

## 《心理学报》审稿意见与作者回应

**文题：**负性生活事件与青少年早期抑郁的关系: COMT 基因 Val158Met 多态性与父母教养行为  
的调节作用

**作者：**王美萍 郑晓洁 夏桂芝 刘迪迪 陈 翩 张文新

---

### 第一轮

**审稿人 1 意见：**

**意见 1：**前言中介绍 val158met 位点时请给出 rs 编号。

**回应：**非常感谢审稿专家的意见和建议。已在问题提出部分的第二段第六行（第 1 页）进行相应修改，并使用黄色字体标注。

**意见 2：**2.1 样本中，介绍父母的文化程度“父母分别为 53.92%和 58.76%”是哪种教育水平的百分比？

**回应：**非常感谢审稿专家的意见和建议。此处可能存在表达不清的问题。父亲的文化程度为中等教育学历（包括初中和高中）的占 53.92%，母亲的文化程度为中等教育学历（包括初中和高中）的占 58.76%。已在原文 2.1 样本部分（第 2 页）作出相应修改，并使用黄色字体标注。

**意见 3：**表 2 和表 3 中的  $p$  与  $p(i)$  分别是什么？原始的  $p$  值？B-H 矫正后的  $p$  值？另外，请在恰当的地方说明进行 B-H 矫正的意义。

**回应：**非常感谢审稿专家的意见和建议。

表 2 和表 3 中的  $p$  表示原始的  $p$  值， $p(i)$  表示 B-H 矫正后的  $p$  值，并在原文中表 2（第 5 页）下方添加了注释，并使用黄色字体标注。B-H 矫正的意义已在“2 数据处理与分析部分”第六行（第 4 页）说明，并使用黄色字体标注。

.....

**审稿人 2 意见：**作者首次采用基因、环境交互作用的模型，系统考察了负性生活事件、COMT

基因 Val158Met 多态性和父母教养行为对青少年早期抑郁的影响,以及性别对其的调节作用。研究具有很好的创新性,实验方法可靠。有以下几点建议:

**意见 1:** 近期的一项超大样本的研究(Border et al., No Support for Historical Candidate Gene or Candidate Gene-by-Interaction Hypotheses for Major Depression Across Multiple Large Samples, American Journal of Psychiatry 2019)报导了已有的候选基因对于抑郁症的易感性都没有相关性,包括本项研究涉及的 COMT 基因。因此建议作者引用该文献并增加相应的讨论。

**回应:** 非常感谢审稿专家的意见和建议。已在“4 讨论”部分最后一段第 11 行(第 11 页)增加有关该文章的讨论,并使用黄色字体标注。

**意见 2:** 进行内部验证(3.4 部分)时,作者将样本随机分为 2 组,分别检验了 2 组子样本的负性生活事件×COMT 基因 Val158Met 多态性×父亲积极教养行为对抑郁的交互作用在男青少年中的表现。并对 2 组被试的结果做了元分析。仅有一次随机分组反映的信息有限。建议作者将随机分组重复 500 次,或者从原有样本中随机抽取 60%的被试 500 次。统计这 500 次的结果中,抽取出的子样本的负性生活事件×COMT 基因 Val158Met 多态性×父亲积极教养行为对抑郁的交互作用的  $p < 0.05$  的频率。

**回应:** 非常感谢审稿专家的意见和建议。

参考已有研究文献(Cao, Lin, Chen, Ji, & Zhang, 2018; 谢益辉, 朱钰, 2008; 陈峰, 陆守曾, 杨珉, 1997),我们拟采用 Bootstrap 法对数据结果进行验证。Bootstrap 法是以原始数据为基础的模拟抽样统计推断法,其基本思想是:在原始数据的范围内作有放回的再抽样,样本容量仍为  $n$ ,原始数据中每个观察单位每次被抽到的概率相等,为  $1/n$ ,所得样本称为 Bootstrap 样本。当我们采用该方法对样本数据进行 500 次的随机抽样后,结果发现负性生活事件×COMT 基因 Val158Met 多态性×父亲积极教养行为对抑郁交互作用的各项指标为: $B=0.083$ ,  $SE=0.027$ ,  $p=0.004$ , 95% CI= 0.025, 0.138。因此可以看出,负性生活事件×COMT 基因 Val158Met 多态性×父亲积极教养行为三者交互作用于抑郁的 Bootstrap 结果依然是显著的。

参考文献:

- Cao, Y. M., Lin, X. N., Chen, L., Ji, L. Q., & Zhang, W. X. (2018). The catechol-o-methyltransferase and dopamine transporter genes moderated the impact of peer relationships on adolescent depressive symptoms: a gene-gene-environment study. *Journal of Youth and Adolescence*, 47(11), 2468-2480.
- 陈峰, 陆守曾, 杨珉. (1997). Bootstrap 估计及其应用. *中国卫生统计*(5), 5-7.

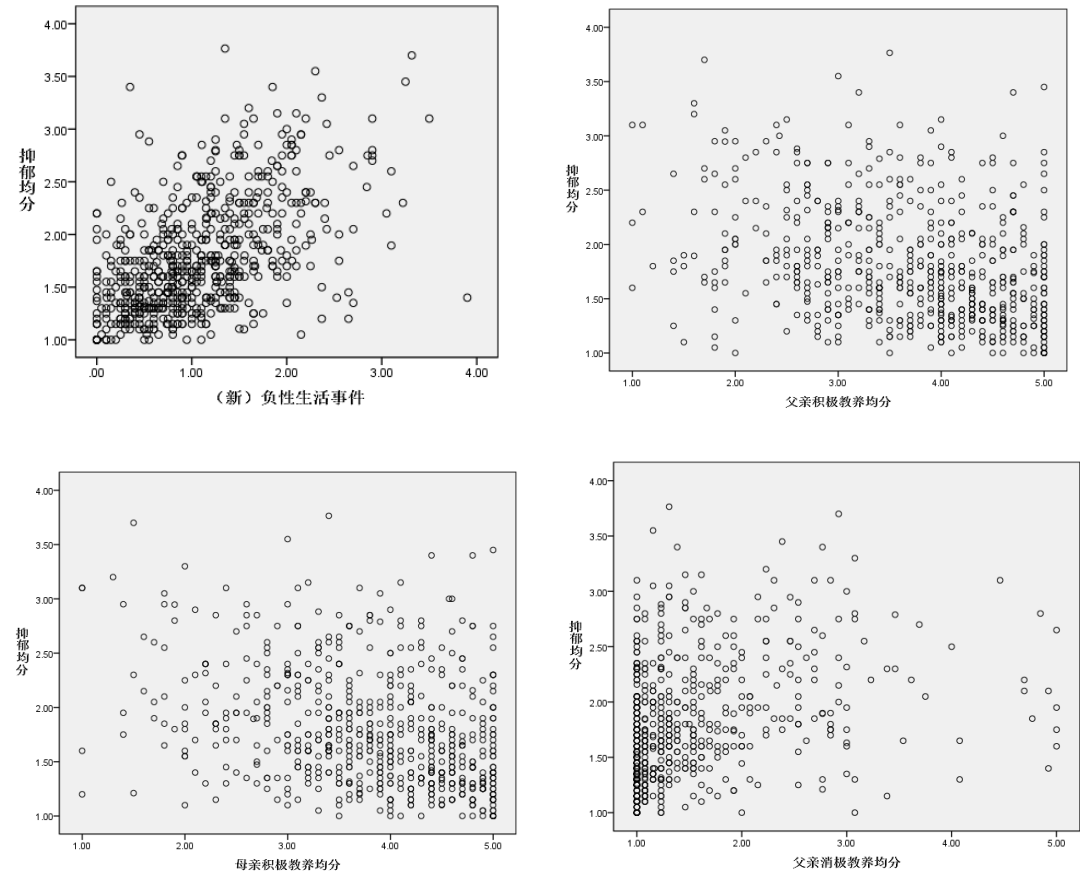
谢益辉, 朱钰. (2008). Bootstrap 方法的历史发展和前沿研究. 统计与信息论坛, 23(2), 90-96.

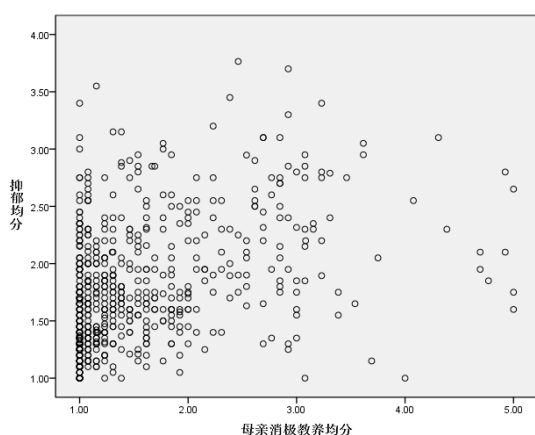
**意见 3:** 在统计检验中，一些极端值可能会影响统计结果，建议作者给出显著相关关系的散点图。

**回应:** 非常感谢审稿专家的意见和建议。

在多变量分析中判断某一观测量是否为极端值往往需要综合使用多个指标进行判断，仅用其中一个指标有可能得出相互矛盾的结果。因此，我们综合采用标准化残差、Cook 距离、中心杠杆值（Leverage values）、协方差比（Covariance Ratio）4 个常用指标来检测数据中的多元极端值。结果发现，Cook 距离（0~0.88774）、中心杠杆值（0.00187~0.12558）、协方差比（0.89680~1.13907）的得分均处于正常范围内。但是，有两个个案的标准化残差值（正常范围为-3~3）分别为 4.25330 和 4.43354。当我们把这两个个案作为多元极端值剔除后，发现结果的显著性并未发生改变，负性生活事件×*COMT* 基因 Val158Met 多态性×父亲积极教养三者交互的显著性水平依然为 0.001。

另外，根据专家的意见，我们提供了相关分析表中存在显著相关的成对变量的散点图，具体如下：





从图中也可以看出不存在显著改变变量相关方向的极端值。综合考虑多元极端值及散点图的结果，我们认为本研究数据不存在对结果产生实质性影响的极端值。

**意见 4：**作者在讨论部分最后指出 COMT 基因 Val158Met 多态性对前额叶区域的多巴胺水平起关键调节作用，建议作者能从 COMT 基因 Val158Met 显著调节前额叶多巴胺水平这方面增加一些对本文研究结果的讨论，以增加对研究结果对应生物学机制的理解。

**回应：**非常感谢审稿专家的意见和建议。已在“4 讨论”部分第 4 段第 4 行（第 10 页）添加有关该部分的内容，并使用黄色字体标注。

.....

**审稿人 3 意见：**该研究从基因与环境交互作用的角度探讨了 COMT 基因与父母教养方式这两个因素共同调节负性生活事件与青少年抑郁的关系，发现在男性儿童青少年群体上，COMT 基因 Val/Val 型纯合且父亲积极教养水平较低的被试，抑郁水平与负性生活事件正相关。该研究有助于理解基因和环境因素对儿童发展的作用，具有理论意义。该研究采用了多元回归分析、分半验证、元分析等方法，使用得当，但是有一些问题需要进一步明确和考虑：

**意见 1：**该研究以性别和教养方式为分类变量，进行了性别\*父母\*积极消极共八次多元回归，请解释为何将性别用于分开数据而非用作自变量，况且作者的效应量分析发现 600 左右的样本恰好有足够的统计检验力，那么分开之后就 300 左右的样本统计检验力就不够了。同样，请解释分别做父亲积极、父亲消极、母亲积极、母亲消极四个模型的必要性，为何不是合并成一个教养行为的分数。

**回应：**非常感谢审稿专家的意见和建议。

①在相关分析中，我们发现性别与父亲消极教养、母亲消极教养均存在显著相关性，因此若把性别作为自变量考察“性别×父亲消极教养”和“性别×母亲消极教养”对青少年抑郁的交互影响，变量间的相关性会混淆其交互效应。

②内部验证性分析通过将样本随机分为两个子样本，然后在子样本 1 和子样本 2 中进行与总样本同样的分析，目的是检验结果的稳定性和可靠性。由于方法上的无差性，所以内部验证性分析法提供了一个有效的重复测验的方式（Johnston, Lahey, & Matthys, 2013）。因此参考以往同类研究（Cao et al., 2018; Cao, Lin, Chen, Ji, & Zhang, 2018），我们对数据进行内部验证分析。另外，我们也采用 Bootstrap 法对数据结果进行验证，结果发现负性生活事件×COMT 基因 Val158Met 多态性×父亲积极教养行为三者交互作用于抑郁的结果依然显著，具体请见我们后面对“意见 3”的回应。

③积极教养和消极教养是两种不同性质的教养行为。有研究在探索基因与父母教养行为对抑郁的影响时发现消极教养行为的缺失并不等同于积极教养行为的存在，这进一步表明了探索抑郁的发生机制时，同时考察积极和消极教养行为的必要性（王美萍，张文新，陈欣银，2015）。此外，有研究结果提示，父亲和母亲的教养行为与基因对抑郁影响的交互作用模式可能不同（张璠，陈杰，李新影，2015）。因此，在本研究中我们构建了父亲积极、父亲消极、母亲积极、母亲消极四个模型来分别考察其与基因交互对青少年抑郁的影响。

#### 参考文献：

- Cao, C., Rijlaarsdam, J., Voort, A. V. D., Ji, L., Zhang, W., & Bakermans-Kranenburg, M. J. (2018). Associations between dopamine d2 receptor ( drd2 ) gene, maternal positive parenting and trajectories of depressive symptoms from early to mid-adolescence. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 46(2), 365-379.
- Cao, Y. M., Lin, X. N., Chen, L., Ji, L. Q., & Zhang, W. X. (2018). The catechol-o-methyltransferase and dopamine transporter genes moderated the impact of peer relationships on adolescent depressive symptoms: a gene-gene-environment study. *Journal of Youth and Adolescence*, 47(11), 2468-2480.
- Johnston, C., Lahey, B. B., & Matthys, W. (2013). Editorial policy for candidate gene studies. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 41(4).
- 王美萍，张文新，陈欣银. (2015). 5-htr1a 基因 rs6295 多态性与父母教养行为对青少年早期抑郁的交互作用：不同易感性模型的验证. *心理学报*, 47(5), 600-610.
- 张璠，陈杰，李新影. (2015). Bdnf val66met 基因多态性和温暖的教养方式对青少年抑郁的影响. *中国临床心理学杂志*, 23(1), 52-55.

**意见 2：**作者使用了分层回归，但是最后还是所有变量都进入模型，分层没有必要。

**回应：**非常感谢审稿专家的意见和建议。

将所有自变量一次性全部放入模型，不分层次的回归分析通常称为同时性多元回归分析（simultaneous multiple regression）。该分析方法所揭示的每一自变量对因变量的预测效应并

没有排除其他自变量的潜在影响。而分层多元回归分析（hierarchical multiple regression）的基本思想是将感兴趣的变量放在最后一步进入模型，以考察在排除了其他变量影响的情况下，该变量对回归方程的贡献。如果该变量仍然具有显著的贡献，那么我们就可以做出该变量确实具有其他变量所不能替代的独特作用的结论。该方法的分析思想与我们的研究目的相符。我们旨在逐步分离控制变量、自变量主效应以及自变量的二元交互的影响后，进一步揭示负性生活事件×*COMT* 基因 Val158Met 多态性×父母教养三元交互对抑郁的独特效应。因此，我们最终选用了分层多元回归分析法来处理数据。

**意见 3：**作者做了分半验证，对于 637 名被试有许多分半的方法，如何保证这一次随机分半具有代表性？况且分半后样本量又更小了。

**回应：**非常感谢审稿专家的意见和建议。

我们在做分半验证时，在 SPSS 的具体操作中选择的是“随机个案样本”中“约 50% 的个案”。为了避免分半的随机性，我们对此步骤重复了多次，结果均稳定。

此外，参考已有研究文献（Cao, Lin, Chen, Ji, & Zhang, 2018; 谢益辉, 朱钰, 2008; 陈峰, 陆守曾, 杨珉, 1997），我们采用 Bootstrap 法对数据结果进行验证。当我们采用该方法对样本数据进行 500 次的随机抽样后，结果发现负性生活事件×*COMT* 基因 Val158Met 多态性×父亲积极教养行为对抑郁交互作用的各项指标为： $B=0.083$ ,  $SE=0.027$ ,  $p=0.004$ , 95%  $CI=0.025, 0.138$ 。因此可以看出，负性生活事件×*COMT* 基因 Val158Met 多态性×父亲积极教养行为三者交互作用于抑郁的 Bootstrap 结果依然是显著的。

参考文献：

- Cao, Y. M., Lin, X. N., Chen, L., Ji, L. Q., & Zhang, W. X. (2018). The catechol-o-methyltransferase and dopamine transporter genes moderated the impact of peer relationships on adolescent depressive symptoms: a gene-gene-environment study. *Journal of Youth and Adolescence*, 47(11), 2468-2480.
- 陈峰, 陆守曾, 杨珉. (1997). Bootstrap 估计及其应用. *中国卫生统计*(5), 5-7.
- 谢益辉, 朱钰. (2008). Bootstrap 方法的历史发展和前沿研究. *统计与信息论坛*, 23(2), 90-96.

**意见 4：**作者通过元分析将两半数据合并，理论上等同于前面全部被试的分析，没有必要。

**回应：**非常感谢审稿专家的意见和建议。元分析从本质上讲就是采用统计的方法对多个研究或样本中的结果进行再次统计分析，从而揭示变量间真实关系的一种方法。我们通过元分析对两个子样本所揭示的效应进行综合分析，而不是直接对原始大样本，或者合并两个子样本之后的总样本进行分析。参照以往有关基因-环境交互作用同类研究

(Bakermans-Kranenburg & Van, 2011; Cao et al., 2018), 该方法有利于我们对研究结果的稳定性和可靠性做进一步的验证, 因此是有必要的。

参考文献:

Bakermans-Kranenburg, M. J., & Van, I. M. H. (2011). Differential susceptibility to rearing environment depending on dopamine-related genes: new evidence and a meta-analysis. *Development and Psychopathology*, 23(1), 14.

Cao, C., Rijlaarsdam, J., Voort, A. V. D., Ji, L. Q., Zhang, W. X., & Bakermans-Kranenburg, M. J. (2018). Associations between dopamine d2 receptor (drd2) gene, maternal positive parenting and trajectories of depressive symptoms from early to mid-adolescence. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 46(2), 365-379.

**意见 5:** 如何解释基因与环境的交互作用, 是相关研究者普遍面临的问题, 关联研究只能发现存在关系, 但是无法解释为何会有关联、为何会有性别差异, 因此建议讨论部分语言更加保守一点, 避免过度推论。

**回应:** 非常感谢审稿专家的意见和建议。我们在“4 讨论”部分第 3 段的第 5 行 (第 9 页) 增加了“可能”二字, 在第 7 段“需要指出的是……”的第 4 行 (第 11 页) 的“可以”改成“可能会”, 第 5 行和第 7 行分别增加了“可能”二字, 并使用黄色字体标注。

---

## 第二轮

**审稿人 2 意见:**

感谢作者回复了我所有的疑问, 目前没有更多意见, 建议接收。

**回应:** 非常感谢审稿老师认可我们对本文的修改工作, 也非常感谢审稿老师在审阅过程中为我们提出的宝贵的修改意见, 帮助我们提高了文稿质量。

**审稿人 3 意见:**

**意见 1:** 考虑到样本量建议作者不要把男女样本分开分析, 当作者将样本分成两部分之后再分别验证在男性被试上的效应, 样本量更加的小了, 所以结果的可靠性存疑。作者根据审稿人 2 的意见做了 Bootstrap 的验证, 考虑到作者关心的是男性被试上的基因环境交互作用, 也难以保证每次 bootstrap 的样本中男性样本的数量。此外, Power 分析和 bootstrap 分析结果也应该补充进论文中。同意分层回归可以考察在排除其他变量的贡献的情况下感兴趣变量的独特效应。但在所有变量都进入方程的情况下, 同时性回归和分层回归得到的系数是一样的。那么不分层, 或者只分成两层 (三阶交互和其他变量), 结果可能会清爽一点。

**回应:** 非常感谢审稿专家的意见和建议。

①由于在相关分析中，我们发现性别与父亲消极教养、母亲消极教养均存在显著相关，因此若把性别作为自变量考察“性别×父亲消极教养”和“性别×母亲消极教养”对青少年抑郁的交互影响，变量间的相关性会混淆其交互效应。因此我们最终选择了对男女样本分别进行统计分析。

诚然，如审稿专家所言，这样处理会导致样本量减少。但是，根据回归系数的显著性检验原理我们可以推测，在变异既定的情况下，样本量越大，越容易拒绝虚无假设，也就是说，样本量越大，越容易发现显著性的结果，样本量越小就越不容易发现显著性结果。本研究在分性别以及两个子样本进行分析的情况下都依然发现了“负性生活事件×COMT 基因 Val158Met 多态性×父亲积极教养行为”的显著效应，这恰恰说明该三者交互作用是较为稳定和可靠的。如果我们忽略性别与父母消极教养相关的问题，将性别作为自变量进入方程，且发现了性别的调节作用，最后还是要进行分组分析，以进一步探查交互作用的具体表现形式，这样还是避免不了要分组的问题。

此外，先前也有研究（男女比例均衡）发现 COMT 基因 Val158Met 多态性与环境因素的交互作用仅存在于男性中（Nyman et al., 2011），这在一定程度上说明了本研究结果的合理性。综上所述，我们还是倾向于选择分开性别进行相关的统计分析。但是审稿专家所提及的样本容量问题对未来研究也是有参考价值的，所以我们在讨论部分进行了相应的补充分析，并使用绿色字体标注（具体见第 12 页正文最后两行）。

②Power 分析结果已在 2.1 样本部分（第 2 页）进行相应补充，并使用绿色字体标注。Bootstrap 分析结果已在 3.4 内部验证性分析与元分析部分的第一段第 14 行（第 8 页）进行相应补充，并使用绿色字体标注。

③虽然分层回归分析结果中，在所有变量都进入方程的情况下所得到的系数与同时性回归的是一样的，但是同时性回归分析显示不出每一层变量进入方程时所引起的模型解释率的变化，而分层回归分析可以较清晰地呈现出预测变量的主效应、二元交互效应和三元交互效应引起的解释率的变化。此外，分层回归分析是基因-环境交互作用领域研究（Hosang, Fisher, Cohen-Woods, McGuffin, & Farmer, 2017; 王美萍, 张文新, 陈欣银, 2015; 曹丛, 王美萍, 曹衍淼, 纪林芹, 张文新, 2017）较为常用的分析方法，所以综合考虑后，我们还是最终决定保留分层回归分析的方法。

参考文献：

Hosang, G. M., Fisher, H. L., Cohen-Woods, S., McGuffin, P., & Farmer, A. E. (2017). Stressful life events and catechol-o-methyl-transferase (comt) gene in bipolar disorder. *Depression & Anxiety*, 34(5).



Nyman, E. S., Sulkava, S., Soronen, P., Miettunen, J., Loukola, A., Leppä V., ... Peltonen, L. (2011). Interaction of early environment, gender and genes of monoamine neurotransmission in the aetiology of depression in a large population-based finnish birth cohort. *Bmj Open*, 1(1), e000087.

曹丛, 王美萍, 曹衍淼, 纪林芹, 张文新. (2017). Maa 基因 t941g 多态性与同伴侵害对男青少年早期抑郁的交互作用: comt 基因 val158met 多态性的调节效应. *心理学报*, 49(2), 206-218.

王美萍, 张文新, 陈欣银. (2015). 5-htr1a 基因 rs6295 多态性与父母教养行为对青少年早期抑郁的交互作用: 不同易感性模型的验证. *心理学报*, 47(5), 600-610.

### 编委专家意见:

**意见:** I have now read through the revision. I think it is ready to be accepted. Please forward to the next level of approval. Thanks.

**回应:** 非常感谢编委老师对本文修改工作的认可, 也感谢编委老师仔细审阅了我们在前两轮评审中回应与修改的过程。

---

## 第三轮

### 主编意见:

**意见:** 本研究以青少年为被试, 考察了负性生活事件、COMT 基因 Val158Met 多态性和父母教养行为对青少年早期抑郁的影响。结果发现, 负性生活事件对青少年早期抑郁具有显著正向预测作用, 且 COMT 基因 Val158Met 多态性和父亲积极教养行为在其中起调节作用, 但该调节作用仅存在于男青少年群体中。本论文研究方法使用恰当且具有一定创新性, 研究结果可信, 研究结论有助于理解基因与环境因素对儿童发展的影响。

**回应:** 非常感谢主编老师对本文的认可, 也感谢主编老师仔细审阅了我们在前两轮评审中回应与修改的过程。