

## 《心理学报》审稿意见与作者回应

题目：5-HTR1A 基因 rs6295 多态性与父母教养行为对青少年早期抑郁的交互作用：不同易感性模型的验证

作者：王美萍 张文新 陈欣银

### 第一轮

#### 审稿人 1 意见：

**意见 1：**摘要：主要结果不完备，未能体现研究问题，如男青少年群体抑郁水平与父母教养方式的关系是什么？另外缺少研究结论。参照摘要的四段式结构进一步修改。

**回应：**根据审稿专家的建议，我们对摘要部分进行了修改，但基于字数的限制，并没有逐一陈述所有研究结果，譬如父母教养行为与抑郁的关系。修改后的摘要具体如下：

“以不同易感性模型为理论基础，1323 名青少年为被试（初次测评时  $M = 11.31$  岁； $SD=0.49$ ），考察了 5-HTR1A 基因 rs6295 多态性与父母教养行为对青少年早期抑郁的交互作用及其性别差异。结果表明：当父母积极教养行为水平较高时，携带 CC 基因型的女青少年抑郁水平显著低于 G 等位基因携带者，当父母积极教养行为水平较低时，携带不同基因型的女青少年的抑郁水平无显著差异，但 rs6295 多态性与父母教养行为对男青少年的抑郁无显著交互作用。此外，rs6295 多态性对男女青少年早期抑郁均无显著主效应。研究结果提示，rs6295 多态性与父母教养行为对青少年早期抑郁的交互作用部分支持不同易感性模型观点，且存在性别差异，主要表现于女青少年群体中。本研究发现能够为基因-环境交互作用设计研究提供一定启示，同时亦能推进有关抑郁发生机制的研究”（见正文第 1 页）。

**意见 2：**建议采用大数据分析方法，进一步挖掘纵向追踪数据。例如，作者对不同检测点的男女青少年情绪数据进行简单的两两比较。建议将时间因素纳入分析，进一步分析性别因素和发育阶段交互作用对情绪的影响，以及与教养方式的关系。

**回应：**诚如审稿专家所言，采用纵向数据是更好的分析策略。这其实也正是本研究运用追踪设计的缘由。基于横断研究的因果关系推断方面的不足，本研究特意选择了早期测量的父母教养（2008 年），并考察其与 rs6295 基因多态性对后继抑郁（2011 年）的影响，同时对基线水平的抑郁（2008 年）进行了控制。鉴于本研究的主要目的是探查 5-HT1A 受体基因 rs6295 多态性与父母积极和消极教养行为对青少年早期抑郁的交互作用模式是否符合不同易感性

模型的观点，以及其交互作用模式是否具有性别一致性，另外我们在其他文章（因为匿名审稿原因，暂时不便于具体列出）中已介绍了采用追踪研究的优势，所以在本研究中就没有再提及横断与纵向设计方面的问题。

可能是由于本研究在文中没有具体注明父母教养的测量时间（2008年），以及我们在讨论部分，为了从另一个侧面为本研究结果的可靠性提供佐证而特意在最后一段对抑郁的性别差异问题进行了补充性讨论，所以致使审稿专家对本研究的主要研究目的和内容有所误解。实际上，性别因素和发育阶段对抑郁的交互作用，以及父母教养方式对抑郁的动态影响等问题不是本研究所拟考察的内容，当然这是很有价值的研究问题，我们在后续的有关抑郁发展轨迹及其影响因素的研究中会采纳审稿专家的这一良好建议。

另外，我们在文中对有关父母教养和抑郁的测量时间进行了补充说明，具体见正文第5页“2.4 数据处理与分析”。

**意见 3：方法学部分：**本研究涉及的实验方法和材料应具有完整性、独立性和可重复性，必要的参数和过程应呈现。请参照批注修改。

**回应：**根据审稿专家的建议，我们在“2.2.3 DNA 样本采集、提取、分型仪器与试剂”部分增加了如下内容（见正文第4页）：

仪器 离心机(Eppendorf 公司)、D-37520 台式离心机(Thermo 公司)、PCR 仪(GeneAmp PCR System 9700, Applied Biosystems 公司)、MassArray TM Nanodispenser (SAMSUNG 公司)、MassARRAY compact System (SEQUENOM 公司)、G384+10 Spectrochip TM (SEQUENOM 公司)、移液枪 (Eppendorf 公司)。

试剂 HotStarTaq DNA Polymerase (1000 U) (包括 4×250 units HotStarTaq DNA Polymerase、10×PCR Buffer、25 mM MgCl<sub>2</sub>, Qiagen 公司)、iPLEX TM Reagent Kit (包括 10×SAP Buffer、1 U/uL SAP enzyme、10×iPlex Buffer、iPlex Termination mix、iPlex enzyme, SEQUENOM 公司)、Clean Resin (SEQUENOM 公司)、dNTP Mixture (TaKaRa 公司)。

此外，我们还在“2.3.2 DNA 样本采集与分型程序”部分增加了如下内容（见正文第5页）：

“PCR 反应条件：94°C15 分钟；94°C20 秒，56°C30 秒，72°C1 分钟，共 45 个循环；最终 72°C3 分钟。PCR 扩增后，剩余的 dNTP 将被去磷酸消化掉，反应体系包括 1.53μL 水、0.17ul SAP 缓冲液、0.3 单位碱性磷酸酶 (Sequenom)。该反应在 37°C 进行 40 分钟，然后 85°C5 分钟使酶失活。碱性磷酸酶处理后，针对 SNP 的单碱基延伸引物在下列反应体系中

进行：0.755 $\mu$ L 水、0.2 $\mu$ L10 $\times$ iPLEX 缓冲液、0.2 $\mu$ L 终止混合物、0.041 $\mu$ L iPLEX 酶（Sequenom），0.804 $\mu$ L 10 $\mu$ M 的延伸引物。单碱基延伸反应在下列条件下进行：94 $^{\circ}$ C30 秒；94 $^{\circ}$ C5 秒，52 $^{\circ}$ C5 秒，80 $^{\circ}$ C5 秒 5 个循环，共 40 个循环；最后 72 $^{\circ}$ C3 分钟。在终止反应物中加入 6mg 阳离子交换树脂（Sequenom）脱盐，混合后加入 25 $\mu$ L 水悬浮。使用 MassARRAY Nanodispenser（Sequenom）将最终的分型产物点样到一块 384 孔的 spectroCHIP（Sequenom）上，并用基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱进行分析。最终结果由 MassARRAY RT 软件系统（版本号 3.0.0.4）实时读取，并由 MassARRAY Typer 软件系统（版本号 3.4）完成基因分型分析”（见正文第 4 页）。

**意见 4：**参考文献的标注不规范，请参照批注修改。另外，参考文献格式需按照学报要求修改。

**回应：**根据审稿专家在正文中的修改标注以及心理学报的要求，我们对参考文献的格式进行了修改。详见正文第 1 页第 2 自然段，第 2 页最后一自然段，第 8 页讨论部分第 2 自然段，以及参考第 10-11 页文献部分红色标记处。

**审稿人 2 意见：**

**意见 1：**本文需要明确对“抑郁”以及“抑郁发生率”进行解释或定义。如，指的是抑郁症状还是抑郁症？

**回应：**根据审稿专家的建议，我们增加了有关抑郁界定的内容，具体如下：

“抑郁是个体主要和常见的心理健康问题之一，在世界范围内也是造成残疾和疾病负担的五大原因之一（Caspi et al., 2003）。它通常用来指一系列范围较广的情绪问题，根据严重程度可分为三种类型：抑郁情绪（depression mood），主要特征是悲伤、苦恼或烦躁等；抑郁综合症（depressive syndromes），除表现出消极情绪外，还伴随着退缩、注意力涣散等行特征；重性抑郁（major depression）或者抑郁障碍（depressive disorder），除上述特征外，同时伴有明显的躯体症状，如失眠、厌食等（Compas, Ey & Grant, 1993; 陈祉妍, 杨小东, 李新影, 2007）。常态群体中儿童青少年的抑郁主要表现为抑郁情绪和抑郁综合症，而精神病学领域主要考察的是重性抑郁或者抑郁障碍”（见正文第 1 页问题提出部分第 1 自然段）。

**意见 2：**对关键文献或者数据的引用需要原文，而不是间接引用。（1）在问题提出部分：“横断和追踪研究均表明，与童年期相比，青少年早期的抑郁发生率迅速增加，此后，趋于稳定

并接近成人总体水平（王美萍, 张文新, 2010）。”, 请提供相应的流行病学文献。（2）在问题提出部分：“文献显示, 我国中学生的抑郁发生率在 20%~44%之间, ”和“西方青少年的在 25%~40%之间（冯正直, 2002; 王卫, 2000）”。否则会出现错误的引用。

回应：感谢审稿专家的细心指正, 针对这两个问题, 同时结合第一个有关抑郁发生率的界定问题, 我们对问题提出部分的第二自然段的表述（见正文第 1 页）进行了如下修改：

“横断和追踪研究均表明, 与童年期相比, 青少年早期的抑郁情绪发生率迅速增加（Brendgen, Wanner, Morin & Vitaro, 2005; Costello, Swendsen, Rose & Dierker, 2008）, 此后, 趋于稳定并接近成人总体水平（Compas, Ey & Grant, 1993）。文献显示, 我国中学生的抑郁综合症发生率在 20%~44%之间（冯正直, 2002; 王卫, 2000）, 而且青少年期的抑郁会导致该时期的个体心理失衡, 并与成年后的继发抑郁显著相关（Pine, Cohen, Cohen, & Brook, 1999; Lewinsohn, Solomon, Seeley, & Zeiss, 2000）。”

意见 3：在“2.2 研究工具、仪器与材料”中“2.2.1 青少年抑郁量表”有无提供是否存在抑郁症状的分界值？请说明。

回应：本研究中抑郁的测量工具采用的是国内外应用较为广泛的 CDI（Children’s Depression Inventory; Kovacs, 1992）儿童抑郁量表。其计分方法为连续计分, 即将所有项目累加求和, 得分越高, 意味着抑郁程度越严重。国内外的诸多研究（Beek, Hessen, Hutteman, Verhulp, & Leuven, 2012; Cole & Martin, 2005; 侯金芹, 陈祉妍, 李新影, 杨小冬, 张建新, 2012）都是按照这种计分方法使用该量表的。本研究也采用了这一常用方法。尽管该量表的常模确实提供了抑郁检出率的临界点（19 分）, 但是本研究的主要目的不是探讨青少年早期抑郁的发生率, 所以就没有在量表中介绍抑郁症状分界值的问题。

意见 4：“2.4 数据处理与分析”中, 作者将“在后续的分析中我们将 CG 与 GG 基因型进行了合并, 统称为 G 等位基因型。”---等位基因型的观点有问题, 请查阅相关遗传学教科书和请教遗传方面专家。

回应：鉴于基因型分布的不均衡, 分子遗传学研究领域的常见做法是将某些基因型合并。譬如：

Sumiyoshi, T., Tsunoda, M., Higuchi, Y., Itoh, T., Seo, T., Itoh, H., ... Kurachi, M. (2010). Serotonin-1A receptor gene polymorphism and the ability of antipsychotic drugs to improve attention in schizophrenia. *Advances in Therapy*, 27(5), 307-313.

Yu, S. T., Kim, M. K., Kim, B., Yoo, E., Lee, J. Y., Lee, K. S., Choe, A. Y., ... Lee, S. H. (2013). The Effects of 5-HTR1A Polymorphism on Cingulum Connectivity in Patients with Panic Disorder. *Psychiatry Investigation*, 10(4), 399-406.

上述研究在考察 rs6295 基因多态性的功能时均将 CG 与 GG 型进行了合并，以便与 CC 基因型进行比较。类似做法在有关其他基因的研究中也较为常见，例如，Lee 等人在考察 rs6267 多态性与精神分裂症的关联时，将 GT 和 TT 型进行了合并 (Lee, Joo, Kim, Chung, Kim, Lee et al., 2005; Hong, Lee, Chung, Jung, Yoo, Chang, et al., 2008)，Eley 等人 (2004) 在考察 5-HTTLPR 基因与抑郁的关系时，将 S/L 与 S/S 合并为 S 等位基因携带者。

本研究中由于 rs6295 位点 GG 型基因携带者较少 (CC=719 人，约 54%；CG=497 人，约 37.67%；GG=107 人，约 8.1%)，所以参照同类研究的常规做法，在后续的分析中我们将 CG 与 GG 基因型进行了合并。这我们在正文的第 5 页“2.4 数据处理与分析”部分专门进行了介绍。

不过，统称为“G 等位基因型”的说法确实欠妥，鉴于此，我们现将其更改为“G 等位基因携带者”。

**意见 5:** 在作者的研究中，除了报道的“rs6295 位点”基因多态性分析外，有无进行其他位点的遗传分析？需要考虑多重检验校正问题。否则文章就会出现选择性报告的偏倚。

**回应:** 本研究选择 rs6295 基因位点的原因主要有以下几点：(1) 已有分子遗传学研究显示 (Kishi, et al., 2009; Wu, et al., 2008)，5-HTR1A 基因是抑郁的重要候选基因，rs6295 是最常见的多态性位点；(2) 已有关于 rs6295 基因多态性与抑郁关联的结论尚存在分歧甚或矛盾，这为考证不同易感性模型的观点提供了契机。因为根据不同易感性模型的观点，同一基因型能够令个体变得“更好或更坏”，因而，当不同的研究中被试所经历的环境水平不一样时，研究者就有可能获得截然相反的结论；(3) 我们前期的研究已经考察了 CHRM2 基因、COMT 基因、MAOA 基因等重要神经递质系统候选基因在儿童青少年情绪与行为发展中的作用，并获得了有意义的发现，但是目前尚未分析 5-HTR1A 基因 rs6295 这一重要位点多态性与环境因素的交互作用及其机制。

所以本研究的结果并非是选择性报告，不过查阅相关资料后我们发现，审稿专家所指出的多重检验校正的问题是确实是需要考虑的，因此我们运用 Benjamini-Hochberg 校正法 (1995) 对多元回归分析的结果进行了多重检验校正，结果发现，除了原先的处于边缘显著的结果变为不显著外，其他无实质性改变，具体结果如下：

变量	女 (n=640)				男 (n=683)			
	$\Delta R^2$	$\beta$	$p$	$p(i)$	$\Delta R^2$	$\beta$	$p$	$p(i)$
模型 1								
第一层: 基线抑郁	0.24	0.49	.00	.00	0.20	0.45	.00	.01
第二层: rs6295	0.01	0.01	.93	.05	0.01	-0.06	.09	.03
PP		-0.08	.03	.03		-0.09	.00	.02
第三层: rs6295 × PP	0.01	0.08	.03	.03	0.00	0.00	.98	.05
模型 2								
第一层: 基线抑郁	0.24	0.49	.00	.01	0.20	0.45	.00	.01
第二层: rs6295	0.01	0.01	.92	.04	0.01	-0.06	.08	.03
NP		0.06	.12	.04		0.08	.02	.02
第三层: rs6295 × NP	0.01	-0.06	.09	.03	0.01	0.05	.10	.04

注: PP—积极教养, NP—消极教养,  $p(i)$ 为采用 Benjamini –Hochberg 程序(1995)校正后的显著性水平临界值, 若  $p \leq p(i)$ , 则结果显著。

另外, 根据上表结果我们对正文的结果部分和讨论部分进行了相应的修改(见正文第 6-9 页红色标记处)。

**意见 6:** 经审稿人计算, 研究中所应用的抑郁量表得分范围“0-81”分, 学生抑郁情绪测量均分大约男 5.55, 7.65 分, 女 4.3, 6.94 分.按照“问题提出部分”抑郁发生率“20-44%”, 该调查与“以往中国, 西方报道的流行病学数据 – 20-44%”存在非常大的差异。请在讨论中说明调查是否存在问题和局限等。

**回应:** 本研究所用抑郁量表的项目是 27, 采用 0 (偶尔)、1 (经常)、2 (总是) 3 点记分, 得分范围应是 0-54 分。本研究中被试的抑郁得分范围为 0-42 分, 总平均分为 7.30 (2011 年, 即初二) 和 4.94 (2008 年, 即 5 年级), 男生的平均分为 7.65 (初二) 和 5.55 (5 年级), 女生的平均分为 6.94 (初二) 和 4.30 (5 年级)。国内学者吴文锋 (2011) 运用 CDI 抑郁量表对 3 与 7 年级儿童的追踪研究发现, 抑郁平均得分范围为 6.38-12.98; 国外运用该量表对 4-9 年级儿童的追踪研究显示, 抑郁平均得分为 4.58-8.04 (Cole & Martin, 2005)。这与本研究的结果基本一致。另外, 本研究的 1555 名被试随机选自我们的一项涵盖 11 所学校的追踪研究(见正文第 3 页研究方法部分), 能在一定程度上保证样本的代表性。不过诚如审稿专家所言, 本研究的样本也有局限性, 即全部来自中小学, 属于常态群体样本, 因此抑郁得分会普遍偏低。鉴于此, 我们曾在讨论中论述了有关样本的问题(见正文第 9 页第 2 自然段标红处)。

另外, 参照原量表将 19 分作为抑郁检出率临界点的方法, 本研究计算出抑郁发生率为 6.5% (初二) 和 3.5% (5 年级), 这与王利刚、罗静和高文斌 (2010) 的抑郁检出率 (初



抑郁2008平方根	Pearson 相关性	.113**	-.017	-.165**	.175**	1	.484**
	显著性 (双侧)	.000	.547	.000	.000		.000
	N	1323	1323	1323	1323	1323	1323
抑郁2011平方根	Pearson 相关性	.038	-.030	-.158**	.151**	.484**	1
	显著性 (双侧)	.166	.271	.000	.000	.000	.000
	N	1323	1323	1323	1323	1323	1323

\*\* . 在 .01 水平 (双侧) 上显著相关。

### 回归分析结果

模型		系数 <sup>a,b</sup>				t	Sig.
		非标准化系数		标准系数			
		B	标准 误差	试用版			
1	(常量)	1.455	.077			18.988	.000
	抑郁2008平方根	.501	.037	.473		13.566	.000
2	(常量)	2.201	.334			6.583	.000
	抑郁2008平方根	.489	.037	.462		13.129	.000
	rs6295	-.015	.091	-.006		-.162	.871
	积极教养	-.224	.091	-.086		-2.454	.014
3	(常量)	2.235	.334			6.687	.000
	抑郁2008平方根	.487	.037	.460		13.087	.000
	rs6295	-.033	.091	-.013		-.364	.716
	积极教养	-.224	.091	-.086		-2.459	.014
	rs6295积极教养交互	.194	.047	.074		2.229	.026

a. 性别0与1记分 = 女

b. 因变量: 抑郁2011平方根

模型		系数 <sup>a,b</sup>				t	Sig.
		非标准化系数		标准系数			
		B	标准 误差	试用版			
1	(常量)	1.373	.083			16.480	.000
	抑郁2008平方根	.522	.035	.492		14.749	.000
2	(常量)	2.228	.343			6.489	.000
	抑郁2008平方根	.504	.036	.476		14.056	.000
	rs6295	-.096	.093	-.035		-1.033	.302
	积极教养	-.224	.097	-.078		-2.300	.022
3	(常量)	2.237	.344			6.508	.000
	抑郁2008平方根	.504	.036	.476		14.054	.000
	rs6295	-.101	.093	-.036		-1.083	.279



积极教养	-.224	.097	-.078	-2.298	.022
rs6295积极教养交互	-.036	.047	-.025	-.756	.450

a. 性别0与1记分 = 男

b. 因变量: 抑郁2011平方根

系数<sup>a,b</sup>

模型		非标准化系数		标准系数	t	Sig.
		B	标准 误差	试用版		
1	(常量)	1.455	.077		18.988	.000
	抑郁2008平方根	.501	.037	.473	13.566	.000
2	(常量)	1.333	.169		7.902	.000
	抑郁2008平方根	.492	.037	.465	13.174	.000
	rs6295	-.013	.091	-.005	-.140	.889
	消极教养	.155	.090	.061	1.727	.085
3	(常量)	1.349	.169		7.978	.000
	抑郁2008平方根	.490	.037	.463	13.110	.000
	rs6295	-.026	.091	-.010	-.284	.777
	消极教养	.164	.090	.064	1.817	.070
	rs6295消极教养交互	-.056	.046	-.043	-1.232	.219

a. 性别0与1记分 = 女

b. 因变量: 抑郁2011平方根

系数<sup>a,b</sup>

模型		非标准化系数		标准系数	t	Sig.
		B	标准 误差	试用版		
1	(常量)	1.373	.083		16.480	.000
	抑郁2008平方根	.522	.035	.492	14.749	.000
2	(常量)	1.320	.188		7.024	.000
	抑郁2008平方根	.503	.036	.475	13.997	.000
	rs6295	-.099	.093	-.036	-1.064	.288
	消极教养	.208	.091	.077	2.281	.023
3	(常量)	1.346	.188		7.168	.000
	抑郁2008平方根	.498	.036	.470	13.861	.000
	rs6295	-.114	.094	-.041	-1.211	.226
	消极教养	.222	.091	.082	2.433	.015
	rs6295消极教养交互	.062	.047	.048	1.330	.184

a. 性别0与1记分 = 男

b. 因变量: 抑郁2011平方根

### 性别差异检验结果

独立样本检验

		方差方程的 Levene		均值方程的 t 检验						
		检验		t	Df	Sig.(双 侧)	均值差 值	标准误差 值	差分的 95% 置信 区间	
		F	Sig.						下限	上限
抑郁2008平 方根	假设方差相 等	3.354	.067	-4.132	1321	.000	-.28782	.06967	-.42449	-.15116
	假设方差不 相等			-4.140	1320.991	.000	-.28782	.06952	-.42421	-.15143
抑郁2011平 方根	假设方差相 等	3.567	.059	-1.385	1321	.166	-.10223	.07382	-.24705	.04259
	假设方差不 相等			-1.388	1320.996	.165	-.10223	.07367	-.24675	.04229

鉴于此，我们仍采用了原统计分析方法，但是在讨论中增加了有关数据转换前后结果的讨论（见正文第 8 页讨论部分第 2 自然段标红处）。

**意见 8:** 结论描述与相应数据结果不一致：从表 3“表 3 抑郁对男女青少年的 5-HTR1A 基因 rs6295 多态性与父母教养行为的分层回归分析”可知，“PP—积极教养，NP—消极教养与 rs6295 的交互作用模型”R<sup>2</sup> 仅为 0.01，从实际作用上可能 1% 的解释作用。因此，结论中“与预期相一致，本研究结果显示 5-HTR1A 基因 rs6295 多态性与父母教养行为对青少年早期抑郁的交互作用显著或边缘显著，并且该交互作用存在性别差异。具体表现为，在女青少年群体中，rs6295 多态性与父母积极教养行为对抑郁存在显著交互作用，……”是不恰当的。作者应该根据结果，进行客观评价和报道。

**回应:** 根据审稿专家所提的问题，我们在讨论部分增加了有关交互效应解释率问题的阐述，具体如下：

“本研究中所发现的基因环境交互效应较小（仅为 1%）。这与既有关于抑郁的遗传与环境交互作用机制的研究发现是一致的。譬如，Klauke 等人（2011）在考察 5-羟色胺转运体基因与儿童期创伤对抑郁的影响时发现，二者的交互效应的解释率仅为 1.7%。Beach 等人（2010）在考察儿童期虐待与 MAOA 基因对抑郁的交互作用时，也仅发现了 1.2% 的效应量。Plomin 也曾经指出，与动物研究相比，要鉴别人类行为的基因-环境交互作用更加困难 (Plomin, DeFries, McClearn & McGuffin, 2001/2007)，人类的绝大多数表型并不像苯丙酮尿症等单基因遗传疾病那样有着清晰的遗传机制，其单基因位点的解释率往往不足 1% (Plomin,

Kennedy & Craig, 2006)。这或许也正是本研究发现 rs6295 多态性对青少年抑郁无任何显著主效应的原因所在。神经递质之间的功能关系十分复杂，一种递质功能紊乱可能引起另外一种或几种递质的功能失衡，从而导致一定的病理生理现象。因而，未来研究有必要采用多基因-环境设计进一步探查 rs6295 多态性对青少年早期抑郁的影响。”（见正文第 9 页第 2 自然段）。

**意见 9：**方法学中提到提取了学生母亲的 DNA 样本，结果中未见相关报告。需要说明。

**回应：**本研究中母亲报告的是父母教养方式，而 DNA 样本只提取了学生被试的。我们在“2.3.2 DNA 样本采集与分型程序”部分做了说明，请见正文的第 5 页第 1 自然段。

## 第二轮

**意见 1：**将文中的“抑郁综合症”改为抑郁综合征或者抑郁症状群”。

**回应：**根据审稿专家的建议，我们将文中的“抑郁综合症”更改为了“抑郁综合征”（见正文第 1 页红色标记处）。

**意见 2：**作者关于“G 等位基因型”观点和概念还是有问题，请他们务必请教遗传学专家。目前他们的概念可能是错误的。”

**回应：**感谢审稿专家的审慎建议。鉴于 GG 型基因分布人数往往较少，以及 G 等位基因的功能（能够提高中缝核 5-HT<sub>1A</sub> 自受体的表达，进而增强 5-HT<sub>1A</sub> 受体的激活，导致 5-羟色胺神经元的超极化以及神经兴奋性的下降，从而抑制神经递质的释放），将 GG 型基因与 CG 型基因合并进行分析的方法在分子遗传学、精神病学、药学研究领域中较为常见。关于此问题，我们在“审稿意见 1 及修改说明”中的第 4 页已进行了较为详细的说明。为了进一步说明该方法的常规性，我们又增补了下面几篇文献。这些文献均采用了将 CG 与 GG 基因型进行合并分析的方法，而且一般称其为 G 等位基因携带者（carriers with G allele），少数称其为风险等位基因携带者（risk-allele carriers）。

Dannlowski, U., Ohrmann, P., Bauer, J., Kugel, H., Baune, B. T., Hohoff, C., et al. (2007).

Serotonergic genes modulate amygdala activity in major depression. *Genes, Brain and Behavior*, 6(7), 672-676.

Lenze, E.J., Shardell, M., Ferrell, R.E., Orwig, D., Yu-Yahiro, J., Hawkes, W., Fredman, L., Miller, R., Magaziner, J. (2008). Association of serotonin-1A and 2A receptor promoter polymorphisms with depressive symptoms and functional recovery in elderly persons after hip fracture. *Journal of Affect Disorder*, 111(1), 61-66.

Strobel, A., Gutknecht, L., Rothe, C., Reif, A., Mossner, R., Zeng, Y., et al. (2003). Allelic variation in 5-HT (1A) receptor expression is associated with anxiety- and depression-related personality traits. *Journal of Neural Transmission*, 110(12), 1445-1453.

Yu, Y. W. Y., Tsai, S. J., Liou, Y. J., Hong, C. J., & Chen, T. J. (2006). Association study of two serotonin 1A receptor gene polymorphisms and fluoxetine treatment response in Chinese major depressive disorders. *European Neuropsychopharmacology*, 16(7), 498-503.

### 第三轮

意见 1：请按照编委的要求修改英文摘要。

回应：感谢审稿专家的细心指正，根据专家的意见，我们对英文摘要进行了如下修改：

(1) 凝练第一段与第二段的文字；

(2) 扩充第三段与第四段的文字；

修改后的总字数为 504 字，四段的字数基本均衡。修改之处请见红色标记（正文第 12 与 13 页）。

### 第四轮

意见 1：3.2 部分，将性别和父母教养方式做皮尔逊积差相关分析在统计和逻辑上可能需要斟酌。“性别与父母积极教养行为呈显著负相关，但与消极教养行为显著正相关”。请确认。

回应：在对性别和父母教养行为进行积差相关分析前，我们参照已有研究（李董平，张卫，李丹黎，王艳辉，甄霜菊. (2012). 教养方式、气质对青少年攻击的影响：独特、差别与中介效应. *心理学报*, 44(2), 211-225.）的做法，对性别进行了虚拟编码（0=女，1=男），经虚拟编码后，皮尔逊积差相关分析与  $t$  检验效果等价（见正文第 6 页表 2 的注释部分）。之所以选择进行相关分析而非  $t$  检验，主要是为了在表 2 中更完整地呈现变量之间的相关关系，同时这样处理也比再单独进行  $t$  检验更简便些。此外，在回归分析中将性别进行虚拟编码，然后对因变量进行预测的方法是较为常用的统计分析方法。而回归分析与相关分析本质都是考察相关关系的。所以，在综合考虑上述几点后，我们最终保留了原文中性别与父母教养方式的积差相关分析结果。

“性别与父母积极教养行为呈显著负相关，但与消极教养行为显著正相关”的结果是正确的，因为女生的编码为 0，男生的编码为 1，所以该结果表明父母对男青少年的积极教养

行为显著少于对女青少年的，但消极教养行为则显著多于对女青少年的。

**意见 2:** 3.3 图 1-a rs6295 多态性与父母教养行为对女青少年早期抑郁的交互作用呈现的结果中，左图反应了当父母积极教养行为水平较高时，CC 型基因携带者的抑郁水平显著低于 G 等位基因携带者。右图反应了当父母消极教养行为高时，CC 型携带者的抑郁水平显著高于 G 等位基因携带者。对于右图结果，作者讨论非常少，仅用“二者的效应并非相互独立”代过。审稿人原以为图 1-a 中的两个结果可互相印证。即，积极教养行为低，是否意味着消极教养行为高，如果是，那么图 1-a 中左图红线和右图蓝线的模式应相似（原图呈现出这一趋势）；同理，积极教养行为高，是否意味着消极教养行为低，如果是，那么图 1-a 中左图蓝线和右图红线的模式应相似（原图没有）。当然，这是审稿人的理想预期。但，作者应该对这一问题展开讨论。虽然作者强调消极教养行为的得分较低，对较低得分的消极教养行为又进行高低分分组是否合适，同时请给出教养方式高低分组各种基因型的人数。

**回应:** 关于积极教养行为与消极教养行为的关系问题，我们是这样理解的：毋庸置疑，二者之间存在显著的负相关，表 2 的数据显示二者的相关系数为-0.50，但该相关系数同时也表明二者不是一一对应，或者截然相反的关系，即积极教养行为低，并非一定意味着消极教养行为高，譬如对于忽视型的父母而言，其积极教养行为（鼓励、温情等）与消极教养行为（拒绝否定、惩罚等）均低。同理消极教养行为低也并非意味着积极教养行为高。基于此，图 1-a 中的左图红线和右图蓝线，以及左图蓝线和右图红线不会呈完全一致的模式。根据主编的审稿意见，我们在原文中增加了有关积极教养行为与消极教养行为关系的讨论（见正文第 9 页第 2 自然段标红处），具体如下：

“此外，通过对比图 1-a 的左右两图我们可以发现，携带不同基因型的青少年在低积极教养行为下的抑郁差异模式，与在高消极教养行为条件下的抑郁差异模式不完全一致，他们在高积极教养行为下的抑郁差异模式与在低消极教养行为下的也不完全一致。简言之，消极教养行为的缺失并非等同于积极教养行为的存在，反之亦然。这进一步表明了探查抑郁的发生机制时，同时考察积极与消极环境因素的必要性”。

此外，对于父母消极教养行为与 rs6295 多态性的交互作用问题，原文中的讨论确实不多，因为该结果并没有达到显著性水平。但主编的审稿意见是合理的，不显著的结果也应该予以足够的讨论，所以我们在原文中对此部分的内容进行了增补，具体如下（见正文第 9 页标红处）：

“本研究结果只部分支持了不同易感性模型的观点（Belsky et al., 2009; Ellis, et al.,

2011), 即只验证了其关于携带某种基因型的个体在积极成长环境下会表现出更低的抑郁水平的假设, 而没有支持其携带该基因型个体在消极成长环境下也更容易患抑郁的观点。该结果一方面可能说明 rs6295 多态性与合作的交互作用模式既不符合素质—压力模型, 也不符合不同易感性模型, 而是符合新近提出的“优势敏感性”(vantage sensitivity)作用模式(Pluess & Belsky, 2013), 即 CC 型基因携带者更容易受到积极环境的影响, 而对消极环境不敏感。另一种可能是 rs6295 多态性与合作的交互作用模式实际上应该符合不同易感性模型, 但是由于本研究的被试均为正常群体青少年, 所报告的消极教养得分相对较低( $M_{男} = 1.11, SD_{男} = .51; M_{女} = .99, SD_{女} = .51$ ), 其变异范围不足以揭示出消极教养与 rs6295 多态性的交互作用。然而现有资料显示, rs6295 多态性能够调节负性生活事件对重度抑郁的影响(Zhang et al., 2009), 所以第一种推理应该不成立。此外, 本研究中 rs6295 多态性与父母消极教养行为对女青少年抑郁的交互作用图(图 1-a 与图 1-b)显示, 二者的效应并非相互独立。因此, 我们的第二种推理更为合理, 未来研究可增加临床抑郁患者样本, 对该结果继续进行考证。”

关于消极教养行为的分组问题, 是采用目前较为通用的方法, 即先将消极教养行为标准化, 而后高于平均分 1 个标准差的为高分组, 低于平均分 1 个标准差的为低分组, 分组后的人数分布为: 高分组 223 人(CC 型: 122 人, CG/GG 型 101 人); 低分组 237 人(CC 型: 120 人, CG/GG 型 117 人)。此外, 我们在原文中补充了有关教养行为分组的划分方式, 以及各组的人数分布的内容(见正文第 5 页数据处理与分析部分标红处), 具体如下:

“此外, 为了便于对 6295 多态性与父母教养行为的交互作用进行简单效应分析, 我们对父母教养行为进行了标准化处理, 高于平均分 1 个标准差的为高分组, 低于平均分 1 个标准差的为低分组, 各组的人数分布具体如下: 高积极教养组 249 人(CC 型: 137 人, CG/GG 型: 112 人); 低积极教养组 253 人(CC 型: 143 人, CG/GG 型: 110 人); 高消极教养组 237 人(CC 型: 120 人, CG/GG 型 117 人); 低消极教养组 223 人(CC 型: 122 人, CG/GG 型 101 人)。”

意见 3: 请确认: 3.2 中第一句“如表 3 所示”, 应该是表 2。3.3 中见表 2, 应该是见表 3。

感谢主编的细心指正, 我们对此部分进行了修改(见正文第 6 页)。

## 第五轮

意见 1: 关于性别和父母教养方式的统计方法使用虚拟编码后道理上说的过去, 但用这两个

变量做相关，在逻辑上还是觉得别扭。建议作者斟酌表述。

**回应：**根据主编的审慎建议，我们对原文中此部分内容进行了修改，具体如下（见正文第 6 页）：

“如表 2 所示，男女青少年的父母积极教养行为和消极教养行为均存在显著差异，具体表现为父母对男青少年的积极教养行为显著少于对女青少年的，但消极教养行为显著多于对女青少年的。第一个测量时间点（5 年级）的抑郁得分也存在显著性别差异，男青少年的抑郁得分高于女青少年（2008:  $M_{男}=5.55, SD_{男}=6.12, M_{女}=4.30, SD_{女}=5.30$ ），在第二个时间点上男青少年抑郁得分也表现出高于女青少年的趋势，但差异并不显著（2011:  $M_{男}=7.65, SD_{男}=7.21, M_{女}=6.94, SD_{女}=6.39$ ）。”

**意见 2：**其他一些细微问题还需要进一步确认完善，列举如下：第二页倒数第 4 行，引自薛坤喜的那句话的表述，容易让人误解为 5-HTR1A 基因上面只有这 3 个 SNPs。文中出现了“5-HTR1A 受体”这样的表达，是否应改为“5-HTR1A”或者“5-HT1A 受体”。第六页表下面第 4 行，“女青少年”的“年”字丢了，请补上。

**回应：**感谢主编的细心指正。我们又通读了全文，对上述几处文字问题，以及其他类似问题进行了修改，具体见正文第 2 页、第 3 页、第 6 页和第 11 页标红处。