

《心理学报》审稿意见与作者回应

题目：多巴胺系统多基因与青少年攻击行为的 U 型关系：母亲消极教养的调节作用

作者：林小楠 曹衍淼 张文新 纪林芹

第一轮

审稿人 1 意见：

意见 1：作者在文献综述部分提出来“多巴胺系统基因与攻击行为间的关系并非线性”的观点，但是从文献来看，似乎依据还不够充分，以及所谓“非线性”可能是一个什么样的关系，也似乎没有明确的假设。

回应：感谢审稿专家的意见。

(1) 对于“多巴胺系统基因与攻击行为间的关系并非线性”的观点，我们在原文中的阐述不够清晰，在修改稿中已修改（见第 43 页第 2、3 段）：

“虽然当前研究多关注多巴胺系统基因与攻击行为间的线性关系，但是已有研究为多巴胺系统基因与攻击行为间的 U 型关系提供了证据。依据“基因—脑—行为”（gene-brain-behavior）框架（Raine, 2008），基因调控和影响大脑的结构与功能，进而影响个体的心理与行为。对于攻击行为而言，大脑前额叶皮质（prefrontal cortex, PFC）以及与之相关联的中脑—皮质多巴胺通路以及中脑—边缘多巴胺通路受到多巴胺能系统影响和调控，与多巴胺基因表达密切相关（Nikolova et al., 2011; Sadeh et al., 2019）。这些脑区及通路负责冲动控制、道德情感、奖赏或刺激寻求、执行控制等功能，构成攻击行为发生的重要神经基础（Achterberg et al., 2020; Chester & DeWall, 2016; Gatzke-Kopp, 2011; Rosell & Siever, 2015; Toth, 2022; Yamaguchi & Lin, 2018）。研究表明，前额叶皮层的活性以及其与中脑边缘系统间的功能连接的增强，与攻击行为的减少有关（Achterberg et al., 2020; Chester & DeWall, 2016），相反，这些脑区及其联结的功能缺陷则与攻击行为的增加相联（Gatzke-Kopp, 2011; Sadeh et al., 2019; Mahadevia et al., 2021; Yamaguchi & Lin, 2018）。

在神经生化领域，随着对多巴胺系统及其相关基因研究的深入，越来越多的证据表明，多巴胺系统基因以及多巴胺活性与 PFC 及中脑边缘系统功能间呈倒 U 型关系。这些研究发现，多巴胺活性对 PFC 的生理和认知功能的影响呈倒 U 型模式，多巴胺活性过高或过低均会损害 PFC 功能，相反中等多巴胺水平下 PFC 功能最优（Arnsten, 2009; Robbins & Arnsten, 2009; Tunbridge et al., 2006）。Bertolino 等人（2009）探究了 DAT、DRD2 基因与特定脑区活性的关联，结果发现 DAT 与 DRD2 的基因型组合与尾状核和额中回的神经活性以及尾状核

的灰质体积均呈倒 U 型关系。具体表现为，携带与高多巴胺活性相关的基因型组合（DAT 10R/10R 和 DRD2 GG 基因型）或携带与低多巴胺活性相关的基因型组合（DAT 9R 和 DRD2 GT 基因型）的个体的尾状核和额中回活性较低，尾状核灰质体积较大，而携带其他基因型组合的个体中不同基因型功能之间互相补偿，使多巴胺含量处于适中水平，尾状核和额中回的活性以及尾状核灰质体积处于正常水平。基于上述研究证据，本研究拟探讨多巴胺系统基因与攻击行为间可能存在的 U 型关系。”

（2）所谓“非线性”可能是一个什么样的关系：基于已有研究，本研究预期多巴胺系统基因与攻击行为间的关系可能表现为“U 型关系，即携带高和低多巴胺活性等位基因的个体均可能具有高攻击行为”。我们已在文中修改（详见第 43 页第 5-6 行）。

参考文献：

- Achterberg, M., Van Duijvenvoorde, A. C., van IJzendoorn, M. H., Bakermans-Kranenburg, M. J., & Crone, E. A. (2020). Longitudinal changes in DLPFC activation during childhood are related to decreased aggression following social rejection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *117*, 8602–8610.
- Arnsten, A. F. (2009). Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*, 410–422.
- Bertolino, A., Fazio, L., Di Giorgio, A., Blasi, G., Romano, R., Taurisano, P., ... Sadee, W. (2009). Genetically determined interaction between the dopamine transporter and the D2 receptor on prefronto-striatal activity and volume in humans. *Journal of Neuroscience*, *29*, 1224–1234.
- Chester, D. S., & DeWall, C. N. (2016). The pleasure of revenge: Retaliatory aggression arises from a neural imbalance toward reward. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *11*, 1173–1182.
- Gatzke-Kopp, L. M. (2011). The canary in the coalmine: The sensitivity of mesolimbic dopamine to environmental adversity during development. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *35*, 794–803.
- Mahadevia, D., Saha, R., Manganaro, A., Chuhma, N., Ziolkowski-Blake, A., Morgan, A. A., ... Ansorge, M. S. (2021). Dopamine promotes aggression in mice via ventral tegmental area to lateral septum projections. *Nature Communications*, *12*, 1–12.
- Nikolova, Y. S., Ferrell, R. E., Manuck, S. B., & Hariri, A. R. (2011). Multilocus genetic profile for dopamine signaling predicts ventral striatum reactivity. *Neuropsychopharmacology*, *36*, 1940–1947.
- Raine, A. (2008). From genes to brain to antisocial behavior. *Current Directions in Psychological Science*, *17*, 323–328.
- Robbins, T. W., & Arnsten, A. F. (2009). The neuropsychopharmacology of fronto-executive function: Monoaminergic modulation. *Annual Review of Neuroscience*, *32*, 267–287.
- Rosell, D. R., & Siever, L. J. (2015). The neurobiology of aggression and violence. *CNS Spectrums*, *20*, 254–279.
- Sadeh, N., Spielberg, J. M., Logue, M. W., Hayes, J. P., Wolf, E. J., McGlinchey, R. E., ... Miller, M. W. (2019). Linking genes, circuits, and behavior: Network connectivity as a novel endophenotype of externalizing. *Psychological Medicine*, *49*, 1905–1913.
- Toth, B. (2022). Differential dopamine dynamics in adolescents and adults. *Journal of Neuroscience*, *42*, 2853–2855.
- Tunbridge, E. M., Harrison, P. J., & Weinberger, D. R. (2006). Catechol-O-methyltransferase, cognition, and psychosis: Val158Met and beyond. *Biological Psychiatry*, *60*, 141–151.
- Yamaguchi, T., & Lin, D. (2018). Functions of medial hypothalamic and mesolimbic dopamine circuitries in aggression. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, *24*, 104–112.

意见 2：表 1 “COMT、DRD2 和 DAT1 多巴胺等位基因及其编码方式”的总结与本研究的关联不是非常清楚。

回应：感谢审稿专家的意见。

原文中，表 1 “COMT、DRD2 和 DAT1 多巴胺等位基因及其编码方式”旨在：（1）介绍所选的 3 个多巴胺系统基因多态性在染色体上的位置、功能、与多巴胺活性的关系，这是这 3 个基因多态性的基本信息，类似于描述性界定；（2）提供其与攻击行为存在关联的研究证据，以表明已有研究证实它们与攻击行为存在联系；（3）阐明依据这 3 个基因与多巴胺活动的关系而对其编码的方式，用以后续的多基因累加得分。

在修改稿中，考虑到篇幅的简洁及文章行文的整体性，我们删除了表 1，将对于 COMT、DRD2 和 DAT1 的介绍等内容纳入问题提出部分“1.2 多巴胺系统多基因的联合效应”中第二段（详见第 44 页第二段第 9-20 行）：

“COMT 基因位于 22 号染色体 q11.1 ~ 22q11.2 区，负责编码儿茶酚胺氧位甲基转移酶，其主要功能是降解多巴胺等单胺类神经递质。COMT rs4680 (Val158Met) 第 158 号密码子编码的氨基酸发生缬氨酸 (valine, Val) 到蛋氨酸 (methionine, Met) 的置换 (Meyer et al., 2016)，使 COMT 酶活性降低 3 ~ 4 倍 (Lotta et al., 1995)。DRD2 基因位于 11 号染色体的 q2.2 ~ 2.3 区，负责编码 D2 型多巴胺受体。该基因启动子区的 rs1799978 (A-241G) 多态性在 241 位置处发生腺嘌呤 (A) 到鸟嘌呤 (G) 的基因突变，与更多的多巴胺 D2 受体有关，进而与较高的多巴胺活性有关 (Genis-Mendoza et al., 2018; Xing et al., 2007; Zhang & Malhotra, 2011)。DAT1 基因位于 5 号染色体 p15.33 区，负责编码多巴胺转运体。该基因 3' 端非翻译区的 rs27072 多态性表达活性相对更为稳定，T 等位基因比 C 基因型具有更高的表达水平，使多巴胺转运体活性更高，从而在突触中更有效地重新摄取多巴胺，最终减少多巴胺的传递 (Pinsonneault et al., 2011)，因此，相比 T 等位基因，C 等位基因与较高的多巴胺活性有关。”

参考文献：

- Genis-Mendoza, A. D., López-Narvaez, M. L., Tovilla-Zárate, C. A., Sarmiento, E., Chavez, A., Martínez-Magaña, J. J., ... Nicolini, H. (2018). Association between polymorphisms of the DRD2 and ANKK1 genes and suicide attempt: A preliminary case-control study in a Mexican population. *Neuropsychobiology*, 76, 193–198.
- Lotta, T., Vidgren, J., Tilgmann, C., Ulmanen, I., Melen, K., Julkunen, I., & Taskinen, J. (1995). Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol-O-methyltransferase: A revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry*, 34, 4202–4210.
- Meyer, B. M., Huemer, J., Rabl, U., Boubela, R. N., Kalcher, K., Berger, A., ... Pezawas, L. (2016). Oppositional COMT Val158Met effects on resting state functional connectivity in adolescents and adults. *Brain Structure and Function*, 221, 103–114.
- Pinsonneault, J. K., Han, D. D., Burdick, K. E., Kataki, M., Bertolino, A., Malhotra, A. K., ... Sadee, W. (2011). Dopamine transporter gene variant affecting expression in human brain is associated with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, 36, 1644–1655.

Xing, Q., Qian, X., Li, H., Wong, S., Wu, S., Feng, G., ... He, L. (2007). The relationship between the therapeutic response to risperidone and the dopamine D2 receptor polymorphism in Chinese schizophrenia patients. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 10, 631–637.

Zhang, J. P., & Malhotra, A. K. (2011). Pharmacogenetics and antipsychotics: Therapeutic efficacy and side effects prediction. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 7, 9–37.

意见 3: 一些语言的表述还不是非常的清晰易懂，如“若基因反映对环境的不同生理反应性，则促进或触发过程因积极或消极环境而表现为不同易感性过程 (Belsky & Pluess, 2009)”，建议作者对全文的语言表述进行仔细的阅读修改。

回应: 感谢审稿专家的提醒，我们已经对上述语句不通顺的地方进行了修改，并通篇检查了语句不通顺的问题，具体如下：

1. 44 页第 30 至 33 行：“该过程依据基因功能、积极或消极环境而存在不同，当基因功能表现为风险性时，则其与消极环境组合的触发过程与素质—压力模型类似；当基因功能表现为环境敏感性时，则其与积极或消极环境组合的触发过程与不同易感性模型类似 (Belsky & Pluess, 2009)。”

2. 53 页 31 行至 54 页第 2 行：“如前所述，大脑多巴胺系统存在发展动态性 (Naneix et al., 2012; Tielbeek et al., 2018; Toth, 2022)。与此同时，个体在进入青少年期后，不仅需要维持社会地位、进行复杂决策，同时需要抑制不合理的行为和冲动 (Tielbeek et al., 2018)，且该时期大脑关键区域（如，PFC）尚未发育完全，使得 PFC 调控功能超负荷 (Toth, 2022)，进而表现出与成年期和童年期不同的特点。”

3. 54 页 13-16 行：“近期，Tomlinson 等 (2021) 的双生子研究亦为此提供了证据支持。该研究显示，温情（积极教养）减弱遗传因素对冷酷无情特质的影响，但是遗传素质对冷酷无情的影响在严厉管教（消极教养）中更强。”

意见 4: 研究试图探索发展阶段的差异，但是研究没有做青少年和儿童或者幼儿的比较，很难确定发展阶段差异。

回应: 感谢审稿专家的意见。本研究的主要目的并不是探究或者比较发展阶段差异，而是关注青少年期，探讨多巴胺系统基因与青少年期攻击行为间的关联。我们原稿的写作存在偏差，使审稿专家产生了误解，现已修改（详见 45 页“1.4 本研究问题与假设”部分 13-24 行）。

“青少年期 (adolescence) 是发展过程中情感、认知以及神经生物功能发生变化的重要时期。青少年期多巴胺系统发生重要变化，PFC 内基线多巴胺含量逐渐增加 (Naneix et al., 2012)，脑内多巴胺受体表达 (Naneix et al., 2012) 以及多巴胺转运体密度 (Tielbeek et al., 2018) 逐渐增加并达到峰值，因而，青少年期多巴胺能敏感性增强，进而影响多巴胺调节通路功能。研究发现，在青少年期多巴胺通路调节功能的改变能够使 PFC、纹状体的结构与功能，以及 PFC 与杏仁核间功能连接发生显著变化 (Romeo, 2017; Toth, 2022; Tottenham &

Galván, 2016), 在外在行为上使个体表现出对于奖惩、威胁性刺激等敏感性与反应性的增强 (Tielbeek et al., 2018)。由于青少年期多巴胺能敏感性增强, 个体所携带与高或低多巴胺活性相关的基因的作用可能会被进一步增强, 使多巴胺系统基因与行为间关联可能表现出不同于其他发展阶段的模式。然而, 既有关于基因及其与环境交互对攻击行为影响的研究主要聚焦于幼儿或童年中晚期 (Davies et al., 2015; Thibodeau et al., 2015; Vratsidis et al., 2021), 少有研究探讨青少年期 (Davies et al., 2019)。”

参考文献:

- Davies, P., Cicchetti, D., & Hentges, R. F. (2015). Maternal unresponsiveness and child disruptive problems: The interplay of uninhibited temperament and dopamine transporter genes. *Child Development, 86*, 63–79.
- Davies, P. T., Pearson, J. K., Cicchetti, D., Martin, M. J., & Cummings, E. M. (2019). Emotional insecurity as a mediator of the moderating role of dopamine genes in the association between interparental conflict and youth externalizing problems. *Development and Psychopathology, 31*, 1111–1126.
- Naneix, F., Marchand, A. R., Di Scala, G., Pape, J. R., & Coutureau, E. (2012). Parallel maturation of goal-directed behavior and dopaminergic systems during adolescence. *Journal of Neuroscience, 32*, 16223–16232.
- Tielbeek, J. J., Al-Itejawi, Z., Zijlmans, J., Polderman, T. J., Buckholtz, J. W., & Popma, A. (2018). The impact of chronic stress during adolescence on the development of aggressive behavior: A systematic review on the role of the dopaminergic system in rodents. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 91*, 187–197.
- Romeo, R. D. (2017). The impact of stress on the structure of the adolescent brain: Implications for adolescent mental health. *Brain Research, 1654*, 185–191.
- Toth, B. (2022). Differential dopamine dynamics in adolescents and adults. *Journal of Neuroscience, 42*, 2853–2855.
- Tottenham, N., & Galván, A. (2016). Stress and the adolescent brain: Amygdala-prefrontal cortex circuitry and ventral striatum as developmental targets. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 70*, 217–227.
- Thibodeau, E. L., Cicchetti, D., & Rogosch, F. A. (2015). Child maltreatment, impulsivity, and antisocial behavior in African-American children: Moderation effects from a cumulative dopaminergic gene index. *Development and Psychopathology, 27*, 1621–1636.
- Vratsidis, D. M., Clark, C. A., Volk, A., Wakschlag, L. S., Espy, K. A., & Wiebe, S. A. (2021). Exploring the interplay of dopaminergic genotype and parental behavior in relation to executive function in early childhood. *Development and Psychopathology, 1–12*.

意见 5: 本研究被试来自国内一项大型追踪项目, 大型项目的研究内容肯定超越了本研究的关注范畴, 这可能让本研究的调查的独立性受影响, 故本研究的数据会不会受到大型研究追踪项目的其他调研方法、工具等因素的影响?

回应: 本研究被试来自国内一项大型追踪项目, 但是本研究数据的信效度不会因此而受到影响, 原因如下:

(1) 该大型追踪项目的目的是揭示儿童青少年行为问题、情绪问题 (含攻击行为) 的发展特征、遗传与环境机制, 本研究所探讨问题“多巴胺系统多基因与青少年攻击行为的关系”本身即含于该大型追踪项目的研究目的之内。(2) 研究过程中, 我们采用多种方式保证了各个研究变量数据收集的可靠性: 基因测评与行为数据是在同一时间段、但不是在同一时间点收集的, 攻击行为采用同伴提名, 母亲消极教养行为由母亲报告, 采用不同主体报告、不同数据收集方式能够避免这些研究变量的数据在收集时受到相互影响。(3) 以上变量的数据收集时间都得到了充分保证, 从而保证了数据收集质量。(4) 收集完数据后会进行严格的数据核查。

为了更清晰地阐明本研究与大型追踪项目的关系，我们在修改稿“2.1 被试”部分进行了补充和修改：“本研究被试来自一项大型追踪项目，是利用该追踪项目数据库中的被试开展的遗传研究，旨在多巴胺系统多基因与青少年攻击行为间是否存在非线性关系，以及母亲消极教养行为的调节作用。”（详见“2.1 被试”部分，46 页第 1-3 行）

意见 6：作者得到“多基因累加得分、其与母亲消极教养的交互作用对 T1 攻击行为的预测作用不显著，多基因累加得分二次项对 T1 攻击行为的预测作用不显著，多基因累加得分二次项与消极教养交互预测 T1 攻击行为”的结果，从这个结果看，多基因累加得分似乎与攻击性行为关系不密切。

回应：诚如审稿专家指出，本研究确实仅发现多基因累加得分二次项与消极教养交互预测 T1 攻击行为，而多基因累加得分一次项、其与母亲消极教养的交互作用对 T1 攻击行为的预测作用不显著，多基因累加得分二次项对 T1 攻击行为的预测作用不显著。**根据专家的提问，我们尝试从以下 2 点做出回答：**

首先，在分子遗传学研究中，基因主效应不显著的结果通常是很常见的（如，Davis et al., 2019; Stocker et al., 2017; Thibodeau et al., 2015），原因在于，（1）基因的效应本身就很小，即便是采用多基因范式、甚至 GWAS（全基因组关联研究）研究中，基因的效应也相对较小（Sadeh et al., 2019）；（2）更重要的是，基因效应的发挥需要依赖于环境的触发（Belsky et al., 2009; Beauchaine et al., 2007; Davis et al., 2019; Zhang et al., 2017），因而，基因与环境的交互作用常常是研究关注和讨论的重点问题。**在本研究中，我们对于多巴胺系统基因累加得分与青少年攻击行为间关系的探讨亦关注于其在消极母亲教养情境下的效应。**

其次，本研究中多基因累加得分一次项的主效应及其与母亲消极教养的交互作用不显著，恰恰表明，就本研究所探讨的多巴胺系统基因而言，其与青少年攻击行为间的关系并非是一次性线性关联，相反多巴胺系统基因得分与青少年攻击行为间表现为 U 型关系。多巴胺系统基因与青少年攻击行为间呈 U 型关系，与已有理论及研究结果（Arnsten, 2009; Gatzke-Kopp, 2011; Mahadevia et al., 2021; Robbins & Arnsten, 2009; Sadeh et al., 2019; Tunbridge et al., 2006）相一致。

参考文献：

- Arnsten, A. F. (2009). Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nature Reviews Neuroscience*, 10, 410–422.
- Beauchaine, T. P., Gatzke-Kopp, L. M., & Mead, H. K. (2007). Polyvagal theory and developmental psychopathology: Emotion dysregulation and conduct problems from preschool to adolescence. *Biological Psychology*, 74, 174–184.
- Belsky, J., & Pluess, M. (2009). Beyond diathesis stress: Differential susceptibility to environmental influences. *Psychological Bulletin*, 135, 885–908.
- Davies, P. T., Pearson, J. K., Cicchetti, D., Martin, M. J., & Cummings, E. M. (2019). Emotional insecurity as a mediator of the moderating role of dopamine genes in the association between interparental conflict and youth externalizing problems. *Development and Psychopathology*, 31, 1111–1126.
- Gatzke-Kopp, L. M. (2011). The canary in the coalmine: The sensitivity of mesolimbic dopamine to environmental

- adversity during development. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35, 794–803.
- Mahadevia, D., Saha, R., Manganaro, A., Chuhma, N., Ziolkowski-Blake, A., Morgan, A. A., ... Ansorge, M. S. (2021). Dopamine promotes aggression in mice via ventral tegmental area to lateral septum projections. *Nature Communications*, 12, 1–12.
- Robbins, T. W., & Arnsten, A. F. (2009). The neuropsychopharmacology of fronto-executive function: Monoaminergic modulation. *Annual Review of Neuroscience*, 32, 267–287.
- Sadeh, N., Spielberg, J. M., Logue, M. W., Hayes, J. P., Wolf, E. J., McGlinchey, R. E., ... Miller, M. W. (2019). Linking genes, circuits, and behavior: Network connectivity as a novel endophenotype of externalizing. *Psychological Medicine*, 49, 1905–1913.
- 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, 1289–1304.
- Thibodeau, E. L., Cicchetti, D., & Rogosch, F. A. (2015). Child maltreatment, impulsivity, and antisocial behavior in African-American children: Moderation effects from a cumulative dopaminergic gene index. *Development and Psychopathology*, 27, 1621–1636.
- Tunbridge, E. M., Harrison, P. J., & Weinberger, D. R. (2006). Catechol-O-methyltransferase, cognition, and psychosis: Val158Met and beyond. *Biological Psychiatry*, 60, 141–151.
- Zhang, Y., Ming, Q. S., Yi, J. Y., Wang, X., Chai, Q. L., & Yao, S. Q. (2017). Gene-gene-environment interactions of serotonin transporter, monoamine oxidase A and childhood maltreatment predict aggressive behavior in Chinese adolescents. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 11, 17.

意见 7: 考虑到基因具有遗传性, 研究只关注了孩子的基因, 为什么研究不测量父母的基因? 父母的基因与教育方式也可能存在关联。

回应: 感谢审稿专家的意见。

(1) 本研究关注的问题是, 孩子的遗传基因与其成长发展的环境(本研究中分别为多巴胺系统基因、母亲消极教养)如何共同影响儿童青少年, 因而相应地, 测评并分析了父母教养与青少年的基因。父母的教养行为可能受到父母基因的影响, 不属于本研究探讨的问题。

父母的基因对孩子的攻击行为可能产生影响, 但这也不是本研究关注的问题, 而且该影响作用唯有转化为如下两类问题才具有意义, 一是父母基因影响其教养行为等家庭互动, 进而影响孩子的攻击行为, 二是孩子自父母所得的遗传基因影响其攻击行为。关于父母教养、孩子的基因对孩子攻击行为的影响, 这两类问题在本研究中都进行了探讨分析。

综上, 父母基因对于父母教养的影响不是本研究关注的问题, 如果论及父母基因可能对孩子的攻击行为所具有的影响作用, 则可由父母教养行为的效应、孩子遗传基因(来自父母)的效应反映出来。因而, 就本研究所探讨的问题, 即多巴胺系统基因对青少年攻击行为的影响而言, 无需测评父母的基因。

(2) 考虑到父母的基因与其教养行为存在关联, 而孩子的基因来自父母, 我们计算了孩子基因与母亲教养行为的皮尔逊积差相关, 发现相关不显著, **排除了基因与教养间相关, 可以对多巴胺系统基因与母亲教养对青少年攻击影响的交互作用进行分析**(Davies et al., 2019; 曹衍淼, 张文新, 2019)。

参考文献:

Davies, P. T., Pearson, J. K., Cicchetti, D., Martin, M. J., & Cummings, E. M. (2019). Emotional insecurity as a mediator of the moderating role of dopamine genes in the association between interparental conflict and youth externalizing problems. *Development and Psychopathology, 31*, 1111–1126.

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*, 1102–1115.

意见 8: 本研究中母亲消极教养行为测量的 Cronbach's α 系数为 0.69, 这个信度低了。研究的样本数量很大, 但是信度太低。

回应: 感谢审稿专家的意见!

诚如审稿专家指出, 本研究中测量母亲消极教养行为的问卷的信度相对较低。为提高该测量的信度、探查导致问卷信度降低的原因, 我们进行了项目分析。项目分析的结果显示, 其中一个题目“我告诉我的孩子, 如果他(她)做了坏事, 就要受到惩罚”的题总相关较低 ($r = 0.02$)。因此, 参照既有研究 (Zhang et al., 2017), 在修改稿中我们将该题删除, 并对数据重新进行了分析。结果显示, 删除该题目后, 问卷信度提高, Cronbach's α 系数为 0.72, 验证性因素分析结果显示, 单因子模型拟合良好 ($\chi^2 = 152.73, df = 35, RMSEA = 0.058, CFI = 0.91, TLI = 0.89$), 表明删除该题目后, 母亲消极教养测量具有良好的信效度。采用删除 1 项目后的母亲消极教养、多巴胺系统基因累加得分重新进行回归分析, 回归系数显著性未发生明显变化。

我们在修改稿中补充了问卷修订的过程和相应的结果。

2.3.2 母亲消极教养行为: “CRPR 问卷中, “惩罚”维度中 1 个题目 (“我告诉我的孩子, 如果他(她)做了坏事, 就要受到惩罚”)与消极教养总分相关低, 故参照已有研究 (Zhang et al., 2017) 将其删除。本研究采用拒绝 (4 个项目, 如 “如果我的孩子不来烦我, 我就不会理睬她”)、惩罚 (6 个项目, 如 “我认为体罚是管教孩子的最好的方式”) 共 10 个项目的均分作为消极教养行为指标。问卷采用 5 点计分, 从 “完全不符合”到 “完全符合” 分别计 0~4 分, 得分越高表明母亲消极教养行为越多。验证性因素分析显示单因子模型拟合良好 ($\chi^2 = 152.73, df = 35, RMSEA = 0.058, CFI = 0.91, TLI = 0.89$)。本研究中母亲消极教养行为测量的 Cronbach's α 系数为 0.72。” (详见 47 页 15-22 行)

结果部分: 含 “3.1 描述统计” “3.2 多基因累加得分与母亲消极教养对青少年攻击的影响” “3.3 敏感性分析”, 所有修改都标为了蓝色。(详见 48 页至 52 页)

参考文献:

Zhang, W., Wei, X., Ji, L., Chen, L., & Deater-Deckard, K. (2017). Reconsidering parenting in Chinese culture: Subtypes, stability, and change of maternal parenting style during early adolescence. *Journal of Youth and Adolescence, 46*, 1117–1136.

意见 9: 消极教养在评定时可能存在社会赞许性问题。以及儿童养育实践问卷是否测量的就

是消极教养，消极教养分数低，是不是就是积极教养高？消极教养与积极教养是一个维度还是两个维度？

回应：感谢审稿专家的意见。

(1) 关于社会赞许性问题：

首先，如前所述，本研究来自一项大型追踪研究项目，测评内容包括儿童青少年的行为问题、情绪问题、基因、父母教养等，其中**父母教养的测评工具为中文版儿童养育实践问题（CRPR, Chen et al., 2000; Zhang et al., 2017）**。CRPR 含 45 个问题，既包含拒绝、惩罚等消极教养题目，也包含温情、引导等积极教养题目，所有测评题目混在一起排列，拒绝、惩罚等消极教养问题均不排在一起，这种排列方式可以在一定程度上避免社会赞许效应的影响。其次，已有研究表明，该问卷测评具有良好的信效度（如，Zhang et al., 2017）。如 Zhang 等（2017）采用该问卷考察了中国文化背景下父母教养方式类型，基于 CRPR 确定的 4 种教养方式类型与青少年的自我概念（青少年自我报告）、学业成绩（青少年自我报告）、内外化问题（青少年自我报告和母亲报告）及亲子关系（青少年报告）之间的关系模式符合已有理论及研究结果（如 Baumrind 1991; Hovee et al. 2008; Kim et al. 2013; Lamborn et al. 1991; Nelson et al. 2011; Smetana 1995），这为 CRPR 测评题目的效度和可靠性提供了证据。因此，虽然没有哪种测量能够完全摆脱来自偏见、人为和主观性因素等的影响（Kazdin, 1995），但是本研究中使用的 CRPR 所测量的母亲消极教养所得数据有效、可靠，不存在严重社会赞许效应。

(2) 关于儿童养育实践问卷测量的消极教养、积极教养的问题：

首先，CRPR 测量多个维度的教养行为，其具体维度包括温情、引导、鼓励独立、鼓励成就、拒绝、惩罚等（Chen et al., 2000; Zhang et al., 2017），根据维度的正向还是负向可以区分为积极教养（温情、引导等）和消极教养（拒绝、惩罚等）（Cao et al., 2018; 曹衍淼, 张文新, 2019）。本研究选取拒绝和惩罚两个维度的题目作为消极维度的指标。因此，CRPR 不仅测量消极教养，也包含温情、引导等积极教养，两方面教养是不同的维度。

其次，CRPR 所测量的消极教养不等于积极教养的反向。在本研究所来自的大型追踪数据库中，CRPR 测量的积极教养与消极教养呈负相关，但是相关性仅为中等程度（ $r = 0.52, p < 0.001$ ）。同时探讨基因与积极教养、消极教养对攻击影响的研究也发现，消极教养行为的缺失并不等同于积极教养行为的存在（如，Dargis & Li, 2020）。

参考文献：

- Baumrind, D. (1991). The influence of parenting style on adolescent competence and substance use. *Journal of Early Adolescence, 11*, 56–95.
- Cao, C., Rijlaarsdam, J., van der Voort, A., 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*, 365–379.
- Chen, X., Liu, M., Li, B., Cen, G., Chen, H., & Wang, L. (2000). Maternal authoritative and authoritarian attitudes and mother-child interactions and relationships in urban China. *International Journal of Behavioral*

Development, 24, 119–126.

- Dargis, M., & Li, J. J. (2020). The interplay between positive and negative parenting and children's negative affect on callous-unemotional traits. *Journal of Child and Family Studies*, 29, 2614–2622.
- Hoeve, M., Blokland, A., Dubas, J. S., Loeber, R., Gerris, J. R., & Van der Laan, P. H. (2008). Trajectories of delinquency and parenting styles. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 36, 223–235.
- Kazdin, A. E. (1995). *Conduct disorders in childhood and adolescence (2nd ed.)*. Thousand Oaks, CA: Sage.
- Kim, S. Y., Wang, Y., Orozco-Lapray, D., Shen, Y., & Murtuza, M. (2013). Does “tiger parenting” exist? Parenting profiles of Chinese Americans and adolescent developmental outcomes. *Asian American Journal of Psychology*, 4, 7–18.
- Lamborn, S. D., Mounts, N. S., Steinberg, L., & Dornbusch, S. M. (1991). Patterns of competence and adjustment among adolescents from authoritative, authoritarian, indulgent, and neglectful families. *Child Development*, 62, 1049–1065.
- Nelson, L. J., Padilla-Walker, L. M., Christensen, K. J., Evans, C. A., & Carroll, J. S. (2011). Parenting in emerging adulthood: An examination of parenting clusters and correlates. *Journal of Youth and Adolescence*, 40, 730–743.
- Smetana, J. G. (1995). Parenting styles and conceptions of parental authority during adolescence. *Child Development*, 66, 299–316.
- Zhang, W., Wei, X., Ji, L., Chen, L., & Deater-Deckard, K. (2017). Reconsidering parenting in Chinese culture: Subtypes, stability, and change of maternal parenting style during early adolescence. *Journal of Youth and Adolescence*, 46, 1117–1136.
- 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, 1102–1115.

意见 10: 研究得到了多基因累加得分与 T1 攻击行为间呈 U 型关系, 如果是 U 型关系, 那么前面分层线性回归的方法是否科学?

回应: 如审稿专家所担忧的, 回归分析要求, 自变量和因变量之间存在线性关系。因此, 就本研究所探讨的问题而言, 难以直接通过线性回归的方式考察多基因累加得分和攻击行为之间的 U 型关系。为解决这一问题, 我们参照既有研究 (Cohen et al., 2003; Dawson, 2014), 在模型中纳入多基因累加得分一次项基础上纳入相应的二次项, 构建一个多基因累加得分与攻击行为的二次函数关系模型 (见公式 1)。在该模型中多基因累计得分二次项与攻击行为间呈线性关系, 因而满足回归分析的基本条件, 同时可揭示多基因累计得分与攻击行为间的非线性关系。具体来说, 若公式中系数 β_2 显著, 并且方向为正, 则意味多基因累计得分与攻击行为间存在 U 型关系。该方法在考察变量非线性关系的研究广泛应用 (Stoltz et al., 2016; 常淑敏等, 2019; 李董平等, 2016)。

公式 1: 攻击行为 = $\beta_0 + \beta_1 * \text{多基因累计得分} + \beta_2 * \text{多基因累计得分}^2$

为进一步澄清本研究的数据分析方法, 本次修改稿中在“2.4 数据处理与分析”部分补充了相应的描述 (见第 47 页 34 行)。

具体为:

“为检验变量关系的函数形式, 我们在一次项基础上纳入相应的二次项及其与环境的交

互项 (Cohen et al., 2003)。”

参考文献:

- Cohen, J., Cohen, P., West, S. G., & Aiken, L. S. (2003). *Applied multiple regression/correlation analysis for the behavioral sciences (3rd ed.)*. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Inc.
- Dawson, J. F. (2014). Moderation in management research: What, why, when, and how. *Journal of Business and Psychology, 29*, 1–19.
- Stoltz, S., Cillessen, A. H., van den Berg, Y. H., & Gommans, R. (2016). Popularity differentially predicts reactive and proactive aggression in early adolescence. *Aggressive Behavior, 42*, 29–40.
- 常淑敏, 张丽娅, 王玲晓. (2019). 发展资源在减少青少年外化问题行为中的累积效应及关系模式. *心理学报, 51*, 1244–1255.
- 李董平, 周月月, 赵力燕, 王艳辉, 孙文强. (2016). 累积生态风险与青少年网络成瘾: 心理需要满足和积极结果预期的中介作用. *心理学报, 48*, 1519–1537.

意见 11: 在表 4 结果上, 由于基因是相对稳定不变的, 为什么基因累加得分不能预测 T1 攻击行为, 却能预测 T2?

回应: 感谢审稿专家的意见!

需要澄清的是, **虽然基因是相对稳定不变的, 但是基因的效应具有发展动态性**, 这是由于在发展过程中存在影响基因表达的因素与过程。这包括, 首先, 随年龄波动的激素浓度 (如, 性激素) 和神经生物蛋白可能调节基因的表达 (Jiang et al., 2003); 其次, 表观遗传研究显示, 在发展过程中, 个体经历的环境变化可能引发表观遗传修饰导致基因表达增强或者削弱, 进而导致遗传效应的动态性变化 (Papenberg et al., 2015)。既有数量和分子遗传研究一致表明基因效应具有发展动态性 (如, Kendler et al., 2008; Zhang et al., 2015)。譬如, Kendler 等人 (2008) 的研究显示, 在 13 ~ 14, 16 ~ 17 和 19 ~ 20 岁时均有新遗传效应出现; Zhang 等 (2015) 揭示 DRD2 TaqIA 多态性与消极母亲教养对青少年期个体抑郁的交互作用存在年龄差异, 表现为在 11 岁、12 岁时 DRD2 TaqIA 与母亲消极教养交互影响 11 岁、12 岁的抑郁, 但是 G × E 交互作用在 13 岁时不显著。**这些结果均体现了基因效应及其与环境因素的交互作用表现出发展动态性。**

本研究中多巴胺基因累加得分不能显著预测 T1 攻击, 却可以显著预测 T2 攻击, 可能恰恰与本研究在问题提出中所阐明的青少年期个体多巴胺系统功能的变化有关, 体现了青少年期多巴胺能通路敏感性增强, 从而使得多巴胺系统基因的作用被进一步增强, 即“**青少年期多巴胺系统发生重要变化, PFC 内基线多巴胺含量逐渐增加 (Naneix et al., 2012), 脑内多巴胺受体表达 (Naneix et al., 2012) 以及多巴胺转运体密度 (Tielbeek et al., 2018) 逐渐增加并达到峰值, 因而, 青少年期多巴胺能敏感性增强, 进而影响多巴胺调节通路功能。研究发现, 在青少年期多巴胺通路调节功能的改变能够使 PFC、纹状体的结构与功能, 以及 PFC 与杏仁核间功能连接发生显著变化 (Romeo, 2017; Toth, 2022; Tottenham & Galván, 2016), 在外在行为上使个体表现出对于奖惩、威胁性刺激等敏感性与反应性的增强 (Tielbeek et al.,**

2018)。由于青少年期多巴胺能敏感性增强，个体所携带与高或低多巴胺活性相关的基因的作用可能会被进一步增强”（详见问题提出部分“1.4 本研究问题与假设”45页13-24行）。

参考文献：

- Cao, C., Rijlaarsdam, J., van der Voort, A., 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*, 365–379.
- Jiang, H., Xie, T., Ramsden, D. B., & Ho, S. L. (2003). Human catechol-O-methyltransferase down-regulation by estradiol. *Neuropharmacology*, *45*, 1011–1018
- Kendler, K. S., Gardner, C. O., & Lichtenstein, P. (2008). A developmental twin study of symptoms of anxiety and depression: Evidence for genetic innovation and attenuation. *Psychological Medicine*, *38*, 1567–1575.
- Naneix, F., Marchand, A. R., Di Scala, G., Pape, J. R., & Coutureau, E. (2012). Parallel maturation of goal-directed behavior and dopaminergic systems during adolescence. *Journal of Neuroscience*, *32*, 16223–16232.
- Papenberg, G., Lindenberger, U., & Bäckman, L. (2015). Aging-related magnification of genetic effects on cognitive and brain integrity. *Trends in Cognitive Sciences*, *19*, 506–514.
- Romeo, R. D. (2017). The impact of stress on the structure of the adolescent brain: Implications for adolescent mental health. *Brain Research*, *1654*, 185–191.
- Tielbeek, J. J., Al-Itejawi, Z., Zijlmans, J., Polderman, T. J., Buckholtz, J. W., & Popma, A. (2018). The impact of chronic stress during adolescence on the development of aggressive behavior: A systematic review on the role of the dopaminergic system in rodents. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *91*, 187–197.
- Toth, B. (2022). Differential dopamine dynamics in adolescents and adults. *Journal of Neuroscience*, *42*, 2853–2855.
- Tottenham, N., & Galván, A. (2016). Stress and the adolescent brain: Amygdala-prefrontal cortex circuitry and ventral striatum as developmental targets. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *70*, 217–227.
- Zhang, W., Cao, Y., Wang, M., Ji, L., Chen, L., & Deater-Deckard, K. (2015). The dopamine D2 receptor polymorphism (DRD2 TaqIA) interacts with maternal parenting in predicting early adolescent depressive symptoms: Evidence of differential susceptibility and age differences. *Journal of Youth and Adolescence*, *44*, 1428–1440.

意见 12：在讨论中，“多基因累加得分与两个时间点攻击行为间关系的 U 型趋势未达到统计显著水平，但是进一步的分析显示，与低多巴胺活性相关联的多基因累加得分过高或过低的青少年均会表现出较高的攻击行为”，既然统计不显著，为什么又要从多巴胺的水平的角度进行显著关联的解释。研究只是测量的基因的累加分，但是累加分是不是与多巴胺含量的水平有关，而多巴胺水平是不是与攻击性有关，这需要进一步澄清说明。

回应：诚如审稿专家指出，本研究原稿中，多基因累加得分与两个时间点攻击行为间关系的 U 型趋势未达到统计显著水平，多巴胺累加得分二次项对 T2 攻击行为的预测临界显著。在本次修改中，我们使用删除了 1 个项目的母亲消极教养和多巴胺系统基因累加得分重新进行的统计分析显示，多巴胺基因累加得分二次项对 T2 攻击行为的预测显著。除多巴胺基因累加得分二次项的主效应外，多巴胺基因累加得分二次项与母亲消极教养对 T1、T2 攻击行为的预测均显著。**依据多巴胺基因累加得分二次项对 T2 攻击行为预测显著、以及其与母亲消极教养交互项对 T1、T2 攻击行为预测显著的结果，我们在结果部分后续均做了进一步分析，**

显示多巴胺基因累加得分与 T2 攻击行为关系符合 U 型,在母亲消极教养水平较高的情境下多巴胺基因累加得分与 T1、T2 攻击行为间的联系均符合 U 型。正是依据这些结果,我们在讨论中阐明“进一步的分析显示,与低多巴胺活性相关联的多基因累加得分过高或过低的青少年均会表现出较高的攻击行为”(53 页 9-10 行)。

关于多基因累加得分与多巴胺含量的关系:多巴胺系统基因编码与多巴胺水平相关的蛋白质(如,儿茶酚胺氧位甲基转移酶、D2 型多巴胺受体、多巴胺转运体),这些蛋白质分别影响多巴胺的降解、传导与转运(Chester & DeWall, 2016; Nikolova et al., 2011),共同调节多巴胺活性。依据已有关于 *COMT*、*DRD2* 和 *DAT1* 基因的研究结果, *COMT* rs4680 Met 等位基因(Lotta et al., 1995)、*DRD2* rs1799978 G 等位基因(Genis-Mendoza et al., 2017; Xing et al., 2007; Zhang & Malhotra, 2011)以及 *DAT1* rs 27072 C 等位基因(Pinsonneault et al., 2011)与更高水平的多巴胺活性有关。根据多巴胺系统基因与多巴胺活性的关系对多巴胺系统基因进行线性编码(见正文 47 页 7-9 行),多基因累加得分越高,多巴胺活性越高;多基因累加得分越低,多巴胺活性越低。

关于多巴胺水平(含量)、多巴胺基因与攻击行为的关系:大脑前额叶皮质(prefrontal cortex, PFC)以及与之相关联的中脑—皮质多巴胺通路以及中脑—边缘多巴胺通路受到多巴胺能系统影响和调控,与多巴胺基因表达密切相关(Nikolova et al., 2011; Sadeh et al., 2019)。在生理功能上,这些脑区及通路负责冲动控制、道德情感、奖赏或刺激寻求、执行控制等功能,构成攻击行为发生的重要神经基础(Achterberg et al., 2020; Chester & DeWall, 2016; Gatzke-Kopp, 2011; Rosell & Siever, 2015; Toth, 2022; Yamaguchi & Lin, 2018)。研究表明,前额叶皮层的活性以及其与中脑边缘系统间的功能连接的增强,与攻击行为的减少有关(Achterberg et al., 2020; Chester & DeWall, 2016),相反,这些脑区及其联结的功能缺陷则与攻击行为的增加相联(Gatzke-Kopp, 2011; Sadeh et al., 2019; Mahadevia et al., 2021; Yamaguchi & Lin, 2018)。就多巴胺系统基因以及多巴胺活性与 PFC 及中脑边缘系统功能间的关系而言,来自神经生化领域的研究支持,该关系符合倒 U 型模式,多巴胺活性过高或过低均会损害 PFC 功能,相反中等多巴胺水平下 PFC 功能最优(Arnsten, 2009; Robbins & Arnsten, 2009; Tunbridge et al., 2006)。由此,基于多巴胺基因、多巴胺水平对 PFC 及其与中脑-边缘系统多巴胺通路等功能的倒 U 型影响作用,我们推测多巴胺水平过高或过低均与较高攻击行为相关联。相关阐述见正文 43 页 6-29 行。

参考文献:

- Achterberg, M., Van Duijvenvoorde, A. C., van IJzendoorn, M. H., Bakermans-Kranenburg, M. J., & Crone, E. A. (2020). Longitudinal changes in DLPFC activation during childhood are related to decreased aggression following social rejection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *117*, 8602–8610.
- Arnsten, A. F. (2009). Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*, 410–422.
- Chester, D. S., & DeWall, C. N. (2016). The pleasure of revenge: Retaliatory aggression arises from a neural imbalance toward reward. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *11*, 1173–1182.

- Gatzke-Kopp, L. M. (2011). The canary in the coalmine: The sensitivity of mesolimbic dopamine to environmental adversity during development. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35, 794–803.
- Nikolova, Y. S., Ferrell, R. E., Manuck, S. B., & Hariri, A. R. (2011). Multilocus genetic profile for dopamine signaling predicts ventral striatum reactivity. *Neuropsychopharmacology*, 36, 1940–1947.
- Robbins, T. W., & Arnsten, A. F. (2009). The neuropsychopharmacology of fronto-executive function: Monoaminergic modulation. *Annual Review of Neuroscience*, 32, 267–287.
- Rosell, D. R., & Siever, L. J. (2015). The neurobiology of aggression and violence. *CNS Spectrums*, 20, 254–279.
- Sadeh, N., Spielberg, J. M., Logue, M. W., Hayes, J. P., Wolf, E. J., McGlinchey, R. E., ... Miller, M. W. (2019). Linking genes, circuits, and behavior: Network connectivity as a novel endophenotype of externalizing. *Psychological Medicine*, 49, 1905–1913.
- Toth, B. (2022). Differential dopamine dynamics in adolescents and adults. *Journal of Neuroscience*, 42, 2853–2855.
- Tunbridge, E. M., Harrison, P. J., & Weinberger, D. R. (2006). Catechol-O-methyltransferase, cognition, and psychosis: Val158Met and beyond. *Biological Psychiatry*, 60, 141–151.
- Yamaguchi, T., & Lin, D. (2018). Functions of medial hypothalamic and mesolimbic dopamine circuitries in aggression. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 24, 104–112.

意见 13: 研究将父母消极教养区分为低和高，区分的标准是什么？

回应: 非常感谢审稿专家的意见。参照已有研究，在本研究中对多基因累加得分与母亲消极教养间交互作用的简单效应分析中，按照正负一个标准差将母亲消极教养区分为低和高。我们原文未写明，已在修改稿中增加了说明。具体如下：

“在母亲消极教养水平较高 (+1 SD) 时，多基因累加得分与 T1 攻击行为间呈 U 型关系，多基因累加得分过高或过低的青少年均会表现出较高的攻击行为（二次项: $b = 0.05, t = 2.75, p = 0.006$ ；一次项: $b = -0.06, t = -1.92, p = 0.055$ ）；在母亲消极教养水平较低 (-1 SD) 时，多基因累加得分二次项对 T1 攻击行为预测作用不显著（二次项: $b = -0.03, t = -1.33, p = 0.18$ ；一次项: $b = 0.01, t = 0.17, p = 0.86$ ）。”（见 48 页 27 行）

“3.3.3 内部验证”部分（51 页 12 行起）：在子样本 1 中，多基因累加得分与母亲消极教养行为对 T1 攻击行为的交互作用显著。进一步的简单斜率分析发现，在母亲消极教养行为为大于 1.9 个标准差时，多基因累加得分与攻击行为的关系达到显著水平，因此，在高母亲教养行为时为 $\geq 1.90 SD$ 。即前一稿中的“对于 T1 青少年攻击行为，在子样本 1 中，在母亲消极教养水平高时 ($\geq 1.90 SD$)，多基因累加得分与 T1 攻击行为间呈 U 型关系 ($b = 0.09, t = 1.97, p = 0.05$)，高或低多基因累加得分的青少年均会表现出较高的攻击行为。”

意见 14: Tomlinson 等（2021）的双生子研究中，温情似乎是积极教养？与本研究关注消极教养有何关联？

回应: 感谢审稿专家的意见！确如审稿人所说，Tomlinson 等（2021）的双生子研究中的温情确实属于积极教养。Tomlinson 等（2021）的研究同时关注了积极教养（温情）和消极教养（严厉管教），发现冷酷无情的遗传力会随着严厉管教的减少以及温情的增加而降低。我

们的研究仅探讨了消极教养，不涉及母亲温情教养。

我们在原稿中的表述可能使审稿专家产生了误解。在修改稿中，我们对这一研究的表述进行了修改“近期，Tomlinson 等 (2021) 的双生子研究亦为此提供了证据支持。该研究显示，温情（积极教养）减弱遗传因素对冷酷无情特质的影响，但是遗传素质对冷酷无情的影响在严厉管教（消极教养）中更强。”（54 页 13-16 行）

参考文献：

Tomlinson, R. C., Hyde, L. W., Dotterer, H. L., Klump, K. L., & Burt, S. A. (2021). Parenting moderates the etiology of callous-unemotional traits in middle childhood. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 1–9.

意见 15：作者采用（Tielbeek et al., 2018）的观点进行解释，“母亲消极教养促使多巴胺系统多基因与攻击行为间关联增强的机制可能表现为以下过程。母亲消极教养作为不利环境影响脑内基线多巴胺水平，促使多巴胺系统功能产生诸多变化，包括 DRD2 受体密度降低、多巴胺系统基因表达的改变以及中脑—皮质多巴胺通路的过度激活”，这样的解释似乎将多巴胺基因系统作为中介变量来解释，这是否合理？

回应：非常感谢审稿专家的意见，根据专家的建议，我们重新查阅了相关文献。

需要澄清的是，多巴胺水平（或多巴胺系统功能）与多巴胺基因是不同的概念。研究显示，多巴胺基因与教养行为均能够调节脑内多巴胺的水平（Chester & DeWall, 2016; Nikolova et al., 2011; Tielbeek et al., 2018）。因此，基因与教养行为均为预测变量，二者不仅能够独立发挥作用并且能够产生联合效应，基因并不是以中介的方式发挥作用。我们前一稿的表述不准确，使审稿专家产生了误解，在这一稿中已将表述不准确的地方进行了修改，以避免使读者误其为中介变量：“母亲消极教养促使多巴胺系统多基因与攻击行为间关联增强的机制可能表现为以下过程。母亲消极教养作为不利环境影响脑内基线多巴胺水平，促使多巴胺系统功能产生诸多变化，包括 DRD2 受体密度降低以及中脑—皮质多巴胺通路的过度激活。”（54 页 17-19 行）

参考文献：

Chester, D. S., & DeWall, C. N. (2016). The pleasure of revenge: Retaliatory aggression arises from a neural imbalance toward reward. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 11, 1173–1182.

Nikolova, Y. S., Ferrell, R. E., Manuck, S. B., & Hariri, A. R. (2011). Multilocus genetic profile for dopamine signaling predicts ventral striatum reactivity. *Neuropsychopharmacology*, 36, 1940–1947.

Tielbeek, J. J., Al-Itejawi, Z., Zijlmans, J., Polderman, T. J., Buckholtz, J. W., & Popma, A. (2018). The impact of chronic stress during adolescence on the development of aggressive behavior: A systematic review on the role of the dopaminergic system in rodents. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 91, 187–197.

意见 16：前言与讨论的呼应较差，特别是关于研究价值，讨论阐述了很多，但是前言似乎未能看到。

回应：十分感谢审稿专家的宝贵意见。我们根据审稿专家的意见建议，对原文的前言（问题提出）部分、讨论部分做了较大修改，澄清了一些阐释不清晰之处，期望能够使文章的前言

与讨论更好的呼应。由于前言、讨论部分修改较大，我们在正文中将所有修改以蓝色字体标出，请专家审读。谢谢！

审稿人 2 意见：

本研究通过追踪研究考察多巴胺系统多基因与青少年攻击行为间的关系以及母亲消极教养的调节作用，并发现多巴胺系统多基因累加分与两个时间点的青少年攻击行为间均呈 U 型关系，且该关联受到母亲消极教养的调节。研究设计严谨，采样和研究难度较大，研究结论对基因-环境的交互作用提供重要的实证支持。问题和建议如下：

意见 1：本研究进行两次攻击行为的采样，似乎只是分别进行建模并相互验证，分析方法似乎未充分体现追踪设计的方法优势。建议把 T1 攻击性作为协变量，分析母亲教养方式对 T2 攻击行为的影响。鉴于青少年攻击行为的发展规律，也可考虑进一步分析基因与教养行为对攻击行为发展趋势的影响。此外，青少年攻击行为同时也会影响母亲的消极教养行为，本研究未控制该效应。

回应：感谢审稿专家的意见与建议。

为何不控制 T1 攻击行为：本研究的主要目的是探讨多巴胺系统基因与青少年攻击行为的关系，基于已有研究及相关理论，我们推测多巴胺系统基因与攻击间呈 U 型关系。为揭示这一关系，我们采用多层线性回归分析，重点通过考察多巴胺累加得分二次项及其与母亲消极教养的交互项的效应来阐明，在结果变量上使用了两个时间点（T1、T2）的攻击行为，分别以当前的消极教养（以 T1 攻击行为为结果变量模型）和先前消极教养（以 T2 攻击行为为结果变量模型）作为起调节作用的环境条件进行考察，目的在于揭示多巴胺系统基因累加得分二次项以及其与母亲消极教养交互项效应的可重复验证性。在关于基因效应的研究中，结果的可重复验证性是研究可靠性的保障。本研究结果发现，多基因累加得分二次项与母亲消极教养对 T1、T2 攻击行为均有显著的交互作用，表明多巴胺系统基因与青少年攻击行为间的关系符合 U 型关系模式，且在母亲消极教养情境下该效应（关系）模式更为突显。

本研究不采用以 T2 攻击行为为结果变量同时控制 T1 攻击行为进行分析，是恰当的，原因在于：个体的基因型是稳定不变的特征，在本研究中，我们基于已有研究和理论观点，推测多巴胺系统基因与攻击行为间呈 U 型关系模式，针对该研究问题采用恰当统计分析方法进行考察，即考察遗传基因累加得分对攻击行为水平的影响。如前所述，如果在几个不同数据组中能够重复得到一致或类似的结果，则说明该结果更具可靠性（可重复验证性）。

但是，如果在以 T2 攻击行为为结果变量的统计模型中控制 T1 攻击行为，则所揭示的实为多巴胺系统基因累加得分与 T1 到 T2 攻击行为发展变化的关系，而非遗传基因与攻击行为间的联系。对于该关系（即多巴胺系统基因累加得分与 T1 到 T2 攻击行为发展变化间

的联系), 依据已有研究及理论观点, 我们无法做出恰当的结果预期 (研究假设), 也不能推测其间存在 U 型关系。此外, 攻击行为发展具有高度稳定性, 对早期攻击行为进行统计控制, 实际上排除了两次攻击行为测定的共有成分, 只是分析了 T2 相对 T1 攻击行为的变化, 然而这种变化中的绝大部分很可能不能反映攻击行为的变异。

为回应审稿专家关于控制 T1 攻击行为的一些意见建议, 我们控制 T1 攻击行为, 考察了多巴胺系统多基因累加得分、母亲消极教养及其交互项、多巴胺系统多基因累加得分二次项及其与母亲消极教养的交互项对于 T2 攻击行为的影响。结果发现, 在排除了 T1 攻击行为到 T2 攻击行为的显著稳定发展之后, 多巴胺系统多基因累加得分、母亲消极教养及其交互项、多巴胺系统基因累加得分二次项及其与母亲消极教养的交互项均不显著 (见表 R1)。该结果符合我们的预期, 即多基因累加得分与母亲教养交互本质上预测了 T1 和 T2 时间点上绝对水平的攻击行为, 而不是 T1 到 T2 攻击行为的变化。当然, 尽管本研究未能发现遗传与环境交互效应对攻击行为发展变化的显著预测作用, 并不意味着 G × E 与攻击行为的发展无关。未来研究应更深入的考察遗传与环境对攻击行为及其发展变化的影响以更深入地揭示此问题。

表 R1 多基因累加得分与母亲消极教养对 T2 攻击行为的影响 (控制 T1 攻击行为)

	ΔR^2	第一层		第二层		第三层		第四层		第五层	
		β	p	β	p	β	p	β	p	β	p
性别	0.54***	0.04	0.048	0.04	0.06	0.04	0.07	0.04	0.05	0.04	0.06
T1 攻击		0.72	<0.001	0.72	<0.001	0.72	<0.001	0.72	<0.001	0.72	<0.001
NP	0.001			0.03	0.23	0.02	0.27	0.02	0.30	0.01	0.72
MGPS				0.003	0.89	0.002	0.93	-0.002	0.94	-0.003	0.88
MGPS × NP	0.00					0.02	0.46	0.01	0.58	0.005	0.82
MGPS ²	0.001							0.04	0.11	0.03	0.15
MGPS ² × NP	0.00									0.03	0.39

综上, 我们选择在正文中报告不控制 T1 攻击行为的结果, 同时以脚注形式对于控制 T1 攻击行为的结果做出了说明, 并在讨论部分进行了相应的讨论:

脚注说明: “本研究选取两个时间的攻击行为进行分析, 可能涉及发展变化问题, 控制 T1 攻击行为后, 多基因累加得分、母亲消极教养及其交互项、多基因累加得分二次项及其与母亲消极教养的交互项均不显著, 表明多基因累加得分与母亲教养交互本质上预测了 T1 和 T2 时间点上绝对水平的攻击行为, 而不是 T1 到 T2 攻击行为的变化。” (50 页脚注 2)

对这一结果补充讨论: “控制 T1 攻击行为的分析结果显示, 多基因累加得分二次项及其与母亲消极教养的交互作用不能预测 T2 攻击行为。因此, 综合考虑不控制 T1 攻击行为与控制 T1 攻击行为的结果, 在理解本研究结果时需要注意的是, 多基因累加得分二次项及其与母亲消极教养的交互作用本质上预测了 T1 和 T2 时间点上绝对水平的攻击行为, 而不

是 T1 到 T2 攻击行为的发展变化。尽管本研究未能发现遗传与环境交互效应对攻击行为发展变化的显著预测作用，并不意味着 $G \times E$ 与攻击行为的发展无关。未来研究应更深入的考察遗传与环境对攻击行为及其发展变化的影响以更深入地揭示此问题。”（54 页 27-33 行）

关于儿童青少年的攻击行为影响目前消极教养行为的问题： 儿童青少年的攻击行为确实会影响母亲的消极教养行为，这在研究中被成为“儿童效应”（child effect），以区分于母亲教养对儿童青少年的影响（parent effect）。揭示青少年的攻击行为对母亲消极教养的影响具有重要意义，在理论上它阐明家庭互动与儿童青少年的发展结果间存在动态性双向影响，在实践中提示旨在促进儿童青少年良好发展的干预实践不仅应关注改变父母，也应关注改变孩子。但是，本研究的核心研究问题是探讨多巴胺系统多基因对青少年攻击行为的影响，以及该种影响是否受到母亲消极的调节，青少年攻击行为对母亲消极教养行为的影响不是我们关注的问题，**为聚焦本研究关注的核心问题，我们没有考察青少年攻击行为对母亲消极教养的影响。**

意见 2： 攻击行为得分的分布是否正偏态？考虑其偏态问题是否适合建立回归方程？

回应： 确如专家所言，本研究中攻击行为得分的分布是正偏态。这在对攻击行为的研究中是常见的数据分布形态（如，Harden et al., 2015; Zhang et al., 2017; Zhang et al., 2017）。

我们查阅了相关文献（如，Harden et al., 2015），对攻击行为得分进行了对数转换并重复未校正之前的分析。**结果发现，本研究的结果并未发生变化。**同时，需要注意的是，在对攻击数据进行转换的同时已使数据蕴含的原始信息发生了改变，由此得到的回归分析结果中参数的意义解释和变换前有所改变，反而不利于阐明变量间的关系（Tabachnick & Fidell, 2013）。基于此，我们仍然选择在正文中报告不校正的结果，同时以脚注形式对于校正的结果做出了说明（详见 49 页脚注 1）：

“本研究中攻击行为得分的分布是正偏态。参照既有研究（Harden et al., 2015），本研究对攻击行为得分进行对数转换并重复未校正之前的分析。结果显示，各统计指标的显著性未发生变化，多基因累加得分二次项对 T1 攻击行为的预测作用不显著，对 T2 攻击行为的预测作用显著（T1 攻击: $b = 0.02, t = 1.27, p = 0.20$; T2 攻击: $b = 0.03, t = 2.28, p = 0.02$ ）；多基因累加得分二次项与母亲消极教养均显著交互预测 T1、T2 攻击行为（T1 攻击: $b = 0.04, t = 2.92, p = 0.004$; T2 攻击: $b = 0.03, t = 2.49, p = 0.01$ ）。需要注意的是，在对攻击数据进行转换的同时已使数据蕴含的原始信息发生了改变，由此得到的回归分析结果中参数的意义解释和变换前有所改变，反而不利于阐明变量间的关系（Tabachnick & Fidell, 2013）。基于此，我们仍然选择在正文中报告不校正的结果。”

参考文献：

- Harden, K. P., Patterson, M. W., Briley, D. A., Engelhardt, L. E., Kretsch, N., Mann, F. D., ... Tucker-Drob, E. M. (2015). Developmental changes in genetic and environmental influences on rule-breaking and aggression: Age and pubertal development. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 56, 1370–1379.
- Tabachnick, B. G., & Fidell, L. S. (2013). *Using Multivariate Statistics (6th Edition)*. Pearson.
- Zhang, Y., Chen, C., Teng, Z., & Guo, C. (2021). Parenting style and cyber-aggression in Chinese youth: the role of moral disengagement and moral identity. *Frontiers in Psychology*, 12, 377.
- Zhang, Y., Ming, Q. S., Yi, J. Y., Wang, X., Chai, Q. L., & Yao, S. Q. (2017). Gene-gene-environment interactions of serotonin transporter, monoamine oxidase A and childhood maltreatment predict aggressive behavior in Chinese adolescents. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 11, 17.

意见 3: 图中的简单斜率分析是直接的描述性分析，还是基于模型画出？我想应该需要是前者。

回应: 感谢审稿专家的意见。

本研究的简单斜率分析基于实际的分层回归输出的结果（未脱离数据）结合 excel 表格进行的，并由此画出的简单斜率图（Burrill, 1997）。

参考文献:

- Burrill, D. F. (1997). Modeling and interpreting interactions in multiple regression. The Ontario Institute for Studies in Education Toronto, Ontario Canada.

意见 4: 基于本研究结果，基因对攻击性的影响仅在高消极教养的青少年个体中，而在教育实践或以往研究中，教养行为的青少年攻击行为的影响已有大量启示，即要减少消极教养行为。本研究所发现的交互作用对教育实践的启示是什么？虽然文中也提及“形成针对性的治疗或干预方案”，本研究的发现似乎并未为这种针对性的方案提供信息。个人理解，这需要把基因当做调节变量，以了解哪个基因分数段是易感人群，或者把真正有攻击行为的个体的基因分数区间进行预估。

回应: 感谢审稿专家的宝贵意见。

首先，本研究重点在于阐述多巴胺系统基因与攻击行为的 U 型关系，此发现具有理论意义，打破了关于多巴胺系统基因与攻击行为间关系是线性的传统理解。同时，我们的研究发现，在消极教养环境中，多巴胺系统基因与攻击间的 U 型关系更加凸显，表明消极教养这一不利环境会增强个体不利遗传特性与攻击间的关联。在现实中，**从攻击预防的角度，提出减少或避免消极教养行为的建议，是基于我们的研究发现提出的主要现实启示。虽然该启示为已有研究所证实，但是从其会加强或凸显基因的效应的角度，仍是具有新意的佐证，是合理且具有启示的。**

其次，如专家所言，基于基因分数段确定易感人群具有合理性，但是基因效应的发挥受环境因素影响而非独立起作用，因而，从预防干预或实践启示的角度，基因分数也需要结

合环境特征。而且，在现实中进行基因型的检测存在一定的风险，同时基因是不易或不可进行干预和改变的，而环境更容易受到干预而改变。因而，总体上，在基于基因与环境影响心理与行为的结果而提出实践建议时，从改变环境因素的角度提出建议是恰当的。

再次，根据审稿专家的建议，我们在修改稿的讨论部分对“治疗或干预方案”的表述进行了修改：“*同时，在健康决策和医疗干预中，研究者可以基于个体的候选遗传基因信息或生理机制特征，了解其环境敏感性，关注不同遗传素质的个体对环境（干预）的反应性差异，从而形成更具针对性的治疗或干预方案，以优化易受环境影响的个体的适应问题。譬如，为具有攻击行为且对环境更敏感的青少年提供积极环境，能够在一定程度上阻止遗传素质的表达，使其攻击行为减少。*”（55 页 10-14 行）

审稿人 3 意见：

该研究基于基因×环境的交互视角，采用多基因遗传范式和间隔一年的两次测评探究了多巴胺系统多基因与青少年攻击行为间是否存在非线性关系，以及母亲消极教养行为的调节作用，这为揭示攻击行为的多基因遗传基础以及多巴胺系统基因与青少年攻击行为间存在非线性关系提供了证据。研究选题颇具理论意义，研究视角创新性较高，论文撰写较规范和严谨。但仍有几点疑问请作者回应。

意见 1：作者在开篇介绍了攻击行为的概念，但就本研究为何仅选择“同伴提名”的方法来测量青少年的攻击行为并未交代清楚。就攻击行为的测评而言，本研究选择初一作为 T1 时间点来测查青少年攻击水平，初一哪一个阶段进行测量的呢？刚入学还是学期末？被试采用提名的方法来确定攻击行为，会不会受到被试与同班同学不熟悉而影响呢？

回应：非常感谢审稿专家的意见。

（1）关于本研究为何选择“同伴提名”来测量青少年的攻击行为：首先，同伴提名是儿童青少年研究中常用的方法（如，Crick & Grotpeter, 1995; Mehari et al., 2019）。由于青少年的攻击行为是发生于同伴群体中、针对同伴实施的，因而同伴对做出攻击行为的同学知情，同伴报告可以提供攻击行为的有效可靠数据。**其次**，采用同伴提名的方法是班内多名同伴参与提名报告，能够较好地避免对于攻击这一消极行为的单一报告主体（教师报告、家长、自我报告）而易出现的社会赞许效应。**再次**，在本研究中，使用同伴提名方法测量攻击行为，消极教养行为由母亲报告的，可以在一定程度上避免共同方法偏差。

根据专家建议，我们在修改稿问题方法部分（2.3.3 攻击行为）对为何选择“同伴提名”方法测量青少年攻击行为，增加了一些论述（见 47 页 25 行）。

“该量表在青少年攻击研究中广泛应用，能够提供攻击行为有效可靠的数据（Mehari et al., 2019），具有良好的信效度。”

（2）本研究 T1 时间点的数据是在初一学年第二学期的期末时间测量的，此时学生都已在班级共同学习生活近一年，与同班同学已经熟悉。

参考文献：

Crick, N. R., & Grotpeter, J. K. (1995). Relational aggression, gender, and social-psychological adjustment. *Child Development, 66*, 710–722.

Mehari, K. R., Waasdorp, T. E., & Leff, S. S. (2019). Measuring relational and overt aggression by peer report: A comparison of peer nominations and peer ratings. *Journal of School Violence, 18*, 362–374.

意见 2：作者在“1.1 多巴胺系统基因与攻击”部分提出非线性的假设，主要是基于过往研究既发现低多巴胺活性相关的基因型与攻击有关，也发现高多巴胺活性与共计行为有关，故此推测多巴胺系统基因与攻击行为的关系呈非线性关系。这一推测是否恰当？是不是也可能由于环境的作用呢？

回应：感谢审稿专家的意见。

（1）我们在原稿中对于“多巴胺系统基因与攻击”间非线性关系假设的阐述不够清晰。在收到专家意见后，我们重新梳理了该部分内容，并在修改稿进行了修改：（42 页 2-29 行）

“尽管研究者试图从样本特征、环境因素以及攻击测评方式的角度对研究结果的分歧进行解释，但是既有研究可能忽视了一个重要事实，即多巴胺系统基因与攻击行为间的关系并非线性，而可能表现为 U 型关系，即携带高和低多巴胺活性等位基因的个体均可能具有高攻击行为。

虽然当前研究多关注多巴胺系统基因与攻击行为间的线性关系，但是已有研究为多巴胺系统基因与攻击行为间的 U 型关系提供了证据。依据“基因—脑—行为”（gene-brain-behavior）框架（Raine, 2008），基因调控和影响大脑的结构与功能，进而影响个体的心理与行为。对于攻击行为而言，大脑前额叶皮质（prefrontal cortex, PFC）以及与之相关联的中脑—皮质多巴胺通路以及中脑—边缘多巴胺通路受到多巴胺能系统影响和调控，与多巴胺基因表达密切相关（Nikolova et al., 2011; Sadeh et al., 2019）。这些脑区及通路负责冲动控制、道德情感、奖赏或刺激寻求、执行控制等功能，构成攻击行为发生的重要神经基础（Achterberg et al., 2020; Chester & DeWall, 2016; Gatzke-Kopp, 2011; Rosell & Siever, 2015; Toth, 2022; Yamaguchi & Lin, 2018）。研究表明，前额叶皮层的活性以及其与中脑边缘系统间的功能连接的增强，与攻击行为的减少有关（Achterberg et al., 2020; Chester & DeWall, 2016），相反，这些脑区及其联结的功能缺陷则与攻击行为的增加相联（Gatzke-Kopp, 2011; Sadeh et al., 2019; Mahadevia et al., 2021; Yamaguchi & Lin, 2018）。

在神经生化领域，随着对多巴胺系统及其相关基因研究的深入，越来越多的证据表明，

多巴胺系统基因以及多巴胺活性与 PFC 及中脑边缘系统功能间呈倒 U 型关系。这些研究发现，多巴胺活性对 PFC 的生理和认知功能的影响呈倒 U 型模式，多巴胺活性过高或过低均会损害 PFC 功能，相反中等多巴胺水平下 PFC 功能最优 (Arnsten, 2009; Robbins & Arnsten, 2009; Tunbridge et al., 2006)。Bertolino 等人 (2009) 探究了 DAT、DRD2 基因与特定脑区活性的关联，结果发现 DAT 与 DRD2 的基因型组合与尾状核和额中回的神经活性以及尾状核的灰质体积均呈倒 U 型关系。具体表现为，携带与高多巴胺活性相关的基因型组合 (DAT 10R/10R 和 DRD2 GG 基因型) 或携带与低多巴胺活性相关的基因型组合 (DAT 9R 和 DRD2 GT 基因型) 的个体的尾状核和额中回活性较低，尾状核灰质体积较大，而携带其他基因型组合的个体中不同基因型功能之间互相补偿，使多巴胺含量处于适中水平，尾状核和额中回的活性以及尾状核灰质体积处于正常水平。基于上述研究证据，本研究拟探讨多巴胺系统基因与攻击行为间可能存在的 U 型关系。”

(2) 关于过往研究既发现低多巴胺活性相关的基因型与攻击有关，也发现高多巴胺活性与共计行为有关，是不是也可能由于环境的作用：

目前采用同一基因多态性与环境交互作用对攻击行为影响的分子遗传学研究，同样发现了不一致的结果。譬如，Hygen 等人 (2015) 的研究发现，COMT 基因 rs4680 多态性与严重生活事件交互影响攻击行为，相比 Met 等位基因携带者，Val 纯合子携带者在经历较多的严重生活事件时表现出更多的攻击行为。而 Zhang 等人 (2016) 的研究则发现，COMT 基因 rs4680 多态性与积极教养行为交互预测反应性攻击，相比 Val 纯合子携带者，Met 等位基因携带者在遭受更低的积极教养时，表现出更多的反应性攻击。

基于已有研究关于多巴胺系统基因与攻击行为间关联研究发现的 inconsistency (详见 42 页 24 行起)，并结合基于多巴胺系统基因与前额叶皮质等脑区功能间呈倒 U 型关系，且这些脑区构成攻击行为基础的研究发现，我们推测多巴胺系统基因与攻击行为间的关系为非线性。

参考文献：

- Achterberg, M., Van Duijvenvoorde, A. C., van IJzendoorn, M. H., Bakermans-Kranenburg, M. J., & Crone, E. A. (2020). Longitudinal changes in DLPFC activation during childhood are related to decreased aggression following social rejection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *117*, 8602–8610.
- Arnsten, A. F. (2009). Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*, 410–422.
- Bertolino, A., Fazio, L., Di Giorgio, A., Blasi, G., Romano, R., Taurisano, P., ... Sadee, W. (2009). Genetically determined interaction between the dopamine transporter and the D2 receptor on prefronto-striatal activity and volume in humans. *Journal of Neuroscience*, *29*, 1224–1234.
- Chester, D. S., & DeWall, C. N. (2016). The pleasure of revenge: Retaliatory aggression arises from a neural

- imbalance toward reward. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *11*, 1173–1182.
- Gatzke-Kopp, L. M. (2011). The canary in the coalmine: The sensitivity of mesolimbic dopamine to environmental adversity during development. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *35*, 794–803.
- Hygen, B. W., Belsky, J., Stenseng, F., Lydersen, S., Guzey, I. C., & Wichstrøm, L. (2015). Child exposure to serious life events, COMT, and aggression: Testing differential susceptibility theory. *Developmental Psychology*, *51*, 1098–1104.
- Mahadevia, D., Saha, R., Manganaro, A., Chuhma, N., Ziolkowski-Blake, A., Morgan, A. A., ... Ansorge, M. S. (2021). Dopamine promotes aggression in mice via ventral tegmental area to lateral septum projections. *Nature Communications*, *12*, 1–12.
- Nikolova, Y. S., Ferrell, R. E., Manuck, S. B., & Hariri, A. R. (2011). Multilocus genetic profile for dopamine signaling predicts ventral striatum reactivity. *Neuropsychopharmacology*, *36*, 1940–1947.
- Raine, A. (2008). From genes to brain to antisocial behavior. *Current Directions in Psychological Science*, *17*, 323–328.
- Robbins, T. W., & Arnsten, A. F. (2009). The neuropsychopharmacology of fronto-executive function: Monoaminergic modulation. *Annual Review of Neuroscience*, *32*, 267–287.
- Rosell, D. R., & Siever, L. J. (2015). The neurobiology of aggression and violence. *CNS Spectrums*, *20*, 254–279.
- Sadeh, N., Spielberg, J. M., Logue, M. W., Hayes, J. P., Wolf, E. J., McGlinchey, R. E., ... Miller, M. W. (2019). Linking genes, circuits, and behavior: Network connectivity as a novel endophenotype of externalizing. *Psychological Medicine*, *49*, 1905–1913.
- Toth, B. (2022). Differential dopamine dynamics in adolescents and adults. *Journal of Neuroscience*, *42*, 2853–2855.
- Tunbridge, E. M., Harrison, P. J., & Weinberger, D. R. (2006). Catechol-O-methyltransferase, cognition, and psychosis: Val158Met and beyond. *Biological Psychiatry*, *60*, 141–151.
- Yamaguchi, T., & Lin, D. (2018). Functions of medial hypothalamic and mesolimbic dopamine circuitries in aggression. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, *24*, 104–112.
- Zhang, W., Cao, C., Wang, M., Ji, L., & Cao, Y. (2016). Monoamine oxidase a (MAOA) and catechol-o-methyltransferase (COMT) gene polymorphisms interact with maternal parenting in association with adolescent reactive aggression but not proactive aggression: evidence of differential susceptibility. *Journal of Youth and Adolescence*, *45*, 812–829.

意见 3: 为何仅选择 COMT、DRD2 和 DAT1 这三种多巴胺活性相关基因位点来创建多基因累加得分？有何依据？文中只介绍了这三个基因位点已证实与攻击有关，那么其它相关基因位点为何不选呢？

回应: 感谢审稿专家的意见。

首先，本研究选择候选基因基于以下两点：其一，多巴胺系统活性受到参与多巴胺代谢、转运、传导多个环节的共同影响（Chester & DeWall, 2016; Nikolova et al., 2011）。因此，当考察多基因联合效应时，本研究拟从众多多巴胺系统基因中选择参与这三个环节的候选基因。其二，研究发现在多巴胺神经通路中，中脑—边缘系统多巴胺通路（mesolimbic pathway）和中脑—皮层多巴胺通路（mesocortical pathway）与攻击行为密切相关（Cherberg et al., 2020; Chester & DeWall, 2016; Gatzke-Kopp, 2011; Rosell & Siever, 2015; Yamaguchi & Lin, 2018）。

基于此，本研究也关注表达于上述通路中的多巴胺系统基因。综合上述两点，*COMT* 基因、*DAT1* 基因和 *DRD2* 基因是较为合适的候选基因，因为 *COMT* 基因、*DAT1* 基因和 *DRD2* 基因分别参与多巴胺代谢、转运和传导过程，而且，这三种基因的主要表达区域位于中脑—边缘系统和—皮层通路中（*COMT* 基因主要表达于大脑前额皮层，*DAT1* 基因和 *DRD2* 基因则主要表达于中脑和边缘系统区域）（Yamaguchi & Lin, 2018）。

其次，在这三种候选基因中，选择何种多态性位点进行多基因研究也是本研究面临的重要任务。本研究在研究前详细比较了多种候选基因多态性，选择了在亚裔样本中功能性更强的基因位点和功能性更稳定的基因位点，具体而言：（1）在众多 *COMT* 基因多态性中，rs4680（Val158Met）多态性是研究最为广泛的基因位点，研究一致显示，该多态性与攻击行为密切相关（Albaugh et al., 2010; van Goozen et al., 2016; Zhang et al., 2016）。基于此，本研究选择关注位于 22 号染色体 q11.1 ~ 22q11.2 区的 rs4680 多态性。（2）在 *DAT1* 基因中，常见基因变体 *DAT1* VNTR 多态性的等位基因变体功能存在不确定性，研究发现 9R 和 10R 等位基因何者与较高的 *DAT1* 表达活性有关存在分歧（e.g., Costa, Riedel, Müller, Möller, & Ettinger, 2011; Heinz et al., 2000）。相比之下，rs27072 转运活性在体内实验和体外实验中均获得了一致的结果（Pinsonneault et al., 2011）。（3）对于 *DRD2* rs1799978 多态性，相关药物研究显示在亚裔样本中，比起其他 *DRD2* 多态性，rs1799978 多态性与更好的利培酮（通过与 D2 受体结合产生拮抗作用以减少攻击行为、精神分裂症状）疗效有关（Xing et al., 2007）。因此，本研究选择 rs1799978 多态性作为 *DRD2* 基因的标志。

事实上，多巴胺系统基因众多，采用全部多巴胺系统基因变体以考察多基因联合效应的研究难度极大，并且我们没有对多巴胺系统的所有位点进行测量，因此，本研究选择涵盖了多巴胺代谢、转运和传到环节，且单个功能相对确定与稳定的三个基因位点进行考察。未来研究尚需考察其他候选基因多态性的联合或交互效应，或者借助全基因组关联研究，进一步探索攻击行为的多基因遗传机制。对此，我们在讨论部分也进行讨论。

有关为何选择这些基因多态性位点的阐述详见 44 页第 3-25 行：“神经系统内多巴胺活性受到多巴胺能水平、受体效能和利用效率的影响，因此参与多巴胺降解、传导与转运的基因间存在联合效应，共同影响突触间隙内的多巴胺活性，进而影响儿童青少年心理病理问题（Davies et al., 2019; Nikolova et al., 2011; Thibodeau et al., 2015）。儿茶酚胺氧位甲基转移酶（catechol-O-methyltransferase, *COMT*）、D2 型多巴胺受体（D2 receptor, *DRD2*）和多巴胺转运体（dopamine transporter, *DAT1*）基因分别影响多巴胺的降解、传导与转运（Chester & DeWall, 2016; Nikolova et al., 2011），共同调节多巴胺活性。*COMT* 基因位于 22 号染色体 q11.1 ~ 22q11.2 区，负责编码儿茶酚胺氧位甲基转移酶，其主要功能是降解多巴胺等单胺类

神经递质。COMT rs4680 (Val158Met) 第 158 号密码子编码的氨基酸发生缬氨酸 (valine, Val) 到蛋氨酸 (methionine, Met) 的置换 (Meyer et al., 2016), 使 COMT 酶活性降低 3 ~ 4 倍 (Lotta et al., 1995)。DRD2 基因位于 11 号染色体的 q2.2 ~ 2.3 区, 负责编码 D2 型多巴胺受体。该基因启动子区的 rs1799978 (A-241G) 多态性在-241 位置处发生腺嘌呤 (A) 到鸟嘌呤 (G) 的基因突变, 与更多的多巴胺 D2 受体有关, 进而与较高的多巴胺活性有关 (Genis-Mendoza et al., 2018; Xing et al., 2007; Zhang & Malhotra, 2011)。DAT1 基因位于 5 号染色体 p15.33 区, 负责编码多巴胺转运体。该基因 3' 端非翻译区的 rs27072 多态性表达活性相对更为稳定, T 等位基因比 C 基因型具有更高的表达水平, 使多巴胺转运体活性更高, 从而在突触中更有效地重新摄取多巴胺, 最终减少多巴胺的传递 (Pinsonneault et al., 2011), 因此, 相比 T 等位基因, C 等位基因与较高的多巴胺活性有关。这三种基因在前额叶、纹状体和中脑区域等攻击相关脑区中表达水平更高 (Yamaguchi & Lin, 2018)。已有研究发现, 这三种基因多态性与儿童青少年攻击行为密切相关 (Chester & DeWall, 2016; Davies et al., 2015; van Goozen et al., 2016; Zai et al., 2012; Zhang et al., 2016), 近期的研究揭示它们协同影响攻击行为 (Davies et al., 2019; Vratsidis et al., 2021)。基于此, 本研究拟采用 COMT、DRD2 和 DAT1 三种多巴胺活性相关基因创建多基因累加得分, 考察其与攻击行为的关联。”

相关讨论见 55 页第 16-18 行: “与攻击行为密切相关的候选基因众多, 未来研究尚需考察其他候选基因多态性的联合或交互效应, 或者借助全基因组关联研究, 进一步探索攻击行为的多基因遗传机制。”

参考文献:

- Costa, A., Riedel, M., Müller, U., Möller, H. J., & Ettinger, U. (2011). Relationship between SLC6A3 genotype and striatal dopamine transporter availability: A meta-analysis of human single photon emission computed tomography studies. *Synapse*, 65, 998–1005.
- Dunlop, B. W., & Nemeroff, C. B. (2007). The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Archives of General Psychiatry*, 64, 327–337.
- Gatzke-Kopp, L. M. (2011). The canary in the coalmine: The sensitivity of mesolimbic dopamine to environmental adversity during development. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35, 794–803.
- Pinsonneault, J. K., Han, D. D., Burdick, K. E., Katakai, M., Bertolino, A., Malhotra, A. K., ... Sadee, W. (2011). Dopamine transporter gene variant affecting expression in human brain is associated with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, 36, 1644–1655.
- Xing, Q., Qian, X., Li, H., Wong, S., Wu, S., Feng, G., ... Gao, J. (2007). The relationship between the therapeutic response to risperidone and the dopamine D2 receptor polymorphism in Chinese schizophrenia patients. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 10, 631–637.
- Achterberg, M., Van Duijvenvoorde, A. C., van IJzendoorn, M. H., Bakermans-Kranenburg, M. J., & Crone, E. A. (2020). Longitudinal changes in DLPFC activation during childhood are related to decreased aggression following social rejection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117, 8602–8610.
- Arnsten, A. F. (2009). Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nature Reviews Neuroscience*, 10, 410–422.
- Albaugh, M. D., Harder, V. S., Althoff, R. R., Rettew, D. C., Ehli, E. A., Lengyel-Nelson, T., ... Hudziak, J. J. (2010). COMT Val158Met genotype as a risk factor for problem behaviors in youth. *Journal of the American*

Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 49, 841–849.

Chester, D. S., & DeWall, C. N. (2016). The pleasure of revenge: Retaliatory aggression arises from a neural imbalance toward reward. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 11, 1173–1182.

Robbins, T. W., & Arnsten, A. F. (2009). The neuropsychopharmacology of fronto-executive function: Monoaminergic modulation. *Annual Review of Neuroscience*, 32, 267–287.

Rosell, D. R., & Siever, L. J. (2015). The neurobiology of aggression and violence. *CNS Spectrums*, 20, 254–279.

Yamaguchi, T., & Lin, D. (2018). Functions of medial hypothalamic and mesolimbic dopamine circuitries in aggression. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 24, 104–112.

Zhang, W., Cao, C., Wang, M., Ji, L., & Cao, Y. (2016). Monoamine oxidase a (MAOA) and catechol-o-methyltransferase (COMT) gene polymorphisms interact with maternal parenting in association with adolescent reactive aggression but not proactive aggression: evidence of differential susceptibility. *Journal of Youth and Adolescence*, 45, 812–829.

意见 4: 对于青少年而言，除了母亲消极教养行为外，父亲消极教养行为也是重要的风险环境因素。作者为何仅选择母亲消极教养？或者说为何不同时选择父亲和母亲消极教养行为作为环境因素呢？

回应: 本研究选择考察母亲消极教养的原因是：首先，母亲参与孩子的日常生活更多，在儿童青少年的日常生活中影响较大，且在选择报告家庭环境时通常母亲比父亲更容易参加问卷调查，并且，本研究所属大型追踪项目设计时没有对父亲教养行为进行测量。**其次**，就本研究探讨的问题而言，为揭示多巴胺系统基因累加分、其二次项对攻击行为的影响是否受到环境因素调节，在消极环境特征中更加突出（即表现为环境对基因效应的触发过程，Shanahan & Hofer, 2005），**选择使用母亲消极教养可以满足探讨该研究问题的目的需要。**

然而，诚如专家所说，对于青少年而言，除了母亲消极教养行为外，父亲消极教养行为也是重要的风险环境因素。由于我们的研究没有对父亲教养行为进行测量，无法进行相应的分析，我们在讨论部分补充了相关讨论：“**本研究仅考察了母亲消极教养行为，未涉及父亲教养行为在青少年发展中的作用。已有研究显示，父亲的教养行为（如，Cao & Rijlaarsdam, 2022）对青少年问题行为的产生具有重要的影响。鉴于此，未来研究可共同关注父亲教养和母亲教养行为的影响，以更地全面揭示父母教养行为在青少年攻击行为发生与发展中的作用。**”（详见讨论部分 55 页 24-28 行）

意见 5: 作者在文献回顾中花费大量笔墨强调“基因—脑—行为”框架，然而在研究中仅仅是证明“基因—行为”的关联性，并未涉及任何脑机制。1.1 部分第二段也仅是通过“基因—脑—行为”框架试图推测出“多巴胺系统基因与攻击行为间可能存在非线性关系”，似乎有所牵强。

回应: 感谢审稿专家的意见。

本研究中，“基因—脑—行为”框架仅为提出“多巴胺系统基因与攻击行为间可能存在

U型关系”所用。我们对该框架的阐述并不多，在原稿中，仅“基于‘基因—脑—行为’框架（Raine, 2008）”；在修改稿中改为“依据“基因—脑—行为”（gene-brain-behavior）框架（Raine, 2008），基因调控和影响大脑的结构与功能，进而影响个体的心理与行为。”（43页7-8行）。

我们在原稿“1.1 多巴胺系统基因与攻击”部分第二段的行文逻辑层次欠清晰，从而给专家造成了误解，在修改稿中已进行了修改（详见43页6-29行）：

“虽然当前研究多关注多巴胺系统基因与攻击行为间的线性关系，但是已有研究为多巴胺系统基因与攻击行为间的U型关系提供了证据。依据“基因—脑—行为”（gene-brain-behavior）框架（Raine, 2008），基因调控和影响大脑的结构与功能，进而影响个体的心理与行为。对于攻击行为而言，大脑前额叶皮质（prefrontal cortex, PFC）以及与之相关联的中脑—皮质多巴胺通路以及中脑—边缘多巴胺通路受到多巴胺能系统影响和调控，与多巴胺基因表达密切相关（Nikolova et al., 2011; Sadeh et al., 2019）。这些脑区及通路负责冲动控制、道德情感、奖赏或刺激寻求、执行控制等功能，构成攻击行为发生的重要神经基础（Achterberg et al., 2020; Chester & DeWall, 2016; Gatzke-Kopp, 2011; Rosell & Siever, 2015; Toth, 2022; Yamaguchi & Lin, 2018）。研究表明，前额叶皮层的活性以及其与中脑边缘系统间的功能连接的增强，与攻击行为的减少有关（Achterberg et al., 2020; Chester & DeWall, 2016），相反，这些脑区及其联结的功能缺陷则与攻击行为的增加相联（Gatzke-Kopp, 2011; Sadeh et al., 2019; Mahadevia et al., 2021; Yamaguchi & Lin, 2018）。

在神经生化领域，随着对多巴胺系统及其相关基因研究的深入，越来越多的证据表明，多巴胺系统基因以及多巴胺活性与PFC及中脑边缘系统功能间呈倒U型关系。这些研究发现，多巴胺活性对PFC的生理和认知功能的影响呈倒U型模式，多巴胺活性过高或过低均会损害PFC功能，相反中等多巴胺水平下PFC功能最优（Arnsten, 2009; Robbins & Arnsten, 2009; Tunbridge et al., 2006）。Bertolino等人（2009）探究了DAT、DRD2基因与特定脑区活性的关联，结果发现DAT与DRD2的基因型组合与尾状核和额中回的神经活性以及尾状核的灰质体积均呈倒U型关系。具体表现为，携带与高多巴胺活性相关的基因型组合（DAT 10R/10R和DRD2 GG基因型）或携带与低多巴胺活性相关的基因型组合（DAT 9R和DRD2 GT基因型）的个体的尾状核和额中回活性较低，尾状核灰质体积较大，而携带其他基因型组合的个体中不同基因型功能之间互相补偿，使多巴胺含量处于适中水平，尾状核和额中回的活性以及尾状核灰质体积处于正常水平。基于上述研究证据，本研究拟探讨多巴胺系统基因与攻击行为间可能存在的U型关系。”

参考文献：

Achterberg, M., Van Duijvenvoorde, A. C., van IJzendoorn, M. H., Bakermans-Kranenburg, M. J., & Crone, E. A. (2020). Longitudinal changes in DLPFC activation during childhood are related to decreased aggression following social rejection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117, 8602–8610.

- Arnsten, A. F. (2009). Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*, 410–422.
- Bertolino, A., Fazio, L., Di Giorgio, A., Blasi, G., Romano, R., Taurisano, P., ... Sadee, W. (2009). Genetically determined interaction between the dopamine transporter and the D2 receptor on prefronto-striatal activity and volume in humans. *Journal of Neuroscience*, *29*, 1224–1234.
- Chester, D. S., & DeWall, C. N. (2016). The pleasure of revenge: Retaliatory aggression arises from a neural imbalance toward reward. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *11*, 1173–1182.
- Gatzke-Kopp, L. M. (2011). The canary in the coalmine: The sensitivity of mesolimbic dopamine to environmental adversity during development. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *35*, 794–803.
- Mahadevia, D., Saha, R., Manganaro, A., Chuhma, N., Ziolkowski-Blake, A., Morgan, A. A., ... Ansorge, M. S. (2021). Dopamine promotes aggression in mice via ventral tegmental area to lateral septum projections. *Nature Communications*, *12*, 1–12.
- Nikolova, Y. S., Ferrell, R. E., Manuck, S. B., & Hariri, A. R. (2011). Multilocus genetic profile for dopamine signaling predicts ventral striatum reactivity. *Neuropsychopharmacology*, *36*, 1940–1947.
- Raine, A. (2008). From genes to brain to antisocial behavior. *Current Directions in Psychological Science*, *17*, 323–328.
- Robbins, T. W., & Arnsten, A. F. (2009). The neuropsychopharmacology of fronto-executive function: Monoaminergic modulation. *Annual Review of Neuroscience*, *32*, 267–287.
- Rosell, D. R., & Siever, L. J. (2015). The neurobiology of aggression and violence. *CNS Spectrums*, *20*, 254–279.
- Sadeh, N., Spielberg, J. M., Logue, M. W., Hayes, J. P., Wolf, E. J., McGlinchey, R. E., ... Miller, M. W. (2019). Linking genes, circuits, and behavior: Network connectivity as a novel endophenotype of externalizing. *Psychological Medicine*, *49*, 1905–1913.
- Toth, B. (2022). Differential dopamine dynamics in adolescents and adults. *Journal of Neuroscience*, *42*, 2853–2855.
- Tunbridge, E. M., Harrison, P. J., & Weinberger, D. R. (2006). Catechol-O-methyltransferase, cognition, and psychosis: Val158Met and beyond. *Biological Psychiatry*, *60*, 141–151.
- Yamaguchi, T., & Lin, D. (2018). Functions of medial hypothalamic and mesolimbic dopamine circuitries in aggression. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, *24*, 104–112.

意见 6: 为何第一层仅控制性别，不控制年龄、父母受教育程度和 SES？

回应: 感谢审稿专家的意见。**首先**，我们选择仅控制性别，不控制年龄、父母受教育程度和 SES，是因为性别与两个时间点的攻击行为均存在显著关联，而年龄、父母受教育程度和 SES 与攻击行为相关不显著。**其次**，根据专家意见，我们分析了控制年龄、父母受教育程度和 SES 后，多巴胺系统多基因与青少年攻击行为间的关系以及母亲消极教养的调节作用，结果并未发生实质性变化。**综上**，本研究保留仅控制性别的结果。

意见 7: 在绘制简单斜率图的时候，作者可否考虑采用 Johnson-Neyman 技术，使读者更为直观了解到不同多基因分数，母亲消极教养与青少年攻击行为的关系。参考文献：Van Heel, M., Bijttebier, P., Claes, S., Colpin, H., Goossens, L., Hankin, B., Van Den Noortgate, W., Verschueren, K., Young, J., & Van Leeuwen, K. (2020). Parenting, effortful control, and adolescents' externalizing problem behavior: Moderation by dopaminergic genes. *Journal of Youth*

and Adolescence, 49(1), 252-266. <https://doi.org/10.1007/s10964-019-01149-1>

回应：感谢审稿专家的建议。我们按照专家建议重新阅读了这篇文献（Van Heel et al., 2020），发现采用 Johnson-Neyman 技术输出的数据，无法做非线性关系的简单斜率图。因此，本研究保留第一稿中采用分层回归输出的结果结合 excel 表格（Burrill, 1997）画出的简单斜率图。

参考文献：

Burrill, D. F. (1997). Modeling and interpreting interactions in multiple regression. The Ontario Institute for Studies in Education Toronto, Ontario Canada.

意见 8：既然作者测量 T1、T2 攻击行为，为何不在 3.2 部分，控制 T1 攻击行为和其他额外变量，探究基因与母亲消极教育对于 T2 攻击行为的影响？即使控制 T1 攻击行为后，结果不显著，作者仍需要在文中如实汇报。

回应：感谢审稿专家的意见与建议。

为何不控制 T1 攻击行为：本研究的主要目的是探讨多巴胺系统基因与青少年攻击行为的关系，基于已有研究及相关理论，我们推测多巴胺系统基因与攻击间呈 U 型关系。为揭示这一关系，我们采用多层线性回归分析，重点通过考察多巴胺累加得分二次项及其与母亲消极教养的交互项的效应来阐明，在结果变量上使用了两个时间点（T1、T2）的攻击行为，分别以当前的消极教养（以 T1 攻击行为为结果变量模型）和先前消极教养（以 T2 攻击行为为结果变量模型）作为起调节作用的环境条件进行考察，目的在于揭示多巴胺系统基因累加得分二次项以及其与母亲消极教养交互项效应的可重复验证性。在关于基因效应的研究中，结果的可重复验证性是研究可靠性的保障。本研究结果发现，多巴胺系统基因累加得分二次项与母亲消极教养对 T1、T2 攻击行为均有显著的交互作用，表明多巴胺系统基因与青少年攻击行为间的关系符合 U 型关系模式，且在母亲消极教养情境下该效应（关系）模式更为突显。

本研究不采用以 T2 攻击行为为结果变量同时控制 T1 攻击行为进行分析，是恰当的，原因在于：1、个体的基因型是稳定不变的特征，在本研究中，我们基于已有研究和理论观点，推测多巴胺系统基因与攻击行为间呈 U 型关系模式，针对该研究问题采用恰当统计分析方法进行考察，即考察遗传基因累加得分对攻击行为水平的影响。如前所述，如果在几个不同数据组中能够重复得到一致或类似的结果，则说明该结果更具可靠性（可重复验证性）。

但是，如果在以 T2 攻击行为为结果变量的统计模型中控制 T1 攻击行为，则所揭示的实为多巴胺系统基因累加得分与 T1 到 T2 攻击行为发展变化的关系，而非遗传基因与攻击行为间的联系。对于该关系（即多巴胺系统基因累加得分与 T1 到 T2 攻击行为发展变化间的联系），依据已有研究及理论观点，我们无法做出恰当的结果预期（研究假设），也不能推

测其间存在 U 型关系。此外，攻击行为发展具有高度稳定性，对早期攻击行为进行统计控制，实际上排除了两次攻击行为测定的共有成分（很可能只分析了 T2 相对 T1 攻击行为的变化，然而这种变化中的绝大部分很可能不是攻击行为变异）。

为回应审稿专家关于控制 T1 攻击行为的一些意见建议，我们控制 T1 攻击行为，考察了多巴胺系统多基因累加得分、母亲消极教养及其交互项、多巴胺系统多基因累加得分二次项及其与母亲消极教养的交互项对于 T2 攻击行为的影响，结果发现，在排除了 T1 攻击行为到 T2 攻击行为的显著稳定发展之后，多巴胺系统多基因累加得分、母亲消极教养及其交互项、多巴胺系统基因累加得分二次项及其与母亲消极教养的交互项均不显著（详见表 R1）。该结果符合我们的预期，即多基因累加得分与母亲教养交互本质上预测了 T1 和 T2 时间点上绝对水平的攻击行为，而不是 T1 到 T2 攻击行为的变化。尽管本研究未能发现遗传与环境交互效应对攻击行为发展变化的显著预测作用，并不意味着 G × E 与攻击行为的发展无关。未来研究应更深入的考察遗传与环境对攻击行为及其发展变化的影响以更深入地揭示此问题。

表 R1 多基因累加得分与母亲消极教养对 T2 攻击行为的影响(控制 T1 攻击行为)

	ΔR^2	第一层		第二层		第三层		第四层		第五层	
		β	<i>p</i>	β	<i>p</i>	β	<i>p</i>	β	<i>p</i>	β	<i>p</i>
性别	0.54***	0.04	0.048	0.04	0.06	0.04	0.07	0.04	0.05	0.04	0.06
T1 攻击		0.72	<0.001	0.72	<0.001	0.72	<0.001	0.72	<0.001	0.72	<0.001
NP	0.001			0.03	0.23	0.02	0.27	0.02	0.30	0.01	0.72
MGPS				0.003	0.89	0.002	0.93	-0.002	0.94	-0.003	0.88
MGPS × NP	0.00					0.02	0.46	0.01	0.58	0.005	0.82
MGPS ²	0.001							0.04	0.11	0.03	0.15
MGPS ² × NP	0.00									0.03	0.39

综上，我们选择在正文中报告不控制 T1 攻击行为的结果，同时以脚注形式对于控制 T1 攻击行为的结果做出了说明，并在讨论部分进行了相应的讨论：

脚注说明：“本研究选取两个时间的攻击行为进行分析，可能涉及发展变化问题，控制 T1 攻击行为后，多基因累加得分、母亲消极教养及其交互项、多基因累加得分二次项及其与母亲消极教养的交互项均不显著，表明多基因累加得分与母亲教养交互本质上预测了 T1 和 T2 时间点上绝对水平的攻击行为，而不是 T1 到 T2 攻击行为的变化。”（50 页脚注 2）

对这一结果补充讨论：“控制 T1 攻击行为的分析结果显示，多基因累加得分二次项及其与母亲消极教养的交互作用不能预测 T2 攻击行为。因此，综合考虑不控制 T1 攻击行为与控制 T1 攻击行为的结果，在理解本研究结果时需要注意的是，多基因累加得分二次项及

其与母亲消极教养的交互作用本质上预测了 T1 和 T2 时间点上绝对水平的攻击行为，而不是 T1 到 T2 攻击行为的发展变化。尽管本研究未能发现遗传与环境交互效应对攻击行为发展变化的显著预测作用，并不意味着 G × E 与攻击行为的发展无关。未来研究应更深入的考察遗传与环境对攻击行为及其发展变化的影响以更深入地揭示此问题。”（54 页 27-33 行）

意见 9：4.2 部分作者提到“母亲消极教养作为不利环境影响脑内基线多巴胺水平”、“多巴胺系统基因表达的改变以及中脑—皮质多巴胺通路的过度激活”。然而这些均是过往研究结论，与该研究内容没有关系。作者认为”本研究基于“基因—脑—行为”框架“，然而并未利用 ERP 技术、fMRI 技术或者其他认知神经技术来探究多巴胺基因与青少年攻击行为的关系，仅做了简单的回归分析，难以令读者信服。

回应：感谢审稿专家的意见。

首先，我们在文中写到“母亲消极教养作为不利环境影响脑内基线多巴胺水平，促使多巴胺系统产生诸多变化，包括 DRD2 受体密度降低、多巴胺系统基因表达的改变以及中脑—皮质多巴胺通路的过度激活（Tielbeek et al., 2018）”，是引用已有关于环境因素如何影响多巴胺功能的研究，来讨论、解释母亲消极教养会促进多巴胺基因与攻击行为间关联增强的一种可能机制，并非本研究的结果。

其次，既有的神经生理研究显示，脑结构与功能是基因与攻击行为等问题行为间的内表型（如，Bogdan et al., 2013; Levy & Ebstein, 2009; Meyer et al., 2018; Meyer-Lindenberg & Weinberger, 2006; Raine, 2008）。因此，以“基因—脑—行为”框架（Raine, 2008）进行推测是合理的。

再次，诚如审稿专家所说，采用 ERP 技术、fMRI 技术或者其他认知神经技术来探究多巴胺基因与青少年攻击行为的关系，可以阐明基因如何影响了大脑神经过程及其功能进而影响到攻击行为的，这会使我们的研究更加完善且有信服力。

然而，需要承认的是，在本研究设计阶段，从基因到脑再到行为，乃至这些路径和过程受到环境影响等相关研究问题处于萌芽阶段。即使在目前，脑与遗传、环境因素与适应结果之间的关系依然是该领域最为前沿性的课题。我们目前的研究未涉及上述相关技术。如我们在讨论中所指出，我们在未来的会增加采用这些技术的研究，从而进一步完善和深化关于遗传基因到脑到行为以及环境在其中的影响作用的探讨，增进关于心理与行为的遗传基因—脑及环境调控或影响机制的理解。在讨论部分进行了相应的讨论（详见 56 页第 9-10 行）：

“未来研究有必要综合运用心理学、分子遗传学以及神经遗传学范式，增加脑电或神经影像

学技术深入探索基因与适应结果间的中介机制，包括执行功能，情绪反应、调节和处理，奖励敏感性，冲动性等心理与行为表型以及相关脑结构在基因与适应结果中的作用”。

最后，即使增加了 ERP、fMRI 等认知神经技术、开展神经遗传学（neurogenetic）范式的研究，不能回避的问题是，依赖这些技术探究的研究问题依然是在“基因—脑—行为”的框架下，而且，依然需要来回答基因与行为之间的关系，即关于遗传基因与行为间的关系模式仍是重要的基础性课题（Bogdan et al., 2013; Hyde, 2015; Meyer et al., 2018）。

参考文献：

- Bogdan, R., Hyde, L. W., & Hariri, A. R. (2013). A neurogenetics approach to understanding individual differences in brain, behavior, and risk for psychopathology. *Molecular Psychiatry*, 18, 288–299.
- Hyde, L. W. (2015). Developmental psychopathology in an era of molecular genetics and neuroimaging: A developmental neurogenetics approach. *Development and Psychopathology*, 27, 587–613.
- Levy, Y., & Ebstein, R. P. (2009). Research review: crossing syndrome boundaries in the search for brain endophenotypes. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 50, 657–668.
- Meyer, A., Hajcak, G., Hayden, E., Sheikh, H. I., Singh, S. M., & Klein, D. N. (2018). A genetic variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) polymorphism interacts with hostile parenting to predict error-related brain activity and thereby risk for internalizing disorders in children. *Development and Psychopathology*, 30, 125–141.
- Meyer-Lindenberg, A., & Weinberger, D. (2006). Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 7, 818–827.
- Raine, A. (2008). From genes to brain to antisocial behavior. *Current Directions in Psychological Science*, 17, 323–328.
- Tielbeek, J. J., Al-Itejawi, Z., Zijlmans, J., Polderman, T. J., Buckholtz, J. W., & Popma, A. (2018). The impact of chronic stress during adolescence on the development of aggressive behavior: A systematic review on the role of the dopaminergic system in rodents. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 91, 187–197.

意见 10：建议将“青少年期”更改为“青春期”，更符合中文语境

回应：“青少年期”与“青春期”存在学术概念上的差异，青春期（puberty）更侧重指从 10 岁左右开始个体所经历的生理快速发育期，以第一性征的再次发育和第二性征的快速发育为核心特征，青少年期（adolescence）涵盖内容更为广泛，指 11、12 岁开始至成年期之前的时期（Steinberg, 2020）。因此，本研究保留“青少年期”这一表述。为防止产生歧义，本次修改稿中，我们添加了青少年期的英文名称。

参考文献：

- Steinberg, L. (2020). *Adolescence, twelfth ed.* New York, NY: McGraw-Hill.

意见 11：部分句子存在表述不清的问题，例如“青少年期由于个体需要进行复杂的决策以及社会地位的维持，但是同时需要抑制性冲动与叛逆行为的增加，使青少年的社会与认知功能超出负荷，进而使 PFC 功能障碍的影响在青少年期更加明显，呈现出与成年期和童年期不同的发展模式”

回应：感谢审稿专家的提醒，我们已经对上述表述不清的地方进行了修改，并通篇检查了语句不通顺的问题，具体如下：

1. 53 页 31 行至 54 页第 2 行：“如前所述，大脑多巴胺系统存在发展动态性 (Naneix et al., 2012; Tielbeek et al., 2018; Toth, 2022)。与此同时，个体在进入青少年期后，不仅需要维持社会地位、进行复杂决策，同时需要抑制不合理的行为和冲动 (Tielbeek et al., 2018)，且该时期大脑关键区域（如，PFC）尚未发育完全，使得 PFC 调控功能超负荷 (Toth, 2022)，进而表现出与成年期和童年期不同的特点。”

2. 44 页第 30 至 33 行：“该过程依据基因功能、积极或消极环境而存在不同：当基因功能表现为风险性时，则其与消极环境组合的触发过程与素质—压力模型类似；当基因功能表现为环境敏感性时，则其与积极或消极环境组合的触发过程与不同易感性模型类似 (Belsky & Pluess, 2009)。”

3. 54 页 13-16 行：“近期，Tomlinson 等 (2021) 的双生子研究亦为此提供了证据支持。该研究显示，温情（积极教养）则会减弱遗传因素对冷酷无情特质的影响，但是遗传素质对冷酷无情的影响在严厉管教（消极教养）中更强。”

意见 12：请在表注补充说明加粗字体的含义。考虑到表 5、表 6 “MGPS²×NP” 的显著性大于 0.05，作者可以补充汇报 95%CI 的结果。

回应：感谢审稿专家的建议和提醒，在此次修改稿中，我们已经按照专家建议在表注中补充说明了加粗字体的含义“显著与边缘显著的结果用粗体表示”，并补充汇报了表 5、6 中显著性大于 0.05 “MGPS² × NP” 的 95%CI。

表 5 多基因累加得分与母亲消极教养对 T1 攻击行为的影响

	ΔR^2	第一层		第二层		第三层		第四层		第五层		95% CI ^a
		β	<i>p</i>	β	<i>p</i>	β	<i>p</i>	β	<i>p</i>	β	<i>p</i>	
子样本 1												
性别	0.05 ^{***}	0.22	<0.001	0.21	<0.001	0.21	<0.001	0.21	<0.001	0.21	<0.001	[0.14, 0.35]
NP	0.004			0.06	0.19	0.06	0.20	0.06	0.20	-0.01	0.81	[-0.08, 0.06]
MGPS				0.001	0.98	0.001	0.99	0.001	0.99	-0.02	0.75	[-0.06, 0.05]
MGPS×NP	0.00					0.01	0.79	0.01	0.79	-0.01	0.84	[-0.07, 0.05]
MGPS ²	0.00							0.002	0.96	-0.02	0.66	[-0.05, 0.03]
MGPS ² ×NP	0.01 [*]									0.13	0.03	[0.005, 0.10]
子样本 2												
性别	0.05 ^{***}	0.23	<0.001	0.21	<0.001	0.21	<0.001	0.22	<0.001	0.21	<0.001	[0.18, 0.40]
NP	0.02 [*]			0.12	0.005	0.12	0.004	0.12	0.005	0.06	0.20	[-0.03, 0.11]
MGPS				-0.05	0.24	-0.05	0.26	-0.06	0.18	-0.06	0.15	[-0.10, 0.02]
MGPS×NP	0.001					-0.03	0.47	-0.04	0.40	-0.07	0.17	[-0.11, 0.01]
MGPS ²	0.004							0.07	0.13	0.06	0.19	[-0.01, 0.07]
MGPS ² ×NP	0.006 ⁺									0.11	0.059	[-0.001, 0.08]

表 6 多基因累加得分与母亲消极教养对 T2 攻击行为的影响

	ΔR^2	第一层		第二层		第三层		第四层		第五层		95% CI ^a
		β	<i>p</i>	β	<i>p</i>	β	<i>p</i>	β	<i>p</i>	β	<i>p</i>	
子样本 1												
性别	0.04***	0.19	<0.001	0.18	<0.001	0.18	<0.001	0.18	<0.001	0.18	<0.001	[0.11, 0.34]
NP	0.005			0.07	0.14	0.07	0.16	0.06	0.17	0.001	0.99	[-0.07, 0.07]
MGPS				0.001	0.98	-0.001	0.98	-0.003	0.95	-0.02	0.73	[-0.07, 0.05]
MGPS × NP	0.001					0.04	0.41	0.03	0.50	0.01	0.79	[-0.06, 0.07]
MGPS ²	0.002							0.04	0.39	0.02	0.67	[-0.04, 0.06]
MGPS ² × NP	0.007 ⁺									0.11	0.06	[-0.002, 0.10]
子样本 2												
性别	0.05***	0.22	<0.001	0.21	<0.001	0.21	<0.001	0.22	<0.001	0.21	<0.001	[0.18, 0.41]
NP	0.01*			0.11	0.008	0.12	0.007	0.11	0.01	0.05	0.31	[-0.03, 0.11]
MGPS				-0.03	0.45	-0.03	0.47	-0.04	0.33	-0.05	0.28	[-0.09, 0.03]
MGPS × NP	0.00					-0.02	0.70	-0.02	0.59	-0.06	0.20	[-0.10, 0.02]
MGPS ²	0.006 ⁺							0.08	0.064	0.07	0.10	[-0.01, 0.08]
MGPS ² × NP	0.007 ⁺									0.11	0.056	[-0.001, 0.08]

意见 13: 为何仅选择汉族被试? 文中若能简单交代缘由更好。

回应: 感谢审稿专家意见与建议。由于基因频率存在种族(民族)群体差异,而这种差异会造成群体分层(群体层化, population stratification)和假阳性的结果(Cardon & Palmer, 2003, Stocker et al., 2017)。因此,本研究仅选择了汉族被试。在此次修改稿中,我们已经按照专家建议对“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,46 页 9-12 行)“本研究被试包含汉族(96.8%)以及其他少数民族(3.2%),为了避免由于民族群体差异而造成的群体分层和假阳性的结果(Cardon & Palmer, 2003, Stocker et al., 2017),本研究仅在汉族被试中进行分析。”

参考文献:

- Cardon, L. R., & Palmer, L. J. (2003). Population stratification and spurious allelic association. *Lancet*, 361, 598–604.
- 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, 1289–1304.

第二轮

审稿人 1 意见:

绝大部分问题作者均已进行较好的修改或者回应, 但仍然有几点疑惑如下:

意见 1: 作者在修改稿中已经很好地指出了多巴胺系统基因与攻击行为间的关系并非线性关系, 只是描述过于繁琐, 可以适当精炼一下。

回应: 感谢专家意见。我们已对该部分内容进行了修改(详见第 48 页第 7-20 行)。

“目前研究尚未直接考察多巴胺系统基因与攻击行为间的非线性或 U 型关系, 但关于攻击行为神经基础的研究为此关系提供了证据。已有研究发现, 较强的 PFC 活性、PFC 与中脑皮质、边缘系统间功能连接与较少攻击行为有关 (Achterberg et al., 2020; Chester & DeWall, 2016); 而这些脑区及功能连接缺陷与攻击行为增加相关联 (Gatzke-Kopp, 2011; Mahadevia et al., 2021; Sadeh et al., 2019; Yamaguchi & Lin, 2018)。此外, 神经生化研究证据表明, 这些脑区的功能与多巴胺活性间呈倒 U 型关系, 中等多巴胺活性水平下 PFC 及相关脑区的功能最优, 多巴胺活性过高或过低时 PFC 及相关脑区功能受损 (Arnsten, 2009; Bertolino et al., 2009; Robbins & Arnsten, 2009; Seamans & Yang, 2004; Tian et al., 2013; Tunbridge et al., 2006)。例如, Bertolino 等人 (2009) 探究了 DAT、DRD2 基因与特定脑区活性的关联, 发现携带与高多巴胺活性相关的基因型组合 (DAT 10R/10R 和 DRD2 GG 基因型) 或携带与低多巴胺活性相关的基因型组合 (DAT 9R 和 DRD2 GT 基因型) 个体的尾状核和额中回活性较低、灰质体积更大, 而携带其他基因型组合的个体中不同基因型功能间互相补偿, 使多巴胺含量处于适中水平, 尾状核和额中回活性、灰质体积处于正常水平。因而, 基于已有研究证据, 我们预期, 多巴胺系统基因与攻击行为间关系符合 U 型。”

意见 2: 作者在对“多基因累加得分与两个时间点攻击行为间关系的 U 型趋势未达到统计显著水平, 但是进一步的分析显示, 与低多巴胺活性相关联的多基因累加得分过高或过低的青少年均会表现出较高的攻击行为”这个问题的修改与回应上, 强调了本次修改是“使用删除了 1 个项目的母亲消极教养和多巴胺系统基因累加得分重新进行的统计分析的结果”, 新的结果与原来的结果似乎存在明显的差异。作者仅仅只是在讨论中补充“进一步的分析显示, 与低多巴胺活性相关联的多基因累加得分过高或过低的青少年均会表现出较高的攻击行为”还是不够的, 还需要进一步阐释。

回应: 感谢审稿专家的意见。

(1) 使用删除了 1 个项目的母亲消极教养和多巴胺系统基因累加得分重新进行统计分析的结果(新的结果)与原来的结果的差异:

文章原稿中, 多基因累加得分对 T1、T2 两时间点攻击行为预测的主效应均未达到统计显著水平, 但是多基因累加得分二次项对 T2 攻击行为的预测边缘显著($b = 0.031; p = 0.051$),

为此我们进行了进一步分析,结果显示多基因累加得分过高或过低的青少年均会表现出较高的攻击行为。

第一轮修改稿中,根据审稿专家意见(意见8“母亲消极教养行为测量的 Cronbach's α 系数为 0.69,这个信度低了”),我们参照既有研究(Zhang et al., 2017)删除了1个母亲消极教养行为测量题目,母亲消极教养行为问卷的 Cronbach's α 系数提高为 0.72,且单因子模型拟合良好。采用多基因累加得分、二次项、剔除1项目的母亲消极教养以及多基因累加得分、二次项与母亲消极教养的交互项重新进行统计分析,多数结果无显著性变化,主要变化是,多基因累加得分二次项对 T2 攻击行为的主效应由边缘显著($p = 0.051$)变为显著($p = 0.048$),进一步分析显示多基因累加得分过高或过低的青少年均会表现出较高的攻击行为。

我们在第一轮修改稿中报告了重新统计分析的结果:“多基因累加得分二次项对 T2 攻击行为的预测作用显著。进一步分析显示,多基因累加得分过高或过低的青少年均会表现出较高的攻击行为(见图2)。”(54页5-6行)。

(2) 相关讨论:

上一稿的讨论中关于该问题的阐释欠完整、充分。本轮修改中,我们对讨论部分内容进行了充实、完善,以更为清晰地陈述结果,并进行对应阐释(58页9-29行):

“多巴胺系统多基因累加得分二次项对 T2 攻击行为、其与母亲消极教养交互项对 T1、T2 两时间点的攻击行为预测显著,进一步分析显示,多巴胺系统多基因累加得分与 T2 攻击行为关系、较高母亲消极教养水平下多巴胺系统多基因累加得分与 T1、T2 攻击行为间关系符合 U 型,与低多巴胺活性相关联的多基因累加得分过高或过低的青少年表现出较高的攻击行为。这一结果与已有神经生化研究关于多巴胺系统基因或脑内多巴胺活性与前额叶、中脑及边缘系统功能间存在倒 U 型关系的发现相一致(Arnsten, 2009; Bertolino et al., 2009; Robbins & Arnsten, 2009; Seamans & Yang, 2004; Tian et al., 2013; Tunbridge et al., 2006)。也就是说,过高和过低的多巴胺含量均不能有效维持皮层兴奋与抑制功能的平衡,会使得使 PFC 功能减弱,并且会使得 PFC 与其他相关脑区的功能连接、中脑-皮质多巴胺通路与中脑-边缘多巴胺通路产生异常(Arnsten, 2009; Bertolino et al., 2009; Robbins & Arnsten, 2009; Seamans & Yang, 2004; Tian et al., 2013; Tunbridge et al., 2006)。这些脑功能和多巴胺通路的紊乱会使个体执行控制功能降低,情绪控制能力减弱,对奖惩的敏感性增加(Romeo, 2017),进而使个体出现攻击等不恰当行为(Achterberg et al., 2020; Chester & DeWall, 2016; Padmanabhan & Luna, 2014; Raine, 2008; Rosell & Siever, 2015; Sadeh et al., 2019; Tielbeek et al., 2018)。由此,多巴胺系统基因通过影响前额叶、中脑和边缘系统等脑区的多巴胺活性,进而影响 PFC、中脑-皮质多巴胺通路与中脑-边缘多巴胺通路,与攻击行为间呈现 U 型关系。该结果研究提示,多巴胺系统基因与攻击行为间具有复杂的非线性关系,不能仅仅依

据相关联多巴胺功能活性判断基因“好”或“坏”，还需要考虑多巴胺系统多基因组合在基因与攻击行为 U 型函数上所处的位置。未来仍需将基因测定、行为研究与神经生理、遗传影像学研究结合，以贯穿“基因—脑—行为”通路考察遗传基因与攻击行为间的非线性关系。”

意见 3: 作者按正负一个标准差将母亲消极教养区分为低和高，有没有将极端值进行排除？作者强调“在母亲消极教养行为大于 1.9 个标准差时，多基因累加得分与攻击行为的关系达到显著水平”，似乎 1.9 个标准差是一个很敏感的临界值，其实不然，这仅仅只是该研究统计上的数据点，并不具有研究的普遍性。

回应: 感谢审稿专家的意见。我们分别回答专家的 2 个问题。

(1) 作者按正负一个标准差将母亲消极教养区分为低和高，有没有将极端值进行排除？

在本研究中对于多数交互效应的简单效应分析，我们按正负一个标准差 (Aiken & West, 1991) 将母亲消极教养区分为低组和高组。在进行这一分析时，未删除极端值。原因如下：① 我们对有关遗传基因与环境 (G×E) 交互作用研究的文献 (如，Davies et al., 2019; Thibodeau et al., 2015) 进行检索，未发现已有研究在考察 G×E 交互时对环境变量的极端数据进行处理。② 本次修改中，根据专家的意见，我们采用：a. 删除大于 3 SD 的数据，b. 将极端值替换为 3 SD + 0.000001 两种方法重复之前的分析。结果发现，本研究的结果均并未发生变化。

(2) “在母亲消极教养行为大于 1.9 个标准差时，多基因累加得分与攻击行为的关系达到显著水平”，似乎 1.9 个标准差是一个很敏感的临界值，其实不然，这仅仅只是该研究统计上的数据点，并不具有研究的普遍性。

虽然在进行简单效率检验时，通常做法是按照±1 SD 将环境变量 (本研究中为母亲消极教养) 区分为低组和高组 (Aiken & West, 1991)，但是根据既有研究建议 (Kochanska et al., 2011; Roisman et al., 2012; Zhang et al., 2015) 也可以按照±2 SD 区分低组和高组，这能够发现和阐明表现于±1 SD 之外的显著交互作用。

本研究中，为对所发现的母亲消极教养调节多巴胺系统多基因累加得分二次项与 T1、T2 攻击行为间的关系进行样本内重复验证，我们采取随机分组的方式将整个样本区分为两个子样本。在子样本 1 中，母亲消极教养标准分的取值范围为-2.07228~4.62304，涵盖正负 2 个标准差。在该子样本中，多基因累加得分二次项与母亲消极教养行为对 T1 攻击行为的交互作用显著，简单斜率分析发现，在母亲消极教养行为大于等于 1.9 个标准差时，多基因累加得分二次项与攻击行为的关系达到显著水平 ($b = 0.09, t = 1.97, p = 0.05$)，即“对于 T1 攻击行为，在子样本 1 中，在母亲消极教养水平高时 ($\geq 1.90 SD$)，多基因累加得分与 T1 攻击行为间呈 U 型关系 ($b = 0.09, t = 1.97, p = 0.05$)，高或低多基因累加得分的青少年均会表现出较高的攻击行为”(见 56 页 10-12 行)。

母亲消极教养行为 ≥ 1.9 SD 的取值在已有研究建议的 ± 2 SD 内 (Kochanska et al., 2011; Roisman et al., 2012; Zhang et al., 2015), 在标准正态分布及本研究子样本 1 母亲消极教养得分分布中 ± 1.9 SD 均在 95% 以内, 因此, 1.9 SD 的取值并非一个特殊值。同时, 考虑到本研究选取的是城市常态群体青少年, 母亲消极教养行为水平总体偏低, 基因与攻击行为之间的关系可能在特别糟糕的教养环境下才会凸显。因此, 本研究结果是合理的。

参考文献:

- Aiken, L. S., & West, S. G. (1991). *Multiple regression: Testing and interpreting interactions*. Thousand Oaks, CA: Sage Publications Inc.
- Davies, P. T., Pearson, J. K., Cicchetti, D., Martin, M. J., & Cummings, E. M. (2019). Emotional insecurity as a mediator of the moderating role of dopamine genes in the association between interparental conflict and youth externalizing problems. *Development and Psychopathology, 31*, 1111–1126.
- Kochanska, G., Kim, S., Barry, R. A., & Philibert, R. A. (2011). Children's genotypes interact with maternal responsive care in predicting children's competence: Diathesis-stress or differential susceptibility? *Development and Psychopathology, 23*, 605–616.
- Roisman, G. I., Newman, D. A., Fraley, R. C., Haltigan, J. D., Groh, A. M., & Haydon, K. C. (2012). Distinguishing differential susceptibility from diathesis-stress: Recommendations for evaluating interaction effects. *Development and Psychopathology, 24*, 389–409.
- Thibodeau, E. L., Cicchetti, D., & Rogosch, F. A. (2015). Child maltreatment, impulsivity, and antisocial behavior in African-American children: Moderation effects from a cumulative dopaminergic gene index. *Development and Psychopathology, 27*, 1621–1636.
- Zhang, W., Cao, Y., Wang, M., Ji, L., Chen, L., & Deater-Deckard, K. (2015). The dopamine D2 receptor polymorphism (DRD2 TaqIA) interacts with maternal parenting in predicting early adolescent depressive symptoms: Evidence of differential susceptibility and age differences. *Journal of Youth and Adolescence, 44*, 1428–1440.

审稿人 2 意见:

建议发表

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:

作者在本轮修改中做了较好的补充和解释, 虽然论文的逻辑框架更加清晰了, 但仔细研读后仍有几个问题难以较好解决: 首先, 值得肯定的是作者从“非线性关系”的假设出发检验多巴胺基因与攻击行为的 U 型关系, 以及母亲教养在其中的调节作用。虽然基因—行为的关联分析有助于解释青少年攻击的内在机制, 但模型的构建并不能实现“基因—脑—行为”的研究框架; 此外, 本研究结果的理论贡献也较大程度上依赖于基因位点的选取和“非线性”假设的理论支持。但比较遗憾的是, 作者在修改稿中并未解决上述问题:

意见 1：作者提出“多巴胺系统基因与攻击呈非线性关系”的理论基础薄弱，文中 1.1 部分通过“越来越多的证据表明，多巴胺系统基因以及多巴胺活性与 PFC 及中脑边缘系统功能间呈倒 U 型关系”（P43 第 18 行）等证据来间接推测 U 型关系假设有点牵强，且证据多聚焦于生理因素，与攻击行为的关联较弱。

回应：感谢审稿专家的意见。

需要澄清的是，据我们所知，目前尚未有直接阐明遗传基因与攻击行为间存在非线性关系的理论，但通过梳理文献可以发现，非线性关系在我们的研究中不是特例。对于遗传基因与攻击行为间可能存在非线性关系的假设，我们是基于扎实的研究证据推测出来的，并且我们的研究并不是为了检验“基因—脑—行为”框架，而是借鉴该框架构建遗传基因与行为间的关系。具体来说，我们分别阐释了 PFC、中脑、边缘系统功能与攻击行为间的关联（脑—行为），以及神经生化研究所揭示的多巴胺系统基因或多巴胺活性与 PFC、中脑、边缘系统功能之间存在倒 U 型关系（基因—脑）。依据该两部分（脑—行为、基因—脑）研究证据（这些研究所考察的指标也不限于生理因素，涵盖注意或执行控制等），我们提出“多巴胺系统基因与攻击行为间存在 U 型关系”是合理的，具有充分、严谨的理论依据。

上一稿引言中相关内容的表述不够清晰，现已修改（详见第 48 页第 7-20 行）。

“目前研究尚未直接考察多巴胺系统基因与攻击行为间的非线性或 U 型关系，但关于攻击行为神经基础的研究为此关系提供了证据。已有研究发现，较强的 PFC 活性、PFC 与中脑皮质、边缘系统间功能连接与较少攻击行为有关 (Achterberg et al., 2020; Chester & DeWall, 2016)；而这些脑区及功能连接缺陷与攻击行为增加相关联 (Gatzke-Kopp, 2011; Mahadevia et al., 2021; Sadeh et al., 2019; Yamaguchi & Lin, 2018)。此外，神经生化研究证据表明，这些脑区的功能与多巴胺活性间呈倒 U 型关系，中等多巴胺活性水平下 PFC 及相关脑区的功能最优，多巴胺活性过高或过低时 PFC 及相关脑区功能受损 (Arnsten, 2009; Bertolino et al., 2009; Robbins & Arnsten, 2009; Seamans & Yang, 2004; Tian et al., 2013; Tunbridge et al., 2006)。例如，Bertolino 等人 (2009) 探究了 DAT、DRD2 基因与特定脑区活性的关联，发现携带与高多巴胺活性相关的基因型组合 (DAT 10R/10R 和 DRD2 GG 基因型) 或携带与低多巴胺活性相关的基因型组合 (DAT 9R 和 DRD2 GT 基因型) 个体的尾状核和额中回活性较低、灰质体积更大，而携带其他基因型组合个体中不同基因型功能间互相补偿，使多巴胺含量处于适中水平，尾状核和额中回活性、灰质体积处于正常水平。因而，基于已有研究证据，我们预期，多巴胺系统基因与攻击行为间关系符合 U 型。”

讨论部分相关修改、补充：“该结果研究提示，多巴胺系统基因与攻击行为间具有复杂的非线性关系，不能仅仅依据相关联多巴胺功能活性判断基因“好”或“坏”，还需要考虑多巴胺系统多基因组合在基因与攻击行为 U 型函数上所处的位置。未来仍需将基因测定、行为研究与神经生理、遗传影像学研究结合，以贯穿“基因—脑—行为”通路考察遗传基因

与攻击行为间的非线性关系。”（58 页 25-29 行）

意见 2：累积风险基因的位点仅选择 COMT、DRD2 和 DAT1 这三种，虽然有文献依据支持，但对于从累积风险基因的角度出发仍缺乏充分的证据，换言之，无法排除其它有可能发挥累积效应的 rs 位点。

回应：感谢审稿专家的意见。

确如审稿专家所说，多巴胺系统基因众多，采用全部多巴胺系统基因变体以考察多基因联合效应的研究难度极大，并且我们未对多巴胺系统的所有位点进行测量。但是，**本研究中选择 COMT、DRD2 和 DAT1 三种基因位点进行多基因累加是合理且证据充分的。具体原因如下：**（1）神经系统内多巴胺活性受多巴胺能水平、受体效应和利用效率的影响，因此，参与多巴胺降解、传导和转运的基因存在联合效应，共同影响神经系统内突触间隙的多巴胺水平；（2）本研究所选的 COMT（Lotta et al., 1995; Meyer et al., 2016）、DRD2（Genis-Mendoza et al., 2018; Xing et al., 2007; Zhang & Malhotra, 2011）和 DAT1（Pinsonneault et al., 2011）基因主要表达于前额叶以及中脑皮层和中脑边缘系统区域，分别影响多巴胺的降解、传导和转运，涵盖了多巴胺水平调节的三个环节，共同调节多巴胺活性；已有研究揭示它们的功能相对确定、稳定，适宜考察多基因联合效应（如，Davies et al., 2019; Nikolova et al., 2011; Thibodeau et al., 2015; Vrantsidis et al., 2021; 曹衍淼, 张文新, 2019）。

不可否认的是，多巴胺系统以及其他系统的其他基因位点会与本研究所选取的基因位点共同发挥作用，影响个体行为。未来研究仍需考察其他候选基因位点或者借助全基因组关联研究，进一步探索攻击行为的多基因遗传机制。我们在讨论部分对此进行了阐释（见讨论 60 页 22-26 行）：

“本研究也存在一些局限。**第一，与以往研究（如，Davies et al., 2019; Thibodeau et al., 2015; Vrantsidis et al., 2021; 曹衍淼, 张文新, 2019）类似，本研究中多基因累加得分方法在探索“缺失遗传率”方面的效应相对有限。与攻击行为密切相关的候选基因众多，未来研究尚需考察其他候选基因多态性的联合或交互效应，或者借助全基因组关联研究，进一步探索攻击行为的多基因遗传机制。**”

参考文献：

- Davies, P. T., Pearson, J. K., Cicchetti, D., Martin, M. J., & Cummings, E. M. (2019). Emotional insecurity as a mediator of the moderating role of dopamine genes in the association between interparental conflict and youth externalizing problems. *Development and Psychopathology, 31*, 1111–1126.
- Genis-Mendoza, A. D., López-Narvaez, M. L., Tovilla-Zárate, C. A., Sarmiento, E., Chavez, A., Martínez-Magaña, J. J., ... Nicolini, H. (2018). Association between polymorphisms of the DRD2 and ANKK1 genes and suicide attempt: A preliminary case-control study in a Mexican population. *Neuropsychobiology, 76*, 193–198.
- Lotta, T., Vidgren, J., Tilgmann, C., Ulmanen, I., Melen, K., Julkunen, I., & Taskinen, J. (1995). Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol-O-methyltransferase: A revised mechanism and description of the

- thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry*, 34, 4202–4210.
- Meyer, B. M., Huemer, J., Rabl, U., Boubela, R. N., Kalcher, K., Berger, A., ... Pezawas, L. (2016). Oppositional COMT Val158Met effects on resting state functional connectivity in adolescents and adults. *Brain Structure and Function*, 221, 103–114.
- Nikolova, Y. S., Ferrell, R. E., Manuck, S. B., & Hariri, A. R. (2011). Multilocus genetic profile for dopamine signaling predicts ventral striatum reactivity. *Neuropsychopharmacology*, 36, 1940–1947.
- Pinsonneault, J. K., Han, D. D., Burdick, K. E., Kataki, M., Bertolino, A., Malhotra, A. K., ... Sadee, W. (2011). Dopamine transporter gene variant affecting expression in human brain is associated with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, 36, 1644–1655.
- Thibodeau, E. L., Cicchetti, D., & Rogosch, F. A. (2015). Child maltreatment, impulsivity, and antisocial behavior in African-American children: Moderation effects from a cumulative dopaminergic gene index. *Development and Psychopathology*, 27, 1621–1636.
- Vrantsidis, D. M., Clark, C. A., Volk, A., Wakschlag, L. S., Espy, K. A., & Wiebe, S. A. (2021). Exploring the interplay of dopaminergic genotype and parental behavior in relation to executive function in early childhood. *Development and Psychopathology*, 1–12.
- Xing, Q., Qian, X., Li, H., Wong, S., Wu, S., Feng, G., ... He, L. (2007). The relationship between the therapeutic response to risperidone and the dopamine D2 receptor polymorphism in Chinese schizophrenia patients. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 10, 631–637.
- Zhang, J. P., & Malhotra, A. K. (2011). Pharmacogenetics and antipsychotics: Therapeutic efficacy and side effects prediction. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 7, 9–37.
- 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, 1102–1115.

第三轮

编委意见:

我在认真阅读三位专家的评审意见和作者的修改稿后认为改论文尚未达到发表要求, 主要存在一些问题: (1) 作者的一些回复主要应对审稿人(有些意见没有直接回答, 说了一大堆没说到关键问题), 并没有将有关建议反映的共性问题归纳后写入正文, 没从读者角度出发; (2) 对本文的重要发现归纳不高, 学术用语多处不规范; (3) 论文写作不精练、逻辑还存在一定问题, 一些不重要的结果建议写入附件, 在线发表即可。总之建议作者根据审稿人第二轮的建议和编委的修改批注(见附件文件)对本论文进行再次认真修改。

意见 1: 作者的一些回复主要应对审稿人(有些意见没有直接回答, 说了一大堆没说到关键问题), 并没有将有关建议反映的共性问题归纳后写入正文, 没从读者角度出发;

回应: 我们梳理了前两轮审稿中专家提出的意见, 并参照编委专家在文中的修改和批注, 将审稿专家有关建议、反映的共性问题归纳并补充写入了正文, 主要涉及:

1、简单斜率分析中如何确定母亲消极教养分组:

在“2.3 数据处理与分析”部分增加相关内容及依据(61页 28-32行): “若任一交互项显著, 则进行简单斜率检验(Cohen et al., 2003)。简单斜率检验的做法是, 按照 ± 1 SD 将母亲

消极教养区分为低组和高组，分析高、低母亲消极教养条件下多巴胺累加分、二次项与攻击行为的关联，同时根据既有研究建议(Kochanska et al., 2011; Roisman et al., 2012; Zhang et al., 2015)按照 ± 2 SD 将母亲消极教养区分为低组和高组，以探索和阐明表现于 ± 1 SD 之外的显著交互作用。”

2、多基因累加的位点仅 COMT、DRD2 和 DAT1，从累加风险基因的角度缺乏充分证据，无法排除其他有可能发挥累加效应的 rs 位点：

在“4.2 本研究的创新、不足与展望”部分第 3 段关于本研究的局限部分列为第 1 点局限（66 页 16-21 行）：“第一，本研究基于攻击行为的神经生理机制和相关理论，选取了参与多巴胺代谢、转运和传导的三个功能性位点，涵盖多种影响多巴胺活性的生理过程，避免了数据驱动和过度拟合的风险。但是，多巴胺系统基因数量众多，本研究未能将所有多巴胺系统基因或攻击行为候选基因涵盖在内，因此解释率仍受到了限制。未来研究仍需采用多基因研究范式，考察多巴胺系统其他候选基因或多巴胺系统与其他系统基因间的联合效应，以更全面地揭示攻击行为的多基因遗传基础。”

意见 2：对本文的重要发现归纳不高，学术用语多处不规范。

回应：感谢专家意见。该问题主要涉及：

1、学术用语：主要存在于问题提出部分关于三种基因位点的介绍。

已修改：“COMT 基因编码儿茶酚胺氧位甲基转移酶，负责降解多巴胺等单胺类神经递质。COMT rs4680 的多态位点导致翻译产物中第 158 位的氨基酸发生缬氨酸 (valine, Val) 到蛋氨酸 (methionine, Met) 的替换使 COMT 酶活性降低 40% (Chen et al., 2004; Lotta et al., 1995; Meyer et al., 2016)。DRD2 基因负责编码 D2 型多巴胺受体。该基因启动子区的 rs1799978 (A-241G) 多态性在-241 位置处发生腺嘌呤 (A) 到鸟嘌呤 (G) 的基因转换，与更多的多巴胺 D2 受体密度和转录水平有关，进而影响多巴胺的活性 (Genis-Mendoza et al., 2018; Xing et al., 2007; Zhang & Malhotra, 2011)。DAT1 基因负责编码多巴胺转运体。该基因 3' 端非翻译区 rs27072 位点 T 等位基因比 C 等位基因型具有更高转率水平，从而在突触中更有效地重新摄取多巴胺，减少突触间隙的多巴胺水平 (Pinsonneault et al., 2011)。”（见 57 页 24-33 行。

2、系列敏感性分析：不属于本研究主要发现，建议缩写。

已修改：“对任一单基因、母亲消极教养对 T1、T2 攻击行为影响的回归分析结果显示，任一单基因二次项 ($\Delta R^2s \leq 0.004$; $|b|s \leq 0.03$, $ps \geq 0.16$)、其与母亲消极教养的交互作用均不显著 ($\Delta R^2s \leq 0.002$; $|b|s \leq 0.04$, $ps \geq 0.13$ ，见附录表 S1 和表 S2)，表明多基因累加分在提高遗传解释率和显著性方面比单基因研究更具优势。k fold 交叉验证的结果显示，模型预测的

攻击分数与实际攻击分数显著相关 ($r_s \geq 0.21, p_s \leq 1.46 \times 10^{-11}$), 且重复 10 次后 r 值仍然稳定显著 ($r_s = 0.20 \sim 0.24, p_s = 3.91 \times 10^{-14} \sim 2.87 \times 10^{-10}$, 见附录“2 k fold 交叉验证”)。将总样本随机分成 2 个子样本进行的内部验证结果显示, 在 2 个子样本上, 多基因累加分二次项与母亲消极教养的交互作用显著或呈现显著的趋势 (见附录表 S3 和表 S4)。综上, 本研究的主要研究结果获得了验证。”

见 64 页 4-11 行。

3、讨论: 要写得简练, 避免与前面重复; “4.1 多巴胺系统基因与攻击的关系”整合到“母亲消极教养调节多巴胺系统基因与攻击的关联”。

讨论全部修改。因篇幅过长, 恕不在此逐一列出。见 64-65 页。

意见 3: 论文写作不精练、逻辑还存在一定问题, 一些不重要的结果建议写入附件, 在线发表即可。

回应: 该问题主要涉及:

1、系列敏感性分析的结果: 正文中概括描述, 具体结果以附录形式呈现。

已修改: “对任一单基因、母亲消极教养对 T1、T2 攻击行为影响的回归分析结果显示, 任一单基因二次项 ($\Delta R^2_s \leq 0.004; |b|_s \leq 0.03, p_s \geq 0.16$)、其与母亲消极教养的交互作用均不显著 ($\Delta R^2_s \leq 0.002; |b|_s \leq 0.04, p_s \geq 0.13$, 见附录表 S1 和表 S2), 表明多基因累加分在提高遗传解释率和显著性方面比单基因研究更具优势。k fold 交叉验证的结果显示, 模型预测的攻击分数与实际攻击分数显著相关 ($r_s \geq 0.21, p_s \leq 1.46 \times 10^{-11}$), 且重复 10 次后 r 值仍然稳定显著 ($r_s = 0.20 \sim 0.24, p_s = 3.91 \times 10^{-14} \sim 2.87 \times 10^{-10}$, 见附录“2 k fold 交叉验证”)。将总样本随机分成 2 个子样本进行的内部验证结果显示, 在 2 个子样本上, 多基因累加分二次项与母亲消极教养的交互作用显著或呈现显著的趋势 (见附录表 S3 和表 S4)。综上, 本研究的主要研究结果获得了验证。”

见 64 页 4-11 行。

2、不精炼、逻辑等问题: 主要涉及两处:

(1) 问题提出中“1.3 母亲消极教养的调节作用”第一段:

已修改: “多巴胺系统基因对攻击行为的影响作用受环境因素调节, 即存在 $G \times E$ 交互作用 (Beauchaine et al., 2007; Davies et al., 2019; Shanahan & Hofer, 2005)。生物发展模型 (biosocial developmental model, BDM) 指出, 重复暴露于不利教养环境会增加携带多巴胺功能缺陷基因个体发展出问题行为的风险 (Beauchaine et al., 2007)。近期, Tomlinson 等

(2021) 的双生子研究为此提供了证据支持, 他们发现, 温情(积极教养)减弱遗传因素对冷酷无情特质的影响, 但是遗传素质对冷酷无情的影响在严厉管教(消极教养)中更强。”

见 58 页 6-11 行。

(2) 讨论: 避免与问题提出重复; 不要过多阐述基因二次项主效应, 要和基因×环境交互的讨论整合。

已修改。因篇幅过长, 恕不在此逐一列出。见 64-66 页。

意见 4: 建议作者根据审稿人第二轮的建议和编委的修改批注(见附件文件)对本论文进行再次认真修改。

回应: 根据审稿人第二轮的建议和编委修改批注对文章进行了仔细修改。具体说明如下:

1、请根据中文重新修改英文摘要!

已修改。详见文章中英文摘要(56 页 4-11 行, 72-73 页), 恕不在此列出。

2、问题提出“1.2 多巴胺系统多基因的联合效应”第 2 段: 作者的生物学术语比较外行。

已根据编委专家建议修改: “COMT 基因编码儿茶酚胺氧位甲基转移酶, 负责降解多巴胺等单胺类神经递质。COMT rs4680 的多态位点导致翻译产物中第 158 位的氨基酸发生缬氨酸(valine, Val)到蛋氨酸(methionine, Met)的替换使 COMT 酶活性降低 40% (Chen et al., 2004; Lotta et al., 1995; Meyer et al., 2016)。DRD2 基因负责编码 D2 型多巴胺受体。该基因启动子区的 rs1799978 (A-241G) 多态性在-241 位置处发生腺嘌呤(A)到鸟嘌呤(G)的基因转换, 与更多的多巴胺 D2 受体密度和转录水平有关, 进而影响多巴胺的活性 (Genis-Mendoza et al., 2018; Xing et al., 2007; Zhang & Malhotra, 2011)。DAT1 基因负责编码多巴胺转运体。该基因 3' 端非翻译区 rs27072 位点 T 等位基因比 C 等位基因型具有更高转率水平, 从而在突触中更有效地重新摄取多巴胺, 减少突触间隙的多巴胺水平 (Pinsonneault et al., 2011)。”

见 57 页 24-33 行。

3、“1.3 母亲消极教养的调节作用”第 1 段: 这段写跑题了, 本文并没考察是那种机制。应从母亲消极教养对攻击的影响和母亲消极教养与基因交互作用两个方面展开, 与摘要的写作逻辑相呼应。

已修改: “多巴胺系统基因对攻击行为的影响作用受环境因素调节, 即存在 G×E 交互作用 (Beauchaine et al., 2007; Davies et al., 2019; Shanahan & Hofer, 2005)。生物发展模型 (biosocial developmental model, BDM) 指出, 重复暴露于不利教养环境会增加携带多巴胺功能缺陷基因个体发展出问题行为的风险 (Beauchaine et al., 2007)。近期, Tomlinson 等

(2021) 的双生子研究为此提供了证据支持, 他们发现, 温情 (积极教养) 减弱遗传因素对冷酷无情特质的影响, 但是遗传素质对冷酷无情的影响在严厉管教 (消极教养) 中更强。”

见 58 页 6-11 行。

4、“2.1 被试”部分：“初一 (T1) 测量母亲消极教养行为和青少年攻击行为, 初二 (T2) 收集青少年基因数据并再次测量青少年攻击行为”没有讲明间隔一年的科学性和合理性。

已增加：“本研究中, 初一学年末 (T1) 测量母亲消极教养行为, 初二学年末 (T2) 收集基因数据, T1、T2 两次收集青少年攻击行为数据。T1、T2 为期 1 年的时间间隔遵循纵向研究设计常规模式, 该时间间隔能反映出有意义的发展变化或差异性, 不会因间隔过短使重复测评无意义或因间隔过长而漏评有意义的发展变化、差异性 or 预测效应 (Collins, 2006), 而且, 在同一年 (学年) 类似时间重复测量, 可避免季节、开学时长、学年中不同周期性事件等因素对结果变量的影响 (Dormann & Griffin, 2015)。”

见 59 页 12-18 行。

5、“2.1 被试”部分：“本研究仅在汉族被试中进行分析。汉族 ($N = 1044$) 与少数民族 ($N = 34$) 被试在基本研究变量上 (性别、基因型分布、年龄、SES、T1、T2 攻击行为、母亲消极教养) 均无显著差异”该结果表明并没有层化! 因此没有必有排除。

虽然汉族与其他民族被试在基本研究变量上 (性别、基因型分布、年龄、SES、T1、T2 攻击行为、母亲消极教养) 无显著差异 (χ^2 s ≤ 4.45 , $ps \geq 0.49$; $|t|$ s ≤ 1.58 , $ps \geq 0.12$), 但考虑到基因功能和连锁不平衡 (linkage disequilibrium, LD) 对适应结果的影响存在种族差异 (Avinun et al., 2020), 为避免由于民族差异造成偏差并达到最大统计检验力 (Cardon & Palmer, 2003), 参照已有研究 (如, Avinun et al., 2020; Cao & Rijlaarsdam, 2022; Stocker et al., 2017), 本研究仅对汉族被试进行分析。

相关修改见 59 页 24-29 行。

参考文献:

- Avinun, R., Nevo, A., Radtke, S. R., Brigidi, B. D., & Hariri, A. R. (2020). Divergence of an association between depressive symptoms and a dopamine polygenic score in Caucasians and Asians. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 270, 229–235.
- Cardon, L. R., & Palmer, L. J. (2003). Population stratification and spurious allelic association. *Lancet*, 361, 598–604.
- Cao, C., & Rijlaarsdam, J. (2022). Childhood parenting and adolescent internalizing and externalizing symptoms: Moderation by multilocus hypothalamic-pituitary-adrenal axis-related genetic variation. *Development and Psychopathology*, 1–13.
- 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, 1289–1304.

6、“2.2 研究程序与研究工具”部分：“本研究数据收集前，将问卷施测、唾液采集及 DNA 分型流程等相关信息告知青少年所在学校、青少年监护人及青少年本人，得到三方的知情同意。”第三方是指？

“三方”指青少年所在学校、青少年监护人以及青少年本人，不存在第三方的表述。上一稿中的表述可能使编委专家产生了误解，因此，在这一稿中，我们对这一表述进行了修改（60 页 5-6 行）：“数据收集前，将问卷施测、唾液采集流程等告知青少年所在学校、监护人及青少年本人，取得知情同意。”

7、“2.2 研究程序与研究工具”部分：“以班级为单位采集青少年的唾液样本，保证每人采集 2 ml 以上。”Response letter 里尽管说了第二次采集唾液样本，但这里没说明。另外应加关于采集流程和方法的参考文献！

关于唾液样本收集时间、程序以及提取分型方法等，我们原稿的阐述欠清晰、逻辑。本次已修改：

“本研究被试来自一项大型追踪项目，是利用该追踪项目被试开展的遗传研究。本研究中，初一学年末（T1）测量母亲消极教养行为，初二学年末（T2）收集基因数据，T1、T2 两次收集青少年攻击行为数据。”（59 页 12-14 行）

“青少年唾液样本以班级为单位组织采集。唾液样本采集严格按照规范进行，采样时被试无发烧，采集前 30 分钟无进食、吸烟、饮酒、饮水或嚼口香糖，采集完成后检查以确保样本质量，置于-20℃低温保存，一周内冷链运输至生物公司提取分型。攻击行为问卷施测、唾液样本采集时，每班由 2 名经过严格培训的发展心理学教师和研究生任主试。”（60 页 7-11 行）

“青少年唾液样本每人不少于 2 ml。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，按照标准化技术规范、流程对唾液样本进行 DNA 提取与分型 (Cao & Rijlaarsdam, 2022; Zhang et al., 2016)。”（60 页 14-16 行）

8、“2.2 研究程序与研究工具”部分：“施测时每个班级由 2 名经过严格培训的发展心理学教师和研究生任主试。测查结束后问卷和唾液样本当场收回。”样本如何保存？

本研究中，唾液样本在-20℃低温保存，全程冷链，一周之内送去生物公司进行分型。

已在正文增加相关描述“采集完成后检查以确保样本质量，置于-20℃低温保存，一周内冷链运输至生物公司提取分型。”（60 页 9-10 行）

9、“COMT Val158Met、DRD2 rs1799978 和 DAT1 rs27072 三个基因多态性的基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡 ($\chi^2 \leq 2.06, ps \geq 0.15$)。”请列出各位点三种基因型的频率。

已增加：“COMT Val158Met ($\chi^2 = 2.06, p = 0.15$; Val/Val 56.8%, Val/Met 36.0%, Met/Met 7.2%)、DRD2 rs1799978 ($\chi^2 = 0.004, p = 0.95$; AA 66.5%, AG 30.1%, GG 3.4%) 和 DAT1 rs27072 ($\chi^2 = 1.63, p = 0.20$; TT 5.9%, CT 33.9%, CC 60.2%) 三个基因多态性的基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡。”(60 页 17-19 行)

10、“2.4 数据处理与分析部分审稿人一的意见三“作者按正负一个标准差将母亲消极教养区分为低和高，有没有将极端值进行排除？作者强调“在母亲消极教养行为大于 1.9 个标准差时，多基因累加得分与攻击行为的关系达到显著水平”，似乎 1.9 个标准差是一个很敏感的临界值，其实不然，这仅仅只是该研究统计上的数据点，并不具有研究的普遍性。”没有在这部分体现。

已修改：“若任一交互项显著，则进行简单斜率检验 (Cohen et al., 2003)。简单斜率检验的做法是，按照 ± 1 SD 将母亲消极教养区分为低组和高组，分析高、低母亲消极教养条件下多巴胺累加分、二次项与攻击行为的关联，同时根据既有研究建议 (Kochanska et al., 2011; Roisman et al., 2012; Zhang et al., 2015) 按照 ± 2 SD 将母亲消极教养区分为低组和高组，以探索和阐明表现于 ± 1 SD 之外的显著交互作用。”(61 页 28-32 行)

11、“为检验变量关系的函数形式，我们在一次项基础上纳入相应的二次项及其与环境的交互项 (Cohen et al., 2003)”二次项能说明常见的非线性关系吗？只有一种非线性关系吗？这里要重点说明，尤其是二次项与 U 型模型的关系！

含二次项的回归模型公式为 $Y = \beta_0 + \beta_1 X + \beta_2 X^2$ ，二次项能够说明常见的非线性关系，包括 U 型、倒 U 型关系，以及其他非线性关系（预测变量对结果变量的预测随预测变量增大增强或减弱的关系模式）(Cohen et al., 2003; Haans et al., 2016)。

在包含二次项的回归模型 $Y = \beta_0 + \beta_1 X + \beta_2 X^2$, β_2 显著且为正，则符合 U 型模型 (Haans et al., 2016)。

已在正文补充相关说明：“使用包含二次项（本研究中，为多基因累加得分二次项）的回归分析能够揭示常见非线性关系，含 U 型、倒 U 型，以及预测变量对结果变量的预测随预测变量增大而增强或减弱的其他非线性关系模式，二次项显著且为正则为 U 型关系，二次项显著且为负则为倒 U 型关系 (Cohen et al., 2003; Haans, Pieters & He, 2016)。”(61 页 25-28 行)

参考文献：

Cohen, J., Cohen, P., West, S. G., & Aiken, L. S. (2003). *Applied multiple regression/correlation analysis for the behavioral sciences (3rd ed.)*. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Inc.

Haans, R. F., Pieters, C., & He, Z. L. (2016). Thinking about U: Theorizing and testing U-and inverted U-shaped

12、“独立样本 t 检验表明，两个时间点的攻击行为、消极教养行为性别差异显著（T1 攻击： $t(782) = -7.13$ ，T2 攻击： $t(772) = -6.68$ ，消极教养： $t(958) = -3.65$ ， $ps < 0.001$ ），男生的攻击行为和母亲消极教养行为显著高于女生。”独立样本 t 检验的自由度不对，作者视乎用成了配对样本 t 检验！

此处两个时间点攻击行为、消极教养的性别差异采用独立样本 t 检验，但由于方差不齐性，因此采用校正后的自由度（Tabachnick & Fidell, 2019）。

文中共两处涉及这一问题，分别为“2.1 被试”部分第 2 段、“3.1 描述统计结果”。为避免阅读歧义，在所涉及处添加了脚注说明：

“由于独立样本 t 检验中，年龄、SES、攻击行为及消极教养等方差不齐性，为校正统计偏差，采用校正后的自由度计算 t 值（Tabachnick & Fidell, 2019）。此处报告自由度是校正后的自由度。”（59 页脚注 1）

“在独立样本 t 检验中，由于攻击行为、消极教养的方差不齐性，为校正统计偏差，采用校正后的自由度计算 t 值（Tabachnick & Fidell, 2019）。此处报告自由度是校正后的自由度。”（62 页脚注 3）

参考文献：

Tabachnick, B. G., & Fidell, L. S. (2019). *Using Multivariate Statistics* (7th ed.). New York.

13、为验证结果的可靠性进行系列敏感性分析，不属于本研究的重要结果发现，建议缩写为一段，现表 5 和表 6 放入附件，提高文章的可读性！！

已修改。正文修改内容具体如下：

“对任一单基因、母亲消极教养对 T1、T2 攻击行为影响的回归分析结果显示，任一单基因二次项（ $\Delta R^2s \leq 0.004$ ； $|b|s \leq 0.03$ ， $ps \geq 0.16$ ）、其与母亲消极教养的交互作用均不显著（ $\Delta R^2s \leq 0.002$ ； $|b|s \leq 0.04$ ， $ps \geq 0.13$ ，见附录表 S1 和表 S2），表明多基因累加分在提高遗传解释率和显著性方面比单基因研究更具优势。k fold 交叉验证的结果显示，模型预测的攻击分数与实际攻击分数显著相关（ $rs \geq 0.21$ ， $ps \leq 1.46 \times 10^{-11}$ ），且重复 10 次后 r 值仍然稳定显著（ $rs = 0.20 \sim 0.24$ ， $ps = 3.91 \times 10^{-14} \sim 2.87 \times 10^{-10}$ ，见附录“2 k fold 交叉验证”）。将总样本随机分成 2 个子样本进行的内部验证结果显示，在 2 个子样本上，多基因累加分二次项与母亲消极教养的交互作用显著或呈现显著的趋势（见附录表 S3 和表 S4）。综上，本研究的主要研究结果获得了验证。”（64 页 4-11 行）

14、内部验证部分“表 5 多基因累加得分与母亲消极教养对 T1 攻击行为的影响”如何揭示子样本 1 与子样本 2 的不一致性？该结果不可靠吗？

原稿表 5 中结果为多基因累加得分二次项与消极教养的交互项对 T1 攻击行为的预测在

子样本 1 ($p = 0.03$) 中显著, 在子样本 2 ($p = 0.059$) 中呈现显著的趋势。两个子样本的结果尽管在显著性上存在差异, 但是进一步的分析均显示在较高的母亲消极教养条件下, 高或低多基因累加得分的青少年均会表现出较高的攻击行为, 呈 U 型关系; 在较低的母亲消极教养条件下, 多基因累加得分二次项与青少年的攻击行为关系不显著。因此, 两个子样本的结果总体一致, 结果是可靠的。

子样本 1 与子样本 2 中多基因累加得分二次项与消极教养的交互项的显著性存在差异, 可能是由于在进行内部验证分析时, 将总样本随机分成两个子样本 ($n_{\text{子样本}1} = 500, n_{\text{子样本}2} = 544$), 样本量减半。遗传研究中当估计遗传效应量在 1% 左右时, 为获得 80% 以上的统计检验力, 样本量要保证在 600 人以上 (Duncan & Keller, 2011)。在本研究中随机分组后, 子样本样本量小于 600, 由此可能会降低统计检验力, 使得两子样本的结果产生一定差异。我们在讨论部分对此局限性进行了补充:

“第二, 虽然本研究进行了多种内部重复验证, 为研究结果的可靠性提供了证据。但随机分组后样本量减少可能会降低统计检验力; 本研究未有使用相同测量工具及相似特征被试的外部样本, 无法进行外部验证。未来尚需在其他样本, 尤其是更大样本中进行外部验证。” (66 页 21-24 行)

参考文献:

Duncan, L. E., & Keller, M. C. (2011). A critical review of the first 10 years of candidate gene-by-environment interaction research in psychiatry. *American Journal of Psychiatry*, 168, 1041–1049.

15、讨论: (1) 写得简练一些, 避免与前面重复! (2) “4.1 多巴胺系统基因与攻击的关系”: 实际上本研究的主要发现是在高消极母亲教养与多巴胺系统积分的交互作用, 因此单独讨论多巴胺系统基因与攻击的关系没有意义。建议讲这部分整合到“母亲消极教养调节多巴胺系统基因与攻击的关联”。讨论应围绕本文的重要发现, 不要推演太多!

已精简、修改。因篇幅过长, 恕不在此逐一列出。见 64-66 页。

16、“4.3 本研究的创新、不足与展望” 审稿专家 3 的建议三没有在这部分体现!

已修改: “第一, 本研究基于攻击行为的神经生理机制和相关理论, 选取了参与多巴胺代谢、转运和传导的三个功能性位点, 涵盖多种影响多巴胺活性的生理过程, 避免了数据驱动和过度拟合的风险。但是, 多巴胺系统基因数量众多, 本研究未能将所有多巴胺系统基因或攻击行为候选基因涵盖在内, 因此解释率仍受到了限制。未来研究仍需采用多基因研究范式, 考察多巴胺系统其他候选基因或多巴胺系统与其他系统基因间的联合效应, 以更全面地揭示攻击行为的多基因遗传基础。” (66 页 16-21 行)

第四轮

编委意见:

经过作者对本论文的认真修改,已较好的回复了审稿人的建议,文章写作方面也有很大提升,达到我刊发表要求,我推荐本文在学报发表。

主编意见:

本论文借助追踪研究,对多巴胺系统的多基因功能积分与青少年攻击行为之间的关系,以及母亲消极教养在该过程中的调节作用进行了考察。本论文研究设计合理,数据分析科学规范,得到的结果具有较为重要的理论和应用价值。