

## 《心理学报》审稿意见与作者回应

题目：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

作者：曹衍淼 张文新

### 第一轮

**审稿人 1 意见：**作者在前人研究基础上采用多基因视角，深入考察多巴胺系统多基因累加得分与母亲教养（同时考虑积极环境和消极环境）对青少年抑郁的影响，选题具有较大的研究意义和创新性。实验追踪 1052 名六年级学生一年，采用问卷测量以及唾液 DNA 提取技术。结果发现，多基因累加得分和母亲消极教养正向预测青少年抑郁风险；多基因累加得分与母亲积极、消极教养交互影响青少年抑郁，该交互作用模式符合“素质-压力”模型；多基因累加得分较高的青少年在低积极/高消极教养环境中具有更高的抑郁风险。研究的学术价值较高，实验设计合理，结果清晰，统计严谨，论文写作规范。如果在以下几个方面再加以完善，这将是一篇质量相当高的研究。也希望作者以此为契机，在青少年抑郁障碍的发生机制方面做出具有重要国际影响力的研究。

**意见 1：**多巴胺系统基因有很多，为何只选择了 COMT、DRD2 和 DAT1 基因？这三个基因的位点也很多，为何只选择了 rs6267、rs27072 和 rs1799978？尤其是 COMT 基因中 rs4680 和抑郁症状及自杀的相关报道较多，为何选择了 rs6267？这些都需要在前言中有所交代。

**回应：**感谢审稿专家的提醒，在此次修改稿中，我们补充了基因多态性的选择依据，详见正文 P1 页最后一段：

本研究选择候选基因基于以下两点：首先，根据单胺缺陷假说，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（Opmeer, KorteKaas, & Aleman, 2010）。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。其次，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）与抑郁密切相关（Dunlop & Nemeroff, 2007）。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：一方面 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，另一方面，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）（Lewis, Melchitzky, Sesack, Whitehead, & Sampson, 2001; Matsumoto et al., 2003; Noble, Gottschalk, Fallon, Ritchie, & Wu, 1997）。

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：第一，在众多 COMT 基因多态性中，多数研究者关注 rs4680（Val158Met）多态性与抑郁等心理病理问题的关联，但是研究显示在亚洲样本中，rs6267 多态性与酶活性的关联强于 rs4680 多态性（Lee et al., 2005），基于此

本研究选择关注位于 22 号染色体 q11.2 区的 rs6267 多态性。第二，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)。第三，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抑郁、精神分裂症状）疗效有关 (Xing et al., 2007)。近期研究也显示，rs1799978 基因多态性能够显著预测抑郁的异质性亚组，而 TaqIA 多态性的预测作用不显著。因此，本研究选择 rs1799978 多态性作为 *DRD2* 基因的指标。

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，因此，本研究仅考察了三个代表性的基因变体为多基因遗传基础提供证据，未来研究尚需要考察其他候选基因多态性的联合效应以丰富该领域的研究。对此，我们在讨论部分也补充了相关内容（详见 P14 页最后一段第 5 行）。

#### 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.
- Heinz, A., Goldman, D., Jones, D. W., Palmour, R., Hommer, D., Gorey, J. G., ... Weinberger, D. R. (2000). Genotype influences in vivo dopamine transporter availability in human striatum. *Neuropsychopharmacology*, 22, 133–139.
- Lee, S. G., Joo, Y., Kim, B., Chung, S., Kim, H. L., Lee, I., ... Song, K. (2005). Association of Ala72Ser polymorphism with COMT enzyme activity and the risk of schizophrenia in Koreans. *Human Genetics*, 116, 319–328.
- Lewis, D. A., Melchitzky, D. S., Sesack, S. R., Whitehead, R. E., & Sampson, A. (2001). Dopamine transporter immunoreactivity in monkey cerebral cortex: Regional, laminar, and ultrastructural localization. *Journal of Comparative Neurology*, 432, 119–136.
- Matsumoto, M., Weickert, C. S., Beltaifa, S., Kolachana, B., Chen, J., Hyde, T. M., ... Kleinman, J. E. (2003). Catechol-O-methyltransferase (COMT) mRNA expression in the dorsolateral prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 28, 1521–1530.
- Noble, E. P., Gottschalk, L. A., Fallon, J. H., Ritchie, T. L., & Wu, J. C. (1997). D2 dopamine receptor polymorphism and brain regional glucose metabolism. *American Journal of Medical Genetics*, 74, 162–166.
- Opmeer, E. M., Korteckaas, R., & Aleman, A. (2010). Depression and the role of genes involved in dopamine metabolism and signalling. *Progress in Neurobiology*, 92, 112–133.
- 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.

**意见 2:** 统计基因和环境对抑郁症状的影响时为何要控制 T1 的抑郁? 作者在被试小学六年级和七年级收集的抑郁水平, 但是基因和环境的影响并非是六年级之后才起的作用, 为何要控制 T1 的抑郁? 这将减小基因和环境 (尤其是环境) 的作用, 比如表 4 和表 5 中的教养的  $\beta$  可能被低估了。通常在想要研究六年级后的重大创伤事件 (如被试们在六年级填完抑郁问卷后不幸遭遇了地震灾害) 对抑郁的影响才有必要控制基线的抑郁水平以减少个体差异, 否则似乎没有控制 T1 的抑郁的必要性。

**回应:** 诚如审稿专家所指出的, 控制早期抑郁症状可能会削弱基因和环境的效应量及其显著性水平。但是本研究控制基线抑郁症状, 主要基于以下考虑:

本研究所采用的环境变量为母亲教养行为, 与地震等重大意外创伤事件不同的是, 青少年抑郁和母亲教养行为之间通常具有双向关系 (即母亲教养行为不仅影响青少年抑郁, 青少年抑郁也会影响母亲教养行为, 而抑郁通常不会影响重大创伤事件的发生)。已有研究显示, 父母教养与青少年抑郁症状间存在双向关系 (Hamza & Willoughby, 2011), 甚至有研究显示青少年抑郁对父母拒绝的预测力更强 (或青少年抑郁单向影响父母拒绝) (Hale, VanderValk, Akse, & Meeus, 2008)。由此可知, 母亲对青少年的教养行为会受到青少年抑郁情绪的影响。当不控制青少年早期抑郁时, 研究考察的教养行为对青少年抑郁的影响本质上也包含早期抑郁对后继抑郁的影响。因此, 使用纵向设计控制基线抑郁症状有助于降低母亲教养行为是抑郁症状的后果而不是原因的可能性 (Chen, Li, & McGue, 2013)。

参考文献:

- Chen, J., Li, X., & McGue, M. (2013). The interacting effect of the BDNF Val66Met polymorphism and stressful life events on adolescent depression is not an artifact of gene-environment correlation: Evidence from a longitudinal twin study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54, 1066–1073.
- Hale, W. W., VanderValk, I., Akse, J., & Meeus, W. (2008). The interplay of early adolescents' depressive symptoms, aggression and perceived parental rejection: A four-year community study. *Journal of Youth and Adolescence*, 37, 928–940.
- Hamza, C. A., & Willoughby, T. (2011). Perceived parental monitoring, adolescent disclosure, and adolescent depressive symptoms: A longitudinal examination. *Journal of Youth and Adolescence*, 40, 902–915.

**意见 3: 细节:** 1、摘要没有研究背景的介绍。摘要的第一句话缺少主语。

**回应:** 感谢审稿专家的建议, 在此次修改稿中, 我们补充了研究背景的介绍并增加了原稿件中摘要的第一句话主语。具体修改如下 (见正文 P1 摘要部分):

近年来, 伴随着对单基因研究局限性的认识及对“遗传率缺失”的探索, 越来越多的研究强调考察抑郁多基因遗传机制的重要性。本研究对 1052 名汉族青少年 ( $12.31 \pm 0.37$ , 50.2% 女生) 进行一年的追踪, 采用多基因累加得分研究范式考察多巴胺系统基因与母亲教养行为对青少年抑郁的纵向影响及其作用模式。

**意见 4: 细节:** 2、当大写字母表示基因时需要斜体, 表示蛋白时不需要斜体。文中代表基因时大写字母都需斜体。

**回应:** 我们已经按照专家建议通篇修改了相关格式, 以斜体表示基因, 非斜体表示蛋白 (详见正文标蓝部分)。

**意见 5:** 第 2 页第一句表述不准确, 儿茶酚胺与多巴胺并非并列关系, 而是包含关系, 即儿

茶酚胺本就包括去甲肾上腺素、肾上腺素和多巴胺等。

回应：感谢审稿专家的提醒，在上一稿中我们忽略了该表述的错误。在这一修改稿中已经将此表述修改为：“*COMT* 基因编码的 *COMT* 酶能够降解去甲肾上腺素、肾上腺素、多巴胺等神经递质，进而降低突触间隙中多巴胺浓度导致抑郁。”（详见 P2 第二段第一行）

意见 6：第 2 页第三段提到 rs1799978 位点的基因型功能尚不清楚，但在表 1 中又说 AA 型是低活性，GG 型是高活性，似乎自相矛盾。

回应：感谢审稿专家的意见，上一稿中 P2 第 3 段的表达确实存在不严谨之处，导致有自相矛盾的地方。需要澄清的是，尽管尚未有关于 rs1799978 多态性基因型功能的直接证据，但是药物研究和相关研究提示 A 等位基因可能与更低的多巴胺受体活性（Doehring, Kirchof, & Läsch, 2009）及更高的抑郁有关（Cao et al., 2018）。具体而言，有关利培酮（通过与 D2 受体结合产生拮抗作用以减少抑郁、精神分裂症状）的药物研究显示，相比 G 等位基因，A 等位基因或 AA 基因型携带者在治疗后表现出更好的疗效（Doehring et al., 2009）。这提示，A 等位基因可能与其较低的 D2 受体数量相关，较低的 D2 受体数量可以使得利培酮与受体结合率更高，从而起到更好的疗效。

意见 7：研究方法中，为什么选择六、七年级这个年龄段的青少年被试群体？这个年龄段的被试有何特殊之处？

回应：在此次修订稿中，我们补充了选择六、七年级年龄段被试的依据，详见被试部分（P4 最后一段）。根据对儿童青少年抑郁一般发展趋势的追踪研究可知，在童年期抑郁的发生率和严重程度较低（Cole et al., 2002），但是 6、7 年级（约 12~13 岁）是抑郁水平迅速上升的关键期，而之后抑郁水平的增长速度减缓并趋近于成人水平（Cole et al., 2002; Ferro, Gortler, & Boyle, 2015; Natsuaki, Biehl, & Ge, 2009）。因此，本研究聚焦于青少年抑郁快速上升的年龄阶段，考察多基因与环境因素对青少年抑郁的影响，以期揭示青少年抑郁快速增长期的遗传和环境机制提供文献资料。

参考文献：

- Cole, D. A., Tram, J. M., Martin, J. M., Hoffman, K. B., Ruiz, M. D., Jacquez, F. M., & Maschman, T. L. (2002). Individual differences in the emergence of depressive symptoms in children and adolescents: A longitudinal investigation of parent and child reports. *Journal of Abnormal Psychology, 111*, 156-165.
- Ferro, M. A., Gortler, J. W., & Boyle, M. H. (2015). Trajectories of depressive symptoms during the transition to young adulthood: the role of chronic illness. *Journal of affective disorders, 174*, 594-601.
- Natsuaki, M. N., Biehl, M. C., & Ge, X. (2009). Trajectories of depressed mood from early adolescence to young adulthood: The effects of pubertal timing and adolescent dating. *Journal of Research on Adolescence, 19*, 47-74.

意见 8：“家庭月收入低于 3000 元的占 23.2%，3000~6000 元的占 47.9%，高于 6000 元的占 28.2%”，这个样本看起来似乎被试的家庭经济条件并不是很好，与当地平均水平相比，处于什么水平？较低的社会经济地位是否也属于一种消极环境？即该研究结果能否拓展到社会经济地位高的群体中？

回应：需要澄清的是，本研究家庭收入数据的收集时间为 2009 年，根据国家统计年鉴的数据显示，2009 年城镇居民家庭人均可支配收入 17175 元（国家统计局, 2010）。按照此标准，换算为普通三口之家的月总收入为 4293.75 元。此外，根据 2009 年被试所在省份统计年鉴

中提供的城镇居民家庭年人均收入情况 19336.91 元，换算为普通三口之家的月总收入为 4834.23 元，全距为 1731.66~7871.86。本研究中 62.2%的家庭月总收入在 4000 元以上，这些研究数据表明本研究样本能够较好的代表城镇青少年样本。因此，本研究不涉及较低社会经济地位的问题，但是本研究结果能否推广到社会经济地位较低的群体中尚有待进一步验证，对于此问题我们在讨论部分对结果的可推广性进行了补充（详见 P14 最后一段倒数第二行）。

参考文献：

国家统计局. (2010). *中国统计年鉴*. 北京: 中国统计出版社.

**意见 9: B-H 校正似乎很少听到，建议改为 FDR 校正**

**回应:** 感谢审稿专家的提醒，需要指出的是，B-H 校正即为 Benjamini-Hochberg 校正，且确实是在 FDR 标准下进行的一种校正方法。但是使用 FDR 标准的校正方法包括 BH 和 BHY 两种，其中 B-H 是最为常用的一种方法（黄杨岳，孔祥祯，甄宗雷，刘嘉，2013）。此外，在分子遗传学研究中，研究者也通常会使用 B-H 的校正用法（Belsky et al., 2014）。因此，为更准确的描述校正方法，本研究仍然坚持保留 B-H 校正的用法，但是在本次修改稿中将 B-H 校正重新表述为“采用基于 FDR（false discovery rate）标准的 B-H 法对显著性进行统计校正”。

参考文献：

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

黄杨岳，孔祥祯，甄宗雷，刘嘉. (2013). 全基因组关联研究中的多重校正方法比较. *心理科学进展*, 21, 1874-1882.

**意见 10: 图一、图二缺少纵坐标**

**回应:** 感谢审稿专家的提醒，在此次修改稿中我们增加了图一和图二的纵坐标。

**意见 11: 针对表 4 的结果，在建模时可以考虑将积极环境和消极环境进行加总，也许模型的预测效果要好于将积极环境和消极环境分开统计。**

**回应:** 感谢审稿专家的建议。我们按照专家建议和既有研究文献（Cao et al., 2018），将消极教养行为的项目全部进行反向计分，随后将积极和消极教养（反向计分后）的项目标准化后计算均值获得母亲教养敏感性总分，重新进行了统计分析，结果与单独进行积极和消极教养行为的结果基本一致，只是显著性和效应量更大。在此次修改稿中，我们补充了相关结果。

具体而言，多基因累加得分与母亲教养敏感性的交互作用显著，且进一步的简单斜率分析显示，在母亲教养敏感性较低时，具有较高多基因累加得分的青少年比具有较低多基因累加得分的青少年抑郁水平更高（ $b = 0.03, t = 3.35, p = 0.001$ ），而在母亲教养敏感性较高时，不同多基因累加得分的青少年抑郁水平无差异（ $b = -0.006, t = -0.65, p = 0.52$ ）。此外，再参数化回归分析亦显示多基因累加得分×教养的交互作用符合“素质-压力”模型。

表 R1 多基因累加得分与母亲教养行为对青少年抑郁的影响

	$R^2$	$b$	$SE$	$\beta$	$p$
性别	0.359	-0.00	0.01	-0.01	0.708
早期抑郁		0.63	0.03	0.59 <sup>***</sup>	<0.001
多基因累加得分 (PS)	0.01	0.01	0.01	0.05 <sup>*</sup>	0.039
母亲教养敏感性		-0.01	0.01	-0.05	0.048
PS×母亲教养敏感性	<b>0.01</b>	0.02	0.01	0.07 <sup>**</sup>	0.006

注: \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$ 。

表 R2 多基因累加分与母亲教养敏感性对青少年抑郁交互作用的再参数化回归模型检验

	母亲教养敏感性	
	“不同易感性”模型	“素质-压力”模型
$B_1$	0.00(0.01)	-0.00(0.01)
$B_2$	0.63(0.03) <sup>***</sup>	0.63(0.03) <sup>***</sup>
$B_3$	0.11(0.05) <sup>*</sup>	0.05(0.02) <sup>*</sup>
$B_4$	-0.03(0.01) <sup>**</sup>	-0.02(0.01) <sup>**</sup>
$C$	0.41(0.24)	0.95(—) <sup>a</sup>
95% CI of $C$	[0.02, 1.59]	— <sup>a</sup>
$R^2$	0.37	0.37
$F(df)$	119.27(5, 1022) <sup>***</sup>	148.47(4, 1023) <sup>***</sup>
$F\ a\ vs.\ b\ (df)$	—	1.93(1, 1022)
AIC	-560.06	-560.12
BIC	-525.52	-530.51

注: \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$ 。

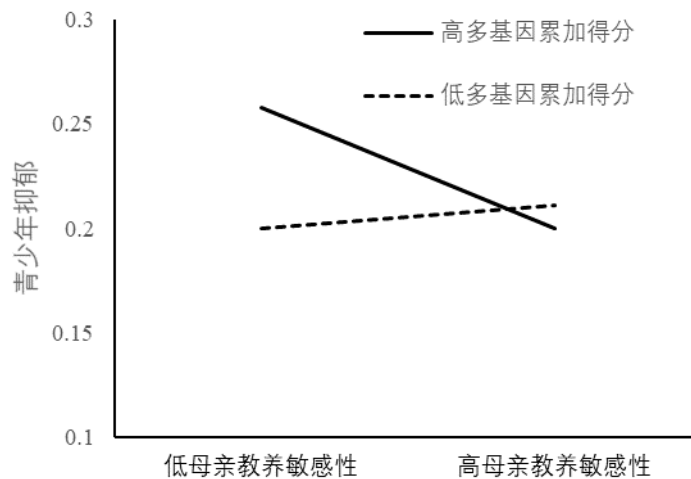


图 R1 多基因累加得分与母亲教养敏感性对青少年抑郁的影响

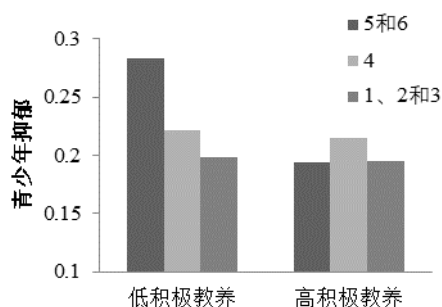


图 R2 多基因累加得分与母亲教养敏感性对青少年抑郁影响的敏感性分析

**意见 12:** 作者采用母亲积极和消极教养行为来探讨其对青少年抑郁的影响，是否需要控制一些无关变量（例如父亲积极和消极教养行为的作用）？这一点应在讨论中指出。

**回应:** 感谢审稿专家建设性的意见，因为我们的研究没有对父亲教养行为进行测量，所以无法进行统计控制，在讨论部分我们对此补充了相关讨论，详见讨论部分最后一段：

“此外，本研究仅考察了母亲积极和消极教养行为，未对父亲教养行为进行测量。长期以来，在分子遗传研究领域，研究者往往忽视了父亲、母亲教养行为的差异性及其相互影响。据我们所知，目前仅有一项研究比较了多基因累加得分与父亲、母亲教养行为交互作用的不同但未发现显著差异（Stocker et al., 2017）。但是，也有研究显示父亲和母亲教养行为交互影响青少年抑郁（Quach, Epstein, Riley, Falconier, & Fang, 2015）。由此，未来研究应该考察父亲、母亲教养行为与遗传交互作用的差异，并且关注父亲和母亲教养行为间的相互影响。”

**意见 13:** 第 12 页第二段（即多基因研究视角的优势）似乎放在前言更为合理。

**回应:** 感谢审稿专家的建议，我们尝试将这一部分内容提到前沿部分，并进行了相关语言和逻辑的修改，具体见 P3 页第二段。

“近期，研究者通过累加个体携带的易感等位基因条数测量多基因联合效应，即多基因累加得分（multilocus genetic profile score, MGPS）。多基因累加得分方法为抑郁的遗传机制研究提供了一种新的框架，迄今已有研究显示多基因效应比任何单一位点的效应更强（Pearson-Fuhrhop et al., 2014; Vrshek-Schallhorn et al., 2015）。譬如，Pearson-Fuhrhop 等人（2014）依据单胺缺陷假说，考察了影响多巴胺代谢、转运和传导功能的 5 种 DA 系统基因（COMT、DAT1、DRD1、DRD2 和 DRD3）的多基因累加得分与抑郁症的关联，结果显示无论是在抑郁患者组还是健康对照组，个体携带的风险等位基因（低活性多巴胺等位基因）数量越多，其抑郁水平越高，且相比单个基因位点，多基因累加得分的解释率更高。这提示多基因累加研究方法能够提供更丰富的遗传信息并且增加遗传解释力。此外，在统计分析方面，多基因累加得分可作为一种连续变量，在检验基因×环境交互作用时更具有统计优势（Dunn et al., 2011）。”

**意见 14:** 部分语句不通顺，如“个体携带的 DAT1 多基因累加得分越高则对母亲非反应性教养越敏感，表现出更多的破坏性问题行为”，“多基因累加得分较高（即携带低活性多巴胺等位基因数量较多）的青少年比得分较低的个体更有更高的抑郁风险”

**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. P3 第二段倒数第 5 行“在经历母亲消极教养行为时，多基因累加得分较高的青少年比多基因累加得分较低的青少年问题行为更多。”

2. P11 第一段第 3 行“具体表现为，在低积极和高消极教养环境中，多基因累加得分较高的青少年比多基因累加得分较低的青少年抑郁水平更高”

3. P1 摘要部分“多基因累加得分与母亲积极、消极教养交互影响青少年抑郁，在低积极/高消极教养环境中，相比多基因累加得分较低的青少年，多基因累加得分较高的青少年抑郁水平更高”

意见 15：格式需要进一步规范。如：基因 x 环境交互作用，有时候用“基因 x 环境”表示，有时候用“基因-环境”表示，请统一。

回应：感谢审稿专家的提醒，我们已经通篇将“基因-环境”修改为“基因 x 环境”。

.....

审稿人 2 意见：作者探讨了联合 3 个多巴胺系统的基因与母亲教养行为的交互作用对青少年抑郁发生的影响。主要问题：

意见 1：在文中 part 1.1 描述研究的基因和 SNP 时，为了研究这 3 个基因作者找了 3 个相应的 SNP，为什么找了这 3 个 SNP？作者简单的说明 rs6267(G)对应 COMT 的高酶活，rs27072(G)对应 DAT1 的高表达（没有参考文献？），rs1799978 (A) 有更高概率患抑郁症，位于 DRD2 的启动子区（请问与 DRD2 的酶活或表达有关吗？）。SNP 的不同等位型和相应的基因之间的关系是该研究基础且重要的一部分，作者需要找到更多的证据证明它们之间的关系，最好可以在该研究的样本中证明这 3 个 SNP 的不同等位型与对应的 3 个基因之间的定量关系。

回应：感谢审稿专家的提醒，首先，我们补充了基因多态性的选择依据，详见 P1 页最后一段到 P2 页基因位点介绍部分。

本研究选择候选基因基于以下两点：首先，根据单胺缺陷假说，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（Opmeer, KorteKaas, & Aleman, 2010）。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。其次，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）与抑郁密切相关（Dunlop & Nemeroff, 2007）。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：一方面 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，另一方面，这三种基因的主要表达区域位于中脑—边缘系统和和中脑—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）（Lewis, Melchitzky, Sesack, Whitehead, & Sampson, 2001; Matsumoto et al., 2003; Noble, Gottschalk, Fallon, Ritchie, & Wu, 1997）。

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：第一，在众多 COMT 基因多态性中，



多数研究者关注 rs4680 (Val158Met) 多态性与抑郁等心理病理问题的关联, 但是研究显示在亚洲样本中, rs6267 多态性与酶活性的关联强于 rs4680 多态性 (Lee et al., 2005), 基于此本研究选择关注位于 22 号染色体 q11.2 区的 rs6267 多态性。第二, 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* 表达活性相关存在分歧 (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)。第三, 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 多态性与更好地利培酮疗效有关 (Xing et al., 2007)。近期研究也显示, rs1799978 基因多态性能够显著预测抑郁的异质性亚组, 而 TaqIA 多态性的预测作用不显著。因此, 本研究选择 rs1799978 多态性作为 *DRD2* 基因的指标。

其次, 我们尽可能的对 rs6267、rs27072 和 rs1799978 多态性的相关功能进行了更详细地介绍, 但是遗憾的是, 我们未能找到关于 3 个 SNP 的不同等位型与对应的 3 个基因之间的定量关系的研究。虽然没有直接相关的研究证据, 本研究在开展多基因累加得分与环境的交互作用研究之前, 对基因标记的等位基因是否符合线性效应进行了检验, 结果显示三个基因均符合线性假设, 在一定程度上保证了不同等位型与基因之间的定量关系。

#### 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.
- Heinz, A., Goldman, D., Jones, D. W., Palmour, R., Hommer, D., Gorey, J. G., ... Weinberger, D. R. (2000). Genotype influences in vivo dopamine transporter availability in human striatum. *Neuropsychopharmacology*, 22, 133–139.
- Lee, S. G., Joo, Y., Kim, B., Chung, S., Kim, H. L., Lee, I., ... Song, K. (2005). Association of Ala72Ser polymorphism with COMT enzyme activity and the risk of schizophrenia in Koreans. *Human Genetics*, 116, 319–328.
- Lewis, D. A., Melchitzky, D. S., Sesack, S. R., Whitehead, R. E., & Sampson, A. (2001). Dopamine transporter immunoreactivity in monkey cerebral cortex: Regional, laminar, and ultrastructural localization. *Journal of Comparative Neurology*, 432, 119–136.
- Matsumoto, M., Weickert, C. S., Beltaifa, S., Kolachana, B., Chen, J., Hyde, T. M., ... Kleinman, J. E. (2003). Catechol-O-methyltransferase (COMT) mRNA expression in the dorsolateral prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 28, 1521–1530.
- Noble, E. P., Gottschalk, L. A., Fallon, J. H., Ritchie, T. L., & Wu, J. C. (1997). D2 dopamine receptor polymorphism and brain regional glucose metabolism. *American Journal of Medical Genetics*, 74, 162–166.
- Opmeer, E. M., Korteckaas, R., & Aleman, A. (2010). Depression and the role of genes involved in dopamine metabolism and signalling. *Progress in Neurobiology*, 92, 112–133.
- 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.

**意见 2:** 文章中所有的图和表没有明确的图注。比如，图 1 的 y 轴是什么含义？表 3 的每一列的列名的含义？表 1 表示的 maf 是指的哪个等位型？

**回应:** 感谢审稿专家的提醒。首先，在此次修改稿中，我们增加了图一和图二的纵坐标，纵坐标代表青少年抑郁水平。其次，在表 3 的注里增加了每一列列名的含义：M 代表了平均值，SD 代表标准差，数字 1~6 分别代表了变量一列中各个数字后面的变量。第三，MAF 代表了 minor allele frequency，即次要等位基因频率。在遗传学研究中，需要报告每个变量的次要等位基因频率，因此本研究对其进行了报告。

**意见 3:** 表 1 表示的是在低遗传风险（携带更少的风险等位型）时，母亲的教养行为对青少年抑郁的发生没有显著的变化，但是携带更少的风险等位型的 Y 值总是小于携带更多风险等位型，Y 值是发病概率吗？请问在情形 1：积极教养+高遗传风险，情形 2：消极教养+低遗传风险，这两种情形哪种更容易出现抑郁？

**回应:** 感谢审稿专家的提醒，在上一稿中我们没有在图中标明纵坐标，Y 值代表了青少年抑郁水平。关于审稿专家提出的第二个问题，需要澄清的是，本研究的重点在于考察教养行为与多基因累加得分对抑郁的交互作用，即简单斜率检验旨在考察在积极或消极教养的不同水平下，多基因累加得分与抑郁的关联；或者在不同的多基因累加得分携带者中，教养行为与抑郁的关联。因此，本研究没有对审稿专家提出的情形 1 和情形 2 间的抑郁水平差异进行考察（本质上，上述两种情形并不是在调节变量某一水平下的自变量与因变量间关系的检验）。同时，本研究将积极教养和消极教养分别建模，也不能直接考察上述两种情形下抑郁水平的差异。

但是，针对审稿人提出的这一问题我们进行了深入的思考，并考虑了两种方法来考察上述两种情形的抑郁水平差异：

(1) 在两个分模型中考察上述两种情形的抑郁水平差异：将高积极教养和低消极教养作为积极教养的一种形式，而将低积极教养和高消极教养作为消极教养的一种形式。基于此，以积极和消极教养行为的均分为临界值，分为高分组和低分组，将多基因累加得分按照 1~4 为低分组，5~6 为高分组进行分组，以此组合为 4 组用以进行单因素 ANOVA 检验并进行事后检验。如表 R3 和 R4 所示，研究结果均显示情形 1（积极教养+高遗传风险）与情形 2（消极教养+低遗传风险）的抑郁水平无显著差异（积极教养： $M_{\text{difference}} = -0.04, p > 0.05$ ；消极教养： $M_{\text{difference}} = 0.02, p > 0.05$ ）。

表 R3 积极教养与多基因累加得分组合多重比较

分组		平均数差异	<i>p</i>
低PP+低PS组	高PP+低PS组	0.01	1.00
	低PP+高PS组	-0.29*	0.03
	<b>高PP+高PS组</b>	<b>-0.04</b>	<b>1.00</b>
高PP+低PS组	低PP+低PS组	-0.01	1.00
	低PP+高PS组	-0.30*	0.02
	高PP+高PS组	-0.05	1.00
低PP+高PS组	低PP+低PS组	0.29*	0.03
	高PP+低PS组	0.30*	0.02
	高PP+高PS组	0.25	0.25
高PP+高PS组	低PP+低PS组	0.04	1.00
	高PP+低PS组	0.05	1.00
	低PP+高PS组	-0.25	0.25

注：PP 代表积极教养行为，PS 代表多基因累加得分。

\*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$ 。

表 R4 消极教养与多基因累加得分组合多重比较

分组		平均数差异	<i>p</i>
低NP+低PS	低NP+高PS	-0.07	1.00
	高NP+低PS	-0.05	1.00
	高NP+高PS	-0.30*	0.02
低NP+高PS	低NP+低PS	0.07	1.00
	<b>高NP+低PS</b>	<b>0.02</b>	<b>1.00</b>
	高NP+高PS	-0.23	0.39
高NP+低PS	低NP+低PS	0.05	1.00
	低NP+高PS	-0.02	1.00
	高NP+高PS	-0.25 <sup>+</sup>	0.07
高NP+高PS	低NP+低PS	0.30*	0.02
	低NP+高PS	0.23	0.39
	高NP+低PS	0.25 <sup>+</sup>	0.07

注：NP 代表消极教养行为，PS 代表多基因累加得分。

<sup>+</sup>  $p < 0.1$ ; \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$ 。

(2) 将积极教养和消极教养（反向）进行合并，作为母亲教养敏感性的指标。考察母亲教养敏感性高分组（积极教养）和低分组（消极教养）与多基因累加得分高分组和低分组的四种组合间的抑郁水平差异（分组的临界值同上述分析）。如表 R5 所示，研究结果显示情形 1（积极教养+高遗传风险）与情形 2（消极教养+低遗传风险）的抑郁水平无显著差异（ $M_{\text{difference}} = -0.02, p > 0.05$ ）。

表 R5 母亲教养与多基因累加得分组合多重比较

分组		平均数差异	p
低MP+低PS组	高MP+低PS组	0.03	1.00
	低MP+高PS组	<b>-0.30*</b>	0.03
	<b>高MP+高PS组</b>	<b>-0.02</b>	<b>1.00</b>
高MP+低PS组	低MP+低PS组	-0.03	1.00
	低MP+高PS组	<b>-0.32*</b>	0.01
	高MP+高PS组	-0.05	1.00
低MP+高PS组	低MP+低PS组	<b>0.30*</b>	0.03
	高MP+低PS组	<b>0.32*</b>	0.01
	高MP+高PS组	0.27	0.18
高MP+高PS组	低MP+低PS组	0.02	1.00
	高MP+低PS组	0.05	1.00
	低MP+高PS组	-0.27	0.18

注：MP 代表母亲教养敏感性（积极教养和消极教养合并），PS 代表多基因累加得分。

+ p < 0.1; \* p < 0.05; \*\* p < 0.01; \*\*\* p < 0.001。

**意见 4：**“多基因累加得分方法为抑郁的遗传机制研究提供了一种新的框架，该方法能够提供更加丰富的遗传信息增加遗传解释力（Bulik-Sullivan et al., 2015）”，此处引用该文献不合适，该文献是介绍用 LD score regression 的方法从 GWAS summary 的结果来解释遗传力及遗传相关性，并非介绍多基因累加的方法。

**回应：**感谢审稿专家的细心指正，这里我们确实存在引用不当，该研究是基于 GWAS 的多基因研究方法介绍，与候选基因多基因累加方法不同，这里我们替换了采用候选基因多基因累加方法的文献，并相应的修改了语言表述。

“近期，研究者通过累加个体携带的易感等位基因条数测量多基因联合效应，即多基因累加得分（multilocus genetic profile score, MGPS）。多基因累加得分方法为抑郁的遗传机制研究提供了一种新的框架，迄今已有研究显示多基因效应比任何单一位点的效应更强（Pearson-Fuhrhop et al., 2014; Vrshek-Schallhorn et al., 2015）。譬如，Pearson-Fuhrhop 等人（2014）依据单胺缺陷假说，考察了影响多巴胺代谢、转运和传导功能的 5 种 DA 基因（COMT、DAT1、DRD1、DRD2 和 DRD3）的多基因累加得分与抑郁症的关联，结果显示无论是在抑郁患者组还是健康对照组，个体携带的风险等位基因（低活性多巴胺等位基因）数量越多，其抑郁水平越高，且相比单个基因位点，多基因累加得分的解释率更高。这提示多基因累加研究方法能够提供更丰富的遗传信息并且增加遗传解释力。此外，在统计分析方面，多基因累加得分可作为一种连续变量，在检验基因×环境交互作用时更具有统计优势（Dunn et al., 2011）。”

**意见 5：**在 2.3.2 part 的第三行 A241G 是什么？应该是 rs1799978 吧？

**回应：**A241G 确实是 rs1799978，A241G 是该多态性的另一种表达形式，在本次修改稿中，我们已经统一了全文的写法，将 A241G 替换为 rs1799978（详见 P6 第二段）。

意见 6: 文中多次出现类似与 $|t|s < 1.86, ps \geq 0.06$ , 什么意思?

回应:  $|t|s < 1.86, ps \geq 0.06$  是指一系列  $t$  检验的  $t$  值小于等于 1.86, 显著性  $p$  值均大约等于 0.06。为了行文简洁, 我们没有逐一报告多个  $t$  值和  $p$  值, 而是参照既有研究报告了其范围, 表明一系列  $t$  检验显示两个组间 (如性别) 不存在显著差异。

---

## 第二轮

审稿人 1 意见: 作者详细地回答了我提出的问题, 并针对这些问题修改了论文。除意见 2-1 以外, 我对他们的回答和修改表示满意。在意见 2-1 中, 我认为作者仍需补充一些统计分析的结果——“基因和环境对 T1 抑郁的影响, 以及二者对 T2 抑郁的影响”。如果作者补充了这些内容, 我建议发表该文。同时祝愿作者以这篇研究为契机, 做出更多有国际影响力的重要研究。

意见 1: 作者详细地回答了我提出的问题, 并针对这些问题修改了论文。除意见 2-1 以外, 我对他们的回答和修改表示满意。在意见 2-1 中, 我认为作者仍需补充一些统计分析的结果——“基因和环境对 T1 抑郁的影响, 以及二者对 T2 抑郁的影响”。如果作者补充了这些内容, 我建议发表该文。同时祝愿作者以这篇研究为契机, 做出更多有国际影响力的重要研究。

回应: 感谢审稿专家的肯定。根据专家的意见, 在此次修改稿中, 我们在敏感性分析部分增加了基因和母亲教养对 T1 和 T2 抑郁 (不控制 T1 抑郁) 的预测结果, 详见表 R2-1 和表 R2-2 (正文表 6 和表 7)。正如审稿专家所指出, 不控制 T1 抑郁, 多基因累加得分和母亲教养 (尤其是教养) 的主效应和显著性都有明显提高, 控制早期抑郁确实可能使得基因和环境作用被低估。

同时, 该分析显示在交互作用方面, 除多基因  $\times$  消极教养对 T2 抑郁的预测作用显著外, 其他多基因累加得分与环境的交互作用均不显著。综合所有研究结果可知, 多基因累加得分与教养交互作用不能预测 T1 和 T2 的抑郁水平 (不控制早期抑郁), 但是能够预测 T1 到 T2 抑郁的发展变化 (即控制早期抑郁)。由于之前从未对此进行分析, 新的研究发现使得我们重新思考了本研究结果, 在讨论部分进行了详细的讨论 (详见 p14 倒数第二段), 并相应修改了正文的相关表述。

对这一结果补充讨论如下: “本研究采用纵向设计控制早期抑郁, 考察多基因累加得分与母亲教养对青少年抑郁的影响。采用这一设计的主要原因是青少年抑郁与母亲教养间通常存在双向关系 (Hamza & Willoughby, 2011), 即母亲教养不仅影响青少年抑郁, 而且也会受到青少年抑郁情绪的影响。由此, 如果不控制青少年早期抑郁, 教养行为对青少年后继抑郁的影响本质上可能也混杂了早期抑郁对后继抑郁的影响。因此, 控制早期抑郁有助于降低母亲教养行为是抑郁症状的结果而不是原因的可能性 (Chen, Li, & McGue, 2013)。虽然控制早期抑郁会带来一些优势, 但也可能会造成基因和环境的效应量和显著性降低。此外, 综合考虑控制早期抑郁与不控制早期抑郁的结果, 在理解本研究结果时需要注意的是, 多基因累加得分与母亲教养交互不能预测 T1 和 T2 时间点上绝对水平的抑郁症状, 本质上是预测了 T1 到 T2 抑郁的变化。在 Petersen 等 (2012) 的研究中也发现了类似的结果模式, 即  $G \times E$  不能预测基线水平的焦虑抑郁症状, 但能够显著预测焦虑抑郁的发展变化, 尤其是能够解释抑郁随年龄的变化趋势。由此, 即使未能发现遗传与环境交互效应对抑郁水平的显著预测作用, 也不意味着  $G \times E$  与抑郁发展无关。未来研究应该更深入的考察遗传与环境对抑郁及

其发展变化的影响以更深入地揭示此问题。”

表 R2-1 多基因累加得分与母亲教养行为对青少年 T1 抑郁的影响

	$\Delta R^2$	<i>b</i>	<i>SE</i>	$\beta$	<i>p</i>
<b>模型 1</b>					
性别	0.003	0.02	0.01	0.05	0.09
多基因累加得分 (PS)	0.03	0.01	0.01	0.07*	0.03
积极教养		-0.03	0.01	-0.15***	< 0.001
PS×积极教养	0.001	0.01	0.01	0.03	0.27
<b>模型 2</b>					
性别	0.003	0.02	0.01	0.05	0.14
多基因累加得分 (PS)	0.03	0.01	0.01	0.07*	0.02
消极教养		0.04	0.01	0.17***	< 0.001
PS×消极教养	< 0.001	0.00	0.01	-0.01	0.87
<b>模型 3</b>					
性别	0.003	0.02	0.01	0.05	0.13
多基因累加得分 (PS)	0.04	0.01	0.01	0.07*	0.03
教养敏感性		-0.04	0.01	-0.17***	< 0.001
PS×教养敏感性	0.001	0.01	0.01	0.03	0.35

注: \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$ 。

表 R2-2 多基因累加得分与母亲教养行为对青少年 T2 抑郁的影响 (未控制早期抑郁)

	$\Delta R^2$	<i>b</i>	<i>SE</i>	$\beta$	<i>p</i>
<b>模型 1</b>					
性别	0.001	0.01	0.01	0.03	0.37
多基因累加得分 (PS)	0.02	0.02	0.01	0.09**	0.002
积极教养		-0.03	0.01	-0.12***	< 0.001
PS×积极教养	0.001	-0.01	0.01	-0.03	0.30
<b>模型 2</b>					
性别	0.001	0.01	0.01	0.02	0.51
多基因累加得分 (PS)	0.04	0.02	0.01	0.09**	0.002
消极教养		0.04	0.01	0.17***	< 0.001
PS×消极教养	0.003	0.01	0.01	0.06	0.05
<b>模型 3</b>					
性别	0.003	0.01	0.01	0.02	0.45
多基因累加得分 (PS)	0.03	0.02	0.01	0.09**	0.002
教养敏感性		-0.04	0.01	-0.15***	< 0.001
PS×教养敏感性	0.002	-0.01	0.01	-0.05	0.10

注: \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$ 。

### 参考文献:

- Chen, J., Li, X., & McGue, M. (2013). The interacting effect of the BDNF Val66Met polymorphism and stressful life events on adolescent depression is not an artifact of gene-environment correlation: Evidence from a longitudinal twin study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54, 1066-1073.
- Hamza, C. A., & Willoughby, T. (2011). Perceived parental monitoring, adolescent disclosure, and adolescent depressive symptoms: A longitudinal examination. *Journal of Youth and Adolescence*, 40, 902-915.
- Petersen, I. T., Bates, J. E., Goodnight, J. A., Dodge, K. A., Lansford, J. E., Pettit, G. S., ... Dick, D. M. (2012). Interaction between serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) and stressful life events in adolescents' trajectories of anxious/depressed symptoms. *Developmental Psychology*, 48, 1463-1475.

审稿人 2 意见: The authors have adequately addressed my previous comments, and I have no further questions.

编委意见: I have read the response and the manuscript and believe the authors have done a great job. I recommend "Accept".

---