinia M E, et al. Role of FKBP5 and its genetic mutations in stress–induced psychiatric disorders: An opportunity for drug discovery [J]. *Front Psychiatry*, 2023, 14: 1182345.
- [53] Ferrer A, Soria V, Salvat–Pujol N, et al. The role of childhood trauma, HPA axis reactivity and FKBP5 genotype on cognition in healthy individuals [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2021, 128: 105221.
- [54] Kang J I, Kim T Y, Choi J H, et al. Allele–specific DNA methylation level of FKBP5 is associated with post–traumatic stress disorder [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2019, 103: 1–7.