

# 《心理学报》审稿意见与作者回应

题目：母亲消极教养、同伴侵害与 *FKBP5* 基因对青少年抑郁的影响

作者：田相娟 曹衍森 张文新

## 第一轮

审稿人 1 意见：

意见 1：2.1 讨论了样本具有足够的统计检验力，效应量 1% 时获得 80% 的统计检验力需要 600 以上的样本，这个估计过程还应该写清楚对应的  $\alpha$  水平，不同的  $\alpha$  所需的样本量也是不同的。同时，该研究对男女被试分别进行研究，男女被试都不足 600 人。

回应：感谢审稿专家的建议。

(1) 本研究所采用的  $\alpha$  水平为 0.05。

(2) 已有研究表明，基因与环境的交互作用达到显著性水平 ( $\alpha = 0.05$ ) 时效果量一般在 0.01~0.02 (如 Starr, Hammen, Conway, Raposa & Brennan, 2014)。我们以 (0.01, 0.02) 的效果量为基础，采用 G\*Power 3.1.9.2 软件进行分析，结果显示要达到 80% 以上的统计功效，约需要 395~787 名被试。而本研究中男女被试分别为 473 和 497 人，满足上述样本量的基本要求。上一稿中，“2.1 被试”的统计检验力部分存在表达不清楚、不充分的问题，在这一稿中，我们作了相应的修改，请见“2.1 被试”部分 (第 4 页) 蓝色字体。

(3) 虽然我们在研究考虑了样本量和统计检验力的关系，但是由于本研究效果量仅为 1.2%，确实会在一定程度上降低统计检验力，我们在讨论部分也对此局限性进行了补充，详见修改稿“4 讨论”部分 (第 10 页) 最后一段蓝色字体。

参考文献：

Starr, L. R., Hammen, C., Conway, C. C., Raposa, E., & Brennan, P. A. (2014). Sensitizing effect of early adversity on depressive reactions to later proximal stress: Moderation by polymorphisms in serotonin transporter and corticotropin releasing hormone receptor genes in a 20-year longitudinal study. *Development and Psychopathology*, 26(4pt2), 1241–1254.

意见 2：2.2.2 选用的儿童教养问卷是成熟的问卷，为何本研究只用其中的两个维度且根据研究数据删题？毕竟本研究不是开发此问卷。而且如果研究者都可以根据自己的数据删题，那研究还有什么信度可言。

回应：感谢审稿专家的指正。

(1) 诚如审稿专家所言，本研究选用的教养问卷是成熟的问卷，消极教养有且只有“拒绝”和“惩罚”两个维度。在上一稿中，我们的表述有误，已在修改稿“2.2.2 母亲消极教养”部分 (第 4 页) 作出相应修改，并使用蓝色字体标注。

(2) 关于删除题目的问题。在上一稿中，我们删除一个题目是基于项目分析的结果显示“惩罚”维度上一个题目 (“我告诉我的孩子，如果他 (她) 做了坏事，就要受到惩罚”) 的被试得分与总分的相关较低 ( $r = 0.02$ )。根据审稿专家的意见，我们在不删除题目的情况下，重新进行统计分析获得了完全一致的研究结果，并将相应的结果替换到了修改稿中。

意见 3：注脚 1 的第三个 rs 名称与文中不一致。

回应：感谢审稿专家的指正，此处确为笔误，我们已搜索全文对所有的 SNP 名称进行了检

查和修改以确保准确无误。

意见 4: 2.4 为什么要把 0~6 的基因分数重新计分为 1~4, 这样计分有什么依据?

回应: 感谢审稿专家的提问。

本研究中, 在计算 *FKBP5* 基因三个位点 (rs1360780、rs3800373 和 rs9296158) 的累加得分之前, 我们首先参照已有文献分别将这三个基因位点的基因型编码为 0、1 和 2。由此, 得到的累加基因位点得分范围比较广, 为 0~6, 各得分单元格中的被试分别为 0 = 50, 1 = 5, 2 = 20, 3 = 341, 4 = 20, 5 = 80, 6 = 454。鉴于得分为 1、2 和 4 的被试较少, 无法满足统计要求。参照已有研究 (Beaver & Belsky, 2012; Cicchetti & Rogosch, 2012; Wade, Moore, Astington, Frampton, & Jenkins, 2015), 将得分为 0、1 和 2 的个体合并为一组记为 1, 得分为 3 的记为 2, 得分为 4 和 5 的合并为一组记为 3, 得分为 6 的记为 4。为更清楚阐明计分依据, 我们作了相应修改, 见“2.4 数据处理与分析”部分 (第 5 页) 第 10 至 13 行的蓝色字体。

参考文献:

- Beaver, K. M., & Belsky, J. (2012). Gene-environment interaction and the intergenerational transmission of parenting: Testing the differential-susceptibility hypothesis. *Psychiatric Quarterly*, 83(1), 29–40.
- Cicchetti, D., & Rogosch, F. A. (2012). Gene×Environment interaction and resilience: Effects of child maltreatment and serotonin, corticotropin releasing hormone, dopamine, and oxytocin genes. *Development and Psychopathology*, 24(2), 411–427.
- Wade, M., Moore, C., Astington, J. W., Frampton, K., & Jenkins, J. M. (2015). Cumulative contextual risk, maternal responsivity, and social cognition at 18 months. *Development and Psychopathology*, 27(1), 189–203.

意见 5: 表 2 分层回归到底是分了几层, 哪些变量在同一层? 后面的  $\beta/t/p$  是各自分层进入时的数值还是所有变量都进入模型时的数值?如果是只报告最终包含所有变量的模型, 那分层的意义何在?

回应: 感谢审稿专家的意见。

(1) 表 2 分层回归分析共分了四层, 第一层为 T1 抑郁, 第二层为累加基因位点得分、T1 母亲消极教养和 T2 同伴侵害, 第三层为第二层变量的两者交互项, 第四层为第二层变量的三者交互项。

(2) 后面的  $\beta/t/p$  是各自分层进入时的数值。为更清楚表示分层回归分析的步骤和结果, 我们对“2.4 数据处理与分析”部分 (第 5 页) 第 16 至 19 行和表 2 (第 7 页) 均进行了修改, 已标蓝。

意见 6: 3.4 补充分析“除 rs1360780 多态性外, 单基因×环境×环境解释率均低于多基因累加得分”, 那意思是 rs1360780 的效应比基因分数高, 那为什么还要用基因分数? 这又如何证明作者的观点“不存在单基因主导效应”。以及, 该研究从头到尾都只有一个基因, 不存在单基因与多基因的差别, 只有单个位点和多个位点的区别, 文中多次用“单基因”指代单个位点。

回应: 感谢审稿专家的意见和建议。

(1) 需要澄清的是, 采用 rs1360780 多态性进行单位点×环境×环境交互作用的解释率并不比多基因位点累加得分更高, 两者的解释率均为 0.012。由于我们上一稿的表述问题, 可能误导了审稿专家, 在本次修改稿中已经进行了相应的修改, 见“3.4 补充分析”部分 (第 8 页) 第 4 至 5 行蓝色字体。

(2) 关于单基因位点主导效应的问题。参照已有研究 (如, Huang & Starr, 2019; Starr & Huang, 2018), 选取多个基因位点 (n) 进行累加基因位点与环境的交互作用分析时, 若单

个位点的  $G \times E$  效应显著，排除该位点后多位点 ( $n-1$ ) 累加效应仍显著，即证明不存在单基因位点的主导效应，可以进行多基因位点分析。本研究中，我们排除 rs1360780 后进行两个基因位点的累加效应分析， $E \times E \times G$  效应仍显著，由此证明不存在 rs1360780 这一单基因位点的主导效应，可以进行多位点累加效应分析。相关内容已补充在“3.4 补充分析”部分（第 8 页）第 6 至 8 行，见蓝色字体。

虽然采用 rs1360780 单位点进行  $E \times E \times G$  与采用多位点累加得分的解释率相同，但是仍然有进行多基因位点累加得分的必要。本研究中，我们对三个位点的累加效应而不是 rs1360780 这一单个位点进行考察，主要是基于以下考虑。抑郁具有多基因（多位点）遗传基础，相比单个位点，选择特定生物路径的多个位点进行分析具有更高的预测效度（Huang & Starr, 2019）。已有研究表明包括 rs1360780 T、rs3800373 C 和 rs9296158 A 在内的 *FKBP5* 基因多态性的次要等位基因携带者 *FKBP5* 蛋白表达水平较高（Calabrò et al., 2019; White et al., 2012），进而导致皮质醇分泌过多（Tyrka et al., 2015）、海马萎缩（Frodl & O’Keane, 2013; Sapolsky, 2000），最终可能导致抑郁的发生。因此，*FKBP5* 基因 rs1360780、rs3800373 和 rs9296158 三个位点本身具有联合效应，其累加得分比 rs1360780 单个位点更能详尽阐明 *FKBP5* 蛋白水平在抑郁发生过程中的作用，揭示 *FKBP5* 基因在 HPA 轴应激反应系统中的调节作用。

综上，本研究以 *FKBP5* 基因 rs1360780、rs3800373 和 rs9296158 三个位点进行的累加得分为遗传指标进行  $E \times E \times G$  分析是合理的。

（3）诚如审稿专家所言，本研究的遗传指标为 *FKBP5* 基因多位点累加得分，在修改稿中，我们对全文的表达方式进行了相应的修改，避免了用“单基因”指代单个位点。

#### 参考文献：

- Calabrò, M., Crisafulli, C., Di Nicola, M., Colombo, R., Janiri, L., & Serretti, A. (2019). *FKBP5* gene variants may modulate depressive features in bipolar disorder. *Neuropsychobiology*, 78(2), 104–112.
- Frodl, T., & O’Keane, V. (2013). How does the brain deal with cumulative stress? A review with focus on developmental stress, HPA axis function and hippocampal structure in humans. *Neurobiology of Disease*, 52, 24–37.
- Huang, M., & Starr, L. R. (2019). Interpersonal childhood adversity and stress generation in adolescence: Moderation by HPA axis multilocus genetic variation. *Development and Psychopathology*, 1–14.
- Sapolsky, R. M. (2000). Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Archives of General Psychiatry*, 57(10), 925–935.
- Starr, L. R., & Huang, M. (2018). HPA-axis multilocus genetic variation moderates associations between environmental stress and depressive symptoms among adolescents. *Development and Psychopathology*, 1–14.
- Tyrka, A. R., Ridout, K. K., Parade, S. H., Paquette, A., Marsit, C. J., & Seifer, R. (2015). Childhood maltreatment and methylation of FK506 binding protein 5 gene (*FKBP5*). *Development and Psychopathology*, 27(4pt2), 1637–1645.
- White, M. G., Bogdan, R., Fisher, P. M., Muñoz, K. E., Williamson, D. E., & Hariri, A. R. (2012). *FKBP5* and emotional neglect interact to predict individual differences in amygdala reactivity. *Genes, Brain and Behavior*, 11(7), 869–878.

意见 7：4 讨论，研究发现高基因分数男生“低水平母亲消极教养、高水平同伴侵害时，抑郁程度较严重”是符合“匹配-不匹配”的理论假设，但是高母亲消极低同伴侵害的不匹配组并没有较严重的抑郁，因此也不符合该理论假设，那该理论到底可靠还是不可靠。

回应：感谢审稿专家的建议。

需要澄清的是，虽然研究结果只是边缘显著，但与同时经历低水平母亲消极教养和同伴

侵害的个体相比，经历高消极教养、低同伴侵害这一不匹配组的抑郁水平也更高（ $\beta = 0.04$ ,  $t = 1.85$ ,  $p = 0.07$ ），我们在上一稿中忽视了对此的报告，而使审稿人产生了误解。这一结果可能与环境经历的性质有关，研究表明，相比极端的压力，个体更容易对轻度或中度的压力作出适应性反应（Santarelli et al., 2014），因此，相比经历高母亲消极教养的个体，经历低母亲消极教养者更可能发展出较多的适应性应激应对策略。再者，虽然不匹配的远端和近端环境危害个体的发展，但经历远端高逆境和近端低逆境压力的个体可能比经历远端低逆境和近端高逆境者健康程度下降得更小，即表现出相对较好的发展功能（Frankenhuis & Del Giudice, 2012）。也就是说，与经历低水平消极教养和低水平同伴侵害的个体相比，虽然经历高水平远端逆境和低水平近端逆境者抑郁水平相对较高，但不会特别高。与我们的研究一致，Nederhof, Ormel 和 Oldehinkel（2014）的研究亦发现，经历低水平早期逆境，高水平近期压力的个体比同时经历低水平早期和近期压力者抑郁风险显著更高，而经历高水平早期生活压力者，在经历不同水平近期压力时患抑郁的风险相同，研究者由此断定早期和近期压力以匹配-不匹配的方式对个体的抑郁风险产生影响。

综上所述，该理论是可靠的，我们的研究结果并未违背匹配-不匹配假说，即个体受益于匹配的远端和近端经历，而当环境不匹配时，个体的抑郁水平较高。对此，我们在讨论部分也补充了相关分析，详见“4 讨论”部分第三段（第 9 页）蓝色字体。

参考文献：

- Frankenhuis, W. E., & Del Giudice, M. (2012). When do adaptive developmental mechanisms yield maladaptive outcomes? *Developmental Psychology*, 48(3), 628–642.
- Nederhof, E., Ormel, J., & Oldehinkel, A. J. (2014). Mismatch or cumulative stress: The pathway to depression is conditional on attention style. *Psychological Science*, 25(3), 684–692.
- Santarelli, S., Lesuis, S. L., Wang, X. D., Wagner, K. V., Hartmann, J., Labermaier, C., ... Schmidt, M. V. (2014). Evidence supporting the match/mismatch hypothesis of psychiatric disorders. *European Neuropsychopharmacology*, 24(6), 907–918.

意见 8：研究局限部分指出应该做单倍型分析，既然认为这是局限，为什么不这么分析呢？

回应：感谢审稿专家的建议。

单倍型（haplotype）分析与基因型分析（如本研究中的多位点累加得分研究）均是抑郁遗传学研究的重要途径，但两者考察的遗传机制不同。单倍型考察的是在同一染色体上进行共同遗传的多个基因座上等位基因的组合，而基因型以基因在体细胞两条染色体上的组合为考察对象。本研究中所采用的 *FKBP5* 基因 rs1360780、rs3800373 以及 rs9296158 这三个多态性存在连锁不平衡，可进行单倍型分析，亦可进行多位点累加得分研究。但是，从研究问题上来说，本研究关注的是多个基因位点对抑郁的累加效应，而非与抑郁相关多个位点间的连锁遗传模式。因此，本研究未进行单倍型分析。

审稿人 2：非常荣幸对稿件（xb19-504）进行评审。该研究在较大儿童-青少年人群样本中基于长期积累的数据，从遗传、父母教养和同伴关系方面着重考察了 *FKBP5* 与母亲消极教养和同伴侵害对间的交互作用对青少年抑郁的影响。该研究的结果具有较高的理论和临床应用价值，但在实验设计、数据分析以及写作方面存在一定不足，需进一步思考和改进。

意见 1：本研究作为一项长期追踪的设计，在设计和数据分析上具有明显缺陷。例如收集了儿童期的父母教养、青少年期的同伴侵害，重点考察 *KBP5* 与母亲消极教养和同伴侵害对

间的交互作用对青少年抑郁的影响,从数据分析来看没有采用多水平分析,也没收集儿童期的同伴侵害和青少年期的父母教养(事实上这两者的作用一直影响个体的心理特质和情绪状态),是一项断面研究。

**回应:** (1) 本研究采用间隔三年的追踪数据,目的在于考察远端与近端逆境是以累积压力假说还是匹配-不匹配假说的方式对青少年抑郁产生影响,并探讨 *FKBP5* 基因多位点累加得分(cumulative genetic score, CGS)的调节作用及其性别差异,而不是采用多水平分析考察基因与环境对抑郁发展趋势的影响。考察远端和近端逆境的相互作用模式需要采用纵向设计,但是本研究并不关注抑郁随时间的变化。此外,如果利用多水平模型分析纵向数据,需要对“抑郁”这一结果变量进行至少三个时间点的追踪测量(盖笑松, 张向葵, 2005)。而在本研究中,我们进行了两次追踪调查,不满足多水平模型分析的数据要求。

(2) 我们选择早期教养和青少年期同伴侵害作为研究变量,主要基于不同类型人际关系(亲子关系、同伴关系)在个体不同发展阶段的重要性。大量研究显示,在儿童期,父母与孩子的关系在个体人际关系中处于主导地位(Furman & Buhrmester, 1992; Helsen, Vollebergh, Meeus, & Meeus, 2000),父母教养是预测抑郁发生的重要变量(McLeod, Weisz, & Wood, 2007; Yap & Jorm, 2015),低水平积极或支持性教养以及高水平消极教养可以预测抑郁风险的增加(Schleider & Weisz, 2017)。与同伴侵害相比,消极教养对儿童期抑郁的解释率更高(Bilsky, Cole, Dukewich, Martin, & Maxwell, 2013; Cole et al., 2015)。进入青少年期,个体的同伴网络不断扩展(Prinstein & La Greca, 2002),与同伴的互动亦更加频繁(Buhrmester & Furman, 1987),同伴成为个体社会支持和获得归属感的更为重要的对象(Steinberg, 2014),由此,同伴侵害是这一时期抑郁发生的重要预测因素(Adrian, Jenness, Kuehn, Smith, & McLaughlin, 2019; Schoeler, Duncan, Cecil, Ploubidis, & Pingault, 2018)。基于此,本研究分别以儿童期的母亲消极教养和青少年期的同伴侵害,而不是儿童期的同伴侵害和青少年期的母亲教养作为远端和近端逆境指标。

#### 参考文献:

- Adrian, M., Jenness, J. L., Kuehn, K. S., Smith, M. R., & McLaughlin, K. A. (2019). Emotion regulation processes linking peer victimization to anxiety and depression symptoms in adolescence. *Development and Psychopathology*, 31(3), 999–1009.
- Bilsky, S. A., Cole, D. A., Dukewich, T. L., Martin, N. C., & Maxwell, M. A. (2013). Does supportive parenting mitigate the longitudinal effects of peer victimization on depressive thoughts and symptoms in children? *Journal of Abnormal Psychology*, 122(2), 406–419.
- Buhrmester, D., & Furman, W. (1987). The development of companionship and intimacy. *Child Development*, 58(4), 1101–1113.
- Cole, D. A., Sinclair-McBride, K. R., Zelkowitz, R., Bilsk, S. A., Roeder, K., & Spinelli, T. (2015). Peer Victimization and Harsh Parenting Predict Cognitive Diatheses for Depression in Children and Adolescents. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 45(5), 668–680.
- Furman, W., & Buhrmester, D. (1992). Age and Sex Differences in Perceptions of Networks of Personal Relationships. *Child Development*, 63(1), 103–115.
- Gai, X. S., & Zhang, X. K. (2005). The Application Of Multilevel Model In Longitudinal Research. *Psychological Science*, 28(2), 429–431.
- 盖笑松, 张向葵. (2005). 多层线性模型在纵向研究中的运用. *心理科学*, 28(2), 429–431.
- Helsen, M., Vollebergh, W., Meeus, W., & Meeus, W. (2000). Social support from parents and friends and emotional problems in adolescence. *Journal of Youth and Adolescence*, 29(3), 319–335.
- McLeod, B. D., Weisz, J. R., & Wood, J. J. (2007). Examining the association between parenting and childhood depression: A meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 27(8), 986–1003.



- Prinstein, M. J., & La Greca, A. M. (2002). Peer crowd affiliation and internalizing distress in childhood and adolescence: A longitudinal follow-back study. *Journal of Research on Adolescence*, 12(3), 325–351.
- Schleider, J. L., & Weisz, J. R. (2017). Family process and youth internalizing problems: A triadic model of etiology and intervention. *Development and Psychopathology*, 29(1), 273–301.
- Schoeler, T., Duncan, L., Cecil, C. M., Ploubidis, G. B., & Pingault, J.-B. (2018). Quasi-experimental evidence on short- and long-term consequences of bullying victimization: A meta-analysis. *Psychological Bulletin*, 144, 1229–1246.
- Steinberg, L. (2014). *Adolescence*. 10th ed. New York, NY: McGrawHill.
- Yap, M. B. H., & Jorm, A. F. (2015). Parental factors associated with childhood anxiety, depression, and internalizing problems: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 175, 424–440.

**意见 2：**本研究探索累积压力假设与匹配-不匹配假设的成立条件是否依赖于个体的多基因遗传素质是一项非常有意义的工作，但在实验设计和数据分析上可能错在一定错误。正如作者在文中所述“累积压力假说认为远端不良经历会增加个体对压力的易受性，并且与近端压力以积聚的方式导致个体非稳态负荷增加；匹配-不匹配假说指出，适度的远端压力可以促进“适应性表型可塑性的形成，从而促使机体做好充分准备以面对发展过程中再次出现的相似（匹配）压力环境”，因而负性刺激的属性（比如心理学含义和社会学意义）的相似性是直接影响这两种理论假设成立的关键条件。尽管母亲消极教养和同伴侵害均为不良成长环境，但心理学含义和社会学意义有明显的区别，两者是否可以直接等同（建议查查脑成像静息态的研究结果）还需商榷。本研究收集了儿童期的父母教养、青少年期的同伴侵害，但也没有收集儿童期的同伴侵害和青少年期的父母教养，无法对 T1、T2 时刻相同的刺激进行累计。若果母亲消极教养和同伴侵害均在心理学含义、社会学意义、脑成像静息态出现不完全匹配，本研究的做法就无法验证累积压力假设，因而会出现“匹配-不匹配假设”的实验结果。

**回应：**非常感谢审稿专家的意见和建议。

（1）依据阐述累积压力假说与匹配-不匹配假说的相关文献（Frankenhuis & Del Giudice, 2012; Nederhof, Ormel, & Oldehinkel, 2014; Nederhof & Schmidt, 2012），远端与近端环境的“相似”或“匹配”是指环境对个体影响的性质（积极影响或消极影响）的一致，而非完全一致的个体经历，尤其是对生命发展周期较长的人类个体而言，在个体发展过程中很难经历完全一样的环境因素（Nederhof & Schmidt, 2012）。已有考察这两种假说的研究多选取对所关注的结果变量有重要预测作用、通过不同测量方式获得的远端和近端逆境。例如，Power 等（2013）考察了童年期虐待与成年期压力性生活事件对抑郁的交互作用；Nederhof 等（2014）考察了产前、围产期压力与童年期压力性生活事件对抑郁的交互作用；Paquola, Bennett, Hatton, Hermens 和 Lagopoulos（2017）考察了童年期虐待与近期压力（测量时被试年龄为 14~26 岁）对大脑结构和功能的交互作用。

此外，已有研究显示，从儿童期到青少年期，抑郁的预测因素存在年龄差异（Bilsky, Cole, Dukewich, Martin, & Maxwell, 2013; Cole et al., 2015），母亲消极教养（McLeod, Weisz, & Wood, 2007; Schleider & Weisz, 2017; Yap & Jorm, 2015）与同伴侵害（Adrian, Jenness, Kuehn, Smith, & McLaughlin, 2019; Schoeler, Duncan, Cecil, Ploubidis, & Pingault, 2018）分别是儿童期和青少年期个体抑郁的重要预测因素。鉴于此，本研究选取的是儿童期的母亲消极教养和青少年期的同伴侵害作为远端和近端逆境进行考察。

（2）此外，根据审稿人的建议，我们查询了相关脑功能的文献，发现消极教养和同伴侵害能够导致相似的脑功能反应。具体而言，fMRI 研究表明，经历消极教养的个体在环境刺激下杏仁核反应增加（Hein & Monk, 2017），同伴侵害也与环境刺激下杏仁核反应增加有关（McIver et al., 2018），而杏仁核反应增加与情绪调节存在密切关联且是抑郁个体的重要

神经生理表现 (Belden et al., 2015; Perlman et al., 2012; Platt et al., 2015; Stephanou, Davey, Kerestes, Whittle, & Harrison, 2017)。由此, 母亲消极教养与同伴侵害在某种程度上可以看作与抑郁有关的、相似的环境变量。

综上, 在本研究中, 我们选择儿童期的母亲消极教养和青少年期的同伴侵害作为远端和近端逆境进行考察是合理的, 可以对累积压力假说与匹配-不匹配假说进行验证。

#### 参考文献:

- Adrian, M., Jenness, J. L., Kuehn, K. S., Smith, M. R., & McLaughlin, K. A. (2019). Emotion regulation processes linking peer victimization to anxiety and depression symptoms in adolescence. *Development and Psychopathology*, 31(3), 999–1009.
- Belden, Andy C., Pagliaccio, David, Murphy, Eric R., Luby, Joan L., & Barch, Deanna M. (2015). Neural activation during cognitive emotion regulation in previously depressed compared to healthy children: Evidence of specific alterations. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 54(9), 771–781.
- Bilsky, S. A., Cole, D. A., Dukewich, T. L., Martin, N. C., & Maxwell, M. A. (2013). Does supportive parenting mitigate the longitudinal effects of peer victimization on depressive thoughts and symptoms in children? *Journal of Abnormal Psychology*, 122(2), 406–419.
- Cole, D. A., Sinclair-McBride, K. R., Zerkowicz, R., Bilsk, S. A., Roeder, K., & Spinelli, T. (2015). Peer Victimization and Harsh Parenting Predict Cognitive Diatheses for Depression in Children and Adolescents. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 45(5), 668–680.
- Frankenhuis, W. E., & Del Giudice, M. (2012). When do adaptive developmental mechanisms yield maladaptive outcomes? *Developmental Psychology*, 48(3), 628–642.
- Hein, T. C., & Monk, C. S. (2017). Research Review: Neural response to threat in children, adolescents, and adults after child maltreatment - a quantitative meta-analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 58(3), 222–230.
- McIver, T. A., Bosma, R. L., Sandre, Ai., Goegan, S., Klassen, J. A., & Chiarella, J. (2018). Peer victimization is associated with neural response to social exclusion. *Merrill-Palmer Quarterly*, 64(1), 135–161.
- McLeod, B. D., Weisz, J. R., & Wood, J. J. (2007). Examining the association between parenting and childhood depression: A meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 27(8), 986–1003.
- Nederhof, E., Ormel, J., & Oldehinkel, A. J. (2014). Mismatch or cumulative stress: The pathway to depression is conditional on attention style. *Psychological Science*, 25(3), 684–692.
- Nederhof, E., & Schmidt, M. V. (2012). Mismatch or cumulative stress: Toward an integrated hypothesis of programming effects. *Physiology & Behavior*, 106(5), 691–700.
- Paquola, C., Bennett, M. R., Hatton, S. N., Hermens, D. F., & Lagopoulos, J. (2017). Utility of the cumulative stress and mismatch hypotheses in understanding the neurobiological impacts of childhood abuse and recent stress in youth with emerging mental disorder. *Human Brain Mapping*, 38(5), 2709–2721.
- Perlman, G., Simmons, A. N., Wu, J., Hahn, K. S., Tapert, S. F., Max, J. E., ... Yang, T. T. (2012). Amygdala response and functional connectivity during emotion regulation: A study of 14 depressed adolescents. *Journal of Affective Disorders*, 139(1), 75–84.
- Platt, B., Campbell, C. A., James, A. C., Murphy, S. E., Cooper, M. J., & Lau, J. Y. F. (2015). Cognitive reappraisal of peer rejection in depressed versus non-depressed adolescents: Functional connectivity differences. *Journal of Psychiatric Research*, 61, 73–80.
- Power, R. A., Lecky-Thompson, L., Fisher, H. L., Cohen-Woods, S., Hosang, G. M., Uher, R., ... McGuffin, P. (2013). The interaction between child maltreatment, adult stressful life events and the 5-HTTLPR in major depression. *Journal of Psychiatric Research*, 47(8), 1032–1035.

- Schleider, J. L., & Weisz, J. R. (2017). Family process and youth internalizing problems: A triadic model of etiology and intervention. *Development and Psychopathology*, 29(1), 273–301.
- Schoeler, T., Duncan, L., Cecil, C. M., Ploubidis, G. B., & Pingault, J.-B. (2018). Quasi-experimental evidence on short- and long-term consequences of bullying victimization: A meta-analysis. *Psychological Bulletin*, 144, 1229–1246.
- Stephanou, K., Davey, C. G., Kerestes, R., Whittle, S., & Harrison, B. J. (2017). Hard to look on the bright side: Neural correlates of impaired emotion regulation in depressed youth. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 12(7), 1138–1148.
- Yap, M. B. H., & Jorm, A. F. (2015). Parental factors associated with childhood anxiety, depression, and internalizing problems: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 175, 424–440.

**意见 3:** 本研究的主要亮点之一是开展了“基因积分”分析，但作者存在的行为遗传学概念错误。例如“拟选取 FKBP5 基因 rs1360780、rs3800373 和 rs9296158 多态性为候选基因考察多基因遗传效应考察多基因遗传效应”。本研究并没考察多基因的遗传效应，只关注了 FKBP5，没有对皮质醇系统的其它基因（GR、MR、ARCH）等进行累计，只说明了 FKBP5 的作用，还是一项典型的单基因关联分析。

**回应:** 非常感谢审稿专家的提醒。关于“多基因”的表述确实存在错误之处，我们已对全文的“多基因”一词进行了搜索，并在修改稿中更改为“多基因位点”。

**意见 4:** 仅阐明了 rs1360780、rs3800373 和 rs9296158 作为遗传标记与脑活动的影响，缺乏这三个 SNPs 与 FKBP5 表达水平和心理应激活动中皮质醇水平间关系了论证，因而讨论过程中无法从皮质醇、HPA 轴活动等发面来进行讨论。

**回应:** 感谢审稿专家的意见。FKBP5 基因位点与皮质醇之间的关系是通过调节 FKBP5 蛋白含量实现的，即 FKBP5 基因位点→FKBP5 蛋白表达水平→皮质醇水平。

我们在前一稿“1 问题提出”部分的第五段已详细论述了与 HPA 轴相关的 FKBP5 基因多态性可以调控 FKBP5 蛋白的水平，进而影响皮质醇的分泌、HPA 轴的负反馈机制，但没有在这一部分写清楚 FKBP5 基因 rs1360780、rs3800373 和 rs9296158 多态性与 FKBP5 蛋白表达之间的关系，只是在脚注 1 处进行了叙述，可能使审稿人产生了误解。因此，我们在修改稿第 6 段对 FKBP5 基因三个位点与 FKBP5 蛋白表达水平之间的关系进行了详细的补充，详见“问题提出”第六段（第 2 至 3 页）蓝色字体。

**意见 5:** 建议前言部分从消极教养和同伴侵害作用重要的心理应激事件，对 HPA 的活动，特别是 PHA 功能和结构的可塑性进行阐述，可塑性得类型很可能说明了不同理论假设。

**回应:** 非常感谢审稿专家的宝贵建议。

诚如审稿专家所指出的，从消极教养和同伴侵害这些应激事件对 HPA 的活动和可塑性角度说明累积压力假说与匹配-不匹配假说能够使本文的研究问题更聚焦。然而，本研究在前言部分并未对此问题进行阐述。主要基于以下原因：

（1）根据累积压力假说与匹配-不匹配假说的理论阐述，个体应对压力的策略既包括 HPA 轴活动及 HPA 轴的可塑性，亦包括认知过程和大脑功能等（Nederhof & Schmidt, 2012; Nederhof, Ormel, & Oldehinkel, 2014）。然而，如果仅从 HPA 轴的角度阐述两种理论假说可能会窄化相应的理论模型，且会忽视与抑郁存在密切相关的大脑边缘系统（如海马和杏仁核）的作用。

（2）根据审稿专家的建议，我们尝试寻找从 HPA 轴可塑性角度解释两种模型的证据。遗憾的是，据我们所知，目前只有一项研究假定匹配-不匹配假说可能与 HPA 轴的钝化相关



(van Bodegom, Homberg, & Henckens, 2017), 但尚需要更多的研究证据支持。因此, 从 HPA 轴可塑性角度解释两种理论模型尚缺乏相关研究证据。此外, 我们也尝试从皮质醇含量或反应性 (该指标是检测 HPA 轴活动正常与否的重要标志) 与消极教养、同伴侵害的关联文献中探索两种模型与 HPA 轴可塑性的关系。综述相关研究, 一些研究发现消极教养、同伴侵害能够导致皮质醇水平的升高 (Dougherty, Tolep, Smith, & Rose, 2013; Chen, Kong, Deater-Deckard, & Zhang, 2017), 但也有研究未发现消极环境与皮质醇之间的关联 (Hackman, O'Brien, & Zalewski, 2018; Peters, Riksen-Walraven, Cillessen, & de Weerth, 2011), 甚至更低的皮质醇含量 (Kliewer, 2016)。但是, 由于这些研究未能同时考察近端和远端环境变量, 不能确定近端环境、远端环境的相互作用模式与 HPA 轴活性的关联。

由此, 本研究保留前一稿的表述, 从介绍两种模型的主要假设和内容阐明两种模型的不同观点, 而没有从压力对 HPA 轴可塑性的影响角度进行阐述。

#### 参考文献:

- Chen, G., Kong, Y., Deater-Deckard, K., & Zhang, W. (2017). Bullying Victimization Heightens Cortisol Response to Psychosocial Stress in Chinese Children. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 46(5), 1051–1059.
- Dougherty, L. R., Tolep, M. R., Smith, V. C., & Rose, S. (2013). Early Exposure to Parental Depression and Parenting: Associations with Young Offspring's Stress Physiology and Oppositional Behavior. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 41(8), 1299–1310.
- Hackman, D. A., O'Brien, J. R., & Zalewski, M. (2018). Enduring Association Between Parenting and Cortisol: A Meta-analysis. *Child Development*, 89(5), 1485–1503.
- Kliewer, W. (2016). Victimization and biological stress responses in urban adolescents: Emotion regulation as a moderator. *Journal of Youth and Adolescence*, 45, 1812–1823.
- Nederhof, E., Ormel, J., & Oldehinkel, A. J. (2014). Mismatch or cumulative stress: The pathway to depression is conditional on attention style. *Psychological Science*, 25(3), 684–692.
- Nederhof, E., & Schmidt, M. V. (2012). Mismatch or cumulative stress: Toward an integrated hypothesis of programming effects. *Physiology & Behavior*, 106(5), 691–700.
- Peters, E., Riksen-Walraven, J. M., Cillessen, A. H. N., & de Weerth, C. (2011). Peer Rejection and HPA Activity in Middle Childhood: Friendship Makes a Difference. *Child Development*, 82(6), 1906–1920.
- van Bodegom, M., Homberg, J. R., & Henckens, M. J. A. G. (2017). Modulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis by Early Life Stress Exposure. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 19(11), 87.

意见 6: 进行性数据分析时, rs1360780: TT = 0, CT = 1, CC = 2; rs3800373: CC = 0, CA = 1, AA = 2; rs9296158: AA = 0, AG = 1, GG = 2 做法的依据是? 根据生理功能? 已有的与心理疾病间的关系? 线性累计等同类不同等位基因间的遗传学作用, 是否应用权重的考虑?

回应: 非常感谢审稿专家的宝贵建议。

(1) 诚如审稿专家所指出的, 我们对 *FKBP5* 三个基因位点的编码方式确实是依据其与生理功能及抑郁的关系。具体而言, 已有研究表明, 包括 rs1360780 T、rs3800373 C 和 rs9296158 A 在内的次要等位基因携带者 *FKBP5* 蛋白表达水平较高 (Calabrò et al., 2019; White et al., 2012)、HPA 轴功能表现异常 (Tyrka et al., 2015), 且在经历逆境后患抑郁的风险更高, 而主要等位基因携带者抑郁水平较低 (Calabrò et al., 2019; Wang, Shelton, & Dwivedi, 2018)。由此, 我们推测主要等位基因为保护性的, 携带数量越多在经历远端逆境后更可能发展出较多的适应性应激应对策略, 与 Nederhof 和 Schmidt (2012) 在其整合模型中所指出的敏感个体的特点一致。鉴于上述分析, 并参照已有研究 (Kang et al., 2012), 根

据 *FKBP5* 基因三个位点次要等位基因的数量，我们对基因位点进行了编码处理。为更清晰、醒目地阐述基因位点的编码依据，我们将原本放在脚注的内容放在了正文，在文中“2.4 数据处理与分析”部分（第 5 页）第 2 至 9 行进行了补充说明（见蓝色字体）。

（2）关于不同等位基因间是否存在线性关系的问题。参照已有研究（曹衍淼，张文新，2019; Stocker et al., 2017）对 *FKBP5* 基因三个位点的线性基因效应进行检验，确定线性基因编码方式是否合适。该部分统计分析对分解模型（disaggregated model）和线性基因效应模型（linear gene effect model）进行检验。前者包括 6 个基因位点主效应（3 个位点的显性和隐性基因编码）、12 个基因×环境交互效应（即 3 个位点的显性和隐性基因编码与母亲消极教养、同伴侵害的二者交互作用）、1 个母亲消极教养×同伴侵害交互效应、6 个环境×环境×基因交互效应（即 3 个位点的显性和隐性基因编码与母亲消极教养和同伴侵害的三者交互作用）、3 个主效应（母亲消极教养、同伴侵害以及早期抑郁）共 28 个参数估计；后者用于检验线性基因编码是否合适，将同一个基因的显性和隐性编码回归权重限定相等（12 个限定，包括基因主效应、基因×母亲消极教养交互效应、基因×同伴侵害交互效应、环境×环境×基因效应）。如果线性基因效应相比分解模型有显著的解释率变化则表明至少一个基因存在非线性效应，则该基因不适合 0、1、2 的线性编码方式，需要调整基因编码方式。我们进行线性基因模型检验发现，分解模型的解释率较高（ $R^2 = 0.397$ ），两个模型间  $R^2$  改变量并不显著（ $\Delta R^2 = 0.014$ ,  $F(12, 444) = 2.814$ ,  $p > 0.05$ ），表明本研究中三个候选基因位点没有显著偏离线性基因位点效应假设。因此，按照个体携带的 *FKBP5* 基因次要等位基因数量进行线性（0、1、2）编码，并进行多基因位点累加得分计算是合理的。我们在“2.4 数据处理与分析”部分（第 5 页）倒数第 1 至 2 行以及“3.4 补充分析”（第 8 页）第 11 至 14 行补充了线性基因分析的相关内容，见蓝色字体。

#### 参考文献:

- Calabrò M., Crisafulli, C., Di Nicola, M., Colombo, R., Janiri, L., & Serretti, A. (2019). FKBP5 gene variants may modulate depressive features in bipolar disorder. *Neuropsychobiology*, 78(2), 104–112.
- 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.
- Kang, J. I., Chung, H. C., Jeung, H.-C., Kim, S. J., An, S. K., & Namkoong, K. (2012). FKBP5 polymorphisms as vulnerability to anxiety and depression in patients with advanced gastric cancer: A controlled and prospective study. *Psychoneuroendocrinology*, 37(9), 1569–1576.
- Nederhof, E., & Schmidt, M. V. (2012). Mismatch or cumulative stress: Toward an integrated hypothesis of programming effects. *Physiology & Behavior*, 106(5), 691–700.
- Stocker, C. M., Masarik, A. S., Widaman, K. F., Reeb, B. T., Boardman, J. D., Smolen, A., ... Conger, K. J. (2017). Parenting and adolescents' psychological adjustment: Longitudinal moderation by adolescents' genetic sensitivity. *Development and Psychopathology*, 29(4), 1289–1304.
- Tyrka, A. R., Ridout, K. K., Parade, S. H., Paquette, A., Marsit, C. J., & Seifer, R. (2015). Childhood maltreatment and methylation of FK506 binding protein 5 gene (FKBP5). *Development and Psychopathology*, 27(4pt2), 1637–1645.
- Wang, Q., Shelton, R. C., & Dwivedi, Y. (2018). Interaction between early-life stress and FKBP5 gene variants in major depressive disorder and post-traumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 225, 422–428.
- White, M. G., Bogdan, R., Fisher, P. M., Muñoz, K. E., Williamson, D. E., & Hariri, A. R. (2012). FKBP5 and emotional neglect interact to predict individual differences in amygdala reactivity. *Genes, Brain and Behavior*,

意见 7：“采集完成后，交由某生物科技公司对 DNA 进行提取、纯化和分型”。这家公司实验结果可靠吗？如何保证可靠性，是否做过第三方验证，或作者是否随机抽样进行验证？

回应：感谢审稿专家的提问。本研究基因分型有效率>97%，所以所使用的检测平台和技术是可靠的。此外，我们随机抽查了检测结果与质谱图结果的一致性，保证了测序结果的可靠性。因此，实验结果是可靠的。

意见 8：文中回归分析的步骤应进一步交代清楚。

回应：感谢审稿专家的提醒，已经按照审稿专家的意见进行了修改，详见“2.4 数据处理与分析”部分（第 5 页）第 16 至 19 行蓝色字体部分。

意见 9：在写作方面本文还需进一步提升。如 摘要写作不规范（没有背景内容，没有结论，可参考心理学报或 APA 的一般格式），文中的多处术语不需要英文，文中多处语言文字还需进一步精炼。

回应：感谢审稿专家的提醒。

我们已参考《心理学报》写作要求对摘要部分进行修改，删除不必要的英文术语表达，并进一步精炼语言文字。

---

## 第二轮

审稿人 1 意见：作者解释了上次审稿意见中的部分问题，但是还存在一些小的问题没有解释清楚。

意见 1：上次用 0.01 的效应量来分析统计检验力，审稿人提出总体样本量够，但是该文章男女分开分析样本量不够。这次作者用 0.01~0.02 的效应量去估计统计检验力，试图用 0.02 的效应量来说明样本量是足够的，完全是玩文字游戏。所以可能这个问题是无解的。

回应：感谢审稿专家的批评指正。

（1）关于效应量的问题。上一修改稿中，我们选用 0.01~0.02 的效应量作为计算样本量的指标主要是因为已有研究显示， $G \times E$  的效果量为 0.01~0.02（如 Starr, Hammen, Conway, Raposa, & Brennan, 2014; 王美萍等, 2019），而且本研究的效应量为 0.012，在 0.01~0.02 之间。

（2）关于样本量的问题。由于本研究是一项间隔三年的纵向研究，而且分性别考察了  $E \times E \times G$ ，这些都可能导致样本流失以及所考察的样本量偏低。我们的最终样本为 970 人，其中男生 473 人（48.8%）。按照本研究效果量（0.012）计算在  $\alpha = 0.05$  的情况下达到 80% 的统计检验力所需要的样本量，结果显示本研究的样本量偏低，不足以保证 80% 的统计检验力。由此，为了验证本研究结果的可靠性，我们参照已有研究（Wang, Tian, & Zhang, 2020），增加了内部一致性检验（详见“2.5 数据处理与分析”部分第 5 页第 40 至 41 行和第 6 页第 1 行，“3.3 内部一致性分析”，第 10 页第 1 至 12 行，已标蓝）。结果发现，在男生中三者交互效应依然显著。此外，本研究进行回归分析时采用 Bootstrap 法进行了随机抽样，并且对显著性水平进行了多重校正，发现研究结果仍显著。

综上，虽然本研究没有达到 80% 的统计检验力，但是我们认为本研究结果是相对稳定的。尽管如此，我们在讨论部分对本研究在统计检验力上存在的局限性进行了相应的讨论，并提出希望未来研究在其他样本，尤其是外部样本进一步验证本研究结果（详见第 13 页第 28 至 31 行，已标蓝），具体如下：

第三，本研究发现在男生中  $E \times E \times G$  的效果量仅为 1.2%，统计检验力水平较低，尽管

对结果进行了多重校正,且内部一致性验证分析显示结果较为稳定,但未来研究仍需在其他样本,尤其是更大样本中进行外部验证。

#### 参考文献

- Starr, L. R., Hammen, C., Conway, C. C., Raposa, E., & Brennan, P. A. (2014). Sensitizing effect of early adversity on depressive reactions to later proximal stress: Moderation by polymorphisms in serotonin transporter and corticotropin releasing hormone receptor genes in a 20-year longitudinal study. *Development and Psychopathology*, 26(4pt2), 1241–1254.
- Wang, M., Tian, X., & Zhang, W. (2020). Interactions between the combined genotypes of 5-HTTLPR and BDNF Val66Met polymorphisms and parenting on adolescent depressive symptoms: A three-year longitudinal study. *Journal of Affective Disorders*, 265, 104–111.
- Wang, M. P., Zheng, X. J., Xia, G. Z., Liu, D. D., Chen, P., & Zhang, W. X. (2019). Association between negative life events and early adolescents' depression: The moderating effects of Catechol-O-methyltransferase (COMT) gene Val158Met polymorphism and parenting behavior. *Acta Psychologica Sinica*, 51(8), 903–913.
- [王美萍, 郑晓洁, 夏桂芝, 刘迪迪, 陈翩, 张文新. (2019). 负性生活事件与青少年早期抑郁的关系: COMT 基因 Val158Met 多态性与父母教养的调节作用. *心理学报*, 51(8), 903–913.]

**意见 2:** 关于分层回归, 第一层有第一层变量的回归系数, 第二层有第一层加第二层变量的回归系数, 以此类推。按照作者的解释, 是各个变量进入模型时的参数, 也就是表 2 的数据是各个模型的结果拼接起来的, 不是单一的回归模型的结果。但是目前的呈现方式可能让读者误认为时最终所有变量进入方程时的回归模型结果, 可以想办法改改呈现方式。文中并没有分别就各层回归的结果进行讨论, 有必要分四层吗?

**回应:** 感谢审稿专家的建议。

(1) 按照审稿专家的意见, 我们对正文中回归分析表格的数据呈现方式进行了相应的修改, 详见正文的第 7 页表 3 和第 8 页表 4, 已标蓝。

(2) 本研究采用分层回归分析是必要的。分层多元回归分析 (hierarchical multiple regression) 的基本原理是考察新加入 (第二层及之后层次) 的预测变量对因变量的独特效应, 该方法能够揭示新加入变量在解释因变量变异中的重要性。如果新加入变量具有显著的贡献, 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这一结论。本研究的目的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, 进一步揭示与上述变量相比, T1 母亲消极教养  $\times$  T2 同伴侵害  $\times$  CGS 三元交互对抑郁的效应是否依然显著。而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)。该分析方法只能揭示所有自变量 (包括交互项) 对因变量的总的预测效应, 而无法揭示新加入变量 (或本研究关注的三者交互项) 是否能够显著提升模型的解释率。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:** 虽然不是每个研究都必须要做单倍型分析, 但是作者有这三个位点的基因数据就可以进行单倍型分析, 有很多现成的软件可用。你如果认为值得分析, 那就分析好了, 干嘛要未来研究来分析?

**回应:** 感谢审稿专家的提醒。

诚如审稿专家所言, 有很多软件可以进行单倍型分析, 如 Haploview 和 PHASE。但是, 本研究并未进行单倍型分析, 主要是基于本研究关注的问题是单基因多位点累加效应。可能是因为我们在上一修改稿中对基因多位点累加效应和单倍型的问题没有阐述清楚, 从而误导审稿专家认为在本研究中同时考察单基因多位点累加效应和单倍型是必要且必须的。本次修改稿中, 我们对此问题重新进行了阐述。

Nederhof 和 Schmidt (2012) 在提出累积压力假说、匹配-不匹配假说以及遗传基因的综合模型时强调, 较高的遗传敏感性是区分累积压力假说与匹配-不匹配假说的重要因素。Power 等 (2013) 的研究以 5-HTTLPR 这一单位点为遗传指标, 分别以童年虐待、成年期压力性生活事件为远端和近端压力, 结果发现三者对抑郁的交互作用不显著, 未能在携带不同敏感基因型的个体中区分出累积压力假说和匹配-不匹配假说; 这在一定程度上为 Nederhof 和 Schmidt 的观点提供了实证证据的支持。鉴于此, 将多个基因或基因的多个位点的累加得分 (得分越高敏感性越高) 纳入累积压力与匹配-不匹配假设的检验具有重要意义。此外, 值得注意的是, 单基因多位点累加效应和单倍型是不同的遗传机制: 单基因多位点累加效应主要基于复杂心理病理问题的遗传累加性 (additive) 假设, 关注两条染色体上个体携带的敏感等位基因数量, 即个体的遗传敏感性高低与心理病理问题的关联; 而单倍型则主



要关注同一条染色体上相邻位点间的连锁模式与心理病理问题的关联。鉴于本研究的目的在于考察母亲消极教养、同伴侵害以及 *FKBP5* 基因多位点累加得分三者对青少年抑郁的交互作用模式（累积压力假说 vs. 匹配-不匹配假说），因此，本研究并不关注 *FKBP5* 基因单倍型与环境对青少年抑郁的影响。在讨论部分，我们重新对基因多位点累加效应与单倍型进行了区分，并解释了未进行研究的原因（详见“讨论”部分最后一段，第 13 页第 10 至 18 行，已标蓝），具体如下：

首先，以往研究显示 *FKBP5* 基因 rs1360780、rs3800373 以及 rs9296158 之间存在连锁不平衡（如 Piechaczek et al., 2019），可以进行单倍型分析。尽管如此，本研究未对单倍型进行考察。如前所述，依据 Nederhof 和 Schmidt（2012）的整合模型，较高的遗传敏感性是区分累积压力假说与匹配-不匹配假说的重要因素，Power 等（2013）的研究亦为此提供了实证支持。值得注意的是，单基因多位点累加效应正是基于复杂心理病理问题的遗传累加性（additive）假设，关注两条染色体上个体携带的敏感等位基因数量，即个体的遗传敏感性高低与心理病理问题的关联；不同的是，单倍型主要关注同一条染色体上相邻位点间的连锁模式与心理病理问题的关联。鉴于本研究的目的是，我们未对单倍型进行考察。

参考文献：

Nederhof, E., & Schmidt, M. V. (2012). Mismatch or cumulative stress: Toward an integrated hypothesis of programming effects. *Physiology & Behavior*, 106(5), 691–700.  
Power, R. A., Lecky-Thompson, L., Fisher, H. L., Cohen-Woods, S., Hosang, G. M., Uher, R., ... McGuffin, P. (2013). The interaction between child maltreatment, adult stressful life events and the 5-HTTLPR in major depression. *Journal of Psychiatric Research*, 47(8), 1032–1035.

意见 4：最好能再解释一下为什么要分开男女分析，以及讨论一下男女不同模式的可能原因或机制。

回应：非常感谢审稿专家的意见。

（1）按照审稿专家的要求我们在文章的“问题提出”部分（第 3 页，第 16 至 17 行，第 22 至 28 行，已标蓝）增加了相关内容以解释为什么要分性别进行考察，具体见下面的蓝色字体部分：

许多研究显示，遗传基因与环境对抑郁或抑郁相关的神经结构和功能的交互作用存在性别差异（Chang, Chang, Fang, Chang, & Huang, 2017; Pagliaccio et al., 2015; 王美萍等, 2019）。*FKBP5* 是孕酮和雄激素受体复合物的伴侣蛋白之一（Zannas & Binder, 2013），该基因的表达及其与环境的交互作用可能受性激素影响而存在性别差异。譬如，已有研究表明 rs1360780 多态性与消极生活经历对抑郁的交互作用仅在男性中显著（Lavebratt et al., 2010）。Comasco 等（2015）的研究亦显示，与女青少年相比，*FKBP5* 基因 rs1360780 和 rs3800373 多态性与早期生活逆境对抑郁的交互作用在男青少年中更显著。此外，先前研究表明，性别与个体经历的消极教养和同伴侵害水平存在紧密关联，与女生相比，男生可能面临更多的消极教养（Keshavarz & Mounts, 2017; Tenenbaum & Leaper, 2003）和同伴侵害（Crick & Bigbee, 1998），而且环境变量的变异程度影响基因与环境的交互作用（Belsky & Beaver, 2011; 王美萍等, 2019）。综上，有必要分性别考察 *FKBP5* 基因多位点累加得分×母亲消极教养×同伴侵害的交互作用。鉴于目前为止，尚未有研究考察累积压力假说与匹配-不匹配假说的性别模式，因此，我们在此不对这两种模型的性别差异作出明确假设。

（2）关于男女不同模式的可能原因或机制。本研究中，我们只在男生中发现了  $E \times E \times G$ ，进一步分析发现三者交互作用在基因多位点累加得分较高和较低的个体中分别符合匹配-不匹配假说和累积压力假说。而在女生中三者交互作用则不显著。因此，我们就  $E \times E \times G$  在男生中符合的理论假设（“讨论”部分第 3、4 段，详见第 11 页第 20 至 41 行和 12 页第 1 至 17 行黑色字体部分）以及  $E \times E \times G$  的性别差异（“讨论”部分第 5 段，详见第 12 页黑色和蓝色字体部分，第 18 至 39 行）进行了深入探讨。

同时，在这一稿中我们也提出，虽然  $E \times E \times G$  不显著，但这并不意味着在女生中累积压力假说和匹配-不匹配假说是不成立的。鉴于目前为止尚未有理论阐述性别在这两种模型中的作用，且亦未有实证研究分性别考察累积压力假说与匹配-不匹配假说，我们猜测，这两种假说在男女个体中均成立，而且具体的研究变量的选择可能会影响遗传基因、近端压力以及远端压力对不同个体的作用模式。与之相应，我们在“讨论”部分的第 12 页第 30 至 39 行（已标蓝）按照审稿专家的要求进行了补充说明，具体如下：



此外，本研究结果可能还提示影响男性和女性对环境因素反应模式的遗传素质存在差异，*FKBP5* 基因可能与男性对环境的敏感性关联更密切，因而无法揭示两种理论模型在女性抑郁发生中的适用性。事实上，已有研究显示，影响男性和女性环境敏感性的遗传基因存在差异，譬如，Lavebratt 等（2010）的研究发现，*FKBP5* 基因 rs1360780 能够调节男性对消极环境的敏感性，但与女性的环境敏感性无关。综上，本研究结果并不意味着累积压力假说和匹配-不匹配假说在女青少年中不适用，未来研究需探究与女性环境敏感性相关的独特基因及其与取值范围较广的远端逆境和近端逆境的交互作用，深入揭示累积压力假说和匹配-不匹配假说是否受该基因的调节，进一步丰富抑郁发生机制的研究资料，从而为深受抑郁困扰的男女青少年提供全面、及时有效的帮助。

审稿人 2 意见：

意见 1：“多基因位点遗传效应”表达不准确，应修改为“单基因的多位点遗传效应”。

回应：非常感谢审稿专家的意见，我们对此表示同意，并已按照要求对全文中的表达进行相应修改，均已标为蓝色字体。

意见 2：2.1 被试部分，应在文中说明此数据与该大型项目的关系，是这个数据库的一部分，还是仅利用库中被试信息独立开展的研究。

回应：感谢审稿专家的意见。

本研究被试来自一项大型追踪项目。本研究是利用该追踪项目数据库中的被试信息独立开展的遗传研究。为了更清晰的阐明此研究与大型项目的关系，在这一版本中我们对“2.1 被试”部分的内容进行了补充和修改（详见“2.1 被试”部分，第 3 页第 36 至 38 行，已标蓝）。具体如下：

本研究被试来自一项大型追踪项目。本研究是利用该追踪项目数据库中的被试信息独立开展的遗传研究，旨在考察远端和近端压力对青少年期抑郁的影响，因此采用了间隔三年的追踪研究设计。

意见 3：2.1 被试部分，添加 *t* 检验的自由度数值。

回应：我们已按要求在文中添加了 *t* 检验的自由度数值，详见“2.1 被试”部分第 4 页第 1 至 3 行和第 13 行，已标蓝。

意见 4：建议将 T1、T2 时刻的人口学特征和统计结果用表格形式呈现。

回应：感谢审稿专家的意见。

（1）按照审稿专家的建议，我们在正文中用表格形式呈现了 T1、T2 时刻的人口学特征及统计结果（详见第 4 页表 1），具体如下：

表 1 样本特征

| 被试特征   | T1 ( <i>N</i> = 2114) | T2 ( <i>N</i> = 1823) | 差异检验                              |
|--------|-----------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| 性别（男生） | 1092 (51.7%)          | 922 (50.6%)           | $\chi^2 = 0.46, df = 1, p = 0.50$ |
| 年龄（岁）  | 12.31 ± 0.47          | 15.31 ± 0.47          | $t_{(3895)} = -0.69, p = 0.99$    |
| SES    | 0                     | 0.005                 | $t_{(3935)} = -0.69, p = 0.85$    |

注：参照已有文献（Akkoyun-Farinez et al., 2018）计算 SES。

（2）此外，值得注意的是，本研究是一项考 E × E × G 效应的纵向研究，T1 时刻获得被试 2114 人，T2 时刻流失被试 291 人。T2 时刻被试分布在 14 所学校的 39 个班级中，鉴于被试流失问题，本研究具有基因数据的样本仅为 970 人。参照已有考察 G × E 的纵向研究（曹丛，王美萍，曹衍淼，纪林芹，张文新，2017），在上一稿中我们首先对 T1 时刻流失被试（*N* = 291）与 T2 时刻被试（*N* = 1823）的人口学特征（年龄、性别、SES）以及主要研究变量（T1 母亲消极教养、T1 抑郁）进行了统计比较，然后比较了 T2 时刻基因数据完整的被试（*N* = 970）与没有基因数据的被试（*N* = 853）在基本人口学变量、T1 母亲消极教养、T2 同伴侵害、T1 抑郁和 T2 抑郁上的差异。通过对流失被试与参与后续研究的被试进行比较，可以确定本研究选择的被试具有随机性。

参考文献：

Cao, C., Wang, M. P., Ji, L. Q., & Zhang, W. X. (2017). The interactive effects of monoamine oxidase A (MAOA) gene and peer victimization on depressive symptoms in early adolescent boys: The moderating role of catechol-O-methyltransferase (COMT) gene *Acta Psychologica Sinica*, 49(02): 206–218.  
[曹丛, 王美萍, 曹衍淼, 纪林芹, 张文新. (2017). MAOA 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(02): 206–218.]

意见 5: 基因与环境交互作用的效果量一般都取 0.01。

回应: 感谢审稿专家的意见。

已有实证研究 (如 Starr, Hammen, Conway, Raposa, & Brennan, 2014; 王美萍等, 2019) 发现,  $G \times E$  交互作用的效果量为 0.01~0.02。而且, 本研究的效果量为 0.012, 在 0.01 到 0.02 之间, 因此, 本研究计算样本量或统计检验力时设定效果量为 0.01~0.02。

参考文献:

Starr, L. R., Hammen, C., Conway, C. C., Raposa, E., & Brennan, P. A. (2014). Sensitizing effect of early adversity on depressive reactions to later proximal stress: Moderation by polymorphisms in serotonin transporter and corticotropin releasing hormone receptor genes in a 20-year longitudinal study. *Development and Psychopathology*, 26(4pt2), 1241–1254.  
Wang, M. P., Zheng, X. J., Xia, G. Z., Liu, D. D., Chen, P., & Zhang, W. X. (2019). Association between negative life events and early adolescents' depression: The moderating effects of Catechol-O-methyltransferase (COMT) Gene Val158Met polymorphism and parenting behavior. *Acta Psychologica Sinica*, 51(8), 903–913.  
[王美萍, 郑晓洁, 夏桂芝, 刘迪迪, 陈翩, 张文新. (2019). 负性生活事件与青少年早期抑郁的关系: COMT 基因 Val158Met 多态性与父母教养的调节作用. *心理学报*, 51(8), 903–913.]

意见 6: 2.1 被试部分, 男女分性别计算时大约 500 的样本应该统计效率不高, 建议在讨论部分说明一下。

回应: 非常感谢审稿专家的建议。

诚如审稿专家所言, 在本研究中分性别对  $E \times E \times G$  进行考察, 样本量约为 500, 按照本研究效果量 (0.012) 计算在  $\alpha = 0.05$  的情况下达到 80% 的统计检验力所需要的样本量, 结果显示本研究的样本量偏低, 不足以保证 80% 的统计检验力。因此, 为了验证本研究结果的可靠性, 我们参照已有研究 (Wang, Tian, & Zhang, 2020), 增加了内部一致性检验 (详见“3.3 内部一致性分析”, 第 10 页第 1 至 12 行, 已标蓝)。结果发现, 在男生中三者交互作用结果依然显著。此外, 本研究进行回归分析时采用 Bootstrap 法进行了随机抽样, 并且对显著性水平进行了多重校正, 发现研究结果仍显著。综上, 虽然本研究没有达到 80% 的统计检验力, 但是我们认为本研究结果是相对稳定的。尽管如此, 我们在讨论部分对本研究在统计检验力上存在的局限性进行了相应的讨论, 并提出希望未来研究在其他样本, 尤其是外部样本进一步验证本研究结果 (详见第 13 页第 28 至 31 行, 已标蓝), 具体如下:

第三, 本研究发现在男生中  $E \times E \times G$  的效果量仅为 1.2%, 统计检验力水平较低, 尽管对结果进行了多重校正, 且内部一致性验证分析显示结果较为稳定, 但未来研究仍需在其他样本, 尤其是更大样本中进行外部验证。

参考文献

Wang, M., Tian, X., & Zhang, W. (2020). Interactions between the combined genotypes of 5-HTTLPR and BDNF Val66Met polymorphisms and parenting on adolescent depressive symptoms: A three-year longitudinal study. *Journal of Affective Disorders*, 265, 104–111.

意见 7: “本研究经过本单位伦理委员会审核并获得批准”指的是学校还是学院, 请具体说明。

回应: 感谢审稿专家的意见。

本单位指的是学校。按照投稿时不出现作者本单位信息和个人信息的原则, 现阶段我们在稿件中没有明确说明本研究伦理委员会的具体信息, 若文章被接受我们将提供具体的单位信息。

另外, 按照审稿专家的建议, 我们将此处改为“本研究经过××大学伦理委员会审核并获得批准”, 详见“2.1 被试”部分第 4 页第 14 行。

意见 8: 在研究工具部分, 添加本人样本 T1、T2 时刻抑郁的均值、标准差, 母亲消极教养和同伴侵害的均值、标准差。

回应: 我们已按要求在“2.2 研究工具”部分 (第 4 页第 24、32 行和第 5 页第 4 行, 已标蓝) 添加相应内容。

意见 9：“交由某生物科技公司对 DNA 进行提取、纯化和分型”，可以咨询公司基于什么平台监测，如何验证可靠性？

回应：感谢审稿专家的意见和建议。

本研究使用的数据是某生物科技公司利用 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 rs1360780、rs3800373 和 rs9296158 多态性位点进行 DNA 提取与基因分型。分型结果由 MassARRAY RT 3.0.0.4 软件系统实时读取，并由 MassARRAY Typer 3.4 软件系统完成分析。

主要的质控程序包括：(1) 重复性检查：为防止在分型过程中，数据结果判读有误、板号编错以及板做反做错等，实验前先设置约 5% 的阳性对照，与原样本一起进行平行实验。实验人员不知道对应样本，由检查者核对是否一致。(2) 阴性对照检查：为检测引物之间是否存在互相作用从而影响整体分型结果的正常峰型，以及检测该体系是否在实验过程中出现污染，每板设置一个没有样本只有反应体系的孔作为阴性对照，一般为 A01。(3) 次要等位基因 (Minor allele frequency, MAF) 频率检查，为了检验数据判读的准确性以及等位基因有无标反将我们所做的 MAF 与 HapMap 数据库已有数据的 MAF 比较。基因分型有效率 >97%。

我们在正文中作了相应的补充说明，详见“2.3 基因检测”部分第 5 页第 5 至 10 行，已标蓝。

意见 10：注意 N0, N1, N2 等中 0,1,2 都应设置为下标格式下文  $t_{(968)}$  及  $t_{(969)}$  同样应设置下标格式。余同。

回应：感谢审稿专家的意见，我们已按照要求作出相应修改，详见第 4 页第 1 至 3 行和第 13 行，第 5 页第 28 至 29 行，第 6 页第 13 行，并标为蓝色字体。

意见 11：考虑到是分性别分组进行的分析，因此编码方式分性别进行更为合适。

回应：感谢审稿专家的意见。我们已按照要求分性别对基因多位点累加得分进行编码，详见“2.5 数据处理与分析”部分第 5 页第 27 至 29 行，已标蓝。

意见 12：建议 Bootstrapping 10000 次。

回应：我们已按照审稿专家的要求 Bootstrapping 10000 次，研究结果与 Bootstrapping 1000 次无明显区别。

意见 13：采用 Benjamini - Hochberg 程序 (1995) 对回归分析结果进行多重校正，校正后的域限值是多少？

回应：采用 Benjamini-Hochberg 程序对显著性水平进行校正时，研究结果的  $p$  值大小不同，换言之  $p$  值在所有需要校正的  $p$  值中的地位不同，阈值是不同的。多重校正的具体步骤为：首先，将  $p$  值按从小 ( $j=1$ ) 到大 ( $j=c$ ) 的顺序进行排列， $j$  为次序， $c$  为需要校正的  $p$  值个数；然后计算  $p(i)$  值， $p(i) = (\text{显著性水平 } \alpha * j) / c$ ；最后，进行比较，若  $p \leq p(i)$ ，则结果显著 (Benjamini & Hochberg, 1995)。例如，在男生中 CGS  $\times$  T1 母亲消极教养  $\times$  T2 同伴侵害的  $p$  值为 0.004， $p(i) = 0.05 * 2/8 = 0.01$ ，在此处， $p < p(i)$ ，表示经过多重校正之后，在男生中 T1 母亲消极教养  $\times$  T2 同伴侵害依然显著  $\times$  CGS。我们在表 2 和表 3 中将经过 Benjamini-Hochberg 程序 (1995) 校正后依然显著的值进行了加粗。

参考文献：

Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the false discovery rate: A practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 57(1), 289–300.

意见 14：基因分型结果也放到描述性分析中，分型结果也是被试特征，不是我们依据研究目标考察的重要结果。

回应：感谢审稿专家的建议。我们同意审稿专家的建议，并已将基因分型结果放到了描述性分析中 (详见“3.1 描述性分析”第 6 页第 6 至 11 行，已标蓝)。

意见 15：表 2 中，0.00 用 <0.001 表示。

回应：感谢审稿专家的意见，我们已按照要求用<0.001 来表示 0.00。

意见 16: 图 1 中，抑郁的成绩为 0-1，和其它人群对别区别大吗？该人群的抑郁状况如何（轻重）？测验数据是否正态分布？因为 E1、E2 没有二分，所以这两个图容易让人误解好像是根据均值算出的，建议做根据散点的拟合直线。

回应：感谢审稿专家的建议。

(1) 关于本研究中被试抑郁得分与其他人群是否存在区别，该人群的抑郁状况如何的问题。本研究使用儿童抑郁量表 (Children's Depression Inventory, CDI) (Kovacs, 1992) 对被试的抑郁进行测评，共 27 个题目，采用 0、1、2 的计分方式，该问卷的适用年龄为 7~17 岁。为了增加差异比较的可靠性，我们在比较不同人群的抑郁得分时查找的是使用相同测量工具且采用相同计分方式的研究。例如，Priess-Groben 和 Hyde (2012) 以常态群体为被试进行研究，结果发现在 11 岁时女生和男生抑郁的总均值分别为 2.83 ( $SD = 3.35$ ) 和 3.47 ( $SD = 4.38$ )，在 15 岁时分别为 5.62 ( $SD = 5.97$ ) 和 3.66 ( $SD = 4.90$ )。Long, Young 和 Hankin (2018) 以社区样本为被试 ( $M_{age} = 11.8$  岁, 45% 男生) 进行研究，得到抑郁得分总分的均值为 4.79 ( $SD = 4.14$ )。本研究的被试属于常态群体，T1 和 T2 时间点被试的平均年龄分别 12.31 岁和 15.32 岁，抑郁总分的均值分别为 4.82 ( $SD = 5.53$ ) 和 7.16 ( $SD = 6.82$ ) (注意：在正文中，我们用被试抑郁均值的均值及其标准化分数而非总分的均值进行数据分析，得分为 1~1.3,  $M = 0.27$ ,  $SD = 0.25$ 。此处为了与其他研究进行比较，我们呈现了抑郁的总均值)。通过比较，我们发现，在同龄人中本研究被试的抑郁得分与其他样本相当。

(2) 在常态群体中抑郁的得分通常呈正偏态分布，本研究中抑郁也呈正偏态分布 ( $Skewness = 1.18$ ,  $Kurtosis = 0.94$ )，但偏度和峰度系数均接近于 1.0，其数据分布偏离正态的趋势不算太大，近似服从正态分布。

(3) 关于图 1，参照已有文献 (Davies, Cicchetti, Thompson, Bascoe, & Cummings, 2019; Starr, Hammen, Conway, Raposa, & Brennan, 2014)，我们采用简单斜率分析 (simple slope) 考察了  $E \times E$  并进行了作图。

参考文献：

- Davies, P. T., Cicchetti, D., Thompson, M. J., Bascoe, S. M., & Cummings, E. M. (2019). The interplay of polygenic plasticity and adrenocortical activity as sources of variability in pathways among family adversity, youth emotional reactivity, and psychological problems. *Development and Psychopathology*, 1–17.
- Kovacs, M. (1992). *Children's depression inventory (CDI) manual*. Toronto, Canada: Multi-Health Systems Inc.
- Long, E. E., Young, J. F., & Hankin, B. L. (2018). Temporal dynamics and longitudinal co-occurrence of depression and different anxiety syndromes in youth: Evidence for reciprocal patterns in a 3-year prospective study. *Journal of Affective Disorders*, 234, 20–27.
- Priess-Groben, H. A., & Hyde, J. S. (2012). 5-HTTLPR X Stress in Adolescent Depression: Moderation by MAOA and Gender. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 41(2), 281–294.
- Starr, L. R., Hammen, C., Conway, C. C., Raposa, E., & Brennan, P. A. (2014). Sensitizing effect of early adversity on depressive reactions to later proximal stress: Moderation by polymorphisms in serotonin transporter and corticotropin releasing hormone receptor genes in a 20-year longitudinal study. *Development and Psychopathology*, 26(4pt2), 1241–1254.

意见17: 请提供rs1360780:  $\Delta R^2 = 0.012$ ,  $\beta = -0.39$ ,  $t = -3.01$ 中的 $\beta$ 与CGS  $\times$  T1母亲消极教养  $\times$  T2同伴侵害分析 $\beta$ 的统计检验，以证明累积效应显著高于单位点效应，以支持作者的观点 (Neter et al., 1989; Neter, J., Wasserman, W., Kutner, M.H., 1989. Applied Linear Regression Models, 2nd ed. Irwin, Inc, Boston, MA.)

回应：感谢审稿专家的建议。

按照审稿专家的要求，我们对“rs1360780  $\times$  T1母亲消极教养  $\times$  T2同伴侵害”和“CGS  $\times$  T1母亲消极教养  $\times$  T2同伴侵害”中的 $\beta$ 值进行了差异检验，结果发现差异不显著 ( $p > 0.05$ )。虽然采用rs1360780单位点进行 $E \times E \times G$ 与采用多位点累加得分的 $\beta$ 值差异不显著，但是这并不能说明不可以进行基因多位点累加得分分析。具体依据如下：

首先，参照已有研究 (如Huang & Starr, 2019; Starr & Huang, 2018)，选取多个基因位点 (n) 进行累加位点得分与环境的交互作用分析时，若单个位点的  $G \times E$ 效应显著，排除该位点后多位点 (n-1) 累加效应仍显著，即证明不存在单基因位点的主导效应，可以进行多位点效应分析。本研究中，补充分析的结果发现，单位点的 $E \times E \times G$ 效应显著，其中rs1360780多态性的解释率等于FKBP5基因多位点累加得分；排除任意一个位点后进行两个位点的累加



效应分析,  $E \times E \times G$ 效应仍显著。补充分析的结果表明, 虽然单位点的效应显著, 但并不存在单位点(包括rs1360780)的主导效应, 可以进行多位点累加效应分析。可能是我们在文中的一句话——“除rs1360780多态性的解释率等于多基因位点累加得分(但其系数相对较小)外, 其他两个多态性的解释率均较低”误导审稿专家认为如果单位点的效应等于多位点的效应则不能进行多位点累加得分分析, 所以在修改稿中, 我们删除了这一表述。此外, 我们将“补充分析”部分的内容进行了修改(详见“3.4 补充分析”部分第10页第21至23行中的蓝色字体)。

其次, 抑郁具有多基因(多位点)遗传基础, 相比单个位点, 选择特定生物路径的多个位点进行分析具有更高的预测效度(Huang & Starr, 2019)。已有研究表明, 包括rs1360780 T、rs3800373 C和rs9296158 A在内的FKBP5基因多态性的等位基因携带者FKBP5蛋白表达水平较高(Calabrò et al., 2019; White et al., 2012), 进而导致皮质醇分泌过多(Tyrka et al., 2015)、海马萎缩(Frodl & O'Keane, 2013; Sapolsky, 2000), 最终可能导致抑郁的发生。因此, FKBP5基因rs1360780、rs3800373和rs9296158三个位点本身具有联合效应, 其累加得分比rs1360780单个位点更能详尽阐明FKBP5蛋白水平在抑郁发生过程中的作用, 揭示FKBP5基因在HPA轴应激反应系统中的调节作用。由此, 以FKBP5基因rs1360780、rs3800373和rs9296158三个位点累加得分为遗传指标进行 $E \times E \times G$ 效应分析是合理的。

最后, 虽然本研究中母亲消极教养、同伴侵害、FKBP5基因多位点累加得分三者交互作用解释力较低, 但这在抑郁分子遗传学研究中是一种常见的现象(Dahl et al., 2019; Lopizzo et al., 2015), 被称作“遗失的遗传率(missing heritability)”, 即分子遗传学解释的遗传力低于定量遗传学估计的遗传力(Maher, 2008)。出现这一现象的原因包括抑郁遗传机制的复杂性、现有研究范式的局限性、DNA甲基化的作用、多个基因或位点相互之间及其与环境之间存在交互作用等(Lopizzo et al., 2015)。值得说明的是, 尽管基因-环境交互作用仅解释了1%的变异, 仍是十分重要的; 尤其对于发展行为遗传学研究而言更是不容忽视的。未来的研究需进一步探索抑郁的复杂遗传基础。为此, 在“讨论”部分最后一段我们补充了如下分析(详见第13页第18至28行):

第二, 基于HPA轴系统在个体应激反应和抑郁的发生过程中具有重要调节作用, 本研究考察了与HPA轴系统存在密切关联的FKBP5基因三个位点的累加效应, 结果发现主效应不显著且三者交互作用解释力较低, 表现出“遗失的遗传率(missing heritability)”, 即分子遗传学解释的遗传力低于定量遗传学估计的遗传力(Maher, 2008)。值得注意的是。这一现象在抑郁等其他心理行为的分子遗传学研究中普遍存在(Dahl et al., 2019; Genin, 2020; Lopizzo et al., 2015), 出现这一问题的原因包括抑郁遗传机制的复杂性、现有研究范式的局限性、DNA甲基化的作用、多个基因或位点相互之间及其与环境之间存在交互作用等(Lopizzo et al., 2015)。尽管基因-环境交互作用仅解释了1%的变异, 但对于发展行为遗传学研究的意义仍不可小觑(Evans, 1985; Hasan & Afzal, 2019)。未来研究可通过设计高质量的研究范式, 并结合候选基因和全基因组关联研究的方法(Nelemans et al., 2019), 在坚实的理论指导下进一步深入探索多基因/位点与多环境对抑郁的交互作用。

#### 参考文献:

- Calabrò, M., Crisafulli, C., Di Nicola, M., Colombo, R., Janiri, L., & Serretti, A. (2019). FKBP5 gene variants may modulate depressive features in bipolar disorder. *Neuropsychobiology*, 78(2), 104–112.
- Dahl, A., Cai, N., Ko, A., Laakso, M., Pajukanta, P., Flint, J., & Zaitlen, N. (2019). Reverse GWAS: Using genetics to identify and model phenotypic subtypes. *PLOS Genetics*, 15(4): e1008009.
- Frodl, T., & O'Keane, V. (2013). How does the brain deal with cumulative stress? A review with focus on developmental stress, HPA axis function and hippocampal structure in humans. *Neurobiology of Disease*, 52, 24–37.
- Huang, M., & Starr, L. R. (2019). Interpersonal childhood adversity and stress generation in adolescence: Moderation by HPA axis multilocus genetic variation. *Development and Psychopathology*, 1–14.
- Lopizzo, N., Bocchio Chiavetto, L., Cattane, N., Plazzotta, G., Tarazi, F. I., Pariente, C. M., ... Cattaneo, A. (2015). Gene-environment interaction in major depression: Focus on experience-dependent biological systems. *Frontiers in Psychiatry*, 6, 68.
- Maher, B. (2008). Personal genomes: The case of the missing heritability. *Nature*, 456(7218), 18–21.
- Sapolsky, R. M. (2000). Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Archives of General Psychiatry*, 57(10), 925–935.
- Starr, L. R., & Huang, M. (2018). HPA-axis multilocus genetic variation moderates associations between environmental stress and depressive symptoms among adolescents. *Development and Psychopathology*, 1–14.
- Tyrka, A. R., Ridout, K. K., Parade, S. H., Paquette, A., Marsit, C. J., & Seifer, R. (2015). Childhood maltreatment



and methylation of FK506 binding protein 5 gene (FKBP5). *Development and Psychopathology*, 27(4pt2), 1637–1645.

White, M. G., Bogdan, R., Fisher, P. M., Muñoz, K. E., Williamson, D. E., & Hariri, A. R. (2012). FKBP5 and emotional neglect interact to predict individual differences in amygdala reactivity. *Genes, Brain and Behavior*, 11(7), 869–878.

**意见18:** 讨论应围绕两种理论模型的本质区别和共同点, 讨论为什么该研究支持一种理论而不支持另一种理论。

**回应:** 感谢审稿专家的意见和建议。

(1) 首先, 需要指出的是, 本研究结果既支持累积压力假说也支持匹配-不匹配假说。在男青少年群体中, 当个体携带的CGS较高时, 母亲消极教养和同伴侵害以匹配-不匹配的方式影响个体的抑郁, 而当CGS较低时, 远端和近端逆境以累积压力的方式对个体抑郁产生影响。

(2) 此外, 根据审稿专家的要求, 我们在讨论部分第2段(详见第11页第1至19行, 已标蓝)增加了“为什么有的个体遵循累积压力假说而有的个体符合匹配-不匹配假设”的相关讨论。具体如下。

匹配-不匹配假说与累积压力假说的相同点是, 两者均关注个体对环境的反应, 不同点在于前者认为个体具有较高的可塑性, 经历远端逆境后发展出适应性的应激应对策略或行为, 而后者指出个体的发展可塑性程度较低, 当面对远端逆境时表现出较少的甚至无适应性反应。值得指出的是, 累积压力假说与匹配-不匹配假说并非是两个相互对立的理论模型, 其成立条件取决于个体携带的遗传基因。即个体的遗传素质在一定程度上决定了远端压力与近端压力对个体的作用模式(Nederhof & Schmidt, 2012), 本研究结果为此提供了支持。关于遗传基因对个体发展的影响, Belsky及其同事(Belsky et al., 2009; Belsky & Pluess, 2013)指出, 遗传基因影响个体对环境的敏感性, 携带特定遗传基因型的个体更容易受积极和/或消极环境的影响, 从而表现出较高的可塑性。Nederhof和Schmidt(2012)亦强调, 携带某些遗传基因型(敏感基因型)的个体可能更倾向于对远端环境作出反应, 具体而言, 远端环境更可能对这些个体进行适应性表型编程(adaptive phenotypic programming), 进而引导这些个体朝着适应可预期的(相似的)后续环境的方向发展, 而当面对不匹配的近端环境时则表现为适应不良。另一些不携带或携带较少敏感基因型的个体则更可能遵循累积压力假说的发展模式, 他们没有或较少受远端环境的适应性编程影响, 由此在发展过程中, 远端逆境和近端逆境的不利影响不断累积, 继而致使非稳态负荷的增加, 最终导致个体表现出较高的抑郁水平。本研究结果显示, 在男青少年中, 当FKBP5基因多位点累加得分较高(敏感性较高)时, 母亲消极教养与同伴侵害以匹配-不匹配的方式发挥作用, 而当得分较低(敏感性较低)时, 两者以累积压力假说的方式发挥作用。本研究结果与Nederhof和Schmidt提出的基因、远端环境、近端环境以整合模型的方式作用于个体发展的理论观点相一致。

(3) 同时在上一稿中, 审稿专家作出批注的地方是我们试图就“在FKBP5基因多位点累加得分较高和较低的男青少年中, 母亲消极教养和同伴侵害分别以匹配-不匹配假说和累积压力假说的方式影响个体的抑郁”的机制进行阐述, 详见“讨论”部分第3、4段(第11页第20至41行和第12页第1至17行)黑色字体, 我们认为这一部分也是研究应该探讨的重点, 所以仍保留了这部分内容。

**意见19:** 讨论部分, 作者写到“然而, 本研究结果与前述Power等(2013)的研究结果不一致, 他们以5-HTTLPR基因多态性为候选基因进行考察, 发现E × E × G交互效应不显著, 即没有发现累积压力和匹配-不匹配假说分别适用于携带不同敏感性基因型的个体”。这个比较意义不大, 5-HT对抑郁的影响方式可能不同于皮质醇。

**回应:** 感谢审稿专家的意见和建议。我们同意审稿专家的建议, 并将这部分内容删除。

**意见20:** 英文摘要表达有待进一步提高。

**回应:** 感谢审稿专家的建议, 我们已请专业人士对英文摘要进行修改, 已标蓝。

### 第三轮

审稿人 1 意见：没有进一步意见。

.....

审稿人 2 意见：作者已回应了我评审过程中所关注的问题，并做了充分的修改，建议该论文在贵刊发表。

.....

编委复审：I read through the revision and the two rounds of reviews. I agree with the reviewers that this manuscript is acceptable now.

.....

主编终审：本论文对 FKBP5 基因、母亲消极教养方式和同伴侵害如何影响青少年抑郁进行了系统考察，具有较为重要的理论意义和应用价值。本论文研究方法选用恰当，数据处理过程科学规范，研究结论较为可信，经过多次修改后，本论文已经达到《心理学报》发表文章的相关要求。