

《心理学报》审稿意见与作者回应

题目：9~12 岁儿童应激与额颞区的关联：来自多模态脑影像的证据

作者：李为；边子茗；陈曦梅；王俊杰；罗一君；刘永；宋诗情；高笑；陈红

第一轮

审稿人 1 意见：

意见 1：本研究采用了由刘舒丹等人(2016)编制的适用于我国小学生的应激性生活事件量表 (the Scale of Stressful Life Events for Primary School Students, SSLEPSS)。该问卷测量了“近半年有无该应激事件”，并进行“有”或“无”的报告，再根据实际经历或感受对其影响进行 5 点评分，1 表示“没有影响”，5 表示“超级难过”。也就是说该问卷可以测量应激事件数目和应激水平高低两个指标。相同的应激事件所引起的应激水平肯定会有个体差异，本研究没有充分考虑这个差异。建议对应激事件生活量表做一个全面的统计，给出应激事件数目和应激水平的关系，并考察应激数目高但应激水平低的个体与同等应激事件数目下应激水平高的个体在与脑的关联上有什么差异。

回应：感谢审稿专家的宝贵建议。

首先，我们对应激事件数量和应激水平进行了相关分析($r = 0.90, p < 0.001$)，并已将相关结果添加至表 1 中[详见正文第 7 页]。这一结果说明在本次的研究样本中，应激事件数量和应激水平之间存在密切关联，这与前人的研究结果相一致(Koenen et al., 2011)。此外，根据专家的意见 7，采用中位数分别对应激水平和应激事件进行高低分组(Ter Kuile et al., 2007)，但由于这两个变量之间存在高相关，因此高应激事件高应激水平组有 34 人，高应激事件低应激水平组只有 5 人。鉴于两组人数差异较大，故不适宜对其进行分组方差分析。

其次，作者利用了线性回归方程分析了应激事件数量对应激水平与其脑指标关系的调节作用，即应激事件数量为调节变量，应激水平为自变量，脑指标为因变量。首先，对应激事件数量进行了 Kolmogorov-Smirnov 检验， $p < 0.001$ ，不符合正态分布。随后，对该变量进行了平方根正态性转换，Kolmogorov-Smirnov 检验， $p = 0.19$ ，符合正态分布。对所有变量标准化后分析调节效应发现，应激事件数量对应激水平与脑指标之间的关系没有显著的调节作用，详细结果见表 3。这一结果说明了本次研究发现的儿童应激水平的神经关联不受到应激事件数量的影响。

我们已将上述分析结果添加在修改稿中，并对其进行了讨论，具体如下：

“应激事件数量对应激水平神经关联的调节作用。本次研究使用的小学生应激事件问卷可以测量应激事件数量和应激水平两个指标。为了进一步检验应激水平与脑结构和脑功能的关联不受到应激事件数量的影响，使用 SPSS 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY) 软件中的线性回归分析考察了应激事件数量对应激水平与其脑指标关系的调节作用。调节分析使用正态性转换的应激水平和应激事件数量(见 3.1 节)。” [详见正文方法部分第 7 页]

“儿童应激事件数量也进行了平方根变换以得到服从正态分布的应激事件数量变量(转换后 K-S 检验， $p = 0.19$)。” [详见正文结果部分第 8 页]

“3.2.3 应激事件数量对应激水平神经关联的调节作用

对变量进行标准化后分析调节效应发现，应激事件数量对应激水平与上述脑结果之间的关系没有显著的调节作用，见表 3。这一结果说明了本次研究发现的儿童应激水平的神经关联不受到应激事件数量的影响。” [详见正文结果部分第 10 页]

表 3 应激事件数量与应激水平交互项在脑指标的结果

变量	模型 1			模型 2			模型 3		
	ΔR^2	<i>b</i>	<i>SE</i>	ΔR^2	<i>b</i>	<i>SE</i>	ΔR^2	<i>b</i>	<i>SE</i>
内侧眶额叶灰质体积									
应激水平	0.13 ^{***}	0.36 ^{***}	0.11	0.001 ^a	0.29	0.28	0.003 _b	0.24	0.30
应激事件数量					0.08	0.28		0.11	0.29
交互项								0.05	0.10
脑岛灰质体积									
应激水平	0.16 ^{***}	0.40 ^{***}	0.11	0.009 ^a	0.63 [*]	0.27	0.004 _b	0.57	0.29
应激事件数量					-0.25	0.27		-0.22	0.28
交互项								0.06	0.10
颞上回灰质体积									
应激水平	0.15 ^{***}	0.39 ^{***}	0.11	0.008 ^a	0.17	0.28	0.001 _b	0.14	0.29
应激事件数量					0.24	0.28		0.25	0.28
交互项								0.03	0.10
辅助运动区灰质体积									
应激水平	0.17 ^{***}	0.41 ^{***}	0.11	0.001 ^a	0.44	0.27	0.002 _b	0.40	0.29
应激事件数量					-0.03	0.27		-0.01	0.28
交互项								0.04	0.10
脑岛-顶下小叶功能连接									
应激水平	0.18 ^{***}	-0.42 ^{***}	0.10	0.001 ^a	-0.33	0.27	0.001 _b	-0.34	0.29
应激事件数量					-0.10	0.27		-0.09	0.28
交互项								0.01	0.10

注：*b* = 非标准化的系数, *SE* = 标准误; * $p < 0.05$; *** $p < 0.001$; ^a ΔR^2 是模型 2 相对模型 1 的 R^2 变化; ^b ΔR^2 是模型 3 相对模型 2 的 R^2 变化。

意见 2: 题目是“9~12 岁儿童应激的大脑灰质体积与静息功能连接基础”，本质上是说“应激的脑基础”，但是如上一个问题，到底研究的是应激事件的多少与脑结构和脑功能的关联还是同等应激事件下应激水平高低与脑结构和功能的关联？

回应: 感谢审稿专家的意见。

正如上一条意见所述，为了检验本次研究儿童应激的神经关联不受应激事件数量的影响。我们尝试了分组方差分析和线性回归分析。我们采用了中位数对变量进行高低分组 (Ter Kuile

et al., 2007)。然而，儿童应激水平和应激事件数量显著正相关，导致高低组人数差异较大(高应激事件高应激水平组有 34 人，而高应激事件低应激水平组只有 5 人)，不适宜采用分组方差分析。因此，我们使用了回归方程分析了应激事件数量对应激水平与脑指标关系的调节作用。调节分析发现，应激事件数量对应激水平和其脑指标的关系不存在显著的调节作用，这一结果说明了本次研究发现的儿童应激水平的神经关联不受到应激事件数量的影响。据此，作者们在修改稿的方法和结果部分增加了应激事件数量对应激水平神经关联的调节作用的分析和结果[详见正文方法部分第 7、8 和 10 页]。

意见 3: 引言部分对研究目的的描述不清楚，前半部分说的是探索式分析，比如“以灰质体积作为 VBM 的指标分析与儿童应激水平显著相关的脑区。随后，以这些脑区为感兴趣区(region of interest, ROI)估计与儿童应激显著相关的 FC。”后半部分又包含了假设。“我们假设：儿童应激水平主要与前额叶-边缘-颞叶脑区的灰质体积的异常有关，如参与情绪加工的 OFC、脑岛，并且这些脑区与其他脑区的连接强度会随儿童应激水平的增加而降低。”这个假设和背景中介绍的并不一致，有根据结果来反推假设的意味。

回应: 感谢审稿专家的仔细考虑与意见。

在引言部分，我们综述了先前与应激有关的结构态和功能态的研究，发现前额叶-脑岛-颞叶区域在应激中发挥着重要的作用。例如，Lim 等人通过基于体素的元分析研究表明，在经历童年虐待的个体中，灰质的异常出现在发育相对较晚的前额叶-边缘-颞叶区(Lim et al., 2014)。此外，许多静息态证据也表明童年创伤应激与脑区间的连接强度改变有关，包括 OFC、海马、杏仁核和脑岛(Goetschius et al., 2020; Lu et al., 2017; Sheynin et al., 2020)。根据引言的研究背景，我们的假设是为了推测探索式脑分析可能聚焦的脑区。

据此，作者们修改了研究假设的相应表述，具体如下：

“根据前人研究，我们假设：儿童应激水平主要与前额叶-边缘-颞叶脑区的灰质体积和功能连接有关，如 OFC、脑岛、海马和杏仁核。” [详见正文引言部分第 3 页]。

意见 4: 方法部分，作者报告查看了“学校学生档案记录”，这个信息有没有在知情同意书中向被试说明？在全脑分析中，采用的多重比较校正方式是“体素水平 $p < 0.005$ ，团块水平 $p < 0.01$ 的 GRF 多重比较校正？”团块水平一般研究取的是 $P < 0.05$ ，为什么本研究取 0.01？

回应: 感谢审稿专家的仔细审读与严谨意见。

首先，查看学生学校档案记录在被试参加实验之前已经告知被试及其家长，并得到了他们的同意。这一点已增加到修改稿方法部分[详见正文方法部分第 3 页]。其次，作者仔细检查了数据分析的过程，确定了全脑分析的多重比较校正为“体素水平 $p < 0.005$ ，团块水平 $p < 0.05$ 的 GRF 多重比较校正”，并对修改稿的全文进行了检查与修正。

意见 5: stress_sqrt 这一变量请赋予中文名称，在没有歧义的情况下，也可以使用应激水平(stress_sqrt)这样的方式。在机器学习分析中，“运用置换检验(permutation test)将上述步骤重复 2000 次，获得一个含有 2000 个 r 的零分布，根据 $r(\text{predicted, observed})$ 在零分布的位置来评估其显著性 p 值。 p 值 = 置换值 r 大于或等于 $r(\text{predicted, observed})$ 的次数/总置换次数。”请画出 2000 次置换检验的 r 值分布，并标记出预测值与真实值相关系数 r 的位置。

回应: 感谢审稿专家的意见。

修改稿中已将“stress_sqrt”更改为“应激水平(stress_sqrt)”。根据审稿人 2 的意见 2[见本文档第 10 页]，采用了相关向量回归建立儿童应激水平的预测模型。置换检验的 r 值分布图已画出，见图 3(C)。

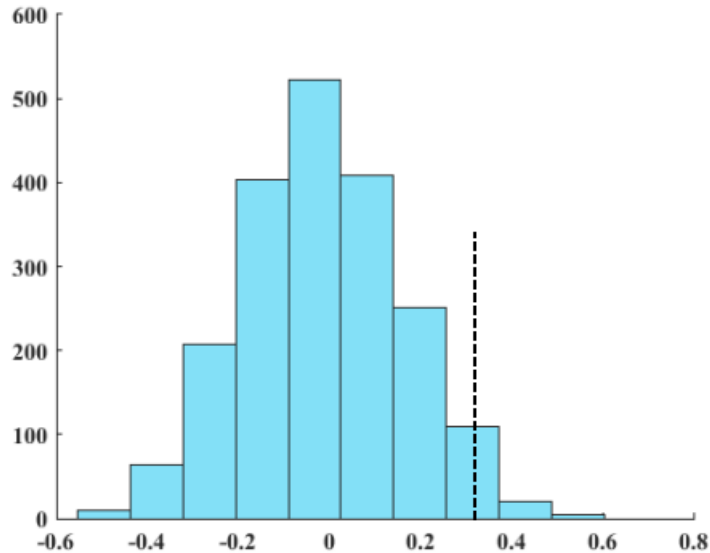


图 3 (C)置换检验

意见 6: 在探索性分析中，作者考察了年龄和性别效应，而考察的对象是从之前的回归分析中提取的感兴趣区域的值。前面的回归分析中性别和年龄已经被加入到协变量中，此处又分别考察这两个因素，研究目的是什么呢？回归分析应激水平、性别、年龄作为自变量放入模型，而此处考察性别时又不考虑应激和年龄，因此回归分析中得到的 ROI 值在此处的分析中是否有性别效应并没有什么意义。年龄的分析类似。

回应: 感谢审稿专家的宝贵建议。

我们完全同意专家的意见。针对这一问题，结合审稿专家 2 的意见 3[见本文档第 7 页]，我们使用 SPM 12 软件对性别、应激水平(stress_sqrt)以及两者的交互项构建多重线性回归模型，分析性别与应激水平在全脑灰质体积上是否存在交互作用，协变量为年龄和 TIV。采用体素水平 $p < 0.005$ ，团块水平 $p < 0.05$ 的 GRF 多重比较矫正。没有发现显著结果。

对年龄和应激水平在全脑灰质体积上的交互作用也进行了上述相同的分析，协变量为性别和 TIV。发现年龄与应激水平在枕下回(inferior occipital gyrus, IOG)的灰质体积存在交互作用。随后，提取 IOG 灰质体积的信号值并与每个年龄组进行偏相关分析，协变量为性别和 TIV。结果发现 9 岁组($n = 24$)的应激水平(stress_sqrt)与 IOG 的灰质体积显著正相关, $r = 0.58$, $p < 0.01$; 10 岁组($n = 26$)和 11 岁组($n = 18$)的应激水平(stress_sqrt)与 IOG 的灰质体积无显著相关; 而 12 岁组($n = 10$)的应激水平(stress_sqrt)与 IOG 的灰质体积显著负相关, $r = -0.79$, $p < 0.05$ 。随后，以 IOG 的峰值坐标为圆心画 5 mm 半径的小球，作为功能连接的种子点。同样采用多重线性回归模型分析年龄与应激水平在 IOG 功能连接上的交互作用，结果发现交互作用不显著。这一结果发现，应激水平与 IOG 灰质体积的显著正相关只出现在 9 岁组中。IOG 是初级视觉皮层的一部分，负责加工和传递消极信息的视觉皮层是一个高度可塑性的结构，但这种可塑性会随着青春期的到来而减缓(Hubel & Wiesel, 1988; Shimada et al., 2015)。前人研究表明，应激相关的经历(如，经历暴力虐待事件或目睹家庭暴力)可能会影响初级视觉皮层的发育(Cwik et al., 2020; Tomoda et al., 2012)。这一结果可能支持了以往的观点，即童年中期是神经系统易受到应激所带来消极影响的时期(Stevens et al., 2018)。虽然 12 岁组的应激水平与 IOG 的灰质体积显著负相关，但这一结果可能是由于该年龄阶段被试量较少($n = 10$)所致，未来需要基于更大的儿童样本来对其进行进一步地探索。

综上，作者们已将上述分析内容补充在修改稿中，具体如下：

方法部分的修订：

“2.5.1 应激与脑指标相关的性别差异

在全脑水平上，使用 SPM 12 软件对性别、应激水平(stress_sqrt)以及两者的交互项构建多重线性回归模型，分析性别与应激水平在灰质体积上是否存在交互作用，协变量为年龄和 TIV。采用体素水平 $p < 0.005$ ，团块水平 $p < 0.05$ 的 GRF 多重比较矫正。随后，提取出显著的灰质体积脑区的信号值，采用 SPSS 26.0 软件，分别在男性和女性组计算儿童应激水平(stress_sqrt)与对应脑区的相关系数，以进一步考察儿童应激与脑指标的显著相关是否具有性别差异。若存在显著脑区，则以该脑区的峰值坐标为圆心画 5 mm 半径的小球，作为功能连接的种子点。同样采用多重线性回归模型分析性别与应激水平在该脑区功能连接上的交互作用。

2.5.2 应激与脑指标相关的年龄特征

在全脑水平上，使用 SPM 12 软件对年龄、应激水平(stress_sqrt)以及两者的交互项构建多重线性回归模型，分析年龄与应激水平在灰质体积上是否存在交互作用，协变量为性别和 TIV。采用体素水平 $p < 0.005$ ，团块水平 $p < 0.05$ 的 GRF 多重比较矫正。随后，提取出显著的灰质体积脑区的信号值，采用 SPSS 26.0 软件，分别在不同年龄组计算儿童应激水平(stress_sqrt)与对应脑区的相关系数，以进一步考察哪一年龄组的应激与脑指标显著相关。若存在显著脑区，则以该脑区的峰值坐标为圆心画 5 mm 半径的小球，作为功能连接的种子点。同样采用多重线性回归模型分析年龄与应激水平在该脑区的功能连接上的交互作用。” [详见正文方法部分第 7 页]

结果部分的修订：

“3.4.1 应激与脑指标相关的性别差异

多重回归分析发现，性别与应激水平(stress_sqrt)在全脑灰质体积上不存在显著的交互作用。

3.4.2 应激与脑指标相关的年龄特征

多重回归分析发现，年龄与应激水平在枕下回(inferior occipital gyrus, IOG)的灰质体积存在显著的交互作用(坐标: $x = -53, y = -66, z = -11$; 体素量 = 249; $t = -4.08$)。将脑结果信号值提取出来计算与每个年龄组应激水平(stress_sqrt)的偏相关，协变量为性别和 TIV。结果表明，9 岁组($n = 24$)的应激水平(stress_sqrt)与 IOG 的灰质体积显著正相关；10 岁组($n = 26$)和 11 岁组($n = 18$)的应激水平(stress_sqrt)与 IOG 的灰质体积无显著相关；而 12 岁组($n = 10$)的应激水平(stress_sqrt)与 IOG 的灰质体积显著负相关，如图 4 所示。此外，没有发现年龄与应激水平在 IOG 功能连接上的交互作用。” [详见正文方法部分第 14 页]

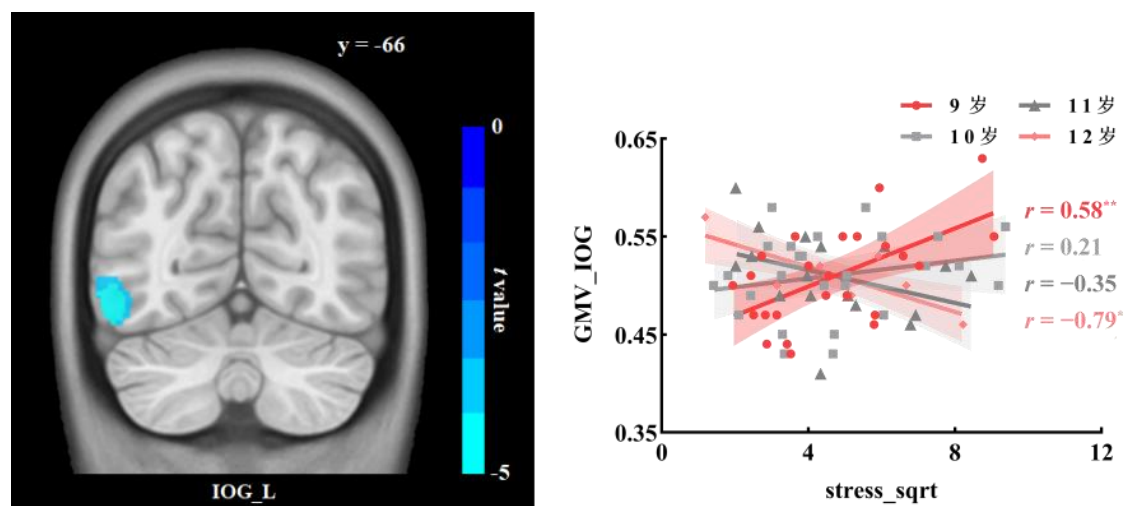


图 4 儿童应激神经基础的年龄特征

注：GMV = 灰质体积(gray matter volume); IOG = inferior occipital gyrus; L = left hemisphere; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ 。

讨论部分的修订:

“另外, 年龄特征分析发现, 应激水平与 IOG 灰质体积的显著正相关只出现在 9 岁组中。IOG 是初级视觉皮层的一部分, 负责加工和传递消极信息的视觉皮层是一个高度可塑性的结构, 但这种可塑性会随着青春期的到来而减缓(Hubel & Wiesel, 1988; Shimada et al., 2015)。前人研究表明, 应激相关的经历(如, 经历暴力虐待事件或目睹家庭暴力)可能会影响初级视觉皮层的发育(Cwik et al., 2020; Tomoda et al., 2012)。这一结果可能支持了以往的观点, 即童年中期是神经系统易受到应激所带来消极影响的时期(Stevens et al., 2018)。虽然 12 岁组的应激水平与 IOG 的灰质体积显著负相关, 但这一结果可能是由于该年龄阶段被试量较少 ($n = 10$)所致。未来可进一步基于大样本数据从发展角度考察应激与脑出现关联的关键年龄点以及性别差异, 并探明儿童应激的神经标记是否能够稳定预测其未来的应激水平和消极情绪。” [详见正文方法部分第 17 页]

意见 7: 数据分析部分建议根据应激事件数目和应激水平高低将被试划分为亚组, 并比较应激事件与应激水平的主效应及其交互效应。

回应: 感谢审稿专家的意见。

正如意见 1 和意见 2, 为了检验本次研究儿童应激的神经关联不受应激事件数量的影响。我们尝试了分组方差分析。我们首先使用了中位数对变量进行高低分组(Ter Kuile et al., 2007)。然而, 儿童应激水平和应激事件数量的相关系数较高, 导致四组人数差异较大不适宜对这两个变量进行分组方差分析。高应激事件高应激水平组和低应激事件低应激水平组各有 34 人, 但高应激事件低应激水平组和低应激事件高应激水平组分别只有 5 人。

因此, 我们使用了回归方程分析了应激事件数量对应激水平与脑指标关系的调节作用。调节分析发现, 应激事件数量对应激水平及其脑指标的关联不存在显著的调节作用, 这一结果说明了本次研究发现的儿童应激水平的神经关联不受到应激事件数量的影响。

我们在修改稿的方法和结果部分增加了应激事件数量对应激水平神经关联的调节作用的分析和结果[详见正文方法部分第 7、8 和 10 页]。

意见 8: 讨论部分有关研究发现的意義超出了结果能提示的范围。如果有其他行为和量表的测量, 包括焦虑、抑郁、认知控制、情绪调节、行为成瘾等, 并且这些变量和应激水平及相关的脑结构和功能有关系, 那么对结果的解释就更有说服力。否则, 与 OFC、脑岛等相关的功能非常多, 哪一些是和应激反应相关的在没有其它测量的基础上难以推断。

回应: 非常感谢审稿专家的建设性意见。

我们在采集数据时收集了积极消极情绪量表(Positive Affect and Negative Affect Schedule, PANAS) (Watson, Clark & Tellegen, 1988), 并将被试的消极情绪总分及其单个题项均和应激水平和脑指标进行了相关分析。消极情绪与应激原始分数的相关为 $r = 0.29$, $p < 0.01$; 与应激转换分数相关为 $r = 0.34$, $p < 0.01$, 详细的相关结果见附表 1。被试的消极情绪得分增加到了正文的表 1 中[详见正文第 8 页]。该结果表明, 应激水平越高, 被试的消极情绪得分也越高, 这与前人的研究结果相一致(Gruhn & Compas, 2020), 这可能从行为量表层面体现了儿童较高的应激水平与较差的情绪调节能力有关。消极情绪与脑指标的相关分析发现, 消极情绪与辅助运动区的灰质体积显著正相关, $r = 0.25$, $p < 0.05$; 与颞上回灰质体积的相关边缘显著, $r = 0.21$, $p = 0.06$ 。即消极情绪越高颞上回和辅助运动区灰质体积越大。然而, 消极情绪与内侧眶额叶和脑岛灰质体积不存在显著相关, 与脑岛-项下小叶的功能连接也不存在显著相关。这些结果可能反映了眶额叶和脑岛高级的脑区相关的功能较多, 也体现出脑区和心理功能之间并不是一一对应的关系(Anderson, 2014), 所以对当前结果的其他推论也是可能的。未来研究需要进一步证明本研究所发现的儿童应激与大脑的关联能否被情

绪调节与认知控制等功能得以最好地解释(正如本文所讨论的那样)。作者们已将这一点补充到了修改稿的研究不足中。

我们在修改稿中增加了以下内容:

在方法部分增加了对 PANAS 的描述。

“2.2.2 积极消极情绪量表

采用由 Watson 等人(1988)编制的积极消极情绪量表(Positive and Negative Affect Schedule, PANAS)。该量表包括积极情绪和消极情绪两个分量表,采用 Likert 5 点计分,从 1 到 5 分别代表“完全没有”至“非常多”,分数越高代表个体体验到积极或消极情绪越强烈。本研究中,积极情绪分量表的 Cronbach's α 系数为 0.79,消极情绪分量表的 Cronbach's α 系数为 0.75。本研究只使用了消极情绪分量表的得分以分析消极情绪与儿童应激水平和应激相关脑指标的关联。” [详见正文方法部分第 4 页]

在结果部分增加了消极情绪与脑指标相关分析的结果。

“消极情绪得分与 SMA 灰质体积显著正相关, $r = 0.25$, $p < 0.05$ (详见附录表 1)。” [详见正文结果部分第 9 页]

附表 1 消极情绪与应激水平和脑指标相关分析的结果($N = 78$)

	应激原始分	应激转换分数	mOFC 灰质体积	Insular 灰质体	STG 灰质体积	SMA 灰质体积	Insular-IPL 功能连
消极情绪总分	0.29**	0.34**	0.12	0.12	0.21 ¹	0.25*	0.01
害怕的	-0.02	0.05	0.03	-0.04	-0.03	0.02	-0.01
羞耻的	0.19	0.20	-0.02	-0.16	-0.06	0.02	-0.11
痛苦的	0.31**	0.31**	0.17	0.11	0.15	0.19	0.07
有罪恶感的	0.22	0.21	0.14	0.10	0.08	0.01	-0.05
敌意的	0.27*	0.30**	0.12	0.16	0.20	0.24*	-0.02
易怒的	0.26*	0.25*	0.14	0.16	0.32**	0.34**	0.10
神经过敏的	0.08	0.10	0.02	0.07	0.19	0.19	0.04
紧张的	0.03	0.10	-0.05	0.08	0.07	0.03	-0.03
受惊吓的	0.12	0.16	-0.04	0.02	0.04	0.18	0.08
难过不安的	0.19	0.23*	0.15	0.15	0.19	0.10	-0.10

注: mOFC = 内侧眶额叶(medial orbitofrontal cortex); Insular = 脑岛; STG = 颞上回(superior temporal gyrus); SMA = 辅助运动区(supplementary motor area); IPL = 顶下小叶(inferior parietal lobule);¹ 相关系数边缘显著 $p = 0.06$; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ 。

在正文的研究不足部分增加了相应内容。

“最后,神经区域和心理功能之间似乎不是一一对应的关系(Anderson, 2014),因此当前研究结果也存在其他可能的推论。未来研究需要进一步证明本研究所发现的儿童应激与大脑的关联能否被情绪调节与认知控制等功能得以最好地解释。” [详见正文讨论部分第 19 页]

意见 9: 最后,本研究做的是相关关系,如何进行因果的推断? 即是因为脑的“异常”因此应激方式有差异还是应为应激方式导致脑发生可塑性的变化?

回应: 感谢审稿专家的意见。

本研究做的是相关关系无法推论因果关系,这一点已经在研究不足部分进行了阐明;并

在讨论部分修改了所以与脑异常有关的表述。具体如下：

“由 OFC 所参与的情绪加工(如,情绪管理与调节)的异常(表现为 OFC 灰质体积的增大)可能与儿童应激水平的增加有密切关联(Kautz et al., 2021; McEwen et al., 2016)。” [详见正文讨论部分第 15 页]

“言语理解加工的异常(表现为 STG 灰质体积增大)可能致力于对消极言语(如,父母的训斥)的高度敏感化,这与儿童应激水平的增加有关(De Bellis et al., 2002)。” [详见正文讨论部分第 15 页]

.....

审稿人 2 意见：

该研究通过心脑关联回归分析和机器学习考察了与儿童应激有关的大脑结构与功能基础,主要发现的脑区集中在内侧眶额叶、脑岛、颞上回和辅助运动区。多模态数据分析的结果丰富了儿童应激神经基础的实证证据,对儿童应激的早期预防和干预具有一定启示意义。前言引文详实,数据分析可靠,结果呈现全面,讨论也有一定深度。总的来说,该研究的学术水平较高,可为该领域的发展提供助力。但也有几个问题可能值得作者做进一步探究。

意见 1： 摘要：“涉及情绪加工和内外部信息整合的神经区域可能在儿童应激中起着关键作用”表述过于抽象,如“内外部信息整合”。“神经区域”又是指什么?“并揭示了儿童应激增加的灰质体积会降低与其他脑区的协同作用”,“会降低”体现的是因果关系,如通过白质纤维切除、神经刺激等方式,或者通过回归分析整合结构和功能数据,获得统计学上的自变量-因变量关系。该研究目前所做的心脑关联分析还无法做出该表述。

回应：感谢审稿专家的意见。

我们对摘要部分进行了相应的修改。具体如下：

“这表明涉及情绪加工的前额叶-边缘-颞叶脑区可能在儿童应激的个体差异中起着关键作用,而负责整合内外部信息(如,积极的自我评价和外部消极刺激)的脑岛与顶下小叶之间功能同步性的增加与儿童应激的降低有密切关联。” [详见正文摘要部分第 1 页]

意见 2： 方法：在做机器学习时,作者使用了所有样本获得的显著的脑结果作为模型特征,然后又进行了交叉验证,这一做法造成了数据泄露(见 Russell A. Poldrack, JAMA Psychiatry, Establishment of Best Practices for Evidence for Prediction A Review, 2020)。如果要使用机器学习,作者可按标准的流程进行交叉验证,在训练集进行特征选择,构建模型,运用到测试集。

回应：十分感谢审稿专家的宝贵建议。

根据专家的意见及推荐文献,作者按照机器学习的标准流程重新进行了分析。由于本次研究首先分析的是儿童应激水平与灰质体积的相关,因此,基于结构网络为特征变量构建相关向量回归(relevance vector regression, RVR)预测模型来探究结构网络能否预测儿童应激水平,并以此验证儿童应激相关灰质体积结果的稳健性。若 RVR 预测模型中的特征变量包含儿童应激相关的灰质体积结果,则可在一定程度上为本研究发现提供稳健性。

具体而言,采用每个被试的结构网络作为特征变量来建立预测儿童应激水平的 RVR 预测模型。RVR 在计算效率和预测性能上要优于支持向量回归(Cui & Gong, 2018)。RVR 是基于概率贝叶斯框架下的一种稀疏核的多元回归的机器学习方法(Tipping, 2001)。函数表达式为： $f(x_i) = \sum_{s=1}^l \beta_s (x_i \cdot x_s) + \beta_0$ 。对模型权重使用显式零均值的高斯先验过程,大多数权重被设为零,只有部分样本用来训练模型,这些样本被称为“相关向量”,用于拟合预测模型。随后,采用最大似然估计法确定模型参数 β 。模型回归系数被确定为“相关向量”样本的特征向量的加权和。特征向量的权重绝对值用来衡量该特征对预测模型的贡献率,绝对值

越大代表该特征对模型的贡献率越大。此外，对权重进行了“激活模式”转换，公式为 $A = \text{cov}(X) \times W \times \text{cov}(S)^{-1}$ ，阐明脑区与预测的行为变量之间的相关(Haufe et al., 2014, Zhou et al., 2021)，也就是说哪些体素与预测变量正相关，哪些与预测变量负相关。本次研究中，正网络与预测的应激水平呈正相关，负网络与预测的应激水平呈负相关。最后，运用留一交叉验证计算 RVR 预测模型。

基于 Shen 等人(2013)的模板构建结构脑网络，采用 KL 散度的相似度(Kullback-Leibler divergence-based similarity, KLS)来量化脑区之间的结构连接值，即作为脑网络中边的值(Kong et al., 2014)。首先，分别提取出脑模板中 268 个脑区的灰质体积的值。其次，使用核密度估计(kernel density estimation, KDE)计算出每个脑区灰质体积的概率密度函数，根据概率密度函数得到每个脑区灰质体积值的概率分布函数(Wang et al., 2016)。随后，计算每对脑区概率分布函数之间的差异即为每对脑区 KL 散度的值以此作为结构连接的数值。最后，根据这些值获得 268×268 的结构矩阵。

预测分析发现，基于 KL 结构网络的 RVR 模型对儿童应激水平的预测能力为 $r = 0.24$ ， $p = 0.07$ 。由于我们进行的是探索性分析，边缘显著也可在一定程度上反映特征变量对儿童应激水平的预测能力。在节点水平上，我们发现眶额叶、颞上回和辅助运动区在前 10% 贡献率的脑区中，说明了儿童应激灰质体积相关结果的稳健性，见附表 2。为了在网络水平上更好地解释本次结果，使用了 Noble 等人(2017)对脑网络的划分，包括 8 个网络，即内侧额叶网络(medial frontal network, MFN)、额顶网络(frontoparietal network, FPN)、默认网络(default mode network, DMN)、感觉运动网络(sensorimotor network, SMN)、突显网络(saliance network, SAN)、视觉网络(包含视觉 1、2 区和视觉联合区; visual network, VN)、皮下网络(subcortical network, SCN)和小脑网络(cerebellar network)。正网络的边主要集中在 SMN 内部的结构连接、SMN-SAN、SMN-VN 以及 SMN-FPN 之间的结构连接构成了正网络，正网络结构连接越强预测的儿童应激水平也越高；小脑-FPN、小脑-VN、SCN-VN 之间的结构连接构成了负网络，负网络连接强度越低预测的儿童应激水平也越高，如图 3。

在正网络中，SMN 和 VN 属于感觉系统，负责感觉加工、运动控制以及错误行为的监控(Bonini et al., 2014; Roger et al., 2010; Tomoda et al., 2009)；SAN 负责监控和整合内外部突显刺激(Manoliu et al., 2013; Uddin, 2017)；而 FPN 主要涉及执行控制功能，通过改变与其他功能系统的交互模式灵活快速地适应正在进行的任务(Cole et al., 2013)。个体在经历应激事件后，除了感觉系统的灰质体积和结构的整合性会发生改变外(Chio et al., 2012; Tomoda et al., 2011)，SMN 与 VN、SAN 和 FPN 之间的 FC 强度也会出现异常，这可能会造成被试的警觉性提高以及难以从应激事件中恢复过来(Soares et al., 2013; Yu et al., 2019; Zhutovsky et al., 2021)。在负网络中，小脑不仅与自主运动有关而且还与高级认知功能有关，如情绪加工和错误预期(Blithikioti et al., 2022)；而 SCN 负责加工由感觉系统(如，VN)传入的威胁刺激，并迅速做出行为和情绪反应(Teicher et al., 2016)。以往研究也发现，较高的应激症状与小脑-FPN、小脑-VN 和 SCN-VN 的异常连接有关，这说明高应激个体对内外部刺激的调节能力下降，反过来导致过度警觉和泛化的恐惧反应(Holmes et al., 2018; Rabellino et al., 2018; Teicher et al., 2016)。综上，本次机器学习的结果表明，正网络结构相似性较高以及负网络结构相似性较低儿童可能会有更高的应激水平，但未来仍需大量研究来探明儿童应激结构网络的神经基础。

我们在修改稿中增加了以下内容：

摘要部分的修订。

“基于结构网络的预测分析发现，感觉运动、额顶、突显、视觉和小脑网络对儿童应激水平具有较好的预测能力。” [详见正文摘要第 1 页]

前言部分的修订。

“除上述节点水平的分析外，本研究还采用了机器学习的方法在网络水平上对儿童应激的个体差异进行预测，进而为脑与应激的关系提供稳健性支持。” [详见正文前言部分第 3 页]

方法部分的修订。

“2.3.4 结构网络构建

基于 Shen 等人(2013)的模板构建结构脑网络，采用 KL 散度相似度(Kullback-Leibler divergence-based similarity, KLS)来量化脑区之间的结构连接值，作为脑网络中边的值(Kong et al., 2014)。首先，提取出脑模板中 268 个脑区的灰质体积的值。其次，使用核密度估计(kernel density estimation, KDE)计算出每个脑区灰质体积的概率密度函数，根据概率密度函数得到每个脑区灰质体积值的概率分布函数(Wang et al., 2016)。随后，计算每对脑区概率分布函数之间的差异即为每对脑区 KL 散度的值以此作为结构连接的数值。最后，获得 268×268 的结构矩阵。为了在网络水平上解释本次结果，使用了 Noble 等人(2017)对脑网络的划分，包括 8 个网络，即内侧额叶网络(medial frontal network, MFN)、额顶网络(frontoparietal network, FPN)、默认网络(default mode network, DMN)、感觉运动网络(sensorimotor network, SMN)、突显网络(salience network, SAN)、视觉网络(包含视觉 1、2 区和视觉联合区; visual network, VN)、皮下网络(subcortical network, SCN)和小脑网络(cerebellar network)。” [详见正文方法部分第 6 页]

“2.4.2 机器学习的预测模型分析

采用相关向量回归(relevance vector regression, RVR)预测儿童应激水平。每个被试的结构网络作为特征变量来建立预测儿童应激水平的 RVR 预测模型。RVR 是基于概率贝叶斯框架下的一种稀疏核的多元回归的机器学习方法。函数表达式为： $f(x_i) = \sum_{s=1}^l \beta_s (x_i \cdot x_s) + \beta_0$ 。对模型权重使用显式零均值的高斯先验过程，大多数权重被设为零，只有部分样本用来训练模型，这些样本被称为“相关向量”，用于拟合预测模型。随后，采用最大似然估计法确定模型参数 β 。模型回归系数为“相关向量”样本的特征向量的加权和(Tipping, 2001)。

特征向量的权重绝对值用于衡量该特征对预测模型的贡献率，绝对值越大代表该特征对模型的贡献率越大。本研究取贡献率在前 10% 的脑区。此外，根据公式 $A = \text{cov}(X) \times W \times \text{cov}(S)^{-1}$ 对权重进行了“激活模式”转换，以阐明脑区与预测的行为变量之间的相关(Haufe et al., 2014, Zhou et al., 2021)，即正网络与预测变量正相关，负网络与预测变量负相关。” [详见正文方法部分第 7 页]

结果部分的修订。

“3.3 基于机器学习的预测分析结果

基于结构网络的 RVR 模型可以边缘显著地预测儿童应激水平($r = 0.24$, $p = 0.07$ ，见图 3)。在节点水平上，OFC、STG 和 SMA 位于前 10% 贡献率的脑区中(详见附录表 2)，这与上述灰质体积结果相一致。在网络水平上，SMN 内部的结构连接、SMN-SAN、SMN-VN 以及 SMN-FPN 之间的结构连接构成了正网络，其结构连接越强，应激水平越高；小脑-FPN、小脑-VN、SCN-VN 之间的结构连接构成了负网络，其结构连接越弱，所预测的应激水平越高。” [详见正文结果部分第 10 页]

讨论部分的修订。

“机器学习预测分析发现，SMN 内部的结构连接、SMN-VN、SMN-SAN 以及 SMN-FPN 之间的结构连接构成了预测儿童应激水平的正网络；小脑-FPN、小脑-VN、SCN-VN 之间的结构连接构成了预测儿童应激水平的负网络。对于正网络，SMN 和 VN 属于感觉系统，负责感觉加工、运动控制以及错误行为的监控(Bonini et al., 2014; Roger et al., 2010; Tomoda et al., 2009)；SAN 负责监控和整合内外部突显刺激(Manoliu et al., 2013; Uddin, 2017)；而 FPN

主要涉及执行控制功能,通过改变与其他功能系统的交互模式灵活快速地适应正在进行的任务(Cole et al., 2013)。实证研究表明,成人在经历应激事件后,除了感觉系统的结构整合性与灰质体积会发生改变外(Chio et al., 2012; Tomoda et al., 2011), SMN 与 VN、SAN 和 FPN 之间的 FC 强度也会出现异常,这与个体警觉性提高以及难以从应激事件中恢复有关(Soares et al., 2013; Yu et al., 2019; Zhutovsky et al., 2021)。关于负网络结果,小脑不仅与自主运动有关,还与高级认知功能如情绪加工和错误预期有关(Blithikioti et al., 2022);而 SCN 负责加工由感觉系统(如, VN)传入的威胁刺激,并迅速对其做出反应(Teicher et al., 2016)。此外,较高的应激症状与小脑-FPN、小脑-VN 和 SCN-VN 的异常连接有关,说明高应激个体对内外部刺激的调节能力下降,并进一步导致过度警觉和泛化的恐惧反应(Holmes et al., 2018; Rabellino et al., 2018; Teicher et al., 2016)。当前结果表明,结构网络相似性可能与儿童应激的个体差异有关;虽然其预测能力在统计上为边缘显著,但仍有助于理解应激与大脑结构关联的本质与程度。” [详见正文讨论部分第 17 页]

附表 2 预测儿童应激水平贡献率前 10%的脑区

脑区	节点	半球	绝对权重
颞叶	颞极	右	0.007
	颞下回	右	0.012
	颞下回	右	0.007
	颞极	左	0.010
	颞下回	左	0.012
	梭状回	左	0.018
运动区	辅助运动区	右	0.006
	中央后回	右	0.040
	额上回	右	0.007
	颞上回	右	0.008
	颞上回	右	0.010
前额叶	眶额叶	右	0.008
	额下三角回	左	0.008
	额下三角回	左	0.004
顶叶	角回	右	0.006
	顶上回	左	0.041
枕叶	颞中回	左	0.007
	舌回	右	0.007
边缘 皮下	舌回	右	0.008
	中部扣带回	左	0.011
小脑	丘脑	右	0.004
	小脑上部	右	0.019
	小脑蚓体	右	0.004
	小脑下部	左	0.011
	小脑下部	左	0.006
	小脑下部	左	0.011
	小脑上部	左	0.050

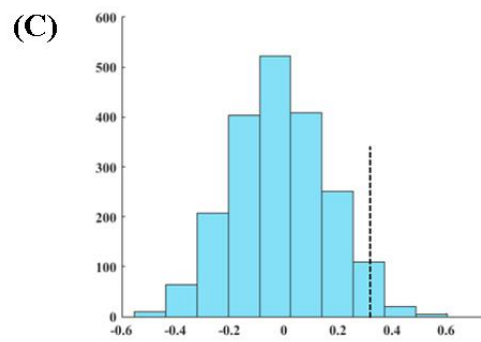
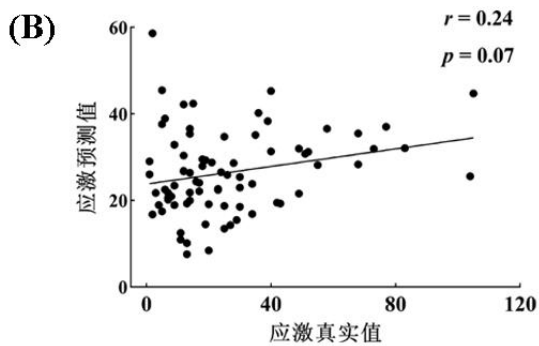
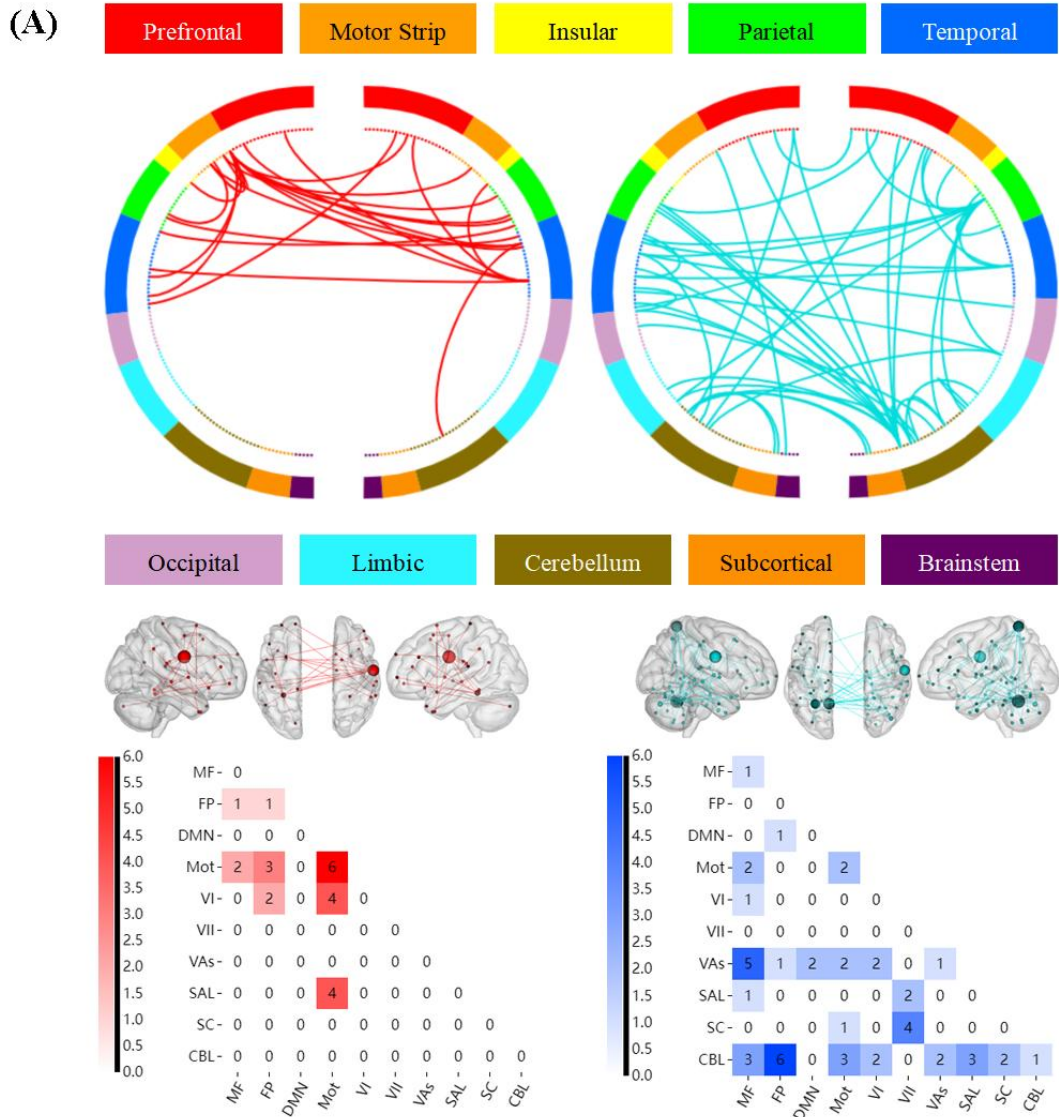


图 3 (A)预测儿童应激水平的正、负网络；(B)机器学习预测结果；(C)置换检验

注：圈图：脑区以解剖顺序呈现，连线长度代表连接脑区的距离；脑图：节点大小代表节点对模型的贡献度；矩阵图：数字代表网络内或网络间连接的数量。

意见 3: 探索性分析中，应激与脑指标相关的性别差异、年龄差异，可考虑通过构建交互项，检验交互项的系数是否显著即可解决。

回应：感谢审稿专家的意见。

我们使用 SPM 12 软件对性别、应激水平(stress_sqrt)以及两者的交互项构建多重线性回归模型，分析性别与应激水平在全脑灰质体积上是否存在交互作用，协变量为年龄和 TIV。采用体素水平 $p < 0.005$ ，团块水平 $p < 0.05$ 的 GRF 多重比较矫正。没有发现显著结果。

对年龄和应激水平在全脑灰质体积上的交互作用也进行了上述相同的分析，协变量为性别和 TIV。发现年龄与应激水平在枕下回(inferior occipital gyrus, IOG)的灰质体积存在交互作用。随后，提取 IOG 灰质体积的信号值，并与每个年龄组进行偏相关分析，协变量为性别和 TIV。结果发现 9 岁组($n = 24$)的应激水平(stress_sqrt)与 IOG 的灰质体积显著正相关， $r = 0.58$ ， $p < 0.01$ ；10 岁组($n = 26$)和 11 岁组($n = 18$)的应激水平(stress_sqrt)与 IOG 的灰质体积无显著相关；而 12 岁组($n = 10$)的应激水平(stress_sqrt)与 IOG 的灰质体积显著负相关， $r = -0.79$ ， $p < 0.05$ 。随后，以 IOG 的峰值坐标为圆心画 5 mm 半径的小球，作为功能连接的种子点。同样采用多重线性回归模型分析年龄与应激水平在 IOG 功能连接上的交互作用，结果发现交互作用不显著。这一结果发现，应激水平与 IOG 灰质体积的显著正相关只出现在 9 岁组中。IOG 是初级视觉皮层的一部分，负责加工和传递消极信息的视觉皮层是一个高度可塑性的结构，但这种可塑性会随着青春期的到来而减缓(Hubel & Wiesel, 1988; Shimada et al., 2015)。前人研究表明，应激相关的经历(如，经历暴力虐待事件或目睹家庭暴力)可能会影响初级视觉皮层的发育(Cwik et al., 2020; Tomoda et al., 2012)。这一结果可能支持了以往的观点，即童年中期是神经系统易受到应激所带来消极影响的时期(Stevens et al., 2018)。虽然 12 岁组的应激水平与 IOG 的灰质体积显著负相关，但这一结果可能是由于该年龄阶段被试量较少($n = 10$)所致，未来需要基于更大的儿童样本来对其进行进一步地探索。

综上，我们已将上述分析内容补充在修改稿中，具体如下：

方法部分的修订：

“2.5.1 应激与脑指标相关的性别差异

在全脑水平上，使用 SPM 12 软件对性别、应激水平(stress_sqrt)以及两者的交互项构建多重线性回归模型，分析性别与应激水平在灰质体积上是否存在交互作用，协变量为年龄和 TIV。采用体素水平 $p < 0.005$ ，团块水平 $p < 0.05$ 的 GRF 多重比较矫正。随后，提取出显著的灰质体积脑区的信号值，采用 SPSS 26.0 软件，分别在男性和女性组计算儿童应激水平(stress_sqrt)与对应脑区的相关系数，以进一步考察儿童应激与脑指标的显著相关是否具有性别差异。若存在显著脑区，则以该脑区的峰值坐标为圆心画 5 mm 半径的小球，作为功能连接的种子点。同样采用多重线性回归模型分析性别与应激水平在该脑区功能连接上的交互作用。

2.5.2 应激与脑指标相关的年龄特征

在全脑水平上，使用 SPM 12 软件对年龄、应激水平(stress_sqrt)以及两者的交互项构建多重线性回归模型，分析年龄与应激水平在灰质体积上是否存在交互作用，协变量为性别和 TIV。采用体素水平 $p < 0.005$ ，团块水平 $p < 0.05$ 的 GRF 多重比较矫正。随后，提取出显著的灰质体积脑区的信号值，采用 SPSS 26.0 软件，分别在不同年龄组计算儿童应激水平(stress_sqrt)与对应脑区的相关系数，以进一步考察哪一年龄组的应激与脑指标显著相关。若存在显著脑区，则以该脑区的峰值坐标为圆心画 5 mm 半径的小球，作为功能连接的种子点。同样采用多重线性回归模型分析年龄与应激水平在该脑区的功能连接上的交互作用。” [详见正文方法部分第 7 页]

结果部分的修订：

“3.4.1 应激与脑指标相关的性别差异

多重回归分析发现，性别与应激水平(stress_sqrt)在全脑灰质体积上不存在显著的交互作用。

3.4.2 应激与脑指标相关的年龄特征

多重回归分析发现，年龄与应激水平在枕下回(inferior occipital gyrus, IOG)的灰质体积存在显著的交互作用(坐标: $x = -53, y = -66, z = -11$; 体素量 = 249; $t = -4.08$)。将脑结果信号值提取出来计算与每个年龄组应激水平(stress_sqrt)的偏相关，协变量为性别和 TIV。结果表明，9 岁组($n = 24$)的应激水平(stress_sqrt)与 IOG 的灰质体积显著正相关；10 岁组($n = 26$)和 11 岁组($n = 18$)的应激水平(stress_sqrt)与 IOG 的灰质体积无显著相关；而 12 岁组($n = 10$)的应激水平(stress_sqrt)与 IOG 的灰质体积显著负相关，如图 4 所示。此外，没有发现年龄与应激水平在 IOG 功能连接上的交互作用。” [详见正文方法部分第 14 页]

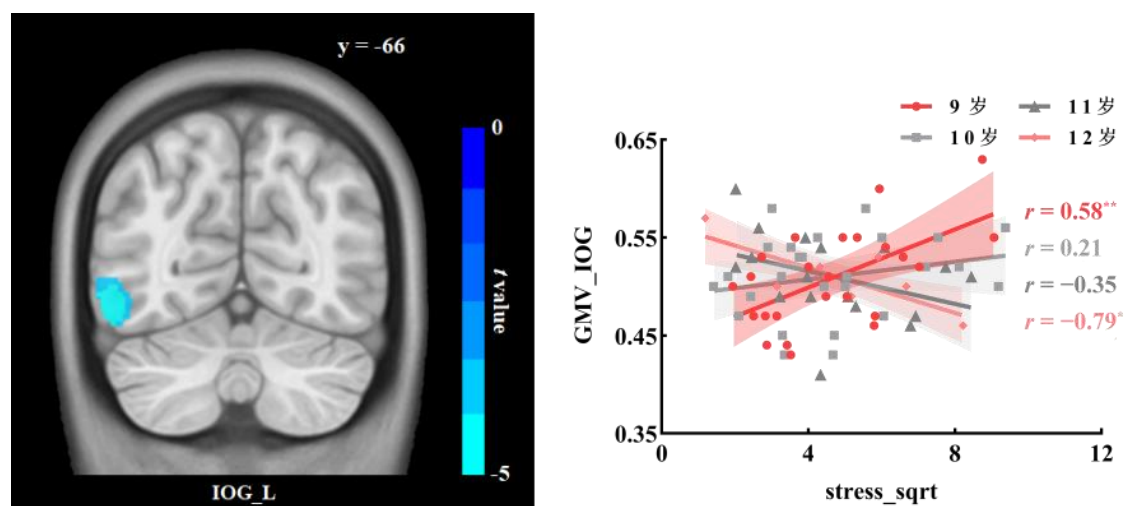


图 4 儿童应激神经基础的年龄特征

注: GMV = 灰质体积(gray matter volume); IOG = inferior occipital gyrus; L = left hemisphere; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ 。

讨论部分的修订:

“另外，年龄特征分析发现，应激水平与 IOG 灰质体积的显著正相关只出现在 9 岁组中。IOG 是初级视觉皮层的一部分，负责加工和传递消极信息的视觉皮层是一个高度可塑性的结构，但这种可塑性会随着青春期的到来而减缓(Hubel & Wiesel, 1988; Shimada et al., 2015)。前人研究表明，应激相关的经历(如，经历暴力虐待事件或目睹家庭暴力)可能会影响初级视觉皮层的发育(Cwik et al., 2020; Tomoda et al., 2012)。这一结果可能支持了以往的观点，即童年中期是神经系统易受到应激所带来消极影响的时期(Stevens et al., 2018)。虽然 12 岁组的应激水平与 IOG 的灰质体积显著负相关，但这一结果可能是由于该年龄阶段被试量较少($n = 10$)所致。未来可进一步基于大样本数据从发展角度考察应激与脑出现关联的关键年龄点以及性别差异，并探明儿童应激的神经标记是否能够稳定预测其未来的应激水平和消极情绪。” [详见正文方法部分第 17 页]

意见 4: 表 2, 脑岛-顶下小叶(Insular-IPL)显示了 r 值, 最好也显示 t 值或 z 值, spm 的回归分析结果会呈现。

回应: 感谢审稿专家的悉心修改。

我们已将脑与行为的回归分析的值均更改为 t 值, 详见表 2[详见正文结果部分第 10 页]。

意见 5: “结果显示应激原始分数为非正态分布(K-S 检验, $p < 0.001$; 见图 1A)。随后, 对

原始应激分数进行平方根变换”。我所了解的正态转换可能会是 log 转换，建议作者解释一下，可不放入正文。

回应：感谢审稿专家的仔细意见。

正态转换的方法有很多种，如对数转换和平方根转换等。相比于平方根转换，对数转换的纠正力度较强，有时甚至会矫枉过正，将正偏态转换为负偏态。我们对原始应激分数进行对数转换发现，数据的偏度从 1.57 转换为-0.70，而采用平方根转换发现偏度从 1.57 转换为 0.61。据此，本次研究对应激原始分数进行了平方根转换。此外，为了提供该转换方法的合理性，我们增加了同样使用平方根转换的相关文献(如 Ferketich et al., 2005; Song, 2013) [详见正文第 8 页]。

意见 6：为针对儿童应激的早期预防和干预策略，这一方面的讨论还需更深刻一些，当前的讨论似乎没有建立直接的联系，见讨论“本研究对儿童应激的早期预防和干预策略具有实践意义。”

回应：感谢审稿专家的意见。

我们对这一部分进行了修改，具体如下：

“本研究发现儿童应激与涉及情绪调节和内外刺激整合(即整合积极自我评价与外部消极情绪刺激)的前额叶-边缘-颞叶脑区有关，这对儿童应激的早期预防和干预策略具有实践意义。大量证据已表明儿童应激会导致身心发展异常，甚至出现精神疾病症状，将严重影响个体正常生活(Berens et al., 2017; Smith & Pollak, 2020)。从行为认知层面来看，鉴于情绪调节训练和正念训练能有效改善个体对应激源的情绪调节，并已在青少年和成人群体中得到广泛应用(Bai et al., 2020; Saedpanah et al., 2016)。因此，未来研究可采用上述心理训练技术来调节儿童的情绪功能，并促进其积极的自我参照功能，以此缓解和预防应激对儿童的消极影响。从神经层面来看，还可采用神经生物手段，如生物反馈、经颅直流电刺激和深部脑刺激等，刺激前额叶等脑区来干预应激症状更为严重的临床个体(Bari et al., 2014; Hamani et al., 2020; Schlatter et al., 2021)。” [详见正文第 18 页]

意见 7：“并为儿童应激的神经机制提供了新的视角”，这一说法有待商榷，一般来说，新的视角是新的技术方法、新的领域切入当前领域或与当前领域结合产生了新的见解。大脑结构基础，VBM 分析应该并不算是新视角。

回应：感谢审稿专家的意见。

我们已经对该表述进行了修改，具体如下：

“为进一步揭示儿童应激的神经关联提供了实证支持。” [详见正文第 16 页]

参考文献

- Anderson, M. L. (2014). *After phrenology: Neural reuse and the interactive brain*. MIT Press.
- Bari A, Niu T, Langevin JP, Fried I. (2014). Limbic neuromodulation: implications for addiction, posttraumatic stress disorder, and memory. *Neurosurg Clin N Am*. 25(1), 137-45.
- Bliethikioti, C., Nuño, L., Guell, X., Pascual-Diaz, S., Gual, A., Balcalls-Olivero, M., & Miquel, L. (2022). The cerebellum and psychological trauma: A systematic review of neuroimaging studies. *Neurobiology of Stress*, 100429.
- Choi, J., Jeong, B., Polcari, A., Rohan, M. L., & Teicher, M. H. (2012). Reduced fractional anisotropy in the visual limbic pathway of young adults witnessing domestic violence in childhood. *Neuroimage*, 59(2), 1071-1079.
- Cole, M. W., Reynolds, J. R., Power, J. D., Repovs, G., Anticevic, A., & Braver, T. S. (2013). Multi-task connectivity reveals flexible hubs for adaptive task control. *Nature neuroscience*, 16(9), 1348-1355.

- Cwik, J. C., Vahle, N., Woud, M. L., Potthoff, D., Kessler, H., Sartory, G., & Seitz, R. J. (2020). Reduced gray matter volume in the left prefrontal, occipital, and temporal regions as predictors for posttraumatic stress disorder: a voxel-based morphometric study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 270(5), 577-588.
- Gruhn MA, Compas BE. (2020). Effects of maltreatment on coping and emotion regulation in childhood and adolescence: A meta-analytic review. *Child Abuse Negl.* 103, 104446.
- Ferketich, A. K., Ferguson, J. P., & Binkley, P. F. (2005). Depressive symptoms and inflammation among heart failure patients. *American heart journal*, 150(1), 132-136.
- Hamani C, Davidson B, Levitt A, Meng Y, Corchs F, Abrahao A, Rabin JS, ... & Lipsman N. (2020). Patient With Posttraumatic Stress Disorder Successfully Treated With Deep Brain Stimulation of the Medial Prefrontal Cortex and Uncinate Fasciculus. *Biol Psychiatry*. 88(11), e57-e59.
- Haufe, S., Meinecke, F., Görden, K., Dähne, S., Haynes, J. D., Blankertz, B., & Bießmann, F. (2014). On the interpretation of weight vectors of linear models in multivariate neuroimaging. *Neuroimage*, 87, 96-110.
- Hayes, A. F. (2013). Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis. *Journal of Educational Measurement*, 51(3), 335-337.
- Holmes, S. E., Scheinost, D., DellaGioia, N., Davis, M. T., Matuskey, D., Pietrzak, R. H., ... & Esterlis, I. (2018). Cerebellar and prefrontal cortical alterations in PTSD: structural and functional evidence. *Chronic Stress*, 2, 2470547018786390.
- Hubel, D. H., & Wiesel, T. N. (1998). Early exploration of the visual cortex. *Neuron*, 20(3), 401-412.
- Koenen KC, Uddin M, Chang SC, Aiello AE, Wildman DE, Goldmann E, Galea S. (2011). SLC6A4 methylation modifies the effect of the number of traumatic events on risk for posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety*. 28(8), 639-47.
- Kong, X. Z., Wang, X., Huang, L., Pu, Y., Yang, Z., Dang, X., ... & Liu, J. (2014). Measuring individual morphological relationship of cortical regions. *Journal of neuroscience methods*, 237, 103-107.
- Noble, S., Spann, M. N., Tokoglu, F., Shen, X., Constable, R. T., & Scheinost, D. (2017). Influences on the test-retest reliability of functional connectivity MRI and its relationship with behavioral utility. *Cerebral cortex*, 27(11), 5415-5429.
- Rabellino, D., Densmore, M., Thøberge, J., McKinnon, M. C., & Lanius, R. A. (2018). The cerebellum after trauma: Resting-state functional connectivity of the cerebellum in posttraumatic stress disorder and its dissociative subtype. *Human Brain Mapping*, 39(8), 3354-3374.
- Schlatter S, Guillot A, Schmidt L, Mura M, Trama R, Di Rienzo F, Lilot M, Debarnot U. (2021). Combining proactive transcranial stimulation and cardiac biofeedback to substantially manage harmful stress effects. *Brain Stimul.* 14(5), 1384-1392.
- Shen, X., Tokoglu, F., Papademetris, X., & Constable, R. T. (2013). Groupwise whole-brain parcellation from resting-state fMRI data for network node identification. *Neuroimage*, 82, 403-415.
- Shimada, K., Takiguchi, S., Mizushima, S., Fujisawa, T. X., Saito, D. N., Kosaka, H., ... & Tomoda, A. (2015). Reduced visual cortex grey matter volume in children and adolescents with reactive attachment disorder. *NeuroImage: Clinical*, 9, 13-19.
- Soares, J. M., Sampaio, A., Ferreira, L. M., Santos, N. C., Marques, P., Marques, F., ... & Sousa, N. (2013). Stress impact on resting state brain networks. *PLoS One*, 8(6), e66500.
- Teicher, M. H., Samson, J. A., Anderson, C. M., & Ohashi, K. (2016). The effects of childhood maltreatment on brain structure, function and connectivity. *Nature reviews neuroscience*, 17(10), 652-666.
- Ter Kuile MM, Vigeveno D, Laan E. (2007). Preliminary evidence that acute and chronic daily psychological stress affect sexual arousal in sexually functional women. *Behav Res Ther.* 45(9), 2078-89.

- Tipping, M. E. (2001). Sparse Bayesian learning and the relevance vector machine. *Journal of machine learning research*, 1(Jun), 211-244.
- Tomoda, A., Navalta, C. P., Polcari, A., Sadato, N., & Teicher, M. H. (2009). Childhood sexual abuse is associated with reduced gray matter volume in visual cortex of young women. *Biological psychiatry*, 66(7), 642-648.
- Tomoda, A., Polcari, A., Anderson, C. M., & Teicher, M. H. (2012). Reduced visual cortex gray matter volume and thickness in young adults who witnessed domestic violence during childhood. *PloS one*, 7(12), e52528.
- Wang, H., Jin, X., Zhang, Y., & Wang, J. (2016). Single-subject morphological brain networks: connectivity mapping, topological characterization and test–retest reliability. *Brain and behavior*, 6(4), e00448.
- Watson D, Clark LA, Tellegen A. (1988). Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales. *J Pers Soc Psychol*. 54(6), 1063-70.
- Yu, M., Linn, K. A., Shinohara, R. T., Oathes, D. J., Cook, P. A., Duprat, R., ... & Sheline, Y. I. (2019). Childhood trauma history is linked to abnormal brain connectivity in major depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(17), 8582-8590.
- Zhou, F., Zhao, W., Qi, Z., Geng, Y., Yao, S., Kendrick, K. M., ... & Becker, B. (2021). A distributed fMRI-based signature for the subjective experience of fear. *Nature Communications*, 12(1), 1-16.
- Zhutovsky, P., Zantvoord, J. B., Ensink, J. B., op den Kelder, R., Lindauer, R. J., & van Wingen, G. A. (2021). Individual prediction of trauma-focused psychotherapy response in youth with posttraumatic stress disorder using resting-state functional connectivity. *Neuroimage: Clinical*, 32, 102898.
-

第二轮

审稿专家 1 意见：

意见 1：感谢作者对上一轮审稿的问题做了详细的回答，大部分问题都已经解决。只是关于应激水平和应激事件以及它们和脑影像的关系需要进一步明确一下。作者在意见回复中表明应激水平和应激事件之间的相关系数达到了 0.9，因此在 3.2.3 应激事件数量对应激水平神经关联的调节作用 及表 3 中，这两个高相关的变量同时放入线性回归模型中大概率会有共线性的问题，共线性问题的存在会导致回归系数的估计不准确，因此不宜再做线性回归分析。请作者检查，如果存在共线性问题，表 3 的结果没有意义，建议删除。只需报告应激水平和应激水平的相关系数说明两者是高相关的即可。在讨论部分可酌情讨论因为样本量较小未能回答应激水平和应激水平的交互作用问题，未来研究可关注高应激事件-低应激水平 和低应激事件-高应激水平这两类群体在脑结构和功能上的差异。

回应：感谢审稿专家的宝贵建议。

我们对应激事件数量和应激水平进行了共线性分析，方差膨胀系数大于 5 ($VIF = 6.71$)，说明应激事件数量和应激水平之间存在一定程度的共线性。据此，删除了应激事件数量对应激水平神经关联的调节作用的相关内容(包括 2.4.1 部分的应激事件数量对应激水平神经关联的调节作用分析、3.2.3 部分结果、表 1 与应激事件数量相关内容和表 3)。

我们对讨论部分进行了相应的修改，具体如下：

“尽管本次使用的问卷可以测量儿童应激水平和应激事件数量两种指标，但由于样本量较小未能探究两变量的交互作用。未来研究可以深入考察高应激事件-低应激水平和低应激事件-高应激水平这两类儿童的脑差异。” [详见正文讨论部分第 18 页]

审稿专家 2 意见：

作者很好地解决了之前提到的问题。还有一个小问题是关于结构网络的构建，一般是用 DTI 数据构建个体水平的网络或使用 T1 像等构建结构协变网络（组水平）。针对文中用到 T1 像构建个体结构网络的方法，其优势或特点可以稍作描述。

回应：感谢审稿专家的意见。

基于 DTI 构建个体水平的网络无法重建较长的纤维束，可能重建出不存在的伪连接 (Jones & Cercignani, 2010)；而基于 T1 像构建组水平的结构协变网络不仅忽略了个体差异，还忽略了各个脑区形状和大小的差异。本次使用 KLS 方法建构个体结构网络克服了上述缺点，可以估计不同形状和大小脑区之间的关系，是一种表征大脑组织的可靠方法(Kong et al., 2014)。

我们对方法部分进行了相应的修改。具体如下：

“使用弥散张量成像构建个体水平网络可能重建出不存在的伪连接(梁夏 等, 2010; Jones & Cercignani, 2010)；而使用 T1 像构建组水平结构协变网络不仅忽略了个体差异，还忽略了各个脑区形状和大小的差异。鉴于上述缺点，本次基于 Shen 等人(2013)的模板构建个体水平的结构脑网络，采用 KL 散度相似度(Kullback-Leibler divergence-based similarity, KLS)来量化脑区之间的结构连接值，作为脑网络中边的值。该方法可以估计不同形状和大小脑区之间的关系，是一种表征大脑组织的可靠方法(Kong et al., 2014)。” [详见正文方法部分第 6 页]

参考文献

- Jones, D. K., & Cercignani, M. (2010). Twenty-five pitfalls in the analysis of diffusion MRI data. *NMR in Biomedicine*, 23(7), 803-820.
- Kong, X. Z., Wang, X., Huang, L., Pu, Y., Yang, Z., Dang, X., ... & Liu, J. (2014). Measuring individual morphological relationship of cortical regions. *Journal of neuroscience methods*, 237, 103-107.
- Xia, L., Wang, J. L., He, Y. (2010). Human connectome: Structural and functional brain networks. *Chinese Science Bulletin*, 55(16), 1565-1583.
- [梁夏, 王金辉, 贺永. (2010). 人脑连接组研究：脑结构网络和脑功能网络. *科学通报*, 55(16), 1565-1583.]

第三轮

编委意见：

两位审稿人均一致认为作者解决了上一轮提出的大部分问题，我建议返回给作者作以下进一步修改：

意见 1：该文采用 mass univariate 的 VBM 和静息态 fMRI 数据分析，请作者务必在脑成像的图表中标明所用的阈值以及多重比较矫正情况；

回应：感谢专家的宝贵建议。我们已将脑分析所用的阈值和多重比较矫正方法添加在了对应的图注中。具体如下：

“注：采用体素水平 $p < 0.005$ ，团块水平 $p < 0.05$ 的 GRF 多重比较矫正。” [详见正文图 2 和图 4，第 11 和 13 页]

“注：特征选择阈值 $p < 0.01$ ，预测模型显著性采用 2000 次置换检验 $p < 0.05$ 。” [详见正文图 3 和附表 2，第 13 和 35 页]

意见 2：鉴于儿童应激水平与焦虑高度相关，有关 9-12 岁儿童焦虑跟脑灰质体积与静息功

能连接相关研究较多,建议作者在论文中结合儿童焦虑的脑结构与静息态功能网络的已有文献,进行简要论述和讨论。

回应:感谢专家的宝贵建议。我们已在正文中做了相应的修改,具体如下:

“另外,已有大量证据支持了儿童应激与焦虑之间的紧密关联,二者皆具有高警觉性和恐慌不安等特征(Price et al., 2019)。当前研究也发现儿童应激水平与更多敌意和痛苦等消极情绪存在正相关。同时,患有焦虑症的儿童其应激系统也会发生紊乱,如皮质醇升高(Funke et al., 2017)。在神经层面,焦虑症儿童在前额-边缘-颞叶处也表现出脑结构与功能的异常。譬如,VBM 研究发现,儿童焦虑症患者在 OFC、STG 和脑岛的 GMV 显著大于健康儿童(Albaugh et al., 2017; De Bellis et al., 2002b; Liu et al., 2022)。一项新近的基于 DTI 结构网络的连接组预测模型的研究发现,前额-边缘-颞叶的结构网络还可预测成年早期的特质焦虑水平(Yoo et al., 2022)。此外,rs-fMRI 研究也发现上述脑区间 FC 的异常与儿童焦虑水平有关。具体而言,边缘系统(如,脑岛和杏仁核)与突显网络和执行控制网络(如,前额叶)之间的 FC 强度与儿童焦虑水平呈正相关(Perino et al., 2021),并能显著预测儿童特质焦虑水平(Qin et al., 2014)。与上述发现类似,本研究中儿童应激的神经关联也主要聚焦于前额-边缘-颞叶脑区,这表明儿童应激与焦虑的神经生物学基础可能存在重叠,其在一定程度上与这些疾病的高共病性有关(Kribakaran et al., 2020)。” [详见正文讨论部分,第 17 页]

参考文献

- Albaugh, M. D., Nguyen, T. V., Ducharme, S., Collins, D. L., Botteron, K. N., D'Albarto, N., ... & Brain Development Cooperative Group. (2017). Age-related volumetric change of limbic structures and subclinical anxious/depressed symptomatology in typically developing children and adolescents. *Biological psychology*, 124, 133-140.
- De Bellis, M. D., Keshavan, M. S., Shifflett, H., Iyengar, S., Dahl, R. E., Axelson, D. A., ... & Ryan, N. D. (2002b). Superior temporal gyrus volumes in pediatric generalized anxiety disorder. *Biological psychiatry*, 51(7), 553-562.
- Funke, R., Eichler, A., Distler, J., Golub, Y., Kratz, O., & Moll, G. H. (2017). Stress system dysregulation in pediatric generalized anxiety disorder associated with comorbid depression. *Stress and Health*, 33(5), 518-529.
- Kribakaran, S., Danese, A., Bromis, K., Kempton, M. J., & Gee, D. G. (2020). Meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies in pediatric posttraumatic stress disorder and comparison with related conditions. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 5(1), 23-34.
- Liu, Z., Hu, Y., Zhang, Y., Liu, W., Zhang, L., Wang, Y., ... & Yang, Z. (2021). Altered gray matter volume and structural co-variance in adolescents with social anxiety disorder: evidence for a delayed and unsynchronized development of the fronto-limbic system. *Psychological Medicine*, 51(10), 1742-1751.
- Perino, M. T., Myers, M. J., Wheelock, M. D., Yu, Q., Harper, J. C., Manhart, M. F., ... & Sylvester, C. M. (2021). Whole-brain resting-state functional connectivity patterns associated with pediatric anxiety and involuntary attention capture. *Biological Psychiatry Global Open Science*, 1(3), 229-238.
- Price, M., Legrand, A. C., Brier, Z. M., & Høbert-Dufresne, L. (2019). The symptoms at the center: Examining the comorbidity of posttraumatic stress disorder, generalized anxiety disorder, and depression with network analysis. *Journal of psychiatric research*, 109, 52-58.
- Qin, S., Young, C. B., Duan, X., Chen, T., Supekar, K., & Menon, V. (2014). Amygdala subregional structure and intrinsic functional connectivity predicts individual differences in anxiety during early childhood. *Biological psychiatry*, 75(11), 892-900.
- Yoo, C., Park, S., & Kim, M. J. (2022). Structural connectome-based prediction of trait anxiety. *Brain Imaging*

第四轮

主编意见：根据审稿意见和修改情况，建议修改后发表。

意见 1：题目表述不够明确，建议再仔细推敲修改。

回应：感谢主编的意见。作者斟酌后将题目修改为“9~12 岁儿童应激与额颞区的关联：来自多模态脑影像的证据”。

意见 2：文中有文字表述不规范的地方，如口语化表述“结果发现”等。

回应：感谢主编的意见。作者通读全文，更正了口语化表述，如将“结果发现”、“分析发现”更改为“结果表明”、“分析显示”。