

《心理学报》审稿意见与作者回应

题目：DRD2 基因 TaqIA 多态性与同伴侵害对青少年早期抑郁的交互作用

作者：曹衍淼 王美萍 曹丛 纪林芹 张文新

第一轮

审稿人 1 意见：文章报告了 DRD2 TaqIA 多态性位点与同伴侵害之间的交互作用对青少年抑郁症状的影响。以往的基因×环境交互作用研究并未关注同伴侵害（实际上是影响青少年心理健康的重要环境因素），因此，本研究扩充了现有文献中的知识，具有创新性。以下几点需进一步完善：

意见 1： 引言部分：第二段关于基因环境交互作用对抑郁研究的文献，请引用我国学者 Chen 等人发表的文章：

Chen, J., Li, X., & McGue, M. (2013). The interacting effect of the BDNF Val66Met polymorphism and stressful life events on adolescent depression is not an artifact of gene-environment correlation: Evidence from a longitudinal twin study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54(10), 1066-1073.

Chen, J., Li, X., & McGue, M. (2012). Interacting effect of BDNF Val66Met polymorphism and stressful life events on adolescent depression. *Gene, Brain and Behaviors*. 11: 958-965.

回应：感谢审稿专家的意见。我们在正文第二段补充了我国学者 Chen, Li 等人（2012, 2013）的研究文献，并且对其中一项研究进行了简要叙述，丰富了第二段的文献综述内容。具体修改情况见正文第 1 页第二段第 28~32 行，以及参考文献部分（详见第 11 页）。

意见 2： 第 5 页第 1 行：“由此，DRD2 基因与个体对环境.....”建议改为“由此，DRD2 基因可能与个体对环境.....”。因为这是作者根据现有文献推论出的假设，不是结论性的。

回应： 感谢审稿专家的细心指正。我们已经按照审稿专家的意见进行了修改。详见本修改稿中第 2 页第 7 行。

意见 3： 方法部分：缺少伦理委员会审核意见、知情同意书的相关描述。

对被试的描述令人困惑：小学三年级儿童为何两年后平均年龄达到了 14.32 岁？推测起来，应该是项目开始后 3 年左右进行的 T1 测量。这需要交待清楚。

回应： 感谢审稿专家的提醒，我们首先将伦理委员会审核意见、知情同意书相关描述在“2.1 被试”部分第二段进行了详细阐述，详见第 4 页第二段，具体如下：“本研究经过**大学伦理委员会审核并获得批准。此外，本研究在进行数据收集前，将问卷施测及唾液提取、DNA

分型流程、保密条例等相关信息告知青少年所在学校、青少年监护人及青少年本人，得到三方的知情同意后进行了研究。”

其次，关于被试信息的描述，可能是我们的描述使得审稿专家对**本研究数据**和**大型追踪项目**（本研究仅选用了项目中的部分数据）产生了混淆，在这一版本中我们进行了修改。本项研究取自一项大型追踪项目，该**追踪项目**在被试三年级（2006年，被试平均年龄9岁）时进行了首次测量，并每年进行一次的追踪测评。然而由于本研究关注青少年早期这一特殊发展阶段，**仅选取了其中两个时间点进行分析**，第一个时间点为2009年测评时间点（被试平均年龄12岁，实际上确实为追踪项目开始3年后），第二个时间点为2011年测评时间点（被试平均年龄14岁）。为了方便我们在前一版本中将其分别命名为T1（2009年）和T2（2011年），由此可能造成审稿人和读者的误解，在本次修改版本中我们将其进行了调整，以年份替换了T1、T2的描述。正文修改部分具体见第4页第一段第1~10行；第6页第2-3行及倒数第二行；第7页表2；第7页第6行；以及英文摘要。

意见4：结果部分：

某些变量经过正态转换已经在方法中介绍过了，因此结果中不必一直强调数据经过正态转换。特别是表3中，“SQ RTPV”和“SQ RTRV”突然出现，会另读者感到费解。建议变量名称保持前后一致，比如，在表3中仍叫“身体侵害”和“关系侵害”，只是在下方注明是经过转换的即可。

图1是否为男生中的结果？如果是，请反映在图的名称中。另外，此处A1组最好标注为A1+，或表示为A1A1/A1A2

回应：谢谢审稿专家的提醒，在本次修改版中，我们将结果部分一直反复出现的正态转换删除了，表3中SQ RTPV和SQ RTRV分别修改为身体侵害和关系侵害，并在表格下方注解部分进行了说明。详见第7页表3及第7页第一段、第二段结果描述部分。

图1是男生中的结果，在这一版本中，我们将图名中的青少年改为了“男青少年”。此外，根据专家的建议我们将A1修改为“A1A1/A1A2”。详见第8页图1及标题。

意见5：讨论部分：

第二段，“与前人研究结果相一致”，请引用结果一致的文献。

在局限性部分至少应加上两点：1）研究测量的是青少年人群中的抑郁症状，结论是否能够推广到临床抑郁患者中有待于进一步验证；2）同伴攻击属于明显受遗传影响的环境因素，即存在遗传-环境相关。虽然DRD2 Taq1A多态性位点与两种类型的同伴侵害都不相关，但不排除其他基因与同伴侵害相关，因此本研究结果中可能包含遗传-环境相关带来的混淆。

回应：感谢审稿专家建设性的意见。首先我们补充了相关参考文献，见第8页第21行，具体如下：“与前人研究相一致（Crick & Bigbee, 1998; Leadbeater et al., 2014）”。

其次，我们在研究局限部分增加了审稿专家的两条建设性意见：详见第 10 页第二段倒数 1~6 行，“第三，虽然在本研究中 *DRD2* 基因 TaqIA 多态性与两种类型的同伴侵害都不相关，但是有研究显示同伴侵害具有重要的遗传基础 (Beaver et al., 2007)，即同伴侵害是一种受遗传影响的环境因素，因此本研究结果中可能包含遗传-环境相关带来的混淆，由此应该更加谨慎的看待本研究发现。此外，由于本研究测量的是常态青少年群体的抑郁症状，其结论是否能够推广到临床抑郁症患者中有待于进一步验证。”

意见 6: 关于格式

格式需要进一步规范。如：基因 x 环境交互作用，有时候用“基因 x 环境”表示，有时候用“基因-环境”表示，请统一。第 6 页关于 5-HTTLPR 的两种等位基因用的是“短等位基因”和“L 等位基因”，请统一用汉字或字母表示。有时候基因未用斜体表示。请再次仔细检查格式。

回应: 对于格式问题的疏忽，我们深感抱歉，在这一版本中，我们对格式进行了统一，统一使用“**基因×环境**”这一表述，详见正文标记部分；第 1 页摘要部分；第 1 页第 27 行；第 2 页第 19 行；第 3 页第 13 行；第 9 页第 32 行和 36-37 行；第 10 页第 2716 行；第 1 页第 27 行；第 10 页第 20 行；此外对于第 6 页的两种等位基因表述我们也进行了修改，统一用**字母**表示，详见第 3 页第 18 行。

审稿人 2 意见: 本文运用问卷法与 DNA 分型技术，采用大样本追踪调查，考察了 *DRD2* 基因 TaqIA 多态性与同伴身体和关系侵害对不同性别青少年早期抑郁的作用，揭示了 *DRD2* 基因 TaqIA 多态性与同伴身体侵害和关系侵害均对男青少年抑郁存在显著的交互作用而对女青少年抑郁无显著交互作用，本研究有一定的价值和意义。但本文有以下几个问题需要作者进行调整：

意见 1: 本文涉及到的基因较多，如 *DRD2* (A1, A2A2)，*MAOA* 等，请简单标注一下这些基因相关的信息，以让更多的读者理解；

回应: 感谢审稿专家的提醒，我们将涉及的相关基因信息在本版本中进行了相应的标注，希望达到方便读者理解的作用。详见第 1 页第 2 段 5~6 行有关 *BDNF* 基因的描述；第 3 页最后一段第 1~2 行有关 5-HTTLPR 基因的描述；第 3 页第二段第 2~3 行有关 *MAOA* 基因的描述。

意见 2: 本研究比较大的一个问题是没有交代为什么要在两年后而不是通常的一年后或者其它的间隔时间？与此有关，同伴侵害的长效性如何？还有，本研究用到的基因和抑郁是同时测查的，基因反应在抑郁上是否具有同时性？

回应：感谢审稿专家建设性的意见。我们对专家的问题逐一进行回答：

1. 本研究选择两年后的抑郁主要是基于以下两点原因：

(1) 依据抑郁的发生发展特点，选择抑郁发展的关键时期。本研究关注的是青少年早期抑郁，在青少年早期，抑郁的发病率和严重性程度迅速增加 (Avenevoli, Swendsen, He, Burstein, & Merikangas, 2015; Hankin, 2015)，更为重要的是青少年抑郁在 14~15 岁左右达到顶峰 (Natsuaki, Biehl, & Ge, 2009; Twenge & Nolen-Hoeksema, 2002)。在本研究中，采用两年后的抑郁为因变量，恰好处于被试 14 岁时，为抑郁发展的高峰期，考察青少年早期抑郁发展高峰阶段的基因×环境交互作用机制具有重要理论和实践价值。

(2) 选择两年的时间间隔，目的是考察同伴侵害的长期影响。迄今为止，多数考察同伴侵害与抑郁/内化问题的关联研究主要依赖于横断研究设计 (参见元分析 Hawker & Boulton, 2000) 或者短期追踪设计 (如采用 6 个月或 1 年的追踪设计，参见元分析 Reijntjes, Kamphuis, Prinzie, & Telch, 2010)。少数有关同伴侵害与基因的交互效应研究也均是采用横断设计考察基因×环境对抑郁的影响，只能解释了某一时间点上或某特定年龄的青少年抑郁与遗传和环境因素的即时关系，而不能揭示它们的纵向联系，也不能排除早期抑郁的影响。因此，本研究采用间隔两年的追踪研究设计，不仅使得我们可以揭示同伴侵害对儿童心理社会适应影响的长期效应，而且，通过纵向设计能够控制适应变量的发展稳定性的效应，从而更准确清晰地揭示抑郁的基因×环境交互作用机制。

正如审稿专家所言，我们确实没有在上一版本中对这一问题详细介绍，因此在此次修改中增加了相应内容，详见第 1 页 19~20 行，第 2 页 32~40 行，第 4 页 6~8 行。

2. 与上述研究设计相关联的同伴侵害的长效性问题。既有文献显示同伴侵害对抑郁具有长时性影响，如 Leadbeater 等人 (2014) 采用间隔两年的追踪设计连续追踪 5 次，考察了同伴身体侵害、关系侵害与青少年抑郁和焦虑的同时性和长时性关联，发现同伴侵害对青少年抑郁具有长时性影响。Schwartz, Lansford, Dodge, Petti 和 Bates (2015) 等人的研究也指出童年期中期 (小学阶段) 的同伴侵害是青少年期内化问题和单相抑郁障碍的重要预测源。

3. 关于基因反应在抑郁上是否具有同时性的问题。需要从两个方面理解：一方面，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。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。因此，何时收集唾液分型 DNA 不受抑郁测量时间的影响。同时，本研究所使用的检测平台和技术具有较高的可靠性 (基因检测有效率>97%)。本研究还随机抽查了检测结果与质谱图结果的一致性，保证了结果的可靠性。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., van Roekel, Goossens, Scholte, Engels, & Verhagen, 2011; Petersen et al., 2012)。另一方面，遗传基因与抑郁之间的关联在不同的发展阶段可能是变化的。因为从遗传基因到抑郁症状的表达经历复杂的基因表达及相关生化机制，并且在不同的发展阶段，这些生化过程可能具有发展动态性，

如表观遗传过程，可能导致基因与抑郁之间的关联也存在动态性。当前研究也已经发现基因×环境交互效应与抑郁关联的随年龄发生变化（Zhang et al., 2015）。但是，本研究的研究目的不是考察基因与抑郁关联的发展动态性，因此未对这一问题进行考察。

参考文献:

- Avenevoli, S., Swendsen, J., He, J. P., Burstein, M., & Merikangas, K. R. (2015). Major depression in the national comorbidity survey-adolescent supplement: Prevalence, correlates, and treatment. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 54*(1), 37-44.
- Hankin, B. L. (2015). Depression from childhood through adolescence: Risk mechanisms across multiple systems and levels of analysis. *Current opinion in psychology, 4*, 13-20.
- Hawker, D. S., & Boulton, M. J. (2000). Twenty years' research on peer victimization and psychosocial maladjustment: a meta-analytic review of cross-sectional studies. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 41*(4), 441 - 455.
- Leadbeater, B. J., Thompson, K., & Sukhawathanakul, P. (2014). It gets better or does it? Peer victimization and internalizing problems in the transition to young adulthood. *Development and Psychopathology, 26*(3), 675-688.
- 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*(1), 47-74.
- Petersen, I. T., Bates, J. E., Goodnight, J. A., Dodge, K. A., Lansford, J. E., Pettit, G. S., ... 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.
- Reijntjes, A., Kamphuis, J. H., Prinzie, P., & Telch, M. J. (2010). Peer victimization and internalizing problems in children: A meta-analysis of longitudinal studies. *Child Abuse & Neglect, 34*(4), 244-252.
- Rudolph, K. D., Lansford, J. E., Agoston, A. M., Sugimura, N., Schwartz, D., Dodge, K. A., ... Bates, J. E. (2014). Peer victimization and social alienation: Predicting deviant peer affiliation in middle school. *Child Development, 85*(1), 124-139.
- Schwartz, D., Lansford, J. E., Dodge, K. A., Pettit, G. S., & Bates, J. E. (2015). Peer victimization during middle childhood as a lead indicator of internalizing problems and diagnostic outcomes in late adolescence. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology, 44*(3), 393-404.
- Twenge, J. M., & Nolen-Hoeksema, S. (2002). Age, gender, race, socioeconomic status, and birth

cohort difference on the children's depression inventory: A meta-analysis. *Journal of abnormal psychology*, 111(4), 578.

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.

Zhang, W., Cao, Y., Wang, M., Ji, L., Chen, L., & Deater-Deckard, K. (2015). The dopamine D2 receptor Polymorphism (DRD2 TaqIA) interacts with maternal parenting in predicting early adolescent depressive symptoms: evidence of differential susceptibility and age differences. *Journal of Youth and Adolescence*, 44(7), 1428-1440.

意见 3: 本研究唾液 DRD2 的测查也只是一次测查，这个指标是否稳定到一次测查即可？另外，唾液基因的测查需要在特定的时间（如早上或晚上）和特定的条件（如 1 小时内不能喝水吃东西），不知道作者实验室是否控制了这些可能引起影响的情况？

回应: 我们是通过采集被试唾液获得口腔细胞以提取被试 DNA，测量 DRD2 基因的基因型信息。因为人类的 DNA 遗传物质在一生中是相对稳定的，即从出生到死亡，个体携带的遗传基因或 DNA 序列是保持不变的。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信息。此外，本研究所使用的检测平台和技术的可靠性（基因分型有效率>97%）。此外，我们随机抽查了检测结果与质谱图结果的一致性，保证了测序结果的可靠性。因此，基因指标较为稳定，一次测查即可。

关于审稿专家提出的唾液基因检测的特定条件我们在唾液采集过程中进行了严格的控制。在正文中我们也对此进行了相应的补充说明，详见第 4 页第二段第 5~8 行。我们具体的检测条件如下：1、要求被试在采样前 30 分钟不能进食、喝水、嚼口香糖、吸烟，在正式采样前会对被试进行询问，如果出现上述情况我们将会等待 30 分钟后进行唾液采集。2、在正式采样前会询问被试的身体状况，发高烧 38℃ 以上的被试此次不予采集，会后续联系被试身体状况良好时进行唾液采集。3、在采样完成后现场确认采样管中的纯净唾液是否符合标准，不符合标准的被试进行重新采集。

意见 4: 这句话是否通顺：“值得指出的是，上述研究考察的均是 5-HTTLPR 基因（5-羟色胺系统基因），既有研究发现，多巴胺系统基因也可能调节消极同伴环境对青少年行为的影响。”觉得中间应该是转折，而不是现在的表述。

回应: 感谢审稿专家的提醒，这里确实是表达转折的意义，我们已对正文进行了修改，详见第 3 页第 5~3 行。具体如下所示：“值得指出的是，上述研究考察的均是 5-HTTLPR 基因（5-羟色胺系统基因），但是，目前尚未有研究考察多巴胺系统基因与同伴环境对抑郁的交

互效应。”

第二轮

主编意见 1: 建议摘要中的被试年龄说明是研究开始时的年龄。

回应: 感谢主编的建议,这一修改稿中,我们在摘要中增加了相应信息,说明了初次测评年龄,具体如下:“本研究运用问卷法与 DNA 分型技术,对 1063 名青少年(初次测评年龄为 12.32 ± 0.47 岁, 50.3% 女生)进行间隔 2 年的追踪调查”。

主编意见 2: 摘要部分可以更精炼一些,删除一些冗余词和没有实质性内容的句子。每个关键词后面用分号分开。

回应: 感谢主编的建议。我们对摘要进行了精简,删除了相应冗余句子和词汇。具体修改如下:“本研究运用问卷法与 DNA 分型技术,对 1063 名青少年(初次测评年龄为 12.32 ± 0.47 岁, 50.3% 女生)进行间隔 2 年的追踪调查,考察 DRD2 基因 TaqIA 多态性与同伴身体侵害和关系侵害对青少年早期抑郁的交互作用及其性别差异。结果发现, TaqIA 多态性与身体侵害和关系侵害均对男青少年抑郁存在显著的交互作用。在携带 A2A2 基因型的男生中,身体侵害和关系侵害可以显著正向预测其抑郁水平,而在携带 A1 等位基因的男生中,同伴侵害对抑郁无显著的预测作用。此外, TaqIA 多态性与身体侵害、关系侵害对女青少年抑郁均无显著交互作用。研究结果提示,同伴侵害是一种重要的候选环境指标,与 TaqIA 多态性交互影响青少年早期抑郁,并且性别在这一基因×环境交互作用中起到重要的调节效应。”

此外,我们将每个关键词用分号隔开,详见中英文摘要。