

《心理学报》审稿意见与作者回应

题目：MAOA 基因 rs6323 多态性与母亲支持性教养对青少年抑郁的交互作用：素质-压力假说与不同易感性假说的检验

作者：曹丛 王美萍 纪林芹 魏星 曹衍淼 张文新

第一轮

审稿人 1 意见：

研究对千余名青少年进行了为期 4 年的追踪，考察了单胺氧化酶 A 基因（MAOA）位点 rs6323 多态性与母亲支持性教养行为对青少年抑郁的作用，探讨基因与环境是以“素质-压力”还是“不同易感性”假说的模式交互作用于行为。研究采用 RoS 方法，使用置信区间、PoI、PA 等多种指标，通过排除变量间的线性关系、顺序性 Bonferroni 检验等方式对结果进行校正，并采用多种软件对结果进行分析，得到了较为稳定的结果。该研究结果发现，在女性青少年中，母亲的支持性教养与 rs6323 多态性对其抑郁水平具有显著的交互作用。通过对多个模型的比较发现，该结果支持了“不同易感性假说”。研究思路清晰，逻辑通顺，写作规范，数据分析得当，讨论细致深入。建议作者在如下几点进一步斟酌完善：

意见 1：部分表述的逻辑性与清晰性。如 1.1 中对 MAOA 基因与抑郁关系的论述，建议加入更为清晰的表述，比如“故而，体内的 MAOA 酶活性越高，个体越有可能患有抑郁”等；再如 1.1 中，关于 MAOA 多态性位点 rs6323 不同基因型（GG, GT, TT）---酶活性高低情况——单胺类神经递质代谢情况和脑内的单胺类递质水平——抑郁水平。建议进一步阐释这一通路过程中的逻辑关系；

回应：十分感谢审稿专家的宝贵建议。我们已按审稿专家的建议增添、修改了部分表述，以期更为清晰地概述 MAOA 基因与抑郁的关系，具体增添内容如下：

“故而，体内的 MAOA 酶活性越高，降解的单胺类神经递质越多，个体越有可能患有抑郁。”（见 P2 第 1 段第 1 行）

“高活性 G 等位基因极有可能通过编码高活性的 MAOA 酶，加速代谢单胺类神经递质，从而降低脑内单胺递质的水平，继而增加个体罹患抑郁的风险(Larson, Taubitz, & Robinson, 2010)。”（见 P2 第 1 段倒数第 3 行）

此外，我们将文中的“抑郁的单胺假说”修改为“抑郁的单胺缺陷假说(monoamine deficiency hypothesis)”，以使表达更加精确。（见 P1 最后 1 段倒数第 3 行）

意见 2：研究将男性的基因型分为了 G 等位基因和 T 等位基因两组；而女性分为了 GG 纯合子和 TT 纯合子两组。虽然在 1.1 中有提及 MAOA 基因，男性仅带一条等位基因，女性两条。但建议在此处再次说明一下（尤其是男性无杂合子），以便于理解；

回应：十分感谢审稿专家的意见，我们在正文中对男性与女性被试的 MAOA 基因信息进行了补充说明，具体见 P2 第 4 段第 1 行。

意见 3：2.3 中，作者陈述：由于 MAOA 基因为伴 X 染色体基因，rs6323 多态性是否存在 X 染色体失活尚无定论，因此女性杂合子的活性及其功能无法确定，与既有研究一致(Widom & Brzustowicz, 2006)，在后续分析中未包含女性杂合子被试(303 人)。那么，女性杂合子的活性及其功能无法确定意味着什么，是杂合子在酶活性和降解单胺类神经递质中不起作用，还

是研究没有定论。如果是后者，GT 型的女性有 303 人（人群中比例还是蛮高），是否应该考虑纳入后续分析作为初步的探讨；

回应：非常感谢审稿专家的宝贵意见。女性杂合子的活性及功能无法确定，并不是杂合子在酶活性和降解单胺类神经递质中不起作用，而是目前的研究结论并不一致。例如，采用人类啮齿动物杂交体细胞的研究结果表明，MAOA 基因免于 X 染色体失活，即女性两条等位基因均同时表达(Carrel & Willard, 2005)，基于此，男性和女性极有可能存在剂量差异(dosage discrepancy)，其中女性杂合子的活性可能位于两纯合子之间；但也有研究显示，MAOA 基因呈现出 X 染色体的随机失活(Benjamin, van Bakel, & Craig, 2000)，此时女性杂合子的表达可能存在极大的不确定性。因此，参照既有研究(Pickles et al., 2013; Widom & Brzustowicz, 2006)，我们保留了剔除女性杂合子的分析。

为防止产生歧义，我们修改了这一部分的表述，具体如下：

“特别指出的是，由于 MAOA 基因为伴 X 染色体基因，是否存在 X 染色体失活仍存争议(Benjamin, van Bakel, & Craig, 2000; Carrel & Willard, 2005)，因此女性杂合子的活性及其功能仍存在极大的不确定性。”(见 P5 第 2 段倒数第 3 行)

同时，依据审稿专家的建议，我们亦在文中增加了将女性杂合子包含在内的探索性分析，具体结果见 P5 脚注部分。

意见 4：3.2 第二段中：不管母亲温情水平和鼓励自主水平的高低，对 TT 基因型的个体的抑郁不发挥任务作用，是否意味着 TT 基因一旦遗传，个体的抑郁水平是稳定，不可塑的；作者在 3.3 第一段中陈述道：依据探索性结果，我们假设 GG 基因型/G 等位基因为“风险/可塑”等位基因/基因型，TT 基因型/T 等位基因为“非风险/可塑”等位基因/基因型，这种假设是否与探索性结果矛盾，或者作者有其他的解释。另外，建议作者对于可塑基因一词给出解释，可塑指环境可以改变基因决定的性状，还是基因在特定的环境中会发生修饰或者去甲基化等表观遗传学的变化从而使得性状改变。

回应：十分感谢审稿专家的悉心指正。对此表述现在文中进行了明确说明，具体如下：

“依据探索性结果，我们假设 GG 基因型/G 等位基因为“风险/可塑”等位基因/基因型，TT 基因型/T 等位基因为“非风险/非可塑”等位基因/基因型。”(见 P10 第 1 段第 2 行，这一假设与探索性结果一致)

可塑基因(plasticity genes)是“不同易感性”模型提出的一个概念，主要指那些既能够令个体易受不利环境影响而产生不良行为，也能够令个体易受良好环境影响从而表现良好的基因(Belsky, Jonassaint, Pluess, Stanton, Brummett & Williams, 2009)。这一概念是相对“素质-压力”模型的风险基因(risk genes)提出的，并不涉及基因的表观遗传学变化。在正文的前沿部分，我们对此概念进行了概述，并增添了相关概念界定的重要参考文献，具体见 P3 第 2 段第 8 行。

审稿人 2 意见：

意见 1：摘要部分说对 1023 名青少年（小学六年级—九年级）进行了为期 4 年的追踪。这一点与 P4 有关被试的介绍和 P7 页的结果分析不符：在 P4 被试介绍中提到“对这些儿童自 9 岁（小学三年级）开始每年进行一次追踪测评----”；在 P7 结果分析中，只呈现了 T1（小学 6 年级）和 T2（初 3 年级）的数据，并不是 4 次数据收集；

回应：十分感谢审稿专家的悉心指正。本研究的被试取自国内目前正在进行的一项大型追踪项目，该项目自儿童 9 岁时每年进行一次追踪测评。本研究采用了其中两个时间点的数据(T1 小学六年级—T2 初中三年级)，旨在探讨 MAOA 基因与 T1 母亲支持性教养对 T2 青少年抑

郁的交互作用机制，文中被试部分对本研究设计进行了详细描述，具体参见 P5 第 2 段。

依据审稿专家的意见，我们在文中修改了此处的表达，以期更清晰地阐述研究设计，避免表达歧义，具体见 P1 摘要第 2 行。

意见 2: 问题提出 P2 第二段在提到为什么要探讨 MAOA 基因和母亲支持性教养对青少年抑郁的交互作用时，在说明母亲支持性教养的重要性时显得有些单薄，需要再增加一些说明；

回应: 非常感谢审稿专家的建议。依据此建议，我们在文中扩充了母亲支持性教养重要性的相关说明，具体见 P2 第 3 段。

意见 3: 问题提出 P2 第三段，在说明为什么要探讨性别的调节作用时，只说明了 MAOA 基因在男性和女性存在不同，其实，母亲支持性教养和抑郁在男性和女性身上也会有不同，需要增加这些方面的内容，以更好地说明需要探讨性别的调节作用；

回应: 十分感谢审稿专家的建议。我们在文中增加了母亲支持性教养与抑郁间关系存在性别差异的文献综述，具体见 P3 第 1 段第 1 行。

意见 4: 在选取被试学校和从学校中选取被试的时候，都提到了随机，但没有交代是如何随机选取的？是从多大范围内随机选取的？

回应: 十分感谢审稿专家的宝贵意见。本研究依托于国内的一项大型追踪研究，初始被试为 XX 省 XX 市 14 所小学 39 个班级的小儿儿童(为避免泄露信息，审稿期间我们未呈现具体省份信息)，其中既包含省级规范化小学（6 所），也包含普通小学（8 所）。数篇以该追踪项目为样本的研究也已在《心理学报》以及《*Journal of Youth and Adolescence*》等刊物发表，样本具有较好的代表性。

原稿对于本研究取样过程描述存在不准确的地方，我们对其进行了修改，具体见 P5 第 2 段。

意见 5: 未说明数据收集过程，例如母亲支持性教养的数据是如何收集的？

回应: 非常感谢审稿专家的意见。我们在文中增加了详细的数据收集过程，具体见 P5 第 3 段。

意见 6: 结果分析表 1 中 rs6323 多态性在女生标的是 GG 纯合子和 TT 纯合子，而在男生标的 G 等位基因和 T 等位基因，这两种表述方式代表的意思是一样的吗？如果不一样，那分别检验 MAOA 基因不同的 rs6323 多态性与母亲支持性教养对男生和女生抑郁的交互作用将说明的问题可能是一样的？

回应: 感谢审稿专家的意见。与其他常染色体基因不同，MAOA 基因 rs6323 多态性位于 X 染色体上，男性仅存在半合子，即 G 等位基因和 T 等位基因，而女性存在 GG、GT、TT 三种基因型。为表达更清晰，我们在前沿部分对此基因信息作了进一步阐述。具体见 P2 第 4 段第 1 行。

鉴于此，在男性中采用等位基因的编码，与女性中采用基因型的编码，以分别检验 MAOA 基因不同的 rs6323 多态性与母亲支持性教养对男生和女生抑郁的交互作用所阐述的问题是同质的(e.g., Pickles et al., 2013; Priess-Groben & Hyde, 2013)。

参考文献:

Pickles, A., Hill, J., Breen, G., Quinn, J., Abbott, K., Jones, H., & Sharp, H. (2013). Evidence for interplay between genes and parenting on infant temperament in the first year of life: Monoamine oxidase A polymorphism moderates effects of maternal sensitivity on infant anger

prone. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54, 1308-1317.
Priess-Groben, H. A., & Hyde, J. S. (2013). 5-HTTLPR X stress in adolescent depression:
Moderation by MAOA and gender. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 41, 281-294.

意见 7: 表 1 上面在用独立样本 T 检验对 T1 和 T2 的抑郁进行性别差异检验,问题是在表 1 中无论是 T1 和 T2 的男生和女生抑郁得分都有两个,那是将这两个合在一起然后再进行差异检验吗?如果是,分数是如何合并的?需要说明。

回应: 表 1 中分别呈现了不同等位基因/基因型的男生与女生被试的抑郁得分,目的是更加清晰地呈现数据信息。在考察 T1 和 T2 抑郁的性别差异时,并不考虑等位基因/基因型的作用,所以在此不需要合并抑郁得分,直接采用独立样本 *t* 检验即可。

第二轮

作者根据审稿意见做了认真的修改,同意发表。

编委复审

这篇论文对大样本青少年研究了遗传与环境对青少年抑郁的交互作用,具有重要科学意义和应用潜力。研究设计、方法都较合理,结果可靠,并很好地处理了审稿人提出的问题,建议接受。

主编终审

意见 1:方法部分:“本研究的被试来自国内一项大型追踪研究。”这一句是否表达不完整,研究后面加一个“对象”一词是否更完整。

回应:“对象”与“被试”似乎有重复的意思。现对这句话做了调整,具体如下:“本研究被试取自国内一项大型追踪项目。”(见P5第2段第1句)

意见 2:为了让读者能更准确、方便地阅读作者的研究成果,建议作者高度概括结果部分和讨论部分,单独列出一个明确的结论部分,具体请参照心理学报结论的写作格式。

回应:非常感谢主编的建议,现在正文中添加了结论部分,具体见P14最后1段。