

《心理学报》审稿意见与作者回应

题目：BDNF 基因、同伴关系与青少年早期抑郁：基于动态发展视角的研究

作者：曹衍淼；方惠慈；朱欣悦；纪林芹；张文新

第一轮

审稿人 1 意见：

本研究从动态发展的视角，探讨了 BDNF 基因、同伴关系与青少年早期抑郁的关系，整个研究具有一定的创新性。有以下的建议供作者进一步思考。

意见 1：综述部分作者引用了很多实证研究对 BDNF 基因、同伴关系与青少年早期抑郁的关系进行了论述，但总体来看对理论的论述稍显不够，尤其是在一些比较重要的科学问题上的理论论述不够，如 BDNF 基因和环境对抑郁的年龄差异和易感性、BDNF 基因与环境因素对青少年抑郁发展轨迹的级联作用效应等。建议加强理论方面的论述。

回应：感谢审稿专家的建议。此次修改稿，我们补充了相关研究问题的理论基础，主要在三个方面：

第一，补充了 BDNF 基因与环境交互作用年龄差异的理论基础(详见正文第 2 页最后一段)。从早期的天性与教养动态交互观(Lerner, 1978)和 PNAS(美国科学院院报)“基因、环境和发展/时间”专题中“基因—环境—时间”交互理论框架(the interactive gene-environment-time framework)两方面阐述了基因与环境交互作用动态变化的理论基础(Boyce et al., 2020)。

第二，增加标题“1.3 BDNF 基因与环境交互模式的发展动态性：素质—压力、优势敏感与不同易感模型”及两段理论内容阐述(详见正文标题 1.3 第一段和第二段)。这一新增部分主要集中于素质—压力模型、优势敏感模型和不同易感模型的基本理论观点阐述，并从动态发展视角阐述三种理论模型的关系，以更全面揭示基因—环境交互作用的年龄差异问题。此外，本修改稿将基因—环境交互作用模型检验从补充分析移至正式分析。

第三，修改了原稿中关于发展级联模型的理论阐述(详见正文第 5 页倒数第 3 段)。一方面，举例描述了发展级联模型中关于发展系统的不同水平、不同领域和不同系统的内容，并修订了相关表述，本次修改稿中，将发展级联模型的基本理论观点修订阐述为：“发展级联模型指出，多种发展系统间存在跨时间的交互作用和相互作用，随着年龄的增长，不同水平(如生理水平和行为水平)、同水平不同领域(如认知领域和社会性领域)以及不同系统(如家庭系统和同伴系统)或世代(如父母和子女)的心理社会因素间发生的多重相互作用并产生累积效应，引起跨水平、跨领域甚至跨系统的扩散效应(Masten & Cicchetti, 2010)。”

另一方面，基于发展级联模型，更详细的解释了 BDNF 基因及其与环境交互作用影响抑

郁发展速度的原因：“根据发展级联模型，在生命早期发展阶段，携带 *BDNF* 易感基因型的个体会具有更高的抑郁初始水平(e.g., Hilt et al., 2007); 其高水平的抑郁症状将进一步唤起其他影响情绪发展的消极经历，如同伴侵害、同伴拒绝等(Beeson et al., 2020); 消极环境经历不仅会直接增加个体的抑郁症状，并且会继续增加个体对消极环境的生物敏感性(Pluess, 2015), 个体在后续发展过程中则更易受到不利环境的消极影响，增加抑郁的风险。由此，随着时间的推移，具有遗传易感性的个体在发展过程中抑郁的多种风险因素不断累积，其与不携带遗传易感性的个体在消极经历、消极环境敏感性及抑郁水平间的差异也越来越大，进而表现出更高的抑郁增长速度。”

参考文献：

- Lerner, R. M. (1978). Nature, nurture, and dynamic interactionism. *Human Development*, 21(1), 1–20.
<https://doi.org/10.1159/000271572>
- Boyce, W. T., Sokolowski, M. B., & Robinson, G. E. (2020). Genes and environments, development, and time. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(38), 23235–23241.
<https://doi.org/10.1073/pnas.2016710117>

意见 2: 被试为 6 年级的学生，平均年龄为 12.32 ± 0.50 岁，追踪 3 年后为 15 岁，这个年龄段何以体现出是“青少年早期”？建议作者对此做更进一步的描述和阐述。

回应：感谢审稿专家的建议。

首先，需要澄清的是，本研究从 6 年级(平均年龄: 12.32 ± 0.50 岁)开始追踪，在 T3 时，被试平均年龄约为 14 岁。

其次，根据 Steinberg (2022)在青少年发展心理学权威专著《Adolescence》中对青少年期的界定，青少年早期大约为 10~13 岁，青少年中期大约为 14~17 岁，青少年晚期大约为 18~21 岁。因此，本研究将 12~14 岁这一年龄段界定为青少年早期。根据审稿专家的建议，在本次修改稿本研究补充了相关信息(详见“2.1 被试”部分第 1-3 行)。

参考文献：

- Steinberg, L. (2022). *Adolescence* (13th ed.). New York: McGraw-Hill.

意见 3: 该文的基因分型是追踪第三年采集的，但同伴关系是哪一年收集的呢？是只收集一次吗？对此文中并没有说明(仅在 3.1 部分中看到是测量 3 次)。另外，用第三年的基因分型和同伴关系的交互作用同时性预测 T1~T3 的抑郁以及抑郁在三年中的发展轨迹，这样的统计分析是否存在时间上交交互叠的问题，无法体现追踪研究中前因变量和因变量之间的时间先后顺序特点。进一步说，T1 时的基因和 T3 时的基因会变化吗？

回应：感谢审稿专家的意见。

(1)关于同伴关系的测量问题：本研究中同伴关系在 T1-T3 各个时间点均进行了数据收

集,并非只收集了1次。根据专家建议在本修改稿中增加了数据收集的相关信息,详见“2.1 被试”部分第5行。

(2)关于第三年测评基因型是否会引发预测变量与结果变量间的时间顺序混淆的问题,需要说明的是:人类的DNA遗传物质在一生中是相对稳定的,而且机体各个组织器官的细胞具有相同的DNA信息,即从出生到死亡,个体携带的遗传基因型或DNA序列基本是保持不变的。此外,当前有关基因的纵向研究均是在其中一个时间点测量基因信息(e.g., Petersen et al., 2012; van Roekel et al., 2011)。因此,在任何时间点进行基因测量和提取都会获得一致的基因型信息。换言之,T1时的基因和T3时的基因不会发生变化,且基因型作为个体变量与任何时间点环境交互对抑郁的预测作用不会混淆“前因后果”的时间顺序。

参考文献:

- Petersen, I. T., Bates, J. E., Goodnight, J. A., Dodge, K. A., Lansford, J. E., Pettit, G. S., Latendresse, S. J., & Dick, D. M. (2012). Interaction between serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) and stressful life events in adolescents' trajectories of anxious/depressed symptoms. *Developmental Psychology, 48*(5), 1463–1475.
- van Roekel, E., Goossens, L., Scholte, R. H., Engels, R. C., & Verhagen, M. (2011). The dopamine D2 receptor gene, perceived parental support, and adolescent loneliness: Longitudinal evidence for gene–environment interactions. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 52*(10), 1044–1051.

意见 4:“2.4 数据处理与分析”部分写的过于简略,无法体现出追踪研究的特点。建议补充相关内容,包括不同的变量是采用哪个时间点的测量等。又如,在表2和表3中做基因和环境对抑郁的同时性预测时,若对T2和T3的抑郁进行预测,是否控制了T1的抑郁等。这些都需要更清晰地写明出来。

回应:根据审稿专家的建议,本研究对“2.4 数据处理与分析”部分进行了更详细的阐述(详见第7页第3段到第8页)。

第一,本次修改稿补充了各变量测量情况,如下:“本研究中同伴关系(同伴接纳和同伴拒绝)与青少年抑郁在T1~T3三个时间点上进行追踪测评,在T3时,进行被试唾液采集并对BDNF基因进行分型。”

其次,对数据分析过程进行了详细描述,包括对回归分析各层变量的描述、潜变量增长模型(Model 1~ Model 5)的介绍以及敏感性分析(上一稿中标题为补充分析,本修改稿中修改为敏感性分析),并且将补充分析的基因—环境交互作用模式检验调整为正式分析。

第三,本研究没有将T1抑郁作为控制变量进行回归分析(即表2和表3的呈现的结果)。本研究关注各时间点上,基因和环境交互作用对抑郁的同时性效应。控制早期抑郁时,回归结果是预测了T1到T2、T1到T3或者T2到T3抑郁的变化,本质上与潜变量增长模型分析相似,因此,本研究未将早期抑郁进行控制。

但基于审稿专家的建议,我们控制早期抑郁后,重复进行了回归分析,结果见表R1和

表 R2, 相邻两时间点(控制 T1 抑郁预测 T2 抑郁、控制 T2 抑郁预测 T3 抑郁)均未发现显著的基因主效应和基因—环境交互作用; 但与潜变量增长模型相类似, 当控制 T1 抑郁预测 T3 抑郁时, 相比于 ValMet 基因型携带者, ValVal 和 MetMet 基因型均具有较高的抑郁水平。

表 R1 *BDNF* 基因与同伴拒绝对青少年抑郁的交互作用(控制早期抑郁)

	T2 抑郁(控制 T1 抑郁)			T3 抑郁(控制 T2 抑郁)			T3 抑郁(控制 T1 抑郁)		
	<i>b</i>	<i>SE</i>	β	<i>b</i>	<i>SE</i>	β	<i>b</i>	<i>SE</i>	β
控制变量									
早期抑郁	0.66	0.03	0.61^{***}	0.71	0.02	0.68^{***}	0.61	0.03	0.53^{***}
性别	-0.01	0.01	-0.01	0.01	0.01	0.02	0.004	0.01	0.01
ΔR^2	0.37^{***}			0.47^{***}			0.29^{***}		
主效应									
<i>BDNF</i> 1 (MetMet vs. ValMet)	0.02	0.01	0.03	0.02	0.01	0.04	0.04	0.02	0.06[*]
<i>BDNF</i> 2 (ValVal vs. ValMet)	0.01	0.01	0.03	0.02	0.01	0.04	0.03	0.02	0.06[*]
同伴拒绝	0.02	0.01	0.10^{***}	-0.001	0.01	0.01	0.01	0.01	0.04
ΔR^2	0.01^{***}			0.002			0.01[*]		
交互效应									
<i>BDNF</i> 1×拒绝	0.02	0.02	0.03	0.01	0.01	0.03	0.01	0.02	0.03
<i>BDNF</i> 2×拒绝	0.02	0.01	0.04	0.01	0.01	0.02	0.02	0.02	0.05
ΔR^2	0.001			0.001			0.002		

注: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ 。

表 R2 *BDNF* 基因与同伴对接对青少年抑郁的交互作用(控制早期抑郁)

	T2 抑郁(控制 T1 抑郁)			T3 抑郁(控制 T2 抑郁)			T3 抑郁(控制 T1 抑郁)		
	<i>b</i>	<i>SE</i>	β	<i>b</i>	<i>SE</i>	β	<i>b</i>	<i>SE</i>	β
控制变量									
早期抑郁	0.66	0.03	0.61^{***}	0.71	0.02	0.68^{***}	0.61	0.03	0.53^{***}
性别	-0.01	0.01	-0.01	0.01	0.01	0.02	0.004	0.01	0.01
ΔR^2	0.37^{***}			0.47^{***}			0.29^{***}		
主效应									
<i>BDNF</i> 1 (MetMet vs. ValMet)	0.02	0.01	0.03	0.02	0.01	0.04	0.04	0.02	0.06[*]
<i>BDNF</i> 2 (ValVal vs. ValMet)	0.01	0.01	0.03	0.02	0.01	0.04	0.03	0.02	0.06[*]
同伴接纳	-0.02	0.01	-0.07^{**}	-0.01	0.01	-0.05[*]	-0.02	0.01	-0.08^{**}
ΔR^2	0.01 [*]			0.004[*]			0.01^{***}		
交互效应									
<i>BDNF</i> 1×接纳	-0.01	0.01	-0.01	-0.01	0.01	-0.01	-0.02	0.02	-0.03
<i>BDNF</i> 2×接纳	0.01	0.01	0.03	0.00	0.01	0.00	-0.01	0.02	-0.02
ΔR^2	0.001			0.000			0.001		

注: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ 。

意见 5: 表 1 中是否可以呈现基因型的分布特点。

回应：感谢审稿专家的建议，但是表 1 主要呈现了连续变量的相关系数，加入基因型分布不太合适，但是为补充呈现 *BDNF* 基因型分布情况，本次修改稿中，在“3.1 描述统计”部分倒数第 3 行增加了相关内容“*BDNF* 基因型分布为 MetMet (252 人, 23.2%), ValMet (533 人, 49.1%), ValVal (301, 27.7%)”，以更全面地呈现信息。

意见 6：表 2 和表 3 中均没有出现年龄及交互作用的结果，为什么在进一步的简单斜率检验中会出现年龄的不同预测力差异呢？另外，这 2 个表中的 *BDNF1* 和 *BDNF2* 是指什么，需要明确写出来，文中出现的是“ValMet 杂合子、MetMet 纯合子”等字眼，应对应上。

回应：根据审稿专家的意见，需要进一步阐明的是：

(1)本研究进行简单斜率检验是因为在三个时间点的同时性(横断)回归分析中，均发现 *BDNF* 基因型与同伴拒绝的交互作用显著，因此根据交互作用统计检验步骤，本研究对显著的交互作用进行简单斜率检验。本次修改稿中，我们在 2.4 数据处理与分析补充了进行简单斜率检验的原因和步骤。

(2)由于上一稿表述存在问题，可能误导了审稿专家对本研究的结果理解。首先，需要澄清的是，本研究呈现的简单斜率检验图是分别对 T1-T3 的同时性基因—环境交互作用图，并非对基因—环境—时间点三者交互作用的简单斜率分析。

其次，上一稿为了缩减稿件篇幅，以交互作用图呈现了简单斜率检验的结果，并未直接报告在三个基因型中，同伴拒绝对青少年抑郁的预测作用。同时，上一稿中的表述存在不严谨之处，即在“进一步的简单斜率检验显示(见图 1)”后面的表述内容实际上是对 T1-T3 基因—环境交互作用的表述，并没有呈现简单斜率检验的结果。本次修改稿中增加了简单斜率的结果(详见第 9 页第 2 段)

再次，本研究是追踪研究设计，不适合直接进行基因—环境—年龄的三者交互作用检验，而是采用同时性(横断)回归分析并通过比较三个时间点的基因—环境交互作用以及简单斜率结果获得了年龄差异的结论。但是，为了更直观地呈现年龄差异，本次修改稿中增加了一种分析，即参照 Odgers 等(2008)研究，将三个时间点的数据进行合并，并以时间点作为预测变量，考察基因、环境与时间点的三者交互作用。结果显示，*BDNF* 基因(ValVal vs. MetMet)、同伴拒绝与时间点的三者交互作用显著($b = 0.03$, $t = 2.01$, $p = 0.045$)，这提示 ValVal 和 MetMet 对环境的敏感性差异存在发展变化，为本研究的年龄差异提供了证据(详见第 9 页第 3 段)。

(3)本研究将基因作为类别变量(3 个基因型即为三个类别)，类别变量进行交互作用检验时需进行虚拟编码处理，本研究选择 ValMet 杂合子作为参照组，虚拟编码为两个类别变量(见下表 R3)，*BDNF 1* 代表了 MetMet vs. ValMet_(参照组)，*BDNF 2* 代表了 ValVal vs. ValMet_(参照组)。为方便专家和读者审阅，本修改稿将原稿 2.2.3 部分的基因编码描述移至“2.4 数据处理与分析”，并且将表 2 和表 3 中 *BDNF 1* 和 *BDNF 2* 重新表述为 *BDNF 1*(MetMet vs. ValMet)、

BDNF 2(ValVal vs. ValMet), 并在相关表格下方中均进行了备注说明。

表 R3 *BDNF* 基因虚拟编码情况

基因型	<i>BDNF</i> 1 (MetMet vs. ValMet)	<i>BDNF</i> 2 (ValVal vs. ValMet)
ValMet(参照组)	0	0
MetMet	1	0
ValVal	0	1

(4)根据专家意见,为了全文能统一表述,本研究将各基因型通篇统一修改为: MetMet 基因型、ValMet 基因型、ValVal 基因型。

意见 7: 补充分析中作者谈到“采用再参数化回归检验 *BDNF* 基因与同伴拒绝、同伴地位的交互作用符合何种理论模型(“不同易感性”、“素质—压力”和“优势敏感”模型)”,这是一个非常重要的问题,为什么只在补充分析中进行,而在前面的综述和正式结果分析中都没有提及?另外,尽管在讨论部分作者提到了不同环境敏感性基因个体对环境的敏感性,但这个问题最初是如何提出来的,在综述部分和结果部分并没有给予充分的阐述,给人感觉这个问题的提出缺少基础。

回应: 上一稿中主要是考虑到文章篇幅,没有将基因—环境交互模式在正式分析中呈现,根据专家建议,本修改稿将补充分析中的模型检验结果移至正式分析(详见第 10-11 页“3.3 基因与环境交互模式检验”部分),并在问题提出、方法和讨论部分补充进行了相关阐述:(1)问题提出部分,本修改稿增加了“1.3 *BDNF* 基因与环境交互模式的发展动态性:素质—压力、优势敏感与不同易感模型”相关内容(详见第 4 页倒数 2-3 段);(2)方法部分,在“2.4 数据处理与分析”部分,第 4 段增加了再参数化分析的检验程序;(3)讨论部分,修订了原有关于基因—环境交互作用模式随年龄变化的表述(详见第 15 页最后一段至 16 页第一段)。

意见 8: 讨论第一段中提到“但是随着年龄的增长,相比 ValMet 基因型携带者, MetMet 基因型携带者的环境敏感性逐渐减弱,而 ValVal 基因型携带者的环境敏感性逐渐增强”。因为这是横断研究得出的结论,建议在写作中的文字上要更加小心、谨慎,在目前的文字上做一些修改。毕竟横断研究揭示出的年龄效应与追踪研究的是不同的。

回应: 本修改稿重新对这一内容进行组织修订如下(详见讨论第一段):

“结果显示,12~14 岁, *BDNF* 基因与同伴拒绝的交互作用均显著同时性预测青少年抑郁,但是其交互作用模式存在年龄差异。具体表现为,12 岁时, MetMet 基因型携带者对环境敏感性高于 ValMet 基因型携带者;13 岁时, MetMet 和 ValVal 基因型携带者对环境的敏感性均高于 ValMet 基因型携带者;14 岁时, ValVal 基因型携带者对环境的敏感性高于 ValMet 基因型携带者。”

此外,本研究对摘要中的相似表述也进行了修改(详见摘要第 5-8 行)。

意见 9: 讨论部分应同样加强对理论的论述和解释。

回应: 根据审稿专家的建议, 本研究在讨论部分增加了对“基因—环境—时间”交互模型的理论阐述和解释(详见第 16 页第二段), 如下:

“无论是易感基因型还是基因—环境交互模式随年龄的变化均为“天性与教养的动态交互观”(Lerner, 1987)和“基因—环境—时间”交互理论框架(Boyce et al., 2020, 2021)提供了支持。尽管在个体发展过程中 DNA 序列不会发生变化, 但是遗传基因的效应并非是静态的, 生理成熟因素、环境经历等均会通过复杂的相互作用机制影响基因功能的表达, 并且提示未来研究应该深入考察基因—环境的动态交互的基础理论问题。首先, 本研究仅采用年龄作为时间(发展)因素, 但是发展时程(timing, 如青春期发展阶段)、神经环路发展关键期(不同脑区的发展关键期存在差异)、世代变迁(如代际变迁、进化)等均是揭示基因—环境的动态变化的时间因素(Boyce et al., 2020)。不同类型的时间因素可能揭示了不同的动态发展机制, 譬如, 环境因素(如营养和社会情绪因素)会延长或缩短特定发展阶段(如青春期)所需的时间(Ellis et al., 2011), 使得发育阶段和年龄无关, 因而产生不同的基因—环境—时间交互模式。与此一致, Hankin 等(2015)有关青少年抑郁的研究发现基因—环境—年龄存在交互作用, 但青春期发展阶段对基因—环境交互无调节作用。由此, 未来研究应该进一步扩展对时间(发展)因素的探讨以更全面描述“基因—环境—时间”交互理论框架。其次, 探索基因与环境交互作用在时间轴上的动态展开机制是未来研究的重点问题。根据 Cole(2009)的递归发展(recursive development)模型, 表观遗传过程可能是解释遗传—环境交互效应发展动态性的关键机制。该模型指出某一时间点的环境因素可以通过中枢神经系统影响个体的行为表型, 并通过表观遗传机制影响 RNA 转录进而塑造出下一个时间点新的神经反应功能, 新塑造的神经反应功能对环境因素的反应则会与上一时间点存在差异, 进而导致新的行为表型和新的 RNA 转录过程, 以此循环递归产生动态变化。事实上, 这一模型与发展级联模型的观点相似, 均提示不同水平的影响因素跨时间的相互作用是解释个体动态发展的关键机制, 但该模型更明确的指出基因表达机制在其中的作用。由此, 未来研究应该在发展级联模型或递归发展模型框架下, 采用表观遗传研究范式, 在基因表达水平上, 揭示遗传—环境交互作用动态变化的潜在机制。”

意见 10: 本研究的理论和实践创新点应更充分地阐明。

回应: 根据审稿专家的建议, 本研究在讨论部分研究局限性之前增加了关于本研究理论创新性和实践价值的阐述(详见第 18 页倒数第二段), 如下:

“本研究具有一定的理论创新性和实践价值。一方面, 本研究突破已有的静态发展观, 考察基因及其与环境交互作用的发展动态性问题, 不仅为“基因—环境—时间”交互理论框架提供了实证支持, 并且提示未来研究应该将研究视角从单纯地将某一等位基因视为“风险基因”转化为意识到遗传基因呈现风险性或保护性依赖于其所处的发展阶段。另一方面, 本

研究结果对于青少年抑郁的预防和干预实践具有一定的启示意义。本研究发现，青少年早期是具有高可塑性的关键期，而个体的环境经历可以塑造个体对未来环境的反应模式，积极经历(甚至仅仅是消极环境的减少)能够增加个体对积极环境的敏感性，使其更容易从积极环境中获益而产生更好的发展适应结果，由此预防和干预应该关注个体环境敏感性发展的关键期，塑造良好的成长环境以降低青少年抑郁的风险。”

.....

审稿人 2 意见：

该研究考察了 *BDNF* 基因和同伴拒绝/接纳对青少年抑郁的影响，且考察了年龄差异，研究具有一定的创新性。但该研究的结果仍需要非常信服的理论 and 证据进行支持。

意见 1：年龄差异：12-14 岁是非常短的发展阶段，为何会发现不同纯合子具有更高的易感性？如果使用儿童样本和青少年样本可能可以更好地回答和检验发展差异的问题。作者需要提供具体和相关的证据支持 12-13-14 岁差异的原因。

回应：感谢审稿专家的建议。在这一修改稿中，我们补充了相关证据以阐明 12-14 岁，*BDNF* 基因效应产生动态变化的合理性(详见第 4 页第 1 段)。

青少年早期(12-14 岁)虽然是一个较短的发展阶段，但本研究关注该阶段主要依据是 *BDNF* 基因及其相关蛋白在该时期具有独特的发展变化特点。一方面，有关 *BDNF* 基因与习得性恐惧的动物研究显示，*BDNF* 基因调节恐惧相关神经环路的关键期是青少年早期(Dincheva et al., 2016)。同时，在青少年早期，*BDNF* 相关生物蛋白及其 TrkB 受体含量在眶额叶和内侧前额叶间没有显著差异，但是到青少年中期，mBDNF(mature brain-derived neurotrophic factor)在内侧前额叶含量高于眶额叶皮层，但 TrkB 受体在眶额叶的表达水平高于内侧前额叶(Shapiro et al., 2017)。由此，从青少年早期到中期是 *BDNF* 功能变化的关键阶段，恐惧相关神经环路(Ho & King, 2021)、眶额叶皮层(Subramaniam et al., 2018)和内侧前额叶(Hare & Duman, 2020)均是影响抑郁等情绪障碍的关键脑区。由此，可推测在青少年早期及其向青少年中期的过渡阶段是观察 *BDNF* 基因效应变化的关键时期。另一方面，来自追踪研究的发现也为此提供了间接证据。O'Donnell 等(2014)的研究显示，*BDNF* 基因及其与母亲产前焦虑的交互作用对儿童青少年内化问题的影响在 4-13 岁时相对稳定并且没有明显的变化，但是在青少年中期(15 岁)*BDNF* 基因的作用模式与 4-13 岁时不同。这也提示，*BDNF* 基因在童年期与青少年早期(13 岁)间的效应差异可能没有青少年早期与青少年中期间的差异显著。根据 Steinberg 对青少年早期(10-13 岁)和中期的(14-17 岁)的划分，本研究关注青少年早期及其向青少年中期的过渡阶段，是能够观测到 *BDNF* 年龄变化的关键阶段。

本研究关注青少年早期(12-14 岁)的另一个原因是该阶段是抑郁发展变化的关键期。根据对儿童青少年抑郁一般发展趋势的追踪研究可知，在童年期抑郁的发生率和严重程度较

低(Cole et al., 2002), 但是 6、7 年级(约 12~13 岁)是抑郁水平迅速上升的关键期, 而之后抑郁水平的增长速度减缓并趋近于成人水平(Cole et al., 2002; Ferro et al., 2015; Natsuaki et al., 2009)。因此, 本研究聚焦于青少年抑郁快速上升的年龄阶段, 以期为揭示青少年抑郁快速增长的遗传和环境机制提供文献资料。

最后, 需要澄清的是, 由于本研究上一稿表述问题, 可能导致审稿专家误解了研究结果, 本研究发现易感基因的转变均是与 ValMet 杂合子携带者(参照组)相比较而言。因此, 根据审稿专家的意见, 本研究以 MetMet 纯合子为参照组重新进行基因编码, 并重复年龄差异的统计分析(见表 R4 和 R5), 结果显示在 12-13 岁时, MetMet 纯合子携带者对同伴拒绝的敏感性高于 ValMet 杂合子, 而在 14 岁时, MetMet 纯合子与 ValMet 杂合子间的差异不显著, 但是在三个时间点上, MetMet 纯合子与 ValVal 纯合子携带者对同伴拒绝的敏感性没有显著差异, 但是从回归系数和简单斜率检验可知, 在 T3 时, ValVal 基因型携带者对环境的敏感性高于 MetMet 基因型携带者。这一结果与 O'Donnell 等(2014)的研究结果相类似, 在青少年早期(12-13 岁)具有相似的基因-环境交互作用模式, 但是在向青少年中期的过渡阶段观察到了基因效应的动态变化。

此外, 虽然 12-14 岁是一个观察遗传效应动态变化的关键期, 但这一较短的发展阶段不能全面说明童年期与青少年期或者青少年期各阶段(青少年早期、中期和晚期)的差别, 因此本修改稿在讨论部分也补充了相关内容, 以更慎重看待此结果(详见第 18 页最后 1 段)。

表 R4 BDNF 基因与同伴拒绝对青少年抑郁的交互作用(T1~T3)

	T1 抑郁			T2 抑郁			T3 抑郁		
	<i>b</i>	<i>SE</i>	β	<i>b</i>	<i>SE</i>	β	<i>b</i>	<i>SE</i>	β
控制变量									
性别	0.02	0.01	0.05	0.01	0.01	0.03	0.02	0.02	0.05
ΔR^2	0.003			0.001			0.002		
主效应									
BDNF 1	0.02	0.02	0.03	-0.01	0.02	-0.03	-0.03	0.02	-0.05
BDNF 2	0.02	0.02	0.04	0.004	0.02	0.01	0.01	0.02	0.01
同伴拒绝	0.03	0.01	0.12***	0.04	0.01	0.19***	0.03	0.01	0.10***
ΔR^2	0.01**			0.03***			0.01**		
交互效应									
BDNF 1 \times 拒绝	-0.05	0.02	-0.17**	-0.07	0.02	-0.22***	-0.03	0.02	-0.09
BDNF 2 \times 拒绝	-0.03	0.02	-0.06	-0.03	0.02	-0.06	0.03	0.02	0.06
ΔR^2	0.01*			0.01***			0.01**		

表 R5 BDNF 基因与同伴接纳对青少年抑郁的交互作用(T1~T3)

	T1 抑郁			T2 抑郁			T3 抑郁		
	<i>b</i>	<i>SE</i>	β	<i>b</i>	<i>SE</i>	β	<i>b</i>	<i>SE</i>	β
控制变量									
性别	0.02	0.01	0.05	0.01	0.01	0.03	0.02	0.02	0.05
ΔR^2	0.003			0.001			0.002		
主效应									
<i>BDNF</i> 1	0.01	0.02	0.03	-0.01	0.02	-0.01	-0.02	0.02	-0.05
<i>BDNF</i> 2	0.02	0.02	0.04	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02
同伴接纳	-0.03	0.01	-0.12^{***}	-0.03	0.01	-0.12^{***}	-0.03	0.04	-0.14^{***}
ΔR^2	0.02^{***}			0.02^{***}			0.02^{***}		
交互效应									
<i>BDNF</i> 1 × 接纳	0.04	0.02	0.04	0.02	0.02	0.07	0.02	0.02	0.06
<i>BDNF</i> 2 × 接纳	0.01	0.02	0.02	0.02	0.02	0.05	0.00	0.02	-0.001
ΔR^2	0.001			0.002			0.002		

注：*BDNF*1 (MetMet vs. ValMet), *BDNF*2 (MetMet vs. ValVal); 采用 Benjamini–Hochberg 校正后显著的结果加粗显示; + $p < 0.1$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ 。

参考文献:

- Cole, D. A., Tram, J. M., Martin, J. M., Hoffman, K. B., Ruiz, M. D., Jacquez, F. M., & Maschman, T. L. (2002). Individual differences in the emergence of depressive symptoms in children and adolescents: A longitudinal investigation of parent and child reports. *Journal of Abnormal Psychology, 111*, 156–165.
- Dincheva, I., Lynch, N. B., & Lee, F. S. (2016). The role of BDNF in the development of fear learning. *Depression and Anxiety, 33*(10), 907–916. <https://doi.org/10.1002/da.22497>
- Ferro, M. A., Gortler, J. W., & Boyle, M. H. (2015). Trajectories of depressive symptoms during the transition to young adulthood: the role of chronic illness. *Journal of Affective Disorders, 174*, 594–601.
- Hare, B. D., & Duman, R. S. (2020). Prefrontal cortex circuits in depression and anxiety: Contribution of discrete neuronal populations and target regions. *Molecular Psychiatry, 25*(11), 2742–2758. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0685-9>
- Ho, T. C., & King, L. S. (2021). Mechanisms of neuroplasticity linking early adversity to depression: developmental considerations. *Translational Psychiatry, 11*(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01639-6>
- Natsuaki, M. N., Biehl, M. C., & Ge, X. (2009). Trajectories of depressed mood from early adolescence to young adulthood: The effects of pubertal timing and adolescent dating. *Journal of Research on Adolescence, 19*, 47–74.
- O'Donnell, K. J., Glover, V., Holbrook, J. D., & O'Connor, T. G. (2014). Maternal prenatal anxiety and child brain-derived neurotrophic factor (BDNF) genotype: Effects on internalizing symptoms from 4 to 15 years of age. *Development and Psychopathology, 26*(4pt2), 1255–1266. <https://doi.org/10.1017/S095457941400100X>

Shapiro, L. P., Parsons, R. G., Koleske, A. J., & Gourley, S. L. (2017). Differential expression of cytoskeletal regulatory factors in the adolescent prefrontal cortex: Implications for cortical development. *Journal of Neuroscience Research*, 95(5), 1123–1143. <https://doi.org/10.1002/jnr.23960>

Subramaniam, P., Rogowska, J., DiMuzio, J., Lopez-Larson, M., McGlade, E., & Yurgelun-Todd, D. (2018). Orbitofrontal connectivity is associated with depression and anxiety in marijuana-using adolescents. *Journal of Affective Disorders*, 239, 234–241. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.07.002>

意见 2: 杂合子优势: 同样,作者也需要提供相关的研究证据来支持该发现逻辑上的合理性。

回应: 感谢审稿专家的意见。在上一稿中,我们确实未对此问题进行充分论证,根据专家建议,我们在讨论部分补充有关 *BDNF* 基因呈现杂合子优势效应的证据,为研究结果提供支持,以完善其逻辑合理性(详见第 18 页第一段 6-11 行)。

关于此问题,我们进一步阐释如下:

(1)已有研究发现了与本研究类似的 *BDNF* 基因的杂合子优势效应。特别是亚裔人群的抑郁药物治疗研究显示,相比 *BDNF* 纯合子(MetMet 或 ValVal)携带者,携带杂合子(ValMet)的个体在接受抗抑郁药物治疗后表现出更好的疗效,具有更明显的抑郁症状降低(Tsai et al., 2003; Yoshida et al., 2007)。这为本研究发现的 *BDNF* 杂合子优势效应的合理性和可靠性提供了支持。

(2)已有研究通常将 ValMet 杂合子与某一纯合子(MetMet 或 ValVal)进行合并分析,甚至仅比较两类纯合子的基因效应差异,这可能掩盖其杂合子优势效应(Tsai, 2018)。值得指出的是,不同基因编码方式会影响研究结果(张文新 等, 2021),而本研究所采用的虚拟编码是更有效揭示不同基因型效应的分析方式(Aliev et al., 2014)。因而,已有研究中关于杂合子优势效应的研究报告相对较少,但并不意味着杂合子优势效应不存在。

(3)关于杂合子优势效应在发展行为遗传学研究中并非罕见。不仅 Comings & MacMurray (2000)的大型元分析发现人类 50%的基因具有杂合子优势效应,国内研究者关于 *OXTR* 基因与亲社会行为的研究也发现了类似的杂合子优势效应(张文新 等, 2021)。

最后,在讨论部分本研究指出,由于本研究未有外部验证性样本,且本研究被试相比于已有研究在被试样本特征(如社区青少年样本 vs.临床样本)、测量工具(抑郁症状 vs.抑郁诊断)等方面亦存在差异,因此本研究发现的杂合子优势效应是否具有普遍性仍需未来研究进一步检验。

参考文献:

Aliev, F., Latendresse, S. J., Bacanu, S. A., Neale, M. C., & Dick, D. M. (2014). Testing for measured gene-environment interaction: Problems with the use of cross-product terms and a regression model reparameterization solution. *Behavior Genetics*, 44(2), 165–181. <https://doi.org/10.1007/s10519-014-9642-1>

Tsai, S. J., Cheng, C. Y., Yu, Y. W. Y., Chen, T. J., & Hong, C. J. (2003). Association study of a brain-derived

neurotrophic-factor genetic polymorphism and major depressive disorders, symptomatology, and antidepressant response. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 123(1), 19–22. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.20026>

Yoshida, K., Higuchi, H., Kamata, M., Takahashi, H., Inoue, K., Suzuki, T., Itoh, K., & Ozaki, N. (2007). The G196A polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and the antidepressant effect of milnacipran and fluvoxamine. *Journal of Psychopharmacology*, 21(6), 650–656. <https://doi.org/10.1177/0269881106072192>

张文新, 李曦, 陈光辉, 曹衍淼. (2021). 母亲积极教养与青少年亲社会行为: 共情的中介作用与 OXTR 基因的调节作用. *心理学报*, 53(9), 976–991.

第二轮

审稿人 1 意见: 这篇文章整体已修改的很好, 我没有问题了。

审稿人 2 意见:

本研究基于动态发展视角, 考察了 BDNF 基因与同伴关系对青少年抑郁交互作用的年龄差异, 以及该基因及其与环境交互作用对青少年抑郁一般发展轨迹的影响。具体发现了, 12 岁时, MetMet 基因型携带者对环境敏感性高于 ValMet 基因型携带者; 13 岁时, MetMet 和 ValVal 基因型携带者对环境的敏感性均高于 ValMet 基因型携带者; 14 岁时, ValVal 基因型携带者对环境的敏感性高于 ValMet 基因型携带者。作者对研究结果进行了充分的讨论, 也对样本年龄范围较窄的不足进行了说明。

作者仍需讨论部分对杂合子优势效应, 以及年龄的调节作用的结果进行谨慎小心的讨论。该发现仍需未来更多的研究证据支持。

回应: 感谢审稿专家的意见。我们再次对讨论部分进行通篇审读修改。

一方面, 将涉及杂合子优势效应和年龄差异的讨论不严谨之处逐一修改, 修改之处如下 (修改之处在审稿回复中加粗显示, 正文中标绿色):

(1) 第 14 页第 24 行, “针对该分歧, 已有研究经常提及但鲜少直接检验 BDNF 基因效应的年龄差异(Casey et al., 2009), 本研究则为这一发展动态性模式提供了支持。”

(2) 第 14 页第 29-30 行, “这提示基因及其与环境交互作用的发展动态性并不罕见, 尤其是在发展过渡的关键阶段(如本研究的青少年早期)更容易观测到基因及其与环境交互作用的变化。”

(3) 第 14 页最后一行, “如前所述, BDNF 基因及其与环境交互作用随年龄的动态变化既可能与 BDNF 含量的发展变化有关, 也可能与环境因素的动态变化有关。”

(4) 第 18 页第 1-2 行, “综合回归分析和一般发展轨迹的结果, 本研究发现 ValMet 基

因型呈现出的独特作用模式可能是一种杂合子优势效应(heterosis), 即携带 ValMet 基因型的个体不仅不易受消极环境的影响, 而且抑郁的增长速度更慢。

另一方面, 在相应讨论段落增加了对研究结果需要谨慎对待和未来研究验证的表述。

(1) 第 14 页第 30-32 行, “但是, 本研究基于较短的年龄跨度且在没有外部验证样本的情况下, 所观测到 *BDNF* 基因与同伴拒绝交互作用随时间的变化仍可能是一种假阳性结果, 未来仍需要大量研究重复验证该结果的可靠性。”

(2) 第 18 页第一段最后一句, “然而, 本研究并未直接对不同 *BDNF* 基因型的神经生化功能进行直接检测, 仅基于当前观测结果而推测出的杂合子优势效应可能混淆了其他因素的影响。因此未来仍需要对本研究发现的 ValMet 独特作用模式进一步检验, 验证该效应的可靠性和普遍性。”

(3) 第 19 页最后一句, “最后, 基于以上局限性, 本研究所观测到的基因×环境交互作用年龄差异和杂合子优势效应虽然有间接的证据支持, 但仍存在假阳性风险, 需要谨慎对待和更多未来研究的支持。”

编委意见: 作者依据修改意见对论文做了充分细致的修改, 论文达到了发表的要求, 建议录用。

主编意见: 同意发表。请检查全文, 修改过程引入一些编辑问题, 如 3.4 小标题序号重复。