

《心理科学进展》审稿意见与作者回应

题目：抑郁症疼痛加工的行为特点及神经机制

作者：丁颖 汪紫滢 李卫东

第一轮

审稿人 1 意见：

意见 1：作者在第三和第四部分分别详细阐述了抑郁症患者生理疼痛和心理疼痛两个方面的行为特点和神经机制，目的是探讨抑郁症患者两种疼痛在神经机制上的共性及差异，但图 1 简单展示了抑郁症患者生理疼痛和心理疼痛涉及的主要异常脑区，和文中的论述相比略显简单。建议作者更新图 1，增加对抑郁症患者生理疼痛和心理疼痛脑机制的共性及差异性的表示。

回应：根据专家意见，对图 1 进行了扩充，并以不同颜色标出抑郁症患者生理疼痛和心理疼痛脑机制的共性及差异性，请见图 1 修改部分。

意见 2：个别脑区的全称未提及，首次出现即使用英文简写，如 4.2.2 中提到的 VLPFC。

回应：根据专家意见，已补充脑区的全称，并对首次出现的脑区使用英文简写等不当问题进行了修改，请见相应部分的红字修改，如 3.2.1、3.2.2 等。

.....

审稿人 2 意见：

意见 1：知晓生理疼痛和心理疼痛的神经机制，如何有助于抑郁症的及时诊断？作者在引言部分提出这一潜在的重大意义，后文的内容未曾呼应。另外，作者试图阐明抑郁症和疼痛的共病问题及其相同或特异性神经机制，但大多数论据都是抑郁症患者加工生理疼痛/心理疼痛刺激时的表现，抑郁症与临床疼痛症状如关节痛、背痛等有何关系？揭示这样的问题同样有助于对患者的针对性诊疗。

回应：知晓抑郁症生理疼痛和心理疼痛的神经机制，有助于理解抑郁症的疼痛加工异常的神经机制，为寻找可能的治疗靶点提供一定线索。例如，本文中提到，背外侧前额叶脑区激活水平降低可能与抑郁症疼痛情绪调节控制能力受损有关。这提示，可能可以将背外侧前额叶脑区作为治疗抑郁症疼痛的靶点。

根据专家意见，在修改稿中，重视对引言提到及时诊断和治疗意义的呼应，对抑郁症生理疼痛的行为特征部分、小结与拓展部分进行了重写，对抑郁症生理疼痛和心理疼痛的神经机制部分进行了大幅度的修改。以抑郁症生理疼痛的行为特征为例，首先指出抑郁症相比其他特定精神疾病更容易出现生理疼痛，并且，临床上疼痛常常是抑郁症就诊的唯一主诉，但常常被忽略。其次介绍了抑郁症生理疼痛的多种类型，如头痛等。最后总结目前临床诊断的

倾向，并提出临床诊断的建议。

意见 2：逻辑推导问题。

(1) 在第二部分，作者指出“有研究者通过分析 3566 名西班牙精神病门诊患者的抑郁程度和疼痛状况等横断面数据，结果发现，在精神病诊所就诊的抑郁症患者中，疼痛的患病率为 59.1%”。疑问：这项横断面研究如何支持了“抑郁症是前因，而疼痛是后果”的观点？

回应：“有研究者通过分析 3566 名西班牙精神病门诊患者的抑郁程度和疼痛状况等横断面数据，结果发现，在精神病诊所就诊的抑郁症患者中，疼痛的患病率为 59.1%”只能反映超过一半的抑郁症患者伴随疼痛症状，确实不能推测抑郁与疼痛的因果关系。这一研究已删除，并增加了一项纵向研究，通过比较抑郁症与非抑郁症 10 年后患慢性疼痛的比例，以及慢性疼痛患者与非慢性疼痛患者 10 年后患抑郁症的比例，揭示抑郁症与慢性疼痛的关系。详见第二部分的红字修改。

意见 3：第三部分，3.1 第二段。作者提供的论据表明，与健康对照组相比，抑郁症患者的实验性疼痛体验是高是低并没有得到一致的结论。但作者最后总结为，“总体来说，虽然抑郁症患者经常比健康人群更多地报告疼痛，但他们对实验性疼痛敏感性更低”。论点论据相互驳斥。3.2.1 第二段，对比抑郁症患者和健康对照组静息态功能连接的异同，如何支持和补充了本文的主题？

回应：关于“总体来说，虽然抑郁症患者经常比健康人群更多地报告疼痛，但他们对实验性疼痛敏感性更低”。”这一总结，确实存在表述不当。从梳理文献的结果上看，抑郁症患者的实验性疼痛体验确实是有高有低并没有得到一致的结论。通过对这些分歧结果进行细化分析，结果发现，抑郁症患者经常比健康人群更多地报告内源性疼痛（如慢性疼痛和实验室诱发的缺血性疼痛），但他们对实验性外源刺激诱发的疼痛敏感性更低。这一总结在文中已标明参考文献。详见 3.1 第三段的红字修改。

另外，静息态功能连接是指大脑不同区域之间的相互作用或连接在大脑“静息”状态下的情况。对比抑郁症患者和健康被试在静息态功能连接的差异性，有助于揭示抑郁症患者的脑区间功能连接的一般缺陷。并且，这部分引用的文献，均将这一差异性与疼痛症状进行了相关分析，一定程度上可能可以说明抑郁症患者脑区间功能连接的一般缺陷与疼痛加工的异常有关。从梳理的结果来看，脑岛的功能连接在抑郁症生理疼痛加工中起到了重要作用，这一结果扩充了之前脑区研究中提到的脑岛在抑郁症生理疼痛加工的重要作用的观点。之前这部分的表述存在不清楚的地方，已进行详述，详见 3.2.1 第四段的红字修改。

意见 4：第四部分，界定生理疼痛和心理疼痛的特异性脑区及脑网络（4.2.1 节），与抑郁症主题下的疼痛有何逻辑关系。

回应：界定健康被试的生理疼痛和心理疼痛的特异性脑区及脑网络是为了比较抑郁症在生理疼痛和心理疼痛上的差异是否存在特异性，若存在，可能可以为更深入地理解抑郁症疼痛，为治疗靶点的寻找提供一些思路。但之前文章未点明清楚，并且放置的位置确有不妥。因此，在修改稿中，已删除 4.2.1 节，将这一部分放在第四部分的最后，详见该部分的修改。

意见 5：文中还有多处类似的逻辑推导问题，需要作者逐一核对。

回应：根据专家意见，我已对全文进行多次批判性阅读，以核对逻辑推导问题。

意见 6：图 1 脑区与文字不匹配。如前额叶画在了枕叶的位置。大脑的前后画反了！

回应：根据专家意见，图 1 已进行修改，并请一名神经生物专业博士后和一名教授《人体解剖学》的讲师进行了大致的位置核对。

意见 7：小结与拓展应当呼应前文的综述，有理有据地推导得出对未来相关研究的展望。然而，当前的第五部分，包括相互作用机制、神经回路、影响因素等与前文的内容脱节。

回应：本文主要从以下四个方面梳理文献：（1）抑郁症状与疼痛症状的关系是怎么的？（2）相比普通人，抑郁患者在常见疼痛体验上的行为表现和大脑活动是否存在特异性？（3）抑郁患者常见的两种疼痛——生理疼痛和心理疼痛上是否存在共性和特异性？如存在，可能有哪些？（4）相比无伴随生理疼痛或心理疼痛，抑郁症伴随生理疼痛或抑郁症伴随心理疼痛（有自杀意念或自杀行为）在脑区活动上是否存在差异？为更好地回答相关问题，小结与拓展也从四个方面展开：（1）为更好地揭示抑郁症状与疼痛症状的关系，未来研究应深入对疼痛伴随抑郁和抑郁伴随疼痛两种类型共病的特异性进行研究；（2）为更好地揭示相比普通人，抑郁症疼痛加工的特异性，应厘清抑郁症疼痛加工的影响因素；（3）由于目前未有直接实验证据针对抑郁症患者同时操作生理疼痛和心理疼痛，以揭示抑郁症生理疼痛和心理疼痛的神经机制的异同。未来研究应同时对抑郁症生理疼痛和心理疼痛进行考察，以揭示抑郁症的生理疼痛加工和心理疼痛加工的共性和差异性；（4）大脑具有可塑性，长期的伴随疼痛可能会影响抑郁症的大脑功能，并且长期伴随疼痛也给临床诊断和治疗带来了挑战。因此，未来研究应重视抑郁症伴随疼痛的功能性神经学变化。详见第五部分的修改。

意见 8：一些文字表述的问题：引起歧义的表述。例如，引言第一段，何为“异常躯体”，作者是想表达“异常躯体感受”吗。再如，引言“结果表明，我国成人抑郁障碍终生患病率为 6.8%，其中抑郁症为 3.4%”，两个统计值指代的内容有何差异？据我所知，抑郁障碍包括抑郁症、复发性抑郁障碍、持续性抑郁障碍等。建议将此句表述清楚，避免带来阅读负担。

回应：根据专家意见，为避免歧义，将引言第一段中“异常躯体”改为“异常躯体症状”，想要表达的是抑郁症会出现睡眠障碍、心悸、胸闷、体重减轻、食欲不振等异常躯体症状。详见引言第一段红字修改。

“我国成人抑郁障碍终生患病率为 6.8%，其中抑郁症为 3.4%”的数据来自于 2021 年 Lu 等人发表在 *Lancet Psychiatry* 期刊上的文献，在该文献中，研究者通过综合国际诊断访谈和 DSM-IV 标准确定终生抑郁障碍的存在，包括重度抑郁症、心境恶劣障碍和未特定型抑郁障碍。为避免歧义，已在文中将心境恶劣障碍和未特定型抑郁障碍的数据也加上了。详见引言第一段红字修改。

意见 9：（2）表述冗余/空洞。例如，“Liu 等人（2021）通过对 PubMed、EMBASE、PsycINFO、Web of Science 数据库……”。数据库等细节是本文的必要信息吗。再如，概念和指标的重复表述。疼痛敏感性可以用疼痛阈值这一指标来表示，因此，文中在介绍了这一关系之后，后文以疼痛敏感性这一概念的形式来表述即可。例子，“患者对低强度刺激的疼痛敏感性有所降低，如除缺血性疼痛外，患者对所有刺激方式的疼痛阈值均有所增加，但是对高强度刺激（局部缺血性疼痛）的疼痛敏感性增加。” 3.2.1 第一段，先后提出“背外侧前额叶负责

认知重评和情绪调节”、“背侧前额叶脑区涉及认知控制功能”。内容空洞，未引用参考文献。

回应：根据专家建议，已删除非必要的细节信息和指标的重复表述，详见 3.1 的第一段和第二段修改。另外，对 3.2.1 有关背外侧前额叶的功能进行了补充，并添加了相应的参考文献。详见 3.2.1 第三段的红字修改。

意见 10：（3）表述不严谨。例如，“抑郁症更容易出现疼痛”，与什么疾病相比，“更容易”。

再如，“一项关于青少年抑郁症的荟萃分析发现，前扣带回的过度活跃可能导致抑郁症患者对情绪刺激高度敏感”，过度活跃是“导致”还是“反映”了对情绪刺激的高度敏感。该项综述如何得到“导致”背后的因果逻辑。又如，De Rubeis 等人（2017）的研究结果，“在控制了治疗结束时贝克抑郁量表得分后，患者治疗期间的排斥敏感性可以预测治疗结束 6 个月后的贝克抑郁量表得分”，控制的是治疗结束时还是治疗前的抑郁分数。4.2.1 节，“生理疼痛和社会排斥涉及的脑区并不相关”，何为“不相关”。“结果发现，在经历心理疼痛时，前额叶、后扣带回、丘脑、小脑等是最有可能被激活的大脑区域”，“最有可能”是多大概率。

回应：根据专家意见，对表述不严谨部分进行了修正。（1）相比双相情感障碍患者（出现疼痛症状的患病率为 28.9%）和精神分裂症患者（出现疼痛症状的患病率为 34.7%），抑郁症可能更容易出现疼痛（出现疼痛症状的患病率为 55.2%）。详见 3.1 的红字修改。（2）“一项关于青少年抑郁症的荟萃分析发现，前扣带回的过度活跃可能导致抑郁症患者对情绪刺激高度敏感”，过度活跃是“反映”了对情绪刺激的高度敏感，已进行修正，详见 3.2.1 第一段的红字修改。（3）De Rubeis 等人（2017）的研究中，控制的是治疗结束时的抑郁分数，探究的是排斥敏感性对抑郁症预后的预测作用。（4）“生理疼痛和社会排斥涉及的脑区并不相关”中的不相关是指生理疼痛和社会排斥在负责疼痛处理的核心大脑区域内不共享神经表征。详见第四部分最后一段的红字修改。（5）“结果发现，在经历心理疼痛时，前额叶、后扣带回、丘脑、小脑等是最有可能被激活的大脑区域”，“最有可能”表述不严谨，已删除相应研究的描述。

意见 11：缺乏必要的参考文献。第二部分最后关于杏仁核、前额叶和丘脑在抑郁症疼痛加工中的作用。第四部分抑郁症加工心理疼痛的神经机制，脑区的功能介绍（4.2.2 节，4.2.3 节）。

回应：根据专家意见，对第二部分最后关于杏仁核、前额叶和丘脑在抑郁症疼痛加工中的作用以及第四部分抑郁症加工心理疼痛的神经机制，脑区的功能进行了补充介绍，并添加了参考文献，详见 3.2.1、4.2.1 和 4.2.2 部分的修改。

意见 12：文中首次出现的英文缩写需给出全称，如 ReHo、ALFF、dACC 等。文中用了多套系统表述脑区，例如背外侧前额叶，额叶的中部等。

回应：根据专家意见，对首次出现的英文缩写补充了全称。文中脑区表述已进行统一。再次感谢审稿专家专业细致的意见以及具有指导性的建议。以上是此次对于审稿专家意见的修改说明。不当之处，请进一步指导！

第二轮

审稿人 1 意见：建议发表。

.....
审稿人 2 意见：目前仍存在以下问题需要进一步的澄清：

意见 1：最主要的是，全文表述冗余，给读者造成阅读负担。例如，生理疼痛部分（3.1 行为特点），内容相对分散同时又缺乏总结性的话术。行为特点有哪几个要点？分别是什么？建议通篇修订和润色，突出重点、言简意赅。

回应：已对全文进行修订和润色，详见全文红色修改部分。3.1 行为特点主要有 4 个要点：
（1）抑郁症患者身体疼痛症状具有普遍性；（2）抑郁症患者身体疼痛症状可能与较差的治疗效果有关；（3）虽然临床诊断偏向于关注情感和认知症状，但已有的评定量表已经包含身体症状的相关项目；（4）除了自身的身体疼痛症状，抑郁症在对不同类型实验性诱发的生理疼痛有不同的反应。已在 3.1 的结尾添加这部分内容的总结性语句。

意见 2：本文标题为“抑郁症疼痛加工的行为特征及神经机制”，作者用大篇幅介绍了疼痛-抑郁共病的行为特征和神经机制，似乎出现了另一条主线，与标题不一致。

回应：疼痛和抑郁的共病关系是相关的主题，因为它们在临床上常常并存，而且疼痛的体验可能影响抑郁症状的严重性，抑郁症状也可能会影响疼痛的体验。本文主要关注的是后者，属于疼痛-抑郁共病范畴。疼痛-抑郁共病这一大的主题受研究者关注较早，因此，本文主要在第二部分以疼痛-抑郁共病为背景信息，引出抑郁症患者加工生理疼痛、心理疼痛时的行为表现及神经机制。

意见 3：摘要中强调了两种疼痛-抑郁共病类型（“疼痛伴随抑郁”和“抑郁伴随疼痛”），希望作者将这一分类在正文中突显表示。还有一个疑问是，本文仅对“抑郁伴随疼痛”进行了“神经机制”的综述（3.2.2 和 4.2.2 部分），另一种类型为何未纳入探讨？

回应：正如上文所述，本文主要关注的是抑郁伴随疼痛这一共病类型，所以，另一种类型未纳入探讨。在正文的 2 和 5.1 部分有明确提到“疼痛伴随抑郁”和“抑郁伴随疼痛”两种类型。具体而言，第 2 部分阐释了抑郁伴随疼痛和疼痛伴随抑郁可能是抑郁-疼痛共病的两种类型，5.1 部分阐释了基于以往研究，疼痛伴随抑郁与抑郁伴随疼痛的合并症可能存在不同的神经回路，这需要未来研究进一步揭示两种类型共病的特异性，从而寻找更有效的治疗药物和方案。

意见 4：文章在描述静息态还是任务态研究时存在一些模糊之处，这使得相关论据的适用性受到质疑。以 4.2.1 部分为例，作者对 Zhang 等（2023）研究发现的描述较为模糊，原文：抑郁症患者在发病期，杏仁核和腹侧前扣带回的激活水平较高。疑问：是指患者在经历心理疼痛时，杏仁核等脑区激活水平升高；还是静息态下的激活水平？若为后者，该研究不能作为核心论据支持相关论点。原文：这一定程度上为不同病程阶段的抑郁症患者心理疼痛不同

提供了神经学依据。

回应：在 Zhang 等（2023）的研究中，抑郁症患者在发病期，杏仁核和腹侧前扣带回的激活水平较高是指患者在经历负性损失结果时，杏仁核等脑区激活水平升高。已对该部分修改，详见 4.2.1 修改部分。

意见 5：在抑郁症生理疼痛的神经机制部分，作者总结道，原文：抑郁症在加工疼痛信息时“自下而上”异常增强（如，背侧脑岛和后丘脑之间的功能连通性增强）和“自上而下”异常减弱（如，脑岛与中央内侧杏仁核之间的功能连接减弱）。脑岛与杏仁核的功能连接为何是“自上而下”？作者总结的“自下而上”和“自上而下”的依据是什么？

回应：在本文中，“自下而上”和“自上而下”是指神经通路的组织方式，主要依据了文章中所引 fMRI 数据反映的不同脑区间连接路径方式以及参与疼痛加工的皮层和皮层下区域的相互连接和神经通路（Apkarian et al., 2005; Bushnell et al., 2013）。图 Response-to-Review-1 详细描述了传入的伤害性信息从脊髓进入大脑的神经通路。“自下而上”是指信息处理开始于感觉区域并向大脑的更高级别区域传递的过程。原文中提到的背侧脑岛和后丘脑之间的功能连通性增强，是指在可能涉及从身体感受到疼痛信号区域（丘脑）向更高级的信息加工整合认知区域（脑岛）传递通路上抑郁症患者可能有活跃的现象。“自上而下”是指从大脑高级认知区域向低级感觉和执行系统传递的信息处理过程。原文中提到的脑岛与中央内侧杏仁核之间的功能连接减弱，是指在高级认知区域（脑岛）对低级情绪反应区域（杏仁核）的调节作用上抑郁症患者可能有减弱的现象。即在 3.2.1 第四段开头总起提到的“抑郁症对疼痛信息处理能力受损可能与其自下而上的信息感知网络和自上而下的调节网络功能障碍有关”。

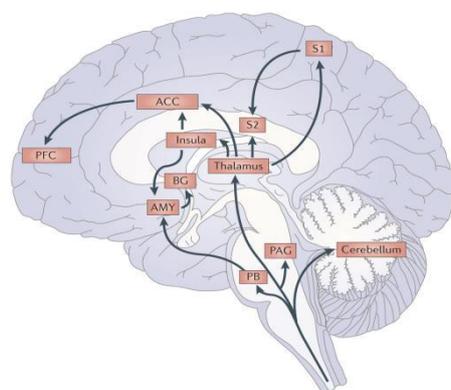


图 Response-to-Review-1 传入的伤害性信息从脊髓进入大脑的神经通路

引自 Bushnell, M. C., Čeko, M., & Low, L. A. (2013). Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(7), 502-511.

意见 6：关于心理疼痛与社会脑（4.2.1 最后一段），目前作者将社会脑和情绪调控系统混淆不清（例如，额下回、背外侧前额叶等）。关于社会脑的核心脑区，如颞顶联合区、角回、楔前叶等，是否存在作者所谓的活动异常？

回应：有研究发现，抑郁症患者在静息状态下颞顶联合区功能连接异常（Penner et al., 2018）。也有研究发现，相比健康被试，抑郁症患者和低社会信任者都在涉及社会认知的大脑区域（背外侧前额叶、背内侧前额叶皮层、后扣带回、楔前叶和角回）表现出类似的体积减少（Fermin

et al., 2022)。但是，从目前文献搜索结果来看，并未发现在心理疼痛相关任务（社会拒绝、社会排斥、失去等）中，抑郁症在颞顶联合区、角回、楔前叶等区域存在活动异常。在 Kupferberg 等人（2016）关于抑郁症社会功能的综述中提到：（1）杏仁核异常活动与社会排斥异常反应有关；（2）脑岛异常活动与心理疼痛的增加有关；（3）背外侧前额叶异常活动与负面情绪调节失败有关；（4）前扣带回异常活动与同伴排斥的异常反应有关。但是，也没有提到抑郁症在颞顶联合区、角回、楔前叶等区域存在活动异常。

意见 7:图 1 的绘制较为草率。纹状体在抑郁症心理疼痛加工中表现出特异性的依据是什么？此外，抑郁症患者在加工心理疼痛时，是否存在丘脑活动异常？尽管作者用蓝色椭圆标识了涉及生理和心理疼痛的共同脑区，但在心理疼痛部分却没有相应的绘制。为确保图表的准确性和清晰度，有必要认真绘制图表，以免向读者传递错误的信息。

回应:纹状体在抑郁症心理疼痛加工中表现出特异性的依据是原文引用的 Jollant 等人(2020)的研究结果。从目前的文献梳理结果来看，并未发现抑郁症患者在加工心理疼痛时，丘脑活动的异常。对文章中图 1 进行了修改，将涉及生理和心理疼痛的共同脑区用蓝色椭圆标记，将相比心理疼痛，抑郁症生理疼痛特异性脑区用黄色椭圆标记，将相比心理疼痛，抑郁症生理疼痛特异性脑区用绿色椭圆标记。

意见 8: 一些细节问题和相关讨论

1) 第二部分，Zheng 等人（2022）的研究中，发现的是脑区激活水平、脑区间功能连接还是其他什么指标？

回应: Zheng 等人（2022）的研究采用的是 Activation Likelihood Estimation (ALE) 荟萃分析的方法，这种方法主要关注的是脑区激活水平的一致性，它通过综合分析多个神经成像研究中报告的脑区激活坐标，来确定在进行特定任务或认知过程时，哪些脑区被一致性地激活。因此，Zheng 等人（2022）的研究提供的是关于任务相关或特定认知过程相关的脑区一致性激活的证据。

意见 9: 2) 3.1 原文：虽然，身体症状在抑郁症中的重要性被越来越多的认识，但目前对抑郁症的临床诊断倾向于情感和认知症状，而非身体症状（如，DSM-V 没有将疼痛作为抑郁症的症状），这导致了一些抑郁症患者的漏诊。作者认为，被漏诊的是哪些群体？身体症状在抑郁症的诊断中与情感、认知症状同等重要吗？

回应: 被漏诊的群体往往是那些身体症状特别显著，而情绪或认知症状不那么明显的患者。这可能但不限于包括：更多地报告身体症状而不是情感症状的老年患者、通过身体症状或其他问题（比如物质滥用）来表达其抑郁情绪的男性以及由于医生的时间有限和对精神健康问题的重视程度较低而被误诊的初级保健系统内的病人等。

虽然身体症状在抑郁症诊断中可能没有被赋予与情感和认知症状同等的地位，但越来越多的精神卫生专业人员已经认识到，全面评估患者的身体症状在抑郁症的诊断和治疗中是非常重要的。

意见 10: 3) 3.2.1 第一段，原文：与健康被试相比，抑郁症患者在接受内感受性注意任务时的脑岛激活水平与抑郁程度和躯体症状严重程度呈负相关。……脑岛激活水平的增加可能会干扰抑郁症患者准确辨别传入内稳态信号的能力，进而引起一种“情绪异常性疼痛”，即

疼痛是由非疼痛刺激引发的。两句话前后矛盾。对于抑郁症患者而言，脑岛激活水平到底是增加好还是降低好？

回应：这并没有直接的矛盾，而是对于抑郁症患者中脑岛激活的不同方面和含义的探讨。原文提到的 Paulus 和 Stein（2010）的理论强调的是，当内感受性的背景噪声被放大时，它可能干扰了个体准确预测外部刺激对他们情绪状态和幸福感影响的能力。在这种情况下，个体可能会更多地关注内部体验，而不是外部环境，这可能会导致或加剧抑郁情绪和消极体验。而 Avery 等人（2014）在研究中发现，与健康被试相比，抑郁症患者在接受内感受性注意任务时的脑岛激活水平与抑郁程度和躯体症状严重程度呈负相关。在此背景下，“脑岛激活水平增加”与“脑岛激活水平降低”框架并不直接使用。具体是指，这里的负相关意味着，随着抑郁症状的加重，脑岛响应内感受性注意的程度可能降低。这可能表明，在抑郁症患者中，脑岛对内感受性刺激的处理在某种程度上可能是低效或是受损的。而这与前面提到的放大背景噪声可能是同一现象的两个不同侧面。因此，对抑郁症患者而言，并不是简单的“脑岛激活水平的增加好还是降低好”，而是复杂的神经生理活动模式变化可能导致不利的情绪体验和情感调节困难。为避免歧义，将 Avery 等人（2014）在研究中的脑岛激活水平改为脑岛响应内感受性注意的程度。详见 3.2.1 修改部分。

意见 11：4）3.2.1 第三段，原文：在失去的经历中，持续的悲伤可能不适应一个人的目标……这似乎是心理疼痛的例子，放在生理疼痛部分是否恰当。

回应：原文提到的“在失去的经历中，持续的悲伤可能不适应一个人的目标，在这种情况下，前额叶需要产生适应性的情绪决策，以服务于目标”是为了解释前额叶在情绪调节过程中发挥认知控制作用而举的例子。为避免歧义已删除这个例子。

意见 12：5）4.1 部分，原文：抑郁症在与心理疼痛相关的行为指标上存在特异性，并且这些指标可能与自杀等更严重的后果有关。为什么是特异性？相对于什么算是特异性。“指标”是指阈限、时长和主观感受吗？

回应：特异性是相对于健康被试，疼痛阈限更低，持续时间更长，痛苦感更高。是的，“指标”是指阈限、时长和主观感受。

意见 13：6）概念界定不一。什么是精神疼痛？它与心理疼痛是什么关系。

回应：在《The Concept of Mental Pain》一文中，研究者认为，精神疼痛（mental pain or psychic pain or psychache）、心理疼痛（psychological pain）、心理生活质量（psychological quality of life）等术语都是用于指代相同的概念（Tossani, 2012）。同样，在《Toward a Unifying Definition of Psychological Pain》一文中，研究者对各种与心理疼痛有关理论和模型进行分析后认为，痛苦（suffering）、情感疼痛（emotional pain）、精神疼痛（psychache）和心理疼痛（psychological pain）等本质上指的是同一种经历。但是，研究者也指出，由于心理疼痛可能会更容易被患者和不同专业的研究者接受和理解，因此，心理疼痛比精神疼痛更可取（Meerwijk & Weiss, 2011）。所以，本文将精神疼痛、心理疼痛统一为心理疼痛。具体修改详见 4.2.1 第二段。

意见 14：标点符号中英文掺杂、多余；多处印刷错误。例如，第二部分的第 3 行（Blackburn-Munro, 2001）的“（”；再如 5.4 部分倒数第 5 行，“采用静息态核磁数据数

据”的“数据”。

回应：感谢审稿专家细心的指出，已对相应部分进行了修改，并进行了全文核查。

第三轮

审稿人 2 意见：作者对相关问题做出了回复，在以下问题上仍需要进一步澄清和修订，以期对相关领域的广大科研工作者提供思路清晰、逻辑合理、引用得当的综述论文。

意见 1：上一轮 8（3）提出来的疑问未得到清晰的回答。本轮，我专门研读了作者引用的两篇相关文献，发现了更为严重的问题。首先，文献引用错误。在参考文献部分，并未包含 Paulus 和 Strin（2010）这篇文献，相反，是 2006 年的一篇与抑郁症无关的综述（探讨焦虑与脑岛）。其次，正文中关于 Paulus 和 Strin（2010）文章观点的两句描述，疑似“翻译”自 Avery 等人（2014）文章中 Comment 部分第四段的前两句表述。最后，回归到正文相关语句本身。作者以“脑岛和前扣带回激活的增加是抑郁症异常的神经成像生物标志物（Morris et al., 2020）”开头，认为抑郁症的脑岛活动异常表现为激活水平增加。但紧接着，两个例子并不能完全支持这样的观点：Paulus 和 Strin（2010）的综述认为，抑郁症对内感受的响应确实表现出脑岛激活增加；而 Avery 等人（2014）发现，相比于健康个体，抑郁被试在完成注意内感受任务时，脑岛激活降低（此关键结果，本文中未见相应表述），抑郁被试的脑岛激活水平与抑郁症状严重程度和躯体症状严重程度呈负相关。相关结果说明，抑郁症状越严重，脑岛对内感受的响应越低；或者，脑岛对内感受的响应越低，抑郁症状越严重。总之，这不能支持开头的观点，也不能支持作者在本轮修改中补充的用来衔接两篇文献的句子“有研究支持了这一观点”。参考文献：Avery, J. A., Drevets, W. C., Moseman, S. E., Bodurka, J., Barcalow, J. C., & Simmons, W. K. (2014). Major depressive disorder is associated with abnormal interoceptive activity and functional connectivity in the insula. *Biological Psychiatry*, 76(3), 258 – 266. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.11.027> Paulus, M. P., & Stein, M. B. (2010). Interoception in anxiety and depression. *Brain Structure & Function*, 214(5-6), 451 – 463. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0258-9>

回应：二审修改后，本文表述：“Paulus 和 Strin（2010）认为，脑岛内感受信号的放大与抑郁症的发病机制有关，具体而言，放大的内感受性背景噪声干扰了个体对外部刺激如何影响自身平衡状态和总体幸福感做出准确预测的能力，从而造成与抑郁症相关的情绪失调和负面影响。”这里的表述中将脑岛活动和内感受信号放大合在一起，造成了歧义。本次修改对这一部分的内容进行了重新梳理和重写，具体如下：

Harshaw（2015）认为，抑郁症的躯体症状可能与内感受障碍有关。内感受是一个复杂的过程，涉及到神经系统如何感知、解释和整合身体内部信号（Berntson & Khalsa, 2021）。研究表明，抑郁症患者存在与身体内部信号的感觉、解释和整合相关的缺陷（Eggart et al., 2019; Khalsa et al., 2018）。Paulus 和 Stein（2010）认为，抑郁症内部状态的变化，可能是由于消极自我偏见的增加，从而建立了用于解释传入身体内部信号的错误信念。并且，外部线索或内部思维过程中会产生对身体状态的厌恶预期，从而产生身体预测误差，即当前身体状态与预期身体状态之间的差异。另外，Paulus 和 Stein（2010）提出假设，认为脑岛在整合情绪和内感受性刺激方面起着重要的作用，而抑郁症患者在这一过程中存在缺陷。针对抑

郁症患者内感受性期间的脑岛研究较少 (Wiebking et al., 2010; Wiebking et al., 2015; Avery et al., 2014), 并支持了脑岛在内感受加工过程中异常神经活动的假设 (Wiebking et al., 2015)。例如, Wiebking 等人 (2010) 发现, 与健康被试相比, 抑郁症患者在身体感知问卷上的得分更高, 并且在休息期间双侧前脑岛激活水平降低。身体知觉异常得分与抑郁严重程度正相关, 休息期间双侧前脑岛激活水平降低与抑郁严重程度负相关。研究者认为, 抑郁症患者身体知觉异常及脑岛活动改变可能与抑郁症患者无法将他们的感知/意识焦点从自己的身体转移到环境, 从而导致内感受性意识的增加有关。随后, Wiebking 等人 (2015) 采用 fMRI 技术, 对发病期抑郁症、缓解期抑郁症和健康被试在内感受注意任务下的脑岛活动进行了考察, 结果发现, 相比健康被试和缓解期抑郁症患者, 发病期抑郁症患者在前脑岛激活水平降低有关。详见 3.1 第三段和 3.2.1 第一段红色部分修改。

参考文献

- Avery, J. A., Drevets, W. C., Moseman, S. E., Bodurka, J., Barcalow, J. C., & Simmons, W. K. (2014). Major depressive disorder is associated with abnormal interoceptive activity and functional connectivity in the insula. *Biological psychiatry*, 76(3), 258-266.
- Berntson, G. G., & Khalsa, S. S. (2021). Neural circuits of interoception. *Trends in Neurosciences*, 44(1), 17-28.
- Eggart, M., Lange, A., Binser, M. J., Queri, S., & Müller-Oerlinghausen, B. (2019). Major depressive disorder is associated with impaired interoceptive accuracy: a systematic review. *Brain Sciences*, 9(6), 131.
- Harshaw. (2015). Interoceptive dysfunction: toward an integrated framework for understanding somatic and affective disturbance in depression. *Psychological Bulletin*, 141(2), 311.
- Khalsa, S. S., Adolphs, R., Cameron, O. G., Critchley, H. D., Davenport, P. W., Feinstein, J. S., ... & Zucker, N. (2018). Interoception and mental health: a roadmap. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 3(6), 501-513.
- Paulus, M. P., & Stein, M. B. (2010). Interoception in anxiety and depression. *Brain Structure and Function*, 214, 451-463.
- Wiebking, C., Bauer, A., De Greck, M., Duncan, N. W., Tempelmann, C., & Northoff, G. (2010). Abnormal body perception and neural activity in the insula in depression: an fMRI study of the depressed “material me”. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 11(3), 538-549.
- Wiebking, C., de Greck, M., Duncan, N. W., Tempelmann, C., Bajbouj, M., & Northoff, G. (2015). Interoception in insula subregions as a possible state marker for depression—an exploratory fMRI study investigating healthy, depressed and remitted participants. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9, 82.

意见 2: 上一轮 6 提出来的疑问中, 目前的修订版正文仍存在逻辑推导问题。原文: Jollant 等人 (2020) 通过调查抑郁症连续 15 天的平均心理疼痛水平和静息核磁共振成像数据, 结果发现, 抑郁症的心理疼痛与前额叶、顶叶、颞叶、纹状体和小脑在内的 11 个脑簇显著相关。疑问: 四个脑叶中的三个都涵盖了, 这如何支持了抑郁症心理疼痛和特定的社会脑网络有关? 更进一步的, 这项研究是否控制了抑郁症 15 天的平均生理疼痛水平以及其他因素? 否则无法支持作者的图 1, 认为抑郁症纹状体、小脑等脑区激活异常是特异于心理疼痛的。

回应: (1) 参与社会认知过程的大脑区域包括内侧前额叶皮层、前扣带皮层、额下回、颞上回、杏仁核和前脑岛等 (见图 Response-to-Review-1)。由于人类的情绪常常是在社会环境中产生和体验的, 因此社会认知和情绪调节可能在神经功能上是有一定交织的。社会脑的核心脑区与情绪调控脑区之间可能存在一定重叠, 其中包括前扣带回、前额叶皮层、杏仁核、脑岛和扣带回这几个主要的重叠脑区。除这些重叠脑区, 通过文献梳理发现, 抑郁症患者的心理疼痛还可能与参与社会认知的额下回等脑区有关。例如, 原文提到, van Heeringen 等

人（2010）发现，相比低心理疼痛的抑郁症患者，高心理疼痛的抑郁症患者在休息时右额下回、背外侧前额叶、枕叶和左颞叶的脑血流灌注增加。

（2）Jollant 等人（2020）的研究没有明确提到控制了特定的抑郁症生理疼痛水平或其他可能影响心理疼痛感受的因素。对抑郁症患者的心理疼痛的测量采用的是心理和生理疼痛视觉模拟量表（The Physical and Psychological Pain - Visual Analog Scale, PPP-VAS, Jollant et al., 2019），并且只进行了心理疼痛的测查。原文为“The PPP-VAS allows the measurement of both physical and psychological pain... In the present study and in order to avoid multiplying analyses, we chose to focus on mean psychological pain...” Jollant 等人（2019）发现，在使用 PPP-VAS 量表进行时，评估心理疼痛的不同维度之间的相关性要高于心理疼痛和生理疼痛之间的相关性。这可能意味着量表上心理疼痛的各个维度较好地反映了心理疼痛的不同方面，生理疼痛的各个维度同样较好地反映了生理疼痛的不同方面，而两种疼痛虽然相关，但可能反映了部分独立的机制。原文为“Moreover, correlations between dimensions from the same pain category (physical or psychological) were higher than between different pain categories.” 正如 Jollant 等人（2020）在研究局限中提到，虽然用简单的视觉模拟量表测量心理疼痛在抑郁症患者中显示出良好的辨别力和有效性，但它只能对心理疼痛进行粗略感知。原文为“mental pain was measured with a simple visual analog scale. While this approach has shown good discriminative abilities and concurrent-divergent validities in depressed patients (Jollant et al., 2019), it only gives a rough perception of mental pain.” 基于此，引用该文献作为支撑确实不妥，已在原文中进行删除。

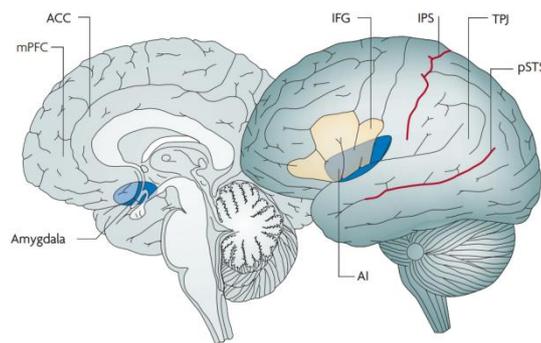


图 Response-to-Review-1 Regions of the social brain. Regions that are involved in social cognition include the medial prefrontal cortex (mPFC) and the temporoparietal junction (TPJ), which are involved in thinking about mental states, and the posterior superior temporal sulcus (pSTS), which is activated by observing faces and biological motion. Other regions of the social brain on the lateral surface are the inferior frontal gyrus (IFG) and the interparietal sulcus (IPS). Regions on the medial surface that are involved in social cognition include the amygdala, the anterior cingulate cortex (ACC) and the anterior insula (AI).

引自 Blakemore, S. J. (2008). The social brain in adolescence. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(4), 267-277.

（3）为确保图 1 的准确性，作者对抑郁症生理疼痛和心理疼痛的研究结果进行再次确认。整体上看，无论是生理疼痛还是心理疼痛，相比健康被试，抑郁症在很多脑区都显示出异常，然而只有一些脑区是在各研究中反复出现的。因此，单从某一研究结果出发得出本文结果确有不妥。为避免这一问题，图 1 中描述的脑区都是基于多篇（至少两篇及以上）研究结果的。例如，对于抑郁症生理疼痛的特异性脑区：①中央前回、中央后回。除了原文提到的 Liu 等人（2020）和 Geng（2019）外，Malejko 等人（2021）也发现，与健康被试相比，抑郁症在接受电刺激时背侧前扣带回、中央后回和后岛叶脑区激活增强。②丘脑。Bär 等人（2007）发现，相比健康被试，抑郁症患者在左腹外侧丘脑、右腹外侧前额叶和背外侧前额

叶皮质表现出过度激活。左腹外侧丘脑激活水平与抑郁症症状严重程度呈正相关。López-Solà等人（2010）发现，相比健康被试，抑郁症在接受疼痛热刺激时双侧脑岛、下丘脑、左侧海马等脑区激活增强。对于抑郁症心理疼痛的特异性脑区：① 伏隔核。伏隔核是腹侧纹状体的一部分，接收来自腹侧被盖区的多巴胺能输入，是奖赏学习和动机行为神经回路的核心组成部分（Knutson et al., 2001; Salamone et al., 2005）。Pizzagalli（2014）发现，生活压力通过涉及伏隔核的奖赏通路可能会影响抑郁症快感缺失的症状。Silk 等人（2014）通过操纵在线同伴互动中的同伴接受和拒绝，考察抑郁症患者和健康被试在同伴接受和拒绝下的大脑激活水平。研究发现，在同伴拒绝条件下，抑郁症患者比健康被试在双侧杏仁核、亚属前扣带回、左前脑岛和左伏隔核脑区的反应增加。但在同伴接受条件下，两组无显著差异。Ojha 等人（2021）发现，社会威胁（而不是非社会威胁）压力源的严重程度与青少年抑郁症患者双侧杏仁核、伏隔核灰质体积存在负相关。正如讨论中所述，结合相关生理疼痛和心理疼痛研究中表现出的相似或不同脑区激活活动，可能可以推测抑郁症生理疼痛和心理疼痛存在共同或不同神经基础，但未有直接实验证据针对抑郁症患者同时操作生理疼痛和心理疼痛，以揭示抑郁症生理疼痛和心理疼痛的神经机制的异同。这需要未来研究进一步揭示。

第四轮

编委 1 意见：同意发表。

编委 2 意见：这篇论文认真读下来还是有很多问题，没有达到发表水平。

意见 1：“心理疼痛（Psychological Pain）是一种持久的、不愉快的、不可持续的感觉。”持久和不可持续在概念上冲突。

回应：Meerwijk 等人（2014）在《Toward a Unifying Definition: Response to ‘The Concept of Mental Pain’》一文中，根据心理疼痛的特征提出了心理疼痛的定义。原文如下：psychological pain as ‘a lasting, unsustainable and unpleasant feeling resulting from negative appraisal of an inability or deficiency of the self’。本文在概念表述上存在冲突，已进行修改。详见第一部分引言的第二段第五行红色标记部分。

意见 2：“虽然生理学范畴的疼痛与心理学范畴的疼痛都是由威胁信号激活神经机制产生”激活神经机制产生？

回应：已修改，详见第一部分引言的第二段第十行红色标记部分。

意见 3：“抑郁症的身体症状可能与内感受障碍有关…”这一段加在中间与前后内容不搭，显得很突兀。关于内感受的讨论还需要进一步探讨，是否与本文主题有关？

回应：Harshaw（2015）认为，抑郁症的躯体症状可能与内感受障碍有关。Paulus 和 Stein（2010）提出假设，认为脑岛在整合情绪和内感受性刺激方面起着重要的作用，而抑郁症患者在这一过程中存在缺陷。关于内感受的讨论主要旨在为抑郁症生理疼痛的背后机制提供一种可能性解释。本轮修改删除了 3.1 行为特征部分有关内感受的讨论。

意见 4: “针对抑郁症患者内感受性期间的脑岛研究较少 (Wiebking et al., 2010; Wiebking et al., 2015; Avery et al., 2014), 并支持了脑岛在内感受加工过程中异常神经活动的假设 (Wiebking et al., 2015)。”这句话前后矛盾?

回应: 这句话确实存在表述不清问题, 已修改成“针对抑郁症患者内感受性期间的脑岛研究较少 (Wiebking et al., 2010; Wiebking et al., 2015; Avery et al., 2014)。这些研究的结果支持了脑岛在内感受加工过程中异常神经活动的假设 (Wiebking et al., 2015)。”详见 3.2.1 第一段红色标记部分。

意见 5: “3.2.2 抑郁症伴随生理疼痛的脑区及脑功能连接的特异性”这一段与特异性无关。

回应: 本文主要从以下四个方面梳理文献: (1) 抑郁症状与疼痛症状的关系是怎么的? (2) 相比普通人, 抑郁患者在常见疼痛体验上的行为表现和大脑活动是否存在特异性? (3) 抑郁患者常见的两种疼痛——生理疼痛和心理疼痛上是否存在共性和特异性? 如存在, 可能有哪些? (4) 相比无伴随生理疼痛或心理疼痛, 抑郁症伴随生理疼痛或抑郁症伴随心理疼痛 (有自杀意念或自杀行为) 在脑区活动上是否存在差异? 3.2.2 部分阐释的是第 (4) 个方面, 这部分提到的结果也是基于抑郁症伴随生理疼痛与抑郁症无伴随生理疼痛的研究。本次修改已删除 3.2.2 标题中特异性的表述。

意见 6: “抑郁症在与心理疼痛相关的行为指标上存在特异性”存在什么特异性? 没看出特异性来!

回应: 这里的行为指标主要是指阈限、时长和主观感受。特异性是相对于健康被试, 抑郁症心理疼痛阈限更低, 持续时间更长, 痛苦感更高。已对表述进行修改, 详见 4.1 第一段红色标记部分。

意见 7: “健康被试的神经影像学证明表明”用词错误。

回应: 已修改, 详见 4.2.1 第二段第一句红色标记部分。

意见 8: “5.1 两种类型疼痛-抑郁共病的特异性”没看出特异性体现在什么地方?

回应: 根据 Zhou 等人 (2019) 提出的一种介导慢性疼痛伴随抑郁症状的神经回路假设和 Zhu 等人 (2021) 发现组织损伤和抑郁引起的疼痛超敏反应存在不同回路的研究, 提示我们疼痛伴随抑郁与抑郁伴随疼痛的合并症可能存在不同的神经回路。但是, 需要未来研究予以揭示。因此, 这一部分放在第 5 部分小结与拓展中。并且, 这一部分也是对应本文梳理的第 (1) 方面抑郁症状与疼痛症状的关系是怎么的? 提出的未来展望, 即为更好地揭示抑郁症状与疼痛症状的关系, 未来研究应深入对疼痛伴随抑郁和抑郁伴随疼痛两种类型共病的特异性进行探讨。

意见 9: “静息状态核磁数据”“任务功能核磁研究”与“磁共振”混用。

回应: 已修改, 统一成“静息状态核磁数据”“任务功能核磁研究”。

意见 10：整个论文的语言（尤其用词准确上）和逻辑还有待进一步加强。

回应：感谢审稿专家细心的指导，已对全文进行多次核查。

第五轮

编委 2 意见：差不多可以发表了。

我对特异性相关的回答不太认同，不存在特异性的结果，建议改为特征、特点之类的表达。

回应：根据专家建议，已将特异性改为特点。

主编意见：稿件经过多位专家的审议，作者进行了认真的修改，达到发表水平，同意发表。