

《心理学报》审稿意见与作者回应

题目：抑郁症自杀未遂者的痛苦逃避与背外侧前额叶-脑岛有效连接特征

作者：郝子雨，李欢欢，林亦轩

第一轮

审稿人 1 意见：

《抑郁症自杀未遂者的痛苦逃避与背外侧前额叶-脑岛有效连接特征》以心理痛苦三因素模型为理论基础，采用 Granger 因果分析，考察抑郁症自杀未遂者“痛苦网络”连接模式，发现痛苦逃避及其相关的背外侧前额叶-脑岛自上而下连接的钝化是识别抑郁症自杀未遂者的关键特征。研究选题新颖、方法科学。但是还存在一些需要进一步完善的地方。

意见 1：

部分重要观点和内容缺少文献出处，建议增加。比如，心理痛苦的概念缺少文献来源。

（补充文献）

回应：

非常感谢专家的提醒。我们认真检查了全文，补充了相关的文献来源（第 1 页，第 10 行；第 6 页，第 20 行），引言部分中心理痛苦概念的描述也补充了文献来源（第 1 页，第 10 行）。

意见 2：

心理痛苦因素模型部分，建议对该模型进行详细叙述，尤其是从该模型各个因素的角度，具体解释与抑郁、自杀的关系。

回应：

非常感谢并完全接受专家的建议。我们更详细的描述了模型的各个维度，也补充了维度之间的关系。并且，根据建议我们从各维度本身的概念解释了其可能与自杀关系（见引言部分，第三段，在第 1 页 18-29 行）。

具体为：“在解释心理痛苦与自杀的关系时，Shneidman（1993）的心理痛苦理论强调：没有心理痛苦就没有自杀。当个体将自杀作为逃避难以忍受的心理痛苦所采用的唯一解决方式时，自杀就会发生。在此基础上，Li 等（2014）提出心理痛苦三因素模型，将心理痛苦视为一个动态加工过程，包括对诱发痛苦情境（如丧亲、社会拒绝）的认知评价（痛苦唤醒）、痛苦引发的心身反应（痛苦体验）和逃避痛苦的动机趋向（痛苦逃避）。与抑郁（对积极刺

激丧失愉悦体验或者是缺乏追求积极刺激的动机)不同,心理痛苦强调的是个体对消极刺激的过度负性反应。具体而言,痛苦唤醒和痛苦体验分别是对消极刺激(痛苦情境)的认知反应、心理和生理反应。痛苦逃避是在高水平痛苦体验的基础上,个体产生的以自杀作为逃避痛苦唯一手段的动机趋向,是该模型的核心成分。在青少年和抑郁症患者中,均存在低痛苦组、痛苦体验组(高痛苦体验、低痛苦逃避)和痛苦逃避组(高痛苦体验、高痛苦逃避)三种潜在类别。青少年痛苦逃避组发生自杀未遂的比例是痛苦体验组的 23.07 倍(Sun et al., 2022),抑郁症患者中痛苦逃避组发生自杀未遂的比例是痛苦体验组的 3.6 倍(Hao et al., 2023)。表明痛苦逃避作为模型中的动机成分,与自杀未遂的关系最为密切,也为心理痛苦三因素模型维度划分的科学性提供了研究证据。”

意见 3:

在叙述“痛苦矩阵”脑网络部分,关于已有行为研究和问卷调查研究与神经影像学研究的内在逻辑联系和逻辑推进还需要加强。建议从抑郁症患者特征、自杀、心理痛苦的外在特征、情绪、认知机制等角度按照一个逻辑(比如,从躯体反应、情绪、行为-认知机制-对应机制的脑区-神经网络),层层推进,从内在逻辑层面逐步到脑网络连接层面。

回应:

非常感谢并完全接受专家的建议。根据建议重新梳理了这部分的表述,按照从行为-认知-神经机制的逻辑进行了梳理。引言部分的第五段详细描写了抑郁和自杀行为特征、认知机制以及相关的神经基础,以及抑郁和自杀在行为-认知-神经机制上的差异。第六段描述了心理痛苦的行为-认知-神经机制,及其与自杀的关系(见引言部分,第五段和第六段,在第 2 页 11-22、26-30 行,第 3 页 1-13 行)

具体为:“在影像学研究上,与快感缺乏这一抑郁症的核心症状相对应,抑郁症的脑机制研究更多集中在奖赏环路功能缺陷、或者情绪调节关键脑区的功能障碍或结构损伤上。结果发现,与健康对照组相比,抑郁症患者在奖赏环路的尾状核和腹侧纹状体(Pizzagalli et al., 2009; Wacker et al., 2009),情绪调节关键脑区背外侧前额叶(Dorsolateral prefrontal cortex, dlPFC)表现出灰质体积的萎缩(Dai et al., 2019)。在任务态下,与健康对照组相比,抑郁症患者在金钱奖励延迟任务的期待和反馈阶段表现出眶额皮层(Orbital frontal cortex, OFC)、脑岛、纹状体以及丘脑的低激活(Dichter et al., 2010; Ossewaarde et al., 2011)。在编码负性词汇和面孔时,抑郁症患者的脑岛和纹状体表现高激活(Van Tol et al., 2012)。在情绪调节任务下,抑郁症患者使用认知重评策略时在 dlPFC、前扣带回(Anterior cingulate cortex, ACC)、楔叶表现出低激活,以及杏仁核和腹外侧前额叶连通性的减弱(Fitzgerald, et al.,

2019)。提示奖赏环路中皮层下中枢纹状体的结构和功能连接异常、情绪调节高位脑区 dlPFC 的功能障碍是抑郁症的快感缺乏、反刍等认知和情绪特征的神经基础。与抑郁不同,自杀是一种风险决策和目标导向性行为,与个体的冲动性也有着密切关系。基于此,自杀的脑机制研究主要关注决策判断、认知控制和行为调整相关神经环路的功能和结构障碍。研究发现,与无自杀未遂史者相比,有自杀未遂史抑郁症患者的 OFC、ACC 和杏仁核等脑区的灰质体积更大 (Kang et al., 2020), ACC 与脑岛、脑岛与内侧 OFC 之间的功能连接更强 (Qiu et al., 2020), 且脑岛和内侧 OFC 的功能连接水平与痛苦逃避、自杀未遂次数呈显著正相关 (甄子昂 等, 2021)。在情感激励延迟任务的惩罚条件下,有自杀未遂史抑郁症患者表现出外侧 OFC 高激活 (陈钰莹 等, 2022)。由此可见,抑郁症的脑机制中更多表现为奖赏环路的关键脑区萎缩及额-边缘系统自下而上连接的钝化。自杀脑机制则主要涉及认知控制和痛苦加工脑区 (脑岛、OFC、杏仁核)、决策脑区 (ACC) 灰质体积代偿性增大及它们之间增强的异常交互模式。

值得注意的是,痛苦加工的神经基础与自杀脑机制存在明显重叠。依据心理痛苦三因素模型 (Li et al., 2014), 心理痛苦作为一种复杂的、内省负性情绪体验,涉及到认知评价、心身反应和动机趋向的不同成分。由于生理痛与心理痛存在共同的神经基础 (Rizvi et al., 2017), 心理痛苦的脑机制则主要涉及疼痛加工、动机和决策环路的功能和结构障碍。有研究提出,“痛苦矩阵”是大脑中负责疼痛信息加工的复杂脑网络,包含外侧环路 (初级和次级感觉皮层、丘脑和杏仁核) 和内侧环路 (OFC、ACC、脑岛、杏仁核和丘脑), 前者主要负责疼痛的躯体信息, 后者主要处理疼痛的情感信息 (Morton et al., 2016)。内侧环路被认为是心理痛苦的神经基础 (Rizvi et al., 2017)。新近一项研究发现,以内侧环路关键脑区作为感兴趣区构建的自杀未遂分类模型的准确性 (85%) 显著优于自杀相关脑区 (包括双侧楔前叶、颞上回、内侧额上回、梭状回、尾状核) (75%) 和对照脑区 (包括双侧角回、舌回、海马旁回、距状回、缘上回) (62%)。并且,以内侧环路作为输入特征集构建的自杀未遂分类模型与痛苦逃避分类模型的重要特征集存在重叠 (Hao et al., 2023)。提示痛苦加工关键脑区的异常模式是有无自杀未遂的有效区分特征。然而,前述研究多基于脑区激活水平、功能连接以及灰质结构指标,缺乏对功能连接方向信息探索,难以反映在自杀脑机制中,痛苦矩阵内侧环路关键脑区之间的自上而下或自下而上交互模式。且前期研究基于单一脑区或单一神经环路,也难以反映自杀脑机制中大脑以网络形式的加工模式。”

意见 4:

叙述脑网络部分，建议基于已有关于情绪、认知控制、行为抑制等方面的神经机制有一些模型，引入相关的模型或理论，立足于抑郁症群体，从模型角度分析和解释可能的内在机制和网络连接的路径。进一步清晰本研究的科学问题，尤其要综述和分析已有研究在抑郁自杀未遂者的认知神经研究面的不一致，最后引出本研究科学问题。

回应:

非常感谢并完全接受专家的建议。我们首先描述了从网络的角度探索自杀未遂神经机制的原因，以及痛苦网络的定义。之后根据审稿专家的建议从脑区固有的结构连接、前人研究结论以及现有的经典网络来解释痛苦网络中脑区之间可能的自上而下和自下而上的连接，以及痛苦网络加工过程与心理痛苦三因素模型之间的关系。（见引言部分，第七、八段，在第 3 页 14-30 行，第 4 页 1-14 行）

具体为：“大脑以网络的形式共同执行某些特定功能，每个网络都由一组不同的皮层和皮层下区域构成（Menon et al., 2022）。基于网络比基于单一脑区的研究结果较少受到大脑自然异质性和噪声的影响，可以提高研究结果的可重复性（Taylor et al., 2021）。因此，从脑网络角度探索自杀脑机制中的痛苦加工模式十分必要。心理痛苦三因素模型将心理痛苦划分为认知成分、情感成分和动机成分。痛苦矩阵的内侧环路主要涉及情感成分的加工过程。痛苦唤醒是认知成分，对个体以往痛苦情境的认知评价，以过去负性事件的回忆为基础，与海马的功能密切相关。因为海马作为边缘系统的组成部分，主要参与情绪记忆的编码、储存和提取过程（Roll et al., 2015）。痛苦逃避则是动机成分，与认知控制脑区功能密切相关，而 dlPFC 是进行自上而下认知控制的核心节点（Menon et al., 2022）。此外，dlPFC、海马与内侧环路的关键脑区存在复杂的纤维连接，包括 dlPFC 与 OFC 通过上纵束连接，海马、ACC 和杏仁核通过扣带束连接（Sharma et al., 2022），符合将这些脑区识别为一个脑网络的基本原则（Menon et al., 2022）。由此，本研究将痛苦矩阵内侧环路的关键脑区（OFC、ACC、脑岛、杏仁核和丘脑）、海马和 dlPFC 定义为“痛苦网络”，作为考察心理痛苦三因素模型加工模式的感兴趣区。

以往研究发现，痛苦体验的加工过程是自下而上的，高水平痛苦体验表现为丘脑投射到脑岛、ACC 的功能连接增强；而痛苦体验的抑制是自上而下的，表现为前额叶显著激活，进而抑制丘脑与中脑的功能连接（Morton et al., 2016）。此外，ACC 接收来自 OFC 的信息输入，是情感反应产生的神经基础（Roll et al., 2019）。OFC 与 ACC 的功能连接在调节情绪情感过程中也起重要作用（Kulkarni et al., 2005）。当个体接收到愉悦刺激时，会改变内侧 OFC

的连通性,通过 OFC 对 ACC、脑岛自上而下的调控抑制痛苦情绪的产生(Becker et al., 2017)。痛苦唤醒的加工机制可能是海马体的显著激活,以及海马体与 ACC 的功能连接增强。可能的原因是:一方面海马与 ACC 存在结构上的连接,共同参与对情绪信息的认知加工。另一方面,有自杀未遂史的个体在回忆既往自杀经历时,会显著激活 OFC、ACC、海马和杏仁核(Reisch et al., 2010)。提示海马到 ACC 自下而上的功能连接增强反映了既往事件诱发痛苦认知评价的过程。痛苦逃避的加工机制主要由认知控制脑区负责。额顶网络和反应抑制环路是认知控制动态加工的神经基础(Menon et al., 2022)。额顶网络的核心节点包括 dlPFC 和后顶叶皮层,是认知控制枢纽,也是连接大脑中各个网络的活动中枢(Seeley et al., 2007; Menon et al., 2022)。研究发现,在执行高水平的认知控制时,额顶网络中 dlPFC 和后顶叶皮层的功能连接会增强(Cohen et al., 2014)。在个体执行认知控制来抑制非适应性行为时,由 dlPFC 发出抑制信号,传达给下丘脑核,再通过苍白球将抑制信息返回到运动皮层,完成对行为的调控(Corbetta & Shulman 2002)。此外,在认知控制过程中,脑岛与 dlPFC 的激活具有时间上的一致性,脑岛作为凸显网络的重要节点,主要是参与对抑制信号的觉察(Cai et al., 2014)。脑岛是边缘系统的核心节点参与调控情绪,辅助 dlPFC 共同完成认知控制(Uddin, 2017)。上述研究结果提示:脑岛和 dlPFC 作为认知控制的关键脑区,痛苦逃避的加工机制可能与 dlPFC 到脑岛、ACC 和丘脑自上而下认知控制减弱有关。然而,对自杀脑机制中痛苦加工模式探索缺乏关键脑区之间功能连接的方向信息。”

意见 5:

2.2.1 测量工具部分,需要增加各个测量工具的心理测量学指标

回应:

非常感谢并完全接受专家的建议。根据建议我们增加了每个测量工具的心理测量学指标,分析了在本研究样本中,各个研究工具的信度系数。在 Cronbach's α 系数上,Beck 抑郁量表第一版为 0.957,三维心理痛苦量表以及三个维度分别为 0.960, 0.910, 0.923, 0.931, Beck 自杀意念量表的两个分量表均为 0.936。上述信息补充在了方法部分,2.2.1 小节(详见第 5 页 21-22、24-25、28 行)。

意见 6:

2.2.4 的痛苦网络的种子点部分,需要增加相应的文献支撑

回应:

非常感谢并完全接受专家的建议。痛苦网络的种子点均来自于蒙特利尔神经研究所 (Montreal Neurological Institute, MNI) 提供的解剖自动标记 (Anatomical Automatic Labeling, AAL) 模板 (Tzourio-Mazoyer et al., 2002)。上述的参考文献我们已经在方法部分 2.2.4 小节做了补充 (详见第 6 页, 第 20 行)。

意见 7:

被试存在性别差异、年龄差异, 那么, 潜在的可能是, 脑连接网络的差异是否有性别因素和年龄因素? 建议在合适的位置, 对这些因素进行简要分析和讨论。

回应:

非常感谢并完全接受专家的建议。我们将性别和年龄作为了协变量进行了控制, 重新进行了统计学分析, 人口学和临床量表数据组间显著性结果并未发生变化, 仅 F 和 η_p^2 值发生了变化, 我们已经在结果部分 3.1 小节以及相应的表格中做了修正 (详见第 8 页, 第 6-11 行, 表 2)。痛苦网络有效连接的组间差异的显著性结果中, 左侧杏仁核到右侧杏仁核、左侧丘脑到左外侧 OFC、左侧脑岛到左侧 dlPFC、右外侧 OFC 到左侧 dlPFC、左侧杏仁核到右侧丘脑、右侧 dlPFC 到左侧丘脑的组间差异由显著变为了不显著 (见表 S1, 列出了发生结果变化的有效连接)。而其他显著性结果未发生变化, 仅 F 和 η_p^2 值发生了变化, 我们已经在结果部分 3.2 小节以及相应的表格、图片和结果描述中做了修正 (详见第 8 页, 17 行; 第 9 页, 1-11 行, 表 3; 第 10 页, 图 1)。值得注意的是, 这些发生显著性结果变化的有效连接并不影响本研究的主要结果, 根据表 S1 中的最后一列 (控制协变量前, 事后比较的结果), 由显著变为不显著的结果主要是抑郁症有无自杀未遂组没有显著差异的有效连接。

在文章当中我们剔除了上述控制协变量后组间差异不显著的有效连接。但是对于在左侧杏仁核到右侧杏仁核、右外侧 OFC 到左侧 dlPFC 的有效连接的 F 检验的 p 值分别为 0.088 和 0.063, 为边缘显著。因此, 这两个结果未被剔除。

表 S1 控制协变量后结果发生改变的痛苦网络有效连接

有效连接	具体脑区	F	p	η_p^2	原 Post hoc
杏仁核_L→杏仁核_R	-	2.08	0.088	0.078	SA>HC, NSA
丘脑_L→外侧 OFC_L	丘脑_L→眶部额中回_L	1.78	0.138	0.67	SA<HC, NSA
脑岛_L→dlPFC_L	脑岛_L→额中回_L	1.913	0.114	0.072	NSA<HC, SA
外侧 OFC_R→dlPFC_L	眶部额上回_R→中央前回_L	2.31	.063	.085	HC>NSA, SA
杏仁核_L→丘脑_R	-	1.96	.106	.073	HC>NSA, SA
dlPFC_R→丘脑_L	额中回_R→丘脑_L	1.91	.114	.072	HC>NSA, SA

意见 8:

讨论部分的 4.1 小节，目前的内容过于单薄，建议围绕本研究的核心问题，充分结合已有相关研究展开讨论。

回应:

非常感谢并完全接受专家的建议。根据建议充分结合相关的研究展开讨论，充分说明心理痛苦和自杀的关系，尽可能全面的解释当前研究结果。（详见第 12 页，12-16 行）

具体为：“行为学结果显示，MDD-SA 组的痛苦逃避得分显著高于 MDD-NSA 组和 HC 组，这与以往在大学生群体、社区群体和抑郁症患者中的研究结果一致（Campos et al., 2020; Song et al., 2020; Sun et al., 2020）。提示高自杀风险的抑郁症患者会表现出更高水平的心理痛苦体验，以及更强的痛苦逃避动机。可能的解释是：高水平的痛苦逃避反映出个体将自杀作为缓解极度痛苦体验手段的强烈动机，因而痛苦逃避水平越高，自杀风险越高。此外，MDD-SA 组在痛苦唤醒和痛苦体验的得分上也显著高于 MDD-NSA 组，与以往的研究结果存在差异（Li et al., 2014; Sun et al., 2020）。提示本研究中的 MDD-SA 组表现出痛苦逃避、痛苦体验和痛苦唤醒三种成分共同增高的趋势，首次为痛苦唤醒在区分抑郁症自杀高风险者的可能作用提供了依据。也与近期一项在抑郁症患者中进行心理痛苦三因素模型的潜在剖面分析结果一致（Hao et al., 2023）。”

意见 9:

过论部分 4.2 小节是聚集于抑郁症自杀未遂者，4.3 小节聚焦于抑郁症无自杀未遂者，这种逻辑和模式弱化了本研究的核心问题。建议以核心问题为导向，通过比较抑郁症的自杀未遂者和无自杀未遂者的痛苦网络有效连接的异同，来体现这种脑连接的一般性或特异性。

回应:

非常感谢并完全接受专家的建议。根据建议将 4.2 和 4.3 小节融合在一起讨论，通过比较抑郁症自杀未遂组和无自杀未遂组在痛苦网络连接模式的不同，突出体现抑郁症自杀未遂者独特的痛苦网络加工机制（详见讨论部分，第四、五段，在第 13 页 1-24 行）

具体为：“此外，MDD-SA 组的右外侧 OFC 到左侧海马的有效连接、右侧海马到右侧丘脑有效连接均显著强于 MDD-NSA 和 HC 组，并且，OFC 到海马的有效连接与痛苦逃避、自杀未遂次数呈显著正相关，海马到丘脑的有效连接与痛苦唤醒、痛苦体验显著正相关，该发现为心理痛苦三因素模型的神经基础提供了证据，同时也获得以往间接证据的支持。例如，抑郁症自杀未遂者在加工负性情绪刺激时表现出 OFC 的过度激活（Schmaal et al., 2020），在对既往自杀经历回忆时表现出海马的过度激活（Reisch et al., 2010），海马的低频振荡振幅

和度中心性也显著高于抑郁症自杀意念组、抑郁症低自杀风险组和健康对照组 (Zhang et al., 2022)。由于 OFC 作为沟通皮层和皮层下结构的关键节点, 通过与皮层下结构的连接参与情绪体验和效价评估过程 (Rolls, Cheng, & Feng, 2020), 而海马是记忆加工的皮层下中枢 (Zhang et al., 2021), 抑郁症自杀未遂者表现出皮层下情绪感知和记忆加工脑区的连接增强, 可能是对既往负性经历的情绪唤醒和认知反刍的神经基础, 通过诱发痛苦唤醒和痛苦体验, 为逃避当前痛苦做准备, 进而促发自杀行为。OFC 与海马的有效连接增强作为自杀未遂和痛苦逃避加工的共同脑特征, 反映出抑郁症自杀未遂者的异常痛苦加工模式。

有趣的是, 与 MDD-SA 组不同, MDD-NSA 组表现出自下而上连接的钝化, 即左侧脑岛到右侧 dlPFC、左侧杏仁核到左侧 dlPFC 自下而上的有效连接弱于 MDD-SA 和 HC 组, 且上述有效连接与 BDI、痛苦唤醒、痛苦体验显著负相关, 与自杀未遂、自杀意念无显著相关, 这些发现获得了以往间接研究证据的支持。例如, MDD 患者表现出脑岛, OFC 和 dlPFC 皮层厚度和灰质体积的萎缩 (Canu et al., 2015; Maggioni et al., 2019; Wehry et al., 2015)。在情绪识别任务下, MDD 患者的脑岛和杏仁核激活显著低于 HC 组 (Gorka et al., 2019)。在情绪调节任务的重评条件下, MDD 患者的 dlPFC、杏仁核和腹外侧前额叶激活显著低于 HC 组, 且激活水平与抑郁严重程度呈显著负相关 (Fitzgerald et al., 2019)。由于 dlPFC 是参与情绪信息认知评估和情绪调节的高位皮层 (Berboth & Morawetz, 2021), 杏仁核是负责情绪信息的感知和传递的皮层下边缘系统核心节点 (Uddin, 2015), OFC 是沟通皮层下结构和前额叶的交界面 (Gibb & Tsypes, 2019), 这种额叶-边缘系统自下而上有效连接的减弱反映出 MDD 患者存在情绪感知和调节障碍, 无法将感知到的情绪信息向上传递给前额叶进行有效的认知评估, 也难以运用认知重评等策略进行有效的情绪调节。这一钝化的自下而上连接减弱是抑郁的脑机制, 而非自杀的脑机制。”

意见 10:

结论部分的表述有些繁冗, 建议凝练

回应:

非常感谢并完全接受专家的建议。我们重新梳理了结论部分的表述, 深入阐明抑郁症自杀未遂者和无自杀未遂者痛苦网络的加工特征, 以及心理痛苦三因素模型中各维度与痛苦网络加工特征之间的关系 (见 5 结论, 在第 14 页, 7-19 行)。

具体为: “本研究基于原创性自杀心理痛苦三因素模型, 提出痛苦网络这一概念并初步确定痛苦网络的关键脑区, 采用 GCA 分析方法探索抑郁症自杀未遂者痛苦网络的有效连接模式, 为心理痛苦三因素模型不同成分的神经基础及其对自杀的解释提供影像学证据。结论

如下：

（1）右侧 dlPFC 到右侧脑岛自上而下有效连接的钝化，是痛苦逃避加工和自杀未遂的共同脑特征。反映出个体对强烈负性情绪难以做出有效的认知控制和适应性行为调整策略，自杀是个体由强烈的逃避痛苦动机驱动的非适应性行为。

（2）右外侧 OFC 和左侧海马的有效连接增强，是痛苦逃避加工和自杀未遂的共同脑特征。反映出个体难以从负性事件诱发的痛苦情绪中脱离，通过反刍带来高痛苦体验和高痛苦逃避的动机趋向，进而增加自杀的风险。

（3）右侧 dlPFC 到左侧丘脑、左侧杏仁核到右侧丘脑、右侧脑岛到右侧 dlPFC 的有效连接减弱可能是高水平痛苦唤醒和痛苦体验的脑特征。

（4）左侧脑岛到右侧 dlPFC、左侧杏仁核到左侧 dlPFC 自下而上的有效连接钝化，是抑郁的脑特征。抑郁脑特征和自杀脑特征在痛苦网络交互模式上无显著重叠。”

.....

审稿人 2 意见：

本文招募 73 名抑郁症患者和 35 名健康对照组，其中患者分为有自杀未遂史组 25 人，和无自杀未遂史组 48 人。比较三组的功能核磁共振数据，同时检测病人的三维心理痛苦量表(TDPPS)，Beck 抑郁量表（BDI）和 Beck 自杀念量表（BSI）（Beck et al., 1991）。结果发现，痛苦逃避及其相关的背外侧前额叶-脑岛自上而下连接的钝化是识别抑郁症自杀未遂者的关键特征。因此本文揭示了抑郁症自杀未遂者的痛苦网络特征。

本文设计合理，采用的统计分析合适，结果比较符合临床特征，具有新颖性，比如作者基于原创的心理痛苦三因素模型，首次尝试探索抑郁症自杀未遂者的痛苦加工神经机制。他们首次建构脑内“痛苦网络”，包含“痛苦矩阵”关键脑区、dlPFC 和海马，从痛苦网络的角度探索自杀神经机制。另外，也是首次探索抑郁症自杀未遂者痛苦网络的有效连接模式。希望作者进行以下改进：

意见 1：

样本量较小，比如自杀未遂组 25 例，需要作为本文的 limitation

回应：

非常感谢并完全接受专家的建议。由于本研究的入组标准较为严格，并且，在临床门诊取样过程中，抑郁症自杀未遂者比例相对较少，且同时完成问卷和核磁研究的人数相对更少。故抑郁症自杀未遂组人数为 25 例，比其他组人数少。根据建议，我们已经将自杀未遂组样本量较小的情况作为研究的不足补充在了讨论部分，不足和展望小节（详见 14 页，3-5 行）。

具体为：“第三，本研究样本为抑郁症患者，且总样本量和抑郁症自杀未遂组的样本量相对较小，结论在推广到抑郁症群体或其他群体时应谨慎。考虑到自杀是一种跨诊断的临床综合征，未来研究应在纳入多种高自杀风险的异质精神疾病群体基础上，进一步扩大样本量，增强研究结果的稳定性和说服力。”

意见 2:

需要提供患者服药情况，因为药物对脑功能连接、抑郁症状和痛苦等可能产生影响，需要排除药物的影响

回应:

非常感谢并完全接受专家的建议。我们分析了抑郁症有无自杀未遂组药物治疗的情况。在抑郁症无自杀未遂组，45.5%的患者在进行药物治疗；在抑郁症自杀未遂组，有 56% 的患者在进行药物治疗。在药物治疗所占的比例上，两组没有显著的组间差异。我们已经将上述结果补充在表 2 中。（详见第 8 页，第 13 行表 2）

意见 3:

三组被试在性别和年龄上存在显著差异，因此需要排除它们对统计分析结果的影响

回应:

非常感谢并完全接受专家的建议。我们将性别和年龄作为了协变量进行了控制，重新进行了统计学分析，人口学和临床量表数据组间显著性结果并未发生变化，仅 F 和 η_p^2 值发生了变化，我们已经在结果部分 3.1 小节以及相应的表格中做了修正（详见第 8 页，第 6-11 行，表 2）。痛苦网络有效连接的组间差异的显著性结果中，左侧杏仁核到右侧杏仁核、左侧丘脑到左外侧 OFC、左侧脑岛到左侧 dlPFC、右外侧 OFC 到左侧 dlPFC、左侧杏仁核到右侧丘脑、右侧 dlPFC 到左侧丘脑的组间差异由显著变为了不显著（见表 S1，列出了发生结果变化的有效连接）。而其他显著性结果未发生变化，仅 F 和 η_p^2 值发生了变化，我们已经在结果部分 3.2 小节以及相应的表格、图片和结果描述中做了修正（详见第 8 页，17 行；第 9 页，1-11 行，表 3；第 10 页，图 1）。值得注意的是，这些发生显著性结果变化的有效连接并不影响本研究的主要结果，根据表 S1 中的最后一列（控制协变量前，事后比较的结果），由显著变为不显著的结果主要是抑郁症有无自杀未遂组没有显著差异的有效连接。

在文章当中我们剔除了上述控制协变量后组间差异不显著的有效连接。但是对于在左侧杏仁核到右侧杏仁核、右外侧 OFC 到左侧 dlPFC 的有效连接的 F 检验的 p 值分别为 0.088 和 0.063，为边缘显著。因此，这两个结果未被剔除。

表 S1 控制协变量后结果发生改变的痛苦网络有效连接

有效连接	具体脑区	<i>F</i>	<i>p</i>	η_p^2	原 Post hoc
杏仁核_L→杏仁核_R	-	2.08	0.088	0.078	SA>HC, NSA
丘脑_L→外侧 OFC_L	丘脑_L→眶部额中回_L	1.78	0.138	0.67	SA<HC, NSA
脑岛_L→dlPFC_L	脑岛_L→额中回_L	1.913	0.114	0.072	NSA<HC, SA
外侧 OFC_R→dlPFC_L	眶部额上回_R→中央前回_L	2.31	.063	.085	HC>NSA, SA
杏仁核_L→丘脑_R	-	1.96	.106	.073	HC>NSA, SA
dlPFC_R→丘脑_L	额中回_R→丘脑_L	1.91	.114	.072	HC>NSA, SA

第二轮

审稿人 1 意见：

稿件经过第一轮修改，清晰性和规范性有了进一步的提高，但是以下一些方面还需要进一步修改：

意见 1：

中文摘要部分，建议参照《心理学报》已有发表的同类别文章和《心理学论文写作规范》，进一步优化摘要，补充相关信息。

回应：

非常感谢并完全接受专家的建议。我们进一步修改和优化了文章的摘要部分（详见第 XIV 页，第 2-8 行）。具体如下：

“摘要：以往研究发现心理痛苦三因素模型中的核心成分痛苦逃避对自杀未遂的区分和预测效能显著优于抑郁。然而，对于脑内的“痛苦网络”如何界定，以及“痛苦网络”的异常加工模式是否涉及自杀的脑机制仍未阐明。本研究以原创性心理痛苦三因素模型为理论基础，依据网络识别原则提出“痛苦网络”的关键脑区，创新性采用 Granger 因果分析，考察抑郁症自杀未遂者脑内“痛苦网络”的序列激活模式，及其与痛苦逃避、自杀未遂的关系。结果发现：痛苦逃避和自上而下的 dlPFC 到脑岛有效连接的钝化是抑郁症自杀未遂者的关键行为和神经特征。研究为进一步揭示抑郁症自杀未遂者的痛苦网络加工模式提供了神经影像学的证据。”

意见 2：

文献综述部分，虽然“采用单一的精神疾病因素如抑郁，来预测自杀具有局限性”，从而引入心理痛苦，但是抑郁仍然是预测自杀的因素之一，因此，建议基于某个模型，梳理一下

抑郁与心理痛苦之间的关系，进一步体现出当心理痛苦是新的拓展。

回应：

非常感谢并完全接受专家的建议。我们在文章的第一段补充了 Shneidman 心理痛苦理论中对自杀、心理痛苦、抑郁之间关系的描述以及以往研究论证，从而引出心理痛苦可能是抑郁和自杀之间更为关键的预测因素（详见第 1 页，第 6-10 行）。具体如下：

“因此，在精神疾病症状（抑郁）和自杀之间可能存在更重要的预测因素。Shneidman（1993）认为心理痛苦是自杀发生的必要条件，而抑郁只是解释自杀的二级因素，抑郁对自杀产生影响是由于其与心理痛苦有关。该理论已经得到研究结果的证实，有研究发现心理痛苦可以完全中介抑郁与自杀的关系（Montemarano et al., 2018; Calati et al., 2022），提示心理痛苦可能是影响自杀的核心因素。”

意见 3：

如果有可能，建议补充抑郁症患者的病程相关信息。

回应：

非常感谢并完全接受专家的建议。我们分析了抑郁症有无自杀未遂组病程的情况。抑郁症无自杀未遂组的平均病程（标准差）为 22.25（32.39）月，抑郁症自杀未遂组的平均病程（标准差）为 33.44（50.74）月。两组在病程上无显著组间差异（ $t=-1.12$, $p=0.267$ ）。我们已经将上述抑郁症患者的病程相关信息补充在表 2 中。（详见第 8 页，第 13 行表 2）

审稿人 2 意见：

作者已经按照审稿人的意见做了详细妥当的回复，没有进一步的意见了，可以考虑接受了。

第三轮

编委意见：建议接受发表

主编意见：

意见 1：

假设主要是统计假设，不完全是理论假设

回应：

非常感谢并完全接受专家的建议。在修改稿中进一步补充理论假设（详见第 4 页 30 行，第 5 页 1-11 行），具体如下：

“本研究假设如下：（1）有自杀未遂史的抑郁症患者会表现出高水平的痛苦逃避动机，痛苦网络中会表现出认知控制关键脑区（dlPFC）对痛苦情绪和动机加工环路中皮层（OFC、脑岛）和皮层下区域（杏仁核、海马和丘脑）的自上而下有效连接减弱。因此，患者难以对负性情绪和逃避动机引发的非适应行为做出有效调控，这一自上而下的有效连接钝化是患者高自杀风险的神经基础。具体表现为：与无自杀未遂史者和健康对照组相比，有自杀未遂史抑郁症患者的痛苦逃避得分更高，且从 dlPFC 到 OFC、脑岛、皮层下区域的自上而下有效连接显著减弱；而这一有效连接与自杀未遂次数、痛苦逃避得分呈显著负相关。（2）抑郁症患者会表现出高水平的痛苦体验和痛苦唤醒，痛苦网络中会表现出情绪加工环路中关键的皮层下区域（杏仁核、海马、丘脑）对认知控制关键脑区（dlPFC）的自下而上有效连接增强。因此，患者表现出对负性情绪的过度体验，这一自下而上的有效连接增强可能是患者高水平的痛苦体验和痛苦唤醒的神经基础。具体表现为：与健康对照组相比，抑郁症患者的痛苦体验和痛苦唤醒得分更高，且皮层下区域（杏仁核、海马和丘脑）到 OFC、脑岛和 dlPFC 自下而上的有效连接显著增强；而这一有效连接与痛苦体验，痛苦唤醒得分呈显著正相关。”

意见 2:

缺少样本量计算说明

回应:

非常感谢并完全接受专家的建议。在修改稿的方法部分对样本量计算说明进行补充（详见第 5 页，14-15 行），具体如下：

“本研究使用 G-power 3.1 估算计划样本量。效应量设置为 0.35, α 值设置为 0.05, power (1- β) 设置为 0.85, 组数为 3, 组间自由度为 2, 协变量为 2, 计算出研究最小样本量为 93。”

意见 3:

图 2 中 r 与表中不一致，应该为负值

回应:

非常感谢专家的提醒。在修改稿中将图 2 中的 r 值修订为负。详见第 11 页，图 2。并再次逐一核对图表数据。

意见 4:

“参考文献”中有些条目格式不符合要求

回应:

非常感谢专家的提醒。在修改稿中对所有参考文献进行逐一认真核查，并根据学报期刊官网的参考文献著录格式进行逐一修订（详见第 15 页 2-3、10-12、15-16、19、27、36、41、

43 行；第 16 页 4、7、9、19-22、25、28、30-31、40-41、44 行；第 17 页 8、11、14、17、19、22、24-25、27、34、37 行；第 18 页 1-2、4、12、16-17、22、26、28-29、36 行）。

意见 5:

文中的许多文字表述和标点符号使用不够规范，如句子没有主语、“结果发现”或“研究发现”等口语化表述以及标点符号不恰当等。（已在文中标出，见稿件）

回应:

非常感谢并完全接受专家的建议。对于缺少主语的句子我们进行了补充，对于口语化表述和标点符号的使用也逐一修订。详见摘要部分第 6 行；第 1 页 3、10-12、15-16、18、20 行；第 2 页 1、14、21、24-25 行；第 3 页 12、25、28、30 行；第 4 页 6、8-10、24 行；第 12 页 3、4、6-7、11、14 行；第 14 页 11-12、14-15 行。

意见 6:

慎重使用“首次”等表述

回应:

非常感谢并完全接受专家的建议。在修改稿中对文中关于“首次”的表述进行了调整。详见第 12 页，第 3 行。