

童年期虐待与青少年自伤行为：下丘脑–垂体–肾上腺轴多基因及抑郁的作用*

伍 越 吕 薇

(陕西师范大学心理学院; 陕西省儿童青少年心理与行为健康重点研究中心;
陕西省行为与认知神经科学重点实验室, 西安 710062)

摘 要 童年期虐待与青少年自伤行为密切相关, 但仍缺乏研究从“基因×环境–内表型–行为表型”理论视角探究其内在机制。本研究基于多基因累加得分研究范式, 采用问卷法和 DNA 分型技术, 在两个独立样本(主样本包含 407 名青少年, $M_{\text{age}} = 12.77 \pm 0.74$ 岁; 验证样本包含 109 名青少年, $M_{\text{age}} = 12.54 \pm 0.60$ 岁)中探讨童年期虐待与青少年自伤行为的关系, 并考察下丘脑–垂体–肾上腺轴(HPA 轴)多基因累加得分的调节作用, 以及抑郁的中介作用。结果发现: (1)童年期虐待与青少年自伤行为正相关; (2) HPA 轴多基因累加得分与童年期虐待的交互作用不直接影响青少年自伤行为, 而是通过抑郁间接影响青少年自伤行为, 具体而言, 和 HPA 轴多基因累加得分较低的青少年相比, HPA 轴多基因累加得分高的青少年在经历童年期虐待后有更高的抑郁水平, 从而增加了其自伤行为的风险。研究结果在另一个独立样本中得到了重复验证。研究结果有利于从早期环境、遗传基因及个体内表型多角度深入揭示青少年自伤行为的形成机制, 并为青少年自伤的干预提供了方向。

关键词 童年期虐待, 自伤, 抑郁, 下丘脑–垂体–肾上腺轴, 多基因累加得分
分类号 B844; B845

1 问题提出

自伤行为是指在没有明确自杀意图的情况下, 个体直接故意伤害自己的身体组织且不被社会文化所认可的行为, 包括割伤、烧伤、撞击等(Nock, 2009; 于丽霞 等, 2013)。自伤行为通常开始出现于青春期早期(Nock, 2009), 从青春期中期到成年早期早期有下降的趋势(Brown & Plener, 2017; Moran et al., 2012)。青少年自伤行为呈现出较高的流行率, 受到研究者的广泛关注。元分析研究发现国际青少年自伤检出率为 17.2% (Swannell et al., 2014), 而在中国青少年群体中自伤检出率达到了 27.2% (Fan et al., 2021)。青春期时的自伤行为可以预测未来一系列的心理病理问题, 包括药物滥用、自杀风险等(Mars et al., 2014; Wilkinson et al., 2011)。探究青少年自伤行为的风险因素及发生机制对于促进个体身心健

康有重要意义。研究发现童年期虐待是自伤行为的风险因素(例如 Baiden et al., 2017), 且有研究提示下丘脑–垂体–肾上腺(hypothalamic–pituitary–adrenal, HPA)轴基因及抑郁(自伤行为潜在内表型)对自伤行为有重要影响(白荣 等, 2023; Valencia-Agudo et al., 2018), 但关于童年期虐待、HPA 轴遗传基因与抑郁如何共同作用影响自伤行为, 是仍待解决的问题。本研究基于“基因×环境–内表型–行为表型”的理论框架, 深入探讨青少年自伤行为的发生机制, 为青少年自伤的干预提供参考。

1.1 童年期虐待与自伤行为

早期环境是影响个体身心健康的重要因素(Iob et al., 2023), 早期不良环境对个体的负面影响可能从童年期一直持续到青春期和成年期(Iob et al., 2023; Miller et al., 2018; Paul & Ortin, 2019)。童年期虐待是一种常见的早期不良环境, 主要包括情感

收稿日期: 2024-04-05

* 国家自然科学基金面上项目(32171066)。

通信作者: 吕薇, E-mail: lvwei@snnu.edu.cn

虐待、躯体虐待和性虐待(Bernstein et al., 2003)。自伤的发展精神病理模型指出童年期创伤损害个体在动机、情绪、关系等方面的适应能力, 进而导致个体采用自伤的方式来应对发展中遇到的问题(Yates, 2004)。自伤整合模型也指出远端因素如童年期虐待可能导致人际脆弱性如较差的沟通技能, 进而增加个体自伤的风险(Nock, 2009)。越来越多的实证研究为童年期虐待与自伤行为间的关系提供了证据。国内外研究发现在社区及临床儿童青少年样本中, 经历童年期虐待的个体更可能出现自伤行为(Baiden et al., 2017; Gu et al., 2020; Wan et al., 2015)。纵向研究也发现了童年期虐待能够预测青少年在 3-8 个月后(Garisch & Wilson, 2015)及 2 年后的自伤行为(白荣 等, 2023)。一项元分析表明童年期虐待的三种亚型均与自伤行为有关, 效应量接近或达到中等强度(odds ratio = 2.31~3.03) (Liu et al., 2018)。以往研究还发现, 童年期虐待似乎比童年期忽视对自伤行为有更稳定的影响(Liu et al., 2018), 当将童年期虐待及忽视同时纳入模型中时, 只有童年期虐待如情感虐待对自伤行为的影响是显著的(Zhang et al., 2022), 说明了童年期虐待对自伤行为具有独立预测作用。

1.2 HPA 轴多基因的调节作用

尽管经历童年期虐待的个体更容易出现自伤行为(例如 Wan et al., 2015), 但并非所有经历童年期虐待的个体都出现了同等程度的精神病理性问题, 环境与精神病理性问题之间的关系会受到个体基因多态性的影响(Iob et al., 2023)。“素质-压力”模型提出携带特定风险基因的个体在负性环境中更大的心理或行为问题的风险(Monroe & Simons, 1991)。“差别易感性”模型认为特定基因代表了一种遗传易感性, 携带易感基因的个体对积极和消极环境都更加敏感, 在积极环境中有更好的发展结果, 在消极环境中则有更大的心理病理问题的风险(Belsky & Pluess, 2009), 两个理论都强调了基因与环境的交互作用。HPA 轴系统调控皮质醇的分泌, 在压力反应中起重要作用, 其功能的异常与抑郁、焦虑、自伤等心理病理问题密切相关(Koss & Gunnar, 2018; Reichl et al., 2016)。HPA 轴相关基因如促肾上腺皮质激素释放激素 1 型受体基因(corticotropin-releasing hormone type 1 receptor, *CRHR1*)、FK506 结合蛋白 5 基因(FK506 binding protein 5, *FKBP5*)、糖皮质激素受体基因(核受体亚族 3, C 组成员 1, nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1,

NR3C1)和儿茶酚胺氧位甲基转移酶基因(catechol-O-methyltransferase, *COMT*)等参与调控 HPA 轴功能(Oswald et al., 2004; Polanczyk et al., 2009; Stramecki et al., 2020; Tyrka et al., 2016), 受到研究者的广泛关注(例如 Heim et al., 2009; Piechaczek et al., 2019)。研究显示 HPA 轴基因多态性调节环境与心理病理问题之间的关系, 如暴露于早期逆境或压力源后, *FKBP5* 基因 rs1360780 多态性 T 等位基因携带者比 CC 基因型个体有更大的抑郁及创伤后应激障碍风险(Binder et al., 2008; Piechaczek et al., 2019)。又如经历高水平童年期创伤后, *FKBP5* 基因 rs3800373 多态性 AA 基因型个体比携带 C 等位基因的个体有更高的自杀风险(Roy et al., 2012)。目前探究 HPA 轴基因与环境交互影响自伤行为的研究仍然很少, 近期有一项研究考察了远近端压力及 *FKBP5* 基因 rs3800373 多态性对青少年自伤行为的影响, 发现 AA 基因型青少年经历高童年期虐待时, 其自伤风险随着近期压力的增加而升高, 携带 C 等位基因且经历高童年期虐待的青少年即使近期压力较低也表现出较多的自伤行为(白荣 等, 2023)。

以往的 HPA 轴基因研究多采用单基因位点, 发现的基因与环境交互结果往往存在不一致性。如有综述回顾了以往关于 HPA 轴单基因位点与负性环境交互影响抑郁的研究, 发现一些研究表明 *FKBP5* rs1360780 多态性与负性环境交互影响抑郁, 个体经历压力性生活事件或早期逆境后, T 等位基因与更高的抑郁风险有关, 但也有研究没有得到类似结果(Normann & Buttenschön, 2019, 2020)。近年来, 研究表明 HPA 轴基因能以累加的方式与负性环境交互作用影响心理病理问题(McKenna et al., 2021), 和单基因研究相比, 多基因累加得分(multilocus genetic profile score, MGPS)研究范式能够提供更丰富的遗传信息, 有更高的遗传解释力和检验功效(Cao & Rijlaarsdam, 2023; McKenna et al., 2021)。如 Starr 和 Huang (2019)发现 HPA 轴多基因累加得分与压力交互影响青少年抑郁, 但用各单基因多态性单独进行分析时仅发现了个别基因多态性与合作的交互作用。近期有一项研究为 HPA 轴多基因与环境交互影响自伤行为提供了初步证据, 研究发现 HPA 轴多基因累加得分高(即高遗传风险)的个体经历童年期创伤(包括童年期虐待、家庭冲突与暴力等)后有更高的自伤风险(曾子豪 等, 2024)。

1.3 抑郁的中介作用

根据“基因×环境-内表型-行为表型”的理论模

型(Caspi & Moffitt, 2006; 张文新 等, 2021), HPA 轴基因除了与环境交互作用直接影响自伤行为, 还可能通过内表型间接影响自伤行为。在精神遗传学领域, 内表型是指与疾病表现有关且能够表征疾病遗传倾向性的量化特征(Leboyer et al., 1998)。抑郁主要包括抑郁情绪、兴趣减退、认知功能受损、睡眠或食欲紊乱等症状(Otte et al., 2016)。以往有研究采用抑郁的核心症状之一快感缺失(指对所有或几乎所有活动的兴趣或愉悦感明显减少; Watson et al., 2020)作为行为或精神障碍如强迫症、精神分裂症的内表型(Umesh et al., 2018; Xu et al., 2020)。也有研究提出抑郁情绪如绝望与无助感、快感缺失、认知功能受损等是自杀或自伤行为的潜在内表型(Hu et al., 2021; Lamontagne et al., 2022)。此外, 自伤行为领域的相关理论, 如 Brodsky (2016)提出早期逆境与遗传基因的交互作用促进脆弱性的心理特征的发展(如长期的悲观情绪与绝望、情绪失调), 从而增加自伤行为的风险。因此, 抑郁作为自伤行为的潜在内表型以及青少年群体常见的情绪脆弱性心理特征, 可在童年期虐待与遗传基因交互影响自伤行为中起中介作用。

目前还缺乏实证研究直接探讨这一中介作用, 但有研究发现 HPA 轴多基因累加得分与早期不良环境(如早期人际压力、母亲产前感知压力)交互影响青春期或成年期抑郁, 与 HPA 轴多基因累加得分较低的个体比, HPA 轴多基因累加得分高(即高遗传易感性)的个体在负性环境中具有更高的抑郁风险(McKenna et al., 2021; Starr & Huang, 2019)。综述及元分析显示抑郁能够纵向预测自伤行为(Fox et al., 2015; Valencia-Agudo et al., 2018), 较高的抑郁水平与一年后青少年较多的自伤行为有关(Wu et al., 2019)。且有研究发现抑郁在早期逆境与自伤行为的关系中起中介作用(Hu et al., 2023)。近期有一项研究表明, *FKBP5* 基因累加得分与不良教养行为交互影响内化问题进而影响青少年自伤行为, 具体而言, *FKBP5* 基因累加得分越高(代表更高的易感性), 不良教养行为对青少年内化问题的影响越大, 进而增加了其自伤行为的风险(Zhou & Gong, 2023)。但有关童年期虐待是否与 HPA 轴多基因交互影响抑郁进而影响自伤行为, 仍有待探讨。

综上, 本研究拟从“基因×环境-内表型-行为表型”的理论视角出发, 采用多基因累加得分范式, 在两个独立的样本中, 考察童年期虐待与青少年自伤行为之间的关系, HPA 轴多基因累加得分的调节

作用, 以及抑郁的中介作用(假设模型见图 1)。当 HPA 轴多基因累加得分与童年期虐待的交互作用显著时, 对基因与环境交互作用的模式(“素质-压力”模型 vs.“差别易感性”模型)进行检验(Widaman et al., 2012)。

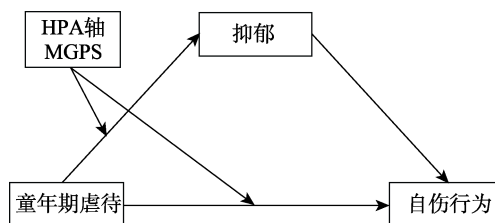


图 1 假设模型图

注: HPA 轴 MGPS 代表下丘脑-垂体-肾上腺轴多基因累加得分。

2 主样本研究

2.1 被试

被试来自陕西省两所中学。参照以往 HPA 轴相关多基因研究, HPA 轴相关多基因-环境交互作用达到显著性水平时效应量为 0.02~0.08 (McKenna et al., 2021; Starr & Huang, 2019), 采用 G*Power 3.1.9.7 进行样本量估计, 结果显示若要达到 80% 以上的统计检验力($\alpha = 0.05$), 约需要 101~395 名被试。本研究共有 421 名中学生参与了研究, 纳入标准包括无阅读障碍, 过去 6 个月没有酒精或药物滥用, 无严重的身体疾病。排除了 5 名拒绝提供基因样本的被试, 及 9 名回收无效问卷的被试, 最终样本包含 407 名青少年, 符合被试量要求。样本平均年龄为 12.77 ± 0.74 岁, 其中男生 195 人(47.9%), 女生 212 人(52.1%)。母亲受教育水平在初中及以下者占 85.5%, 高中者占 11.1%, 专科或本科及以上者占 3.4%。父亲受教育水平在初中及以下者占 78.6%, 高中者占 14.0%, 专科或本科及以上者占 7.4%。家庭月收入低于 3000 元的占 22%, 3000~6000 元的占 53.8%, 6000~10000 元的占 16.8%, 高于 10000 元的占 7.4%。

2.2 研究工具与程序

2.2.1 童年期虐待

采用儿童期创伤问卷 (Childhood Trauma Questionnaire-Short Form, CTQ-SF; Bernstein et al., 2003) 测量青少年在成长过程中经历的童年期虐待, 量表由青少年报告, 包含 28 个项目, 其中 25 个临床项目, 3 个效度项目。该量表被广泛应用且具有良好的信效度(Wang et al., 2022)。量表包含情感虐待、

躯体虐待、性虐待、情感忽视和躯体忽视五个分量表。采用情感虐待(5个项目,如“家里有人向我说过刻薄或侮辱性的话”)、躯体虐待(5个项目,如“家里有人打的我鼻青脸肿或伤痕累累”)和性虐待(5个项目,如“有人试图以性的方式触摸我或让我触摸他”)三个分量表总分作为童年期虐待指标。情感忽视(5个项目,如“家里有人使我觉得自己很重要或不一样”)和躯体忽视(5个项目,如“我不得不穿脏衣服”)两个分量表总分作为童年期忽视指标。问卷采用5点计分(1代表“从不”,5代表“总是”),得分越高表明童年期虐待/忽视水平越高。本研究中童年期虐待的Cronbach's α 系数为0.85,童年期忽视的Cronbach's α 系数为0.80。

2.2.2 抑郁

采用流调中心抑郁量表(The Center for Epidemiological Studies Depression Scale, CES-D; Radloff, 1977)测量青少年的抑郁水平,青少年自我报告。该量表共20个项目(如“一些通常并不困扰我的事使我心烦”),采用4点计分(0代表“没有或很少有”,3代表“绝大多数或全部时间”),计算各项目总分,得分越高说明抑郁水平越高。该量表在中国青少年群体中应用广泛,有良好的信效度(陈祉妍等,2009)。本研究中抑郁的Cronbach's α 系数为0.91。

2.2.3 自伤行为

采用自我伤害行为量表测量青少年自伤行为(王碧瑶等,2015),题目来源于Zanarini等人(1989)编制的边缘性人格障碍诊断(Revised Diagnostic Interview for Borderlines, DIB-R)中的10个自伤项目,评估青少年过去12个月的自伤行为,如“割伤自己”、“烧伤自己”、“严重抓伤自己以致出血”等。项目采用二点计分(0代表“否”,1代表“是”),计算各项目总分,得分越高说明自伤行为越多。该量表已应用于中国青少年群体,被证明有良好的信效度(王碧瑶等,2015; You et al., 2012)。本研究中自伤行为的Cronbach's α 系数为0.88。

2.2.4 HPA 轴相关基因提取、分型与计分

采集唾液样本进行DNA提取,每人采集3 ml。采用通用型DNA纯化试剂盒提取DNA。使用Sequenom (San Diego, CA, USA)芯片基质辅助激光解吸/电离飞行时间(MALDI-TOF)质谱平台对rs110402、rs1360780、rs4713902、rs41423247和rs4680多态性进行基因分型分析。基因分型有效率不低于99%。*CRHR1* rs110402、*FKBP5* rs1360780、rs4713902、*NR3C1* rs41423247和*COMT* rs4680五个基因多态性的基因型分布均符合Hardy-Weinberg平衡($p > 0.05$),次要等位基因频率(minor allele frequency, MAF)均大于5%(见表1)。这些基因位点与抑郁及自伤等相关风险表型有关(见表2),各基因多态性间的连锁不平衡(linkage disequilibrium, LD)在可接受范围($r^2 \leq 0.10$) (Pagliaccio et al., 2014)。参照以往HPA轴相关多基因累加得分(multilocus genetic profile score, MGPS)的计算方法(Pagliaccio et al., 2014),根据各单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与抑郁及自伤相关风险表型的关系,按是否携带风险或易感基因型进行1(是)或0(否)的编码并汇总相加,得分越高,代表个体有更高的遗传风险或易感性(见表2)。有5名被试的基因数据含缺失值,因此后续的基因数据分析没有纳入他们的数据(Coley et al., 2017)。

2.2.5 施测程序

本研究经过陕西师范大学伦理委员会的审核批准。在施测前,将问卷测量、唾液样本采集及DNA提取等研究相关信息告知青少年所在学校、监护人及青少年本人,获得三方的知情同意之后进行数据采集。首先进行童年期虐待、抑郁、自伤行为及人口学信息的测量,然后采集唾液样本,要求采样前30分钟内不能进食、饮水、嚼口香糖、吸烟等,采样严格按照规范进行,进行现场样本质量检查。唾液样本寄送至生物科技公司进行DNA提取与分型。所有施测及采样程序均由经过严格培训的心理学研究生完成。

表1 基因位点的基因型分布(主样本)

基因	位点	基因型分布			缺失	MAF	Hardy-Weinberg 平衡	
							χ^2	p
<i>CRHR1</i>	rs110402	AA (316)	AG (85)	GG (5)	1	11.70%	0.07	0.79
<i>FKBP5</i>	rs1360780	CC (215)	CT(162)	TT(29)	1	27.09%	0.04	0.84
<i>FKBP5</i>	rs4713902	TT(242)	CT(142)	CC (22)	1	22.91%	0.04	0.85
<i>NR3C1</i>	rs41423247	GG (254)	CG (139)	CC (14)	0	20.52%	0.91	0.34
<i>COMT</i>	rs4680	GG (229)	AG (147)	AA (27)	4	24.94%	0.27	0.61

注: MAF 为 minor allele frequency 的缩写,代表次要等位基因分布频率。

表 2 各基因位点及其与个体风险表型的关系

SNP	各 SNP 及其与个体风险表型的关系	编码
<i>CRHR1</i> rs110402	<i>CRHR1</i> 基因编码促肾上腺皮质激素释放激素 1 型受体, 通过调节促肾上腺皮质激素释放激素对垂体的作用, 刺激促肾上腺皮质激素和皮质醇的合成与释放(Polanczyk et al., 2009)。研究显示 G 等位基因携带者(即 GG 或 GA 基因型), 而非 AA 基因型个体, 有更高的抑郁风险(Heim et al., 2009; Polanczyk et al., 2009; Ressler et al., 2010)。	GG = 1, GA = 1, AA = 0
<i>FKBP5</i> rs1360780	<i>FKBP5</i> 基因编码 FK506 结合蛋白。该蛋白与糖皮质激素受体结合, 降低其对皮质醇的敏感性, 进而导致 HPA 轴负反馈减弱(Stramecki et al., 2020)。研究发现 T 等位基因携带者(即 TT 或 CT 基因型)比 CC 纯合子有更高的抑郁及自伤相关风险(Dackis et al., 2012; Hernández-Díaz et al., 2021; Piechaczek et al., 2019)。	TT = 1, CT = 1, CC = 0
<i>FKBP5</i> rs4713902	<i>FKBP5</i> rs4713902 多态性影响 <i>FKBP5</i> 表达(Lee et al., 2018), 进而影响 HPA 轴负反馈(Stramecki et al., 2020)。研究发现 T 等位基因携带者(即 TT 或 CT 基因型), 而非 CC 基因型个体, 有更高的抑郁与行为障碍等相关风险(Adrian et al., 2015; Martín-Blanco et al., 2016; Stramecki et al., 2022)。	TT = 1, CT = 1, CC = 0
<i>NR3C1</i> rs41423247	<i>NR3C1</i> 基因编码糖皮质激素受体, 糖皮质激素受体分布在身体各器官组织中, 调节身体生理功能以应对急性应激源; 处于下丘脑和垂体的糖皮质激素受体与皮质醇结合向 HPA 轴提供负反馈(Tyrka et al., 2016)。研究发现 C 等位基因携带者(即 CC 或 CG 基因型), 而非 GG 基因型个体, 有更高抑郁、情绪与行为问题等相关风险(Plieger et al., 2023; Reuter et al., 2012; Rovaris et al., 2016)。	CC = 1, CG = 1, GG = 0
<i>COMT</i> rs4680	<i>COMT</i> 基因编码儿茶酚胺氧化甲基转移酶, 负责儿茶酚胺分解代谢(Oswald et al., 2004)。研究发现 AA 纯合子比 GA 或 GG 基因型个体有更高的抑郁及自伤等相关风险(Choi et al., 2018; Fernández-de-las-Peñas et al., 2019; Nedic et al., 2011)。	AA = 1, GA = 0, GG = 0

注: SNP 为 single nucleotide polymorphism 的缩写, 代表单核苷酸多态性。

2.3 数据处理与分析

使用 SPSS 25.0、SPSS 宏程序 PROCESS 及 R 统计软件进行数据处理与分析。首先, 对问卷数据采用 Harman 单因子检验方法进行共同方法偏差检验。其次, 采用皮尔逊积差相关考察各研究变量之间的相关关系。然后, 采用 PROCESS 宏程序 Model 8 对假设模型进行检验, 检验 HPA 轴多基因累加得分在童年期虐待与青少年自伤行为关系间的调节作用, 及抑郁在其中的中介作用。模型检验中性别、年龄及童年期忽视为控制变量。为排除控制变量与研究变量间的交互效应对 E×G 结果的干扰(Keller, 2014), 将控制变量与研究变量(童年期虐待、HPA 轴多基因累加得分)的交互效应同时加入 Model 8 进行控制。采用 Bootstrap 法进行 5000 次随机抽样。部分缺失值采用 EM 插补法(expectation maximization imputation)进行处理。对连续变量均进行了标准化处理。为控制多重检验中的错误发现率(false discovery rate, FDR), 对研究结果的显著性进行了 B-H 校正($q < 0.05$) (Benjamini & Yekutieli, 2001)。基因与环境交互作用显著时进行简单斜率分析, 并采用再参数化回归分析进行理论模型检验(Widaman et al., 2012)。

此外, 为验证结果的可靠性进行敏感性分析: (1)对各单基因位点分别进行假设模型检验; (2)进行等基因效应模型检验, 检验是否存在单个基因位

点的主导效应或基因间效应的抵消, 分别构建分解模型(包括 5 个基因位点的主效应、5 个基因位点与环境的交互效应、童年期虐待及控制变量的主效应)和等基因效应模型(包括 8 个限定, 将 5 个基因位点的主效应及其与环境的交互效应限定相等), 如果分解模型没有显著优于等基因效应模型, 则说明没有明显的单个基因位点的主导效应或基因间效应的抵消, 没有偏离等基因效应假设, 相应基因位点适合进行多基因累加(Cao & Rijlaarsdam, 2023)。

2.4 主样本研究结果

2.4.1 共同方法偏差检验

对童年期虐待、抑郁及自伤行为的问卷数据采用 Harman 单因子检验方法进行共同方法偏差检验, 对所有的项目进行未旋转的主成分因素分析。结果发现, 主样本中共有 12 个因子的特征根大于 1, 最大因子的方差解释率为 22.21%, 低于临界指标 40%, 表明数据不存在严重的共同方法偏差问题。

2.4.2 描述性统计与相关分析

各研究变量的平均数、标准差及相关系数见表 3。HPA 轴多基因累加得分与童年期虐待、童年期忽视均不存在显著相关($ps > 0.05$)。HPA 轴多基因累加得分与抑郁、自伤行为相关不显著($ps > 0.05$)。童年期虐待与抑郁($r = 0.47, p < 0.001$)、童年期虐待与自伤行为($r = 0.27, p < 0.001$)及抑郁与自伤行为间呈显著正相关($r = 0.43, p < 0.001$)。

表 3 各研究变量间的相关(主样本)

变量	1	2	3	4	5	6	7
1. HPA 轴 MGPS	—						
2. 性别	0.11*	—					
3. 年龄	0.04	-0.07	—				
4. 童年期忽视	0.00	-0.07	-0.00	—			
5. 童年期虐待	-0.02	-0.09	0.06	0.43***	—		
6. 抑郁	0.06	0.04	0.07	0.32***	0.47***	—	
7. 自伤行为	-0.03	0.04	0.05	0.19***	0.27***	0.43***	—
M	2.08	—	12.77	20.81	19.33	16.00	1.04
SD	0.90	—	0.74	7.48	6.20	10.85	1.99

注: HPA 轴 MGPS 表示下丘脑-垂体-肾上腺轴多基因累加得分。性别为虚拟变量, 男生 = 0, 女生 = 1。* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ 。

2.4.3 童年期虐待与青少年自伤行为: HPA 轴多基因累加得分及抑郁的作用

将童年期虐待作为自变量, 自伤行为作为因变量, HPA 轴多基因累加得分作为调节变量, 抑郁作为中介变量, 使用 SPSS 宏程序的 Model 8 对假设模型进行检验, 同时将性别、年龄、童年期忽视的主效应及与研究变量的交互效应纳入模型进行控制。结果显示, 童年期虐待与 HPA 轴多基因累加得分的交互效应对抑郁的影响显著($\beta = 0.17, t = 2.58,$

$p = 0.010, q = 0.041, 95\% \text{ CI } [0.04, 0.29]$); 抑郁对自伤行为的主效应显著($\beta = 0.36, t = 6.84, p < 0.001, q < 0.001, 95\% \text{ CI } [0.26, 0.47]$), 童年期虐待与 HPA 轴多基因累加得分的交互效应对自伤行为的影响不显著($\beta = -0.05, t = -0.67, p = 0.504, q = 0.723, 95\% \text{ CI } [-0.18, 0.09]$) (见表 4)。结果表明 HPA 轴多基因累加得分与童年期虐待的交互作用不直接影响青少年自伤行为, 而是通过抑郁间接影响青少年自伤行为。简单斜率检验显示, 童年期虐待与抑郁间的

表 4 假设模型检验(主样本)

变量	$\beta(\text{SE})$	t	p	q	95% CI	R^2	F
模型 1 (因变量: 自伤行为)						0.09	9.46***
性别	0.07(0.05)	1.39	0.167	0.223	$[-0.03, 0.16]$		
年龄	0.04(0.05)	0.84	0.402	0.402	$[-0.05, 0.13]$		
童年期忽视	0.09(0.05)	1.76	0.079	0.158	$[-0.01, 0.20]$		
童年期虐待	0.24(0.05)	4.45***	<0.001	<0.001	$[0.13, 0.34]$		
模型 2 (因变量: 抑郁)						0.30	13.77***
性别	0.06(0.04)	1.48	0.141	0.296	$[-0.02, 0.15]$		
年龄	0.06(0.04)	1.50	0.134	0.296	$[-0.02, 0.15]$		
童年期忽视	0.15(0.05)	3.13**	0.002	0.011	$[0.06, 0.24]$		
童年期虐待	0.44(0.08)	5.67***	<0.001	<0.001	$[0.29, 0.60]$		
HPA 轴 MGPS	0.05(0.05)	1.06	0.291	0.349	$[-0.04, 0.14]$		
童年期虐待×HPA 轴 MGPS	0.17(0.06)	2.58*	0.010	0.041	$[0.04, 0.29]$		
模型 3 (因变量: 自伤行为)						0.22	8.30***
性别	0.04(0.05)	0.78	0.435	0.719	$[-0.05, 0.13]$		
年龄	0.03(0.05)	0.58	0.559	0.723	$[-0.06, 0.12]$		
童年期忽视	0.03(0.05)	0.51	0.612	0.723	$[-0.07, 0.13]$		
童年期虐待	0.25(0.09)	2.93**	0.004	0.023	$[0.08, 0.42]$		
抑郁	0.36(0.05)	6.84***	<0.001	<0.001	$[0.26, 0.47]$		
HPA 轴 MGPS	-0.06(0.05)	-1.14	0.257	0.556	$[-0.16, 0.04]$		
童年期虐待×HPA 轴 MGPS	-0.05(0.07)	-0.67	0.504	0.723	$[-0.18, 0.09]$		

注: HPA 轴 MGPS 表示下丘脑-垂体-肾上腺轴多基因累加得分。控制变量与研究变量的交互作用没有在表中呈现($ps \geq 0.027; qs \geq 0.118$)。* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ 。

关系随 HPA 轴多基因累加得分的增加而增强。具体来说, 对于 HPA 轴多基因累加得分低(MGPS = $M - 1\ SD$)的被试, 童年期虐待与抑郁间呈显著正相关($\beta = 0.29, t = 3.53, p < 0.001, 95\% \text{ CI } [0.13, 0.45]$); 对于 HPA 轴多基因累加得分高(MGPS = $M + 1\ SD$)的被试, 童年期虐待与抑郁间也呈显著正相关($\beta = 0.59, t = 5.37, p < 0.001, 95\% \text{ CI } [0.38, 0.81]$), 但效应相对更大(见图 2)。HPA 轴多基因累加得分与童年期虐待交互作用的 ΔR^2 为 0.02。

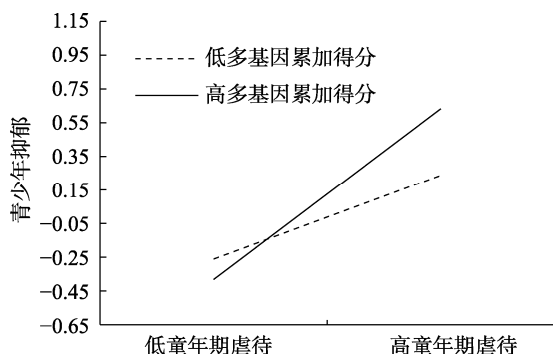


图 2 HPA 轴多基因累加得分与童年期虐待对青少年抑郁的影响(主样本)

2.4.4 基因与环境的交互模式检验

如图 2 所示, 当童年期虐待水平较低时, 不同 HPA 轴多基因累加得分的青少年抑郁水平无显著差异($\beta = -0.06, t = -1.03, p = 0.306, 95\% \text{ CI } [-0.18, 0.06]$); 当童年期虐待水平较高时, HPA 轴多基因累加得分较高的青少年比得分较低的青少年有更高的抑郁水平($\beta = 0.20, t = 2.68, p = 0.008, 95\% \text{ CI } [0.05, 0.34]$)。进一步采用再参数回归分析进行理论模型检验, 构建再参数回归模型 $Y_{\text{抑郁}} = B_0 + B_1 \times (X_{\text{童年期虐待}} - C) + B_2 \times (X_{\text{童年期虐待}} - C) \times \text{MGPS} + B_3 \times \text{性别} + B_4 \times \text{年龄} + B_5 \times \text{童年期忽视} + B_6 \times \text{性别} \times \text{童年期虐待} + B_7 \times \text{年龄} \times \text{童年期虐待} + B_8 \times \text{童年期忽视} \times \text{童年期虐待} + B_9 \times \text{性别} \times \text{MGPS} + B_{10} \times \text{年龄} \times \text{MGPS} + B_{11} \times \text{童年期忽视} \times \text{MGPS} + E$ 。交叉点 C 的点估计值及其 95% 置信区间($C = -0.30, 95\% \text{ CI } [-0.90, 0.31]$)超出了童年期虐待取值范围($[-0.70, 5.43]$), 且 F 检验结果表明“差别易感性”模型的解释率并没有显著高于“素质-压力”模型($\Delta R^2 = 0.002, F(1, 389) = 1.05, p = 0.306$), 表明基因 $\times$ 环境交互模式符合“素质-压力”模型(Widaman et al., 2012), 即在消极环境(较高童年期虐待)下, HPA 轴多基因累加得分高的个体比得分低的个体有更大的抑郁风险。

2.4.5 敏感性分析

首先, 将各单基因位点分别纳入模型进行假设模型检验, 结果显示除了 *CRHR1* rs110402 ($\beta = 0.14, t = 2.69, p = 0.007, q = 0.015$), 其他位点均没有发现 $E \times G$ 效应对抑郁的影响(*FKBP5* rs1360780, $\beta = 0.01, t = 0.29, p = 0.768, q = 0.768$; *FKBP5* rs4713902, $\beta = 0.00, t = 0.04, p = 0.971, q = 0.971$; *NR3C1* rs41423247, $\beta = 0.06, t = 1.39, p = 0.165, q = 0.198$; *COMT* rs4680, $\beta = 0.05, t = 1.21, p = 0.229, q = 0.274$), 结果表明和单基因位点相比, 多基因累加得分有更大的遗传解释率, 在检验基因与环境交互作用时有更大的优势。其次, 进行等基因效应模型检验, 结果发现分解模型与等基因效应模型间的 R^2 改变量不显著($\Delta R^2 = 0.02, F(8, 387) = 1.30, p = 0.240$), 即分解模型并没有显著优于等基因效应模型, 表明本研究中 HPA 轴基因位点不存在单个基因的主导效应或基因间效应的相互抵消, 适合进行多基因累加得分研究。

3 验证样本研究

3.1 被试

本研究试图在一个独立样本中对主样本研究中的重要结果进行重复验证。参照以往研究中 HPA 轴多基因-环境交互作用的效应量 0.02~0.08, 采用 G*Power 3.1.9.7 进行样本量估计, 结果显示若要达到 80% 以上的统计检验力($\alpha = 0.05$), 至少约需要 101 名被试。于主样本之外, 另外招募了 114 名中学生进行验证样本研究。纳入标准包括无阅读障碍, 过去 6 个月没有酒精或药物滥用, 无严重的身体疾病。排除 2 名拒绝提供唾液样本的被试, 及 3 名回收无效问卷的被试, 最终样本包含 109 名青少年($M = 12.54$ 岁, $SD = 0.60$ 岁, 67 名女孩)。母亲受教育水平在初中及以下者占 84.3%, 高中者占 14.8%, 专科或本科及以上者占 0.9%。父亲受教育水平在初中及以下者占 77.8%, 高中者占 14.8%, 专科或本科及以上者占 7.4%。家庭月收入低于 3000 元的占 13.1%, 3000~6000 元的占 65.4%, 6000~10000 元的占 17.8%, 高于 10000 元的占 3.7%。独立样本 t 检验结果显示, 验证样本与主样本青少年在童年期虐待、自伤、HPA 轴多基因累加得分、性别、父母受教育程度、家庭平均月收入上均无显著差异($ps > 0.05$), 但验证样本青少年年龄显著低于主样本, $t(514) = 2.97, p = 0.003$, 抑郁水平高于主样本, $t(514) = -5.28, p < 0.001$ 。

3.2 研究工具与程序

3.2.1 测量工具

问卷测量工具与主样本研究一致, 本研究中童年期虐待、抑郁及自伤行为的 Cronbach's α 系数分别为 0.83、0.91 和 0.84。

3.2.2 HPA 轴相关基因提取、分型与计分

基因提取与分型方法与主样本相同。基因分型有效率大于 98%。*CRHR1* rs110402、*FKBP5* rs1360780、rs4713902、*NR3C1* rs41423247 和 *COMT* rs4680 五个基因多态性的次要等位基因频率(minor allele frequency, MAF)均大于 5%, 除了 rs110402, 其他基因位点的基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡($p > 0.05$) (见表 5)。排除 rs110402 重新进行数据分析结果没有显著性改变。HPA 轴多基因累加得分(MGPS)的计算方法同主样本研究, 得分越高, 代表个体有更高的遗传风险或易感性。有 2 名被试的基因数据含缺失值, 后续的基因数据分析没有纳入他们的数据。

3.2.3 施测程序

施测程序同主样本研究, 施测时间与主样本研究间隔一年。

3.3 数据处理与分析

使用 SPSS 25.0、SPSS 宏程序 PROCESS 及 R

统计软件进行数据处理与分析。分析方法和程序同主样本研究。参照以往的分子生物学研究, 验证样本中当 p 值小于 0.05 即识别为结果得到了重复验证(Kuan et al., 2022)。

3.4 验证样本研究结果

3.4.1 共同方法偏差检验

对童年期虐待、抑郁及自伤行为的问卷数据采用 Harman 单因子检验方法进行共同方法偏差检验, 对所有的项目进行未旋转的主成分因素分析。结果发现, 验证样本中共有 17 个因子的特征根大于 1, 最大因子的方差解释率为 19.59%, 低于临界指标 40%, 表明数据不存在严重的共同方法偏差问题。

3.4.2 描述性统计与相关分析

各研究变量的平均数、标准差及相关系数见表 6。HPA 轴多基因累加得分与童年期虐待、童年期忽视均不存在显著相关($p > 0.05$)。HPA 轴多基因累加得分与抑郁、自伤行为相关不显著($p > 0.05$)。童年期虐待与抑郁($r = 0.32, p = 0.001$)、童年期虐待与自伤行为($r = 0.29, p = 0.002$)及抑郁与自伤行为间呈显著正相关($r = 0.56, p < 0.001$)。

3.4.3 童年期虐待与青少年自伤行为: HPA 轴多基因累加得分及抑郁的作用

使用 SPSS 宏程序的 Model 8 对假设模型进行

表 5 基因位点的基因型分布(验证样本)

基因	位点	基因型分布			缺失	MAF	Hardy-Weinberg 平衡	
							χ^2	p
<i>CRHR1</i>	rs110402	AA (90)	AG (13)	GG (6)	0	11.47%	18.56	$< 10^{-4}$
<i>FKBP5</i>	rs1360780	CC (49)	CT(47)	TT(13)	0	33.49%	0.11	0.74
<i>FKBP5</i>	rs4713902	TT(67)	CT(38)	CC (4)	0	21.10%	0.24	0.62
<i>NR3C1</i>	rs41423247	GG (71)	CG (35)	CC (3)	0	18.81%	0.29	0.59
<i>COMT</i>	rs4680	GG (55)	AG (43)	AA (9)	2	28.50%	0.02	0.88

注: MAF 为 minor allele frequency 的缩写, 代表次要等位基因分布频率。

表 6 各研究变量间的相关(验证样本)

变量	1	2	3	4	5	6	7
1. HPA 轴 MGPS	—						
2. 性别	-0.07	—					
3. 年龄	0.07	-0.01	—				
4. 童年期忽视	-0.04	0.06	0.21*	—			
5. 童年期虐待	-0.07	0.10	0.23*	0.47***	—		
6. 抑郁	0.04	0.18	0.07	0.18	0.32**	—	
7. 自伤行为	0.03	0.19*	0.15	0.13	0.29**	0.56***	—
<i>M</i>	2.12	—	12.54	17.42	18.71	22.23	1.37
<i>SD</i>	0.87	—	0.60	4.32	5.29	11.30	2.15

注: HPA 轴 MGPS 代表下丘脑-垂体-肾上腺轴多基因累加得分。性别为虚拟变量, 男生 = 0, 女生 = 1。* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ 。

检验。结果显示, 童年期虐待与 HPA 轴多基因累加得分的交互效应对抑郁的影响在 $p < 0.05$ 的水平上显著($\beta = 0.31, t = 2.18, p = 0.032, q = 0.191, 95\% \text{ CI} [0.03, 0.59]$)。抑郁对自伤行为的主效应在 $p < 0.05$ 的水平上显著($\beta = 0.50, t = 5.36, p < 0.001, q < 0.001, 95\% \text{ CI} [0.32, 0.69]$), 童年期虐待与 HPA 轴多基因累加得分的交互效应对自伤行为的影响不显著($\beta = 0.14, t = 1.05, p = 0.297, q = 0.776, 95\% \text{ CI} [-0.12, 0.40]$) (见表 7)。结果表明 HPA 轴多基因累加得分与童年期虐待的交互作用不直接影响青少年自伤行为, 而是通过抑郁间接影响青少年自伤行为。简单斜率检验显示, 童年期虐待与抑郁间的关系随 HPA 轴多基因累加得分的增加而增强, 具体来说, 对于 HPA 轴多基因累加得分低($\text{MGPS} = M - 1 \text{ SD}$)的被试, 童年期虐待与抑郁间的关系不显著($\beta = 0.12, t = 0.70, p = 0.488, 95\% \text{ CI} [-0.23, 0.47]$); 对于 HPA 轴多基因累加得分高($\text{MGPS} = M + 1 \text{ SD}$)的被试, 童年期虐待与抑郁间呈显著正相关($\beta = 0.74, t = 3.12, p = 0.002, 95\% \text{ CI} [0.27, 1.21]$) (见图 3)。HPA 轴多基因累加得分与童年期虐待交互作用的 ΔR^2 为 0.04。

3.4.4 基因与环境的交互模式检验

如图 3 所示, 当童年期虐待水平较低时, 不同 HPA 轴多基因累加得分的青少年抑郁水平无显著差异($\beta = -0.08, t = -0.61, p = 0.544, 95\% \text{ CI} [-0.33, 0.18]$); 当童年期虐待水平较高时, HPA 轴多基因累加得分较高的青少年比得分较低的青少年有更高的抑郁水平($\beta = 0.45, t = 2.36, p = 0.020, 95\% \text{ CI} [0.07, 0.82]$)。进一步采用再参数回归分析进行理论模型检验, 构建再参数回归模型 $Y_{\text{抑郁}} = B_0 + B_1 \times (X_{\text{童年期虐待}} - C) + B_2 \times (X_{\text{童年期虐待}} - C) \times \text{MGPS} + B_3 \times \text{性别} + B_4 \times \text{年龄} + B_5 \times \text{童年期忽视} + B_6 \times \text{性别} \times \text{童年期虐待} + B_7 \times \text{年龄} \times \text{童年期虐待} + B_8 \times \text{童年期忽视} \times \text{童年期虐待} + B_9 \times \text{性别} \times \text{MGPS} + B_{10} \times \text{年龄} \times \text{MGPS} + B_{11} \times \text{童年期忽视} \times \text{MGPS} + E$ 。交叉点 C 的点估计值及其 95% 置信区间($C = -0.45, 95\% \text{ CI} [-1.17, 0.24]$) 超出了童年期虐待的取值范围($[-0.72, 4.78]$), 且 F 检验结果表明“差别易感性”模型与“素质-压力”模型的解释率并没有显著差异($\Delta R^2 = 0.003, F(1, 94) = 0.370, p = 0.544$), 表明基因×环境交互模式符合“素质-压力”模型(Widaman et al., 2012), 即在消极环境(较高童年期虐待)下, HPA 轴多基因累加得分高

表 7 假设模型检验(验证样本)

变量	$\beta(\text{SE})$	t	p	q	95% CI	R^2	F
模型 1(因变量: 自伤行为)						0.12	3.45*
性别	0.17(0.09)	1.78	0.077	0.154	[-0.02, 0.35]		
年龄	0.09(0.10)	0.98	0.330	0.440	[-0.10, 0.28]		
童年期忽视	-0.02(0.11)	-0.19	0.854	0.854	[-0.23, 0.19]		
童年期虐待	0.26(0.11)	2.45*	0.016	0.064	[0.05, 0.47]		
模型 2(因变量: 抑郁)						0.21	2.07*
性别	0.15(0.10)	1.53	0.131	0.392	[-0.05, 0.34]		
年龄	-0.01(0.10)	-0.12	0.901	0.962	[-0.20, 0.18]		
童年期忽视	-0.03(0.11)	-0.22	0.826	0.962	[-0.25, 0.20]		
童年期虐待	0.43(0.15)	2.81**	0.006	0.073	[0.13, 0.74]		
HPA 轴 MGPS	0.14(0.10)	1.37	0.175	0.421	[-0.06, 0.34]		
童年期虐待×HPA 轴 MGPS	0.31(0.14)	2.18*	0.032	0.191	[0.03, 0.59]		
模型 3(因变量: 自伤行为)						0.36	4.10***
性别	0.09(0.09)	0.98	0.331	0.776	[-0.09, 0.27]		
年龄	0.09(0.09)	1.06	0.290	0.776	[-0.08, 0.26]		
童年期忽视	-0.03(0.10)	-0.26	0.792	0.979	[-0.23, 0.18]		
童年期虐待	0.21(0.15)	1.46	0.147	0.776	[-0.08, 0.50]		
抑郁	0.50(0.09)	5.36***	<0.001	<0.001	[0.32, 0.69]		
HPA 轴 MGPS	0.01(0.09)	0.07	0.948	0.979	[-0.18, 0.19]		
童年期虐待×HPA 轴 MGPS	0.14(0.13)	1.05	0.297	0.776	[-0.12, 0.40]		

注: HPA 轴 MGPS 表示下丘脑-垂体-肾上腺轴多基因累加得分。控制变量与研究变量的交互作用没有在表中呈现($ps \geq 0.075; qs \geq 0.299$)。* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ 。

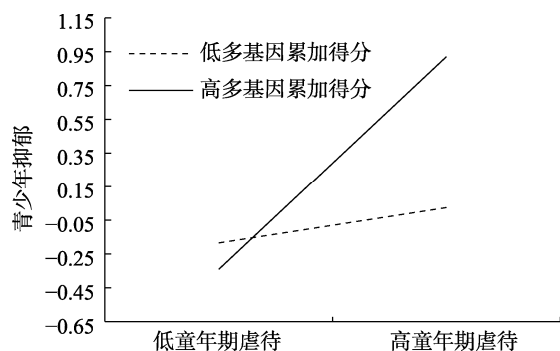


图 3 HPA 轴多基因累加得分与童年期虐待对青少年抑郁的影响(验证样本)

的个体比得分低的个体有更大的抑郁风险。

3.4.5 敏感性分析

首先, 用 5 个单基因位点分别替代 HPA 轴多基因累加得分进行模型检验, 发现各单基因位点均没有发现 $E \times G$ 效应对抑郁的影响(*CRHR1* rs110402, $\beta = 0.02$, $t = 0.14$, $p = 0.892$, $q = 0.936$; *FKBP5* rs1360780, $\beta = 0.16$, $t = 1.51$, $p = 0.135$, $q = 0.404$; *FKBP5* rs4713902, $\beta = 0.13$, $t = 1.74$, $p = 0.086$, $q = 0.257$; *NR3C1* rs41423247, $\beta = 0.08$, $t = 0.87$, $p = 0.386$, $q = 0.773$; *COMT* rs4680, $\beta = 0.00$, $t = 0.02$, $p = 0.985$, $q = 0.985$), 结果表明和单基因位点研究相比, 多基因累加得分能更有效地检验出 $E \times G$ 效应。其次, 进行等基因效应模型检验, 结果发现分解模型与等基因效应模型间的 R^2 改变量不显著($\Delta R^2 = 0.04$, $F(8, 92) = 0.60$, $p = 0.776$), 表明本研究中 HPA 轴基因位点适合进行多基因累加得分研究。

4 讨论

与研究假设一致, 本研究发现童年期虐待与青少年自伤行为呈显著正相关。以往有大量的研究发现早期负性环境是个体心理病理问题形成的重要风险因素(例如 Iob et al., 2023; Miller et al., 2018), 而童年期虐待作为常见的早期负性环境, 被发现与青少年更高的自伤行为风险有关, 结果具有跨文化的一致性(Baiden et al., 2017; Gu et al., 2020; Wan et al., 2015)。有研究认为性别、年龄和童年期忽视可能影响自伤行为(Brown & Plener, 2017; Paul & Ortin, 2019), 本研究发现童年期虐待对青少年自伤行为的影响在控制了性别、年龄和童年期忽视后仍然显著, 表明了童年期虐待对青少年自伤行为具有独立的影响。青少年时期个体可能面对来自父母、同伴、学业等各方面的压力源(Starr & Huang, 2019), 而童年期虐待损害个体情绪、关系等方面的适应性能

力, 使个体在面对压力性事件时更可能采用适应不良的方式如自伤行为来应对(Yates, 2004)。

尽管本研究没有发现 HPA 轴多基因累加得分与童年期虐待交互作用直接影响青少年自伤行为, 但发现 HPA 轴多基因累加得分与童年期虐待的交互作用通过抑郁间接影响青少年自伤行为。具体而言, 和 HPA 轴多基因累加得分较低的青少年相比, HPA 轴多基因累加得分高的青少年在经历童年期虐待后有更高的抑郁水平, 从而增加了其自伤行为的风险。这一结果与假设一致, 表明 HPA 轴多基因累加得分与童年期虐待交互影响抑郁这一潜在内表型进而影响自伤行为, 支持了“基因 $\times$ 环境-内表型-行为表型”的理论模型(Caspi & Moffitt, 2006; 张文新 等, 2021), 即基因与环境的交互作用通过内表型间接影响行为表型。在基因与环境的交互研究中考虑内表型的作用, 有利于揭示基因、环境与心理病理问题间的“黑匣子”(Caspi & Moffitt, 2006)。该结果也支持了 Brodsky (2016)的理论观点, 早期不良环境如童年期虐待与遗传基因的交互作用通过影响个体情绪脆弱性心理特征进而增加自伤行为风险。过去有实证研究发现 HPA 轴多基因与负性环境交互影响抑郁, 经历压力性事件后, HPA 轴高遗传风险的青少年有更大的抑郁风险(Starr & Huang, 2019), 而抑郁能够正向预测青少年自伤行为(Valencia-Agudo et al., 2018)。且先前研究表明抑郁能够中介负性环境与自伤行为的关系(Hu et al., 2023; Liu et al., 2024)。本研究结果拓展了以往的研究, 进一步揭示了早期负性环境、HPA 轴多基因、抑郁如何共同影响青少年自伤行为, 为深入理解自伤行为的心理生物学病理机制提供了实证支持。本研究结果也有一定的实践价值, 提示对于经历过早期逆境如童年期虐待且具有 HPA 轴高遗传风险的个体, 对抑郁进行早期的干预可能是预防青少年自伤行为的有效途径。

本研究中基因与环境交互影响抑郁的模式符合“素质-压力”模型, 只有在童年期虐待水平较高时, HPA 轴多基因累加得分较高的青少年比得分较低的青少年有更高的抑郁水平, 表明较高的 HPA 轴多基因累加得分增加了个体在消极环境中患抑郁的风险。先前也有研究发现基因与环境交互影响抑郁等内化问题符合“素质-压力”模型(例如: 曹衍森, 张文新, 2019; Keijsers et al., 2021)。目前, 关于 HPA 轴多基因与童年期虐待交互作用的潜在神经生理机制尚不清晰。一种可能的解释是 HPA 轴基

因与负性环境交互影响 HPA 轴基因的表现遗传修饰(Klengel et al., 2013; Ramo-Fernández et al., 2019)。有研究发现 *FKBP5* 基因 rs1360780 多态性中携带 T 等位基因的个体经历早期逆境后有更低的 *FKBP5* 基因甲基化水平(Ramo-Fernández et al., 2019), 且低水平的 *FKBP5* 基因甲基化与更多的压力相关基因表达、应激系统功能失调(Klengel et al., 2013)及更多的抑郁等心理病理问题有关(Großmann et al., 2024)。另一种可能的解释是 HPA 轴基因与环境交互影响边缘系统如杏仁核的结构与功能(Di Iorio et al., 2017; Pagliaccio et al., 2014), 而边缘系统结构与功能的异常可能是抑郁、自伤等情绪或行为问题的神经基础(Quevedo et al., 2016; Zhang et al., 2016)。未来需要更多的研究进一步考察 HPA 轴多基因与童年期虐待交互影响心理病理问题的潜在机制。

本研究首次基于“基因×环境-内表型-行为表型”的理论模型深入探究了童年期虐待影响青少年自伤行为的内在机制, 发现青少年自伤行为是童年期虐待、HPA 轴多基因及抑郁内表型共同作用的结果, 研究结果在另一个独立样本中得到了验证。此外, 与以往研究类似地(McKenna et al., 2021; Starr & Huang, 2019), 本研究表明 HPA 轴基因能以累加的方式与环境交互影响心理病理问题, 同时为多基因累加得分范式在检验基因与环境交互方面的优势提供了支持。研究结果对青少年自伤行为的风险识别提供了一定借鉴, 为制定具有针对性的预防与治疗方案提供了实证支持。本研究也存在一些局限性。首先, 在不同的发展时期, 青少年的情绪调节能力及自伤行为存在差异(Brown & Plener, 2017; Zimmermann & Iwanski, 2014), 且在个体发展的不同阶段, 基因与环境交互作用的模式也可能不同(曹衍森 等, 2023)。本研究的样本处于青少年早期, 研究结果是否能推广到其他年龄阶段, 还有待进一步验证。第二, 虽然多基因累加得分比单基因位点研究具有更高的遗传解释率, 但也不能涵盖影响自伤行为的所有遗传变异, 近期研究发现了 *FKBP5* rs3800373 多态性与环境交互影响自伤行为(白荣等, 2023), 未来研究仍有必要涵盖 rs3800373 多态性以验证结果, 且未来可以采用全基因组与环境交互研究(genome-wide by environment interaction study, GWEIS)范式探索遗传基因在自伤行为中的作用(Jia et al., 2023)。第三, 本研究采用回溯式问卷测量童年期虐待, 可能存在一定的记忆偏差, 且

采用了横断研究设计, 不能证明变量间的因果关系, 未来可以采用多数据来源进行童年期虐待的测量, 并进行纵向追踪设计, 研究童年期虐待对自伤行为的影响及其机制。第四, 验证样本研究样本量较小, 未来仍需要考虑在更大的样本中考察环境、遗传基因及内表型对自伤行为的影响模式。

5 结论

综上所述, 本研究发现: (1)经历童年期虐待与青少年自伤行为呈正相关; (2) HPA 轴多基因累加得分与童年期虐待的交互作用不直接影响青少年自伤行为, 而是通过抑郁间接影响青少年自伤行为, 具体而言, 和 HPA 轴多基因累加得分较低的青少年相比, HPA 轴多基因累加得分高的青少年在经历童年期虐待后有更高的抑郁水平, 从而增加了其自伤行为的风险。

参 考 文 献

- Adrian, M., Kiff, C., Glazner, C., Kohen, R., Tracy, J. H., Zhou, C., ... Vander Stoep, A. (2015). Examining gene-environment interactions in comorbid depressive and disruptive behavior disorders using a Bayesian approach. *Journal of Psychiatric Research*, 68, 125-133.
- Bai, R., Gao, Y. M., Li, J. W., & Liu, X. (2023). Combined effects of distal and proximal interpersonal stress and *FKBP5* gene on adolescent self-injury behavior: The developmental perspective. *Acta Psychologica Sinica*, 55(9), 1477-1488.
- [白荣, 高叶森, 李金文, 刘霞. (2023). 远近端人际压力与 *FKBP5* 基因对青少年自伤行为的联合影响: 基于发展的视角. *心理学报*, 55(9), 1477-1488.]
- Baiden, P., Stewart, S. L., & Fallon, B. (2017). The role of adverse childhood experiences as determinants of non-suicidal self-injury among children and adolescents referred to community and inpatient mental health settings. *Child Abuse & Neglect*, 69, 163-176.
- Belsky, J., & Pluess, M. (2009). Beyond diathesis stress: Differential susceptibility to environmental influences. *Psychological Bulletin*, 135(6), 885-908.
- Benjamini, Y., & Yekutieli, D. (2001). The control of the false discovery rate in multiple testing under dependency. *Annals of Statistics*, 29(4), 1165-1188.
- Bernstein, D. P., Stein, J. A., Newcomb, M. D., Walker, E., Pogge, D., Ahluvalia, T., ... Zule, W. (2003). Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse & Neglect*, 27(2), 169-190.
- Binder, E. B., Bradley, R. G., Liu, W., Epstein, M. P., Deveau, T. C., Mercer, K. B., ... Ressler, K. J. (2008). Association of *FKBP5* polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults. *Journal of the American Medical Association*, 299(11), 1291-1305.
- Brodsky, B. S. (2016). Early childhood environment and genetic interactions: The diathesis for suicidal behavior. *Current Psychiatry Reports*, 18(9), 86.
- Brown, R. C., & Plener, P. L. (2017). Non-suicidal self-injury in adolescence. *Current Psychiatry Reports*, 19(3), 20.
- Cao, C., & Rijlaarsdam, J. (2023). Childhood parenting and

- adolescent internalizing and externalizing symptoms: Moderation by multilocus hypothalamic-pituitary-adrenal axis-related genetic variation. *Development and Psychopathology*, 35(2), 524–536.
- Cao, Y. M., Fang, H. C., Zhu, X. Y., Ji, L. Q., & Zhang, W. X. (2023). Associations among brain-derived neurotrophic factor gene, peer relationships, and depression across early adolescence: Dynamic genetic effects. *Acta Psychologica Sinica*, 55(10), 1620–1636.
- [曹衍森, 方惠慈, 朱欣悦, 纪林芹, 张文新. (2023). BDNF 基因、同伴关系与青少年早期抑郁: 基于动态发展视角. *心理学报*, 55(10), 1620–1636.]
- Cao, Y. M., & Zhang, W. X. (2019). The influence of dopaminergic genetic variants and maternal parenting on adolescent depressive symptoms: A multilocus genetic study. *Acta Psychologica Sinica*, 51(10), 1102–1115.
- [曹衍森, 张文新. (2019). 多巴胺系统基因与母亲教养行为对青少年抑郁的影响: 一项多基因研究. *心理学报*, 51(10), 1102–1115.]
- Caspi, A., & Moffitt, T. E. (2006). Gene-environment interactions in psychiatry: Joining forces with neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(7), 583–590.
- Chen, Z. Y., Yang, X. D., & Li, X. Y. (2009). Psychometric features of CES-D in Chinese adolescents. *Chinese Journal of Clinical Psychology*, 17(4), 443–445+448.
- [陈祉妍, 杨小冬, 李新影. (2009). 流调中心抑郁量表在我国青少年中的试用. *中国临床心理学杂志*, 17(4), 443–445+448.]
- Choi, H. Y., Kim, G. E., Kong, K. A., Lee, Y. J., Lim, W. J., Park, S. H., ... Kim, S. I. (2018). Psychological and genetic risk factors associated with suicidal behavior in Korean patients with mood disorders. *Journal of Affective Disorders*, 235, 489–498.
- Coley, R. L., Sims, J., & Carrano, J. (2017). Environmental risks outweigh dopaminergic genetic risks for alcohol use and abuse from adolescence through early adulthood. *Drug and Alcohol Dependence*, 175, 106–118.
- Dackis, M. N., Rogosch, F. A., Oshri, A., & Cicchetti, D. (2012). The role of limbic system irritability in linking history of childhood maltreatment and psychiatric outcomes in low-income, high-risk women: Moderation by FK506 binding protein 5 haplotype. *Development and Psychopathology*, 24(4), 1237–1252.
- Di Iorio, C. R., Carey, C. E., Michalski, L. J., Corral-Frias, N. S., Conley, E. D., Hariri, A. R., & Bogdan, R. (2017). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis genetic variation and early stress moderates amygdala function. *Psychoneuroendocrinology*, 80, 170–178.
- Fan, Y., Liu, J., Zeng, Y., Conrad, R., & Tang, Y. (2021). Factors associated with non-suicidal self-injury in Chinese adolescents: A meta-analysis. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 747031.
- Fernández-de-Las-Peñas, C., Ambite-Quesada, S., Palacios-Ceña, M., Guillem-Mesado, A., Guerrero-Peral, Á., Pareja, J. A., & Arendt-Nielsen, L. (2019). Catechol-O-methyltransferase (COMT) rs4680 Val158Met polymorphism is associated with widespread pressure pain sensitivity and depression in women with chronic, but not episodic, tension-type headache. *The Clinical Journal of Pain*, 35(4), 345–352.
- Fox, K. R., Franklin, J. C., Ribeiro, J. D., Kleiman, E. M., Bentley, K. H., & Nock, M. K. (2015). Meta-analysis of risk factors for non-suicidal self-injury. *Clinical Psychology Review*, 42, 156–167.
- Garisch, J. A., & Wilson, M. S. (2015). Prevalence, correlates, and prospective predictors of non-suicidal self-injury among New Zealand adolescents: Cross-sectional and longitudinal survey data. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, 9, 28.
- Großmann, N. L., Weihs, A., Kühn, L., Sauer, S., Röh, S., Wiechmann, T., ... Grabe, H. J. (2024). Methylation patterns of the FKBP5 gene in association with childhood maltreatment and depressive disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(3), 1485.
- Gu, H., Ma, P., & Xia, T. (2020). Childhood emotional abuse and adolescent nonsuicidal self-injury: The mediating role of identity confusion and moderating role of rumination. *Child Abuse & Neglect*, 106, 104474.
- Heim, C., Bradley, B., Mletzko, T. C., Deveau, T. C., Musselman, D. L., Nemeroff, C. B., ... Binder, E. B. (2009). Effect of childhood trauma on adult depression and neuroendocrine function: Sex-specific moderation by CRH receptor 1 gene. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 3, 41.
- Hernández-Díaz, Y., González-Castro, T. B., Tovilla-Zárate, C. A., Juárez-Rojop, I. E., López-Narváez, M. L., Pérez-Hernández, N., ... Genis-Mendoza, A. D. (2021). Association between polymorphisms of FKBP5 gene and suicide attempt in a Mexican population: A case-control study. *Brain Research Bulletin*, 166, 37–43.
- Hu, C., Huang, J., Shang, Y., Huang, T., Jiang, W., & Yuan, Y. (2023). Child maltreatment exposure and adolescent nonsuicidal self-injury: The mediating roles of difficulty in emotion regulation and depressive symptoms. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, 17(1), 16.
- Hu, Z., Yuan, X., Zhang, Y., Lu, Z., Chen, J., & Hu, M. (2021). Reasoning, problem solving, attention/vigilance, and working memory are candidate phenotypes of non-suicidal self-injury in Chinese Han nationality. *Neuroscience Letters*, 753, 135878.
- Iob, E., Ajnakina, O., & Steptoe, A. (2023). The interactive association of adverse childhood experiences and polygenic susceptibility with depressive symptoms and chronic inflammation in older adults: A prospective cohort study. *Psychological Medicine*, 53(4), 1426–1436.
- Jia, Y., Cheng, S., Liu, L., Cheng, B., Liang, C., Ye, J., ... Zhang, F. (2023). Association between birth by caesarian section and anxiety, self-harm: A gene-environment interaction study using UK Biobank data. *BMC Psychiatry*, 23(1), 237.
- Keijser, R., Olofsdotter, S., Nilsson, K. W., & Aslund, C. (2021). Three-way interaction effects of early life stress, positive parenting and FKBP5 in the development of depressive symptoms in a general population. *Journal of Neural Transmission*, 128(9), 1409–1424.
- Keller, M. C. (2014). Gene × environment interaction studies have not properly controlled for potential confounders: The problem and the (simple) solution. *Biological Psychiatry*, 75(1), 18–24.
- Klengel, T., Mehta, D., Anacker, C., Rex-Haffner, M., Pruessner, J. C., Pariante, C. M., ... Binder, E. B. (2013). Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions. *Nature Neuroscience*, 16(1), 33–41.
- Koss, K. J., & Gunnar, M. R. (2018). Annual research review: Early adversity, the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis, and child psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 59(4), 327–346.
- Kuan, P. F., Yang, X., Kotov, R., Clouston, S., Bromet, E., & Luft, B. J. (2022). Metabolomics analysis of post-traumatic stress disorder symptoms in World Trade Center responders. *Translational Psychiatry*, 12(1), 174.
- Lamontagne, S. J., Ballard, E. D., & Zarate, C. A. (2022). Effects of stress on endophenotypes of suicide across

- species: A role for ketamine in risk mitigation. *Neurobiology of Stress*, 18, 100450.
- Leboyer, M., Leboyer, M., Bellivier, F., Jouvent, R., Nosten-Bertrand, M., Mallet, J., & Pauls, D. (1998). Psychiatric genetics: Search for phenotypes. *Trends in Neurosciences*, 21(3), 102–105.
- Lee, R. S., Mahon, P. B., Zandi, P. P., McCaul, M. E., Yang, X., Bali, U., & Wand, G. S. (2018). DNA methylation and sex-specific expression of FKBP5 as correlates of one-month bedtime cortisol levels in healthy individuals. *Psychoneuroendocrinology*, 97, 164–173.
- Liu, R. T., Scopelliti, K. M., Pittman, S. K., & Zamora, A. S. (2018). Childhood maltreatment and non-suicidal self-injury: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 5(1), 51–64.
- Liu, S., Qi, Q., Zeng, Z., & Hu, Y. (2024). Cumulative ecological risk and nonsuicidal self-injury in adolescents: The mediation of depression and the moderation of impulsiveness. *Child: Care, Health and Development*, 50(1), e13211.
- Mars, B., Heron, J., Crane, C., Hawton, K., Lewis, G., Macleod, J., ... Gunnell, D. (2014). Clinical and social outcomes of adolescent self harm: Population based birth cohort study. *BMJ*, 349, g5954.
- Martín-Blanco, A., Ferrer, M., Soler, J., Arranz, M. J., Vega, D., Calvo, N., ... Pascual, J. C. (2016). The role of hypothalamus–pituitary–adrenal genes and childhood trauma in borderline personality disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 266(4), 307–316.
- McKenna, B. G., Hammen, C., & Brennan, P. A. (2021). HPA-axis multilocus genetic profile score moderates the association between maternal prenatal perceived stress and offspring depression in early adulthood. *Development and Psychopathology*, 33(1), 122–134.
- Miller, A. B., Sheridan, M. A., Hanson, J. L., McLaughlin, K. A., Bates, J. E., Lansford, J. E., ... Dodge, K. A. (2018). Dimensions of deprivation and threat, psychopathology, and potential mediators: A multi-year longitudinal analysis. *Journal of Abnormal Psychology*, 127(2), 160–170.
- Monroe, S. M., & Simons, A. D. (1991). Diathesis-stress theories in the context of life stress research: Implications for the depressive disorders. *Psychological Bulletin*, 110(3), 406–425.
- Moran, P., Coffey, C., Romaniuk, H., Olsson, C., Borschmann, R., Carlin, J. B., & Patton, G. C. (2012). The natural history of self-harm from adolescence to young adulthood: A population-based cohort study. *Lancet*, 379(9812), 236–243.
- Nedic, G., Nikolac, M., Sviglin, K. N., Muck-Seler, D., Borovecki, F., & Pivac, N. (2011). Association study of a functional catechol-O-methyltransferase (COMT) Val108/158Met polymorphism and suicide attempts in patients with alcohol dependence. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14(3), 377–388.
- Nock, M. K. (2009). Why do people hurt themselves? New insights into the nature and functions of self-injury. *Current Directions in Psychological Science*, 18(2), 78–83.
- Normann, C., & Buttenschon, H. N. (2019). Gene-environment interactions between HPA-axis genes and stressful life events in depression: A systematic review. *Acta Neuropsychiatrica*, 31(4), 186–192.
- Normann, C., & Buttenschon, H. N. (2020). Gene-environment interactions between HPA-axis genes and childhood maltreatment in depression: A systematic review. *Acta Neuropsychiatrica*, 32(3), 111–121.
- Oswald, L. M., McCaul, M., Choi, L., Yang, X., & Wand, G. S. (2004). Catechol-O-methyltransferase polymorphism alters hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to naloxone: A preliminary report. *Biological Psychiatry*, 55(1), 102–105.
- Otte, C., Gold, S. M., Penninx, B. W., Pariante, C. M., Etkin, A., Fava, M., ... Schatzberg, A. F. (2016). Major depressive disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 2, 16065.
- Pagliaccio, D., Luby, J. L., Bogdan, R., Agrawal, A., Gaffrey, M. S., Belden, A. C., ... Barch, D. M. (2014). Stress-system genes and life stress predict cortisol levels and amygdala and hippocampal volumes in children. *Neuropsychopharmacology*, 39(5), 1245–1253.
- Paul, E., & Ortin, A. (2019). Psychopathological mechanisms of early neglect and abuse on suicidal ideation and self-harm in middle childhood. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 28(10), 1311–1319.
- Piechaczek, C. E., Greimel, E., Feldmann, L., Pehl, V., Allgaier, A., Frey, M., ... Schulte-Körne, G. (2019). Interactions between FKBP5 variation and environmental stressors in adolescent Major Depression. *Psychoneuroendocrinology*, 106, 28–37.
- Plieger, T., Lepper, J., Klein, A., & Reuter, M. (2023). Effects of the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and subjective birth experience on the risk of postpartum depression and maternal bonding. *Psychoneuroendocrinology*, 148, 105995.
- Polanczyk, G., Caspi, A., Williams, B., Price, T. S., Danese, A., Sugden, K., ... Moffitt, T. E. (2009). Protective effect of CRHR1 gene variants on the development of adult depression following childhood maltreatment: Replication and extension. *Archives of General Psychiatry*, 66(9), 978–985.
- Quevedo, K., Martin, J., Scott, H., Smyda, G., & Pfeifer, J. H. (2016). The neurobiology of self-knowledge in depressed and self-injurious youth. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 254, 145–155.
- Radloff, L. S. (1977). The CES-D Scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement*, 1(3), 385–401.
- Ramo-Fernández, L., Boeck, C., Koenig, A. M., Schury, K., Binder, E. B., Gundel, H., ... Kolassa, I. (2019). The effects of childhood maltreatment on epigenetic regulation of stress-response associated genes: An intergenerational approach. *Scientific Reports*, 9(1), 983.
- Reichl, C., Heyer, A., Brunner, R., Parzer, P., Völker, J. M., Resch, F., & Kaess, M. (2016). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, childhood adversity and adolescent nonsuicidal self-injury. *Psychoneuroendocrinology*, 74, 203–211.
- Ressler, K. J., Bradley, B., Mercer, K. B., Deveau, T. C., Smith, A. K., Gillespie, C. F., ... Binder, E. B. (2010). Polymorphisms in CRHR1 and the serotonin transporter loci: Gene × gene × environment interactions on depressive symptoms. *American Journal of Medical Genetics Part B-Neuropsychiatric Genetics*, 153B(3), 812–824.
- Reuter, M., Markett, S., Melchers, M., & Montag, C. (2012). Interaction of the cholinergic system and the hypothalamic–pituitary–adrenal axis as a risk factor for depression: Evidence from a genetic association study. *NeuroReport*, 23(12), 717–720.
- Rovaris, D. L., Aroche, A. P., da Silva, B. S., Kappel, D. B., Pezzi, J. C., Levandowski, M. L., ... Bau, C. H. D. (2016). Glucocorticoid receptor gene modulates severity of depression in women with crack cocaine addiction. *European Neuropsychopharmacology*, 26(9), 1438–1447.
- Roy, A., Hodgkinson, C. A., DeLuca, V., Goldman, D., & Enoch, M. (2012). Two HPA axis genes, CRHBP and FKBP5, interact with childhood trauma to increase the risk for suicidal behavior. *Journal of Psychiatric Research*, 46(1), 72–79.

- Starr, L. R., & Huang, M. (2019). HPA-axis multilocus genetic variation moderates associations between environmental stress and depressive symptoms among adolescents. *Development and Psychopathology*, 31(04), 1339–1352.
- Stramecki, F., Frydecka, D., & Misiak, B. (2020). The role of the interaction between the FKBP5 gene and stressful life events in the pathophysiology of schizophrenia: A narrative review. *Archives of Psychiatry and Psychotherapy*, 22(3), 7–16.
- Stramecki, F., Misiak, B., Gawęda, Ł., Prochwicz, K., Kłosowska, J., Samochowiec, J., ... Frydecka, D. (2022). The moderating role of the FKBP5 gene polymorphisms in the relationship between attachment style, perceived stress and psychotic-like experiences in non-clinical young adults. *Journal of Clinical Medicine*, 11(6), 1614.
- Swannell, S. V., Martin, G. E., Page, A., Hasking, P., & St John, N. J. (2014). Prevalence of nonsuicidal self-injury in nonclinical samples: Systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Suicide and Life-Threatening Behavior*, 44(3), 273–303.
- Tyrka, A. R., Ridout, K. K., & Parade, S. H. (2016). Childhood adversity and epigenetic regulation of glucocorticoid signaling genes: Associations in children and adults. *Development and Psychopathology*, 28(4), 1319–1331.
- Umesh, S., Nizamie, S. H., Goyal, N., Tikka, S., & Bose, S. (2018). Social anhedonia and gamma band abnormalities as a composite/multivariate endophenotype for schizophrenia: A dense array EEG study. *Early Intervention in Psychiatry*, 12(3), 362–371.
- Valencia-Agudo, F., Burcher, G. C., Ezpeleta, L., & Kramer, T. (2018). Nonsuicidal self-injury in community adolescents: A systematic review of prospective predictors, mediators and moderators. *Journal of Adolescence*, 65, 25–38.
- Wan, Y., Chen, J., Sun, Y., & Tao, F. (2015). Impact of childhood abuse on the risk of non-suicidal self-injury in mainland Chinese adolescents. *PLOS ONE*, 10(6), e0131239.
- Wang, B. Y., Zhang, M. Q., Zhang, J. T., Hu, J., You, J. N., & Liang, Y. J. (2015). Latent transition analysis of the self-injury in adolescents: A longitudinal study. *Journal of Psychological Science*, 38(6), 1368–1376.
- [王碧瑶, 张敏强, 张洁婷, 胡俊, 攸佳宁, 梁耀坚. (2015). 青少年自我伤害行为的潜在转变分析: 一项纵向研究. *心理科学*, 38(6), 1368–1376.]
- Wang, X., Ding, F., Cheng, C., He, J., Wang, X., & Yao, S. (2022). Psychometric properties and measurement invariance of the Childhood Trauma Questionnaire (Short Form) across genders, time points and presence of major depressive disorder among Chinese adolescents. *Frontiers in Psychology*, 13, 816051.
- Watson, R., Harvey, K., McCabe, C., & Reynolds, S. (2020). Understanding anhedonia: A qualitative study exploring loss of interest and pleasure in adolescent depression. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 29(4), 489–499.
- Widaman, K. F., Helm, J. L., Castro-Schilo, L., Pluess, M., Stallings, M. C., & Belsky, J. (2012). Distinguishing ordinal and disordinal interactions. *Psychological Methods*, 17(4), 615–622.
- Wilkinson, P., Kelvin, R., Roberts, C., Dubicka, B., & Goodyer, I. (2011). Clinical and psychosocial predictors of suicide attempts and nonsuicidal self-injury in the Adolescent Depression Antidepressants and Psychotherapy Trial (ADAPT). *The American Journal of Psychiatry*, 168(5), 495–501.
- Wu, N., Hou, Y., Chen, P., & You, J. (2019). Peer acceptance and nonsuicidal self-injury among Chinese adolescents: A longitudinal moderated mediation model. *Journal of Youth and Adolescence*, 48(9), 1806–1817.
- Xu, C., Chen, J., Cui, Z., Wen, R., Han, H., Jin, L., ... Peng, Z. (2020). Abnormal anhedonia as a potential endophenotype in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 16, 3001–3010.
- Yates, T. M. (2004). The developmental psychopathology of self-injurious behavior: Compensatory regulation in posttraumatic adaptation. *Clinical Psychology Review*, 24(1), 35–74.
- You, J., Leung, F., Lai, C. M., & Fu, K. (2012). The associations between non-suicidal self-injury and borderline personality disorder features among Chinese adolescents. *Journal of Personality Disorders*, 26(2), 226–237.
- Yu, L. X., Ling, X., & Jiang, G. R. (2013). Impulsivity in non-suicidal self-injurious adolescents in China. *Acta Psychologica Sinica*, 45(3), 320–335.
- [于丽霞, 凌霄, 江光荣. (2013). 自伤青少年的冲动性. *心理学报*, 45(3), 320–335.]
- Zanarini, M. C., Gunderson, J. G., Frankenburg, F. R., & Chauncey, D. L. (1989). The Revised Diagnostic Interview for Borderlines: Discriminating BPD from other Axis II disorders. *Journal of Personality Disorders*, 3(1), 10–18.
- Zeng, Z. H., Liu, S. J., Yang, Q., Wang, H. C., Liu, C. Z., Zhao, Q., ... Hu, Y. Q. (2024). The impact of parent-child relationship on adolescent social adjustment following childhood trauma: Moderation by HPA axis multilocus profile score. *Acta Psychologica Sinica*, 56(8), 1091–1109.
- [曾子豪, 刘双金, 杨琴, 王宏才, 刘承珍, 赵纤, ... 胡义秋. (2024). 童年期创伤后亲子关系对青少年社会适应的影响: HPA 轴系统多基因的调节. *心理学报*, 56(8), 1091–1109.]
- Zhang, H., Li, L., Wu, M., Chen, Z., Hu, X., Chen, Y., ... Gong, Q. (2016). Brain gray matter alterations in first episodes of depression: A meta-analysis of whole-brain studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 60, 43–50.
- Zhang, W. X., Li, X., Chen, G. H., & Cao, Y. M. (2021). The relationship between positive parenting and adolescent prosocial behaviour: The mediating role of empathy and the moderating role of the oxytocin receptor gene. *Acta Psychologica Sinica*, 53(9), 976–991.
- [张文新, 李曦, 陈光辉, 曹衍森. (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.]
- Zhang, Y., Hu, Z., Hu, M., Lu, Z., Yu, H., & Yuan, X. (2022). Effects of childhood trauma on nonsuicidal self-injury in adolescent patients with bipolar II depression. *Brain and Behavior*, 12(11), e2771.
- Zhou, J., & Gong, X. (2023). Longitudinal relation between maladaptive parenting and nonsuicidal self-injury among Chinese early adolescents: The roles of internalizing symptoms and FKBP5 gene variation. *Journal of Affective Disorders*, 331, 33–42.
- Zimmermann, P., & Iwanski, A. (2014). Emotion regulation from early adolescence to emerging adulthood and middle adulthood: Age differences, gender differences, and emotion-specific developmental variations. *International Journal of Behavioral Development*, 38(2), 182–194.

Childhood abuse and adolescent non-suicidal self-injury: The effects of hypothalamic–pituitary–adrenal axis multilocus genetic variation and depression

WU Yue, LÜ Wei

(School of Psychology, Shaanxi Normal University; Shaanxi Key Research Center for Children Mental and Behavioral Health; Shaanxi Key Laboratory of Behavior and Cognitive Neuroscience, Xi'an 710062, China)

Abstract

Exposure to childhood abuse increases the risk of non-suicidal self-injury among adolescents. However, the underlying mechanism remains unclear. Based on the theoretical perspective of gene $\times$ environment–endophenotype–behavioral phenotype, hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis genetic variation as an indicator of individual diathesis or susceptibility has been shown to interact with childhood trauma to affect adolescent non-suicidal self-injury. Additionally, depression as a potential endophenotype for non-suicidal self-injury can be considered a pathway through which childhood abuse and HPA axis genetic variation interactively affect adolescent non-suicidal self-injury. Accordingly, the present study sought to investigate the moderating role of multilocus genetic profile score (MGPS) of the HPA axis and the mediating role of depression in the association between childhood abuse and adolescent non-suicidal self-injury.

The present study included two independent samples (the main sample included 407 adolescents, $M_{\text{age}} = 12.77$, $SD = 0.74$; another retest sample included 109 adolescents, $M_{\text{age}} = 12.54$, $SD = 0.60$). Scales including the Childhood Trauma Questionnaire-Short Form, Center for Epidemiological Studies-Depression Scale, and Non-suicidal Self-injury Scale derived from the Revised Diagnostic Interview for Borderlines were administered to adolescents. Their saliva samples were collected for DNA genotyping to obtain the polymorphisms of *CRHR1* rs110402, *FKBP5* rs1360780, rs4713902, *NR3C1* rs41423247, and *COMT* rs4680. The HPA axis MGPS was calculated according to the number of at-risk or susceptible genotypes carried, with higher levels representing higher genetic risk or susceptibility.

Results showed that childhood abuse was positively associated with adolescent non-suicidal self-injury. In addition, although childhood abuse and HPA axis MGPS had no direct interactive effect on adolescent non-suicidal self-injury, they indirectly interactively affect adolescent non-suicidal self-injury via depression. Specifically, compared with adolescents with low HPA axis MGPS, those with high HPA axis MGPS showed a stronger positive association between childhood abuse and depression, which increased the risks of non-suicidal self-injury. Similar results were obtained in the retest sample, with a positive relation between childhood abuse and depression only observed among adolescents with high HPA axis MGPS who have increased risks of non-suicidal self-injury. The re-parameterized regression model tests in both samples suggested that the pattern of interaction between childhood abuse and HPA axis MGPS supported the diathesis-stress model.

Findings of the present study supported the theoretical perspective of gene $\times$ environment–endophenotype–behavioral phenotype, by suggesting that childhood abuse interacts with the HPA axis genetic variants to affect non-suicidal self-injury via depression among adolescents. These findings shed light on the underlying mechanism linking childhood abuse with adolescent non-suicidal self-injury.

Keywords childhood abuse, non-suicidal self-injury, depression, hypothalamic–pituitary–adrenal axis, multilocus genetic profile score