

《心理学报》审稿意见与作者回应

题目：长期戒断海洛因成瘾者冲动性相关脑区的结构及功能特征

作者：蔡惠燕，苗心，王鹏飞，曾红

第一轮

审稿人 1 意见：

该论文试图采用基于体素的形态学分析、低频振幅、局部一致性和功能连接方法，研究与健康对照相比，接受美沙酮维持治疗的海洛因成瘾者冲动性相关脑区的结构和功能改变，结果显示海洛因戒断 4 年后冲动性相关的部分脑区结构以及连接依然受损，有助于从驱动系统和控制系统两个角度理解成瘾者在治疗过程中的脑网络状态的改变。但是还有如下问题需进一步完善：

意见 1：研究对象是美沙酮替代治疗中的海洛因戒断者，而非海洛因戒断者，需要在全文都有体现，而非只是出现在局限性的分析中。

回应：谢谢审稿老师的提醒，本研究中的 35 名成瘾被试既包括 12 名美沙酮替代治疗中的海洛因戒断者，也包含 23 名自愿戒毒所中的海洛因戒断者，已在原文“2.1 研究对象”部分中进行修改和说明。

意见 2：海洛因成瘾戒断组男性占 80%，而健康对照组男性占 100%，如何排除性别差异对结果的可能影响？

回应：在数据处理时，性别、年龄和教育年限均已作为协变量进行计算，以去除干扰因素对研究结果的影响。

意见 3：由于被试在海洛因的用量、戒断时间、美沙酮的使用时长和用量上都有所不同，结果中对脑区结构/功能改变和用药总量或用药时间进行了相关性分析，那么，脑区结构/功能改变和戒断时长、美沙酮用量及其使用时长是否有相关性？

回应：戒断时长和右侧颞中回的灰质体积的相关分析结果为 $r=0.030$, $p=0.870$ ，与左内侧旁扣带回的相关分析结果为 $r=0.154$, $p=0.378$ ，均未达到统计显著性，因此没有报告。本研究对象既包括美沙酮替代治疗中的海洛因戒断者，也包含自愿戒毒医院中的海洛因戒断者，并非单一美沙酮替代治疗者，所以本研究未做美沙酮用量及其使用时长的相关分析。

意见 4：文字表述有多处不易于理解或含义不明确，比如：1) 结果 3.3 中，两处呈正相关趋势的 p 值分别是 0.87 和 0.378， p 值大于 0.1 的情况下是否可以判断有趋势呢？2) 4.1 中，“这些异常状态一旦产生可能就难以消退，与是否正在使用药物使用并无太大关系。”3) 4.2 中，“与关于额上区皮质厚度降低的研究结果是一致的”也是在海洛因的戒断研究中吗？

回应：1) p 值在大于 0.05 且小于 0.1 的情况下，才可判断相关趋势，已进行相应修改。请看 P16 第 13-15 行。

2) 已修改该表述。请看 P22 第 29 行。

3) 该研究的被试为平均使用海洛因 12 年的成瘾者，但在影像扫描前戒断了 6 或 7 天，研究结果显示相对于健康对照组，成瘾者的额上区皮质厚度较低。已修改相应表述。请看 P24

第 2 行。

.....

审稿人 2 意见:

冲动性的动态变化及神经机制是药物成瘾领域研究的热点问题。该研究采用静息态功能连接结合局部一致性和低频振幅分析方法,从驱力因素和控制因素整合的角度研究戒断后海洛因成瘾者冲动性的神经机制,发现长期(4年)戒断后,海洛因成瘾者的驱力因素和控制因素的相关脑区的功能并未得到有效的恢复。该研究具有较好的创新性,并将为复吸的预测和干预提供了重要的依据,具有明显的临床价值。但在研究假设、方法和结论几个方面有待商榷:

意见 1: 研究假设方面,该研究从驱力和控制两个方面整合考虑冲动行为,认为驱力因素可能是更关键的因素,驱力的主要来源是药物线索诱发的自动化反应,基于此,基于奖赏学习的线索习惯化形成过程中,相应的脑区连接可能具有什么样的特征,需要提前假设;其次,压力和负性情绪状态也是重要的驱力因素,基于此,相应的脑区的连接特征是什么?在静息状态,没有明显的毒品线索的情况下,驱力因素相关的脑区可能存在什么样的连接特征?

回应: 谢谢审稿老师的意见。我们已经在前言的部分增加了对基于奖赏学习的线索习惯化形成过程中,相应的脑区连接的假设以及第三个问题,没有明显毒品线索的情况下,驱力因素相关的脑区可能存在的连接特征。在局限部分讨论了没有分析压力和负性情绪状态的原因和局限。请看 P12 第 20-24 行, P25 第 20-25 行。

意见 2: 研究设计,如果作者强调脑区功能的恢复,至少需要做两次扫描,做前后比较才能更好的说明问题;否则,只与对照组进行横向比较,证据不充分;特别是控制因素的大小存在先天的个体差异,海洛因会进一步损害控制能力,但有可能药物使用前控制能力就很低,这样就无所谓恢复作用了;线索诱发的驱力因素是否存在因为药物奖赏学习产生的独特的脑功能连接方式呢?

回应: 我们已经对该问题进行了探讨,见 P23 第 11-27 行。确实,在使用海洛因之前,成瘾者就存在控制力低的问题,而海洛因的使用可能进一步损害了这种能力。戒断期的恢复可能是对用药造成的损伤产生的恢复。因此,对于那些具有冲动性人格特质的成瘾者,在戒断期,应该还保留有抑制控制脑区异常的功能或结构。

意见 3: 研究方法,被试是否全是美沙酮维持治疗的个体,如果全是的话,需要修改标题和研究结论;结果分析部分,海洛因成瘾者的脑功能指标分析,都需要考虑用药史的影响,探讨是否可以用回归或其他统计分析方法考虑累积使用量和时长对功能连接的影响?

回应: 被试并非全是美沙酮维持治疗的个体;本研究中的 35 名成瘾被试包括 12 名美沙酮替代治疗中的海洛因戒断者和 23 名自愿戒毒所中的海洛因戒断者,已在原文“2.1 研究对象”部分中进行修改和说明。

海洛因成瘾者右眶部额下回-右颞中回的功能连接强度与用药时长存在中度负相关($r=-0.37$, $p=0.03$),与用药总量无统计显著性相关,因此认为回归分析不适用于探究累积使用量和时长对功能连接的影响,未做回归分析。

意见 4: 文献引用,需要进一步规范化,虽然国内的文献的引用很重要,但需要引用领域内有影响力的经典文献,比如,“成瘾者大多具有冲动性人格特质,这类特质被报告与家族遗传相关,在成瘾者使用药物前已具有,其直系亲属也大都具有同样的特质”这个观点,

Ersche KD2012 年在 SCIENCE 上有一篇经典研究报告需要引用。

回应：感谢审稿老师的建议，已经进一步规范化引用文献，Ersche KD2012 年的研究报告是本文的重要参考文献，但可能由于疏忽，没有在此引用，现已补上。

.....

审稿人 3 意见：

一、总体评价 本研究采用多种核磁共振影像分析方法，探索了处于戒断期的海洛因成瘾者冲动相关脑区的结构和功能改变，并分析了上述改变与用药总剂量、用药时间和戒断时间的关系。选题具有一定的创新性，有助于加深对药物成瘾戒断后复吸的神经机制的理解。

二、主要建议改进之处： 从整体来看全文未能用足够的证据证明作者的推论，研究背景和讨论的阐述中作者进行的理论推论过多，而没有引用足够的既往文献去证明自己的推论，研究结果相对简单，尤其缺乏心理学证据证明海洛因患者冲动控制障碍依然存在，不能完全解决作者的理论假设。建议作者集中于结果所展示的长期戒断后的神经影像学变化及其可能的心理学解释进行论述，不要进行过度推论。

意见 1：标题中“冲动性结构”一词含义不清，建议更改，例如改为“冲动性相关脑区”。

回应：标题已经修改为“冲动性相关脑区”。

意见 2：摘要中提及“探索海洛因成瘾者戒断后冲动性的状况”，但在文章中并未进行相关评价。

回应：已经修改了摘要中的说法，请看摘要部分 P9 第 8 行。

意见 3：摘要最后一句“这可以解释他们在戒断后容易复吸的现象“的表述不够严谨。因为复吸的神经机制十分复杂，本研究的发现尚不足以全面地对复吸现象作出解释。

回应：已经修改为“这也许可以作为解释他们戒断后容易复吸的因素之一”，见摘要最后一句。

意见 4：在引言部分需要对冲动性及相关脑区的重要研究进行介绍。

回应：已经在引言中对冲动性及海洛因患者冲动性及相关机制进行了较为详细的介绍。具体请看 P10 第 11 行开始。

意见 5：在引言中需要对海洛因患者冲动性及相关机制进行介绍，本文中介绍的边缘奖赏系统机制和主题关系不密切，需要删减。

回应：已经进行了部分删除，并修改了与主题无关的内容。具体请看 P11 第 21-24 行。此外，由于边缘奖赏系统是奖赏效应的神经机制，而奖赏效应又是作为成瘾冲动性的重要驱动力，所以，我们认为还是需要做一点简短介绍，还请审稿老师批评指正。

意见 6：引言中最后两段所涉及到的 S-R 及其与冲动控制的关系理论在文章结果中没有体现出来（文中没有进行任何的心理学测量），建议删除。

回应：谢谢审稿老师的意见。我们讨论奖赏网络和 S-R 及其冲动控制的关系理论是为了说明驱动力和控制力的神经基础，是本文的理论基础之一。只是我们从神经基础的角度进行论证。但确实是间接的证明。因此，我们在引言中修改了此部分：部分内容已经删除，部分内容则移到讨论的相应部分，以尝试对本研究的结果进行心理学的解释。还请审稿老师批评指正。

意见 7：未说明确定样本量的方式。

回应：静息态功能磁共振成像中对样本量的估计一般无明确要求。根据 Desmond & Glover(2002)，在单体素水平下， p 值若取 0.05，则 12 例样本可以满足统计需求；考虑更为现实的多次校正比较后的使用的阈值，则样本量应增加一倍。本研究为考虑统计效力和经济因素，样本量取 35 例。

Desmond, J. E., & Glover, G. H. (2002). Estimating sample size in functional MRI (fMRI) neuroimaging studies: Statistical power analyses. *Journal of Neuroscience Methods*, 118(2), 115–128. [https://doi.org/10.1016/S0165-0270\(02\)00121-8](https://doi.org/10.1016/S0165-0270(02)00121-8)

意见 8：未说明健康对照组的纳入排除标准。未说明两组受试者的尼古丁和酒精使用情况。

回应：已在研究对象部分增加说明入组和排除标准，并在表 1（海洛因成瘾戒断组和对照组基本信息）增加被试尼古丁和酒精使用情况。

意见 9：未说明影像分析的思路，是全脑分析，还是针对于特定的某些感兴趣区进行分析，以及脑区的选择依据。

回应：已增加说明影像分析的思路，见 P13 第 21-25 行。

意见 10：需说明成瘾戒断组的治疗方案，例如美沙酮剂量。是否组内所有受试者均接受规范的美沙酮维持治疗？是否有受试者接受其它治疗？

回应：由于戒断组内不是所有被试都接受美沙酮维持治疗，只有 12 名被试接受美沙酮治疗。我们在结果开始部分（P15 第 5-6 行）增加说明了成瘾戒断组的治疗方案，以及在讨论部分增加了关于美沙酮对成瘾者神经机制的影响部分的讨论（P25 第 1-9 行）。

意见 11：作者进行影像学表现的相关性分析时，有的进行戒断时间相关性分析，有的进行了用药时间相关性分析，应进一步加强，全部进行戒断时间和用药时间的相关性分析。

回应：我们已经全部进行了戒断时间和用药时间与影像学表现的相关性分析。但只报告了有显著性的相关。原来文中没有交代，现已说明清楚。见 P13 第 24-25 行。

意见 12：由于本文无心理学数据，因此难以对心理机制进行系统分析。建议作者的思路从心理学假设（冲动控制）前提下进行影像学讨论，改为影像学结果分析前提下寻找心理学联系。把驱动系统下和控制系统下的脑网络合并讨论，集中于前人在戒断后的脑影像学发现，寻找自己研究发现的可能解释，是更倾向于驱动系统还是控制系统受损。

回应：整体修改了讨论部分，在影像学结果的基础上，尝试讨论其之间的心理学联系。请审稿老师查看讨论部分。我们发现戒断后，成瘾者在驱动和控制系统都仍然处于异常状态。

意见 13：建议在讨论部分更为详细地介绍关于美沙酮对脑结构和功能影响的研究，并更有针对性地讨论美沙酮治疗可能对本研究结果造成哪些影响。

回应：已在讨论部分增加了相关讨论，详见 P25 第 1-9 行，第 11-15 行。

意见 14：文中的影像学表现是用药和戒断带来的变化，还是成瘾者在成瘾之前就已经存在，需要进行讨论。

回应：已增加这部分的讨论，请看 P23 第 11-27。

意见 15：作者需要更加详细的讨论本文的不足之处。

回应：已经更为详细地讨论了本文的不足之处。详见 P25 第 11-25 行。

意见 16: 建议补充关于 SPM 和 RESTplus1.21 的参考文献。

回应: 已补充相应参考文献。

意见 17: 人口学信息部分的数据中, 均数后的数字代表 SEM 还是 SD?

回应: 均数后的数字代表 SD, 已在表格标题增加解释说明, 且补充被试尼古丁及酒精使用情况。

意见 18: 建议在图注简明地说明图片代表的结果, 方便读者迅速地理解

回应: 谢谢审稿老师的建议, 文中已有图片相关解释说明。

意见 19: 存在少量病句, 另外语言流畅度需进一步加强。

回应: 已通读全文, 并修改表述不清部分。

意见 20: 英文摘要中的表达仍需要完善。

回应: 英文摘要已请相关专业英文润色公司进行了润色和修改, 修改部分见英文摘要蓝色字体。



第二轮

审稿人 1 意见: 作者较好地回答了之前的问题。但是还有如下问题需要进一步完善:

意见 1: 本研究中的 35 名成瘾被试, 既包括 12 名美沙酮替代治疗中的海洛因戒断者, 也包含 23 名自愿戒毒所中的海洛因戒断者, 那么这两类戒断者之间, 在基本信息和异常的脑指标方面是否具有显著差异呢? 为什么需要同时关注这两类戒断者? 请进一步阐明。

回应: 已有研究显示两类戒断者的脑结构和功能恢复情况迥异, 所以需要同时关注两类戒断者, 本研究原本的设计是对比两类戒断者与健康对照组, 但美沙酮替代治疗和完全戒断治疗的两类戒断者的基本信息和异常脑指标均已做差异检验, 结果显示无显著差异, 因此本研究并未区分两类戒断者, 而进行了合并讨论。请看讨论部分第 27 页第 2-12 行。

意见 2: 第 16 页, 第 13-15 行, p 值是 0.87 和 0.378, 既然作者在回复中表示 p 值大于 0.05 且小于 0.1 的情况下才可以判断相关趋势, 那么“呈微弱的正相关趋势”是什么意思呢?

回应: 再次感谢审稿老师的意见。已重新修改此部分, 去掉不正确的表述, 请看第 19 页第 7-8 行绿字部分。

.....

审稿人 2 意见: 该论文修改后又明显的进步, 但在如下几方面还需要进一步完善:

意见 1: 引言部分的逻辑关系还是不够清晰。考虑需要权衡不同审稿人的建议, 目前的引言部分内容增加了, 但似乎更加混乱, 主题不突出, 没有合理的提出该研究的主要切入点。第一段介绍了海洛因成瘾者戒断后脑影像研究的进展, 似乎应该调整到后面, 第二段介绍不同类型的冲动行为及可能的脑机制, 以及后面提到的 iRISA 模型。段与段之间没有逻辑连贯性。建议从冲动特质在成瘾形成过程中的作用切入, 除了先天的冲动控制脑区的结构和功能差异, 也就是作者提到的冲动的控制性因素。驱动性因素是在成瘾形成过程中逐渐产生的, 不管是线索, 习惯, 戒断, 还是情绪等变化逐渐成为冲动的驱动性成分, 需要冲动的控制性成分进行调节。这一相互作用的过程对脑的结构和功能产生了什么影响, 形成了什么样的独特连接方式, 这种连接方式是否可以预测成瘾的严重程度, 预测复吸。这种连接模式是药物使用过程中产生的, 它是否随着戒断时间可以恢复; 前人的研究, 主要强调的是冲动控制的脑区的容积变化, 而忽视了诱因性因素导致的独特连接方式的变化, 可以成为本研究的切入点。至于行为部分, 不是本研究关注的, 不需要仔细介绍。

回应: 谢谢审稿老师建议, 已根据老师建议, 重新修改引言部分, 请看第 12-15 页绿字部分。

意见 2: 讨论部分, 需要根据引言部分重新组织与之呼应, 特别该研究的脑功能连接特征, 能否为作者提出的冲动的诱因性因素提供证据。讨论部分的某些内容可以放到引言部分。

回应: 已根据引言部分重新组织讨论部分, 请看第 23-28 页。

意见 3: 参考文献, 需要作者仔细检查, 合理引用。比如, 长时间的海洛因使用会对成瘾者的大脑造成结构和功能的损伤(Yuan et al., 2017, 这篇文章研究的吸烟人群的脑功能。总的来看, 该研究提出了一个新颖的问题, 也有适当的证据。但没有清晰阐述和论证。需要作者重新组织文章的结构, 突出主要的研究问题和逻辑。

回应: 已重新检查参考文献的引用, 并修改使用了正确的参考文献, 请看第 25 页第 23-24 行绿字部分。

.....

审稿人 3 意见:

意见 1: 作者已经解决了我之前提出的问题, 建议发表。

回应：谢谢审稿老师对论文的肯定和之前的评审意见。

第三轮

审稿人 1 意见：作者较好地回答了之前的问题。但是还有如下问题需要进一步完善：

意见 1：本研究中的 35 名成瘾被试，既包括 12 名美沙酮替代治疗中的海洛因戒断者，也包含 23 名自愿戒毒所中的海洛因戒断者。美沙酮替代治疗和完全戒断治疗的两类戒断者的基本信息和异常脑指标之间无显著差异是非常重要的结果，因为这是本研究不区分两类戒断者，直接用戒断组和健康对照组进行比较的前提。因此，请呈现两类戒断者的基本信息和异常脑指标之间比较的结果和/或统计结果。

回应：已补充两类戒断者的基本信息和异常脑指标之间的比较结果，请看第 20 页表 1。

意见 2：在第 28 页第 2-12 行的讨论部分，作者分析了美沙酮替代治疗和完全戒断之间的多种差异，那么如何理解本研究中这两类戒断者的异常脑指标之间无显著差异呢？语句表述不通顺，比如“本研究的结果可能是部分人员美沙酮使本研究的结果复杂化”。

回应：谢谢审稿老师的意见，美沙酮维持治疗可能会导致个体出现相关脑区在功能实施过程中的差异，如神经环路的改变，但并未对与本文主题相关的冲动性及其相关脑区的脑指标发生改变这可以从我们的数据中看出。我们在讨论中补充了这部分的说明，修改了语句不通畅的部分。请看第 31 页第 9-12 行。

.....

审稿人 2 意见：修改稿的前言部分逻辑性有明显进步。建议在如下几方面进一步完善：

意见 1：特质性冲动部分的脑机制描述过多，且有一定的重复，需要做精简；

回应：已删除重复的特质冲动性的脑机制部分。请看第 14 页相关部分。

意见 2：在成瘾形成过程中，产生的诱因性冲动部分相关的脑功能连接特征，介绍的不够详细和清晰；导致后面提出假设的时候，感觉证据不够充分，请补充。

回应：已补充说明诱因性冲动部分相关的脑功能连接特征，请看前言 P15-16 的橙色字部分。

意见 3：标题需要做一定的修改：题目中有两个戒断，明显重复，可以去掉一个海洛因成瘾戒断者中的戒断；另外影响及机制似乎不符合文章的内容，影响是什么？机制是什么？如果是戒断对某一个行为的影响及机制还好。请作者仔细斟酌；

回应：谢谢审稿老师的意见，我们经过仔细思考，把标题已修改为“长期戒断海洛因成瘾者冲动性相关脑区的结构及功能特征”。

意见 4：摘要需要重新组织，没有强调文章中核心观点，关于特质性冲动和诱因性冲动的变化特征，重点突出诱因性冲动的意义，结果总结也可以分开总结。

回应：已重新组织摘要，具体请看第 13 页摘要橙色字部分。