

《心理学报》审稿意见与作者回应

题目：左侧背外侧前额叶在程序性运动学习中的作用

作者：曹娜; 孟海江; 王艳秋; 邱方晖; 谭晓纓; 吴殷; 张剑

第一轮

审稿人 1 意见：

本研究使用经颅磁刺激考察 DLPFC 与 M1 之间的“连通性”在序列学习中的变化。研究问题有意义，研究方法新颖，背景、结果和讨论大部分都可靠。但是存在以下问题需要作者阐述。

意见 1：在引言部分，作者综述了运动相关的脑网络，其中包括 DLPFC 和 M1。但是对所解决的问题表述不明确。比如，引言中提到“... 神经影像学却无法回答 DLPFC 的哪些神经细胞以怎样的方式和 M1 发生联系并最终影响学习成绩（Friston K. J 2011）”，这个观点本身并没有错，但是并不是本研究所要解决——也不是本研究所能解决的问题。因此，希望能基于已有文献更清晰地表述本研究要解决的问题。

回应：谢谢审稿专家的意见。已对表达不妥的句子做了修正，并根据现有研究结果对本研究要解决的问题进行表述：“已有的研究主要关注 DLPFC 这一单个脑区在相关任务中的激活状态，而未从通路角度探讨 DLPFC 作为认知脑功能区重要结点与作为运动输出最终通路的 M1 之间的联通性。因此，尽管背外侧前额叶在运动学习中扮演重要角色，然而神经影像学的相关特性却无法从投射联结的角度揭示 DLPFC-M1 联通性在不同运动学习中的改变及作用(FristonK.J, 2011)。有效的神经功能联结是快速处理信息的前提，从 DLPFC 与 M1 联通性的角度探索不同程序性运动学习是认识运动学习发生规律的重要途径之一。”详见文稿 L53-58。

意见 2：研究假设提出的根据不明，有什么前期工作能让我们认为序列学习会导致 DLPFC-M1 的连通性增强而随机学习没有改变呢？虽然前文罗列一些文献，但是这些发现和本研究假设之间的逻辑关系没有清楚表达出来。

回应：谢谢审稿专家的意见。已在前言中对已有的研究结果作了补充。“尽管 DLPFC 脑功能区参与和运动学习有关的运动认知过程，但是它以怎样的方式参与运动认知的问题仍然未能得到回答。神经影像学研究显示，在序列学习任务中 DLPFC 出现持续性的激活(Jenkins, Brooks, Nixon, Frackowiak, & Passingham, 1994; Sakai et al., 1991; Toni, Krams, Turner, & Passingham, 1998)。Shadmehr 和 Holcomb(1997)报告在序列和随机两种学习任务中，序列学习表现提升的同时前额叶与运动皮层都被激活。根据 Hikosaka 理论，DLPFC 参与空间序列获取的过程，即前额叶皮层涉及处理最初的感觉输入以及描绘空间序列的过程，最终到达运动皮层(Hikosaka, Nakamura, Sakai, & Nakahara, 2002)。反之，如果测试中未包含序列学习任务，前额叶皮层没有发生激活(Willingham, 1998)。这些结果都表明了 DLPFC 的激活因任务情境而异。当采用非侵入性脑刺激破坏 DLPFC 脑区兴奋性后，被试的空间信息处理任务中按键反应时间增加，学习效果被破坏(Robertson, Tormos, Maeda, & Pascual-Leone, 2001)，反映了 DLPFC 兴奋性对最终运动学习效果的影响。在病理学方面的研究中，前人发现小脑功能障碍患者、帕金森病患者的程序性学习功能可能受损(Pascual-Leone, Wassermann, Grafman,

& Hallett, 1996); 另一方面, 即使颞叶和背内侧丘脑损伤(Gordon, 1988; Squire, 1992)、或者患有阿尔茨海默病的病人(Grafman et al., 1990), 他们的程序性学习功能依旧得以保留。这些结果说明了当与额叶, 特别是与背外侧前额叶相连的皮质受损的情况下, 病人的程序性学习功能受到影响, 表明程序性学习依赖于与背外侧前额叶相连通路的完好性(Fuster & Alexander, 1971)。”

“根据前人文献及理论, DLPFC 参与空间序列获取过程并在序列学习中持续激活, 而在无意识的学习中未发生激活, 且抑制 DLPFC 能够降低按键学习任务的正确率及反应时间, 因此本研究提出假设: 序列学习导致 DLPFC-M1 的联通性增强, 且与学习成绩提升相关; 而随机学习没有改变。”详见文稿 L35-52; 78-81。

意见 3: “CS (DLPFC) 的强度为 110% 静息阈值 (Rest Motor Threshold, RMT)”中的“静息阈值”修改为“静息运动阈值”更为明确。

回应: 谢谢审稿专家的意见。已将“静息阈值”修改为“静息运动阈值”。

意见 4: 实验结果 3.1 中, “单因素方差分析显示不同的时间间隔间下 MEP 振幅存在显著差异 ($p = 0.004$, 图 4)。多重比较结果显示, 与单脉冲 MEP 相比, 在时间间隔为 10 ms 时, MEP 振幅显著降低 ($p = 0.009$), 而在时间间隔为 25 ms 时, MEP 振幅显著提升 ($p = 0.043$)”。这一段的结果描述不清楚。从图 4 可以看出, 间隔在 25ms 时, $MEP < 110\%$ 单发刺激, 而且 (相对于单发刺激) 是显著提升的 ($p = 0.043$)。而在其他的间隔时间下, MEP 先对单发刺激下的变化幅度均大于在 25ms, 比如间隔为 2-8ms 是 MEP 均为单发刺激测试的 80% 左右, 作者并没有报道差异显著性与否。“多重比较结果”指的是什么样的多重比较? 多重比较的统计显著性是怎么校正的? 这些问题需要作者明确。在讨论阶段, 10ms 的抑制峰值被认为可能是突出信号从 DLPFC 直接传递到 M1 的最佳时间; 25ms 的异化峰被认为是 DLPFC 信号通过其他脑区中转而影响 M1。其他时间间隔如 2-8ms 下的抑制峰完全没有被提到, 请作者做说明或加入讨论。

回应: 谢谢审稿专家的意见。实验一中的多重比较是指每个时间间隔下的 MEP 振幅与单脉冲 1mV 的振幅两两相比的结果。多重比较通过 Bonferrioni 法进行校正。

“单因素重复测量方差分析显示不同的时间间隔间下 MEP 振幅存在显著差异 ($F(10, 200) = 8.88, p < 0.001, \eta_p^2 = 0.31$, 图 4)。采用 Bonferrioni 法对每个时间间隔下的 MEP 振幅与单脉冲 1mV 的振幅进行多重比较结果显示, 与单脉冲 MEP 相比, 在时间间隔为 10 ms 时, MEP 振幅显著降低 ($p = 0.019$), 在时间间隔为 20ms 时, MEP 振幅显著降低 ($p = 0.021$), 而在时间间隔为 25 ms 时, MEP 振幅显著提升 ($p = 0.047$), 其余时间间隔点的统计结果不显著。”详见文稿 L189-195。

在讨论阶段, 已将 2-8ms 及 15、30ms 下的抑制作出相关讨论: “除了在 10ms 和 25ms 时间间隔下分别达到抑制和易化的顶点, 在 2、4、6、8、15、20ms 及 30ms 的时间间隔中 MEP 同样呈现出抑制的投射状态。与 M1 相连的突触投射中, 易化效果只出现在较少的时间间隔下并且对刺激强度的敏感度要求较高, 而在大多数的时间间隔中和刺激强度中则呈现出抑制的投射, 这与 Koch 等人先前研究结果一致(Koch et al., 2007)。抑制投射的主导性原因至今尚不明确。一个可能的解释是易化的连接是区域范围内少数通路之间的投射连接, 而抑制投射则是大面积、更广泛普遍的存在。TMS 作为焦点刺激法, 每个线圈的磁刺激只能施加到目标区域中具体的某一焦点, 因此更容易探知到更广泛存在的抑制连接(Hanajima et al., 2010)。”详见文稿 L282-289。

意见 5: 结果 3.2 中 “组别的主效应不显著 ($F(1,13) = 1.19, p = 0.295, \eta_p^2 = 0.08$)”重复描

述。

回应：谢谢审稿专家的意见。已将重复描述部分删除。

意见 6: 讨论第一段对结果的描述“(2)左侧 DLPFC 到 M1 的投射在两个时间节点上分别表现出显著的峰值抑制(10ms)和易化连接(25ms)”具有误导性，让读者认为只有在两个时间间隔上出现 DLPFC 刺激对 M1 MEP 的抑制和增强。但是根据图 4，其他时间间隔也有效应；根据图 7B 和 D 随机学习组的前测数据来看，10ms 与 25ms 间隔下，DLPFC 刺激对 M1 MEP 的影响并不显著。对于结果的稳定性，请做说明/讨论。

回应：谢谢审稿专家的意见。对于图 4 来说，“由于实验需要筛选最大抑制时间点和最大易化时间点，因此呈现出峰值抑制和峰值易化的 10ms 和 25ms 将选取为实验二的主要时间点。”已对讨论第一段结果描述进行相应更改：“(2)左侧 DLPFC 到 M1 的投射在两个时间节点上分别表现出显著的抑制(10ms)和易化连接极值(25ms)。”

对于其他抑制点，已在讨论部分做出相应的讨论：“除了在 10ms 和 25ms 时间间隔下分别达到抑制和易化的顶点，在 2、4、6、8、15、20ms 及 30ms 的时间间隔中 MEP 同样呈现出抑制的投射状态。与 M1 相连的突触投射中，易化效果只出现在较少的时间间隔下并且对刺激强度的敏感度要求较高，而在大多数的时间间隔中和刺激强度中则呈现出抑制的投射，这与 Koch 等人先前研究结果一致(Koch et al., 2007)。抑制投射的主导性原因至今尚不明确。一个可能的解释是易化的连接是区域范围内少数通路之间的投射连接，而抑制投射则是大面积、更广泛普遍的存在。TMS 作为焦点刺激法，每个线圈的磁刺激只能施加到目标区域中具体的某一焦点，因此更容易探知到更广泛存在的抑制连接(Hanajima et al., 2010)。”详见文稿 L282-289。

对于图 7B 和 D 随机学习组的数据稳定性，本文在退修阶段根据审稿意见增加了被试量，目前每组被试各 20 人，根据现有数据，10ms 与 25ms 间隔下，DLPFC 刺激对 M1 的 MEP 影响作用符合实验一结论，详见图 7B,D。

意见 7: 本研究主要的结论认为“DLPFC 到 M1 的联通性增强可能是序列学习成家更加的重要原因”。英文摘要中使用“connectivity”来表述联通性。而 connectivity 的测量可以使用不同的方法，比如脑区之间的功能连接可以使用功能影像（比如 fMRI）来测量；结构连接可以使用弥散张量成像（DTI）等来测量。本研究的结论是否与影像学研究的结论相符和？比如有没有 fMRI 研究表明序列学习后 DLPFC 和 M1 的静息态脑功能连接（resting-state functional connectivity）增强？或者 DTI 所测量的白质纤维束发生变化（比如 FA 增高，ADC 降低等）？

回应：谢谢审稿专家的意见。已在讨论中加入相对应的 fMRI 的功能连接结果。“前人采用 fMRI 方法也报道了序列学习后 DLPFC 和 M1 的静息态功能连接(resting-state functional connectivity)增强的结果(Steel et al., 2016)。”详见文稿 L305-306。

.....

审稿人 2 意见：

该研究采用经颅磁刺激技术，探究了左侧背外侧前额叶到 M1 运动区的联通性在程序性运动学习中的作用。实验一首先采用两连发 TMS 方法，以 M1 运动区的动作诱发电位为指标，探究了 TMS 刺激 DLPFC 和 M1 的时间间隔对动作诱发电位的影响，以确定 TMS 刺激 DLPFC 引起 M1 兴奋或抑制的刺激时间间隔，实验二在此基础上，使用两个刺激时间间隔，考察了被试在进行序列学习或随机学习前后，不同强度的单脉冲 TMS 和两连发 TMS 刺激引起动作诱发电位的变化。该研究使用的方法具有一定的前沿和新颖性，研究主题对于揭示

前额叶在动作学习中的作用具有较大的贡献，但论文在写作上还存在一些问题：

意见 1：论文前言还缺乏深度，没有体现出本研究的创新性，对于该领域的研究现状也缺乏较为系统的回顾和总结。

回应：谢谢审稿专家的意见。已在前言中对现有研究结果做出总结：“尽管 DLPFC 脑功能区参与和运动学习有关的运动认知过程，但是它以怎样的方式参与运动认知的问题仍然未能得到回答。神经影像学研究显示，在序列学习任务中 DLPFC 出现持续性的激活(Jenkins, Brooks, Nixon, Frackowiak, & Passingham, 1994; Sakai et al., 1951; Toni, Krams, Turner, & Passingham, 1998)。Shadmehr 和 Holcomb(1997)报告在序列和随机两种学习任务中，序列学习表现提升的同时前额叶与运动皮层都被激活。根据 Hikosaka 理论，DLPFC 参与空间序列获取的过程，即前额叶皮层涉及处理最初的感觉输入以及描绘空间序列的过程，最终到达运动皮层(Hikosaka, Nakamura, Sakai, & Nakahara, 2002)。反之，如果测试中未包含序列学习任务，前额叶皮层没有发生激活(Willingham, 1998)。这些结果都表明了 DLPFC 的激活因任务情境而异。当采用非侵入性脑刺激破坏 DLPFC 脑区兴奋性后，被试的空间信息处理任务中按键反应时间增加，学习效果被破坏(Robertson, Tormos, Maeda, & Pascual-Leone, 2001)，反映了 DLPFC 兴奋性对最终运动学习效果的影响。在病理学方面的研究中，前人发现小脑功能障碍患者、帕金森病患者的程序性学习功能可能受损(Pascual-Leone, Wassermann, Grafman, & Hallett, 1996)；另一方面，即使颞叶和背内侧丘脑损伤(Gordon, 1988; Squire, 1992)、或者患有阿尔茨海默病的病人(Grafman et al., 1990)，他们的程序性学习功能依旧得以保留。这些结果说明了当与额叶，特别是与背外侧前额叶相连的皮质受损的情况下，病人的程序性学习功能受到影响，表明程序性学习依赖于与背外侧前额叶相连通路的完好性(Fuster & Alexander, 1971)。”详见文稿 L35-52。

并解释了本研究的创新性：“已有的研究主要关注 DLPFC 这一单个脑区在相关任务中的激活状态，而未从通路角度探讨 DLPFC 作为认知脑功能区重要结点与作为运动输出最终通路的 M1 之间的联通性。因此，尽管背外侧前额叶在运动学习中扮演重要角色，然而神经影像学的相关特性却无法从投射联结的角度揭示 DLPFC-M1 联通性在不同运动学习中的改变及作用(Friston K.J, 2011)。有效的神经功能联结是快速处理信息的前提，从 DLPFC 与 M1 联通性的角度探索不同程序性运动学习是认识运动学习发生规律的重要途径之一。”详见文稿 L53-58。

意见 2：此外，前言中还存在以下一些小问题：（1）序列学习和随机学习的定义不清楚

回应：谢谢审稿专家的意见。已对序列学习和随机学习进行定义：“根据学习内容呈现顺序的不同可将其分为序列学习和随机学习两种形式，其中序列学习通过一系列不断重复的、固定长度的序列循环呈现而发生学习(杨光, 2014)，随机学习则是在无序的呈现中实现学习的过程(Pascual-Leone, Wassermann, Grafman, & Hallett, 1996)。”详见文稿 L20-23。

意见 3：（2）作者提到“神经影像学却无法回答 DLPFC 的哪些神经细胞以怎样的方式和 M1 发生联系并最终影响学习成绩”，但是本研究使用的 TMS 技术无法探究到神经细胞层面，仅仅能揭示 DLPFC 激活与序列学习的因果关联，并探究 DLPFC 与 M1 的联通性变化在序列学习中的体现。

回应：谢谢审稿专家的意见。已对表达不妥的句子做了修正：“然而神经影像学的相关特性却无法从投射联结的角度揭示 DLPFC-M1 联通性在不同运动学习中的改变及作用(Friston K.J, 2011)。有效的神经功能联结是快速处理信息的前提，从 DLPFC 与 M1 联通性的角度探索不同程序性运动学习是认识运动学习发生规律的重要途径之一。”详见文稿 L56-58。

意见 4: (3) 两重位置两连发 TMS 刺激的方法具有怎样的信效度? 这种方法能够探测多目标脑区之间神经传导通路的兴奋性, 但如何揭示脑区之间的联通性呢?

回应: 谢谢审稿专家的意见。“该方法的优势在于能够将不同脑区之间联系起来, 探究它们之间的功能连接性及兴奋或抑制环路, 通过 TS 诱发的 MEP 振幅的变化反映了在皮质水平上相连接的 CS 刺激区域到 TS 刺激区域的功能性通路, 即脑区之间的联通性(Lazzaro et al., 1999; Rothwell, 2011)。随着两连发 TMS 技术的发展, 该方法目前广泛用于评估非同源区域之间的半球间连接、半球内连接以及小脑皮质连接的科学研究(Ziemann et al., 2015), 以及脑卒中、运动障碍、肌萎缩侧索硬化症等临床诊断中(Ridding & Rothwell, 2007), 具有较高的信效度(Marco, Carlo, & Elena, 2011)。”详见文稿 66-72。

意见 5: (4) 作者是基于什么理论或已有研究发现, 提出本研究的假设和预期的? 需要在论文中引用相关文献并解释。

回应: 谢谢审稿专家的意见。已在前言中对已有研究和基于的理论作了补充。“尽管 DLPFC 脑功能区参与和运动学习有关的运动认知过程, 但是它以怎样的方式参与运动认知的问题仍然未能得到回答。神经影像学研究显示, 在序列学习任务中 DLPFC 出现持续性的激活(Jenkins, Brooks, Nixon, Frackowiak, & Passingham, 1994; Sakai et al., 1951; Toni, Krams, Turner, & Passingham, 1998)。Shadmehr 和 Holcomb(1997)报告在序列和随机两种学习任务中, 序列学习表现提升的同时前额叶与运动皮层都被激活。根据 Hikosaka 理论, DLPFC 参与空间序列获取的过程, 即前额叶皮层涉及处理最初的感觉输入以及描绘空间序列的过程, 最终到达运动皮层(Hikosaka, Nakamura, Sakai, & Nakahara, 2002)。反之, 如果测试中未包含序列学习任务, 前额叶皮层没有发生激活(Willingham, 1998)。这些结果都表明了 DLPFC 的激活因任务情境而异。当采用非侵入性脑刺激破坏 DLPFC 脑区兴奋性后, 被试的空间信息处理任务中按键反应时间增加, 学习效果被破坏(Robertson, Tormos, Maeda, & Pascual-Leone, 2001), 反映了 DLPFC 兴奋性对最终运动学习效果的影响。在病理学方面的研究中, 前人发现小脑功能障碍患者、帕金森病患者的程序性学习功能可能受损(Pascual-Leone, Wassermann, Grafman, & Hallett, 1996); 另一方面, 即使颞叶和背内侧丘脑损伤(Gordon, 1988; Squire, 1992)、或者患有阿尔茨海默病的病人(Grafman et al., 1990), 他们的程序性学习功能依旧得以保留。这些结果说明了当与额叶, 特别是与背外侧前额叶相连的皮质受损的情况下, 病人的程序性学习功能受到影响, 表明程序性学习依赖于与背外侧前额叶相连通路的完好性(Fuster & Alexander, 1971)。”详见文稿 L35-52。

并对已有研究发现做出总结及提出假设: “根据前人文献及理论, DLPFC 参与空间序列获取过程并在序列学习中持续激活, 而在无意识的学习中未发生激活, 且抑制 DLPFC 能够降低按键学习任务的正确率及反应时间, 因此本研究提出假设: 序列学习导致 DLPFC-M1 的联通性增强, 且与学习成绩提升相关; 而随机学习没有改变。”详见文稿 L78-81。

意见 6: 研究的方法部分的表述还不够清楚, 例如: (1) 有 5 名被试同时参加了两个实验, 这两个实验之间的时间间隔是多久? 第一次的刺激是否会对第二次刺激产生影响?

回应: 谢谢审稿专家的意见。“两项实验间隔二周以上保证无实验后效影响(Ni, Gunraj, Kailey, Cash, & Chen, 2014)。”

意见 7: (2) 实验设计部分最好能够从实验的变量和水平、TMS 刺激方法和参数等多个方面, 分别介绍。目前看起来感觉逻辑比较混乱。

回应: 谢谢审稿专家的意见。已根据实验的变量和水平、TMS 刺激方法和参数等方面对实验设计部分进行重新编排。

“实验一：左侧 DLPFC 到 M1 投射的时间过程

本实验采用单因素重复测量实验设计，自变量为两重位置两连发 TMS 中 CS 和 TS 的时间间隔，因变量为两连发 MEP 振幅。通过对 DLPFC 和 M1 连续的两连发刺激，探究皮质脊髓输出兴奋性的改变。

实验二：不同运动学习类型对 DLPFC-M1 联通性输入-输出曲线(Input-output curve, IO 曲线)的影响

实验二中以学习种类（序列学习或随机学习）作为组间因素，以刺激强度、学习前后测作为组内因素，检测在两个最佳的时间间隔下（10 和 25 ms，由实验一结果所得），不同类型的运动学习对 DLPFC-M1 联通性输入-输出曲线的影响（图 2A）。对学习任务采用 2（组别：序列学习组，随机学习组） \times 2（组块：组块 1，组块 10）混合设计，对生理学指标采用 2（组别：序列学习组，随机学习组） \times 2（前后测：前测，后测） \times 5（刺激强度：单发 TMS 和双发 TMS 强度各异）的混合设计。”详见文稿 L92-126。

意见 8:(3) 实验一为何选择 110%的 RMT 作为 CS 的刺激强度？TS 的刺激强度为何是 1mV 的 MEP 的强度？

回应：谢谢审稿专家的意见。“根据前人文献，阈上刺激更能促进额叶与初级运动皮层之间的相互传导，而较高的阈上刺激强度则会带来不适感(Jacinta, Catherine, Boorman, Heidi, & Rushworth, 2010; Koch et al., 2007)。”因此，相比于 90%和 130%来说，110%RMT 的 CS 强度较合适并与前人文献一致(Uehara, Morishita, Kubota, & Funase, 2013)。

Uehara, K. , Morishita, T. , Kubota, S. , & Funase, K. . (2013). Neural mechanisms underlying the changes in ipsilateral primary motor cortex excitability during unilateral rhythmic muscle contraction. *Behavioural Brain Research*, 240(Complete), 33-45.

TS 的强度为 1mV 的 MEP 强度是因为：“根据前人文献，TS（M1）的强度设置为用相同的 TMS 线圈在静息时诱发 1mV 运动诱发电位(Motor evoked potential, MEP)时的机器输出强度，以此作为振幅的基本单位，作为后续两连发 TMS 诱发 MEP 振幅的比较对象(Hallett, 2000)。”详见文稿 L96-99。

意见 9:(4) 实验一中的 10 个时间间隔，每个被试在每个时间间隔条件下各接受几次刺激？时间间隔顺序是随机的吗？如果避免上一次刺激对下一次刺激的影响？同样，实验二中所采用的 5 个刺激强度，是否有重复，如何控制了顺序？

回应：谢谢审稿专家的意见。“每个被试在每个两连发 TMS 时间间隔下各进行 10 个试次，试次以 5 秒钟的间歇时间进行，10 个时间间隔以随机顺序呈现，共 100 个试次。根据前人文献报道，试次与试次之间的间隔为 5 秒钟时，试次之间不会产生相互影响(Hallett, 2000)。”详见文稿 L108-110。

实验二中的单线圈 TMS 和双线圈 TMS 各拥有 5 个强度，二者先后测试，不存在强度上的重复或交叉，“每位被试在各个条件强度均进行 10 个试次刺激，刺激强度以每 5 秒的频率随机出现。”详见文稿 L122-126。

意见 10:(5) 实验二中单发和两连发的五个刺激强度是如何确定的？为什么存在差异？

回应：谢谢审稿专家的意见。“其中，刺激强度水平中两连发 TMS 的 CS 强度为 50%RMT, 70%RMT, 90%RMT, 110%RMT, 130%RMT（CS 刺激于 DLPFC，对于阈值上下的强度敏感性高，所以以 RMT 为基准）(Koch, 2007)；单发 TMS 的强度为设定为 70%、90%、100%、110%、120% 1mV（需要与单发 MEP 的 1mV 标准值来比较因此以 1mV 的强度为基准），从

而完成 IO 曲线的测量。”详见文稿 L120-124。

意见 11: (6) 2.3.1 第二段第二行的“TS 的手柄”是指刺激线圈的“手柄”吗? 请写明。此外, 本段中 TS 的位置是“运动热点”, 后面又说根据 BA46 的坐标来确定 TS 的位置, 前后矛盾, 请检查修改。

回应: 谢谢审稿专家的意见。已对方法 2.3.1 对应的地方做了补充和修改。

意见 12: (7) 在定位 BA46 区时, 每个被试都事先接受了磁共振结构像扫描吗? 请在方法部分补充磁共振扫描的参数。

回应: 谢谢审稿专家的意见。已在方法部分中对磁共振结构像扫描参数作了补充。“核磁共振成像扫描采用西门子 3.0T 全身磁共振成像仪 (Siemens Magnetom Trio 3.0T) 进行结构像数据的采集。采用 12 导阵列线圈, 以平面回波成像 (EPI) 序列采集 T1*结构像, 扫描参数: TR 2000 ms, TE 30 ms, 断层间隔 1mm, 翻转角度 90°, 层厚 3 mm, 矩阵 64×64, 视野 240×240 mm², 体素大小为(3.75×3.75×5.0)mm³, 共 33 层, 隔层扫描(张兰兰 et al., 2017)。”详见文稿 L144-148。

意见 13: (8) 2.3.3 部分顺序用 1-2-3-4, 方向是 9-11-1-3, 二者是如何对应的? 这种写法不是很清楚, 容易引起误解, 能否更换为更加直接的表述方式? 比如换成字母? 并在图 2B 中标记出每个方向的字母?

回应: 谢谢审稿专家的意见。已在方法部分中统一使用方向 9-11-1-3 作为序列代号叙述。“对于序列学习组的来说, 黑色箭头的呈现顺序是固定的, 将按照 1-9-3-1-11-3-11-9-1-3-9-11 点钟的方向重复出现。”详见文稿 L167-168。

意见 14: (9) 箭头的位置顺序是排除了顺串和重复的, 所以并不是随机的, 而是伪随机的, 请修改。

回应: 谢谢审稿专家的意见。已修改。“对于随机学习组来说, 每个组块中的 120 试次的出现顺序为伪随机状态, 每个组块中的顺序都遵循以下限制条件: 箭头出现在每个位置的概率相同, 没有顺序重复 (如 1234), 并且排除顺串 (如 1234) 或部分重复 (如 1212)。”详见文稿 L168-171。

意见 15: (10) 实验二中被试随机分为两组, 一组只有 14 个被试, 是否足够? 应根据效应量, 提供被试量的预估计算。另外两组被试的人口学变量是否存在差异?

回应: 谢谢审稿专家的意见。已在实验二中增加了被试量, “参加实验二的 40 名被试被随机分成两组参加实验, 两组被试的人口学变量不存在差异。”根据 G-power 效应量计算, 本实验为 2*2*5 的两因素被试内设计, 总被试量需至少 36 人, 因此符合效应量估算结果。

意见 16: 在结果部分, 某些检验发现三阶交互作用不显著, 而作者还是做了简单效应检验。除非作者有很强的事前假设, 否则在不同学习条件下的二因素方差分析结果可能是不可靠的。且两组的被试量很小, 是否达到参数检验的要求?

回应: 谢谢审稿专家的意见。已在实验二中增加了被试量, 目前两个学习组每组各 20 人, 达到参数检验要求, 进行重复测量方差分析。根据现有结果显示, “在时间间隔为 10ms 时, 对 MEP 进行 2×2×5 三因素重复测量方差分析显示三因素交互作用显著 ($F(4, 152) = 2.61, p = 0.038, \eta_p^2 = 0.06$), 随后对前后测和刺激强度进行两因素重复测量方差分析; 在时间间隔为 25ms 时, 对 MEP 进行 2×2×5 三因素重复测量方差分析, 结果发现三因素交互作用显著 (F

(4,152) = 2.48, $p = 0.046$, $\eta_p^2 = 0.06$)。随后进行的两因素重复测量方差分析。”详见文稿 L222-241。

编委复审意见:

作者您好! 您的论文(左侧背外侧前额叶在程序性运动学习中的作用: 经颅磁刺激研究)经过评审, 已经得到两位评阅人的反馈意见, 请您据此一一回应, 并做必要修改。另外, 实验二中, 被试为 28 人, 2*2 的混合设计, 组间设计的两组各有多少人? 各 14 人吗? 为何统计结果中的误差自由度为 13? 是如何计算的? 依据是什么? 也请您一并回答。谢谢。“对反应时进行 2*2 两因素重复测量方差分析显示组别主效应不显著 ($F(1,13) = 1.19$, $p = 0.295$, $\eta_p^2 = 0.08$), 组块主效应显著 ($F(1,13) = 166.18$, $p < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.93$), 组别的主效应不显著 ($F(1,13) = 1.19$, $p = 0.295$, $\eta_p^2 = 0.08$), 组别*组块的交互效应显著 ($F(1,13) = 19.83$, $p = 0.001$, $\eta_p^2 = 0.60$)。”(请注意, 组间主效应的表述重复了一次。)

回应: 谢谢编委专家的意见。已对评阅人反馈的意见逐一修改。在实验二中, 增加了被试量: “参加实验二的 40 名被试被随机分成两组参加实验。”

对于实验二中行为任务的 2*2 混合设计, 结果为“组别主效应显著 ($F(1,38) = 8.33$, $p = 0.006$, $\eta_p^2 = 0.18$), 组块主效应显著 ($F(1,38) = 138.62$, $p < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.79$), 组别*组块的交互效应显著 ($F(1,38) = 33.49$, $p < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.47$)。”因此误差自由度为 38: $2*(2-1)*(20-1)=38$ 。

另组间主效应的重复表述部分已删除。

第二轮

审稿人 1 意见:

该修改稿中在前言的写作逻辑、研究方法和结果部分的阐述上都有了较大的提高, 但还存在一些问题:

意见 1: 文中图片的格式不标准, 图片标题应在图片下方(图 1), 且不应该被段落文字分割(如图 6)。

回应: 谢谢审稿专家的意见。对于格式不标准的图片已重新排版。详见 L119 以及 L229。

意见 2: 在摘要中, 作者认为本文结果“首次从电生理层面证明了 DLPFC 在运动学习中的作用”, 但同时也提到已有“研究表明背外侧前额叶皮层(DLPFC)和初级运动皮层(M1)在程序性运动学习中发挥重要作用”, 既然已有研究已经发现了 DLPFC 的作用, 本文如何体现“首次”?

回应: 谢谢审稿专家的意见。已对句子进行修改, “神经影像学研究表明背外侧前额叶皮层(DLPFC)和初级运动皮层(M1)在程序性运动学习中发挥重要作用, 但 DLPFC 和 M1 之间的联通性及其在不同程序性运动学习的作用尚不明确。”在此基础及待解决问题上, 本文“从电生理角度为 DLPFC 在运动学习中的作用提供了重要证据。”详见摘要。

意见 3: 前言中作者提到“以 M1 为代表的运动功能区与以 DLPFC 为代表的认知功能区之间的联系与投射是解释不同运动学习表现的重要依据(Cao, Pi, Liu, Meng, & Tan, 2018; Lam et al., 2015)”, 那么, 与这些研究相比, 本研究的发现有何新的贡献和意义呢?

回应: 谢谢审稿专家的意见。“前人的这些研究主要探讨了静息状态下 DLPFC 和 M1 之间的

联系与投射，而没有分析运动学习对两个功能脑区联通性的影响。本研究加入了程序性运动学习任务，进一步发现了 DLPFC-M1 的联通性对于提升运动学习中的表现有显著的作用，从而说明 DLPFC-M1 通路在序列运动学习中的重要性及因果性。”详见 L355-357。

意见 4：这句话有语病，请修改：“因此，尽管背外侧前额叶在运动学习中扮演重要角色，然而神经影像学的相关特性却无法从投射联结的角度揭示 DLPFC-M1 联通性在不同运动学习中的改变及作用(FristonK.J, 2011)。”

回应：谢谢审稿专家的意见。已修改为“尽管背外侧前额叶在运动学习中起到了重要作用，但是神经影像学较难揭示 DLPFC-M1 联通性在不同运动学习中的改变及作用(FristonK.J, 2011)。”详见 L54-56。

意见 5：英文缩写首次出现应给出中文名和英文全文，如 L67 的 MEP，请修改。

回应：谢谢审稿专家的意见。已在 MEP 首次出现位置给出中文和英文全称。“运动诱发电位(Motor evoked potential, MEP)”，详见 L67。

意见 6：L78-79，提到前人文献和理论，请标注参考文献。

回应：谢谢审稿专家的意见。已标注参考文献：“根据前人文献及理论(Hikosaka et al., 2002; Robertson et al., 2001; Toni et al., 1998; Willingham, 1998)” 。详见 L85-86。

意见 7：文中多次用“前人文献报道”，“报道”一词多和新闻事实搭配使用，建议修改为“报告”。

回应：谢谢审稿专家的意见。已将文中“报道”改为“报告”。

意见 8：为何选择序列反应时任务来测试程序性运动学习呢？这是唯一范式吗？如果不是，基于什么理由选择了该范式呢？

回应：谢谢审稿专家的意见。已对连续反应时任务的描述进行了补充：“程序性运动学习采用连续反应时间任务（Serial Response Time Task, SRTT）(Leonora et al., 2010)，在这类任务的每个试次中，目标刺激会出现在四个可能的位置之一，受试者必须通过按下键盘上的相应键，对刺激出现位置尽可能快地做出反应。目标刺激出现位置的顺序根据实验目的的不同可以呈现序列或随机的形式，相比之下，其他的刺激不能设置成序列的任务例如虚拟机械操纵任务(Krebs, Hogan, Hening, Adamovich, & Poizner, 2001)、追踪转翼任务(Noguchi, Demura, Nagasawa, & Uchiyama, 2009)等则不具备此项优势。因此“顺序可操作性”(Willingham, Salidis, & Gabrieli, 2002)使得其近年来被更广泛应用于程序性学习研究中，是比较序列顺序和随机顺序条件下学习的重要行为范式(Mayor-Dubois, Zesiger, Van der Linden, & Roulet-Perez, 2016)。”详见 L75-82。

意见 9：实验二两组被试考虑了哪些人口学变量？建议列表呈现各个变量在两组的平均值、标准差和 t 检验结果。

回应：谢谢审稿专家的意见。研究二被试考虑了年龄、身高、体重、受教育年限及静息运动阈值（RMT）的人口学变量。已列表表示了各变量的平均值、标准差及 t 检验结果，详见表 1。

意见 10：图 5 的纵坐标建议从“0”开始。

回应：谢谢审稿专家的意见。已将图 5 纵坐标起始值改为“0”。详见图 5。

意见 11: L239-241, 刺激强度主效应显著, 应补充多重比较的结果。

回应: 谢谢审稿专家的意见。已补充多重比较结果: “事后比较显示 50%RMT 与 90%RMT ($p = 0.041$), 50%RMT 与 110%RMT ($p = 0.011$), 110%RMT 与 130%RMT ($p = 0.033$) 之间存在显著差异。”详见 L252-253。

审稿人 2 意见: 作者已经充分回答了本评审人的问题。

第三轮

审稿人 1 意见: 在此次修改稿中, 作者对我的修改意见进行了仔细修改, 我暂时没有其他意见了, 建议接收。

主编终审意见:

本文章经过专家建议修改后改进明显, 基本达到发表水平, 发表前还有些细节需要处理:

意见 1: 2.2 实验设计部分: L 125” 采用 2 (组别: 随机学习组, 随机学习组)”和 L 127” 采用 2 (组别: 随机学习组, 随机学习组)”为错误表述, 请修改。

回应: 谢谢主编意见, 已将错误表述修改为 (组别: 序列学习组, 随即学习组)。

意见 2: 2.3.3 行为实验范式: L 170 请给出屏幕的尺寸和刷新率参数。

回应: 谢谢主编意见, 已在 2.3.3 行为实验范式中加入屏幕尺寸和刷新率参数: “通过笔记本电脑 (惠普 Pavilion) 屏幕 (15.6 寸, 分辨率 1980*1020, 刷新率 75Hz) 呈现刺激。”

意见 3: 2.3.3 行为实验范式: L 180 顺序重复和顺串的举例均为“1234”, 请修改。

回应: 谢谢主编意见, 已对该处进行修改: “箭头出现在每个位置的概率相同, 没有直接重复 (如 1111), 并且排除顺串 (如 1234) 或部分重复 (如 1212)。”

意见 4: 2.4 数据分析及处理: L 196 “置信区间设为 $p < 0.05$ ”的表述不合适, 可以考虑替换为“显著性判别标准设为...”

回应: 谢谢主编意见, 已将该处修改为: “显著性判别标准设为 $p < 0.05$ 。”

意见 5: 3.1 实验一: 背外侧前额叶到初级运动皮层投射的时间过程: 从作者报告的 F 检验分子自由度 (10) 和多重比较结果的描述来看, 实际 F 检验的水平应该是有 11 个。而图 4 的图中显示只有 10 个点。请作者给出另一个水平点的说明。

回应: 谢谢主编意见, 已在 3.1 进行修改: “单因素重复测量方差分析显示不同的时间间隔间下双发 MEP 振幅与单发 TS 振幅存在显著差异 ($F(10, 200) = 8.88, p < 0.001, \eta_p^2 = 0.31$, 图 4)。”