
《心理学报》审稿意见与作者回应

题目：抑郁障碍和焦虑障碍治疗的神经心理机制——脑成像研究的 ALE 元分析

作者：任志洪 阮怡君 赵庆柏 张微 赖丽足 江光荣

第一轮

审稿人 1 意见：

意见 1：焦虑、抑郁障碍患者在治疗前不同状态下激活脑区的异同，在治疗后变化的相同之处和不同之处，进一步分析讨论其可能的生物和心理机制。

回应：

感谢专家建议。对于治疗后变化的相同之处，在本研究“3.2.1 总体数据分析”，就是针对焦虑和抑郁障碍二者在治疗后的共同激活变化情况；而对于治疗后变化的不同之处，本研究 3.2.2 两种精神障碍数据分析，进一步探讨二者在治疗后脑区激活变化的不同之处。需要说明的是，本研究只关注治疗后脑区激活的变化，而焦虑和抑郁障碍患者治疗之前脑区激活的异同，前人已有较多的相关研究，并非本研究关注的重点。比如，以下两个研究就是对未接受治疗的抑郁和焦虑障碍的脑区异常情况的探索：

Williams, L. M. (2016). Defining biotypes for depression and anxiety based on large-scale circuit dysfunction: a theoretical review of the evidence and future directions for clinical translation. *Depression & Anxiety*, 33, 1-16.

该研究对抑郁和焦虑障碍的相关文献进行综述，探讨二者在大范围的神经回路上的功能联结性异常情况，结果发现了二者一致在默认模式回路、突出回路、消极与积极情感回路、注意回路及认知控制回路的功能联结性上存在异常。

Bishop, S., Duncan, J., Brett, M., & Lawrence, A. D. (2004). Prefrontal cortical function and anxiety: controlling attention to threat-related stimuli. *Nature Neuroscience*, 7(2), 184-188.

该研究主要探讨了对与威胁相关的刺激物进行加工时，注意控制的情况，最终发现了焦虑障碍与抑郁障碍一样，都被认为在发病过程中前额叶、杏仁核和海马有相似的改变。

当然，我们也接受专家的修改建议，在引言的 1.1 研究背景处补充抑郁障碍与焦虑障碍在治疗前的共同脑机制。

1.2 部分补充增加了上述所引用文献的研究的结果，以对已有的未接受治疗的两种障碍脑异常情况进行简要说明。补充内容如下：

“此外，从神经病学角度，焦虑障碍与抑郁障碍在大脑神经科学中，被看作是神经回路障碍(neural circuit disorders) (Price & Drevets, 2012)。在治疗前，二者共同在默认模式回路、突出回路、消极与积极情感回路、注意回路及认知控制脑回路的功能联结性上存在异常 (Williams, 2016)。”

在后面的讨论 4.1 部分，我们进行了改写，补充了结合这些前人对两种障碍未治疗时的脑区异常研究的结论进行讨论的内容。由于篇幅较大，因而截取其中一段补充内容如下：

“可见，在治疗后抑郁障碍和焦虑障碍出现了较多一致的脑区激活改变。通过对一致改变的脑区的功能讨论可以发现，这些脑区是六个脑神经回路中包含的主要脑区，与情绪、注意和记忆等认知功能有重要相关。这提示着我们，治疗可能是通过作用于异常脑神经回路中的相关脑区，对其进行“塑造”，使其联结性或激活发生改变，从而达到治疗效果。因此，研究发现激活一致改变脑区意味着治疗通过作用于激活异常的脑区，使其活动趋于正常化，从

而达到治疗效果。”

意见 2: 在收集的研究中，主要以 fMRI 资料为主，为何不单独进行分析，以避免后文提出的研究中存在的问题。

回应:

感谢专家的建议。由于本文主要目的是要探讨抑郁和焦虑障碍在接受治疗后一致的脑区激活改变情况，使用 fMRI, PET 和 SPECT 三种成像手段都可以分析脑区激活变化，而 ALE 元分析亦可将这三种手段所得数据一起分析。元分析中纳入不同研究方法的文献数据可以减少结果的偶然性，考虑到这一点所以将另外两种成像手段所做的研究也纳入本文分析中。另外，目前国外已有大量的 ALE 元分析研究也采用同样的做法，纳入的文献中成像手段同时包含了 fMRI、PET、SPECT 这三种技术，如与本文研究比较接近的：

Diener, C., Kuehner, C., Brusniak, W., Ubl, B., Wessa, M., & Flor, H. (2012). A meta-analysis of neurofunctional imaging studies of emotion and cognition in major depression. *Neuroimage*, 61(3), 677-685. (IF = 5.46)

Koch, S. B. J., van Zuiden, M., Nawijn, L., Frijling, J. L., Veltman, D. J., Olf, M. (2016). Aberrant Resting-State Brain Activity in Posttraumatic Stress Disorder: a Meta-Analysis and Systematic Review. *Depression and Anxiety*, 33(7), 592-605.

Messina, I., Sambin, M., Palmieri, A., & Viviani, R. (2013). Neural correlates of psychotherapy in anxiety and depression: a meta-analysis. *PloS one*, 8(9), e74657.

Patel, R., Spreng, R. N., Shin, L. M., & Girard, T. A. (2012). Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and beyond: a meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(9), 2130-2142. (IF = 8.58)

而对于“后文提出的研究中存在的问题”，虽然有研究提出成像手段可能对结果存在影响，但是此类结论的研究目前还相对较少，因而本文提出这一局限也是为了未来的研究可以从这一点出发继续进一步的研究检验。

意见 3: 全文注意有关专业术语的用法，如抑郁障碍包括的范围很广，而不是抑郁症。患病率与发病率的区别等。

回应:

感谢专家的细心指正。专家一给出的这一意见也在文中进行了两处批注，因而除了在这一问题底下进行了回应，我们在文中的相应的地方也进行了修正。

(1)关于本文所纳入的抑郁障碍和焦虑障碍：“抑郁障碍和焦虑障碍”术语源于 DSM-5 的新定义。诚如专家所说，因诊断标准不同，抑郁障碍包括的范围较广，本文所纳入分析的抑郁障碍文献中抑郁障碍患者大部分符合 DSM-IV 的重度抑郁障碍 (major depressive disorder) 标准，但是也存在以 CCMD-3 作为抑郁症诊断标准的患者 (李怡, 2014)，为了便于解释，我们统一使用了“抑郁障碍”这一 DSM-5 较新的定义。同理，根据 DSM-5 纳入标准，在本文中所纳入的焦虑障碍也包含了焦虑障碍的不同亚型，如惊恐障碍、特殊恐怖症等。因而我们使用了抑郁障碍和焦虑障碍这两个较大的概念。另外，我们也将障碍不同亚型的可能影响作为一个未来研究方向在展望部分进行补充，具体补充内容如下：

“再如障碍的亚型，惊恐障碍和社交焦虑障碍都属于焦虑障碍，但有研究发现二者接受 CBT 治疗后，激活改变的脑区不一致，前者在于前扣带回、额下回区域 (Tilo et al., 2012)，后者在尾状核、前额叶皮层区域 (Kristoffer et al., 2013)。”

(2)关于专家在文中引言第一段指出的发病率：本文引言中的“发病率”应为专家指出的“患病率”，已校正。另外与引文再次校对发现引用不够准确，已在原文中一并修改，感谢专

家的指正。

审稿人 2 意见:

意见 1: 本研究是一篇基于脑影像结果的元分析, 作者考察了焦虑障碍与抑郁障碍经过治疗后的一致性脑活动改变, 以及药物治疗和心理治疗等引起的一致性的脑活动改变, 似乎给出了一些提示。但这种将不同质疾病, 以及不同机制治疗方法叠加在一起的做法是不可取的, 无法帮助我们理清思路, 洞察疾病及治疗方法的本质。

回应:

感谢专家提出的意见。关于这一点, 我们与审稿专家有不同的看法。因版面字数问题, 在原稿中未能详细论述, 现有“退修”的机会, 我们觉得很有必要作更为详细的解释和修改完善:

(1) 专家观点中“不同质疾病, 以及不同机制治疗方法叠加在一起”, 我们先来讨论“不同质疾病”问题。放在本研究中, 即指把“抑郁障碍与焦虑障碍”这两种“不同质疾病”放在一起研究不合适。

这一问题其实可溯源于神经病学与精神病学的分歧, 是一种典型的笛卡尔“二元论”(Cartesian Divide)的直观体现。Downar 等人(2016)发表在《Trends in Cognitive Sciences》的论文对这一问题有详细的解说, 现将重要观点摘要如下:

历史原因, 传统上, 精神障碍在神经病学中, 被看作是中枢神经系统“器官”的病变; 而精神病学则认为是源于“功能(functional)”、“心理性的(psychogenic)”或“幕上”(supratentorial)的症状。近年来, 研究者逐渐抛开了二元论, 认识到“心理”的障碍也是大脑神经“线路”(wiring)异常。在这一背景下, 对于精神疾病的神经心理研究经历了三大浪潮: 其一是从上世纪 80 年代到 90 年代, 大量的研究使用脑成像技术, 通过基于体素的形态学分析(voxel-based morphometry, VBM), 探索精神疾病的神经病理学。大量研究比较了患者与健康对照组在灰质结构上的差异; 而“第二次浪潮”, 研究者开发了定量元分析算法, 比如激活可能性估计法(activation likelihood estimation, ALE), 可以整合更大的样本, 探索精神疾病的脑激活异常。近 5 年, 有近百篇元分析, 分别探索了强迫症、自闭症谱系障碍(ASD)、抑郁症(MDD)、注意力缺陷多动障碍(ADHD)、创伤后应激障碍(PTSD)、惊恐障碍、广泛性焦虑症(GAD)、社交焦虑症(SAD)、物质依赖症等精神疾病的脑神经机制。

值得注意的是, 我们可以看到, 在前两次“浪潮”, 虽然精神病学的研究借用了神经病学的脑成像研究手段, 但是对精神疾病的认识, 仍然是基于自身的现象学分类体系(比如 DSM), 针对“不同”的精神疾病, 去探索各自的脑神经机制。而最近, 兴起了神经病学与精神病学整合研究的“第三浪潮”, 即探索不同精神疾病的共同脑机制。比如, 最近一项元分析(Goodkind et al., 2015) 比较了 6 种不同精神疾病(精神分裂症, 双相性精神障碍, 抑郁障碍, 成瘾, 强迫症和焦虑障碍)在脑 VBM 上的异同, 研究发现 6 种精神障碍在背侧前扣带, 右岛叶, 左脑岛等 3 个脑区灰质低于健康组, 除了精神分裂症和抑郁症, 在其他的精神疾病上较少发现特异性。

另外, 有一篇对心理治疗的脑效应的相关综述(Barsaglini, Sartori, Benetti, Pettersson-Yeo, & Mechelli, 2014), 该综述纳入了较大范围的不同精神障碍, 包括强迫症、惊恐障碍、重度抑郁症、创伤后应激障碍、特殊恐怖症、精神分裂症, 最终, 该研究得出的结论是: 随着心理治疗的进行一直到治疗的结束, 神经生物的改变在整个过程中都在发生着。而这些结果有利于形成新的生物性的治疗方法, 并且有利于临床工作者做出更有效的治疗决策。

可见, 目前不少研究在脑成像元分析和综述中纳入更为“不同质”的多种精神疾病, 而探索不同精神疾病的共同脑机制, 是当前神经病学与精神病学整合研究“第三浪潮”下的一种趋

势。

具体到与我们研究密切相关的焦虑障碍与抑郁障碍的 ALE 元分析上：

一方面，从精神病学的角度，前人研究已经发现抑郁障碍和焦虑障碍两种障碍之间存在着很多共性：二者存在症状上的重叠，高共病性（Kessler, Chiu, Demler, Merikangas, & Walters, 2005），且相似的治疗对二者都有一定的效果（Ressler & Mayberg, 2007）。

另一方面，从神经病学角度，焦虑障碍与抑郁障碍在大脑神经科学中，被看作是神经回路障碍(neural circuit disorders)。已有相关研究(Williams, 2016)探讨了二者的共同脑机制。对抑郁和焦虑障碍二者共同的脑回路功能异常情况进行了探索，得出结论：抑郁和焦虑障碍在默认模式脑回路、突出脑回路、消极与积极情感脑回路、注意脑回路及认知控制脑回路的功能联结性上存在异常。

因而本研究想从治疗的脑效应出发，探索焦虑障碍与抑郁障碍二者在治疗后脑区激活改变异同，有助于理解两种精神障碍的治疗共同与特殊机制。

(2) 再接下来，是关于“不同机制治疗方法叠加在一起”这一问题。不同的治疗方法可能存在着共同的作用机制，这是探索科学问题的可行思路之一。关于将不同治疗方法叠加在一起分析的做法，首先，本研究的第一部分是对两种障碍在接受治疗后一致存在的脑区激活改变，而这其中的治疗方法不限，只要患者在接受治疗后病情改善且脑区激活改变，我们就将其纳入分析，这部分分析主要考察的是不同治疗方法对两种障碍是否有一致的脑效应。其次，前人的研究也有类似的做法，比如，有研究(Boccia, Piccardi, & Guariglia, 2015)对药物和心理治疗对抑郁障碍的脑效应 ALE 元分析中，研究者第一步首先就是将两种治疗方法的研究叠加在一起分析，探讨二者是否会有一致的脑区激活结果。此外，我们也考虑到了心理治疗和药物治疗会存在不同的作用机制，因而在文中的第三部分分析（3.2.3 不同治疗方法数据结果）特地又将二者分开进行了探讨，比较二者在治疗脑效应上的机制。文章从共性到差异都进行探索，相信可以给后续研究者提供更多的启发。

(3) 此外，可以看到，在“第三浪潮”背景下探索不同精神疾病的共同脑机制，仍然存在比较现实的问题，即目前针对精神疾病治疗效果的脑成像研究相对较少，且样本也较小，特别是针对某一具体心理疾病的脑成像研究更少，统计力受影响。因而，ALE 元分析的方法，无疑在一定程度上弥补了单实验研究的一些不足。不过，我们也应该注意到，该方法同样存在着具体到某一亚类上，纳入的独立样本数较少，比如：有研究者从认知重评的角度，研究不同精神障碍的脑激活差异(Zilverstand, Parvaz, & Goldstein, 2016)。纳入心境障碍（n = 12）、焦虑障碍（n = 14）、成瘾(n = 2)、精神分裂症（n = 2）和人格障碍(n = 5）。

(4) 为了更好地厘清这一问题，明晰本文纳入两种障碍和治疗方法分析的思路，我们在引言 1.1 研究背景、1.2 部分第一段和 1.3 部分第一段增加了对这一问题阐述，具体新增内容分别如下：

1.1 引言修改：具体修改参见上面回复专家一问题 1 处。

1.2 “从精神病学的角度，抑郁障碍和焦虑障碍是两种不同亚类的精神疾病。在这种基于“现象学”分类体系下，在过去的二三十年，研究者借助神经病学大脑成像的相关技术，把抑郁障碍和焦虑障碍视为两种“不同”的精神疾病，探索各自治疗的脑神经机制。”

后接两段原来的分别针对抑郁障碍和焦虑障碍的相关研究论述。之后，补充以下一段过渡性的论述，衔接二者的共同和放在一起研究的可行性。

1.2 “虽然从精神病学的角度，抑郁障碍与焦虑障碍是两个不同的亚类，但二者存在症状上的重叠，高共病性（Kessler, Chiu, Demler, Merikangas, & Walters, 2005），且相似的治疗对二者都有一定的效果（Ressler & Mayberg, 2007）。此外，从神经病学角度，焦虑障碍与抑郁障碍在大脑神经科学中，被看作是神经回路障碍(neural circuit disorders) (Price & Drevets, 2012)。在治疗前，二者在默认模式回路、突出回路、消极与积极情感回路、注意回路及认

知控制脑回路的功能联结性上存在异常 (Williams, 2016)。那么, 治疗后, 二者起效的共同与特异脑机制又如何?”

1.3 “抑郁障碍和焦虑障碍的治疗通常采用药物治疗和心理治疗, 当然也存在着经颅磁刺激治疗、针灸等其他非心理和药物的治疗方法 (Baeken et al., 2014)。传统上, 精神障碍在神经病学中, 被看作是中枢神经系统“器官”的病变, 这为药物治疗提供了逻辑基础; 而精神病学则认为是源于“功能 (functional)”、“心理性的 (psychogenic)”或“幕上” (supratentorial) 的症状, 应采用心理治疗 (Williams, 2016)。因此, 相较之心理治疗, 神经成像技术更多应用于考察药物治疗的效果。这种不平衡源于传统的观点认为药物治疗是属于生物干预, 而心理治疗属于社会心理干预 (Westen, Novotny, & Thompson-Brenner, 2004)。”

意见 2: 此外, 作者在元分析文献的纳入标准上也有些模糊, 从表 1 可见, 至少有两篇 TMS 和针灸无药物的治疗, 这既不能称为药物治疗也不能纳入心理治疗, 显然是不合适的。

回应:

感谢专家提出的意见。正如对意见 2 的回复, 本文第一部分的分析是为了探讨治疗对两种障碍所带来的一致脑激活情况, 而这一部分不考虑治疗的手段, 只要治疗起效且脑激活由此发生了前后改变, 我们就将其纳入分析中。而在第三部分对不同治疗方法的脑效应差异的分析中, 我们将治疗方法分为了心理治疗和药物治疗, 在这部分分析中, 使用 TMS 和针灸这种非心理和药物治疗的研究是被排除在外, 没有纳入数据分析中的。可能是我们在文中没有阐述清楚, 导致专家误以为在第三部分分析中也把非心理和药物治疗的分析纳入其中, 现已在文中 3.2.3 部分补充进行了说明, 以使文章更明晰。

“其中采用心理治疗的试验有 10 个, 药物治疗的试验有 16 个, 排除了治疗手段非心理和非药物治疗以及二者联合治疗的试验。”

审稿人 3 意见:

本研究通过 ALE 元分析方法, 探讨了抑郁和焦虑障碍治疗相关的神经机制, 具有一定的创新性。

意见 1: 作者为何选择将抑郁障碍和焦虑障碍这两种不同类型的精神疾病放在一起进行探讨? 需要在前言中进行说明。

回应:

感谢专家提出的意见。该建议与审稿专家二的意见 2 相似, 因此, 我们就“偷懒”一下, 只在上边做了回应。希望修改后的引言能更清晰解释该问题。

意见 2: 本文题目中是“神经心理机制”, 但却“排除使用 DTI (Diffusion Tensor Imaging) 和 MRI 及 EEG (Electroencephalograph) 作为成像手段的研究”, 难道 DTI、MRI 和 EEG 不是“神经心理机制”?

回应:

感谢专家提出的疑问。MRI 和 DTI 是描述大脑结构的技术手段, 主要分析的是大脑结构中各成分的含量、体积等, 如白质和灰质的情况, 而不是用于分析大脑区域的激活情况的手段 (Casey, Tottenham, Liston, & Durston, 2005; Munakata, Casey, & Diamond, 2004); 而 EEG 是分析脑电的一种技术, 最终结果是对脑电波的分析而非大脑区域的活动情况 (薛贵, 陈传升, 吕忠林, & 董奇, 2010)。本研究采用 ALE 元分析的方法, 目的是分析治疗前后脑区激活改变情况, 这三种成像手段所获取的脑区结构数据和 fMRI、PET 和 SPECT 三种技术获取的脑区激活数据是不能同时用于 ALE 元分析中进行分析的, 因而需要将这些研究排除。

同样做法的 ALE 元分析的文献很多，如：

Diener, C., Kuehner, C., Brusniak, W., Ubl, B., Wessa, M., & Flor, H. (2012). A meta-analysis of neurofunctional imaging studies of emotion and cognition in major depression. *Neuroimage*, 61(3), 677-685.

Koch, S. B. J., van Zuiden, M., Nawijn, L., Frijling, J. L., Veltman, D. J., Olf, M. (2016). Aberrant Resting-State Brain Activity in Posttraumatic Stress Disorder: a Meta-Analysis and Systematic Review. *Depression and Anxiety*, 33(7), 592-605.

Messina, I., Sambin, M., Palmieri, A., & Viviani, R. (2013). Neural correlates of psychotherapy in anxiety and depression: a meta-analysis. *PloS one*, 8(9), e74657.

Patel, R., Spreng, R. N., Shin, L. M., & Girard, T. A. (2012). Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and beyond: a meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(9), 2130-2142.

当然，也请专家谅解我们这部分的表述不够清晰，现在正文中我们补充了说明，并将相关文献作了引用。正文修改如下：

“研究手段：参考前人同类研究（Koch et al., 2016, Messina et al., 2013），纳入使用了 fMRI、PET 和 SPECT 等旨在分析大脑区域激活情况的神经成像技术对精神障碍患者进行脑成像的研究，排除分析的是大脑结构中各成分的含量、体积等，如白质和灰质的情况的 DTI（Diffusion Tensor Imaging）和 MRI 研究，以及以脑电波为指标的成像手段的研究，比如 EEG（Electroencephalograph）”

意见 3：图题与图分离了。

回应：

感谢专家的细心指正。可能是 word 版本不同，导致兼容上出现了一些问题，很抱歉，现已在文中进行了修正，并且提供 PDF 版，以便专家审阅。

意见 4：图 1 的图题说明中“圈中所激活的脑区分别为：扣带回、枕下回、豆状核、顶上小叶、前扣带回、楔前叶（BA7）、额内侧回、右额下回、豆状核、左额下回、额中回。”，图中没有标明位置，这里列举了这么多脑区，读者无法一一对应上。后面多个图均有类似问题。

回应：

图中每个脑区所用的圈颜色不一样，同时在图上也用对应颜色给出了圈中脑区的名称，这点在图题中没有进行说明，导致读者没法对应上，十分抱歉。诚如专家所提到的，我们在图题说明的时候表达得不够清楚，现已对每个结果图的说明进行了修改，以更好地让读者能够明白结果图所表达的含义。

意见 5：本研究发现的抑郁障碍和焦虑障碍一致改变的脑区，意味着什么，为何这两种精神疾病具有一致性的脑区，要进行相关说明。

回应：

感谢专家给出了很好的意见。关于这点建议，我们主要是从抑郁障碍和焦虑障碍在六大神经回路上存在共同的功能联结性或结构异常这一角度出发，讨论两种障碍治疗后一致脑区激活改变的意义。现已将讨论的 4.1 部分进行了重新改写，以使得这部分的阐述更加清晰。具体改写内容如下：

“本研究对总体数据的分析结果发现，治疗对抑郁障碍和焦虑障碍产生了一致改变的脑区主要集中于枕下回、扣带回、顶上小叶和豆状核活动的增加，豆状核/额下回、左侧豆状核、左侧额下回、额内侧回、楔前叶、前扣带回和额中回活动的减少。抑郁障碍是多种因素

相互作用导致系统异常的结果，而非单一脑区的异常(Hahn et al., 2011)；同样地，对焦虑障碍的成因的研究也发现焦虑障碍是多种因素相互作用的结果(Ollendick & Hirshfeld-Becker, 2002)，因而本研究也发现有效的治疗意味着多个脑区激活的改变。已有对抑郁障碍和焦虑障碍共同的脑神经回路功能失调情况研究发现，两种障碍共同在默认模式回路、突出回路、消极情感回路、积极情感回路、注意回路和认知控制回路这几个脑神经回路上存在功能和结构方面的异常(Williams, 2016)。本研究发现治疗后，这几个神经回路的相应脑区发生了激活改变。

在默认模式回路上，研究所发现的扣带回是边缘系统的重要结构，扣带回前部和后部分别承担着不同的功能，其中后扣带回是默认模式回路中的重要组成部分。根据 Kober 等人提出的脑区功能组(Functional grouping)解释，后扣带回属于内外侧组(Medial Posterior group)，这一功能组负责视觉加工以及对情感性刺激的注意(Kober et al., 2008)。另外，后扣带回还是语义表征系统中的一个重要脑区，有研究表明语义表征相关脑区的激活对情绪管理也具有重要的作用，在心理治疗中，让语义得到更大范围的表达，而不去评价语义本身的“好”或“坏”，这也是心理治疗起效的重要机制之一”(Messina et al., 2016)。比如，接纳承诺疗法(Acceptance and Commitment Therapy, ACT)作为行为治疗的“第三浪潮”，其病理模型所提出的认知融合(cognitive fusion)，指的是语言过程对行为的过度或不恰当控制导致了心理疾病(张婧,王淑娟,祝卓宏,2012)。其治疗模型之一，即通过认知解离(cognitive defusion)，将思想看作是语言和文字本身，得以充分表达，而不是它所代表的意义(“好”或“坏”，不受其控制，从而提升心理灵活性，降低心理疾病(Hayes, & Lillis, 2012)。

前扣带回是突出回路、消极情感回路和认知控制回路共同包含的一个重要区域，在 Kober 等人提出的脑区功能组(Functional grouping)中，前扣带回属于内侧前额叶组(Medial PFC group)，而这一分组的脑区在情绪的产生和调节上有着重要的作用(Kober et al., 2008)。另外，有研究表明，前扣带回的激活与自我评价的情感状态相关，前扣带回活动的中断可以减少社会性拒绝或排斥引起的悲痛(Eisenberger, Lieberman, & Williams, 2003)。

在注意回路上，研究所发现的激活改变的顶上小叶、楔前叶、内侧及中侧额回是该回路中的主要组成脑区。其中，顶上小叶与注意功能有着重要的相关，认知偏向理论认为抑郁和焦虑障碍患者更容易注意到消极的信息，并且比起健康人更难以从这些消极刺激中解离(Wu et al., 2016)。而楔前叶除了是注意回路中的重要脑区，其也是“默认网络”的关键节点之一，已有许多研究发现楔前叶与许多高水平的认知功能有关，包括情景记忆的提取、自我相关的信息处理等(Cavanna & Trimble, 2006)。另外，额叶区域主要控制着执行功能的实现以及情绪调节，额叶受损可导致多种精神障碍，如相关研究表明，额叶受损在抑郁障碍和强迫症的发生发展中有着重要的影响(Cavedini, Ferri, Scarone, & Bellodi, 1998)。

值得注意的是，除了研究关注的六个神经回路上的脑区改变之外，本研究还发现了豆状核、枕下回及额下回的激活改变。从认知理论这一角度进行分析，认知理论认为，患有这两种精神障碍的个体具有非常态的信息加工习惯，称为认知偏向(Browning, Blackwell, & Holmes, 2013)，这其中除了上述提到的注意偏向，还包含了记忆偏差，即患有抑郁障碍和焦虑障碍的患者倾向于回忆起更多的负性情绪事件，而对于积极情绪事件的记忆质量则较差。研究中发现的这三个脑区在注意和回忆这两个功能上有着不可替代的作用。如豆状核在言语学习和短时口头记忆上起着重要作用(Warren, Smith, Denson, & Hm., 2000)，也有多个研究证实了豆状核和枕下回异常与阿尔茨海默症的发病机制相关，二者在记忆功能上有着重要的作用(Wang et al., 2016; 姚秀婷 et al., 2016)。而额下回属于脑区功能分组中的认知/运动网络组(Cognitive/Motor group)，这一分组的脑区被认为是对感觉性刺激注意的网络的一部分，并且在工作记忆的信息加工和在不同领域中实现抑制有特殊意义(Kober et al., 2008)。这些脑区激活的改变可能意味着治疗通过使脑区活动正常化，正常实现各自的功能，从而改变

患者身上所存在的认知偏向情况，达到治疗效果。

可见，在治疗后抑郁障碍和焦虑障碍出现了较多一致的脑区激活改变。这些脑区是六个脑神经回路中包含的主要脑区，与情绪、注意和记忆等认知功能有重要相关。这提示着我们，治疗可能是通过作用于异常脑神经回路中的相关脑区，对其进行“塑造”，使其联结性或激活发生改变，从而达到治疗效果。因此，研究发现激活一致改变脑区意味着治疗通过作用于激活异常的脑区，使其活动趋于正常化，从而达到治疗效果。”

意见 6: “抑郁和焦虑障碍患者在治疗后主要产生了 3 个活动增加激活簇，分别为枕下回（Inferior Occipital Gyrus, IOG）和梭状回（Fusiform Gyrus）”，3 个激活簇，后面却只报告了 2 个脑区，容易引起误解。后面也有类似问题。

回应:

感谢专家的细心指正。因论文修改了近一年，数据分析进行多次修正，导致个别描述内容未能及时随之更正。现已对全文再一次进行认真校正。

意见 7: “梭回”vs“梭状回”，表述要统一。

回应:

感谢专家的细心指正。本文中的表述已全部统一为梭状回。

意见 8: “已有的对抑郁和焦虑的治疗产生的脑区变化的元分析 (Messina et al., 2013) 发现，治疗产生的一致变化脑区在额内侧回、楔前叶和扣带回上。这和本研究的结果一致，本研究也发现了这些脑区在治疗后发生了激活变化。”本研究是激活减少，文献中是怎么样的？不能笼统说“变化”与文献中一致。

回应:

非常感谢专家提出的意见。在 Messina et al. (2013) 的研究中，研究者首先分别对两种障碍在任务下和静息下成像的研究进行元分析，再将两种成像状态的研究整合一起进行分析。将两种成像状态研究一起分析的结果发现了心理治疗后激活一致改变的聚集簇在于额内侧回、楔前叶和扣带回上，文中没有给出一致分析时三个区域激活改变的方向，只给出三个脑区在两种成像状态下各自的激活情况。由于本研究第一部分的分析整合了任务状态和静息状态的研究，结果也发现了激活一致改变的聚集簇中包含这三个聚集簇，因而没有具体与原文献比较激活变化方向。由于我们重新对本文的讨论 4.1 部分进行了调整改写，加上原文献中没有提到整合分析的激活变化方向，不适合与本文结果进行比较，因而在最终修改后的讨论中没有保留这一部分。

意见 9: 4.1 讨论中，本文报告的脑区是“扣带回”，到底是前扣带回还是后扣带回要明确，后面分别讨论了前、后扣带回的功能。

回应:

非常感谢专家提出的意见。根据 ALE 对数据元分析结果报告两种障碍在治疗后左侧扣带回的激活增加，该激活区域的中心坐标为 (-3.1 6.8 33.6)，体积为 344mm³，属于布鲁德曼 24 区。扣带回分为前部和后部，二者所负责的功能有所不同，本文结果所得出的这一激活变化区域既包含了部分扣带回前部也包含了部分扣带回后部，属于扣带回区域，因而报告为扣带回，由此在后面讨论的时候也分别对前扣带回和后扣带回的功能进行了讨论。

意见 10: “图 8 抑郁障碍和焦虑障碍在接受治疗前后的情绪神经回路中的脑区激活改变。”，应该是一个“示意图”，而不是激活改变（激活图）。图 9 也有类似问题。

回应：

非常感谢专家提出的意见。由于图题的问题可能会造成读者误会，感谢专家的意见，我们认为专家所提的“示意图”适合对这两个图进行表述。现已将图 8 和图 9 的图题进行了修改，分别修改为：“图 8 抑郁障碍和焦虑障碍在接受治疗前后的情绪神经回路中的脑区激活改变示意图”，“图 9 抑郁障碍和焦虑障碍治疗情绪神经回路激活改变的假设模型示意图”。

意见 11：本文的讨论有就事论事之嫌，根据发现的脑区进行了相应的讨论，但显得比较零散，难以给人留下一个整体印象。发现的这些结果，背后的机理可能是什么，说明了什么，意味着什么？

回应：

非常感谢专家提出的意见。专家的这一意见与意见 5 较为相似，因此，为了更好地回应这些意见，使本文的讨论更清晰，更有深度，我们对本文的数据分析结果进行了更深入的思考，最终主要是从抑郁障碍和焦虑障碍在六大神经回路上存在共同的功能联结性或结构异常这一角度出发，对讨论 4.1 部分进行了重新改写，同时在引言的 1.1 研究背景部分，我们也对两种障碍共同异常的六大脑神经回路内容进行了补充阐述，以使得前后呼应，为读者留下一个整体的印象。4.1 部分的重新改写内容在意见 5 中已经给出，因而不再重复复制。而引言部分所补充的具体内容如下：

“有研究者基于大范围的神经回路功能，对抑郁和焦虑障碍的脑神经回路功能异常的相关研究进行综述，提出了抑郁障碍和焦虑障碍二者主要在六个神经回路上共同存在功能联结性的异常，分别为默认模式回路（Default mode circuit）、突出回路（“Salience” circuit）、消极情感回路：“威胁”（Negative affect circuit: “threat”）、积极情感回路：“奖赏”（Positive affect circuit: “reward”）、注意回路（Attention circuit）和认知控制回路（Cognitive control circuit）（Williams, 2016）。其中，默认模式回路主要包含前内侧前额叶皮层（the anterior medial prefrontal cortex , amPFC），后扣带回皮层（posterior cingulate cortex , PCC）和角回（angular gyrus）等脑区（Greicius, Supekar, Menon, & Dougherty, 2009），该回路在反映自己不断产生的想法上存在着重要的作用，主要作用于个体对自我观念觉察的过程上（Korgaonkar et al., 2014）；突出回路由前扣带回皮层（the anterior cingulate cortex , ACC），前脑岛（anterior insula, ai）和杏仁核组成（Oosterwijk et al., 2012），其在觉察内在和外在环境的变化上起着重要的作用，并且通过功能或结构改变发出需要认知控制的信号（Seeley et al., 2007）；消极情感回路包含杏仁核，海马回，脑岛，腹侧和背侧的前额叶皮层（包括背内侧前额叶皮层以及它与 ACC 联结部分），还有腹内侧前额叶皮层及其腹侧与 ACC 联结部分，该回路的背侧前额分回路作用于情感的唤起和表达，用于引起潜在威胁信号的过程，腹侧分回路作用于消极情绪的自主调节（Robinson et al., 2014）；积极情感回路由纹状体伏隔核（striatal nucleus accumbens），腹侧脑盖区域（ventral tegmental areas）还有它们与眶额叶皮层及内侧前额叶皮层联结的部分（Berridge & Kringelbach, 2008），该回路主要参与不同类型的奖赏过程，包括对呈现的显著的奖赏刺激的敏感性并且参与这些刺激的加工过程（Williams, 2016）；注意回路包含了内上额叶皮层（medial superior frontal cortices），前侧脑岛（anterior insula），前下侧顶叶（anterior inferior parietal lobule）和前楔叶，主要用于注意的改变和维持，以及对回忆的支持（Fornito et al., 2012）；认知控制回路由背后侧前额叶皮层，ACC，背侧顶叶皮层和中央前回组成，该回路作用于高级的认知功能，如工作记忆和选择性注意，在特殊的任务要求下，也作用于认知的灵活性（Niendam et al., 2012）。

由上可见，两种障碍在神经回路上具有较多相似的发病机制（Williams, 2016; Bishop, Duncan, Brett, & Lawrence, 2004）。当然，情绪的神经回路并不是一成不变的，具有较强的可塑性（刘宏艳，胡治国，彭聘龄，2006）。那么，抑郁和焦虑障碍在接受治疗后，这几个

回路中的脑区激活会发生怎样的改变？”

意见 12： 讨论部分建议与前言中提出的问题更紧密结合，回应前面的问题。

回应：

非常感谢专家提出的建议。在本文的讨论部分分了四个小标题，分别为：“4.1 抑郁障碍和焦虑障碍治疗脑区激活变化”、“4.2 不同障碍类型的治疗结果差异”、“4.3 不同治疗方法下的一致性变化结果差异”、“4.4 不同成像状态下的治疗结果差异”，每个小标题底下的内容其实正是对前言中所提出的问题的回应。可能是我们呈现的不明显，为了使讨论部分能够更清晰地看出是与引言提出的问题的紧密结合，我们对引言部分作了处理。除了保留引言中的小标题“1.2 治疗对抑郁障碍和焦虑障碍所产生的脑区激活改变”，在“引言”的 1.3 部分，我们对本研究预解决的问题增加小标题，以更凸显研究主题，与讨论部分进行呼应。新增小标题如下：

“1.3.1 药物治疗 VS. 心理治疗”

“1.3.2 静息态成像 VS. 任务成像”

其中，讨论中 4.1 和 4.2 对应于引言的 1.2 部分，讨论中的 4.3 对应于引言的 1.3.1 部分，4.4 部分对应于引言的 1.3.2 部分。

意见 13： 一些表达意思不太明确，如：“探索二者治疗后脑区的激活变化异同，有助于理解病理及作用机制。”

回应：

非常感谢专家的细心指正。经过再次审核校对，我们对文章意思表达不明确的语句进行了修正，如：“探索二者治疗后脑区的激活变化异同，有助于理解病理及作用机制。”，由于对引言部分进行了重新调整和完善，这句话不再如此表述，而是以另外的方式表达对两种障碍的治疗脑激活改变进行探索的必要性和意义。如引言 1.2 部分中的一段表述：

“综上所述，上述研究结论不一，且因脑成像研究方法限制，研究被试数量相对较少，统计力受影响。循证医学建议使用元分析来汇聚效果量，探索共同激活变化脑区，使研究结果证据更具说服力（Viviani, Nagl, & Buchheim, 2015）。再则，先前的元分析（Messina et al., 2013）是以 DSM-IV（Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition）作为诊断标准，纳入的焦虑障碍包含了强迫症和创伤后应激障碍。而在近年推出的 DSM-5 则将二者视为区别于焦虑障碍的独立分类（American Psychiatric Association, 2013）。因此，有必要基于 DSM-5 新诊断标准，对抑郁障碍和焦虑障碍治疗的脑机制进行重新元分析，以探索二者神经机制的异同。当然，我们也尝试进一步探索两种心理障碍采用药物治疗和（或）心理治疗（Quidé Witteveen, El-Hage, Veltman, & Olf, 2012），采用静息状态或任务状态这两种不同成像状态（Messina, Sambin, Palmieri, & Viviani, 2013）在治疗后脑区激活改变的异同。”

意见 14： 本文多处存在表达不通顺的问题，如：“在大脑激活的改变上具有哪些异同了？”、“本研究的旨在”、“有研究表明语义表征相关脑区的激活对情绪管理也具有重要的作，让语义得到更大范围的表达，而不仅仅是表达为“好”或“坏”，这也是心理治疗起作用的重机制之一”等，请作者举一反三。

回应：

非常感谢专家的细心指正。经过再次审核校对，我们对文章中存在的表达不通顺的地方进行了修正。例如：“在大脑激活的改变上具有哪些异同了？”修改为“在大脑激活的改变上具有哪些异同？”；“本研究的旨在”修改为“本研究旨在”。

“有研究表明语义表征相关脑区的激活对情绪管理也具有重要的作，让语义得到更大范围的表达，而不仅仅是表达为“好”或“坏”，这也是心理治疗起作用的重机制之一”修改为“有研究表明语义表征相关脑区的激活对情绪管理也具有重要的作用，在心理治疗中，让语义得到更大范围的表达，而不去评价语义本身的“好”或“坏”，这也是心理治疗起效的重要机制之一。比如，接纳承诺疗法（Acceptance and Commitment Therapy, ACT）作为行为治疗的“第三浪潮”，其病理模型所提出的认知融合（cognitive fusion），指的是语言过程对行为的过度或不恰当控制导致了心理疾病（张琦,王淑娟,祝卓宏,2012）。其治疗模型之一，即通过认知解离（cognitive defusion），将思想看作是语言和文字本身，得以充分表达，而不是它所代表的意义（“好”或“坏”），不受其控制，从而提升心理灵活性，降低心理疾病(Hayes, & Lillis, 2012)。”

其余修改的地方在文中以修订的方式呈现。

最后，再次感谢三位审稿专家的辛苦付出和宝贵意见。

回应所用到的参考文献：

- Barsaglini, A., Sartori, G., Benetti, S., Pettersson, W., & Mechelli, A. (2014). The effects of psychotherapy on brain function: a systematic and critical review. *Progress in Neurobiology*, 114(1), 1-14.
- Bishop, S., Duncan, J., Brett, M., & Lawrence, A. D. (2004). Prefrontal cortical function and anxiety: controlling attention to threat-related stimuli. *Nature Neuroscience*, 7(2), 184-188.
- Boccia, M., Piccardi, L., Guariglia, P. (2015). How treatment affects the brain: meta-analysis evidence of neural substrates underpinning drug therapy and psychotherapy in major depression. *Brain Imaging & Behavior*, 10(2), 619-627.
- Casey, B. J., Tottenham, N., Liston, C., Durston, S. (2005). Imaging the developing brain: what have we learned about cognitive development? *Trends in Cognitive Sciences*, 9(3), 104-110.
- Diener, C., Kuehner, C., Brusniak, W., Uhl, B., Wessa, M., & Flor, H. (2012). A meta-analysis of neurofunctional imaging studies of emotion and cognition in major depression. *Neuroimage*, 61(3), 677-685.
- Downar, J., Blumberger, D. M., & Daskalakis, Z. J. (2016). The neural crossroads of psychiatric illness: an emerging target for brain stimulation. *Trends in Cognitive Sciences*, 20(2), 107-120.
- Goodkind, M., Eickhoff, S. B., Oathes, D. J., Jiang, Y., Chang, A., & Jones-Hagata, L. B., et al. (2015). Identification of a common neurobiological substrate for mental illness. *Jama Psychiatry*, 72(4).
- Kessler, R. C., Chiu, W. T., Demler, O., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, 62(6), 617-627
- Koch, S. B. J., van Zuiden, M., Nawijn, L., Frijling, J. L., Veltman, D. J., Olf, M. (2016). Aberrant Resting-State Brain Activity in Posttraumatic Stress Disorder: a Meta-Analysis and Systematic Review. *Depression and Anxiety*, 33(7), 592-605.
- 刘宏艳, 胡治国, 彭聘龄. (2006). 情绪神经回路的可塑性. *心理科学进展*, 14(5), 682-688.
- 李怡. (2014). 基于 fMRI 技术的针灸治疗抑郁症中枢神经机理研究. (Doctoral dissertation, 成都中医药大学).
- Messina, I., Sambin, M., Palmieri, A., & Viviani, R. (2013). Neural correlates of psychotherapy in anxiety and depression: a meta-analysis. *PloS one*, 8(9), e74657.

-
- Munakata, Y., Casey, B. J., Diamond, A. (2004). Developmental cognitive neuroscience: progress and potential. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(3), 122-128.
- Patel, R., Spreng, R. N., Shin, L. M., & Girard, T. A. (2012). Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and beyond: a meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(9), 2130-2142.
- Ressler, K. J., & Mayberg, H. S. (2007). Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: from the laboratory to the clinic. *Nature Neuroscience*, 10(9), 1116.
- Williams, L. M. (2016). Defining biotypes for depression and anxiety based on large-scale circuit dysfunction: a theoretical review of the evidence and future directions for clinical translation. *Depression & Anxiety*, 33, 1-16.
- 薛贵, 陈传升, 吕忠林, & 董奇. (2010). 脑成像技术及其在决策研究中的应用. *心理学报*, 42(1), 120-137.
- Zilverstand, A., Parvaz, M. A., & Goldstein, R. Z. (2016). Neuroimaging cognitive reappraisal in clinical populations to define neural targets for enhancing emotion regulation. a systematic review. *Neuroimage*.(In Press)
-

第二轮（编委复审）

意见 1：分析使用的软件版本（GingerALE 2.3.4）存在漏洞，且多重比较纠正方法有争议，建议重新更新版本（2.3.6）进行分析并采用 FWE 纠正。

回应：

非常感谢编委老师所提的建议。

（1）分析软件版本问题

需要澄清的是，我们在一年多前做该研究时，GingerALE 的最新版本是 2.3.4，所以该研究的数据结果是基于 2.3.4 版本。而经我们与该软件作者核实，GingerAle 存在分析漏洞是在 2.3.3 之前的所有版本，且仅是对 FDR 估计有影响。而我们研究使用的是 2.3.4 版本，且是使用 uncorrected P 估计，所以并未出现软件漏洞造成的影响，此外，我们也进一步使用 2.3.6 最新版本进行重新分析，得到与我们研究所使用的 2.3.4 版本一致的结果。

There has been a bug in the code that sorted the P values before FDR was performed. It left some of the values unsorted, which caused large P values to appear sooner than they should have, which caused the chosen P value threshold to be too lenient. In GingerALE 2.3.3, that sorting code has been replaced by standard Java libraries that are now available. I'm very sorry for the trouble this may have caused you. (该软件程序员 Mick Fox 回应)

（2）ALE 分析参数选择

一方面是，很感谢编委专家提出的使用 FWE 纠正的建议。family-wise error (FWE)方法的估计最为保守，但软件作者建议，需要数百的大数据才能出较好结果，因我们研究纳入的实验只有数十个，可能采用 FWE 估计不稳健。

FWE correction is find but really, really conservative. It may be useful if you have massive datasets (e.g., in MACM) consisting of several hundreds of experiments. (该软件作者之一 Simon B. Eickhoff 回应)

另一方面，如果是考察精神疾病的初始病理脑神经特征，因其是较长期的病变，与正常人相比，脑激活的差异较为明显，而我们研究比较的是相对短期治疗后的变化；且相较之药

物治疗，心理治疗对大脑激活改变的影响，通常也较为温和。因此，为了更敏感地捕获治疗后二者的共同激活脑区，我们考虑使用估计算法较为宽松的 uncorrected P 分析法。当然，uncorrected P 分析法也是 ALE 元分析较常用的方法，就最近 3 年，有较多 SCI 高影响因子期刊使用该方法。比如：

Ruiz Vargas, E., Sörös, P., Shoemaker, J. K., & Hachinski, V. (2016). Human cerebral circuitry related to cardiac control: A neuroimaging meta-analysis. *Annals of Neurology*, 79(5), 709–716. 【Impact Factor: 9.638】

Bhalsing, K. S., Upadhyay, N., Kumar, K. J., Saini, J., Yadav, R., Gupta, A. K., & Pal, P. K. (2014). Association between cortical volume loss and cognitive impairments in essential tremor. *European Journal of Neurology*, 21(6), 874–883.

Lee, S.-H., Walker, Z. M., Hale, J. B., & Chen, S. H. A. (2017). Frontal-subcortical circuitry in social attachment and relationships: A cross-sectional fMRI ALE meta-analysis. *Behavioural Brain Research*, In press.

Zhu, L., Nie, Y., Chang, C., Gao, J.-H., & Niu, Z. (2013). Different patterns and development characteristics of processing written logographic characters and alphabetic words: An ALE meta-analysis. *Human Brain Mapping*, 35(6), 2607–2618.

当然，我们也认识到了 uncorrected P 分析法估较为宽松，因此，我们也在论文最后的局限部分，补充了该研究不足：

“虽然不少 ALE 研究使用 uncorrected P 分析估计法(Ruiz Vargas, Sörös, Shoemaker, & Hachinski, 2016)，但最近一些研究者建议(Eickhoff et al., 2016)，应该选择更为严格的 family-wise error (FWE)估计法，以获得更为可靠的结果。就本研究而言，相较于药物治疗，心理治疗对大脑激活改变的影响，通常需要较长时间，且较为温和。因此，为了更敏感地捕获二者的共同激活脑区，我们仍然使用较为宽松的 uncorrected P 估计算法。”

经过与相关 ALE 元分析专家多次沟通和我们研究小组的慎重考虑，作出上面答复。恳请编委专家能看到我们的努力。再次感谢编委专家的专业建议和辛苦付出。

第三轮（编委复审）

意见 1：1.3 小标题中的 VS.建议替换成中文表述，如：对比药物治疗和心理治疗，等。

回应：

已按编委意见在正文作相应修改。再次感谢编委专家的积极肯定。