

## 《心理学报》审稿意见与作者回应

题目：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

作者：曹丛 王美萍 曹衍淼 纪林芹 张文新

### 第一轮

**审稿人 1 意见：**该研究具有一定的理论和实践创新性，从遗传-环境复杂作用机制对青少年抑郁的形成进行分析探讨，对相关的干预措施具有一定的启发意义。但文章在研究思路以及研究方法等方面还存在一些问题需要注意，具体如下：

**意见 1：**关于 COMT 基因与 MAOA 基因生物学功能的补偿或上位性效应，作者在前言中没有给出清晰明确的概念解释，在结果讨论部分关于这两个基因位点具有“协同增强”还是“补偿上位”效应也没有得出较为清晰的结论。另外，如果如作者所言 COMT 基因与 MAOA 基因编码的酶类具有类似的神经递质降解功能，那为什么不直接根据其相应的生物学功能，采用 polygenic risk score 对两个基因位点的效应进行分析？

**回应：**非常感谢审稿专家的宝贵意见。

(1)关于 COMT 基因与 MAOA 基因生物学功能的补偿或上位性效应，作者在前言中没有给出清晰明确的概念解释，在结果讨论部分关于这两个基因位点具有“协同增强”还是“补偿上位”效应也没有得出较为清晰的结论。

依据审稿专家的建议，首先我们在前沿部分添加了关于上位性效应的概念解释(具体见 P3 第 2 段倒数第 5 行)。

其次，本研究发现仅同时携带 MAOA G 等位基因与 COMT Met 等位基因的青少年对同伴侵害更为敏感，依据该结果我们仅能作出“MAOA 基因 T941G 多态性、COMT 基因 Val158Met 多态性与同伴侵害交互作用于青少年早期抑郁，抑郁的产生与个体差异存在多基因与环境间的复杂交互机制”的研究结论(具体见 P13 第 2 段倒数第 3 行以及 P1 摘要倒数第 2 行)。

尽管目前尚未有资料能够清晰、直接地阐释其具体作用机制，但我们推测这一 G×G×E(多基因与环境的交互作用)结果可能由于两方面的原因：(i) COMT Val/Val 基因型对 MAOA G 等位基因环境敏感性的上位性效应；(ii) COMT Met 等位基因与 MAOA G 等位基因对环境敏感性协同增强效应。“协同增强”还是“上位性”效应是我们对既有研究发现“潜在作用机制”的推测，并非研究结论。依据既有结果，我们无法排除任何一种潜在作用机制解释的可能性。而且，纵览既有文献，“协同增强”还是“上位性”作用路径均有相关文献的支持(如, Drabant et al., 2006; Eisenhofer & Finberg, 1994; Gohier et al., 2014)，两种解释之间亦不存在直接冲突。因此，经过谨慎思考后，我们仍希望给读者提供更为严谨的不失偏颇的并且基于文献基础上的推测与假设。鉴于此，在结果讨论部分，我们依然保留了上述两方面的潜在作用机制的假设。为使读者便于理解、避免混淆，我们重新组织了此部分的语言论述，并补充了上位性效应这一通路的支持文献及其相关解释(见 P12 第 2 段)。

在未来展望部分，我们也提出“考虑到目前尚未有资料能够直接阐释仅同时携带 MAOA G 基因型与 COMT Met 等位基因的青少年易受环境影响的潜在神经生理机制，在未来的研究中我们也拟采用遗传影像学着重对这一问题进行深入探索。与此同时，我们亦期待着

未来经过认知神经、生物学、医学、心理学各个领域的研究者的共同努力，能够更加清晰地勾勒出从基因到表型的相关路径或潜在机制。(见 P13 第 3 段倒数 5 行)”。

(2)如果如作者所言 COMT 基因与 MAOA 基因编码的酶类具有类似的神经递质降解功能，那为什么不直接根据其相应的生物学功能，采用 polygenic risk score 对两个基因位点的效应进行分析？

依据审稿专家的建议，首先我们补充了相关分析，结果亦证实了“相比其他基因组合，仅同时携带 MAOA G 等位基因与 COMT Met 等位基因的青少年对同伴侵害更为敏感”的研究发现(见 P10 第一段)。

值得一提的，采用多基因得分的方法考察多个基因的效应时，既有文献在生成多基因得分的方法上仍存在一定的分歧。当只考虑  $G \times G$ (基因与基因交互作用)时，既有文献通常依据两基因神经递质的降解、传递等功能生成多基因风险得分(polygenic risk score, PRS)(Pearson-Fuhrhop et al., 2014)，即本研究中应按照 COMT 与 MAOA 基因对多巴胺降解的活性生成多基因得分(COMT 低活性 Met=0, 高活性 Val/Val=1; MAOA 低活性 T=0, 高活性 G=1)。然而，当着重探索  $G \times G \times E$ (多个基因与环境间交互作用)时，既有文献通常采用 PRS 的变式—累加基因可塑性得分(cumulative-genetic plasticity score, CGP)的方法生成多基因得分，进而考察多个基因对环境的敏感性(Belsky & Beaver, 2011)。此时，首先依据单个基因的潜在可塑性等位基因进行编码(COMT 潜在可塑 Met=1, 非潜在可塑 Val/Val=0; MAOA 潜在可塑 G=1, 非潜在可塑 T=0, 曹丛等, 2016; Jabbi et al., 2007; Mandelli & Serretti, 2013)，其次将多个基因的得分累加合并生成最终的 CGP 得分(即, CGP 得分取值为 0、1、2 分，对应的基因型组合为：0= T & Val/Val; 1= T & Met 或 G & Val/Val; 2= G & Met)。考虑到本研究中我们着重关注  $G \times G \times E$  交互作用，而非  $G \times G$  交互作用，在补充分析中，我们实际采用的是 CGP 的方法生成两个基因的累加分数。

需要说明的是，首先，多基因得分方法的逻辑起点为，假设或认为(i)多基因对表型的直接效应表现为，携带风险等位基因个数越多，越有可能罹患抑郁或表现出其他障碍及问题行为(PRS 方法)，或(ii)多基因与外界环境的交互效应表现为，携带可塑性等位基因的个数越多，越容易受到外界环境的影响(CGP 方法)。即，多个风险等位基因的直接效应或多个可塑性等位基因对外界环境的敏感性存在线性累加效应(Pearson-Fuhrhop et al., 2014; Belsky & Beaver, 2011)。这意味着若多个基因间的相互作用并不呈现为累加效应时，这一方法有可能无法发现真实的  $G \times G \times E$  交互作用模式，错误地判定为阴性结果，增大二类错误。其次，多基因得分的方法，无论是 PRS 还是 CGP 在生成多基因得分的过程中，均意味着会丢失某些基因型的信息。如上述分析中指出的，当 CGP 得分为 1 时，实际上代表的是 T & Met 或 G & Val/Val 的两类基因型组合。因而，在此分析中，我们无法得知具体某一类基因型组合是否对同伴侵害敏感。

不可否认的是，(i)当多个基因间存在线性累加效应，或检验多个基因间是否存在线性累加效应时，可采用多基因得分的方法。(ii)当分析多个基因，如五个乃至十个基因间的相互作用时，采用传统的  $G_1 \times G_2 \cdots G_{10}$  的交互项分析往往由于每个基因型组合单元格人数的限制变得不再现实。多基因得分的方法为考察此述的多个基因间的相互作用提供了可能性。我们能够发现，目前基于全基因组关联研究基础上考察多个基因对外界环境敏感性的研究中多采用多基因得分的方法(如, Peyrot et al., 2014)。

综上，我们建议当考察 2 个基因间的交互作用时，更为严谨的方法是采用传统的交互项方法，同时可以选择尝试多基因得分方法作为补充分析，进一步验证既有研究发现或检验是否存在线性累加效应；而当考察许多个基因间的相互作用时，采用多基因得分的方法变得更为可行。本研究中多基因得分的补充分析一方面证实了  $G \times G \times E$  交互项分析的结果，另一方面，发现 COMT 与 MAOA 两基因对同伴侵害的敏感性不存在线性累加效应(具体见 P10 第

一段)。

#### Reference

- Belsky, J. & Beaver, K. M. (2011). Cumulative-genetic plasticity, parenting and adolescent self-regulation. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 52, 619–626.
- Cao, C., Wang, M. P., Ji, L. Q., Wei, X., Cao, Y. M., & Zhang, W. X. (2016). The MAOA rs6323 polymorphism interacts with maternal supportive parenting in predicting adolescent depression: Testing the diathesis-stress and differential susceptibility hypotheses. *Acta Psychologica Sinica*, 48, 22–35.
- [曹丛, 王美萍, 纪林芹, 魏星, 曹衍淼, 张文新. (2016). MAOA 基因 rs6323 多态性与母亲支持性教养对青少年抑郁的交互作用: 素质-压力假说与不同易感性假说的检验. *心理学报*, 48, 22–35.]
- Drabant, E. M., Hariri, A. R., Meyer-Lindenberg, A., Munoz, K. E., Mattay, V. S., Kolachana, B. S., ... Weinberger, D. R. (2006). Catechol O-methyltransferase val158met genotype and neural mechanisms related to affective arousal and regulation. *Archives of General Psychiatry*, 63, 1396–1406.
- Eisenhofer, G., & Finberg, J. P. (1994). Different metabolism of norepinephrine and epinephrine by catechol-O-methyltransferase and monoamine oxidase in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 268, 1242–1251.
- Forbes, E. E., & Dahl, R. E. (2012). Research Review: Altered reward function in adolescent depression: what, when and how?. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 53, 3–15.
- Gohier, B., Senior, C., Radua, J., El-Hage, W., Reichenberg, A., Proitsi, P., ... Surguladze, S. A. (2014). Genetic modulation of the response bias towards facial displays of anger and happiness. *European Psychiatry*, 29, 197–202.
- Gong, P. Y., Xi, S. M., Shen, G. M., Li, S., Zhang, P. Z., Cao, G. C., ... Ma, H. (2013). The effects of DBH, MAOA, and MAOB on attentional biases for facial expressions. *Journal of Molecular Neuroscience*, 49, 606–613.
- Jabbi, M., Kema, I. P., van der Pompe, G., te Meerman, G. J., Ormel, J., & den Boer, J. A. (2007). Catechol-o-methyltransferase polymorphism and susceptibility to major depressive disorder modulates psychological stress response. *Psychiatric Genetics*, 17, 183–193.
- Lachman, H. M., Papolos, D. F., Saito, T., Yu, Y. M., Szumlanski, C. L., & Weinshilboum, R. M. (1996). Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: Description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics and Genomics*, 6, 243–250.
- Lancaster, T. M., Linden, D. E., & Heerey, E. A. (2012). COMT val158met predicts reward responsiveness in humans. *Genes, Brain and Behavior*, 11, 986–992.
- Larson, C. L., Taubitz, L. E., & Robinson, J. S. (2010). MAOA T941G polymorphism and the time course of emotional recovery following unpleasant pictures. *Psychophysiology*, 47, 857–862.
- Mandelli, L., & Serretti, A. (2013). Gene environment interaction studies in depression and suicidal behavior: an update. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37, 2375–2397.
- Papaleo, F., Crawley, J. N., Song, J., Lipska, B. K., Pickel, J., Weinberger, D. R., & Chen, J. (2008). Genetic dissection of the role of catechol-O-methyltransferase in cognition and stress reactivity in mice. *The Journal of Neuroscience*, 28, 8709–8723.
- Pearson-Fuhrhop, K. M., Dunn, E. C., Mortero, S., Devan, W. J., Falcone, G. J., Lee, P., ... Rosand, J. (2014). Dopamine genetic risk score predicts depressive symptoms in healthy adults and adults with depression. *Plos One*, 9, e93772.
- Peyrot, W. J., Milaneschi, Y., Abdellaoui, A., Sullivan, P. F., Hottenga, J. J., Boomsma, D. I., & Penninx, B. W. (2014). Effect of polygenic risk scores on depression in childhood trauma. *The British Journal of Psychiatry*, 205, 113–119.

**意见 2: 研究方法:** (1) 该研究中基因与环境对青少年抑郁的效果量微小, 除了基因效果量微弱, 环境变量的选择是否合理, 即同伴侵害是否是构成早期青少年抑郁的最主要因素;

回应：十分感谢审稿专家的意见。

首先，在缺乏研究文献的基础上，我们不敢保证同伴侵害是早期青少年抑郁的“最主要”的影响因素。然而，一系列的研究文献显示，同伴侵害是青少年抑郁极其重要的且无法忽略的重要影响因素，尤其是青少年早期阶段(Rudolph, Troop-Gordon, Hessel, & Schmidt, 2011)。在这一阶段，青少年的人际关系开始由父母中心向同伴中心过渡，个体对同伴地位的关注达到高峰(LaFontana & Cillessen, 2010)。同时，由于父母监控的减少、同伴群体规模和多样性的增加，青少年体验到消极同伴经历的风险显著增加，更易遭受到同伴关系的影响(Sugimura & Rudolph, 2012)。一项囊括 23 项研究的元分析亦显示，相比孤单、焦虑及低自尊，抑郁是与同伴侵害关联最为紧密的心理社会适应问题(Hawker & Boulton, 2000)。而且，既有研究亦发现同伴侵害对青少年抑郁的影响受到遗传基因的调节作用，如 5-HTTLPR 基因(Benjet, Thompason & Gotlib, 2010)、BDNF 基因等(Gottfredson, Foshee, Ennett, Haberstick, & Smolen, 2015; 相关研究具体参见原文 P3 第 1 段)。我们的研究发现也证实了“MAOA 基因×同伴侵害”以及“MAOA 基因×COMT 基因×同伴侵害”间的显著交互作用，且结果十分稳定。综上所述，我们认为本研究中环境变量——同伴侵害的选择是合理的。

其次，基因与环境交互作用微小的效果量在发展行为学领域并不是罕见的，相反，是极为常见的。与我们的研究相一致，即使采用基于全基因组关联研究基础上的多基因风险得分考察多基因对外界环境敏感性时，所发现的多基因与环境间的交互作用对抑郁的解释率也仅为 0.5%(Peyrot et al., 2014)。尤为注意的是，如 Evans(1985)所言，即使调节效应仅解释了 1% 的变异，也仍是十分重要的；尤其对于发展行为遗传学研究而言更是不容忽视的。近年来，不仅仅在发展行为遗传学领域，在医学、生物学等领域，遗失的遗传率问题也已得到重视以及广泛的讨论，如 Plomin (2013)发表在《Child Development》、Manolio 等(2009)发表在《Nature》中的文章。如原稿讨论部分 P13 第 1 段所言，我们也已尝试分析了可能性原因。我们亦期待在未来的研究中继续对这一问题进行深入地探索，希望能够找到合理的路径解释这一遗失的遗传率，并为此贡献我们的一份力量。

为更清晰地阐释该问题，首先，我们在原文前沿部分加强了关于同伴侵害在青少年早期重要性的论述(具体见 P2 第 3 段第 2 行至 4 行)；其次，我们在讨论部分加强了关于基因与环境交互作用微小效果量的支持证据及相关讨论(具体见 P12 第 3 段第 5 行至 9 行以及 P13 第 1 段倒数第 3 行)。

#### Reference

- Benjet, C., Thompson, R. J., & Gotlib, I. H. (2010). 5-HTTLPR moderates the effect of relational peer victimization on depressive symptoms in adolescent girls. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 51, 173–179.
- Evans, M. G. (1985). A Monte Carlo study of the effects of correlated method variance in moderated multiple regression analysis. *Organizational Behavior and Human Decision Processes*, 36, 305–323.
- Gottfredson, N. C., Foshee, V. A., Ennett, S. T., Haberstick, B., & Smolen, A. (2014). Genetic heterogeneity in adolescents' depressive symptoms in response to victimization. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 44, 762–774.
- Hawker, D. S., & Boulton, M. J. (2000). Twenty years' research on peer victimization and psychosocial maladjustment: a meta-analytic review of cross-sectional studies. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 41, 441–455.
- LaFontana, K. M., & Cillessen, A. H. (2010). Developmental changes in the priority of perceived status in childhood and adolescence. *Social Development*, 19, 130–147.

- Manolio, T. A., Collins, F. S., Cox, N. J., Goldstein, D. B., Hindorf, L. A., Hunter, D. J., ... & Cho, J. H. (2009). Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*, 461, 747–753.
- Peyrot, W. J., Milaneschi, Y., Abdellaoui, A., Sullivan, P. F., Hottenga, J. J., Boomsma, D. I., & Penninx, B. W. (2014). Effect of polygenic risk scores on depression in childhood trauma. *The British Journal of Psychiatry*, 205, 113–119.
- Plomin, R. (2013). Child development and molecular genetics: 14 years later. *Child Development*, 84, 104–120.
- Rudolph, K. D., Troop-Gordon, W., Hessel, E. T., & Schmidt, J. D. (2011). A latent growth curve analysis of early and increasing peer victimization as predictors of mental health across elementary school. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 40, 111–122.
- Sugimura, N., & Rudolph, K. D. (2012). Temperamental differences in children's reactions to peer victimization. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 41, 314–328.

**意见 3: 研究方法:** (2) 该研究的样本是否具有代表性, 是否考虑地域经济社会条件对青少年同伴侵害与抑郁的影响;

**回应:** 十分感谢审稿专家的宝贵意见。本研究的被试来自国内一项大型追踪研究, 取自山东省济南市 14 所小学, 其中既包含省级规范化小学(6 所), 也包含普通小学(8 所), 涵盖 40 个班级 2000 余名小学生。数十篇以该追踪项目为样本的研究也已在《*Journal of Youth and Adolescence*》《*心理学报*》等国内外期刊发表, 样本具有较好的代表性。

根据审稿专家的意见, 我们尝试分析了控制家庭社会经济地位(SES)后 MAOA 基因、COMT 基因以及同伴侵害对青少年抑郁的影响。结果显示, 控制 SES 后, 结果并无实质性变化(具体见 P5 脚注部分)。

**意见 4: 研究方法:** (3) 该研究纳入 14 所学校 39 个班级, 是否考虑嵌套效应;

**回应:** 非常感谢审稿专家的意见。首先, 本研究中班级数应为 40 个, 而非 39 个, 对于我们原稿中的此处错误深表歉意。

考虑到本研究取样中存在的嵌套结构, 首先我们采用多水平线性模型中的零模型(不加入任何自变量的模型)考察了 T1(N=2199)与 T2(N=2157)时间点青少年抑郁在不同班级间的差异情况。结果显示, T1 与 T2 时间点零模型中跨级相关系数(intraclass correlation coefficient, icc)分别为 0.017 与 0.019。根据 Cohen(1988)提出的跨级相关标准, 跨级相关小于 0.059 时, 属于相当小的关联程度, 表明单水平模型可能拥有更稳健的标准误估计, 可以忽略嵌套结构的影响。鉴于此, 随后的数据分析依然选择的是单水平模型。(具体见 P4 脚注部分)

#### Reference

Cohen, J. 1988. *Statistical power analysis for the behavioral sciences (2nd ed.)* Hillsdale, NJ: Erlbaum.

**意见 5: 研究方法:** (4) T1与T2两次施测被试流失情况如何;

**回应:** 依据审稿专家的细心指正, 在原文中, 我们补充了 T1 与 T2 两次施测的被试流失情况。(具体见 P4 第 3 段第 7 行至 10 行)

**意见 6: 结果解释:** 在 COMT 基因与 MAOA 基因型组合中, 作者提出了“中等多巴胺活性”假说用以解释 COMT Met 与 MAOA G 基因型组合对同伴侵害的敏感性高, 但对于另一组中等活性基因型组合 COMT Val/Val 与 MAOA T 不显著结果并没有合理解释。另外, 在前言论述中作者所列举的研究都是在低活性的 COMT 基因与 MAOA 基因型存在显著交互效应影响个体的抑郁水平, 似乎都并不能支持本研究的中等活性假说。

**回应:** 十分感谢审稿专家的意见。

经过谨慎思考后，首先，我们删除了“中等多巴胺活性”假说的解释。其次，明确指明了我们的研究发现与既有研究之间存在的分歧，并讨论了上述分歧的可能性原因。(具体见 P11 倒数第 1 段第 1 行至第 9 行)

---

#### 审稿人 2 意见:

文章采用多基因-环境交互(G×G×E)设计，考察了 MAOA 基因 T941G 多态性、COMT 基因 Val158Met 多态性与同伴侵害对青少年早期抑郁的影响。结果发现在 COMT Met 等位基因携带者中，MAOA 基因与同伴侵害存在显著交互作用，相比 T 等位基因，MAOA G 等位基因对同伴侵害更为敏感。文章在研究方法上具有一定的创新性。但对于基因交互作用的解释方面，审稿人有如下建议：

**意见 1:** 研究中选取的两个候选基因-MAOA 基因 T941G 多态性，COMT 基因 Val158Met 多态性作为抑郁的性状的靶基因，虽然研究结果发现了他们和同伴侵害的交互作用，但解释率也非常低。研究者对此给出了一些自己的解释。但这两个基因之间究竟是什么关系，从基因到性状中间有复杂的过程中这两个基因之间有什么样的关系，作者是否可以尝试给予解释。如，从他们编码的蛋白水平、功能，还是影响受体的多少，二者之间究竟是怎样作用的。毕竟，基因的效应不是直接作用于抑郁，而是不同基因型通过他们编码的蛋白的水平或功能的改变，反映在脑的分子、细胞层面，影响神经元的结构或功能（如信息传递），进而反应在脑区、神经网络层面，影响所在脑区的结构与功能，以及脑区的信息加工，最终反应在抑郁症状层面。

尝试解释这点很重要，因为现在的分子遗传学研究在方法上允许我们对任何两个基因进行检测分型，而且，任何两个基因之间都可能发现交互作用，但这种交互作用又能说明什么呢。上位效应或者异位显性效应只是一种推测，这种效应的证实是需要理清基因（包括多基因）到性状的通路的。

**回应:** 十分感谢审稿专家的意见与建议。

首先，本研究发现“MAOA 基因×COMT 基因×同伴侵害”三者交互作用结果十分稳定。在本研究中，我们采用原有的 G×G×E 的分层回归以及新补充的累加基因可塑性得分(cumulative-genetic plasticity score, CGP)得分的方法均支持了上述三者交互作用的研究发现；并且，本研究呈现的结果经过了顺序性 Bonferroni 检验的多重校正，严格控制了结果的假阳性概率；在控制种族分层和 SES 后，上述研究发现亦无实质性的改变。上述分析均一致表明了研究结果的稳定性。(见 P11 第 2 段倒数 4 行)

其次，基因与环境交互作用微小的效果量在发展行为学领域并不是罕见的，相反，是极为常见的。与我们的研究相一致，即使采用基于全基因组关联研究基础上的多基因风险得分考察多基因对外界环境敏感性时，所发现的多基因与环境间的交互作用对抑郁的解释率也仅为 0.5%(Peyrot et al., 2014)。尤为注意的是，如 Evans(1985)所言，即使调节效应仅解释了 1% 的变异，也仍是十分重要的；尤其对于发展行为遗传学研究而言更是不容忽视的。近年来，不仅仅在发展行为遗传学领域，在医学、生物学等领域，遗失的遗传率问题也已得到重视以及广泛的讨论，如 Plomin (2013)发表在《Child Development》、Manolio 等(2009)发表在《Nature》中的文章。如原稿讨论部分 P13 第 1 段所言，我们也已尝试分析了可能性原因。我们亦期待在未来的研究中继续对这一问题进行深入地探索，希望能够找到合理的路径解释这一遗失的遗传率，并为此贡献我们的一份力量。

最后，关于交互作用的解释，我们推测这一结果可能由于两方面的原因：(1)COMT Val/Val 基因型对 MAOA G 等位基因环境敏感性的上位性效应。(2)COMT Met 等位基因与

MAOA G 等位基因对环境敏感性协同增强效应。原稿中，关于两基因的协调增强效应，我们已依据既有文献从“基因—脑”的路径做出了详细的解释(见 P12 第 2 段倒数第 8 行至倒数第 4 行)。关于 COMT 基因对 MAOA G 等位基因环境敏感性的上位性效应，已有证据显示，MAO 脱氨基代谢物与儿茶酚胺氧位甲基代谢物之间存在显著的负向关联(Eisenhofer & Finberg, 1994)，间接支持了两基因间潜在的上位性效应。而且，根据审稿专家的建议，我们尝试阐释了 COMT Val/Val 基因型对 MAOA G 等位基因环境敏感性上位性效应的潜在作用路径。既有相关资料一致显示，高活性 COMT Val/Val 基因型通过编码高活性的 COMT 酶，导致大脑脑区尤其是前额叶较高水平的多巴胺代谢(Lachman et al., 1996)，而前额叶低水平的多巴胺信号传递与奖赏、惩罚通路的紊乱存在紧密关联(Forbes & Dahl, 2012)。亦有直接研究显示，高活性 Val/Val 基因型携带者对奖赏刺激并不敏感(Lancaster, Linden, Heerey, 2012)。可能正是由于 Val/Val 基因型在奖赏、惩罚通路中的功能不足抑制了 MAOA G 等位基因对外界环境的敏感性。然而，诚如审稿专家所言，“基因并非直接作用于抑郁，极有可能通过他们编码的蛋白的水平或功能的改变，反映在脑的分子、细胞层面，影响神经元的结构或功能（如信息传递），进而反应在脑区、神经网络层面，影响所在脑区的结构与功能，以及脑区的信息加工，最终反应在抑郁症状层面”。即，从基因到表型的路径是极其复杂的，并且可能涉及蛋白、神经元、脑区结构与功能等多个层面的共同的或逐级的作用，这也是目前 G×G×E 研究结果很难解释的一个最主要的原因。令人遗憾的是，目前亦尚未有资料能够清晰地、直接地阐释 COMT Met 等位基因、MAOA G 等位基因对外界环境敏感的相关机制。我们相信，未来经过认知神经、生物学、医学、心理学各个领域的研究者的共同努力，我们能够更加清晰地阐释或澄清从基因到表型的相关路径或潜在机制。未来的研究中，我们也拟将对这一潜在机制进行直接的实证研究，希望能够验证我们目前的解释与推测。(依据审稿专家建议，补充的上位性效应潜在机制的讨论具体见 P12 第 2 段第 3 行至第 12 行)

#### Reference

- Eisenhofer, G., & Finberg, J. P. (1994). Different metabolism of norepinephrine and epinephrine by catechol-O-methyltransferase and monoamine oxidase in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 268, 1242–1251.
- Evans, M. G. (1985). A Monte Carlo study of the effects of correlated method variance in moderated multiple regression analysis. *Organizational Behavior and Human Decision Processes*, 36, 305–323.
- Forbes, E. E., & Dahl, R. E. (2012). Research Review: altered reward function in adolescent depression: what, when and how?. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 53, 3–15.
- Lachman, H. M., Papolos, D. F., Saito, T., Yu, Y. M., Szumlanski, C. L., & Weinshilboum, R. M. (1996). Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics and Genomics*, 6, 243–250.
- Lancaster, T. M., Linden, D. E., & Heerey, E. A. (2012). COMT val158met predicts reward responsiveness in humans. *Genes, Brain and Behavior*, 11, 986–992.
- Manolio, T. A., Collins, F. S., Cox, N. J., Goldstein, D. B., Hindorf, L. A., Hunter, D. J., ... & Cho, J. H. (2009). Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*, 461, 747–753.
- Peyrot, W. J., Milaneschi, Y., Abdellaoui, A., Sullivan, P. F., Hottenga, J. J., Boomsma, D. I., & Penninx, B. W. (2014). Effect of polygenic risk scores on depression in childhood trauma. *The British Journal of Psychiatry*, 205, 113–119.
- Plomin, R. (2013). Child development and molecular genetics: 14 years later. *Child Development*, 84, 104–120.

**编委专家意见：**作者对两位评审人从方法和理论角度提出的问题进行了认真的回答，并完善了稿件的写作。同意接受发表。

**主编意见：**

**意见1：**摘要部分再精炼一些，删除一些冗余词。引言部分对于引用的文献直接写出作者，对“……(文献, 2016)”等这样的文字予以认真核查修改。

**回应：**感谢主编的悉心指正。按照主编的修改意见，(1)我们删除了摘要中的冗余词，对其进行了精炼；(2)补充了引言部分我们的自引文献（之前未添加此文献信息主要是考虑到匿名审稿要求隐藏作者信息）。

**意见2：**文章末尾最好能单列一个简明扼要的结论部分。

**回应：**依据主编的建议，我们在文末添加了结论部分（具体参见文章正文 P13 最后一段）。