

HPA 轴基因与攻击的 U 型关联： 基于心理生物模型的视角^{*}

丁晓凡 曹衍森^{**} 纪林芹 张文新
(山东师范大学心理学院, 济南, 250014)

摘要 下丘脑-垂体-肾上腺轴是攻击产生与发展的关键生理基础, 其功能与攻击呈非线性关系模式, 该非线性模式可能受环境调控并通过行为控制系统间接发挥作用。对 530 名成年早期被试 (19.35 ± 1.59 岁, 53.4% 女生) 进行间隔一年的追踪研究, 采用多基因累加风险得分范式考察 HPA 轴基因与攻击间的非线性关系, 并探索亲子关系的调节作用与冲动性的中介作用。结果发现: (1) 亲子冲突而非亲子亲合能够与 HPA 轴基因二次项交互影响攻击, 只有经历高水平的亲子冲突时, HPA 轴基因与攻击呈 U 型关系; (2) 同时性和纵向分析一致发现, 冲动性在基因-亲子冲突交互作用与攻击间发挥中介作用, 仅在纵向模型中基因-亲子冲突交互作用对攻击的直接效应显著。研究结果为发展精神病理学的“多因一果”现象提供了支持, 并且为揭示神经生理应激系统影响攻击的复杂作用机制提供了新的研究视角。

关键词 攻击 HPA 轴基因 亲子关系 冲动性 U 型关系

1 问题提出

攻击是童年期至青年期常见的心理健康问题, 严重暴力犯罪在 20 岁左右达到顶峰, 会造成严重的社会经济负担 (Eisner & Malti, 2015), 揭示该时期攻击发展的病因机制具有重要意义。过去几十年, 研究者发现遗传基因与环境因素共同影响攻击性和攻击行为 (胡义秋等, 2025; Cao et al., 2024)。但是, 以往研究通常忽视的一个关键事实: 遗传风险与攻击间可能并非简单的线性关系。特别是, “杂合子优势现象” (Cao et al., 2024) 和 “基因-攻击 U 型关系” (林小楠等, 2023) 的发现, 提示携带不同基因型的个体可能发展出相似的适应结果, 即呈现出 “多因一果 (equifinality)” 现象。同时, 反社会行为的心理生物模型 (psychobiological model of antisocial behavior) 指出, 基因及其与环境的交互作用并非直接影响攻击, 而是经由神经生理、情绪和执行功能等内表型发挥作用 (van Goozen et al., 2022)。由此, 基因与攻击间的非线性关系模式: “是否具有普遍性?” “是否在内表型水平上已经发生?”, 尚有待深入探索。

1.1 HPA 轴基因与攻击: U 型关系的证据

下丘脑-垂体-肾上腺轴 (hypothalamus-pituitary-adrenal axis, HPA axis) 是人类重要的生理应激反应系统之一, 通过调节身体代谢、生理和行为反应对抗外界压力, 其功能失调会引发多种心理适应问题 (Koss & Gunnar, 2018)。但是, 已有关于 HPA 轴功能与攻击的关联研究却存在分歧。一些研究显示, 低皮质醇含量、钝化的皮质醇反应性与高攻击行为密切相关 (Stadelmann et al., 2018)。新兴研究发现, 过高的皮质醇水平和敏化的皮质醇反应性亦可能增加外化问题的风险 (Blankenstein et al., 2023)。该分歧提示了一种可能性: HPA 轴功能与攻击间可能存在非线性关系, 过高和过低的 HPA 轴活性均会导致高攻击。

近年来, 来自动物和人类的研究为 HPA 轴活性与攻击的 U 型关系提供了支持。Walker 等 (2018) 基于动物研究提出 HPA 轴功能与攻击的 U 型关系假设。近期, Frost 等人 (2023) 的研究为 U 型假设提供了实证支撑, 婴儿期头发皮质醇浓度与情绪、行为问题间均存在 U 型关系模式, 过高或过低的皮质醇水平平均会增加情绪和行为问题风险。据我们所知,

^{*} 本研究得到国家自然科学基金项目 (31900776, 32071073, 31971008)、山东省自然科学基金项目 (ZR2025MS346) 和山东省社会科学规划研究项目 (25CLJJ16) 的资助。

^{**} 通讯作者: 曹衍森, E-mail: cym8023@126.com

DOI:10.16719/j.cnki.1671-6981.20260309

现有研究主要聚焦 HPA 轴“下游”产物——皮质醇与攻击的非线性关联, 尚未有研究考察 HPA 轴“上游”遗传基因与攻击的非线性关联。但是, 皮质醇是 HPA 轴基因影响心理机能的中介因素 (Pagliaccio et al., 2014), 由此在皮质醇与攻击间观察到的 U 型关联可能是 HPA 轴基因非线性功能在生理指标上的体现。

HPA 轴功能受多种 HPA 轴系统基因调节。已有研究确定了与 HPA 轴功能密切相关的系列基因, 如 NR3C2 基因 (mineralocorticoid receptor; van Leeuwen et al., 2011)、CRHR1 基因 (corticotropin-releasing hormone receptor 1; Kehne & Cain, 2010)、COMT 基因 (catechol-O-methyltransferase; Walder et al., 2010)、BDNF 基因 (brain-derived neurotrophic factor; Givalois et al., 2004) 等。NR3C2 基因位于 4 q31-32 区, 编码盐皮质激素受体, 不同基因型编码的受体对皮质醇敏感性存在差异, 影响 HPA 轴负反馈抑制强度, 其中 rs2070951 多态性 C 等位基因较 G 等位基因具有更高的皮质醇反应性 (van Leeuwen et al., 2011)。CRHR1 基因位于 17 q21.31 区, 编码 G 蛋白偶联受体, 通过与促肾上腺皮质激素结合, 调控 HPA 轴的应激反应 (Kehne & Cain, 2010), 其中 rs110402 多态性 G 等位基因比 A 等位基因具有更高的皮质醇反应性 (Li et al., 2019)。COMT 基因位于 22 q11.1-q11.2 区, 其编码的 COMT 酶通过降解肾上腺素等抑制 CRH 激素释放, 进而降低 HPA 轴活性 (Walder et al., 2010), 其中 Val158Met 多态性 Val 等位基因编码的酶活性更高 (Lachman et al., 1996)。BDNF 基因位于 11 p13 区, 通过调控 BDNF 表达诱发 CRH 神经元激活进而影响 HPA 轴活性 (Givalois et al., 2004), Val66Met 多态性 Met 等位基因具有更低的 BDNF 含量 (González-Castro et al., 2015)。

更重要的是, HPA 系统基因间可能协同影响 HPA 轴活性。HPA 轴的应激反应过程为下丘脑释放促肾上腺皮质激素释放激素 (corticotropin-releasing hormone, CRH) 作用于垂体前叶 CRH 受体, 促进释放促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH), 使其作用于肾上腺皮质释放皮质醇, 而皮质醇通过与两类皮质醇受体结合进行负反馈调节。在 HPA 轴应激过程中任何环节的功能失调不仅会干扰其他环节的功能, 并且最终影响 HPA 轴活性 (Belmaker & Agam, 2008)。研究显示, 室旁核皮

质醇受体表达降低会导致 CRH 表达增强和 BDNF 水平上调, BDNF 进一步通过 TrkB-CREB 信号通路影响 CRH 表达水平 (Jeanneteau et al., 2012)。同时, CRH 通过激活蓝斑—去甲肾上腺素 / 交感系统调控去甲肾上腺素分泌, 而 COMT 则通过降解儿茶酚胺和去甲肾上腺素反作用于 CRH, 实现反馈调节 (Perrelli et al., 2024)。基于此, 调控和编码皮质醇受体、BDNF 因子、COMT 蛋白的基因会通过影响 CRH 表达影响其与垂体前叶 CRH 受体的结合, 实现共同调节 HPA 轴活性。最近的研究为上述生化通路的功能耦合提供了支持, Di Iorio 等 (2017) 发现 FKBP5、NR3C2、CRHR1 基因联合调节杏仁核对环境刺激的反应性, 而 CRHR1 与 BDNF 基因交互影响抑郁 (Xiao et al., 2011)。这提示参与 HPA 轴系统不同环节的基因间可能存在联合效应。多基因累加分 (multilocus genetic profile score, MGPS) 是考察多基因联合效应的新方法, 不仅能够提供更为丰富的遗传信息, 并且更符合行为遗传学的多基因累加假设 (曹衍森, 张文新, 2019)。近期, 已有研究采用 MGPS 范式考察 HPA 轴多基因对内、外化问题等的影响 (曾子豪等, 2024; Cao & Rijlaarsdam, 2023), 并且在相关脑功能研究中获得了验证 (Pagliaccio et al., 2014; Pagliaccio et al., 2015)。

与童年期和青少年期不同, 成年早期 HPA 轴功能具有独特性。从童年期到青少年期基线皮质醇含量随年龄增长持续上升, 而在成年早期 (20 岁左右) 进入高原期 (Trickett et al., 2010), 并且该阶段 HPA 轴对早期不利经历的反应性低于青少年期 (Lupien et al., 2009; Trickett et al., 2010)。但是, 有关成年早期 HPA 轴功能及其与发展适应的研究证据相对缺乏 (Adam et al., 2023), 因此关注成年早期 HPA 轴系统基因对攻击的影响可能揭示该阶段的独特性关联特征。

1.2 HPA 轴基因与环境的交互作用

HPA 轴基因不仅直接影响攻击, 并且能够调节个体对环境的敏感性, 即呈现出基因—环境交互作用。目前, 已有少数研究考察了 HPA 轴多基因累加分与环境对攻击或外化问题的交互作用, 但研究结果存在分歧。最近研究发现, HPA 轴多基因与同伴侵害交互影响青少年攻击行为, 携带低活性 HPA 轴多基因累加分的青少年更容易受到同伴侵害的影响而表现出高攻击行为 (宋晓凡等, 2025)。另一些研究却未发现 HPA 轴多基因与父母教养对青少年

外化问题的交互作用 (Cao & Rijlaarsdam, 2023)。上述分歧可能是已有研究忽视了 HPA 轴基因与环境敏感性间的非线性关系。有关脑结构和功能的研究提示, 虽然低和高活性 HPA 轴基因影响的脑区存在差异, 但其均与高环境敏感性有关 (Pagliaccio et al., 2014; Pagliaccio et al., 2015)。譬如, 携带低 HPA 轴基因累加分的个体在经历压力后具有更小的左侧杏仁核体积; 但携带高 HPA 轴基因累加分的个体在高压下具有更大的左侧海马体积 (Pagliaccio et al., 2014)。虽然在高压力环境下, 高和低活性 HPA 轴基因影响的脑区不同, 但是杏仁核体积减小和海马体积增加均会造成“杏仁核-海马体积比值 (amygdala-hippocampal volume ratio)”改变, 该比值是攻击的重要风险因素 (Gilliam et al., 2015)。由此, 高和低 HPA 轴活性基因在压力下会同等地改变个体脑功能, 进而导致相似的攻击水平。

在众多环境因素中, 亲子关系质量对发展适应的重要性超过其他因素 (Steinberg, 2022)。亲子冲突 (conflict) 和亲合 (cohesion) 作为亲子关系的两个基本维度, 是攻击的重要预测源。前者是指父母与子女间公开的对抗, 后者是指父母与子女间亲密的情感联结 (Driscoll & Pianta, 2011)。高强度且频繁的亲子冲突可能被个体视为一种威胁, 导致个体情绪失调、不良应对方式增加, 进而增加攻击行为 (Shakiba et al., 2022)。亲密的亲子关系会增加个体安全感、促进冲突解决能力的发展, 降低攻击水平 (Guttmann-Steinmetz & Crowell, 2006; Liu et al., 2025)。虽然更多研究关注青少年期亲子关系及其与个体适应的关系 (Steinberg, 2022), 但是在当今时代背景下, 个体向成年的过渡期延长 (Arnett, 2000), 父母仍然是成年早期个体重要的亲密关系对象。因此, 本研究的第二个目的是探索 HPA 轴多基因与攻击的非线性关系是否受亲子关系调节。

1.3 冲动性的中介作用

基于反社会行为的心理生物模型, 遗传风险和家庭不利环境对反社会行为的交互作用会通过损害自我控制系统机能发挥作用 (van Goozen et al., 2022)。冲动性 (impulsivity) 是一种典型的控制功能缺陷, 会导致个体对威胁刺激的反应增强、低估攻击的消极后果, 进而增加反社会行为风险 (Thibodeau et al., 2015)。因此, 冲动性可能是介导遗传基因与环境影响攻击的潜在中介因素 (Thibodeau et al., 2015)。

虽然目前尚未有研究直接考察 HPA 轴基因与环境交互作用经由冲动性影响攻击的中介机制, 但是相关研究为此提供了支持。一方面, HPA 轴基因与环境的交互作用可能通过改变冲动性相关脑区进而影响个体冲动性水平。来自 fMRI 的研究显示, HPA 轴系统多基因累加风险与压力环境交互影响杏仁核与额叶皮层的连通性 (Pagliaccio et al., 2015), 而杏仁核和额叶皮层的连通性是影响冲动调节的关键脑机制 (Hall & Hallquist, 2023)。另一方面, 压力环境也会改变 HPA 轴功能, 其与 HPA 轴基因共同导致的 HPA 轴功能变化会影响伏隔核多巴胺功能, 改变个体对奖赏的感知、增加冲动性 (Lovallo, 2013)。由此, HPA 轴基因和环境可能交互影响冲动性, 进而改变个体的攻击水平。

更重要的是, 研究显示皮质醇与冲动性也呈非线性关系。有关错误相关负波 (error-related negativity, ERN) 的研究显示, 皮质醇觉醒反应性与 ERN 呈倒 U 型模式, 在高和低皮质醇反应性时, ERN 波幅较小 (Shi et al., 2021), 而冲动性水平较高 (Taylor et al., 2018)。这提示 HPA 轴的非线性功能在内表型水平上已经显现。因此, 本研究的第三个目的是考察冲动性在 HPA 轴基因与亲子关系交互作用与攻击关联中的中介作用。

综上, 本研究基于发展精神病理学“多因一果”理论和“反社会行为的心理生物模型”, 采用追踪设计考察 HPA 轴基因与攻击的非线性关系, 并考察亲子关系对 HPA 轴基因与攻击间非线性关系的调节作用以及冲动性的中介作用。

2 研究方法

2.1 被试

采用 G*Power 3.1.9.7 以线性回归 ΔR^2 固定模型估计样本量为 526 ($\alpha = .05, f^2 = .015, 1-\beta = .80$, 预测变量数=1, 总变量数=7)。采用整群抽样从山东省高校招募大学生 604 名进行为期一年的追踪研究, 其中认真作答且同意提供唾液样本的被试 530 人, 平均年龄为 19.35 ± 1.59 岁, 53.4% 女生, 98.5% 汉族。具有基因数据和无基因数据的被试在各变量上均无显著差异 ($|t| \leq 0.89, p > .05$)。但拒绝提供唾液的男生多于女生 ($\chi^2 = 11.42, p = .001$)。在追踪过程中, 被试流失 38 人, Little's MCAR 检验不显著 ($\chi^2 = 73.10, df = 62, p > .05$), 表明被试为随机缺失。

2.2 研究工具

2.2.1 攻击

采用 Buss-Perry 攻击问卷中文版(刘俊升等, 2009; Buss & Perry, 1992) 测评攻击, 共 29 个项目。从“完全不符合”到“完全符合”分别计 1~5 分, 均分越高表明攻击水平越高。本研究中两个时间点攻击的 Cronbach's α 系数分别为 .88 和 .92。

2.2.2 亲子关系

采用亲子关系量表中文版(Child-Parent Relationship Scale, CPRS; 张晓等, 2008; Driscoll & Pianta, 2011) 测评亲子冲突和亲合, 共 15 个项目, 其中冲突 8 个项目, 亲合 7 个项目。从“完全不符合”到“完全符合”分别计 1~5 分, 冲突和亲合的 Cronbach's α 系数分别为 .82 和 .89。

2.2.3 冲动性

采用 Barratt 冲动量表中文版(Barratt Impulsiveness Scale; 杨会芹等, 2007; Patton et al., 1995), 参照 Steinberg 等(2008) 研究, 选取其中 18 个项目测评冲动性。从“从不”到“经常”分别计 1~4 分, 均分越高则冲动性越高, 冲动性的 Cronbach's α 系数为 .81。

2.2.4 唾液样本采集和基因分型

在主试演示指导下, 被试自行采集口腔上皮细胞。利用 iMLDR 技术(improved multiplex ligation detection reaction, Shanghai) 在 Life technologies 3730xl 仪器上进行基因分型。本研究所使用的检测平台和技术具有较高的可靠性, 基因分型质控标准为: (1) 基因检测 call rate > 98%; (2) 重复质控采用随机选取 3% 的样本进行重复检验, 检验一致性为 100%; (3) MAF > 5% (minor allele frequency, 次要等位基因频次); (4) Hardy-Weinberg (H-W) 平衡检验的显著性水平为 .05。

2.3 研究程序

本研究所有流程均获得单位伦理委员会审核批准。第一次数据收集(T1)以班级为单位, 采用网络问卷在机房收集亲子关系、攻击、冲动性数据, 并采集唾液样本。问卷调查和唾液采集均由 2 名经过严格培训的主试进行, 施测过程约 30min。间隔一年后, 进行第二次数据收集(T2)再次测评攻击。

2.4 共同方法偏差

本研究所有问卷均为自我报告, Harman 单因素分析显示, 特征根大于 1 的因子共 21 个, 第一因子解释率为 18.72%, 小于 40% 的临界标准, 不存在明显的共同方法偏差。

2.5 数据处理与分析

采用 SPSS 26.0 进行数据处理与分析。第一, 对各变量进行描述统计与相关分析。第二, 对各基因进行 Hardy-Weinberg (H-W) 平衡检验, 同时进行线性和等基因效应分析以确定基因编码方式(曹衍森, 张文新, 2019)。第三, 以性别为控制变量, 将所有预测变量标准化后进行分层回归: (1) 模型 1 以攻击为因变量, MGPS、MGPS 二次项(MGPS²)、亲子亲合/冲突、MGPS 与亲子关系交互项、MGPS² 与亲子关系交互项为预测变量进行分层回归; (2) 模型 2 以冲动性为因变量, 采用模型 1 中的预测变量进行分层回归; (3) 模型 3 在模型 1 基础上, 增加冲动性为预测变量。若交互项显著, 则采用简单斜率检验其交互作用模式, 所有回归模型均一起进行 B-H 统计矫正。第四, 进行敏感性分析。

3 结果

3.1 描述统计与相关分析

各变量均值、标准差及相关分析结果见表 1。亲子亲合与攻击、冲动性均呈显著负相关, 亲子冲突与攻击、冲动性均呈显著正相关, 冲动性与攻击呈显著正相关。

3.2 Hardy-Weinberg 平衡和多基因效应检验

本研究中 NR3C2、CRHR1、COMT 和 BDNF 基因型分布见表 2。各基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡($\chi^2 s \leq 19, df = 2, ps > .05$), rs2070951、rs110402、rs4680 和 rs6265 的次要等位基因频次(minor allele frequency, MAF) 分别为 27.36%、9.81%、28.30% 和 46.23%, 均大于 5%。为确定各基因能否采用线性编码方式以及是否存在单基因主导效应, 参照已有研究(曹衍森, 张文新, 2019), 进行分解模型、线性和等基因效应模型检验(表 3)。各模型均没有偏离线性和等基因效应假设。因此, 将各基因进行 0、1、2 编码, HPA 轴多基因累加分的分布为: 0 ($N = 6$)、1 ($N = 31$)、2 ($N = 100$)、3 ($N = 161$)、4 ($N = 151$)、5 ($N = 62$)、6 ($N = 17$) 和 7 ($N = 2$)。

3.3 HPA 轴多基因与亲子关系对攻击的交互作用

在亲子冲突模型中(表 4 和表 5), MGPS² 对攻击的预测作用不显著, 但与其与亲子冲突的交互作用能够预测 T1 攻击而非 T2 攻击。简单斜率检验显示, 当亲子冲突较高时, MGPS 与攻击的关系呈

表 1 各变量的描述统计和相关分析结果

变量	M	SD	1	2	3	4	5
1. T1 亲子冲突	2.40	.76	1				
2. T1 亲子亲合	3.87	.83	-.59***	1			
3. T1 冲动性	2.15	.43	.36***	-.22***	1		
4. T1 攻击	2.59	.57	.49***	-.19***	.50***	1	
5. T2 攻击	2.47	.63	.31***	-.17***	.27***	.52***	1

注: *** $p < .001$ 。T1 代表第一次数据收集的时间点; T2 代表第二次数据收集的时间点。

表 2 HPA 轴基因分布情况

位点	MAF	H-W (χ^2)	携带高活性等位基因数量		
			0	1	2
rs2070951	27.36%	.08 ($p = .77$)	GG ($n = 41$)	GC ($n = 208$)	CC ($n = 281$)
rs110402	9.81%	.19 ($p = .66$)	AA ($n = 432$)	GA ($n = 92$)	GG ($n = 6$)
rs4680	28.30%	.10 ($p = .76$)	GG ($n = 271$)	GA ($n = 218$)	AA ($n = 41$)
rs6265	46.23%	.16 ($p = .69$)	TT ($n = 111$)	CT ($n = 268$)	CC ($n = 151$)

表 3 线性和等基因效应模型比较

因变量	模型	模型拟合			模型拟合改变量		
		R^2	$F (df)$	p	ΔR^2	$F (df)$	p
亲子冲突							
	分解模型	.266	5.27 (34, 495)	< .001	—	—	—
T1 攻击	线性模型	.254	9.69 (18, 511)	< .001	.012	.47 (16, 495)	.96
	等基因模型	.248	28.73 (6, 523)	< .001	.006	.37 (12, 511)	.97
T2 攻击	分解模型	.162	2.60 (34, 457)	< .001	—	—	—
	线性模型	.130	3.94 (18, 473)	< .001	.032	1.09 (16, 457)	.37
	等基因模型	.114	10.42 (6, 485)	< .001	.016	.74 (12, 473)	.71
	分解模型	.156	2.69 (34, 495)	< .001	—	—	—
T1 冲动性	线性模型	.148	4.93 (18, 511)	< .001	.008	.29 (16, 495)	.99
	等基因模型	.139	14.08 (6, 523)	< .001	.009	.44 (12, 511)	.95
亲子亲合							
	分解模型	.083	1.32 (34, 495)	.11	—	—	—
T1 攻击	线性模型	.062	1.88 (18, 511)	.02	.021	.70 (16, 495)	.80
	等基因模型	.057	5.25 (6, 523)	< .001	.005	.25 (12, 511)	.99
T2 攻击	分解模型	.094	1.39 (34, 457)	.07	—	—	—
	线性模型	.059	1.64 (18, 473)	.05	.035	1.11 (16, 457)	.34
	等基因模型	.044	3.69 (6, 485)	.001	.015	.63 (12, 473)	.81
	分解模型	.089	1.41 (34, 495)	.06	—	—	—
T1 冲动性	线性模型	.074	2.25 (18, 511)	.002	.015	.51 (16, 495)	.94
	等基因模型	.062	5.79 (6, 523)	< .001	.012	.52 (12, 511)	.90

注: 分解模型包括 8 个基因主效应、8 个基因二次项、8 个基因 \times 环境交互项、8 个基因二次项 \times 环境交互项以及性别、环境主效应; 线性模型将同一基因的显性和隐性编码回归权重限定相等 (16 个限定); 等基因模型将 4 个基因对攻击的主效应及其与环境的交互效应限定相等 (12 个限定)。T1 代表第一次数据收集的时间点; T2 代表第二次数据收集的时间点。

U 型 ($b = .06, p = .01$), 即高和低活性的 HPA 轴等位基因携带者均会具有高攻击 (图 1a); 在低亲子冲突时, MGPS² 与攻击的关系不显著 ($b = -.02, p > .05$)。但是在亲子亲合模型中, 各时间点上, MGPS² 及其与亲子亲合的交互项均不显著。

3.4 HPA 轴多基因、亲子关系与冲动性对攻击的作用: 有中介的调节效应检验

根据叶宝娟和温忠麟 (2013) 的检验步骤, 本研究分别在亲子冲突和亲合模型中进行了有中介的调节效应检验。在亲子冲突模型中 (表 4 和表 5),

表4 HPA轴多基因与亲子关系对T1攻击的交互作用:冲动性的中介作用

变量	模型1 (T1攻击)			模型2 (T1冲动性)			模型3 (T1攻击)		
	β	ΔR^2	95% CI	β	ΔR^2	95% CI	β	ΔR^2	95% CI
亲子冲突									
第一层: 性别	-0.03	.001	[-.13, .06]	-0.10	.01*	[-.36, -.02]	-0.03	.001	[-.13, .06]
第二层: MGPS	-0.14	.02**	[-.13, -.03]	-0.06	.003	[-.14, .03]	-0.14	.02**	[-.13, -.03]
第三层: MGPS ²	.03	.001	[-.02, .05]	-0.02	< .001	[-.08, .05]	.03	.001	[-.02, .05]
第四层: 亲子冲突	.48	.23***	 [.23, .31]	.36	.13***	 [.28, .44]	.48	.23***	 [.23, .31]
第五层: 冲动性	—	—	—	—	—	—	.37	.12***	 [.17, .25]
第六层: 亲子冲突 ×MGPS	-0.01	< .001	[-.05, .04]	.01	< .001	[-.07, .09]	-0.02	< .001	[-.05, .03]
第七层: 亲子冲突 ×MGPS ²	.12	.01*	 [.01, .08]	.17	.02***	 [.04, .17]	.06	.002	[-.01, .05]
R^2	.25			.15			.36		
F	30.35***			16.10***			44.19***		
亲子亲合									
第一层: 性别	-0.03	.001	[-.13, .06]	-0.10	.01*	[-.36, -.02]	-0.03	.001	[-.13, .06]
第二层: MGPS	-0.14	.02**	[-.13, -.03]	-0.06	.003	[-.14, .03]	-0.14	.02**	[-.13, -.03]
第三层: MGPS ²	.03	.001	[-.02, .05]	-0.02	< .001	[-.08, .05]	.03	.001	[-.02, .05]
第四层: 亲子亲合	-0.19	.04***	[-.15, -.06]	-0.22	.05***	[-.31, -.14]	-0.19	.04***	[-.15, -.06]
第五层: 冲动性	—	—	—	—	—	—	.48	.22***	 [.23, .31]
第六层: 亲子亲合 ×MGPS	.05	.003	[-.02, .08]	.03	.001	[-.06, .13]	.04	.001	[-.02, .07]
第七层: 亲子亲合 ×MGPS ²	-0.06	.002	[-.06, .02]	-0.02	< .001	[-.08, .06]	-0.05	.002	[-.06, .02]
R^2	.05			.05			.27		
F	5.60***			5.81***			28.25***		

注: * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$, 加粗显示的数据为经过B-H校正后依然显著的结果。

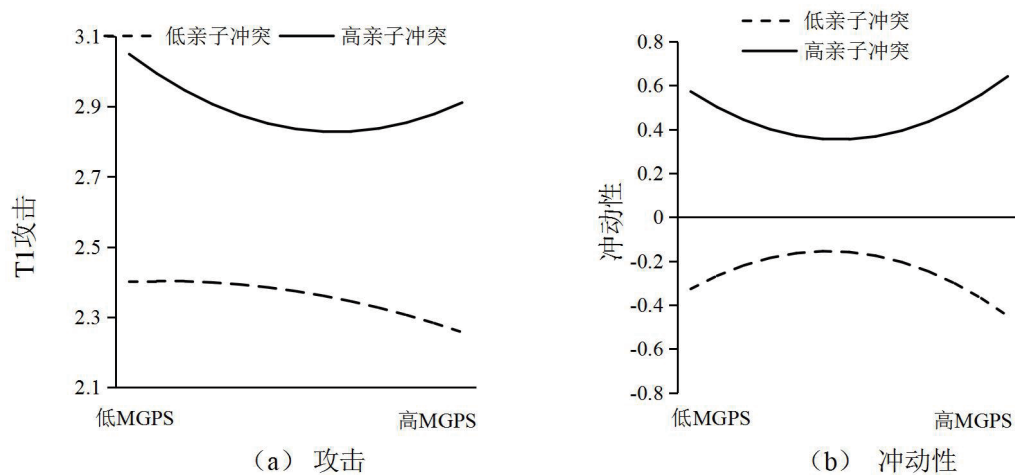


图1 HPA轴多基因累加分与亲子冲突对攻击和冲动性的交互模式

MGPS²与亲子冲突的交互作用通过冲动性间接影响T1和T2攻击(T1: $effect = .02$, 95%CI = [.01, .04]; T2: $effect = .01$, 95%CI = [.01, .03])。为分析MGPS²与亲子冲突对冲动性的交互作用模式,进一步进行

简单斜率分析发现,在亲子冲突较高时,MGPS与冲动性呈U型关系($b = .11$, $p < .05$);当亲子冲突较低时,MGPS与冲动性呈倒U型关系($b = -.10$, $p = .02$;图1b)。尽管上述分析中MGPS²与亲子亲合

表5 HPA轴多基因与亲子关系对T2攻击的交互作用：冲动性的中介作用

变量	模型1 (T2 攻击)			模型2 (T1 冲动性)			模型3 (T2 攻击)		
	β	ΔR^2	95% CI	β	ΔR^2	95% CI	β	ΔR^2	95% CI
亲子冲突									
第一层: 性别	-.11	.01*	[-.25, -.03]	-.10	.01*	[-.36, -.02]	-.11	.01*	[-.25, -.03]
第二层: MGPS	-.003	<.001	[-.06, .05]	-.06	.003	[-.14, .03]	-.003	<.001	[-.06, .05]
第三层: MGPS ²	-.04	.002	[-.06, .02]	-.02	<.001	[-.08, .05]	-.04	.002	[-.06, .02]
第四层: 亲子冲突	.32	.10***	 [.15, .26]	.36	.13***	 [.28, .44]	.32	.10***	 [.15, .26]
第五层: 冲动性	—	—	—	—	—	—	.18	.03***	 [.06, .17]
第六层: 亲子冲突 ×MGPS	.05	.002	[-.02, .09]	.01	<.001	[-.07, .09]	.05	.002	[-.02, .09]
第七层: 亲子冲突 ×MGPS ²	-.10	.01	[-.09, .002]	.17	.02***	 [.04, .17]	-.14	.01*	 [-.10, -.01]
R^2	.11			.15			.14		
F	11.14***			16.10***			12.59***		
亲子亲合									
第一层: 性别	-.11	.01*	[-.25, -.03]	-.10	.01*	[-.36, -.02]	-.11	.01*	[-.25, -.03]
第二层: MGPS	-.003	<.001	[-.06, .05]	-.06	.003	[-.14, .03]	-.003	<.001	[-.06, .05]
第三层: MGPS ²	-.04	.002	[-.06, .02]	-.02	<.001	[-.08, .05]	-.04	.002	[-.06, .02]
第四层: 亲子亲合	-.17	.03***	[-.17, -.05]	-.22	.05***	[-.31, -.14]	-.17	.03***	[-.17, -.05]
第五层: 冲动性	—	—	—	—	—	—	.24	.05***	 [.10, .21]
第六层: 亲子亲合 ×MGPS	.05	.002	[-.03, .09]	.03	.001	[-.06, .13]	.03	.001	[-.04, .08]
第七层: 亲子亲合 ×MGPS ²	.03	<.001	[-.04, .06]	-.02	<.001	[-.08, .06]	.03	<.001	[-.03, .06]
R^2	.03			.05			.09		
F	3.84**			5.81***			7.47***		

注: * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$, 加粗显示的数据为经过B-H校正后依然显著的结果。

对攻击的交互效应不显著,但是可能存在遮掩效应(温忠麟,叶宝娟,2014),本研究仍然在亲子亲合模型中检验冲动性的间接效应,结果亦未达到显著水平(T1: $effect = -.003$, $95\%CI = [-.03, .02]$; T2: $effect = .001$, $95\%CI = [-.02, .01]$)。

3.5 敏感性分析

第一,对任一单基因重复上述回归分析。任一单基因二次项与亲子冲突的交互项均不显著($\Delta R^2s \leq .004$; $|\beta|s \leq .28$; $ps > .05$),表明相比单基因研究,多基因累加分能够有效提高遗传解释率。

第二,将总样本随机分成两个子样本进行内部验证。子样本1($N = 266$)和子样本2($N = 264$)在所有变量上均不存在差异($|t|s \leq 1.14$; $ps > .05$)。在两个子样本中,有中介的调节模型均成立,MGPS²与亲子冲突的交互项显著预测冲动性(子样本1: $\beta = .16$, $p < .05$; 子样本2: $\beta = .20$, $p = .01$),冲动性显著预测T1攻击(子样本1: $\beta = .39$, $p < .001$; 子样本2: $\beta = .36$, $p < .001$)和T2

攻击(子样本1: $\beta = .13$, $p < .05$; 子样本2: $\beta = .28$, $p < .001$)。

第三,对两个子样本中MGPS²与亲子冲突的交互效应量进行元分析。在高亲子冲突环境中,MGPS²与冲动性的相关效应量 $r = .24$ ($p < .05$, $95\%CI = [.01, .44]$),研究同质($Q = 1.16$, $p > .05$, $I^2 = 13.94$)。在低亲子冲突环境中,MGPS²与冲动性的相关效应量 $r = -.16$ ($p > .05$, $95\%CI = [-.34, .03]$),研究同质($Q = .84$, $p > .05$, $I^2 < .001$),高、低亲子冲突间差异显著($Q_{contrast} = 6.18$, $p = .01$),表明MGPS²与亲子冲突的交互作用显著。

4 讨论

本研究立足于“多因一果”现象,考察了HPA轴多基因累加分与攻击的非线性关联,并基于“心理生物模型”探索了亲子关系对该非线性模式的调节作用以及冲动性的中介作用。结果显示,亲子冲突而非亲子亲合与HPA轴基因二次项交互影响攻

击,具体表现为在高冲突环境下,携带高和低HPA轴活性基因的个体均表现出高攻击,在低冲突环境下,该非线性关系不显著。HPA轴基因二次项与环境的交互作用通过冲动性间接影响攻击,HPA轴基因的非线性功能也体现在内表型水平上。

虽然有关皮质醇的研究显示,HPA轴功能与攻击间存在非线性关系(Frost et al., 2023; Walker et al., 2018),但是本研究并未发现HPA轴基因对攻击的U型作用。这可能与两方面的原因有关:其一,攻击是基因和环境间复杂相互作用的结果(Cao et al., 2024),因而难以独立观测到基因的效应,尤其是本研究仅采用少数基因位点难以涵盖HPA轴系统的全部遗传信息,因而其解释率相对有限;其二,相比直接由基因编码的近端神经生物表型,HPA轴基因与远端行为表型的关联更弱,越是行为性的表型受基因影响的程度越小,由此难以观测到基因型与行为表型间的直接关联(Meyer-Lindenberg & Weinberger, 2006)。

本研究发现HPA轴基因与攻击和冲动性的U型关系模式受到亲子冲突的调节,携带高和低HPA轴活性基因的个体均对亲子冲突更为敏感,而表现出更高冲动性和攻击。如前所述,HPA轴多基因累加与压力交互影响海马和杏仁核体积(Pagliaccio et al., 2014),虽然高和低HPA轴活性基因会导致不同的脑结构变化,但都会同等地影响个体攻击风险性(Gilliam et al., 2015)。此外,HPA轴基因非线性功能还可能部分源于脑内两类皮质醇受体——盐皮质激素受体(MR)和糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)的差异性功能。在亲子冲突较高时,HPA轴系统被激活导致皮质醇水平上升,但由于盐皮质激素受体具有更高的亲和性,皮质醇优先与盐皮质激素受体结合,只有盐皮质激素受体结合率饱和时,糖皮质激素受体才会被激活(de Kloet et al., 2005)。然而,两类受体对海马和杏仁核功能的影响模式相反,当盐皮质激素受体结合率不足(即皮质醇水平较低)和糖皮质激素受体结合率较高(即皮质醇水平较高)时均会影响海马和杏仁核功能(de Kloet et al., 2005)。因此,高和低的HPA轴活性基因均会导致个体对消极环境的敏感性增加而表现出高攻击或高冲动性。

事实上,HPA轴系统与心理适应结果的非线性关联并不罕见。在认知功能领域,许多研究发现了皮质醇与记忆(Lupien et al., 1999)、执行功能

(Lupien & McEwen, 1997)、情绪信息抑制(Taylor et al., 2011)等的非线性关系。这提示,无论是在遗传还是在激素水平上,高或低HPA轴功能均偏离了生理稳态,只有中等水平的HPA轴功能有助于达到最优的心理适应状态。但是,并非在所有情况下均能观测到HPA轴的非线性功能。一方面,盐皮质受体和糖皮质受体在不同脑区的分布存在差异,譬如室旁核几乎没有盐皮质受体表达,因而受该脑区影响的心理与行为可能无法观测到HPA轴的非线性功能(Joëls, 2006)。另一方面,HPA轴的非线性功能还依赖于其基底皮质醇可获得性,在不同的发展阶段皮质醇含量存在动态变化(Gunnar et al., 2009),因此HPA轴的非线性功能可能会因个体所处发展时期而存在差异。特别是,已有关于青少年的研究(宋晓凡等, 2025; Cao & Rijlaarsdam, 2023),虽然未考虑HPA轴基因的非线性功能,但其发现的HPA轴基因线性模式可能是描述其特殊发展阶段的最优模式。本研究采用成年早期被试,避免了因青春期发育所导致的基底皮质醇波动,但是研究结果可能无法推广到其他年龄阶段。由此,未来研究仍需进行深入挖掘HPA轴与何种类型的心理适应结果在哪些关键发展阶段存在非线性关联。

然而,在低亲子冲突环境下,HPA轴基因与冲动性呈倒U型关联模式,这提示HPA轴基因对消极环境的敏感性呈现出一种“差别易感模式(differential susceptibility)”或“更好或更坏(for better or for worse)”的趋势,即减少亲子冲突水平,可使携带高和低HPA轴活性基因的个体从中获益,降低冲动性;相反,亲子冲突水平越高,携带高和低HPA轴活性基因的个体则更可能具有高冲动性。虽然低亲子冲突可被视为一种相对积极的环境(Bakermans-Kranenburg & Van IJzendoorn, 2007),但无法等同于亲子亲合,尤其本研究未发现亲子亲合与HPA轴系统基因二次项对冲动性的交互效应,因此仍需谨慎看待该结果。

如前所述,与亲子冲突不同,亲子亲合与HPA轴基因二次项对攻击或冲动性的交互作用未达到显著水平。该结果可能与情绪信息抑制的研究相一致,个体在加工愤怒表情时,皮质醇与情绪信息抑制功能间呈倒U型关系;但是在加工快乐表情时,则未发现该倒U型关联(Taylor et al., 2011)。这也提示亲子冲突与亲子亲合是不同类型的环境,根据“差别易感2.0”理论,个体对环境的敏感性可能并非领

域普遍性的，而是因环境类型而存在差异（Belsky et al., 2022）。

与反社会行为的心理生物模型（van Goozen et al., 2022）一致，自我控制缺陷——冲动性在HPA轴基因与亲子关系交互影响攻击的过程中发挥中介作用。高和低皮质醇水平都会削弱个体对威胁信息的抑制能力（Taylor et al., 2011），而具有抑制控制缺陷的个体通常对外界威胁线索具有过高的反应性，使其难以抑制冲动性而表现出攻击等问题（Eisenberg et al., 2015）。相比行为表型，HPA轴基因与环境对冲动性的交互作用解释率更大，这可能是由于越是接近“上游”遗传结构的内表型与基因的关联更密切，而越是行为性的表型受基因影响的可能性越小（Meyer-Lindenberg & Weinberger, 2006）。同时，这也提示当直接探索基因与行为表型间的关联而未发现显著结果时，不能武断地否认基因对行为表型的效应，探索隐藏在遗传基因与行为间的内表型将有助于揭示基因型与表现型间的关联。

本研究具有一定的理论创新性和实践价值。本研究关注同一生理应激系统基因的不同“起点”（基因型）导致相似发展结果的机制和路径，为发展精神病理学的“多因一果”现象（Cicchetti & Rogosch, 1996）提供了支持。传统上，“多因一果”研究主要关注不同个体间的差异性环境经历或病因起源，但是本研究提示同一病因系统与发展适应结果的非线性关系也是“多因一果”的重要来源。同时，这提示干预实践应该充分考虑攻击产生和发展的路径具有多样性：应该采用普遍性预防措施以覆盖具有不同风险起点或不同遗传起源的个体，避免其通过不同的发展路径产生相似的攻击风险。

本研究存在一些局限。第一，无法确定HPA轴基因与攻击的非线性关系是否源于不同的攻击亚型。相关研究指出，主动性和反应性攻击在其生理应激机能上存在差异，高HPA轴反应性与反应性攻击有关，而主动性攻击可能具有更低的皮质醇反应性（Lopez-Duran et al., 2009）。未来研究应进一步考察HPA轴基因对两类攻击的作用是否呈现不同的模式。第二，本研究未能涵盖所有HPA轴系统基因，因而基因与环境交互作用解释率仍然较低。未来研究仍需继续探索其“遗传率缺失（missing heritability）”的原因，但本研究提供了一种探索遗传率缺失的新思路。相比行为表型，在内表型水平上，基因与环境交互作用的解释率更高。因此，探索基

因影响心理与行为表型的潜在神经生理内表型和生物过程将会有助于剖析遗传率缺失的原因。第三，本研究基于皮质醇与多种心理适应结果间的非线性关系推测HPA轴基因与攻击间的U型关联，并且通过元分析验证了结果可靠性，但在获得外部验证前，应慎重看待本研究结果。

5 结论

本研究结论如下：（1）在高亲子冲突环境中，HPA轴基因与攻击间存在U型关系模式，携带较多和较少高HPA轴活性相关等位基因的个体均具有更高的攻击风险；（2）冲动性在基因—环境交互作用与攻击间发挥中介作用。

参考文献

- 曹衍森, 张文新. (2019). 多巴胺系统基因与母亲教养行为对青少年抑郁的影响: 一项多基因研究. *心理学报*, 51(10), 1102-1115.
- 胡义秋, 何震, 曾子豪, 刘双金, 杨琴, 方晓义. (2025). 亲子关系对青少年攻击行为的影响: 正念的中介作用和NR3C1基因rs41423247多态性的调节作用. *心理发展与教育*, 41(4), 561-570.
- 林小楠, 曹衍森, 张文新, 纪林芹. (2023). 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. *心理学报*, 55(4), 588-599.
- 刘俊升, 周颖, 顾文瑜. (2009). Buss-Perry攻击性量表在青少年中的初步修订. *中国临床心理学杂志*, 17(4), 449-451.
- 宋晓凡, 曹衍森, 林小楠, 纪林芹, 张文新. (2025). HPA轴系统基因、同伴侵害与青少年攻击行为: 共情的中介作用. *心理发展与教育*, 41(4), 550-560.
- 温忠麟, 叶宝娟. (2014). 中介效应分析: 方法和模型发展. *心理科学进展*, 22(5), 731-745.
- 杨会芹, 姚树桥, 朱熊兆, Auerbach, R. P., Abela, J. R. Z., & Tong, X. (2007). Barratt冲动量表中文版用于中学生的信度、效度分析. *中国临床心理学杂志*, 15(1), 4-6.
- 叶宝娟, 温忠麟. (2013). 有中介的调节模型检验方法: 甄别和整合. *心理学报*, 45(9), 1050-1060.
- 曾子豪, 刘双金, 杨琴, 王宏才, 刘承珍, 赵纤, 孟莉, 何震, 刘秀茹, 黄宁, 胡义秋. (2024). 童年期创伤后亲子关系对青少年社会适应的影响: HPA轴系统多基因的调节. *心理学报*, 56(8), 1091-1109.
- 张晓, 陈会昌, 张桂芳, 周博芳, 吴巍. (2008). 亲子关系与问题行为的动态相互作用模型: 对儿童早期的追踪研究. *心理学报*, 40(5), 571-582.
- Adam, E. K., Collier Villaume, S., Thomas, S., Doane, L. D., & Grant, K. E. (2023). Stress and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in adolescence and early adulthood. In L. J. Crockett, G. Carlo, & J. E. Schulenberg (Eds.), *APA handbook of adolescent and young adult development* (pp. 55-72). American Psychological Association.
- Arnett, J. J. (2000). Emerging adulthood: A theory of development from the late teens through the twenties. *American Psychologist*, 55(5), 469-480.
- Bakermans-Kranenburg, M. J., & van IJzendoorn, M. H. (2007). Research review: Genetic vulnerability or differential susceptibility in child development: The case of attachment. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 48(12), 1160-

- 1173.
- Belmaker, R. H., & Agam, G. (2008). Major depressive disorder. *New England Journal of Medicine*, *358*(1), 55–68.
- Belsky, J., Zhang, X., & Saylor, K. (2022). Differential susceptibility 2.0: Are the same children affected by different experiences and exposures? *Development and Psychopathology*, *34*(3), 1025–1033.
- Blankenstein, N. E., de Rooij, M., van Ginkel, J., Wilderjans, T. F., de Ruigh, E. L., Oldenhof, H. C., Zijlmans, J., Jambroes, T., Platje, E., de Vries-Bouw, M., Branje, S., Meeus, W. H. J., Vermeiren, R. R. J. M., Popma, A., & Jansen, L. M. C. (2023). Neurobiological correlates of antisociality across adolescence and young adulthood: A multi-sample, multi-method study. *Psychological Medicine*, *53*(5), 1834–1849.
- Buss, A. H., & Perry, M. (1992). The aggression questionnaire. *Journal of Personality and Social Psychology*, *63*(3), 452–459.
- Cao, C., & Rijlaarsdam, J. (2023). Childhood parenting and adolescent internalizing and externalizing symptoms: Moderation by multilocus hypothalamic–pituitary–adrenal axis–related genetic variation. *Development and Psychopathology*, *35*(2), 524–536.
- Cao, Y., Chi, X., Chen, G., Ji, L., & Zhang, W. (2024). Parenting behaviors, inhibitory control, and aggression: Moderation by serotonin receptor 2A haplotypes. *Journal of Family Psychology*, *38*(3), 411–420.
- Cicchetti, D., & Rogosch, F. A. (1996). Equifinality and multifinality in developmental psychopathology. *Development and Psychopathology*, *8*(4), 597–600.
- de Kloet, E. R., Joëls, M., & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: From adaptation to disease. *Nature Reviews Neuroscience*, *6*(6), 463–475.
- Di Iorio, C. R., Carey, C. E., Michalski, L. J., Corral-Frias, N. S., Conley, E. D., Hariri, A. R., & Bogdan, R. (2017). Hypothalamic–pituitary–adrenal axis genetic variation and early stress moderates amygdala function. *Psychoneuroendocrinology*, *80*, 170–178.
- Driscoll, K., & Pianta, R. C. (2011). Mothers' and fathers' perceptions of conflict and closeness in parent–child relationships during early childhood. *Journal of Early Childhood and Infant Psychology*, *7*, 1–24.
- Eisenberg, N., Taylor, Z. E., Widaman, K. F., & Spinrad, T. L. (2015). Externalizing symptoms, effortful control, and intrusive parenting: A test of bidirectional longitudinal relations during early childhood. *Development and Psychopathology*, *27*(4pt1), 953–968.
- Eisner, M. P., & Malti, T. (2015). Aggressive and violent behavior. In M. E. Lamb & R. M. Lerner (Eds.), *Handbook of child psychology and developmental science: Socioemotional processes* (pp. 794–841). John Wiley & Sons, Inc.
- Frost, A., Hagaman, A., Baranov, V., Chung, E. O., Bhalotra, S., Sikander, S., & Maselko, J. (2023). Non-linear associations between HPA axis activity during infancy and mental health difficulties during early childhood among children in rural Pakistan. *Development and Psychopathology*, *35*(4), 2086–2095.
- Gilliam, M., Forbes, E. E., Gianaros, P. J., Erickson, K. I., Brennan, L. M., & Shaw, D. S. (2015). Maternal depression in childhood and aggression in young adulthood: Evidence for mediation by offspring amygdala–hippocampal volume ratio. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *56*(10), 1083–1091.
- Givalois, L., Naert, G., Rage, F., Ixart, G., Arancibia, S., & Tapia-Arancibia, L. (2004). A single brain-derived neurotrophic factor injection modifies hypothalamo–pituitary–adrenocortical axis activity in adult male rats. *Molecular and Cellular Neuroscience*, *27*(3), 280–295.
- González-Castro, T. B., Nicolini, H., Lanzagorta, N., López-Narváez, L., Genis, A., Pool García, S., & Tovilla-Zárate, C. A. (2015). The role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met genetic polymorphism in bipolar disorder: A case–control study, comorbidities, and meta-analysis of 16,786 subjects. *Bipolar Disorders*, *17*(1), 27–38.
- Gunnar, M. R., Wewerka, S., Frenn, K., Long, J. D., & Griggs, C. (2009). Developmental changes in hypothalamus–pituitary–adrenal activity over the transition to adolescence: Normative changes and associations with puberty. *Development and Psychopathology*, *21*(1), 69–85.
- Guttman–Steinmetz, S., & Crowell, J. A. (2006). Attachment and externalizing disorders: A developmental psychopathology perspective. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *45*(4), 440–451.
- Hall, N. T., & Hallquist, M. N. (2023). Dissociation of basolateral and central amygdala effective connectivity predicts the stability of emotion-related impulsivity in adolescents and emerging adults with borderline personality symptoms: A resting-state fMRI study. *Psychological Medicine*, *53*(8), 3533–3547.
- Jeanneteau, F. D., Lambert, W. M., Ismaili, N., Bath, K. G., Lee, F. S., Garabedian, M. J., & Chao, M. V. (2012). BDNF and glucocorticoids regulate corticotrophin–releasing hormone (CRH) homeostasis in the hypothalamus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *109*(4), 1305–1310.
- Joëls M. (2006). Corticosteroid effects in the brain: U–shape it. *Trends in Pharmacological Sciences*, *27*(5), 244–250.
- Kehne, J. H., & Cain, C. K. (2010). Therapeutic utility of non-peptidic CRF1 receptor antagonists in anxiety, depression, and stress-related disorders: Evidence from animal models. *Pharmacology and Therapeutics*, *128*(3), 460–487.
- Koss, K. J., & Gunnar, M. R. (2018). Annual research review: Early adversity, the hypothalamic–pituitary–adrenocortical axis, and child psychopathology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *59*(4), 327–346.
- 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*(3), 243–250.
- Li, C., Sun, X., Dong, D., Zhong, X., Wang, X., & Yao, S. (2019). Effect of corticotropin–releasing hormone receptor 1 gene variation on psychosocial stress reaction via the dorsal anterior cingulate cortex in healthy adults. *Brain Research*, *1707*, 1–7.
- Liu, X., Zhang, Y., Zeng, J., Jiang, Z., & Liu, Y. (2025). Development of father– and mother–child intimacy and their association with internalizing and externalizing problems among early and middle Chinese adolescents. *Journal of Youth and Adolescence*, *54*, 1326–1339.
- Lopez–Duran, N. L., Olson, S. L., Hajal, N. J., Felt, B. T., & Vazquez, D. M. (2009). Hypothalamic pituitary adrenal axis functioning in reactive and proactive aggression in children. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *37*(2), 169–182.
- Lovallo, W. R. (2013). Early life adversity reduces stress reactivity and enhances impulsive behavior: Implications for health behaviors. *International Journal of Psychophysiology*, *90*(1), 8–16.
- Lupien, S. J., & McEwen, B. S. (1997). The acute effects of corticosteroids on cognition: Integration of animal and human model studies. *Brain Research Reviews*, *24*(1), 1–27.
- Lupien, S. J., Gillin, C. J., & Hauger, R. L. (1999). Working memory is more

- sensitive than declarative memory to the acute effects of corticosteroids: A dose–response study in humans. *Behavioral Neuroscience*, *113*(3), 420–430.
- Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., & Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*(6), 434–445.
- Meyer–Lindenberg, A., & Weinberger, D. R. (2006). Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, *7*(10), 818–827.
- Pagliaccio, D., Luby, J. L., Bogdan, R., Agrawal, A., Gaffrey, M. S., Belden, A. C., Botteron, K. N., Harms, M. P., & Barch, D. M. (2014). Stress–system genes and life stress predict cortisol levels and amygdala and hippocampal volumes in children. *Neuropsychopharmacology*, *39*(5), 1245–1253.
- Pagliaccio, D., Luby, J. L., Bogdan, R., Agrawal, A., Gaffrey, M. S., Belden, A. C., Botteron, K. N., Harms, M. P., & Barch, D. M. (2015). Amygdala functional connectivity, HPA axis genetic variation, and life stress in children and relations to anxiety and emotion regulation. *Journal of Abnormal Psychology*, *124*(4), 817–833.
- Patton, J. H., Stanford, M. S., & Barratt, E. S. (1995). Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *Journal of Clinical Psychology*, *51*(6), 768–774.
- Perrelli, M., Goparaju, P., Postolache, T. T., del Bosque–Plata, L., & Gragnoli, C. (2024). Stress and the CRH system, norepinephrine, depression, and type 2 diabetes. *Biomedicine*, *12*(6), 1187.
- Shakiba, N., Gao, M. M., Conratt, E., Terrell, S., & Lester, B. M. (2022). Parent–child relationship quality and adolescent health: Testing the differential susceptibility and diathesis–stress hypotheses in African American youths. *Child Development*, *93*(1), 269–287.
- Shi, X., Wu, J., & Smyth, N. (2021). An inverted U–shaped relationship between cortisol awakening response and same–day error monitoring function in healthy males. *Biological Psychology*, *160*, 108052.
- Stadelmann, S., Jaeger, S., Matuschek, T., Bae, Y. J., von Klitzing, K., Klein, A. M., & Döhnert, M. (2018). Endocrinological and subjective stress responses in children with depressive, anxiety, or externalizing disorders. *Development and Psychopathology*, *30*(2), 605–622.
- Steinberg, L. (2022). *Adolescence*. McGraw–Hill.
- Steinberg, L., Albert, D., Cauffman, E., Banich, M., Graham, S., & Woolard, J. (2008). Age differences in sensation seeking and impulsivity as indexed by behavior and self–report: Evidence for a dual systems model. *Developmental Psychology*, *44*(6), 1764–1778.
- Taylor, J. B., Visser, T. A. W., Fueggle, S. N., Bellgrove, M. A., & Fox, A. M. (2018). The error–related negativity (ERN) is an electrophysiological marker of motor impulsiveness on the Barratt Impulsiveness Scale (BIS–11) during adolescence. *Developmental Cognitive Neuroscience*, *30*, 77–86.
- Taylor, V. A., Ellenbogen, M. A., Washburn, D., & Joober, R. (2011). The effects of glucocorticoids on the inhibition of emotional information: A dose–response study. *Biological Psychology*, *86*(1), 17–25.
- 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*(4pt2), 1621–1636.
- Trickett, P. K., Noll, J. G., Susman, E. J., Shenk, C. E., & Putnam, F. W. (2010). Attenuation of cortisol across development for victims of sexual abuse. *Development and Psychopathology*, *22*(1), 165–175.
- van Goozen, S. H. M., Langley, K., & Hobson, C. W. (2022). Childhood antisocial behavior: A neurodevelopmental problem. *Annual Review of Psychology*, *73*, 353–377.
- van Leeuwen, N., Bellingrath, S., de Kloet, E. R., Zitman, F. G., DeRijk, R. H., Kudielka, B. M., & Wüst, S. (2011). Human mineralocorticoid receptor (MR) gene haplotypes modulate MR expression and transactivation: Implication for the stress response. *Psychoneuroendocrinology*, *36*(5), 699–709.
- Walder, D. J., Trotman, H. D., Cubells, J. F., Brasfield, J., Tang, Y. L., & Walker, E. F. (2010). Catechol–O–methyltransferase modulation of cortisol secretion in psychiatrically at–risk and healthy adolescents. *Psychiatric Genetics*, *20*(4), 166–170.
- Walker, S. E., Papilloud, A., Huzard, D., & Sandi, C. (2018). The link between aberrant hypothalamic–pituitary–adrenal axis activity during development and the emergence of aggression—Animal studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *91*, 138–152.
- Xiao, Z., Liu, W., Gao, K., Wan, Q., Yang, C., Wang, H., Wang, X., Wang, G., & Liu, Z. (2011). Interaction between CRHR1 and BDNF genes increases the risk of recurrent major depressive disorder in Chinese population. *PLoS ONE*, *6*(12), e28733.

The U-Shaped Relationship between HPA Axis Genes and Aggression: A Psychobiological Perspective

Ding Xiaofan, Cao Yanmiao, Ji Linqin, Zhang Wenxin

(School of Psychology, Shandong Normal University, Jinan, 250014)

Abstract Aggression, which is a common and remarkably damaging problem, has its roots in stress-responsive systems. Although children display a wide range of individual differences in the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis function, numerous initial conditions of stress reactivity may reach the same end state. In other words, both hyper- and hypo-responses to stress tend to induce heightened risks for aggressive behavior. Informed by the concept of equifinality in developmental psychopathology, this study, through its focus on hypothalamic–pituitary–adrenocortical (HPA) genetic susceptibility, examines the nonlinear (U-shaped) relationship between stress responsiveness and the severity of aggression. Additionally, since it remains unclear whether the equifinality phenomenon is evident in distal behavioral phenotypes or proximal endophenotypes, this study also evaluated, on the basis of “psychobiological model of antisocial behavior” framework, a mediated moderation model to examine the effects of the HPA axis genes on aggression, as moderated by the parent–child relationship and mediated by impulsivity.

A total of 530 participants (mean age 19.35 ± 1.59 years at Time 1, 53.4% females) completed two assessments at a one-year interval. Data on self-reported aggression, parent–child relationship, and impulsivity were collected, and DNA was extracted from saliva. All of the measures exhibited good reliability. The multilocus genetic profile score (MGPS) was calculated using four polymorphisms within HPA axis–related genes, namely NR3C2 gene rs2070951 polymorphism, CRHR1 gene rs110402 polymorphism, COMT gene rs4680 polymorphism, and BDNF gene rs6265 polymorphism. For each participant, genotyping of the four HPA axis genes was performed using improved multiplex ligation detection reaction. This was followed by a series of hierarchical regressions that were conducted to examine the U-shaped relationship between MGPS and aggression, and the moderating role of parent–child relationships and the mediating role of impulsivity was tested in a mediated moderation model. To test the robustness of the results, a series of sensitivity analysis were conducted. Specifically, the mediated moderation models of each polymorphism were examined to explain the power of MGPS approach. Besides, an internal replication and meta-analysis were conducted by randomly splitting the total sample into two subsamples.

The U-shaped relation between HPA MGPS and aggression was not observed. However, a quadratic, U-shaped relationship was observed between the additive genetic risk of HPA and aggression. Both low and high MPGS carriers exhibited high levels of aggression when exposed to higher levels of parent–child conflict. Nevertheless, parent–child cohesion did not exhibit such moderating effects. Furthermore, the moderating effect was mediated by impulsivity. Similarly, there was a significant quadratic relationship between MGPS and impulsivity when parent–child conflicts were at comparatively high levels, with results displaying a U-shaped relationship. However, an inverted U-shaped relationship between MGPS and impulsivity was observed when parent–child conflicts were relatively lower. Impulsivity was a significant risk factor for aggression, with high impulsivity predicting high levels of aggression. The sensitive analysis revealed that the additive genetic risk of HPA accounted for a more significant effect than any single gene. The mediated moderation model was replicated in both two subsamples.

These findings inform our understanding of how additive genetic variants in the HPA axis and its response to adversity are involved in the etiology of aggressive behavior. It is likely that, because of the U-shaped relationship, the association between HPA genetic function and aggression is more complex than what the general perspectives — “the more the genetic risk variants, the higher the likelihood of aggressive behavior.” Moreover, these findings provide support for the phenomenon of equifinality in developmental psychopathology. Domain-specific findings regarding the differences in parent–child conflicts and the cohesion model imply that the U-shaped function of HPA genes cannot be generalized to positive environmental influences.

Key words aggression, HPA axis genes, parent–child relationship, impulsivity, U-shaped relationship