

《心理学报》审稿意见与作者回应

题目：童年期逆境与青少年应激心血管功能失调的关系：自主神经系统相关多基因的调节作用

作者：黄烨飞 吕薇

第一轮

审稿人 1 意见：

本研究采用双样本设计探讨童年期逆境与青少年应激心血管反应性的关系，并考察自主神经系统相关多基因的调节作用，具有一定的理论价值和方法学创新。研究设计相对合理，统计分析恰当，结果对理解青少年应激生理功能的个体差异机制有一定启示。然而，研究在理论论证的逻辑性、方法描述的完整性方面仍有改进空间。特别需要加强问题提出的逻辑衔接、以及深化机制的理论阐释。此外，对样本间部分不一致结果的分析 and 实践意义的准确表述也需要进一步改进。具体修改意见如下：

意见 1：该研究的理论价值或者科学意义是什么，需要着力补充和阐述。

回应：感谢审稿专家的意见与建议。我们在问题提出部分对本研究的理论价值进行了进一步补充(见修改稿 p4-5)。首先，本研究基于非稳态负荷理论探究了童年期逆境与应激心血管反应性的关系，旨在揭示早期慢性压力影响青少年身心健康结果的潜在生理机制。此外，以往研究发现童年期逆境与青少年应激心血管反应模式的关联尚未得出一致性结论，可能存在重要的个体差异。本研究基于素质-压力模型和差别易感模型，探究了自主神经系统相关多基因累加得分在童年期逆境与青少年应激心血管功能的关系中的调节作用，旨在揭示自主神经系统相关基因多态性能否视为早期逆境影响青少年应激心血管功能个体差异的生物标志物。总的来说，本研究有助于揭示童年期逆境增加疾病风险的应激生理机制，同时从弹性视角识别暴露在相同负性环境下表现出差异化应激生理反应的生物标志物，为经历童年期逆境青少年的应激生理功能失调的早期识别，开展有针对性的干预，降低疾病风险提供参考。

意见 2：问题提出 1.1 节后半部分对研究不一致性的描述虽然较为详细，但在分析和解释方面存在明显不足。作者从“然而，目前有关童年期逆境与应激心血管反应性关系的研究结果并不一致”开始，依次介绍了 Brindle et al. (2022)元分析的负相关发现、Zhang & Lü (2022)和 Wendel et al. (2023)的支持性证据，以及 Heim et al. (2000)和 Koopman et al. (2004)的相反结果，但仅仅是罗列了这些矛盾的研究发现，缺乏对造成不一致性的深层原因分析，也不能为后续引入调节变量提供有效支撑。

回应：感谢审稿专家的意见与建议。我们对童年期逆境与应激心血管反应性关系的不一致的研究结果进行了总结，并进一步引出纳入调节变量的重要性。具体如下：这些不一致的研究结果提示童年期逆境与应激心血管反应模式的关系可能存在重要的个体差异。基因多态性作为重要的个体差异指标，可能在童年期逆境与应激心血管反应模式的关系中具有调节作用(见修改稿 p5)。

意见 3：问题提出 1.2 节对各个自主神经系统相关基因功能的描述极不平衡，影响了内容的系统性和完整性。作者在第二句中一次性列举了五个重要基因(NR3C1、COMT、BDNF、5-HT2A、SLC5A7)，但随后只详细说明了 SLC5A7 基因的功能机制，其他四个基因完全没有具体的功能描述。方法部分也没有很好地解释选择表 1 中各 SNP 位点的依据。

回应：感谢审稿专家的意见与建议。在引言部分，我们概述了这五个重要基因如何参与调控应激自主神经系统功能以及相关的实证研究。具体如下：自主神经系统相关基因如糖皮质激素受体基因(核受体亚家族 3 组 C 成员 1, Nuclear Receptor Subfamily 3 Group C Member 1, NR3C1)、儿茶酚胺氧位甲基转移酶基因(Catechol-O-Methyltransferase, COMT)、脑源性神经营养因子基因(Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF)、5-羟色胺受体基因(5-Hydroxytryptamine Receptor 2A, 5-HT2A)、高亲和力胆碱转运体基因(溶质载体家族 5 成员 7, Solute Carrier Family 5 Member 7, SLC5A7)可以通过改变受体或酶的功能、影响神经递质(如去甲肾上腺素、血清素、乙酰胆碱)的可用性、调节神经元可塑性等方式参与调控自主神经系统功能，进而对个体的应激心血管功能产生影响(Chang et al., 2014; Jones et al., 2018; Kermorgant et al., 2018; Mueller et al., 2012; Tyrka et al., 2016)(见修改稿 p5)。此外，在方法部分，我们进一步补充了这五个基因分别如何调控自主神经系统功能并详细介绍了本研究的五个 SNP 位点与自主神经系统功能密切相关的实证研究(见表 1)。

意见 4：方法 2.1 和 3.1 部分，关于被试招募的信息缺失：虽然作者提及被试来自“陕西省某中学”和“陕西省另一中学”，但缺乏具体的招募渠道和程序说明，如是否通过随机抽样、便利抽样还是志愿参与的方式招募。研究工具部分，关于 Cronbach 系数的介绍，例如“Cronbach's α 系数为 0.83”中不应该加“s”。

回应：感谢审稿专家的意见与建议。本研究的两个样本均采用方便取样招募被试。对应信息已在方法部分补充(见修改稿 p7, p15)。此外，在修改稿中“Cronbach's α 系数为”已经修改为“Cronbach α 系数为”(见修改稿 p8, p16)。

意见 5：在讨论中需要将样本间结果存在部分不一致的部分予以说明。样本 1 中三个心血管指标均发现显著的基因-环境交互作用，但样本 2 中舒张压反应性的交互作用不显著($\beta = -0.07$, $p = 0.151$)。虽然心率和收缩压反应性在两个样本中结果一致，但舒张压结果的差异值得关注。作者在讨论中主要强调了一致性结果，但对差异的分析相对不足。

回应：感谢审稿专家的意见与建议。我们补充了在两个样本中舒张压结果不一致的相关讨论。具体如下：此外，本研究还发现在两个样本中，童年期逆境和自主神经系统相关多基因累加得分对舒张压反应性的交互作用不同。这可能是因为样本 1 采用的即兴演讲任务比样本 2 采用的心算任务能诱发更大且更稳定的心血管反应(Woody et al., 2018)。同时，与心率和收缩压相比，舒张压更受测量时序、生理机制(如外周血管阻力)与测量噪声的影响(Muntner et al., 2019)。因此，样本 2 所用的心算任务可能仅诱发相对较弱的舒张压反应，导致检验效应量不足，未能在舒张压反应性上发现基因与环境的交互效应(见修改稿 p23-24)。

参考文献：

- Muntner, P., Shimbo, D., Carey, R. M., Charleston, J., Gaillard, T., Misra, S., Myers, M. G., Ogedegbe, O., & Schwartz, J. E. (2019). Measurement of blood pressure in humans: A scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*, 73(5), e35–e66.
- Woody, A., Hooker, E. D., Zoccola, P. M., & Dickerson, S. S. (2018). Social-evaluative threat, cognitive load, and the cortisol and cardiovascular stress response. *Psychoneuroendocrinology*, 97, 149–155.

意见 6：讨论部分提到研究结果符合“差别易感性模型”。实际上该研究仅选择了童年期逆境这一消极环境指标，消极环境的缺失不代表积极环境的存在，所以这部分的讨论需要进一步斟酌和修改。

回应：感谢审稿专家的意见与建议。我们完全认同审稿人“消极环境的缺失不代表积极环境的存在”这一观点。童年期逆境作为个体成长早期的消极环境，高童年期逆境分数代表了消极环境，但是低童年期逆境分数不等同于积极环境。在这轮修改中，我们参照以往基因与消极环境交互作用符合差别易感性模型的研究，更加谨慎修改本研究结果的解释与表述。具体如下：这与以往实证研究结果一致(Allegrini et al., 2019; Sumner et al., 2015)，表明基因与环境对应激自主神经系统功能的

交互影响符合“差别易感”模式。因此，自主神经系统相关基因多态性可作为环境易感性的生物标志物，相较于未携带自主神经系统相关风险等位基因或多基因累加得分低的青少年，携带自主神经系统相关风险等位基因或多基因累加得分高的青少年表现出对环境更高的易感性(Allegrini et al., 2019; Belsky & Pluess, 2009; Sumner et al., 2015)。这些青少年在低童年期逆境中表现出相对较大的应激心血管反应性。这表明个体可以快速、充分调用机体生理资源以应对挑战(McEwen & Wingfield, 2003; Phillips, 2015)。同时，较大的应激生理反应性通常与较少的肥胖、精神病理症状以及较好的情绪调节能力相关联(Juster et al., 2010; O’Riordan et al., 2023)。相比之下，这些青少年在高童年期逆境中表现出较小(钝化)的应激心血管反应性。而这一钝化的反应模式反映了个体不能灵活动员足够的生理资源以应对挑战(McEwen & Wingfield, 2003; Phillips, 2015)，也通常被认为与一系列身心健康问题如肥胖、精神病理症状等相联系(Juster et al., 2010; O’Riordan et al., 2023)(见修改稿 p23)。

.....

审稿人 2 意见：

本研究的研究问题对在素质-压力模型框架下解释压力的心血管反应具有理论贡献。建议作者重点修改讨论部分对结果的解释，深化理论层面的讨论，并突出本研究的创新性、理论与实践意义。其他意见详见审改稿的 10 处红色批注。

回应：感谢审稿专家的意见与建议。本轮修改，我们在讨论部分进一步加强了对结果创新及理论贡献、实践意义等的解释(见修改稿 p24)。

意见 1：高亮的两句话“结果发现早期逆境与多基因累加得分交互影响心率变异性而非心率反应性。具体来说，相比于多基因累加分数低的青少年，多基因累加分数高的青少年在经历较少的早期逆境后表现出较大的心率变异性反应性，经历较多的早期逆境后表现出较小的心率变异性反应性”前后似乎有点矛盾，请说明影响的是心率变异性还是心率反应性，“心率变异性反应性”是另外一个概念？最好有所解释其与本研究变量的关系。

回应：感谢审稿专家的意见与建议。心率(Heart Rate)指单位时间内心跳次数，受交感神经与副交感神经的共同调节；心率变异性(Heart Rate Variability)指连续心搏间期随时间的波动程度，是反映自主神经对心脏即时调节能力的综合性指标。高频心率变异性(High-Frequency Heart Rate Variability)是频域心率变异性的一个成分，主要反映副交感神经对窦房结的瞬时调节。引用的实证研究检验了基因和环境对应激任务下心率与高频心率变异性这两个指标反应性的影响。在之前版本中这里表述不够清晰，本轮修改中，我们进一步澄清了这部分内容，具体如下：结果发现早期逆境与多基因累加得分只交互影响反映副交感神经活动的高频心率变异性(High Frequency Heart Rate Variability, HF-HRV)反应性，而非心率反应性。具体来说，相比于多基因累加分数低的青少年，多基因累加分数高的青少年在低早期逆境中表现出较大的高频心率变异性反应性，而在高早期逆境中表现出较小的高频心率变异性反应性(见修改稿 p6)。

意见 2：显著性水平本身受样本量的影响，基于达到显著性水平来推断效应量的值有无方法文献依据？建议基于元分析确定基因-环境交互的常见的效应量，或者具有临床意义的效应量。

回应：感谢审稿专家的意见与建议。原表述存在歧义，本研究并非基于显著性水平确定效应量，而是根据以往基因相关实证研究和综述中普遍的效应量大小作为依据。根据已有实证研究和综述，发现多基因累加得分与环境交互效应的效应量通常为 0.02~0.08 (Allegrini et al., 2019; Domingue et al., 2020; McKenna et al., 2021)。因此本研究在功效分析中采用 $f^2 = 0.02 \sim 0.08$ 作为合理的效应量区间。在修改稿中，此处表述修改为“参照以往多基因研究和综述(Allegrini et al., 2019; Domingue et al., 2020; McKenna et al., 2021)，多基因累加得分与环境交互作用效应量通常为 0.02~0.08”(见修改稿 p7)。

参考文献:

- Allegrini, A. G., Evans, B. E., de Rooij, S., Greaves-Lord, K., & Huizink, A. C. (2019). Gene $\times$ Environment contributions to autonomic stress reactivity in youth. *Development and Psychopathology*, 31(1), 293-307.
- Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences (2nd ed.)*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Domingue, B. W., Trejo, S., Armstrong-Carter, E., & Tucker-Drob, E. M. (2020). Interactions between Polygenic Scores and Environments: Methodological and Conceptual Challenges. *Sociological Science*, 7, 465-486.
- 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.

意见 3: 童年逆境的总均分为 40.76/25=1.63, 猜测该变量偏态明显, 总体样本的逆境发生率不高, 是否检验该偏态或回归模型残差不正态的问题并进行分析方法的调整? 另外, 建议对五种童年逆境的分数进行描述统计(均值、发生率), 以了解其对心血管反应的影响来源。

回应: 感谢审稿专家的意见与建议。我们对童年期逆境这一变量进行正态分布检验, 发现在样本 1 和样本 2 中童年期逆境的得分均呈显著右偏(skewness = 0.937, Shapiro-Wilk W = 0.909, $p < 0.001$; skewness = 0.923, Shapiro-Wilk W = 0.920, $p < 0.001$)。以往大量实证研究也发现童年期逆境这一变量在中国非临床青少年样本中呈现显著右偏(e.g., Peng et al., 2023; Wang et al., 2022), 且总均分通常在 1.5~2 (Chen & Cao, 2023; Peng et al., 2023; Wang et al., 2022; Zheng et al., 2025)。参照以往方法学文献(Hayes & Cai, 2007; Neal & Simons, 2007; Pek et al., 2018)以及相关实证研究(Chung & Chen, 2017; Keijsers et al., 2021), 可以通过对交互效应进行 bootstrap 自助重抽样估计 95%置信区间和 HC3 抗异方差稳健标准误估计这两个方法检验偏态对研究结果的影响。其中, 交互效应的 95%置信区间在初始手稿结果部分中提供(见修改稿 p11-12, p18)。我们进一步使用 HC3 抗异方差稳健标准误进行敏感性分析。结果发现, 在样本 1 中, 童年期逆境与自主神经系统相关多基因累加得分的交互项依然显著预测心率反应性($\beta = -0.08$, HC3 SE = 0.03, $p = 0.019$)、收缩压反应性($\beta = -0.07$, HC3 SE = 0.02, $p = 0.003$)和舒张压反应性($\beta = -0.03$, HC3 SE = 0.01, $p = 0.019$)。在样本 2 中, 童年期逆境与自主神经系统相关多基因累加得分的交互项显著预测心率反应性($\beta = -0.05$, HC3 SE = 0.02, $p = 0.004$)和收缩压反应性($\beta = -0.07$, HC3 SE = 0.02, $p = 0.005$), 不显著预测舒张压反应性($\beta = -0.02$, HC3 SE = 0.01, $p = 0.167$)。这些结果与之前一致, 表明尽管童年期逆境得分存在偏态, 本研究的主要结论不受变量偏态分布的影响(见修改稿 p15, p22)。此外, 我们在方法部分补充了本研究样本中五种童年逆境的发生率的相关信息(见修改稿 p7, p16)。在表 3 和表 6 中补充了五种童年逆境的子维度的描述统计及其与心血管反应性的相关系数等信息(见表 3 和表 6)。

参考文献:

- Chen, M., & Cao, C. (2024). The mediation effect of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) methylation between childhood maltreatment and depressive symptoms in Chinese adolescents: A 2-year longitudinal study. *Child Development*, 95(1), 144-159.
- Chung, M. C., & Chen, Z. S. (2017). Child Abuse and Psychiatric Co-morbidity Among Chinese Adolescents: Emotional Processing as Mediator and PTSD from Past Trauma as Moderator. *Child Psychiatry and Human Development*, 48(4), 610-618.
- Hayes, A. F., & Cai, L. (2007). Using heteroskedasticity-consistent standard error estimators in OLS regression: an introduction and software implementation. *Behavior Research Methods*, 39(4), 709-722.
- Keijsers, R., Olofsdotter, S., Nilsson, K. W., & Åslund, 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.

- Neal, D. J., & Simons, J. S. (2007). Inference in regression models of heavily skewed alcohol use data: a comparison of ordinary least squares, generalized linear models, and bootstrap resampling. *Psychology of Addictive Behaviors*, 21(4), 441-452.
- Pek, J., Wong, O., & Wong, A. C. M. (2018). How to Address Non-normality: A Taxonomy of Approaches, Reviewed, and Illustrated. *Frontiers in Psychology*, 9, 2104.
- Peng, C., Cheng, J., Rong, F., Wang, Y., & Yu, Y. (2023). Psychometric properties and normative data of the childhood trauma questionnaire-short form in Chinese adolescents. *Frontiers in psychology*, 14, 1130683.
- 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.
- Zheng, K., Chen, Z., Chen, B., Tao, Z., & Yu, L. (2025). The relationship between mental health, adolescent life events, and childhood trauma in middle school students: A network analysis model. *Acta Psychologica*, 260, 105540. Advance online publication.

意见 4: 在“在消极环境(高童年期逆境)下, 自主神经系统相关多基因累加得分高的个体比得分低的个体表现出较小(钝化)的应激心血管反应; 在积极环境(低童年期逆境)下, 自主神经系统相关多基因累加得分高的个体比得分低的个体表现出相对较大的应激心血管反应。”这句话中, 该逆境的高低是根据 ± 1 个标准差? 请说明, 且如意见 3 所述, 很可能这两个人群都为低逆境, 需要这样的分组在临床应用中的贡献或意义。若可以的话, 更建议根据文献对 ACE 的划分线来进行分组。

回应: 感谢审稿专家的意见与建议。在简单斜率分析中, 我们比较的是在多基因得分的不同水平下(正负 1 个标准差), 童年期逆境作为连续变量与心血管反应性的关系(斜率)差异, 并没有把童年期逆境进行分组。以往绝大多数研究也通常将童年期逆境(CTQ-SF 总分)视为连续变量进行数据分析(e.g. Fan et al., 2024; Peckins et al., 2024; Zeng et al., 2024)。将童年期逆境作为连续变量能保留量表的全部信息、允许检验剂量-反应关系, 因此可以提高统计功效并减少分类带来的误差(Altman & Royston, 2006; MacCallum et al., 2002)。相比之下, 临床阈值分组具有更强的临床可读性(便于报告发生率与划定高危人群), 但在一定程度上会降低统计功效(Altman & Royston, 2006; MacCallum et al., 2002)。因此, 本研究参照以往大多数非临床样本研究, 将童年期逆境(CTQ-SF 总分)视为连续变量进行数据分析。此外, 为避免表述产生歧义, 我们对图二和图三进行了修改, 以清晰显示自变量童年期逆境为连续变量 (见图 2, 3)。

参考文献:

- Altman, D. G., & Royston, P. (2006). The cost of dichotomising continuous variables. *BMJ*, 332(7549), 1080.
- Fan, N., Fan, H., Luo, R., Wang, Y., Yan, Y., Yang, X., Wang, M., Dou, Y., Ni, R., Wei, J., Yang, W., & Ma, X. (2024). The impact of childhood trauma on emotional distress and the moderating role of sense of coherence among college students in China. *Scientific Reports*, 14(1), 9797.
- MacCallum, R. C., Zhang, S., Preacher, K. J., & Rucker, D. D. (2002). On the practice of dichotomization of quantitative variables. *Psychological Methods*, 7(1), 19-40.
- Peckins, M. K., Negri, S., Gordis, E. B., Zhen, A., & Susman, E. J. (2024). Maltreatment type differences in cortisol stress response trajectories across adolescence. *Child Development*, 95(4), 1092-1108.
- Zeng, Z., Liu, S., Yang, Q., Wang, H., Liu, C., Zhao, Q., ... & Hu, Y. (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.
- [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 (08), 1091-1118.]

意见 5：样本 2？

回应：感谢审稿专家指出这一笔误，“3.5 样本 1 研究结果”已经改完为“3.5 样本 2 研究结果”(见修改稿 p17)。

意见 6：建议修改“多基因累加得分高的青少年经历较多童年期逆境后表现出较小(钝化)的应激心血管反应，经历较少童年期逆境后表现出较大的应激心血管反应”这句话的措辞，本研究反映 ACE 与心血管的相关关系而非因果关系。

回应：感谢审稿专家的意见与建议。本轮修改我们对结果因果关系的表述进行了修改，使之更为严谨。参照以往基因-环境交互作用的研究(白荣 等, 2023; 曹衍淼, 张文新, 2019; 曾子豪 等, 2024)，我们将结果表述修改如下：具体而言，自主神经系统相关多基因累加得分高的青少年在高童年期逆境中表现出较小(钝化)的应激心血管反应，而在低童年期逆境中表现出较大的应激心血管反应。自主神经系统相关多基因累加得分低的青少年，其童年期逆境分数与应激心血管反应大小无关。(见修改稿 p23)。同时，我们也检查并修改了全文类似因果关系的表述。

参考文献：

- Bai, R., Gao, Y., Li, J., & 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.
- [白荣, 高叶淼, 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 (09), 1477-1488.]
- 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.
- [曹衍淼, 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.]
- Zeng, Z., Liu, S., Yang, Q., Wang, H., Liu, C., Zhao, Q., ... & Hu, Y. (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.
- [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 (08), 1091-1118.]

意见 7：“携带自主神经系统相关风险等位基因或多基因累加得分较高的青少年会表现出相对较大的应激心血管反应性”这句话想表达的是基因累加分数高与低的对比，还是高分时积极和消极环境的对比？请澄清，若是前者，似乎更多在反映在低风险环境中该基因的效应，与下一句话的解释(应对挑战)似乎不够紧密；若是后者，差异似乎不明显，有无统计检验？

可能读者看到“在消极环境(高童年期逆境)中，携带自主神经系统相关风险等位基因或多基因累加得分较高的青少年表现出较小(钝化)的应激心血管反应性。而这一钝化的反应模式反映了个体不能灵活动员足够的生理资源以应对挑战(McEwen & Wingfield, 2003; Phillips, 2015)，也通常被认为与一系列身心健康问题如肥胖、抑郁等相联系(Juster et al., 2010; O’Riordan et al., 2023)”这句话时才理解对应其简单效应检验，正如最后两句所提及，低逆境的效应并无法反映在积极环境中的基因效应，建议换另外的角度解释，或者结合低、高逆境两种条件一起解释。更为建议对比高低基因得分个体的环境敏感性。

回应：感谢审稿专家的意见与建议。根据审稿专家的意见，我们重新组织了“差别易感模式”的相关讨论内容。我们主要对比了携带自主神经系统相关风险等位基因或多基因累加得分高的青少年和未携带自主神经系统相关风险等位基因或多基因累加得分低的青少年的差异。具体如下：这与以往实证研究结果一致(Allegrini et al., 2019; Sumner et al., 2015)，表明基因与环境对应激自主神经系统功能的交互影响符合“差别易感”模式。因此，自主神经系统相关基因多态性可作为环境易感性的

生物标志物，相较于未携带自主神经系统相关风险等位基因或多基因累加得分低的青少年，携带自主神经系统相关风险等位基因或多基因累加得分高的青少年表现出对环境更高的易感性(Allegrini et al., 2019; Belsky & Pluess, 2009; Sumner et al., 2015)。这些青少年在低童年期逆境中表现出相对较大的应激心血管反应性。这表明个体可以快速、充分调用机体生理资源以应对挑战(McEwen & Wingfield, 2003; Phillips, 2015)。同时，较大的应激生理反应性通常与较少的肥胖、精神病理症状以及较好的情绪调节能力相关联(Juster et al., 2010; O’Riordan et al., 2023)。相比之下，这些青少年在高童年期逆境中表现出较小(钝化)的应激心血管反应性。而这一钝化的反应模式反映了个体不能灵活动员足够的生理资源以应对挑战(McEwen & Wingfield, 2003; Phillips, 2015)，也通常被认为与一系列身心健康问题如肥胖、精神病理症状等相联系(Juster et al., 2010; O’Riordan et al., 2023)(见修改稿 p23)。另外这里提到的“应对挑战”是指在应激任务中的应对。

意见 8：建议强化讨论部分本研究的理论贡献或实践意义。

回应：感谢审稿专家的意见与建议。我们在讨论部分重新组织了本研究的理论贡献。具体如下：一方面，本研究结果显示较高的童年期逆境与青少年即兴演讲任务和心算任务下较小(钝化)的心血管反应性有关。考虑到钝化的应激心血管反应性与多种心理健康问题密切相关，且可以视为童年期逆境影响身心健康的潜在生理路径之一(Juster et al., 2010; McEwen & Wingfield, 2003; O’Riordan et al., 2023)，这一研究结果有助于揭示童年期逆境如何通过影响应激生理功能失调进而导致身心健康问题的路径机制。另一方面，本研究结果还显示自主神经系统相关多基因累加得分与童年期逆境交互影响青少年应激心血管反应性，且交互模式支持差别易感模型，表明基因多态性可被视为童年期逆境与应激心血管功能差异化关联的重要边界条件。基因多态性不仅可作为反映个体对环境敏感性的生物学标志，也可作为从弹性视角识别暴露在相同负性环境下表现出差异化应激生理反应的个体特征。值得注意的是，自主神经系统相关多基因能以线性累加的方式与负性环境交互影响青少年应激生理系统功能，突显了多基因累加得分范式在基因-环境交互作用检验中的优势。同时，本研究的主要结论在两个独立样本和两种不同类型的应激任务中保持一致，表明了研究结果具有一定的稳定性和可靠性，且不受应激任务性质的影响。本研究结果也具有一定的实践价值，提示对于携带较多自主神经系统相关基因风险等位基因的青少年在经历高童年期逆境后可能更容易出现应激生理功能失调，进而增加一系列身心健康问题的风险。因此，有必要对这一群体进行及时有效干预以促进其身心健康发展(见修改稿 p24)。

意见 9：从以往综述中提及这五种逆境的发生率推测，以情感忽视居多，未来可以分类对该问题进行分析，细化分析具体某种类型的逆境对具体的压力类型(如人际压力)的影响。

回应：感谢审稿专家的意见与建议。相关内容已在讨论局限性部分进一步补充。具体如下：第三，本研究仅选择了童年期逆境这一消极环境指标，未能涵盖所有可能的环境影响。未来研究可以同时纳入对童年期积极和消极经历的相关指标，也可以针对性分析某种具体逆境(如情感虐待或情感忽视)与相应压力任务(如情绪冲突任务)中的应激生理反应的特异性关联，进一步探讨青少年应激生理功能失调发生的基因-环境作用机制(见修改稿 p24)。

意见 10：同理，建议表达清楚“多基因累加得分高的青少年经历较多童年期逆境后表现出较小(钝化)的应激心血管反应，经历较少童年期逆境后表现出相对较大的应激心血管反应”这句话中“比较多”参考系。

回应：感谢审稿专家的意见与建议。如前对审稿意见 6 的回应，我们参照以往基因-环境交互作用的研究(白荣等, 2023; 曹衍森, 张文新, 2019; 曾子豪等, 2024)，在这轮修改中进一步对相应结果表述进行了修改，具体如下：具体而言，与多基因累加得分低的青少年相比，多基因累加得分高的青少年在高童年期逆境下表现出较小(钝化)的应激心血管反应，在低童年期逆境下表现出相对较大的

应激心血管反应(见修改稿 p25)。

参考文献:

Bai, R., Gao, Y., Li, J., & 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.

[白荣, 高叶淼, 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 (09), 1477-1488.]

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.

[曹衍淼, 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.]

Zeng, Z., Liu, S., Yang, Q., Wang, H., Liu, C., Zhao, Q., ... & Hu, Y. (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.

[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 (08), 1091-1118.]

第二轮

审稿人 1 意见:

修改稿根据审稿意见进行具体地回应, 对于逆境分维度, 建议用均分而非总分进行描述和分析, 以让读者了解现状, 但估计不会影响结论。没有进一步的意见。

回应: 非常感谢审稿专家对提升我们稿件质量提出的宝贵意见, 以及对我们的修改工作的肯定。我们进一步计算了童年期逆境及其维度的均分, 并对方法和结果部分也作了对应的修改(见修改稿 p8, 表 3, 表 6)。由于后续分析使用标准化后的童年期逆境进行数据分析, 而将童年期逆境得分转换为均分后, 其标准化得分不变, 因此后续分析得到的结果仍与之前保持一致, 研究的结论没有改变。

审稿人 2 意见:

意见 1: 总体而言, 作者对审稿专家的意见作出了较好地回应, 但讨论部分的以下两段内容, 貌似有些自相矛盾: “此外, 本研究还发现在两个样本中, 童年期逆境和自主神经系统相关多基因累加得分对舒张压反应性的交互作用不同。这可能是由于样本 1 采用的即兴演讲任务比样本 2 采用的心算任务能诱发更大且更稳定的心血管反应(Woody et al., 2018)。同时, 与心率和收缩压相比, 舒张压更受测量时序、生理机制(如外周血管阻力)与测量噪声的影响(Muntner et al., 2019)。因此, 样本 2 所用的心算任务可能仅诱发相对较弱的舒张压反应, 导致检验效应量不足, 未能在舒张压反应性上发现基因与环境的交互效应。” “同时, 本研究的主要结论在两个独立样本和两种不同类型的应激任务中保持一致, 表明了研究结果具有一定的稳定性和可靠性, 且不受应激任务性质的影响。” 需要作者统筹修改。

回应: 非常感谢审稿专家对提升我们稿件质量提出的宝贵意见, 以及对我们的修改工作的肯定。这一轮修改中, 我们对讨论部分这一存在冲突的表述进行修改。具体如下: 同时, 本研究的主要结论在两个独立样本和两种不同类型的应激任务中基本保持一致, 表明了研究结果具有一定的稳定性和可靠性(见修改稿 p24)。

第三轮

编委意见：非常赞赏贵稿在结果稳健性方面所做的细致工作。已采用跨样本与跨情境复现、模型选择论证等敏感性分析方法，充分体现了方法学的严谨性，令人印象深刻。

为进一步提升结论的稳健性，我建议在现有基础上补充以下两个方面：

意见 1：算法稳健性分析：请沿常用 p T 阈值，重新计算多基因分数，并重复交互效应分析，以展示结论对 SNP 纳入严格度微调的不敏感性；同时建议加入多重比较校正（如 FDR 或 Bonferroni），以进一步证明结果对 I 类误差膨胀的耐受性。

回应：非常感谢编委对提升我们稿件质量提出的宝贵意见。以往文献有关 p 值阈值(p T)筛选方法主要适用于全基因组关联研究(GWAS)，通过摘要统计筛选 SNP 并构建多基因累加得分(Choi et al., 2020)。而本研究采用的是基因候选位点研究，根据与应激自主神经系统功能的相关性纳入了 5 个自主神经系统相关基因位点，不足以开展该检验(Choi et al., 2020)。我们认为未来有必要在更大的样本中开展 GWAS 研究，通过筛选 SNP 进一步重复以上结果。我们把对这一问题的讨论放入本研究的局限性里进行补充(见修改稿 p24)。同时，在先前版本中，本研究关于对纳入的候选位点进行了线性基因和等基因效应模型检验，结果发现研究中自主神经系统相关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，且没有显著偏离线性基因位点效应假设。表明本研究的五个位点均在童年期逆境和应激心血管反应性的关系中起着重要作用。这在一定程度上也反映了研究结果对 SNP 纳入是否敏感的问题。此外，本研究在之前修改版本的数据分析中已采用 Benjamini-Hochberg 对 p 值进行了多重比较校正(即表格中的 q 值)，结果表明多重比较校正后交互效应依然显著($q < 0.05$)，交互效应对 I 类误差膨胀的耐受性较好。我们在这轮修改中，进一步在方法部分对这一信息进行了凸显，以便读者更易于看到(见修改稿 p10)。

参考文献：

Choi, S. W., Mak, T. S.-H., & O'Reilly, P. F. (2020). Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses. *Nature Protocols*, 15(9), 2759-2772.

意见 2：样本量局限性说明：目前依赖 GPower 快速估算，但多基因×环境交互效应通常较小，且受连续预测变量方差限制。恳请作者在讨论中补充一段局限性说明：指出已用 GPower 进行初步估算，并建议未来可借助 Monte-Carlo 或 Quanto 等模拟方法，结合效应量与方差结构，进一步确定更大样本的需求。

回应：非常感谢编委的建议。我们在这轮修改中，在讨论的局限性部分补充了这一信息，具体修改如下：尽管本研究采用了 G*Power 对样本量进行了初步估算，但鉴于“多基因×环境”交互效应对效应量大小、协变量与方差结构高度敏感(Miao et al., 2024)，未来研究可以考虑采用蒙特卡洛模拟(Monte-Carlo)或 QUANTO 样本量计算程序更精确地估计研究所需样本量(Moore et al., 2020; Politi et al., 2023)(见修改稿 p24-25)。

参考文献：

Miao, J., Wu, Y., & Lu, Q. (2024). Statistical methods for gene-environment interaction analysis. Wiley interdisciplinary reviews. *Computational Statistics*, 16(1), e1635.

Moore, C. M., Jacobson, S. A., & Fingerlin, T. E. (2020). Power and sample size calculations for genetic association studies in the presence of genetic model mis-specification. *Human Heredity*, 84(6), 256-271

Politi, C., Roumeliotis, S., Tripepi, G., & Spoto, B. (2023). Sample size calculation in genetic association studies: A practical approach. *Life*, 13(1), 235.

主编意见：该文经两轮评审，作者进行了充分的答复和修改，审稿人和编委均对作者的答复和修改表示满意，稿件达到录用标准，同意接收。