

《心理科学进展》审稿意见与作者回应

题目：焦虑青少年无意识恐惧的神经机制及干预

作者：雷怡 梅颖 王金霞 袁子昕

第一轮

审稿人意见：

焦虑症的患病率在青春期达到顶峰，对青少年的心理和行为造成严重影响。当前对青少年焦虑发生发展的了解主要依赖于意识层面恐惧加工的相关工作，忽略了青少年前额叶功能和皮层自上而下的控制功能还不够成熟这一重要事实。因此，将这种自上而下的干预机制应用于青少年焦虑的临床治疗或许存在一定的局限性，考察青少年自动的无意识恐惧加工或许有助于明晰青少年焦虑的病理机制。本研究以健康、焦虑易感以及焦虑障碍青少年为研究对象，探究 1) 青少年无意识恐惧加工的发生发展规律及其认知神经机制；2) 无意识恐惧加工在青少年焦虑发展中的作用；3) 青少年无意识恐惧的无创干预手段。本研究将为青少年焦虑的预防、识别及干预提供科学支撑，以促进青少年身心全面健康成长。

该论文整体实验设计内容丰富，拟从不同方面探索无意识恐惧及其在青少年焦虑发生中的作用机制，提出干预策略。但不同研究内容之间内在关联不强，实验组别的设计需要完善，另外在研究意义阐释时部分参考文献不够准确。具体如下：

意见 1：研究内容 1“青少年无意识恐惧加工的发展与认知神经机制”中，实验 1 运用 fMRI，实验 2 运用 ERP，作者需要描述清楚为什么用这两种技术手段，以及拟解决哪些不同的科学问题。此外，实验 1 和 2 是无意识面孔识别，而实验 3、4、5 也是条件性无意识恐惧的不同方面，这几部分不是针对某一方面（例如先天性无意识恐惧 VS 条件性恐惧），进行多层次的深入研究，建议进行更深入的实验设计（例如加入基因、代谢等）。

回应：感谢审稿人建议。在本研究中，我们计划采用 fMRI 和 ERP 这两种神经成像技术，以全面探究青少年无意识恐惧加工的认知神经机制。fMRI 技术空间分辨率较高，结合纵向设计，可揭示无意识恐惧加工中相关脑区及神经环路的动态发展变化；而 ERP 技术时间分辨率较高，结合纵向设计，能够捕捉特定认知过程对应的大脑神经元电位变化。综合使用这两种技术手段，不仅可以从空间角度深入探索脑区和脑网络如何参与无意识恐惧加工，还可以从时间角度揭示大脑对无意识恐惧信号的即时响应。这种多模态方法将使我们能够更全面、更深入地理解青少年无意识恐惧加工的动态变化规律。此外，感谢审稿人对于实验 3、4、5 的建议。开展多层次的深入研究，增加其它方面的测量指标，能使青少年条件性无意识恐惧的研究更加全面深入。由于应激激素的受体广泛分布在与恐惧学习相关的脑区，恐惧记忆会受到个体应激状态的影响(刘佳宁 等, 2021)。有研究表明，皮质醇作为一种长期应激激素，其水平在血液中的变化反映了机体对长期压力的适应状态，而头发样本中累积的皮质醇含量，可帮助研究者了解个体的长期应激激素水平(耿柳娜 等, 2015)。考虑到应激激素与恐惧加工的密切关系，且相比于血液，头发在数据采集过程中较为容易获得，因为我们在实验 3、4、5 增加了皮质醇的采集，将皮质醇数据与行为、生理数据整合，进行相关性分析，以探索皮质醇在青少年无意识恐惧加工中的潜在作用。

详细修改内容：

意见 (1) 修改内容，见 4.1 部分：

fMRI 技术具有较高的空间分辨率，能准确地揭示参与无意识恐惧加工的特定脑区及其神经网络的动态变化。实验 1 招募健康青春早期(8-13 岁)、青春中期(14-17 岁)、青春晚期(18-22 岁)的青少年，运用 fMRI 技术结合面孔掩蔽范式研究青少年无意识恐惧发展的神经表征(Killgore & Yurgelun-Todd, 2010)，以此来深入理解脑区功能及其相互作用在无意识恐惧加工中的角色。

ERP 技术具有较高的时间分辨率，能够提供大脑对刺激的即时反应，从而揭示大脑对无意识恐惧信号的快速认知加工过程；而眼动数据则可揭示无意识恐惧加工过程中视觉注意的分配和加工过程。在实验 2 中，我们运用 ERP 结合眼动技术来研究大脑对无意识恐惧的认知加工过程，目的是揭示无意识恐惧加工中的时间动态，从而深入了解恐惧加工的即时机制。

意见（2）修改内容，见 4.1 部分：

第一部分主要从发展的角度探讨青少年无意识恐惧加工相关神经环路的动态变化规律，并结合巴甫洛夫条件化范式探讨青少年无意识恐惧加工的认知神经机制。在此基础上，考察慢性应激对条件性恐惧习得、消退及泛化的调控作用。

由于应激激素的受体广泛分布在与恐惧学习相关的脑区，对于恐惧记忆的调控起着关键作用(刘佳宁 等, 2021)。实验 3、4、5 中，采集头发用于测定被试长期的应激激素水平，将皮质醇数据与行为、生理数据整合，考察慢性应激对青少年无意识条件性恐惧的调控作用及其神经机制。

研究一旨在探究青少年先天原发性和后天获得性无意识恐惧加工的生理、认知神经机制，以及慢性应激激素在这一过程中的调控作用；

参考文献：

耿柳娜, 王雪, 相鹏, 杨瑾 (2015). 慢性压力的生理指标：头发皮质醇. 心理科学进展, 23(10), 1799–1807.
刘佳宁, 吴奇, 谢涛, 俄眉, 王金霞, 雷怡 (2021). 应激激素对恐惧消退作用的神经生理机制. 心理科学, (3): 559-566.

意见 2：研究内容 2 “无意识恐惧加工在青少年焦虑发展中的作用”中，作者在不同类型的焦虑障碍（社交焦虑、惊恐障碍、广泛性焦虑障碍、创伤后应激障碍）运用不同的心理学任务和实验技术进行探索，但并未说明其依据，建议在四种焦虑障碍患者进行多种心理学任务测试及 fMRI 扫描，以系统分析不同类型的焦虑障碍在先天性无意识恐惧 VS 条件性恐惧的异常心理，并解释其机制。

回应：感谢审稿人的建议。关于在四种焦虑障碍患者进行多种心理学任务测试及 fMRI 扫描的建议，我们深感赞同，这样可以更为全面地揭示无意识恐惧加工的异常在青少年病理性焦虑发展中的作用。我们将实验 6 修改为：运用 fMRI 成像技术，对比社交焦虑、惊恐障碍、广泛性焦虑障碍、创伤后应激障碍的青少年与正常青少年在先天性无意识恐惧方面加工异常的神经机制；实验 7 修改为：运用 fMRI 成像技术，对比社交焦虑、惊恐障碍、广泛性焦虑障碍、创伤后应激障碍的青少年与正常青少年在条件性恐惧习得、泛化及消退方面加工异常的神经机制。

详细修改内容，见 4.2 部分：

4.2 无意识恐惧加工在青少年焦虑发展中的作用

分别将社交焦虑、惊恐障碍、广泛性焦虑障碍、创伤后应激障碍的青少年与正常青少年无意识恐惧加工进行对比，探索无意识恐惧加工异常在青少年焦虑发展中的作用。实验 6 运用 fMRI 成像技术探究社交焦虑青少年无意识恐惧面孔加工的机制。招募社交焦虑障碍青少年 20 名、惊恐障碍青少年 20 名、广泛性焦虑障碍青少年 20 名、创伤后应激障碍青少年 20 名及健康青少年 20 名，五组被试在性别年龄上匹配。我们预期：与正常组对比，四种焦

虑障碍患者均对无意识恐惧刺激过度警觉，但在神经模式上存在差异；不同类型焦虑障碍在面对无意识恐惧刺激时产生不同的脑区激活模式。

实验 7 运用 fMRI 成像技术对比社交焦虑、惊恐障碍、广泛性焦虑障碍、创伤后应激障碍青少年无意识恐惧条件化学习机制。招募社交焦虑障碍青少年 20 名、惊恐障碍青少年 20 名、广泛性焦虑障碍青少年 20 名、创伤后应激障碍青少年 20 名及健康青少年 20 名，五组被试在性别年龄上匹配。采用 fMRI 技术，在实验 5（无意识恐惧习得及泛化）的基础上增加无意识恐惧消退阶段。即 CS 呈现 30ms 后立即被 170ms 的马赛克图案快速掩蔽。CS+，CS- 各 16 个试次，均不匹配 US。消退保持测试阶段，再次分别呈现 12 次 6s 的 CS+、CS-，且不匹配电击。预期结果：惊恐障碍的特征与威胁信息的无意识处理缺陷有关。与正常组对比，惊恐障碍患者处理无意识恐惧面孔时，vmPFC 激活程度降低。我们假设，惊恐障碍青少年的无意识恐惧学习仍然存在异常，表现为无意识恐惧学习过度的警觉反应以及难以消退的恐惧反应。而过度的恐惧泛化是社交焦虑、广泛性焦虑障碍以及创伤后应激障碍的典型特征。在进行恐惧泛化任务时，广泛性焦虑障碍与创伤后应激障碍患者均表现出更广的泛化梯度以及异常脑区活动，包括前脑岛、背内侧前额叶皮层、背外侧前额叶皮层、腹侧海马体等。我们假设，无意识层面，仍然能够观察到广泛性焦虑障碍以及创伤后应激障碍青少年过度的恐惧泛化反应，表现为行为以及神经上比正常组更广的泛化梯度。脑激活层面，两组被试将表现出与恐惧激活相关脑区的高度唤醒，以及与恐惧抑制相关脑区的激活减弱。

意见 3：研究内容 3 “青少年无意识恐惧干预机制”中，作者没有阐述为什么分为神经调控和神经反馈这两种治疗方式，实验 9 和实验 10 的逻辑关系是什么。此外，此部分仅仅关注无意识面孔恐惧（先天性无意识恐惧），而对前期强调的无意识条件性恐惧没有再涉及，也没有给出充分的说明。

回应：感谢审稿人的启发。经过思考，我们认为相比于神经调控，神经反馈更具有一些潜在的优势，尤其是通过提供实时的神经活动反馈，个体能够在训练中有意识地调控自己的神经活动。例如，基于 fMRI 的神经反馈，可以学习如何增加或减少不同皮层和皮层下兴趣区的活动。这种意识调控有助于个体更好地理解自己的生理状态，从而更有效地进行自我调节，训练效果可能更长久。再结合审稿人提到的无意识条件性恐惧未进行干预研究，我们将实验 9 修改为采用神经反馈技术探究无意识恐惧的自我调节机制（原实验 10）；实验 10 修改为运用神经反馈技术调控青少年的无意识条件性恐惧。

详细修改内容，见 4.3 部分：

实验 9 运用神经反馈技术调控青少年的无意识条件性恐惧。招募健康青少年 40 名，并随机分为神经反馈训练组，假反馈组。神经反馈训练的方式与实验 8 相同，假反馈将被试的运动皮层作为靶区，让被试接受真的、但与实验无关的神经反馈训练。被试需要来五次，每次之间至少间隔五天。第一次和第五次为前后测，测量被试的无意识条件恐惧习得、消退及泛化反应（程序与实验 7 相同）以及神经反馈训练（测试被试对于神经反馈训练的掌握度，是否学会了自主神经调节），中间三次为神经反馈训练。我们假设：接受了真反馈训练的被试，能自主调节与条件性恐惧相关的脑区活动，能减少他们对于刺激的过度反应。

意见 4：第一部分和第二部分研究内容和预期结论并未给第三部分的临床治疗带来新的启示，三部分之间是并行关系，而不是层层递进。需要详细梳理三部分研究内容之间的内涵。

回应：感谢审稿人指正。根据审稿人的建议，我们对三部分的研究内容进行了相应地修改，增强了各个研究之间的逻辑性。焦虑症是青少年群体高发的精神卫生问题，这可能是与青少年皮下结构（如杏仁核和纹状体）的先行发育相对前额叶的滞后发育有关。研究一旨在从发展的角度探究大脑发育轨迹对无意识恐惧加工的影响，为理解为何青少年期焦虑易感性较高

提供新的解释,揭示焦虑症在青少年中发病率高于其他年龄组的可能原因。研究二则通过对不同类型焦虑障碍青少年的比较,深化了对无意识恐惧加工的理解,突显了不同焦虑障碍可能在脑区激活模式上的差异。两项研究相互补充,共同为理解和应对青少年焦虑提供综合的视角。我们预期,研究一与研究二的结果将共同指向前额叶发育的不成熟(健康青少年)或前额叶激活不足(焦虑障碍的青少年)。研究三把前期神经机制的工作基础作为干预靶点,将干预兴趣脑区选为 vmPFC,探究神经反馈对青少年无意识恐惧加工的干预效果,希望对青少年焦虑症的临床干预提供新的视角。我们已经在问题提出部分及研究构想部分重新梳理了这三个研究的关系,并根据审稿人的建议重新绘制了研究框架图。再次感谢审稿人的建议。

意见 5:研究意义阐释部分,“暴露疗法”(Exposure therapy)作为治疗焦虑症的“金标准”(Craske et al., 2016),但在青春期焦虑症治疗方面收效甚微,复发率甚高(Ginsburg et al., 2014)”参考文献引用不当。“恐惧加工异常,尤其是条件恐惧学习、泛化与消退的异常被认为是焦虑相关障碍发生的重要机制...”这句重要论断没有参考文献。

回应:感谢审稿人指正。对于参考文献引用不当的问题,我们查阅了相关文献,修改了相关表达,并重新引用了较为合适的参考文献,使内容更加准确客观。对于参考文献缺失的问题,我们已添加合适的参考文献来支持这一论断。

详细修改内容,见 1 部分:

认知行为疗法(Cognitive behavioural therapy,CBT)是焦虑症治疗中最得到循证医学证实有效的心理治疗方法(Craske & Stein, 2016),但在青春期焦虑症治疗方面收效甚微,有效率较低(James et al., 2013)且复发率较高(Ginsburg et al., 2014)。

恐惧加工异常,尤其是条件恐惧学习、泛化与消退的异常被认为是焦虑相关障碍发生的重要机制(Treanor et al., 2021),对该机制的了解在一定程度上有助于指导恐惧加工缺陷相关的焦虑症的干预方法。

然而,“暴露疗法”(Exposure therapy)作为 CBT 中常用的一种行为技术,主要得益于成人意识层面恐惧学习及消退的研究(McNally, 2007),即治疗是在假设前额叶发育是成熟的前提下进行的,因此,可以预期该方法在青少年焦虑症的治疗上效果欠佳。

参考文献:

Craske, M. G., & Stein, M. B. (2016). Anxiety. *Lancet*, 388(10063), 3048–3059.

Ginsburg, G. S., Becker, E. M., Keeton, C. P., Sakolsky, D., Piacentini, J., Albano, A. M., Compton, S. N., Iyengar, S., Sullivan, K., Caporino, N., Peris, T., Birmaher, B., Rynn, M., March, J., & Kendall, P. C. (2014). Naturalistic Follow-up of Youths Treated for Pediatric Anxiety Disorders. *JAMA Psychiatry*, 71(3), 310.

James, A. C., James, G., Cowdrey, F. A., Soler, A., & Choke, A. (2013). Cognitive behavioural therapy for anxiety disorders in children and adolescents. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6), CD004690.

McNally, R. J. (2007). Mechanisms of exposure therapy: How neuroscience can improve psychological treatments for anxiety disorders. *Clinical Psychology Review*, 27(6), 750–759.

Treanor, M., Rosenberg, B. M., & Craske, M. G. (2021). Pavlovian Learning Processes in Pediatric Anxiety Disorders: A Critical Review. *Biological Psychiatry*, 89(7), 690–696.

第二轮

审稿人意见: 作者已经很好地回复了全部问题, 建议接收。

编委意见: 同意审稿老师的意见, 建议发表。