

《心理学报》审稿意见与作者回应

题目：BDNF 基因 rs6265 多态性与父母教育卷入对小学儿童基本数学能力的交互作用

作者：张明亮 司继伟 杨伟星 邢淑芬 李红霞 张佳佳

第一轮

审稿人 1

作者针对数学能力探讨其遗传基础，研究问题是目前认知神经科学、遗传行为学中的热点问题，对数学能力本质的认识也具有理论意义。基于目前的数据量，希望达到发表的水平，还需要大量修改。

意见 1：文章太长，无关内容过多。建议作者控制在 8000 字以内。重点说清楚本研究关注的基因位点。

回应：非常感谢审稿专家的宝贵意见。遵照专家意见，我们对论文结构进行了调整，重新组织了引言和讨论部分，在研究方法部分将由专业公司承担的 PCR 和 SNP 分型及主要仪器与试剂等信息删除（该部分内容已在分子遗传学文献中多次提及），在结果分析部分删除了 RoS 方法并将父亲教育卷入数据与母亲教育卷入数据进行了合并，另外，对论文表述的一些具体细节进行大幅调整和删减，论文主体部分由 15619 个字删减到 11945 字，删除了近 1/4 共 3674 个字。在剩余的 11945 个字中，字数分布如下表。

文章字数分布

内容	字数	所占比例
题目、摘要、关键词与结论	788	6.60%
引言	2722	22.79%
研究方法+结果分析	5596	46.85%
讨论	2839	23.76%

容易看出研究方法及结果分析部分的字数最多，高达 46.85%。若要达到 8000 字以内的目标，必须从研究方法及结果部分着手删减，然而在现有基因×环境设计的思路下，已经无法进行继续删减，如果删减只能放弃基因×环境设计，而如果放弃基因×环境设计，则本研究仅仅是以往研究（González-Giraldo 等人 2014 年的研究）在中国汉族儿童被试上的验证，其创新性将大大降低，实际上，采用基因×环境设计思路是本研究最大的进步点之一。据我们所知，本研究是第二篇采用基因×环境设计的分子遗传学研究，采用基因×环境设计的理论意义及实践价值在正文及后续作者回应部分已反复提到。

意见 2：说明关键基因位点下人数的比例，做出散点图说明基因分型与数学能力之间的关系。

回应：十分感谢审稿专家的宝贵意见。遵照专家意见，

(1)我们增加了对关键基因位点人数比例的介绍（见下表红色部分）。

表 1 年级、性别、基因多态性、父母教育卷入与儿童基本数学能力各组成成分的描述统计量及相关分析结果

变量	年级	性别	rs6265	父母教育卷入	MT1	MT2
年级	1					
性别	-0.06	1				
rs6265	0.01	-0.05	1			
父母教育卷入	0.01	-0.15**	0.00	1		
MT1	0.00	-0.04	0.10*	0.12**	1	
MT2	-0.16**	-0.05	0.12**	0.09*	0.69**	1
n	527	297	114 (21.63%)	413 (73.37%)		

注：* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ ；n 分别表示被试总人数、男生人数、BDNF 基因 AA 型携带者的人数及比例、BDNF 基因 G 等位基因(GG 与 AG 基因型的合并)携带者的人数及比例；MT1 为数学运算领域能力、MT2 为逻辑思维与空间-视觉功能领域能力。

(2)作出散点图对基因分型与数学能力之间的关系进行说明。然而，散点图中不同基因型的个体相互叠压在一起，在部分区域散点已经连成一条线，效果不是很理想（见图 1），为此，我们做了人口金字塔图（见图 2）。通过人口金字塔图，可以比较清楚地看出 AA 基因型男性儿童逻辑思维与空间-视觉功能领域能力（MT2）主要分布在 0 分以上（我们进行了标准化处理，MT2 的取值范围是：-3.10~2.83），然而，G 等位基因男性儿童的得分则呈正态分布，也就是 0 分上下各占一半左右；另外，女性儿童中不同基因型的分布则基本一致。

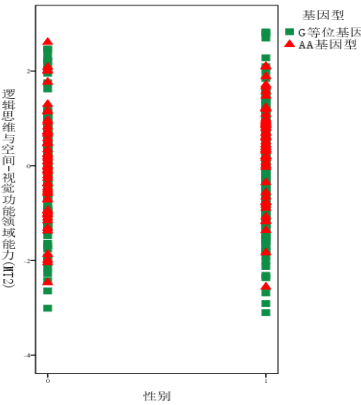


图1 基因分型与数学能力关系的散点图

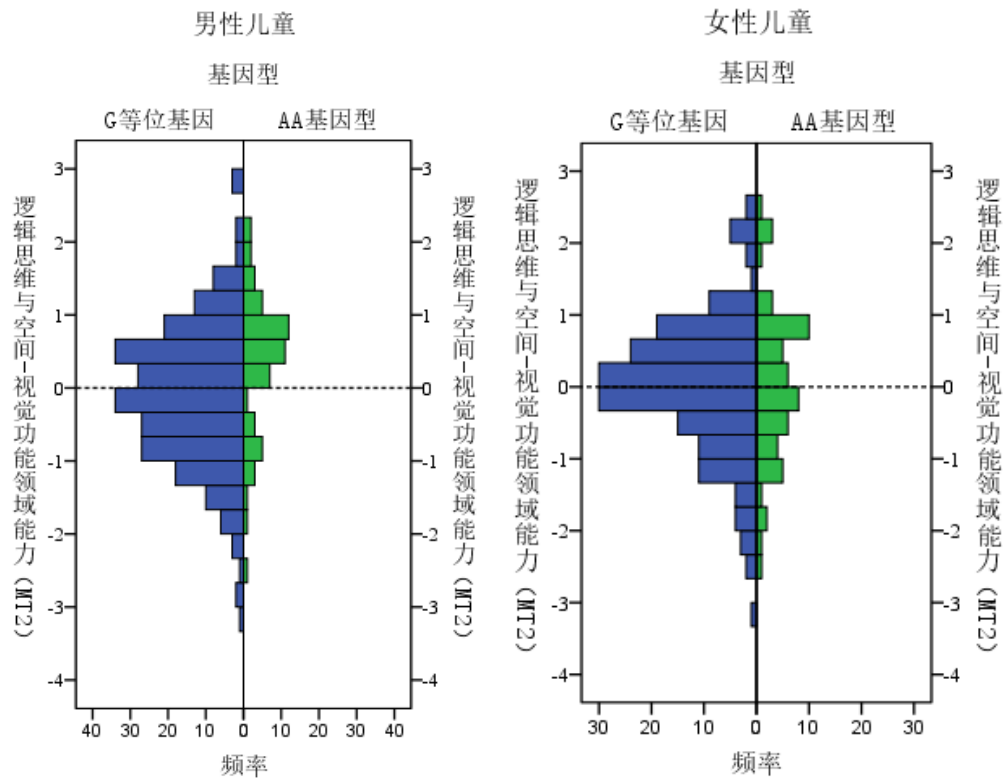


图2 不同基因型逻辑思维与空间-视觉功能领域能力（MT2）的人口金字塔图

意见3：加入父母教育卷入变量是否有必要。

回应：数学能力是一种生物性次生能力，需要有意识的学习和运用才能得到真正的发展（Geary, 1993）。也就是说，尽管数学能力是一种高度遗传的性状，但遗传基础并非单独发挥作用，而是会在与环境的互动中不断发生变化，且总是随着其他因素的变化而变化，在数学能力上约有40%的个体差异是由环境因素造成的（Kadosh & Dowker, 2015），遗传基础只是给数学能力后天的发展提供了前提（周欣，康丹，2015）。语言和文化、家庭环境和学校环境对数学的学习和发展有着重要的影响（周欣，康丹，2015），其中父母教育卷入就是非常重要的家庭环境因素。加入父母教育卷入这一环境变量，我们可以采用基因×环境设计，进而可以判断基因与环境交互作用的具体模式到底是符合素质-压力假说还是符合差别易感性假说，从而更深入更全面了解儿童数学能力的发展机制。所以加入环境变量，并采用基因×环境设计是本研究的关键进步点所在。可能是因为我们对于基因与环境影响数学能力的表述不够充分导致审稿专家的疑惑，为此我们在引言部分增加了相关内容（见引言第3段）。

参考文献：

- Geary, D. C. (1993). Mathematical disabilities: Cognitive, neuropsychological, and genetic components. *Psychological Bulletin*, 114(2), 345-62.
- Kadosh, R. C., & Dowker, A. (Eds). (2015). *The Oxford Handbook of Numerical Cognition*. Oxford: Oxford University Press.
- Zhou, X., & Kang, D. (2015). *Causes and interference of early childhood mathematics learning difficulties*. Shanghai: Huadong Normal University Press.
- [周欣，康丹. (2015). *儿童早期数学学习困难成因与干扰*上海：华东师范大学出版社.]

意见 4：重复了国外的研究结果，这一结果也是非常重要的。需要重点介绍国外这一研究，并说明当前研究的关键进步点。

回应：非常感谢审稿专家的宝贵意见。我们在修改稿讨论部分重点介绍了 Gonz ález-Giraldo 等人(2014)的研究，该研究是迄今为止仅见的考察 rs6265 多态性与简单算术加工关系的研究。我们所做的工作是在 Gonz ález-Giraldo 等人基础上开展的，但不是简单的验证工作，相对于 Gonz ález-Giraldo 等人的研究，本研究的关键进步点主要体现在以下六个方面：

(1)首次发现性别差异。本研究首次发现性别因素对 rs6265 多态性与儿童基本数学能力的关系起调节作用。

(2)研究对象种族背景的扩展。Gonz ález-Giraldo 等人采用的是拉美国家哥伦比亚首都波哥大市的居民，当地居民具有欧洲和印第安人融合的遗传背景，我们选用的则是中国汉族被试。以往研究表明，种族背景的不同可能导致研究结果的不同(田相娟，王美萍，2016)，如，以中国汉族人为被试的研究发现，G 等位基因携带者更易受压力性生活事件的影响进而表现出更高水平的抑郁(Chen, Li, & McGue, 2013)，而以高加索人为被试的研究则发现，A 等位基因携带者在经历压力性生活事件后患抑郁的风险更高一些(Gatt et al., 2009)。

(3)年龄阶段上的扩展。Perea, Paternina, Gomez 和 Lattig (2012)认为，个体在不同年龄阶段的 BDNF 含量与功能存在差异，进而导致行为结果的不同。因而，研究者选用被试的年龄不同，有可能导致研究结果的不同(Nederhof, Bouma, Oldehinkel, & Ormel, 2010)。Gonz ález-Giraldo 等人选用的被试是平均年龄 21.2 岁的大学生，本研究则将年龄扩展到小学儿童阶段（平均年龄 10.70 ± 1.00 岁）。

(4)基本数学能力上的扩展。Gonz ález-Giraldo 等人发现 rs6265 多态性对简单算术主效应显著，本研究则首次将 rs6265 多态性的主效应扩展到基本数学能力的具体成分(数学运算领域 MT1、逻辑思维与空间-视觉功能领域 MT2)，这细化了遗传因素对数学能力的具体作用领域。

(5)研究设计上的进步。Gonz ález-Giraldo 等人考察了 rs6265 多态性对简单算术的主效应，但数学能力作为一种生物性次生能力，数学能力的遗传基础并非单独发挥作用，而是会在与环境的互动中不断发生变化，且总是随着其他因素的变化而变化，遗传基础只是给数学能力后天的发展提供了前提（周欣，康丹，2015）。基于此，本研究采用基因×环境设计具有更高的理论意义和实践价值。

(6)统计方法上的进步。本研究采用了新兴的再参数化回归方法检验基因×环境交互作用的具体模式，方法学优势明显。一方面，再参数化回归方法(Widaman et al., 2012)无需多次检验，可直接评估与比较研究结果符合何种假说，而传统方法则需要多次检验，多次检验削弱了检验 G×E 效应的统计检验力(Belsky et al., 2013)；另一方面，再参数化回归方法进一步将 G×E 假说区分为“强”/“弱”素质－压力或差别易感性假说(Belsky et al., 2013; Hartman et

al., 2015)。其中，“强”素质-压力模型或差别易感性模型假设携带“非风险/非可塑等位基因”的个体不受环境的影响，但“弱”素质-压力模型或差别易感性模型则假设携带“非风险/非可塑等位基因”的个体也受环境的影响，只不过所受程度比“风险/可塑等位基因”要低。这有助于加深对遗传基础与数学能力之间关系的了解，进而促进针对不同基因型个体的有效环境干预策略的发展(Docherty et al., 2011)。

参考文献：

- Belsky, J., Pluess, M., & Widaman, K. F. (2013). Confirmatory and competitive evaluation of alternative gene-environment interaction hypotheses. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54(10), 1135–1143.
- 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.
- Docherty, S. J., Kovas, Y., & Plomin, R. (2011). Gene-environment interaction in the etiology of mathematical ability using SNP Sets. *Behavior Genetics*, 41(1), 141–154.
- Gatt, J. M., Nemeroff, C. B., Dobsonstone, C., Paul, R. H., Bryant, R. A., Schofield, P. R., . . . Williams, L. M. (2009). Interactions between BDNF Val66Met polymorphism and early life stress predict brain and arousal pathways to syndromal depression and anxiety. *Molecular Psychiatry*, 14(7), 681–695.
- González-Giraldo, Y., Rojas, J., Novoa, P., Mueller, S. T., Piper, B. J., Adan, A., & Forero, D. A. (2014). Functional polymorphisms in BDNF and COMT genes are associated with objective differences in arithmetical functioning in a sample of young adults. *Neuropsychobiology*, 70(3), 152–157.
- Hartman, S., Widaman, K. F., & Belsky, J. (2015). Genetic moderation of effects of maternal sensitivity on girl's age of menarche: Replication of the Manuck et al. study. *Development and Psychopathology*, 27(3), 747–756.
- Nederhof, E., Bouma, E. M., Oldehinkel, A. J., & Ormel, J. (2010). Interaction between childhood adversity, brain-derived neurotrophic factor val/met and serotonin transporter promoter polymorphism on depression: The TRAILS study. *Biological Psychiatry*, 68(2), 209–212.
- Perea, C. S., Paternina, A. C., Gomez, Y., & Lattig, M. C. (2012). Negative affectivity moderated by BDNF and stress response. *Journal of Affective Disorders*, 136(3), 767–774.
- Tian, X. J., & Wang, M. P. (2015). BDNF gene and depression. *Advances in Psychological Science*, 24(10), 1583–1591.
- [田相娟, 王美萍. (2016). BDNF 基因与抑郁. *心理科学进展*, 24(10), 1583–1591.]
- Widaman, K. F., Helm, J. L., Castrochilo, L., Pluess, M., Stallings, M. C., & Belsky, J. (2012). Distinguishing ordinal and disordinal interactions. *Psychological Methods*, 17(4), 615–622.
- Zhou, X., & Kang, D. (2015). *Causes and interference of early childhood mathematics learning difficulties*. Shanghai: Huadong Normal University Press.
- [周欣, 康丹. (2015). *儿童早期数学学习困难成因与干扰*. 上海: 华东师范大学出版社.]

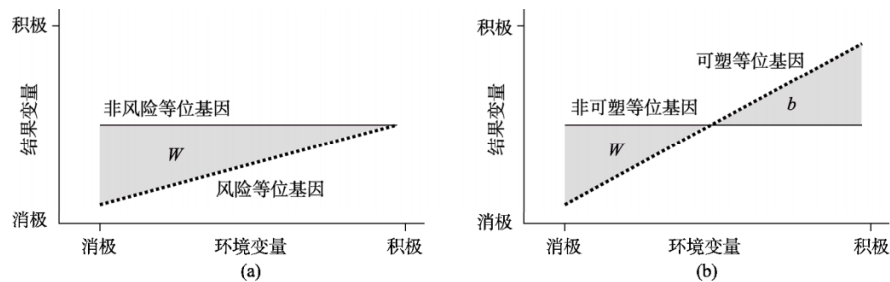
意见 5：素质-压力假说似乎与本文无关。

回应：非常感谢审稿专家的宝贵意见。可能我们在文中表述的不是很清楚。我们的研究逻辑是：

首先，考察基因×环境交互作用是否显著。也就是，考察遗传基因（BDNF 基因 rs6265 多态性）与环境（父母教育卷入）是否对小学儿童基本数学能力存在显著的基因×环境交互作用。

其次，对基因×环境交互作用的具体机制进行深入考察。如果基因×环境交互作用不显著则无需进一步分析，如果交互作用显著则需要对基因×环境交互作用的具体机制进行深入考察。目前，关于基因×环境交互作用的具体机制主要存在“素质-压力模型”和“差别易感性模型”两种理论假说。其中，素质-压力模型认为，当处于不利成长环境（本文指父母教育卷入水平较低）时，那些携带“风险等位基因”（本文指 G 等位基因）的女性小学儿童更容易获得较低水平的基本数学能力（本文指逻辑思维与空间-视觉功能领域能力，MT2），然而，当处于良好成长环境（父母教育卷入水平较高）时，携带不同基因型（G 等位基因、AA 基因型）的个体其发展模式则较为相似。简言之，素质-压力模型认为“风险等位基因”携带者在差的环境中更差，但在好的环境中则与“非风险等位基因”携带者没有差异。差别易感性模型则认为，同一基因型既能够令个体在遭受不利成长环境时变得“更坏”，也

可以在良好环境下变得“更好”(见下图)。Widaman 等人(2012)提出的再参数化回归模型则进一步将基因×环境理论假说细分为“强”/“弱”素质-压力模型或差别易感性模型。具体来说,“强”素质-压力模型或差别易感性模型假设携带“非风险/非可塑等位基因”的个体不受环境的影响,但“弱”素质-压力模型或差别易感性模型则假设携带“非风险/非可塑等位基因”的个体也受环境的影响,只不过所受影响程度比“风险/可塑等位基因”要低。



素质-压力 G×E 假说; (b)不同易感性 G×E 假说
注:节选自曹丛等(2016)的文献

最后,基于对基因×环境交互作用具体机制的深入认识(本文认为,遗传基因与环境对女孩逻辑思维与空间-视觉功能领域能力的交互作用可能更加符合强素质-压力假说),可以指导我们的教育实践。具体来说就是,要特别关注 rs6265 位点 G 等位基因女孩的父母教育卷入水平,因为较低水平的父母教育卷入将更容易导致 rs6265 位点 G 等位基因女孩较低水平的逻辑思维与空间-视觉功能领域能力。

基于以上考虑,“素质-压力假说”是本文研究逻辑中的重要一环,对基因×环境交互作用具体机制的深入探讨具有重要的理论和实践意义。另外,为了便于读者阅读,我们重新组织了文中相关表述,以使逻辑更加清晰。

参考文献:

- Widaman, K. F., Helm, J. L., Castroschilo, L., Pluess, M., Stallings, M. C., & Belsky, J. (2012). Distinguishing ordinal and disordinal interactions. *Psychological Methods*, 17(4), 615–622.
- Cao, C., Wang, M. P., Ji, L. Q., Wei, X., Cao, Y. M., & Zhang, W. X. (2016). The MAOA rs6323 polymorphism interacts with maternal supportive parenting in predicting adolescent depression: Testing the diathesis-stress and differential susceptibility hypotheses. *Acta Psychologica Sinica*, 48(1), 22–35.
- [曹丛, 王美萍, 纪林芹, 魏星, 曹衍淼, 张文新. (2016). 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. *心理学报*, 48(1), 22–35.]

意见 6: 作者是否需要控制一些无关变量, 例如一般智力因素的作用。

回应: 十分感谢审稿专家的宝贵意见。

(1)在数据处理方面,我们将年级和智力作为协变量在后续的数据分析中(皮尔逊积差相关、分层回归、再参数化回归)加以统计控制。

(2)在被试筛选方面,由数学老师和/或班主任对学生进行评定,将存在感官缺陷、可能存在情绪困扰、学习动机低、近期数学成绩有较大波动的儿童及其对应的父母亲的数据排除了。

(3)将智力落后、单亲家庭、数据不完整(父母教育卷入、小学生基本数学能力)、DNA 分型失败的儿童及其父母的数据也排除了。

.....

审稿人 2

文章选题有较好的理论价值和应用价值,研究设计合理,统计方法得当,研究结论较可靠。但文章在写作方面还存在一些问题。

意见 1: 引言部分不够聚焦、简练,例如,“然而,可能是因为“数学与阅读能力存在基本的遗传重叠,两者存在遗传的相关性(范围在 0.47~0.98 之间)”(Knopik & Defries, 1999; Kovas, Haworth, Harlaar, et al., 2007; Markowitz, Willemsen, Trumbetta, van Beijsterveldt, & Boomsma, 2005),以往双生子研究更多关注阅读障碍,数学能力的遗传机制并未得到学界应有的重视(Petrill, 2016),仅有少部分研究在关注阅读障碍的同时顺便关注了计算障碍(Marino et al., 2011; Mascheretti et al., 2014)。”这一段,其实作者重点是想说数学能力有其独特性,但是对于数学能力的遗传机制的研究比较少,那么作者可以直入主题,没有必要过多论述数学能力与语言能力的关系。另外,有些问题作者在引言部分并没有做相应论述,但是在研究假设部分突然提了出来,显得突兀。

回应: 非常感谢审稿专家的细心指正!

(1)我们重新组织了引言部分,将“数学能力与阅读能力的关系”部分予以删除。

(2)专家意见“有些问题作者在引言部分并没有做相应论述,但是在研究假设部分突然提了出来,显得突兀。”结合另一条专家意见“4.4 ‘BDNF 基因 rs6265 多态性对小学儿童基本数学能力的效应是否存在性别差异’前面的论述中并没有提到基因与儿童的数学能力之间的关系存在性别差异。”,我们认为这两条意见可能指向同一个问题。对此,我们在正文中进行了修正(见引言部分倒数第二段)。

意见 2: 结果部分,作者先进行了交互作用是否存在的检验,然后用 ROS 和再参数化回归两种方法检验了具体是如何交互的。这样做固然不错,然而,这样做也使得文章篇幅过长,也容易让读者引起误解。作者选取一种最恰当、最可靠的方法具体检验交互作用即可。

回应: 感谢审稿专家的宝贵意见,在结果部分我们删除了 RoS 检验的部分,保留了再参数化回归方法。因为相对于 RoS 方法,再参数化回归方法具有两大优点。

(1)分层回归和 RoS 方法均需要在考虑各变量主效应的前提下,进行多次检验,削弱了检验 $G \times E$ 效应的统计检验力(Belsky, Pluess, & Widaman, 2013)。Widaman 等(2012)提出的再参数化回归模型将交叉点作为模型的一个参数进行估计,以提供其点估计与区间估计值,并通过模型拟合指数直接评估与比较不同 $G \times E$ 假说,不需要进行多次检验。

(2)再参数化回归方法进一步将 $G \times E$ 假说区分为“强”/“弱”素质-压力或差别易感性假说(Belsky et al., 2013; Hartman, Widaman, & Belsky, 2015)。其中,“强”模型假设那些

“非风险/非可塑等位基因”个体不受环境的影响，而“弱”模型则假设这些个体也受环境的影响，但程度比“风险/可塑等位基因”个体要弱。

参考文献：

- Belsky, J., Pluess, M., & Widaman, K. F. (2013). Confirmatory and competitive evaluation of alternative gene-environment interaction hypotheses. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54(10), 1135–1143.
- Hartman, S., Widaman, K. F., & Belsky, J. (2015). Genetic moderation of effects of maternal sensitivity on girl's age of menarche: Replication of the Manuck et al. study. *Development and Psychopathology*, 27(3), 747–756.
- 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.

意见 3：讨论部分，建议作者再对 BDNF 基因 rs6265 多态性与儿童数学能力之间的关系进行深入的思考和讨论，因为本文的结果与以往很多结果不同，只与 González-Giraldo 等人 (2014) 的一项研究结果相同，那么作者要提供足够的解释。

回应：非常感谢审稿专家的宝贵意见！我们非常赞同对 BDNF 基因 rs6265 多态性与儿童数学能力之间的关系进行更深入思考和讨论的建议，实际上，我们也是努力这样做的。然而，正如我们在正文及作者回应部分反复提到的，本文仅仅是一项探索性研究，数学能力领域的分子遗传学研究尚处于起步阶段，仅见于少数几篇文献，零星分散不成系统，而且至今没有学界公认的候选基因。前人仅围绕少数几个基因开展了探索性研究，对从 BDNF 基因到数学行为表型的具体作用机制尚不清楚，实际上也没有学者深入探讨过，以往 González-Giraldo 等人 (2014) 的研究只是发现了 rs6265 多态性与简单算术之间的关联，并没有对其中的具体机制进行探讨。基于此，作为一项探索性研究，我们只能对本研究中发现结果的原因进行初步推测，难以进行更深入的机制阐释。

另外，审稿专家提到“本文的结果与以往很多结果不同，只与 González-Giraldo 等人的一项研究结果相同”。实际上，我们文献检索发现，目前直接探讨 BDNF 基因 rs6265 多态性与数学能力之间关系的文献只有一篇，即 González-Giraldo 等人的研究，本研究得出了与 González-Giraldo 等人基本一致的结果，当然，我们的研究与 González-Giraldo 等人相比有了比较大的拓展与进步。而审稿专家提到的“本文的结果与以往很多结果不同”**应该指的就是原稿中**“本研究以及 González-Giraldo 等人的结果‘AA 基因型/A 等位基因携带者的基本数学能力显著高于 G 等位基因/GG 基因型携带者’似乎又与以往研究结果‘A 等位基因携带者的工作记忆得分较低、记忆功能下降’有矛盾之处”这部分表述。实际上，本研究着重考察的是 rs6265 多态性与数学能力之间的关系，而以往研究考察的则是 rs6265 多态性与工作记忆(Miyajima et al., 2008)、记忆功能(Bo et al., 2016)之间关系，这两者之间的研究对象是不同的，我们所说的“似乎又与以往研究结果有矛盾之处”则是对多个研究对象进行比较得出的推论。

同时我们修改了文中的表述，将“似乎又与以往研究结果有矛盾之处”**修改为**“似乎又与以往研究结果不太一致”。

参考文献：

- Bo, C., Bauer, I. E., Sharma, A. N., Mwangi, B., Frazier, T., Lavagnino, L., . . . Kapczynski, F. (2016). Reduced hippocampus volume and

memory performance in bipolar disorder patients carrying the BDNF val66met met allele. *Journal of Affective Disorders*, 198(July 01), 198–205.

Miyajima, F., Ollier, W., Mayes, A., Jackson, A., Thacker, N., Rabbitt, P., . . . Payton, A. (2008). Brain-derived neurotrophic factor polymorphism Val66Met influences cognitive abilities in the elderly. *Genes Brain & Behavior*, 7(4), 411–417.

意见 4：其他细节问题，详见附件。

回应：非常感谢审稿专家的宝贵意见，尤其是这些细节问题对文章的修改非常有帮助，我们将附件内的修改意见逐条陈述如下：

4.1 现在情况还是如此吗？这篇综述是 2011 年的，那么说的应该是 11 年之前的情况，现在还这么表述是否合适？另外，下面不是列举了一些候选基因吗？

回应：感谢审稿专家的宝贵意见！我们检索并补充了投稿期间新发表的研究成果。基于现有研究，我们将“而且没有候选基因”的表述，**修改为**“而且至今没有学界公认的候选基因”。

本研究中我们所列举的那些基因只是研究者开展的探索性研究，离学界公认的候选基因还差很远，还需要大量后续研究的验证。此外，我们补充了 Chen 等人（2017）的研究发现。

参考文献：

Chen, H., Gu, X., Zhou, Y., Ge, Z., Wang, B., Siok, W. T., ... Sun, Y. M. (2017). A genome-wide association study identifies genetic variants associated with mathematics ability. *Scientific Reports*, 7, 40365. doi: 10.1038/srep40365

4.2 这句话的表述有些歧义，“与 GG 基因型相比，A 等位基因携带者的算术成绩更好”这个结论究竟是 Gonz ález-Giraldo 的结论还是以往研究的结论？请明确。

回应：非常感谢审稿专家的细心指正！我们原稿中的表述确实有歧义，我们将“Gonz ález-Giraldo 等人(2014)是迄今为止仅见的考察 BDNF 基因 rs6265 多态性与简单算术加工关系的研究，并得出了与以往不太一致的结论，与 GG 基因型相比，A 等位基因携带者的算术成绩更好”，**修改为**“Gonz ález-Giraldo 等人(2014)是迄今为止仅见的考察 BDNF 基因 rs6265 多态性与简单算术加工关系的研究，他们采用具有欧洲和印第安人融合遗传背景的哥伦比亚波哥大市的大学生（平均年龄 21.2 岁）作为被试，发现，与 GG 基因型相比，A 等位基因携带者的算术成绩更好”。

4.3 “DCDC2 基因和简单算术(加法、减法、乘法)、DYX1C1 基因 rs3743205 与 rs57809907 多态性和心算均存在显著关联,但 DCDC2 或 DYX1C1 基因和语言表型间的关联却不显著，DCDC2 和 DYX1C1 基因对数学具有多态性效应，但对语言表型多态性效应不显著。”表述重复。

回应：非常感谢审稿专家的细心指正！遵照审稿专家前述意见，我们重新组织了引言部分，表述重复的“DCDC2 基因和简单算术(加法、减法、乘法)、DYX1C1 基因 rs3743205 与 rs57809907 多态性和心算均存在显著关联，但 DCDC2 或 DYX1C1 基因和语言表型间的

关联却不显著，DCDC2 和 DYX1C1 基因对数学具有多态性效应，但对语言表型多态性效应不显著。”已经被整体删除。

4.4 “BDNF 基因 rs6265 多态性对小学儿童基本数学能力的效应是否存在性别差异”前面的论述中并没有提到基因与儿童的数学能力之间的关系存在性别差异。

回应：非常感谢审稿专家的宝贵意见！遵照审稿专家意见，我们在引言部分重新组织了相关内容，修改为“另外，有研究发现 BDNF 基因 rs6265 多态性与抑郁(Gujral, Manuck, Ferrell, Flory, & Erickson, 2014)、情绪记忆(Van et al., 2012)的关系受性别因素的调节，然而，分子遗传学领域基因与数学能力之间的关系是否存在性别差异至今未见相关研究报道。众多研究也表明，父母对子女的数学教育观念存在性别差异(Tiedemann, 2000)，主要体现在三个方面：父母对子女数学能力的评价存在性别差异(在男孩和女孩拥有同样数学成绩的条件下，父母仍然认为男孩比女孩的数学能力更高)、父母对子女的数学期望存在性别差异(父母期望男孩在数学方面取得更好成绩)、父母对子女数学能力发展的归因存在性别差异(父母将男孩高数学成绩归因为“天赋”，而将女孩归因为“努力”)。因而，性别差异，也是我们考察的目的之一。”（见引言倒数第二段）。

4.5 “小学者占 10.80%/25.80%，初中者占 70.60%/56.70%，高中或中专毕业生占 13.00%/10.80%，大专或大学本科毕业生 5.00%/4.60%，研究生(硕士、博士)毕业生 0.60%/2.00%。”这个样本看起来似乎父母的文化程度偏低，与当地平均水平相比，处于什么水平？

回应：感谢审稿专家的宝贵意见！本研究选用的样本来源于某农村学校，与城市相比，农村学生父母文化程度相对较低。本样本中父母的文化程度处于当地平均水平。

4.6 “以班级为单位采用问卷法收集儿童的智力数据”为什么要收集儿童的智力数据？后面的分析中并没有体现儿童的智力。如果智力测验只是作为筛查依据，则应该表述清楚，否则会引起歧义。

回应：感谢审稿专家的细心指正！本研究中收集儿童智力数据的目的是：在被试筛选环节将智力落后儿童进行剔除，这样可以保证最终筛选出的儿童的智力是没有问题的。另外，为了更深入地考察遗传基因(rs6265)与环境(父母教育卷入)对小学儿童基本数学能力的作用，我们在后续分析中将智力作为协变量加以控制，重新处理了后续数据(皮尔逊积差相关、分层回归、再参数化回归)。

4.7 “基本数学能力总分(MTGes)量表由除“抄写数字(SG)”之外的 11 个分测试组成。”各分测验得分如何合成总分？

回应：遵照审稿专家的宝贵意见，我们仅考察了 MT1 和 MT2，删除了基本数学能力总分(MTGes)的相关内容。

本研究采用李丽(2005)编制的《中国小学生基本数学能力测试量表》测评小学生基本数学能力。量表包含“数学运算领域(MT1)”和“逻辑思维与空间-视觉功能领域(MT2)”两个领域，共由 1 个热身测试和 11 个分测试组成。具体计分方式如下：

数学运算领域 (MT1)：为 RA（加法）、RS（减法）、RM（乘法）、RD（除法）、EG（填空）、GK（大小比较）6 个分测试 T 得分的平均值。即： $MT1 = (TRA + TRS + TRM + TRD + TEG + TGK) / 6$ ；

逻辑思维与空间-视觉功能领域 (MT2)：为 ZF（续写数字）、LS（长度估计）、MZ（图形计数）、WÜ（方块计数）、ZV（数字连接）5 个分测试 T 得分的平均值。即： $MT2 = (TZF + TLS + TWÜ + TMZ + TZV) / 5$ ；

总量表分 (MTGes)：为 11 个分测试 T 得分的平均值。即： $MTGes = (TRA + TRS + TRM + TRD + TEG + TGK + TZF + TLS + TWÜ + TMZ + TZV) / 11$ 。

参考文献：

Li, L. (2005). *Study on the Developmental Level of Pupil's Basic Mathematical Abilities* (Unpublished doctoral dissertation). Huazhong University of Science and Technology, Wuhan..
[李丽. (2005). 小学生基本数学能力发展水平研究(博士学位论文). 华中科技大学, 武汉.]

4.8 “得分越高表明父母教育卷入程度越高”总分是如何得出的？

回应：非常感谢审稿专家的宝贵意见。我们重新表述本部分内容如下：采用吴艺方等（2013）编制的《小学生父母教育卷入行为问卷(父母回答版)》测评父亲/母亲教育卷入水平，由父亲、母亲单独填写，父亲/母亲教育卷入问卷均由 29 个题目组成（共包含“家庭监控”、“学业辅导”、“亲子沟通”、“共同活动”和“家校沟通”5 个维度），采用 4 点计分——1 分(很不赞成)、2 分(不同意)、3 分(同意)、4 分(很同意)，父亲/母亲教育卷入总分均介于 29~116 分之间，得分越高表明父亲/母亲教育卷入程度越高。我们将父亲与母亲教育卷入得分相加后除以 2 作为父母教育卷入得分，后续探索性和验证性分析则采用父母教育卷入的标准化得分（取值范围是-3.15~1.69）。问卷内部一致性信度为 0.91，结构效度良好($\chi^2 = 683.82$, $df = 367$, $p < 0.001$, $RMSEA = 0.04$, $CFI = 0.92$, $SRMR = 0.05$, $TLI = 0.91$)。

4.9 “(GG/AG 型=0, AA 型=1)”这样分组的依据？

回应：非常感谢审稿专家的宝贵意见！关于 BDNF 基因 rs6265 多态性基因型合并，学界至今未有统一做法。有的研究将 AG 与 GG 基因型进行了合并(Chen, Li, & McGue, 2013)，有的研究将 AG 与 AA 基因型进行了合并(González-Giraldo et al., 2014)，也有的研究因为 AA 基因型个体比例较少(低于 5%)仅对 AG 基因型与 GG 基因型进行了比较(Winkel et al., 2014)。实际上，在分析中，我们也将 AG 与 AA 基因型进行了合并，但统计结果没有达到显著水平。

参考文献：

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.

González-Giraldo, Y., Rojas, J., Novoa, P., Mueller, S. T., Piper, B. J., Adan, A., & Forero, D. A. (2014). Functional polymorphisms in BDNF and COMT genes are associated with objective differences in arithmetical functioning in a sample of young adults. *Neuropsychobiology*, 70(3), 152-157.

Winkel, M. V., Peeters, F., Winkel, R. V., Kenis, G., Collip, D., & Geschwind, N., ... Wichers, M. (2014). Impact of variation in the BDNF gene on social stress sensitivity and the buffering impact of positive emotions: Replication and extension of a gene-environment interaction. *European Neuropsychopharmacology*, 24(6), 930-938.

4.10 “如果 C 的点估计限定于环境变量(父亲/母亲教育卷入)的最大值处时模型拟合最佳, 则表明 BDNF 基因 rs6265 多态性与环境变量的交互作用是“按序型”, 也就是符合素质-压力假说; 如果 C 的点估计和置信区间均落在环境变量取值范围内时模型拟合最佳, 表明基因与环境变量的交互作用是“交叉式”, 也就是符合差别易感性假说”的依据是什么?

回应: 感谢审稿专家的意见。我们在正文中增加了相关依据。主要是 2 篇文献:

(1)Widaman, K. F., Helm, J. L., Castroschilo, L., Pluess, M., Stallings, M. C., & Belsky, J. (2012). Distinguishing ordinal and disordinal interactions. *Psychological Methods*, 17(4), 615-622.

(2)曹丛, 王美萍, 纪林芹, 魏星, 曹衍淼, 张文新. (2016). 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. *心理学报*, 48(1), 22-35.

4.11 因父亲教育投入与母亲教育投入高相关, 且后续研究结果表明二者与儿童的数学能力之间的关系非常类似, 鉴于此, 为了结果表述上的简洁, 建议合并二者的结果。

回应: 非常感谢审稿专家的宝贵意见。遵照专家意见, 我们将父亲教育卷入与母亲教育卷入做了合并, 并重新处理了数据(皮尔逊积差相关、分层回归、再参数化回归)。

4.12 MTGes 与 MT1、MT2 三者之间高相关, 建议删减。既然已经分别考察了 MT1 和 MT2, 再计算 MTGes 没有多大的必要性了。

回应: 非常感谢审稿专家的宝贵意见。遵照专家意见, 我们在修改稿内仅考察了 MT1 和 MT2, 删除了 MTGes 相关内容。

4.13 “上述指标显示 rs6265 多态性与父亲教育卷入对女孩 MT2 的交互作用可能更加符合素质-压力模型假说。”上述 PA 值为 0.39, 非常接近 0.4-0.6 这个区间, 这种情况下你判断符合素质-压力模型的依据需要交代。

回应: 十分感谢审稿专家的宝贵意见! 遵照审稿专家前述要求, 我们已经删除了 RoS 检验的方法, 仅保留了再参数化回归的方法。

对交互作用模式到底符合“素质-压力模型”还是符合“差别易感性模型”的判断, 需要综合“环境变量的显著区间(RoS on X)”、“交互作用比例 POI 值”、“受影响比例指标 PA 值”等多个指标进行判断, PA 值 0.39(虽然非常接近 0.4-0.6 这个区间), 但综合考虑其它指标以及后续的再参数化回归模型检验结果, 我们认为 rs6265 多态性与父亲教育卷

入对女孩 MT2 的交互作用**可能更加符合**素质-压力模型假说。当然，由于 PA 值这一指标非常接近临界值，在下结论时就需要特别慎重，所以我们使用了“**可能更加符合**素质-压力模型假说”这种表述方式。

4.14 “交互作用比例 POI 值为 0.34，受影响比例指标 PA 值为 0.37”。你的依据是什么？

回应：非常感谢审稿专家的宝贵意见！我们对本条审稿意见的回应与上一条类似。对交互作用模式到底符合“素质-压力模型”还是符合“差别易感性模型”的判断，需要综合“环境变量的显著区间（RoS on X）”、“交互作用比例 POI 值”、“受影响比例指标 PA 值”等多个指标进行判断，POI 值 0.34（表明良好、较差交互效应的百分比分别是 34%、66%），受影响比例指标 PA 值 0.37（表明 37% 的女孩受到良好交互效应的影响，63% 的女孩受到较差交互效应的影响），综合考虑具体指标以及后续的再参数化回归模型检验结果，我们认为 rs6265 多态性与母亲教育卷入对女孩 MT2 的交互作用**可能更加符合**素质-压力模型假说。

4.15 “这与 González-Giraldo 等人(2014)的研究结果基本一致(A 等位基因携带者的算术成绩高于 GG 基因型)，同时又有三点突破： ” 注意标点符号的使用，冒号只能管到它后面第一个句号为止，句号后面的就不归它管了。

回应：特别感谢审稿专家的细心指正！我们已经将冒号修改为句号。

4.16 “本研究首次将 rs6265 多态性的主效应扩展到基本数学能力各成分(MTGes、MT1 和 MT2)”。 MTGes 这个是总的数学能力，不能算是具体成分。

回应：非常感谢审稿专家的细心指正！遵照审稿人前述修改意见，我们在修改稿内已经删除了 MTGes 的相关内容。对您严谨准确的表述要求表示感谢，按照这一要求我们重新审查整理了全文。

4.17 “rs6265 多态性与父亲/母亲教育卷入对女孩 MT2 均具有显著交互作用”为什么只对女孩有交互作用，对男孩没有交互作用？作者对此有何考虑。

回应：非常感谢审稿专家的宝贵意见！据我们所知，本文是第二篇考察 BDNF 基因 rs6265 多态性与数学能力关系的论文，是首篇以 BDNF 基因 rs6265 多态性为遗传指标采用基因×环境设计考察基因（BDNF 基因 rs6265 多态性）与环境对数学能力影响的论文，目前的相关研究非常匮乏。从 BDNF 基因×环境到行为表型的具体作用机制尚不清楚，对于“为什么只对女孩有交互作用，对男孩没有交互作用？”这一问题，我们推测原因之一可能是由于雌性激素的分泌影响到了 BDNF 基因的表达(Scharfman & Maclusky, 2005)，因为大部分探讨雌性激素和 BDNF 表达之间关系的研究发现雌性激素上调了脑中 BDNF 蛋白质的表达(Numakawa et al., 2010)。但这也仅仅是我们的初步推测，尚待后续研究的深入探讨。

参考文献:

- Scharfman, H. E., & MacLusky, N. J. (2005). Similarities between actions of estrogen and BDNF in the hippocampus: Coincidence or clue? *Trends in Neurosciences*, 28(2), 79–85.
- Numakawa, T., Yokomaku, D., Richards, M., Hori, H., Adachi, N., & Kunugi, H. (2010). Functional interactions between steroid hormones and neurotrophin BDNF. *World Journal of Biological Chemistry*, 1(5), 133–143.

4.18 “我们推测携带 G 等位基因(A 等位基因与 BDNF 分泌减少和活性降低有关)且是女性(雌性激素上调了脑中 BDNF 蛋白质的表达)的这一双重叠加效应可能诱发 BDNF 分泌和活性的过度增加/强, 使其携带者可能更容易捕获不利环境(如低水平的父亲/母亲教育卷入)中的消极信息” G 等位基因是风险基因还是易感基因? 如果 G 等位基因是易感基因的话, 那么它对有利环境和不利环境的敏感性应该都比较高, 为何本研究中只对不利环境敏感了?

回应: 非常感谢审稿专家的宝贵意见! 本研究中, G 等位基因是风险基因而不是易感/可塑基因(素质-压力假说使用风险基因/不良基因的表述, 差别易感性模型则使用可塑基因/易感基因的表述), 因而 G 等位基因只对不利环境敏感, 而不是对不利和有利环境都敏感。

造成审稿专家疑惑的原因, 可能是因为再参数化回归模型检验的假设, 而没有对检验的结果作进一步阐述。具体来说, 我们只在正文“3.4 验证性方法考察 BDNF 基因与父母教育卷入对女孩 MT2 的交互作用”部分的第一段, 提出“根据前述探索性结果, 可假设 G 等位基因是风险/可塑等位基因, AA 基因型则是非风险/非可塑基因型。通过建构再参数化回归模型, 考察 BDNF 基因 rs6265 多态性与父母教育卷入对女孩 MT2 的交互作用, 进而检验强/弱素质-压力与差别易感性假说。”这个假设是正确的, 因为我们在再参数化回归分析之前, 无法判断该交互作用到底符合素质-压力模型还是差别易感性模型, 所以我们“可假设 G 等位基因是风险/可塑等位基因”, 实际上, 这个假设暗含了 2 种模型, 也就是“风险等位基因”对应着素质-压力模型, 而“可塑等位基因”对应着差别易感性模型。通过最终的再参数化回归模型检验, 数据分析结果显示, 该交互作用可能更加符合强素质-压力模型, G 等位基因是风险等位基因, AA 基因型是非风险基因型。

基于此, 我们将再参数化回归模型检验的假设, 由“可假设 G 等位基因是风险/可塑等位基因, AA 基因型则是非风险/非可塑基因型。”修改为“可假设 G 等位基因是风险(素质-压力模型假说)/可塑(差别易感性模型假说)等位基因, AA 基因型则是非风险(素质-压力模型假说)/非可塑(差别易感性模型假说)基因型。”。另外, 我们在再参数化回归模型检验的最后部分增加了对结果的进一步解释, 也就是“BDNF 基因 rs6265 多态性与父母教育卷入对女孩 MT2 的交互作用可能更加符合强素质-压力模型, G 等位基因是风险等位基因, AA 基因型是非风险基因型。”

此外, 我们按照专家的要求对文章段落布局进行了相应的修改完善。最后, 再次衷心感谢审稿专家和编辑老师对本文付出的巨大劳动!

第二轮

再次感谢审稿专家对文章提出的宝贵意见及建议！根据专家意见，我们逐一对文章进行了认真修改，所有修改的地方采用“红色”字体标出。现将所做修改说明如下，恳请审稿专家予以指正！

审稿人 1

作者较好地回答了我提出的问题，并相应地修改了文章。建议发表。

回应：非常感谢审稿专家对本次修改稿的认可。

审稿人 2

作者按照要求进行了详细的修改，文章质量有了较大提升，但仍然存在以下问题。

意见 1：全文在语言表述、标点符号的使用（例如，冒号的使用错误）等方面还存在较大问题，请作者找写作经验比较丰富的专业人士把关。

回应：非常感谢审稿专家的宝贵意见。根据专家意见，除作者外，我们请了四位学报审稿专家或第一作者就语言表述、标点符号使用等问题作了挑剔性阅读，并分别给出修改意见，全文共修改 145 处。

意见 2：引言部分与后面部分的衔接不够好，有些问题引言部分没有交代清楚或者依据不足（例如，作者区分了数学能力的两个成分，但为什么要这样做，这两个成分之间有什么区别，作者并没有交代），请作者完善。

回应：非常感谢审稿专家的细心指正！根据专家意见，我们在引言部分的第一段和第二段进行了完善，详见下面红色字体部分：

现代社会，数学能力对个人事业成功的影响越来越重要(Siegler & Braithwaite, 2017)。在控制了家庭社会经济地位、智力、受教育年限等因素的前提下，个体 7 岁时的数学能力仍能预测其 42 岁时的社会经济地位(Ritchie & Bates, 2013)。对于数学能力的组成成分，目前相关研究并未形成一致的标准。国内学者普遍认为，数学能力的成分包括运算能力、逻辑思维能力和空间想象能力，其中逻辑思维能力是数学能力的核心(林崇德，2003；李丽，2005)。传统的中小学数学教学大纲也把数学能力分为运算能力、逻辑思维能力、空间想象能力、运用数学知识分析和解决实际问题的能力。数学能力受先天遗传与后天教养(环境)的共同影响(Grasby, Coventry, Byrne, Olson, & Medland, 2016)，揭示数学能力的遗传力(个体的表现型差

异可以归因于遗传差异的比率)以及与数学能力相关的具体基因或基因组,探讨先天遗传与后天教养(环境)对数学能力发展的影响等问题日益成为研究者关注的前沿课题之一。

近年来,行为遗传学的兴起为揭示数学能力的遗传机制提供了有力支持,开启了新的研究思路。行为遗传学的发展经历了定量遗传学和分子遗传学两个阶段。定量遗传学的相关研究显示,数学能力的遗传力在 0.2~0.9 之间(Kovas, Dale, Haworth, & Plomin, 2007),数学学习困难由遗传(40~70%)和环境因素(10~70%)共同决定(Kovas, Haworth, Harlaar, et al., 2007)。这些发现为“数学能力的起源与发展存在先天遗传因素”这一观点提供了充分证据。此外,也有定量遗传学研究对数学能力的成分开展研究。如 Hart, Petrill 和 Thompson(2010)发现,概念量化(Quantitative Concepts)、应用题(Applied Problems)、计算(Calculation)和流畅性(Fluency)四种数学成分的遗传力存在差异,分别是 0.49、0.41、0.35 和 0.34,概念量化和应用题具有稍高的遗传力;结果还显示,共享环境因素影响不同数学成分的估计值介于 0.32 至 0.46 之间,明显高于另一项同年龄被试研究(Kovas, Haworth, Petrill, & Plomin, 2007)的估计值(0.07~0.23),然而,非共享环境因素的影响(0.19~0.25)则低于 Kovas, Haworth, Petrill 等人(2007)的估计值(0.42~0.48)。数学能力领域的分子遗传学研究尚处于起步阶段,相关研究仅见于少数几篇文献,不仅零星分散不成系统,而且至今没有学界公认的候选基因(Docherty, Kovas, & Plomin, 2011)。

参考文献:

- Hart, S. A., Petrill, S. A., & Thompson, L. A. (2010). A factorial analysis of timed and untimed measures of mathematics and reading abilities in school aged twins. *Learning and Individual Differences*, 20, 63–69.
- Kovas, Y., Haworth, C. M., Petrill, S. A., & Plomin, R. (2007). Mathematical ability of 10-year-old boys and girls: genetic and environmental etiology of typical and low performance. *Journal of Learning Disabilities*, 40(6), 554–567.
- Li, L. (2005). *Study on the Developmental Level of Pupil's Basic Mathematical Abilities*(Unpublished doctoral dissertation). Huazhong University of Science and Technology, Wuhan..
- [李丽. (2005). 小学生基本数学能力发展水平研究(博士学位论文). 华中科技大学, 武汉.]
- Lin, C. D. (2003). *Learning and development: Development and cultivation of mental abilities of primary and middle school students*(Rev. ed.). Beijing: Beijing normal university press.
- [林崇德. (2003). 学习与发展: 中小学生学习能力发展与培养(修订版). 北京: 北京师范大学出版社]

意见 3: 结果部分,作者一开始就对基因与数学能力之间的关系进行了分组分析,然后依据回归分析结果的不同认为基因与数学能力之间的关系受性别的调节,这样做是不严谨的。作者应该先把性别作为一个调节变量纳入回归分析中,只有当性别与基因的交互作用显著后,才能进行分组回归分析。

回应: 非常感谢审稿专家的宝贵意见!尤其这些统计上的细节问题对文章修改和质量提升具有非常重要的意义。依据专家意见,我们把性别作为一个调节变量纳入回归分析中,发现性别与 BDNF 基因 rs6265 多态性对儿童基本数学能力两成分(MT1 和 MT2)均具有显著交互作用,然后再依据性别进行分组回归。正文中的具体修改如下:

“以儿童基本数学能力两成分(MT1 和 MT2)为因变量,年级、智商作为第一层预测变量(控制变量),rs6265 多态性、父母教育卷入、性别作为第二层预测变量,第二层预测变量之间的交互项作为第三层预测变量进行分层回归分析。结果显示,rs6265 多态性与性别对 MT1 和 MT2 均具有显著交互作用(MT1: $\beta = 0.11, t = 1.89, p < 0.05$; MT2: $\beta = 0.13, t = 1.92,$

$p < 0.05$)。因而，在接下来的分析中，我们依据性别采用分组回归考察 rs6265 多态性与父母教育卷入对儿童基本数学能力两成分的具体交互模式。”

意见 4：其他问题，详见附件。

回应：非常感谢审稿专家的宝贵意见，尤其是这些细节问题对文章的修改非常有帮助，我们将附件内的修改意见逐条陈述如下：

4.1 “在控制了抚养家庭的社会经济地位、智力、受教育年限等因素的前提下，7 岁时的数学能力仍能预测 42 岁时的社会经济地位(Ritchie & Bates, 2013)”，这句话容易引起歧义，这是一个收养研究吗？请明确。

回应：非常感谢审稿专家的细心指正！Ritchie 和 Bates(2013)的研究确实不是收养研究，我们在正文做了修改，删除了“抚养”二字，具体见下文：

“在控制了家庭社会经济地位、智力、受教育年限等因素的前提下，个体 7 岁时的数学能力仍能预测其 42 岁时的社会经济地位(Ritchie & Bates, 2013)。”

参考文献：

Ritchie, S., & Bates, T. (2013). Enduring links from childhood mathematics and reading achievement to adult socioeconomic status. *Psychological Science*, 24(7), 1301–1308.

4.2 “脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)与神经元的生长、发育、分化、维持、损伤修复以及学习和记忆存在密切关系”，在第一次出现这个缩写的时候就应该标注。

回应：非常感谢审稿专家的宝贵意见。指出了文中容易引起读者混淆的地方。由于脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的缩写“BDNF”与“BDNF 基因”两者是不同的，为了避免混淆，我们在正文中不再使用脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的缩写“BDNF”。全文共修改完善了 14 处。

脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的缩写“BDNF”与“BDNF 基因”两者既有联系又有区别：脑源性神经营养因子的表达由 BDNF 基因调控，同时其水平受 BDNF 基因 rs6265 多态性的影响。

4.3 “分子遗传学领域中基因与数学能力之间的关系是否存在性别差异至今未见相关报道”，是有关于 BDNF 基因 rs6265 多态性与数学能力之间关系的性别差异的报道，还是没有所有基因与数学能力之间关系的性别差异的报道？表述要严谨

回应：非常感谢审稿专家的宝贵意见。行为遗传学领域中对基因与数学能力之间的关系是否存在性别差异的探讨非常少见，据我们所知，仅在定量遗传学领域中有几项研究涉及

到性别差异(Kovas, Haworth, Petrill, & Plomin, 2007; Markowitz, Willemsen, Trumbetta, van Beijsterveldt, & Boomsma, 2005), 而在分子遗传学领域中, 尚未有相关文献对基因与数学能力之间的关系是否存在性别差异进行探讨。因而, 依据我们所掌握的文献, “分子遗传学领域中基因与数学能力之间的关系是否存在性别差异至今未见相关报道”这句话的表述还是比较客观和准确的。

参考文献:

Kovas, Y., Haworth, C.M.A., Petrill, S.A., & Plomin, R. (2007). Mathematical ability of 10-year-old boys and girls: genetic and environmental etiology of typical and low performance. *Journal of Learning Disabilities*, 40(6), 554–567.
Markowitz, E. M., Willemsen, G., Trumbetta, S. L., van Beijsterveldt, T. C., & Boomsma, D. I. (2005). The etiology of mathematical and reading (dis)ability covariation in a sample of dutch twins. *Twin Research & Human Genetics*, 8(6), 585–593.

4.4 “众多研究也表明, 父母对子女的数学教育观念存在性别差异(Tiedemann, 2000), 主要体现在三个方面: 父母对子女数学能力的评价存在性别差异(在男孩和女孩拥有同样数学成绩的情况下, 父母仍然认为男孩比女孩的数学能力更高)、父母对子女的数学期望存在性别差异(父母期望男孩在数学方面取得更好成绩)、父母对子女数学能力发展的归因存在性别差异(父母将男孩高数学成绩归因为“天赋”, 而将女孩归因为“努力”)”, 这个性别差异与你所要考察的“父母卷入与数学能力之间关系的性别差异”是完全不同的。

回应: 非常感谢审稿专家的细心指正! 根据专家意见, 我们删除了不相关的内容, 并重新组织了本部分内容, 见下面红色字体部分:

“另外, 有研究发现 BDNF 基因 rs6265 多态性与抑郁(Gujral, Manuck, Ferrell, Flory, & Erickson, 2014)、情绪记忆(Van et al., 2012)的关系受性别因素的调节。然而, 分子遗传学领域中基因与数学能力之间的关系是否受性别因素调节至今未见相关报道。但有研究(Moon & Hofferth, 2016)发现父母卷入与数学成绩之间的关系受性别因素调节, 从幼儿园至整个小学早期阶段, 父母卷入对男孩数学成绩的促进作用显著大于女孩, 而且, 幼儿园至小学早期阶段的父母卷入对男孩数学成绩的促进作用大于小学晚期阶段, 但女孩不存在这种发展阶段上的差异。因而, 性别差异也是我们要考察的目标之一。”

参考文献:

Moon, U. J., & Hofferth, S. L. (2016). Parental involvement, child effort, and the development of immigrant boys' and girls' reading and mathematics skills: A latent difference score growth model. *Learning & Individual Differences*, 47, 136–144.

4.5 “选取某九年一贯制学校 4 个年级(三、四、五、六年级)23 个班级的 602 名小学生及其父母作为被试。”，应该大致交代一下学校所属地区。

回应: 非常感谢审稿专家的宝贵意见。根据专家意见, 我们补充介绍了学校所属地区, 见下面红色字体部分:

“选取山东省潍坊市某九年一贯制学校 4 个年级(三、四、五、六年级)23 个班级的 602 名小学生及其父母作为被试。”

4.6 “采用再参数化回归考察基因多态性与父母教育卷入对女性儿童 MT2 的交互作用 (Widaman et al., 2012; 曹丛等, 2016)”, 为什么这里只对女性儿童进行了分析?

回应: 非常感谢审稿专家的宝贵意见。Widaman 等人(2012)提出的再参数化回归模型, 其目的是为了更加有效地检验基因与环境之间的交互作用到底是符合“素质-压力模型”还是“差别易感性模型”, 所以, 使用再参数化回归方法的前提是基因与环境之间存在显著的交互作用, 因为本研究中 rs6265 多态性与父母教育卷入只对女性儿童 MT2 的交互作用显著, 我们也就只对交互作用显著的女性儿童做了再参数化回归分析。

4.7 “在考察基因多态性与父母教育卷入对儿童基本数学能力两成分的效应时, 依据性别进行分组回归分析”, 这里为什么要分性别进行分组回归分析? 如果你认为基因、父母卷入与儿童数学能力之间的关系存在性别差异需要进行分组回归, 那么你首先要证明这一点, 而不是直接进行分组回归, 这种做法是不严谨的。哪怕你后面的分组回归发现了基因与儿童数学能力之间的回归结果在男孩组和女孩组之间存在不同, 也不能单凭这一点就说明基因与儿童数学能力之间的关系存在性别差异, 你必须对这些系数进行检验, 一切都要以统计检验的结果为准。

回应: 非常感谢审稿专家的细心指正! 我们认为本条审稿意见与第 3 条意见“3.结果部分, 作者一开始就对基因与数学能力之间的关系进行了分组分析, 然后依据回归分析结果的不同认为基因与数学能力之间的关系受性别的调节, 这样做是不严谨的。作者应该先把性别作为一个调节变量纳入回归分析中, 只有当性别与基因的交互作用显著后, 才能进行分组回归分析”指向同一个问题。依据专家意见, 我们把性别作为一个调节变量纳入回归分析中, 发现性别与 BDNF 基因 rs6265 多态性对儿童基本数学能力两成分(MT1 和 MT2)均具有显著交互作用, 然后再依据性别进行分组回归。正文修改与第 3 条审稿意见相同。

4.8 “如考察 BDNF 基因与抑郁直接关联的绝大多数研究认为, A 等位基因是风险基因 (Lee et al., 2013; Yu et al., 2012), 而采用基因×环境设计的研究则认为, G 等位基因可能是易感基因(Zhang et al., 2016)”, 研究设计不同在什么地方? 至于基因是风险基因还是易感基因, 不是靠结果来判断的吗?

回应: 非常感谢审稿专家的宝贵意见。一种研究设计是“关联研究(association studies)”, 主要考察 BDNF 基因与抑郁的直接关联; 另一种研究设计则是“基因与环境(G×E)交互设计”, 把环境变量纳入到对抑郁发生机制的考察。

通过对 BDNF 基因与抑郁相关研究的梳理, 田相娟和王美萍(2016)认为, 早期的相关研究主要采用“关联研究”考察 BDNF 基因与抑郁的关联, 该类研究多发现了 BDNF 基因的主效应, 而且绝大多数研究结果表明, A 等位基因是风险基因(Lee et al., 2013; Yu et al., 2012);

后期的研究多采用“G×E 交互设计”，将环境变量纳入到对抑郁发生机制的考察，该类研究结果则显示 BDNF 基因对抑郁的主效应不再显著或仅边缘显著，而且 G 等位基因可能是易感基因(Zhang et al., 2016)。

对于基因是风险基因还是易感基因的判定确实是依据统计结果来进行的。至于不同研究设计导致不同结果的原因，我们初步推测可能是由于采用不同研究设计后对应的统计分析方法的不同导致的，但这一也仅仅是我们的初步推测。

参考文献：

- Lee, Y., Lim, S. W., Kim, S. Y., Chung, J. W., Kim, J., Myung, W., . . . Kim, D. K. (2013). Association between the BDNF val66Met polymorphism and chronicity of depression. *Psychiatry Investigation*, 10(10), 56–61.
- Tian, X. J., & Wang, M. P. (2015). BDNF gene and depression. *Advances in Psychological Science*, 24(10), 1583–1591.
- [田相娟, 王美萍. (2016). BDNF 基因与抑郁. *心理科学进展*, 24(10), 1583–1591.]
- Yu, P., Smith, A. K., Wang, Y., Pan, Y., Jian, Y., Qi, C., ... Tie, C. (2012). The brain-derived neurotrophic-factor (BDNF) val66met polymorphism is associated with geriatric depression: A meta-analysis. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 159B(5), 560–566.
- Zhang, L., Li, Z., Chen, J., Li, X., Zhang, J., & Belsky, J. (2016). The BDNF val66met polymorphism interacts with maternal parenting influencing adolescent depressive symptoms: Evidence of differential susceptibility model. *Journal of Youth and Adolescence*, 45(3), 471–483.

再次感谢审稿专家的宝贵意见，尤其是细心指出了本文在语言表述、标点符号使用、统计方法等方面存在的不足，这对于提升文章质量具有非常重要的指导意义。最后，衷心感谢审稿专家对本文付出的巨大劳动！

第三轮

审稿人 2

整体而言，作者根据审稿意见进行了认真的修改，论文质量有了较大提升，但目前仍然有一个问题存疑。结果 3.3 部分，回归分析中，作者写道“rs6265 多态性与性别对 MT1 和 MT2 均具有显著交互作用($MT1:\beta = 0.11, t = 1.89, p < 0.05$; $MT2:\beta = 0.13, t = 1.92, p < 0.05$)”，但是在 0.05 的置信水平上， t 的临界值为 1.96，文中列出的两个 t 值都小于 1.96，怎么会显著呢？

回应：非常感谢评审专家的细致审阅，避免了文章出现低级错误。我们重新处理了数据，调整了分析思路，并修改了正文中相关部分，修改的字体用蓝色标注。为确保统计结果准确无误，同时由两位作者独立分析数据并将各自得出的结果进行比对。另外，我们将原始数据附在文后（附件 5），以备专家审查。主要修改部分如下。

3.3 探索性方法考察 rs6265 多态性与父母教育卷入对儿童基本数学能力两成分的交互作用

以儿童基本数学能力两成分(MT1 和 MT2)为因变量，年级、智商作为第一层预测变量(控制变量)，rs6265 多态性、父母教育卷入作为第二层预测变量，第二层预测变量之间的交互项作为第三层预测变量进行分层回归分析。结果显示(见表 2)，rs6265 多态性可显著预测 MT2(AA 基因型携带者的基本数学能力显著高于 G 等位基因携带者)；父母教育卷入能够显

著正向预测 MT1 和 MT2; rs6265 多态性与父母教育卷入对 MT2 具有显著交互作用, 进一步分析表明, 父母教育卷入显著正向预测 G 等位基因 MT2($\beta = 0.16, t = 3.27, p < 0.01$), 对 AA 基因型的预测作用则不显著($\beta = -0.13, t = -1.39, p > 0.05$)。

表 2 儿童基本数学能力两成分对 rs6265 多态性与父母教育卷入的分层回归分析

变量		ΔR^2	$b (SE)$	β	p
MT1					
第一层	年级(控制变量)	0.15**	0.04 (0.05)	0.03	0.44
	智商(控制变量)		0.02 (0.00)	0.38	0.00**
第二层	rs6265	0.02**	0.14 (0.10)	0.06	0.19
	父母教育卷入		0.17 (0.05)	0.17	0.00**
第三层	rs6265×父母教育卷入	0.01	-0.16 (0.10)	-0.08	0.12
MT2					
第一层	年级(控制变量)	0.14**	-0.11 (0.05)	-0.10	0.02*
	智商(控制变量)		0.01 (0.00)	0.34	0.00**
第二层	rs6265	0.02**	0.22 (0.10)	0.09	0.04*
	父母教育卷入		0.16 (0.05)	0.16	0.00**
第三层	rs6265×父母教育卷入	0.01*	-0.25 (0.10)	-0.13	0.01** ^a

注: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ 。^a代表交互作用值经过顺序性Bonferroni检验校正后仍然显著(Benjamini & Hochberg, 1995)。

3.4 验证性方法考察 rs6265 多态性与父母教育卷入对逻辑思维与空间-视觉功能领域能力(MT2)的交互作用

根据前述探索性结果,可假设 G 等位基因是风险(素质-压力模型假说)/可塑(差别易感性模型假说)等位基因, AA 基因型则是非风险(素质-压力模型假说)/非可塑(差别易感性模型假说)基因型。通过建构再参数化回归模型,考察 rs6265 多态性与父母教育卷入对 MT2 的交互作用,进而检验强/弱素质-压力模型与差别易感性模型假说。

对 rs6265 多态性与父母教育卷入对 MT2 的交互作用进行检验(见表 3)。强素质-压力模型(模型 c)假设,当个体遭受不利环境(较低水平的父母教育卷入)时,携带风险等位基因(G 等位基因)的儿童更容易产生问题(较低水平的 MT2),但携带非风险基因型(AA 基因型)的儿童则不受此不利环境的影响;然而,在良好环境下(较高水平的父母教育卷入),携带不同基因型的儿童其 MT2 则较为相似。模型 c 总体模型显著($R^2 = 0.17, p < 0.001$),在限定 $B_1 = 0$ (限定 AA 基因型不受父母教育卷入的影响)并且将交叉点 C 限定于父母教育卷入的最大值($C_{\text{父母教育卷入}} = 1.69$)的情况下,父母教育卷入可以显著正向预测 G 等位基因儿童 MT2($B_2 = 0.15, SE = 0.04, t = 3.86, p < 0.001$),表明 rs6265 多态性与父母教育卷入对 MT2 存在显著交互作用。上述证据表明强素质-压力模型拟合良好。

表 3 rs6265 多态性与父母教育卷入对 MT2 交互作用的再参数化回归模型检验

	差别易感模型		素质-压力模型	
	强: 模型 <i>a</i>	弱: 模型 <i>b</i>	强: 模型 <i>c</i>	弱: 模型 <i>d</i>
B_1	0.00 (—) ^a	-0.09(0.09)	0.00 (—) ^a	-0.02(0.06)
C	1.37(0.77)	0.86(0.55)	1.69 (—) ^a	1.69 (—) ^a
95% <i>CI</i> of C	[-0.14, 2.89]	[-0.23, 1.95]	— ^a	— ^a
B_2	0.16(0.05)**	0.16(0.05)**	0.15(0.04)***	0.14(0.05)**
B_3	-0.11(0.05)*	-0.11(0.05)	-0.11(0.05)*	-0.11(0.05)*
B_4	0.01(0.00)***	0.01(0.00)***	0.01(0.00)***	0.01(0.00)***
R^2	0.17	0.17	0.17	0.17
$F(df)$	22.32(4,439)***	18.06(5,438)***	29.77(3,440)***	22.32(4,439)***
F vs. $c(df)$	0.12(1,439)	0.96(2,438)	—	0.12(1,439)
F vs. $d(df)$	—	0.84(1,438)	0.12(1,439)	—
AIC	1177.75	1178.71	1175.89	1177.75
BIC	1202.32	1207.38	1196.37	1202.33

注: 模型 $Y_{MT2} = (rs6265 = AA)(B_0 + B_1(X_{\text{父母教育卷入}} - C)) + (rs6265 = GG/AG)(B_0 + B_2(X_{\text{父母教育卷入}} - C)) + B_3X_3 + B_4X_4 + E$; C 为两基因型亚组斜率的交叉点; CI =置信区间; ^a代表该参数限定在指定数值上, 其中 C 等于 1.69 表示将交叉点 C 固定在父母教育卷入的最大值处, $B_1 = 0$ 表示非风险/非可塑基因型中其父母教育卷入对 MT2 无预测作用, 这也是强素质-压力假说和强差别易感性假说的假定条件之一; F vs. c 代表其他嵌套模型与模型 c 之间的 F 检验, 同理, F vs. d 则代表其他嵌套模型与模型 d 之间的 F 检验; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ 。

然而,在判定 rs6265 多态性与父母教育卷入交互作用符合强素质-压力模型(模型 c)之前,需通过 F 检验与 AIC 、 BIC 值判断模型 c 是否是最佳模型,也就是模型 c 比模型 a 、 b 、 d 的拟合性更好。在模型 c 基础上,取消 $B_1 = 0$ 的限定就是模型 d (弱素质-压力模型),取消将交叉点 C 限定于父母教育卷入最大值就是模型 a (强差别易感性模型),同时取消 $B_1 = 0$ 和将交叉点 C 限定于父母教育卷入最大值就是模型 b (弱差别易感性模型),因而模型 c 与模型 a 、 b 、 d 之间存在嵌套关系,可通过 F 检验比较增加一个或两个估计参数时,模型 a 、 b 、 d 解释的变异量是否比模型 c 有显著增加。我们发现,尽管模型 a 、 b 、 d 比模型 c 多了一个或两个估计参数,但模型 a 、 b 、 d 并未导致变异量的显著增加(模型 a : $\Delta R^2 = 0.00$, $p > 0.05$; 模型 b : $\Delta R^2 = 0.00$, $p > 0.05$; 模型 d : $\Delta R^2 = 0.00$, $p > 0.05$), 因而无法拒绝模型 c 。此外,模型 c 的 AIC 和 BIC 值比其它模型都低(AIC 和 BIC 值越低表明模型拟合性越好)。综上,与模型 a 、 b 、 d 相比,模型 c 的拟合性最好,即, rs6265 多态性与父母教育卷入对 MT2 的交互作用可能更加符合强素质-压力模型, G 等位基因是风险等位基因, AA 基因型是非风险基因型。