

《心理学报》审稿意见与作者回应

题目：经前期综合征与奖赏进程失调——来自脑电的证据

作者：侯璐璐，陈莅蓉，周仁来

第一轮

审稿人 1 意见：

这项研究工作考察了经前期综合征 (premenstrual syndrome, PMS)患者在黄体晚期(经前期)和卵泡早期(经后期)的正性情绪以及完成赌博任务时的脑电数据时域和频域的差异。所用的方法包括主观问卷、脑电(记录奖赏反馈后奖赏正波的波幅和差异波的波幅)以及唾液中激素(雌二醇和孕酮)水平测量。结果表明,相对与健康对照,PMS 女性被试在经前期对奖赏反馈的预期增强,而在收到奖赏反馈后又出现了钝化反应。本研究两项重要的结果是,1)患者经前期奖赏和惩罚条件下的 ERP 的 RewP 波幅均与 PMS 的严重程度(即 PSS 得分)有显著相关;2)而患者经前期在奖赏条件下和惩罚条件下脑电的 θ 频段能量及其差值与 PMS 的严重程度(即 PSS 得分)有显著的相关。因此作者认为,这项研究作为理解 PMS 女性奖赏进程失调的动态加工时程和神经震荡特征及其与情绪平衡性、症状严重程度的关系提供了初步的神经生理证据。这项研究为认识成年女性在黄体晚期周期性地出现一系列身体、情绪和行为方面的不适症状的神经机理做出了一定的贡献。这项研究设计缜密、变量丰富、统计考察规范。为进一步提高本文的质量,我有以下几点意见、问题或修改建议:

意见 1: 激素含量的测量看来是本实验的一个弱项,其可靠性如何还需要进一步的解释。如对激素水平变化的敏感性是否有其它方法(如血样采集)来验证?

回应: 非常感谢专家的意见!关于这个问题,我们从以下三点进行说明:

首先,关于采用唾液样本对性激素水平进行测试的可靠性问题。血清测定值为血循环中的总浓度,包括无活性的与血浆蛋白结合的结合态形式和有生物活性的游离态形式。血液中游离类固醇激素向唾液以超过滤方式迅速转运和渗透,速度非常迅速,唾液中不含性激素结合球蛋白,故而唾液激素浓度可以反映血浆游离类固醇激素水平。竞争性酶联免疫吸附测定法采用酶进行标记,酶经底物显色后探测灵敏度提高,从而对雌二醇含量很低的唾液样本也能直接进行测量,扩大了测量的范围以及精度。此外,标记物为非同位素,变化较小,批内批间变异较小。因此,本研究采集唾液样本可以反映游离态孕酮和雌二醇水平,而竞争性酶联免疫吸附测定法的使用可以将其真实反映出来。

其次,关于唾液采集的激素水平和血样采集的激素水平的一致性问题。早期国外研究发现,唾液和血样中孕酮水平相关性高达 0.76~0.89 (Belkien et al., 1985; Lipson et al., 1996; Worthman et al., 1990),而雌二醇水平相关性高达 0.75~0.93(Lu et al., 1997; Tallon et al., 1984; Vuorento et al., 1989)。国内也有研究对两者关系进行研究,例如翟娟和唐子进(1991)对 69 名正常女性(17~23 岁)的唾液及血液样品进行采集,结果表明,唾液孕酮和血浆孕酮显示出显著的相关性($r=0.80, p<0.001$)。吕磊(2005)对 13 例妇女(28~37 岁)的雌二醇进行测试,结果显示,唾液雌二醇和血清雌二醇显示出相关关系($r=0.72, p<0.001$)。也就是说,唾液激素水平和血清(或血浆)激素水平具有很高的相关性和一致性,而血液样本的收集需要经过医学训练的工作人员,并且抽血是有侵入性的,且静脉穿刺本身可能会引起应激水平的增加,而应激水平的增加会对奖赏进程造成影响(Kumar et al., 2014),加之 PMS 女性与健康女性激素水

平差异本身不是本研究的主要研究目的,所以本研究未采用血样样本的收集而采用了唾液样本对性激素水平进行测试。

最后,早期采用血样对 PMS 女性与健康女性激素水平差异的研究得到的结果与本研究类似。例如, Bäckström (1983)的研究发现,无论是各个月经周期阶段的平均激素水平还是单独对经前期的某些日期(-12d~-10、-9d~-7d、-6d~-4d、-3d~0d)进行比较均未发现 PMS 组和健康组在孕酮和雌二醇水平上的差异。Rubinow(1986)的研究发现,在孕酮、雌二醇、促卵泡激素、亮氨酸生成激素、睾酮-雌二醇结合球蛋白、硫酸脱氢表雄酮、双氢睾酮、催乳素或皮质醇的分泌水平或模式上,只发现了阶段特异性,均未观察到组间的差异。

综上所述,本研究中采用唾液采集的方式对激素水平进行测试是可行的、可靠的,不过如前所述,唾液采集的方式只可以反映血液中游离态激素的浓度,所以根据专家的建议,在修改稿中我们在讨论部分中加以说明。

- Bäckström, T., Sanders, D., Leask, R., Davidson, D., Warner, P., & Bancroft, J. (1983). Mood, sexuality, hormones, and the menstrual cycle: II. Hormone levels and their relationship to the premenstrual syndrome. *Psychosomatic Medicine*, 45(6), 503-507.
- Belkien, L. D., Bordt, J., Möller, P., Hano, R., & Nieschlag, E. (1985). Estradiol in saliva for monitoring follicular stimulation in an in vitro fertilization program. *Fertility and Sterility*, 44(3), 322-327.
- Kumar, P., Berghorst, L. H., Nickerson, L. D., Dutra, S. J., Goer, F., Greve, D., & Pizzagalli, D. A. (2014). Differential effects of acute stress on anticipatory and consummatory phases of reward processing. *Neuroscience*, 266, 1-12.
- Lipson, S. F., & Ellison, P. T. (1996). Endocrinology Comparison of salivary steroid profiles in naturally occurring conception and non-conception cycles. *Human Reproduction*, 11(10), 2090-2096.
- Lu, Y. C., Chatterton Jr, R. T., Vogelsong, K. M., & May, L. K. (1997). Direct radioimmunoassay of progesterone in saliva. *Journal of Immunoassay and Immunochemistry*, 18(2), 149-163.
- 吕磊. (2005). 唾液雌二醇的 ELISA 测定方法探讨及其在促排卵中的临床应用. 硕士学位论文. 江苏苏州, 苏州大学.
- Rubinow, D. R., Hoban, M. C., Grover, G. N., Galloway, D. S., Roy-Byrne, P., Andersen, R., & Merriam, G. R. (1988). Changes in plasma hormones across the menstrual cycle in patients with menstrually related mood disorder and in control subjects. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 158(1), 5-11.
- Tallon, D. F., Gosling, J. P., Buckley, P. M., Dooley, M. M., Cleere, W. F., O'dwyer, E. M., & Fottrell, P. F. (1984). Direct solid-phase enzyme immunoassay of progesterone in saliva. *Clinical Chemistry*, 30(9), 1507-1511.
- Vuorento, T., Lahti, A., Hovatta, O., & Huhtaniemi, I. (1989). Daily measurements of salivary progesterone reveal a high rate of anovulation in healthy students. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 49(4), 395-401.
- Worthman, C. M., Stallings, J. F., & Hofman, L. F. (1990). Sensitive salivary estradiol assay for monitoring ovarian function. *Clinical Chemistry*, 36(10), 1769-1773.
- 翟娟, 唐子进. (1991). 69 名正常女性唾液孕酮与血浆孕酮含量的相关性研究. *中国学校卫生*, (6), 352-353.

意见 2: 与上面的问题有关, 雌激素和孕激素的体内含量在月经周期中有剧烈的变化。两种激素与多巴胺系统有密切的交互作用。因此, 建议作者再考察一些前人在这个方向的研究工作, 不要将激素在 PMS 中的作用轻易否定。

回应: 非常感谢专家的意见! 关于这个问题, 我们从以下两方面进行说明:

首先, 以往研究中关于月经周期和奖赏进程的关系未得到统一的结果, Dreher 等(2007)

的研究发现,在收到奖赏反馈时,女性在经后期比经前期的中脑、纹状体和额顶皮层的激活强度更高。而 Ossewaarde 等人 (2010)的研究则发现比起经后期,女性在经前期的纹状体的激活强度更高。可以看出,虽然 Dreher 等(2007)和 Ossewaarde 等(2010)的研究均发现了在月经周期的不同阶段,女性对奖赏的反应存在差异,但是方向相反(这部分内容在讨论中已经说明)。所以我们推测主要是由于各个研究中 PMS 女性的比例不同。

此外,关于 PMS 和激素的关系我们倾向于认为 PMS 女性比健康女性对激素的波动更为敏感。例如, Schmedt (1993)研究了促性腺激素释放激素激动剂类似物亮丙脯氨酸或安慰剂对 20 例 PMS 女性的卵巢抑制作用,其中 10 名 PMS 女性在服用亮丙脯氨酸使症状得到改善的期间给予雌二醇和孕酮激素,另外 10 名则只使用了亮丙脯氨酸,另外有 15 名健康女性也进行类似的分组,结果显示,与基线值和安慰剂组相比,10 例只服用亮丙脯氨酸的 PMS 女性服用后症状明显减轻,而另外 10 例服用亮丙脯氨酸加雌二醇或黄体酮的 PMS 女性服用后症状明显复发,但 15 例健康女性服用相同的治疗方案后,或 5 例 PMS 女性在继续服用亮丙脯氨酸期间服用安慰剂激素后,情绪无变化。也就是说,对于 PMS 女性来说,症状的出现是其对正常激素变化的异常反应。这也是有的女性会患 PMS,而有的女性则不会患 PMS 的原因,而这一点也正是本研究的主要问题,即从奖赏进程的角度探讨 PMS 的发病原因是什么。

综上,根据专家的建议,我们把激素与 PMS 的关系在讨论中进一步加强。

Dreher, J.-C., Schmidt, P. J., Kohn, P., Furman, D., Rubinow, D., & Berman, K. F. (2007). Menstrual cycle phase modulates reward-related neural function in women. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(7), 2465-2470.

Ossewaarde, L., Van Wingen, G. A., Kooijman, S. C., Bäckström, T., Fernández, G., & Hermans, E. J. (2010). Changes in functioning of mesolimbic incentive processing circuits during the premenstrual phase. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 6(5), 612-620.

Schmedt, P. (1993). Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome. *Obstetrical and Gynecological Survey*, 338(4), 209-216.

意见 3: 月经周期不仅对认知和情绪有显著的影响作用,对更底层的感觉运动门控过程,如惊反射的前脉冲抑制在月经周期中有显著的变化 (Neuroscience, 404, 396-406, 2019)。实际上,惊反射的前脉冲抑制以及惊反射本身是否在 PMS 病人中异常,也是一个值得讨论的问题,反映了多巴胺系统的活动异常,并与激素的活动有关。这样对 PMS 的机制有更基本的进一步的认识。这个方面也有一些前人的研究工作,建议在讨论中引用,包括最新的综述文章。

回应: 非常感谢专家宝贵的意见!我们已经将这一部分内容增加到讨论中。

意见 4: 作者没有对 premenstrual dysphoric disorder (PMDD)这个更加具体的疾病进行介绍和综述,应当补上。相对而言,premenstrual syndrome 的含义更加宽泛一些。

回应: 非常感谢专家的意见!我们已经将这一部分内容增加到讨论中。

意见 5: 在摘要中,当缩写第一次出现时,也需要给出全称或单词的全拼,如 premenstrual syndrome (PMS)。

回应: 非常感谢专家的意见!根据专家的建议,我们已经对此处进行修改。

.....

审稿人 2 意见:

该研究作者采用金钱奖惩加工任务对经前期综合症个体在奖赏和惩罚条件下的脑电活动进行考察, 结果发现此类个体群组在结果评价中奖赏正波与 θ 波段脑电活动均异于对照组。该研究研究思路清晰、方法比较得当, 然而还存在一些问题和不足。

意见 1: 该研究并未发现两组被试激素水平差异, 作者归结为跟压力有关, 本研究是否直接测量了压力相关指标? 既然没有发现激素波动, 是否能回答“激素的周期性变化与奖赏进程的关系”这一问题? 从时频分析结果来看, 奖赏和惩罚条件下的 θ 频段脑活动均与经前期综合症严重水平正相关, 是否说明该脑电活动并非奖赏特有? 既然输赢结果都存在该效应, 是否说明该效应是结果评价所共有的, 并非只是奖赏加工进程失调?

回应: 非常感谢专家的问题! 首先, 非常抱歉, 鉴于条件有限, 本研究并未对压力相关指标进行直接测量。讨论部分将其与压力联系起来, 只是结合以往研究对本研究得到的结果进行更深层次的挖掘和解释。关于这处的不妥我们已在相应的讨论部分和最后的展望两处进行补充。

其次, 本研究未发现两组被试激素水平的差异(组间差异), 但是发现了阶段差异(见表 3 结果), 尤其是孕酮水平在经前期显著高于经后期, 因此我们认为本研究可以回答“激素的周期性变化与奖赏进程的关系”这一问题。

最后, 方差分析结果显示只有经前期奖赏条件下存在组别差异, PMS 女性失调的点在于在经前期面对奖赏反馈时发生, 因此反映的是奖赏进程的差异。此外, 我们重新检查数据, 发现对于 PMS 来说, 其 PMS 严重程度的得分并不符合正态分布: 偏度值 1.08(标准误 0.48), $Z\text{-score}=2.26>1.96$, 所以不符合正态分布。所以在时域和时频分析中得到的相关关系并不能成立, 在新的修改稿中, 我们对此部分进行删除。我们进而也对情绪平衡性得分进行了正态分布检验, 结果显示, 偏度值 0.64(标准误 0.48), $Z\text{-score}=1.3<1.96$; 峰度值 1.67(标准误 0.94), $Z\text{-score}=1.78<1.96$, 故而与其相关的部分依然可以成立, 予以保留。

我们为第一版稿件中的错误表示歉意!

意见 2: 文中 ERP 和时频分析的基线选取分别为, $-1000\sim 0\text{ ms}$ 和 $-800\sim -200\text{ms}$, 为何不保持一致? 另外, 基线选取 -1000 以及 -800ms , 是否受到选项阶段的按键及撤反应、以及对

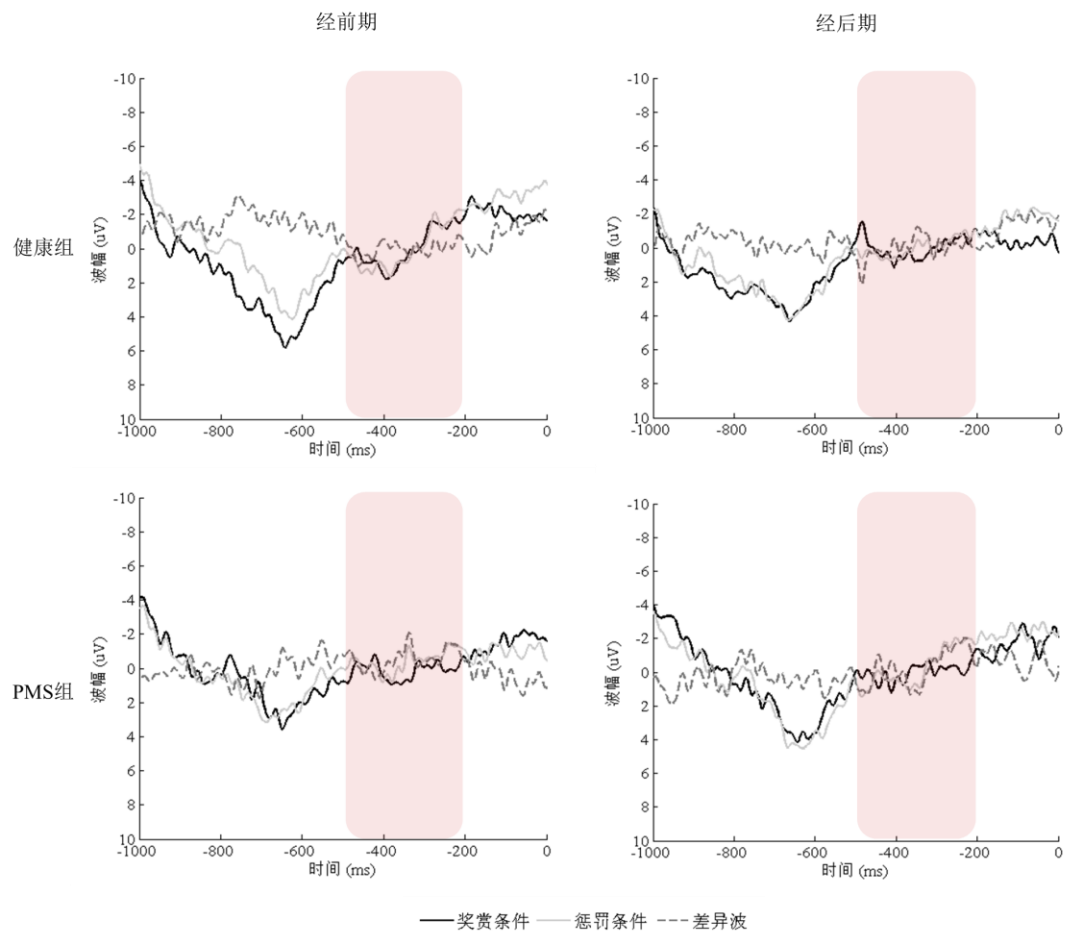
回应: 非常感谢专家宝贵的意见! 根据专家的意见, 我们重新对数据进行处理, 最后决定时域和频域均采用 $-500\text{ms}\sim -200\text{ms}$ 做基线校正, 原因如下:

首先, Cohen (2014)认为一般用于时频分析的基线, 不建议短于 300ms , 且为了保证基线既不受边缘效应的影响, 也不受窗函数泄漏的问题, 应该既不靠近试次边缘, 也不靠近刺激本身, 参考一些 M/EEG 的研究后选取 $-500\text{ms}\sim -200\text{ms}$ 的时间窗作为基线(如 Cona et al., 2019)。

其次, 一些研究者采用本研究所采用的范式做时域分析(如 Bress et al., 2013; Bress, et al., 2012), 选取了 $-200\text{ms}\sim 0\text{ms}$ 的基线, 但是又有研究表明在反馈出现前 200ms 会出现一个刺激前负波, Brunia 和 Damen (1988)最早利用时间估计任务对期待性注意和运动准备进行了分离, 结果显示在被试按键反应之后出现了一个明显的负波, 并且波幅随着反馈刺激的临近而逐渐增加, 在反馈刺激出现之前的 200 ms 内达到最大, 故将其命名为刺激前负波 (Stimulus-Preceding Negativity, SPN)。虽然本研究采用了不同的范式, 但是当采用长基线做检验时发现了 PMS 组和健康组在 θ 频段的差异, 而 θ 频段与预期有关, 因此可能在 $-200\text{ms}\sim 0\text{ms}$ 之间也会有较大的与预期有关的成分出现, 故而时域分析没有选择 $-200\sim 0\text{ms}$ 作为基线。

第三, 我们将反馈出现前 1000ms 的图进行绘制, 见附图 1, 结果显示 $-500\text{ms}\sim -200\text{ms}$

两组两个阶段的反应都较为平稳(虽然目前具体原因尚不能确定), 且与 0 接近, 因此最终时域分析也采用了和时频分析相同的窗口作为基线。



附图 1 PMS 组和健康组在经前期和经后期反馈出现前的波形图(未进行校正)

根据专家的建议, 我们在方法部分将基线选取的原因进行简单介绍, 并对后续结果全部进行重新分析。

Bress, J. N., Dan, F., Kotov, R., Klein, D. N., & Hajcak, G. (2013). Blunted neural response to rewards prospectively predicts depression in adolescent girls. *Psychophysiology*, 50(1), 74-81.

Bress, J. N., Smith, E., Foti, D., Klein, D. N., & Hajcak, G. (2012). Neural response to reward and depressive symptoms in late childhood to early adolescence. *Biological Psychology*, 89(1), 156-162.

Brunia, C. H. M., & Damen, E. J. P. (1988). Distribution of slow brain potentials related to motor preparation and stimulus anticipation in a time estimation task. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 69(3), 234-243.

Cohen, M. X. (2014). *Analyzing neural time series data: Theory and practice*. MIT press.

Cona, G., Chiossi, F., Di Tomasso, S., Pellegrino, G., Piccione, F., Bisiacchi, P., & Arcara, G. (2020). Theta and alpha oscillations as signatures of internal and external attention to delayed intentions: A magnetoencephalography (MEG) study. *NeuroImage*, 205, 116295.

意见 3: 该研究中发现相关系数不显著, 并不代表不存在相关关系, 请作者增加贝叶斯推论

依据或者修改相关结论。

回应：非常感谢专家的意见！根据专家的建议，我们已经对结果和讨论部分的相关描述进行修改。

意见 4：研究摘要中应简单描述研究背景，并指出 PMS 的全称。

回应：非常感谢专家的意见！根据专家的建议，我们已经对此处进行修改和补充。

意见 5：“主观问卷和激素水平结果”部分统计结果建议整合到表 3 中，更为清楚。

回应：非常感谢专家的意见！根据专家的建议，我们已将其进行补充。

意见 6：最后，题目中“时频分析”可去掉。

回应：非常感谢专家的意见！根据专家的建议，我们已经对题目进行修改。

第二轮

主编终审意见：

本文基本达到发表水准，但是有些细节需要进一步修改，例如：

意见 1：摘要里提到了差异波，请指出是哪两个波差异波。

回应：非常感谢专家的意见！我们已经对此进行修改。

意见 2：引言第一段中提到“Direkvand-Moghadam, Sayehmiri, Delpisheh, and Sattar (2014)的元分析”，应该为“Direkvand-Moghadam, Sayehmiri, Delpisheh 和 Sattar (2014)的元分析”。

回应：非常感谢专家的意见！我们已经对此进行修改。

意见 3：引言中提到“在育龄女性中，PMS 的发病率平均为 47.8%，中国的发病率为 21%，且有逐年增长的趋势。”，第一个发病率数据是哪个国家的？

回应：非常感谢专家的问题，第一个发病率数据为 17 个元分析的结果，基本可以代表各个国家的平均发病率，在新的修改稿中，我们已经对此进行修改。

意见 4：实验材料贝克抑郁量表中提到“采用 Beck (1967)编制的，张雨新，王燕和钱铭怡 (1990)修订的(Beck Depression Inventory, BDI)对参与者的抑郁情绪进行评估。”，应改为“采用 Beck (1967)编制的，张雨新，王燕和钱铭怡 (1990)修订的贝克抑郁量表(Beck Depression Inventory, BDI)对参与者的抑郁情绪进行评估。” 贝克焦虑量表同理。

回应：非常感谢专家的意见！我们已经对此进行修改。

意见 5：实验材料对量表的描述中，“ \leq ”、“ \geq ”、“小于”、“大于”都出现了。符号文字请统一用一种。

回应：非常感谢专家的意见！我们已经对此进行修改。

意见 6：奖赏实验范式中提到“被试被要求对相邻的两扇门进行猜测”，请说清楚实验要求，被试需要猜什么呢？

回应：非常感谢专家的意见！我们已经对此进行修改。

意见 7: ERP 结果中的“进一步的简单简单效应显示”，应改正。

回应: 非常感谢专家的意见！经过确认，由于检出显著的为三阶交互作用，所以要进行简单简单效应分析，不是笔误。