

修改说明

稿号: psysci21-348

文题: 恐惧反转学习研究回顾与展望

首先, 非常感谢《心理科学》编辑部给予我们此次修改该文章的机会, 此外, 也十分感谢三位审稿专家花费他们宝贵的时间为我们提出的修改意见, 这对于我们完善该文章的内容和结构都极有帮助, 针对每条意见, 我们逐一在原文中进行了修改, 并作了详细的修改说明。

修改说明中的斜体字体为引用的修改稿中的内容, 加粗字体为修改内容所处的具体位置。

审稿人 (1)

该文章综述了恐惧反转学习的概念及相关研究, 对恐惧学习相关的脑神经基础也进行了介绍, 并简要介绍未来可能的研究方向。论文选题有一定的新意, 该领域研究的开展对于情绪障碍患者矫正有一定的意义。然而在写作上还存在较多问题, 具体如下:

1. 摘要中, 写到“它的神经机制主要包括腹内侧前额皮质、背侧前部扣带回、眶额皮质以及杏仁核”, 作者可能对机制一词理解的不够深入, 脑区怎么就成为机制了呢? 相关功能脑区?

修改说明: 感谢审稿人的宝贵意见。我们对机制一词的理解确实不够深入。因此我们查阅相关资料确定神经机制的定义, 主要有:

维基百科对神经机制的解释翻译为: 神经机制是神经科学中用来表示中枢神经系统(即大脑和脊髓)中作为特定行为、认知过程或心理状态基础的部分的术语。神经是一个与“神经或神经系统”相关的形容词, 而机制是一个“潜在的物质或层次”。(对应网址链接: [Neural_substrate_-_Wikipedia_\(jinzhaowiki\).wiki](http://Neural_substrate_-_Wikipedia_(jinzhaowiki).wiki)) 此解释参考下面两篇文献:

*"Neural substrates". Medical Dictionary. Farlex. Retrieved 27 January 2019. **neural substrates** functional units of the central nervous system, often composed of a series of structural units which may be widely separated anatomically but which interact to support or drive complex nervous system functions, such as hunger and sleepiness. They are the counterparts of simple centers, e.g. the respiratory center, which control simple physiological mechanisms."*

"Koffler S, Morgan J, Baron IS, Greiffenstein MF, eds. (2013). *Neuropsychology: Science and Practice, I*. Oxford University Press. p. 150. *ISBN 9780199794317*. Retrieved 27 January 2019. Further, clear definition

of how language and its underlying neural substrates are affected as we become older will assist clinicians and others in communicating clearly with older persons.”

因此，我们对神经机制的理解可以总结为：神经机制就是揭示某一认知或是心理现象背后所存在的神经机理问题，如涉及脑区之间的相互作用，脑区在某一认知或是心理现象发挥的作用。因此，我们加入了对相关神经回路的探讨，并做出了恐惧反转神经机制示意图。此外，在完善文章内容过程中，我们还加入了恐惧消退神经机制的内容，通过对比新旧恐惧调节手段在原理以及神经机制方面的差异，更有助于加深对恐惧反转的理解。我们将摘要表述上存在的问题进行了修改，详见第 1 页，2~7 行。主要修改内容如下：

“摘要 恐惧反转学习(fear reversal learning)指在安全和威胁刺激之间发生反转后，个体灵活地调整自身的恐惧反应，是一种适应性的恐惧调节手段。本文以条件性恐惧学习和反转学习为切入点，突出恐惧反转的特点；并从恐惧调节的角度厘清其与恐惧消退的关系，探讨两者神经机制的差异；继而揭示恐惧反转对焦虑障碍临床治疗方面的启示。未来研究可进行脑区发育、衰老与恐惧反转的发展性探索，扩展恐惧反转学习的神经回路以及尝试使用外源性激素干预恐惧反转学习，以期增进对恐惧反转神经机制的了解。”

2. 前言第二段“灵活地将恐惧反应从一种刺激（如安全）转向另一种刺激（如威胁）的能力，这一能力就是恐惧反转(Schiller & Delgado, 2010)”，表达的不准确，不通顺。

修改说明：感谢审稿人的指正。

我们将此句话进行了修改，详见第 2 页，40~42 行。修改内容如下：

“如果一个曾经具有威胁性的刺激变得安全，或者一个曾经安全的刺激变得具有威胁性，恐惧反应该如何变化？这种由刺激与结果联结的转变引起的恐惧反应的变化即为恐惧反转(Schiller & Delgado, 2010)。”

3. 主要部分神经机制，与摘要类似，并非揭示机理的机制。而是相关脑功能活动。

修改说明：感谢审稿人的宝贵意见。

我们最初对“恐惧反转学习的神经机制”的探讨的确只涉及相关脑功能活动，我们在深入了解机制一词后，加入了恐惧反转神经回路的探讨。此外，在完善文章内容过程中，我们还加入了恐惧消退的神经机制的内容，通过对比新旧恐惧调节手段在原理以及神经机制方面的差异，更有助于加深对恐惧反转的理解。我们还做出了两者的神经回路示意图进行对比。详见第 5-10 页，131~241 行。其中，神经回路的添加内容如下：

“3.2.5 两者神经回路的差异

恐惧消退涉及的功能脑区之间相互作用，共同调节消退效果。啮齿类动物的研究发现，PL 和 IL 可以通过影响杏仁核来调节恐惧的表达与消退(Milad & Quirk, 2012; Vertes, 2004)，它们在恐惧消退期间与杏仁核实现双向的连接，继而调节恐惧反应。鉴于啮齿类动物 IL、PL 和人类 vmPFC、dACC 之间的同源性，可以预测这些脑区的跨物种的神经回路连通性(Milad & Quirk, 2012)。Milad 等(2007b)的功能连通性分析显示，vmPFC 与消退回忆时海马激活显著正相关。并且，在人类的消退研究中发现，海马和杏仁核的参与与啮齿类动物类似，杏仁核和海马体之间的双向连通对于建立消退期间的上下文表征非常重要(Maren & Holmes, 2016)。

而恐惧反转的功能脑区之间有着不同于恐惧消退的连接作用。在非人类灵长类动物的大脑中，杏仁核和 OFC 之间存在强烈的双向连接(Barbas, 2000)。它们之间的相互联系对习得和反转学习反应至关重要(Baxter et al., 2000; Schoenbaum et al., 2000)。在一项嗅觉辨别任务中，最初学习的相关反应首先在杏仁核中观察到，然后才在 OFC 中有所发现；但是，在反转学习过程中，OFC 的相关神经活动增加，VA 和 DA 则没有(Schoenbaum et al., 2000)。而 MA 和 OFC 反应模式的相似性可能来自于这些结构之间的相互调节作用(Morris & Dolan, 2004)。总之，OFC 与 MA 在整个反转学习中激活显著，表现为能够根据变化的外部刺激灵活地调整激活的程度；VA 与 DA 则表现为持续地对之前的刺激做出反应，即对最初的威胁刺激持续敏感。需要注意的是，目前的恐惧反转研究还没有探究 vmPFC、dACC 与 OFC 和杏仁核之间的连接作用。

为能够直观形象地理解恐惧消退和恐惧反转与各功能脑区之间的关系，本文提出了它们的神经机制对比图（见图1）。总的来说，vmPFC、dACC、杏仁核和海马在恐惧消退中发挥关键作用，它们之间彼此影响，共同调节消退效果；而 vmPFC、dACC、OFC 以及杏仁核可以作为恐惧反转的相关功能脑区，其中，vmPFC 对安全刺激敏感，dACC 对威胁刺激敏感，OFC 与杏仁核在恐惧反转过程中有着不同程度的激活，这可能与它们之间的相互调节作用有关。”

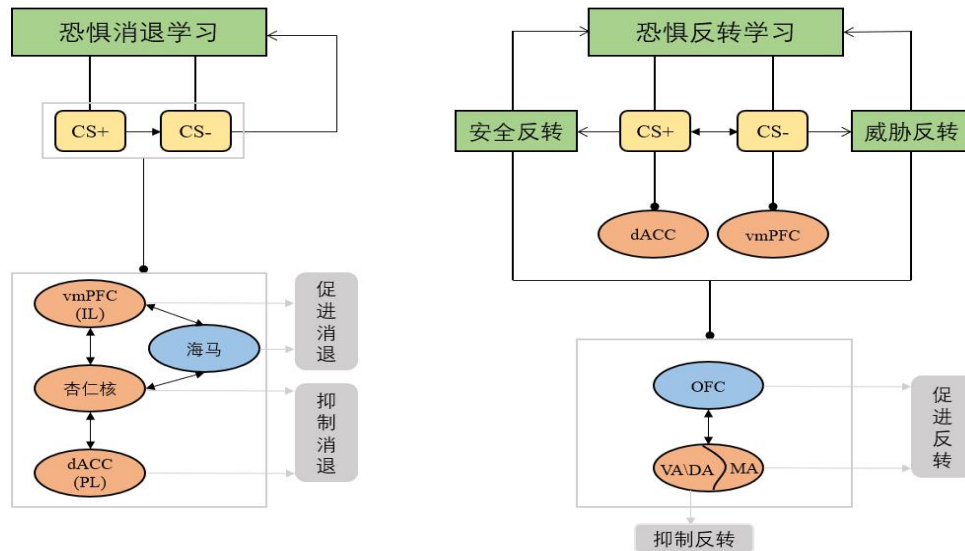


图1 恐惧反转与恐惧消退神经机制的对比

注：绿色表示概念；黄色表示刺激类型；橙色与蓝色表示激活的功能脑区，其中，橙色表示重叠的脑区，蓝色表示不同的脑区；灰色表示作用效果；箭头标明作用方向。缩写：CS+=威胁刺激；CS-=安全刺激；vmPFC=腹内侧前额叶皮层；IL=下边缘皮层；dACC=背侧前部扣带回；PL=前边缘皮层；OFC=眶额皮层；VA=腹侧杏仁核；DA=背侧杏仁核；MA=内侧杏仁核

补充文献有：

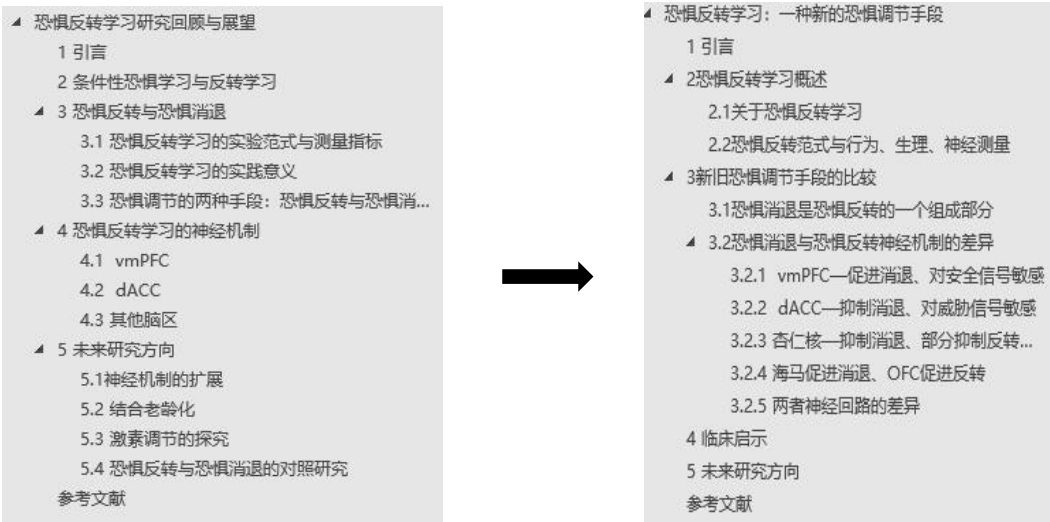
- Milad, M. R., & Quirk, G. J. (2012). Fear extinction as a model for translational neuroscience: Ten years of progress. *Annual Review of Psychology*, 63, 129–151. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.121208.131631>
- Vertes, R. P. (2004). Differential projections of the infralimbic and prelimbic cortex in the rat. *Synapse (New York, N.Y.)*, 51(1), 32–58. <https://doi.org/10.1002/syn.10279>
- Milad, M. R., Wright, C. I., Orr, S. P., Pitman, R. K., Quirk, G. J., & Rauch, S. L. (2007b). Recall of fear extinction in humans activates the ventromedial prefrontal cortex and hippocampus in concert. *Biological Psychiatry*, 62(5), 446–454. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.10.011>
- Maren, S., & Holmes, A. (2016). Stress and Fear Extinction. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 41(1), 58–79. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.180>
- Barbas, H. (2000). Connections underlying the synthesis of cognition, memory, and emotion in primate prefrontal cortices. *Brain Research Bulletin*, 52(5), 319–330. [https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(99\)00245-2](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(99)00245-2)
- Baxter, M. G., Parker, A., Lindner, C. C., Izquierdo, A. D., & Murray, E. A. (2000). Control of response selection by reinforcer value requires interaction of amygdala and orbital prefrontal cortex. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 20(11), 4311–4319.
- Schoenbaum, G., Chiba, A. A., & Gallagher, M. (2000). Changes in functional connectivity in orbitofrontal cortex and basolateral amygdala during learning and reversal training. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 20(13), 5179–5189.

4. 文章的题目过于泛泛，全文读完后也是这样的感觉，作者没有提炼出自己核心的观点。文献综述还是应有自己的观点，并围绕某个观点组织文献，而不是简单的文献介绍。

修改说明：感谢审稿人富有建设性的意见。

文章题目：“恐惧反转学习研究回顾与展望”确实过于泛泛，没有突出重点。在对文章的逻辑重新进行把握以后，我们认为本文的核心观点是“梳理恐惧反转学习对恐惧的调节作用及其背后的神经机制”。因此本文介绍内容：首先，回顾恐惧反转学习的理论基础—条件性恐惧学习和反转学习，进而引出对恐惧反转学习的介绍；其次，从恐惧调节的角度厘清恐惧反转与恐惧消退之间的关系，并阐述它们神经机制的差异；再次，强调恐惧反转在焦虑障碍临床治疗中的重要意义；最后，基于现有研究的不足，对恐惧反转学习未来的研究方向进行展望。我们修改本文题目为：“恐惧反转学习：一种新的恐惧调节手段”。详见第 1 页，1 行。

我们重新整理了文章各级题目框架，修改后的文章各级题目框架如图（b）



具体修改如下：

a.在文章的“1 引言”第三段，原文只是对文章各部分内容进行简单罗列，没有承接上文，没有提出自己的核心观点，因此，我们在本段内容之前添加总结性语句。详见第 2 页，46~48 行，添加内容如下：

“多项研究证实恐惧反转学习在恐惧调节中发挥了关键作用(Apergis-Schoute et al., 2017; Savage et al., 2020a, 2020b; Schiller et al., 2008)。为梳理恐惧反转学习对恐惧的调节作用及其背后的神经机制，本文将从以下几个方面对其研究现状进行总结与展望： ”

b.在修改后的框架“3 新旧恐惧调节手段的比较”的部分，原文只是简单介绍了两者原理之间的相同点与不同点，我们在此部分的最后加上自己的观点，既总结了二者的关系，也引出了下一部分对两者神经机制的深入对比，继而加深对恐惧反转的理解。使文章更有逻辑与深度。详见第 5 页，128~130 行：

“总的来说，在调节恐惧的原理上，恐惧消退是恐惧反转的一个组成部分，恐惧反转涉及更复杂的过程，它比恐惧消退更加灵活。那么，两者作用效果的差异是否由于神经机制的不同而产生？这一问题值得进一步探究。”

各脑区部分加入恐惧消退内容详见第 5-10 页，131~241 行，各部分添加与修改如下：

“3.2 新旧恐惧调节手段的比较

恐惧反转与恐惧消退神经机制的对比有助于理解两种恐惧调节手段在神经学上发挥的差别作用，也更有益于加深对恐惧反转学习特异性的理解。两者的功能脑区存在一定的重叠，如在消退与反转任务中都激活 vmPFC、dACC、杏仁核。此外，海马体在恐惧消退中十分关键；而眶额皮质（Orbitofrontal Cortex,OFC）在恐惧反转中激活显著。这些功能脑区组成的神经回路在恐惧消退与恐惧反转中发挥着不同的作用。

…… vmPFC 在恐惧消退中表现为对恐惧反应的抑制作用。Morgan 等(1993)发现，下边缘皮层（IL，与人类 vmPFC 同源）受损的大鼠在消退进程中表现异常，不能正常消退恐惧反应。Quirk 等(2000)进一步证明，受损的 IL 对消退学习后的消退效果的保持产生了影响。换言之，IL 受损的大鼠对 CS+ 的恐惧记忆更持久，导致更缓慢的恐惧消退。人类的相关研究也得到相似的结果，即 vmPFC 的激活越强，在消退回忆时抑制条件性恐惧反应的能力就越强，消退效果就更好(Gonzalez & Fanselow, 2020; Milad et al., 2007b; Milad & Quirk, 2012)。……

dACC 在恐惧消退中主要负责识别习得性恐惧刺激。Milad 等(2008)等使用为期两天的恐惧习得和消退范式来考察患有创伤后应激障碍（Post Traumatic Stress Disorder, PTSD）患者的消退能力。结果发现在第二天的消退回忆任务中，相对于健康组，PTSD 组表现出相对较大的 dACC 激活，这意味着 PTSD 组反应超常，恐惧记忆更持久。而在高度特质焦虑的研究中发现，条件性恐惧反应消退的缺陷与 dACC 的激活有关(Sehlmeyer et al., 2011)。Milad 和 Quirk(2012)综述前人的研究总结出，啮齿动物前边缘皮层（PL，与人类 dACC 同源）和人类 dACC 的激活能够增加恐惧的表达并对恐惧消退起到抑制作用。……

杏仁核通常被认为是调节恐惧学习和恐惧表达的中枢(Hermans et al., 2017; LeDoux, 2014)，它在恐惧消退中作用显著。对健康人类的几项研究发现，随着 CS 在消退学习的后

期逐渐停止预测 US 的出现,杏仁核的激活便开始减少(Gottfried & Dolan, 2004; Milad et al., 2007b; Phelps et al., 2004)。Phelps 等(2004)还发现,在不同时间进行消退,杏仁核反应上存在差异。表现为习得后即刻消退时,相对于 CS+,杏仁核在 CS-上激活更大;而在间隔一段时间的延迟消退时,杏仁核对两种刺激的反应差别不大,激活才开始减少。原因可能在于在即时消退时,杏仁核反应的反转与对 CS+ 削弱的恐惧反应有关,表明杏仁核正在积极预测 CS+ 与 CS- 的恐惧性质。……

与上述重叠的脑区不同,海马与 OFC 分别作为恐惧消退与恐惧反转的独特功能脑区,对消退与反转效果分别产生影响。

有许多证据表明,海马体在恐惧习得和恐惧消退期间至关重要(Fanselow, 2000; Maren et al., 2013; Rudy et al., 2004)。上下文表征是指习得与消退时设定的背景信息,如习得(CS-US 配对)在一个背景中进行;消退(CS-单独呈现)则在不同的情境下出现(Bouton, 2004)。破坏海马功能会损害这种上下文表征的形成,进而影响恐惧消退记忆的形成。Knapska 和 Maren(2009)发现,在消退背景下,不再与 US 匹配的 CS+ 会增加背侧海马体(DH)和腹侧海马体(VH)的活动。Sierra-Mercado 等(2011)得到类似的结果,即消退期间 DH 与 VH 的损伤会损害消退记忆的检索,从而损害消退效果。……”

补充文献有:

- Morgan, M. A., Romanski, L. M., & LeDoux, J. E. (1993). Extinction of emotional learning: Contribution of medial prefrontal cortex. *Neuroscience Letters*, 163(1), 109–113. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(93\)90241-c](https://doi.org/10.1016/0304-3940(93)90241-c)
- Quirk, G. J., Russo, G. K., Barron, J. L., & Lebron, K. (2000). The role of ventromedial prefrontal cortex in the recovery of extinguished fear. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 20(16), 6225–6231.
- Gonzalez, S. T., & Fanselow, M. S. (2020). The role of the ventromedial prefrontal cortex and context in regulating fear learning and extinction. *Psychology & Neuroscience*, 13(3), 459–472. <https://doi.org/10.1037/pne0000207>
- Sehlmeyer, C., Dannlowski, U., Schöning, S., Kugel, H., Pyka, M., Pfleiderer, B., Zwieterlood, P., Schiffbauer, H., Heindel, W., Arolt, V., & Konrad, C. (2011). Neural correlates of trait anxiety in fear extinction. *Psychological Medicine*, 41(4), 789–798. <https://doi.org/10.1017/S0033291710001248>
- Milad, M. R., Orr, S. P., Lasko, N. B., Chang, Y., Rauch, S. L., & Pitman, R. K. (2008). Presence and acquired origin of reduced recall for fear extinction in PTSD: Results of a twin study. *Journal of Psychiatric Research*, 42(7), 515–520. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.01.017>
- Milad, M. R., & Quirk, G. J. (2012). Fear extinction as a model for translational neuroscience: Ten years of progress. *Annual Review of Psychology*, 63, 129–151. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.121208.131631>
- Hermans, E. J., Kanen, J. W., Tambini, A., Fernández, G., Davachi, L., & Phelps, E. A. (2017). Persistence of Amygdala-Hippocampal Connectivity and Multi-Voxel Correlation Structures During Awake Rest After Fear Learning Predicts Long-Term Expression of Fear. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 27(5), 3028–3041. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw145>
- LeDoux, J. E. (2014). Coming to terms with fear. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(8), 2871–2878. <https://doi.org/10.1073/pnas.1400335111>

- Gottfried, J. A., & Dolan, R. J. (2004). Human orbitofrontal cortex mediates extinction learning while accessing conditioned representations of value. *Nature Neuroscience*, 7(10), 1144–1152. <https://doi.org/10.1038/nn1314>
- Phelps, E. A., Delgado, M. R., Nearing, K. I., & LeDoux, J. E. (2004). Extinction learning in humans: Role of the amygdala and vmPFC. *Neuron*, 43(6), 897–905. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.08.042>
- Fanselow, M. S. (2000). Contextual fear, gestalt memories, and the hippocampus. *Behavioural Brain Research*, 110(1–2), 73–81. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(99\)00186-2](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(99)00186-2)
- Maren, S., Phan, K. L., & Liberzon, I. (2013). The contextual brain: Implications for fear conditioning, extinction and psychopathology. *Nature Reviews. Neuroscience*, 14(6), 417–428. <https://doi.org/10.1038/nrn3492>
- Bouton, M. E. (2004). Context and behavioral processes in extinction. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 11(5), 485–494. <https://doi.org/10.1101/lm.78804>
- Knapaska, E., & Maren, S. (2009). Reciprocal patterns of c-Fos expression in the medial prefrontal cortex and amygdala after extinction and renewal of conditioned fear. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 16(8), 486–493. <https://doi.org/10.1101/lm.1463909>

神经回路部分的添加与修改见上一问题的回答部分。

c.在“4 临床启示”的部分，原文只是简单罗列了焦虑症相关精神障碍患者的恐惧反转表现，缺乏依据以及深度。所以我们进行了修改，详见第 10-11 页，252~263 行。修改内容如下：

“上述精神障碍患者的异常表现，可能存在以下四点原因：第一，与正常人相比，精神障碍患者大多在认知灵活性上存在缺陷，表现出对新环境的适应不良。如 OCD 患者无法适应多变的环境，具有重复之前行为的冲动(Gruner & Pittenger, 2017)，ASD 患者则普遍会坚持相同、刻板的行为(Volkmar et al., 2004)，他们的恐惧反转能力可能因此受到损害；第二，精神障碍患者对威胁的情绪反应似乎会变得根深蒂固，他们通常会将这种情绪反应泛化到一些安全的刺激上(Jovanovic et al., 2012; Lissek et al., 2014)。这不利于安全信号的识别与评估，可能导致不同的反转水平；第三，不同的精神障碍可能会伴随着不同的脑区功能连接异常。这些异常连接可能与恐惧反转神经回路有重叠部分，进而对反转能力产生影响；第四，有研究表明，使用特定于某类精神障碍的刺激可能会导致更大的威胁反应(Lonsdorf et al., 2017)，如将 SAD 群体看到的中性刺激（黄蓝图形）换成社会性的面孔刺激，他们或许会有不同的恐惧反转表现。这些问题的思考对相关精神障碍的临床治疗或许存在一定的启示。”

补充文献有：

- Gruner, P., & Pittenger, C. (2017). Cognitive inflexibility in Obsessive-Compulsive Disorder. *Neuroscience*, 345, 243–255. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.07.030>
- Volkmar, F. R., Lord, C., Bailey, A., Schultz, R. T., & Klin, A. (2004). Autism and pervasive developmental disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. <https://doi.org/10.1046/j.0021-9630.2003.00317.x>
- Jovanovic, T., Kazama, A., Bachevalier, J., & Davis, M. (2012). Impaired safety signal learning may be a biomarker of PTSD. *Neuropharmacology*, 62(2), 695–704. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.02.023>
- Lissek, S., Bradford, D. E., Alvarez, R. P., Burton, P., Espensen-Sturges, T., Reynolds, R. C., & Grillon, C. (2014). Neural substrates of

classically conditioned fear-generalization in humans: A parametric fMRI study. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 9(8), 1134–1142. <https://doi.org/10.1093/scan/nst096>

Lonsdorf, T. B., Menz, M. M., Andreatta, M., Fullana, M. A., Golkar, A., Haaker, J., Heitland, I., Hermann, A., Kuhn, M., Kruse, O., Meir Drexler, S., Meulders, A., Nees, F., Pittig, A., Richter, J., Römer, S., Shibani, Y., Schmitz, A., Straube, B., ... Merz, C. J. (2017). Don't fear "fear conditioning": Methodological considerations for the design and analysis of studies on human fear acquisition, extinction, and return of fear. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 77, 247–285. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.02.026>

5. 未来研究方向最好凝练成科学问题，目前论文在这方面还不够。

修改说明：感谢审稿人的指正。我们原文中关于未来研究方向的描述确实过于笼统，没有凝练成科学问题，所以我们做了部分修改，如提出：可进行脑区发育、衰老与恐惧反转的发展性探索，扩展恐惧反转学习的神经回路以及尝试使用外源性激素干预恐惧反转学习等方面进行探究。我们删除原文未来研究方向的四个小标题，把内容放在“5 未来研究方向”大标题下，在内容上也进行了凝练与润色。详见第 10-11 页，line 264~300。修改内容如下：

“本文介绍了恐惧反转学习的理论基础和实验范式，对比了其恐惧消退学习的相关神经机制，并探究了它在精神障碍治疗方面的临床启示。然而，恐惧反转学习作为新兴的研究方向，仍需要进一步思考和探讨。未来研究可以从以下几个方面展开：

首先，解决恐惧反转目前的研究存在被试群体年龄段覆盖面不够广、设计过于单一的问题。在被试群体上，恐惧反转现有研究选择的被试是健康或患病人群(Savage et al., 2020a, 2020b; South et al., 2012)，被试年龄在 10 至 40 岁之间。有研究指出，认知灵活性是认知能力的功能之一，随着年龄增长，老年人的认知灵活性一般会受到不同程度的损伤(李德明和陈天勇, 2006)。因此，研究老年人的恐惧反转表现或许有助于理解其认知机制的异常变化。并且，还可进行脑区发育、衰老与恐惧反转学习之间关系的发展性研究，探究不同年龄阶段的恐惧反转特点。此外，其他精神障碍（如创伤后应激障碍、恐惧症、广泛性焦虑症等）群体也应是未来研究的考虑对象。在实验设计上，现有研究仅包含一次反转(Apergis-Schoute et al., 2017; Schiller et al., 2008)。South 等(2012)发现健康被试在完成一次反转后，他们会对再次的反转产生期待。并且，考虑到现实环境的多变性，为保证研究的生态效度，未来可以探讨多次反转的研究价值。同时，恐惧反转与恐惧消退作为恐惧调节的手段(Morriss et al., 2019; Schiller & Delgado, 2010)，目前还没有比较二者调节效果差异的研究，未来可以用两种范式做对照，探究不同范式条件下被试最终习得的恐惧程度；恐惧反转之后还可以加入消退测试，反转之后的消退效果也值得探讨。

其次，丰富恐惧反转的神经回路。现有研究表明，vmPFC、dACC、OFC 和杏仁核是

恐惧反转学习的相关功能脑区，它们在恐惧反转任务中激活显著。但是现有恐惧反转研究并未考察它们的相互关系，未来研究可对此进行深入探索，进而扩展恐惧反转学习神经回路的内容。此外，或许也能将恐惧反转范式考虑为不同的上下文表征，即习得在一个情境中，反转在另外的新情境中。那么在恐惧消退中起关键作用的海马在恐惧反转中是否存在一定程度的激活呢？这也需要未来研究来证实。

最后，恐惧反转学习可能在外源性激素干预上存在重要的研究意义。许多激素在条件性恐惧学习、反转学习以及恐惧消退学习研究中发挥作用。……恐惧反转学习与它们存在许多共同激活的脑区，如vmPFC、dACC以及杏仁核等。这些激素可能通过影响某些脑区，进而改变个体的恐惧反转表现，这对相关精神障碍的治疗或许存在重要价值。

综上所述，未来研究首先应在研究设计上改进与创新，好的研究设计与更严谨的研究结果紧密相关；然后，在现有恐惧反转学习的神经机制的基础上探究是否还存在其他的相关脑区，并加入对功能脑区产生影响的激素调节的探讨。一系列的改进与探索最终也将增进对恐惧反转神经机制的了解。”

6. 文章中的图 1 也是莫名其妙，正文也未引用。也没有单独介绍。

修改说明：感谢审稿人的指正。

我们删除原文中的图 1，在对“3 新旧恐惧调节手段的比较”添加了“2.3.5 两者神经回路的差异”的部分内容后，我们做出了恐惧反转与恐惧消退神经机制对比示意图，对二者与各相关脑区的功能与联系进行了梳理。**详见第 9 页，line 231~241,修改内容如下：**

“为能够直观形象地理解恐惧消退和恐惧反转与各功能脑区之间的关系，本文提出了它们的神经机制对比图（见图 1）。总的来说，vmPFC、dACC、杏仁核和海马在恐惧消退中发挥关键作用，它们之间彼此影响，共同调节消退效果；而vmPFC、dACC、OFC以及杏仁核可以作为恐惧反转的相关功能脑区，其中，vmPFC对安全刺激敏感，dACC对威胁刺激敏感，OFC与杏仁核在恐惧反转过程中有着不同程度的激活，这可能与它们之间的相互调节作用有关。”

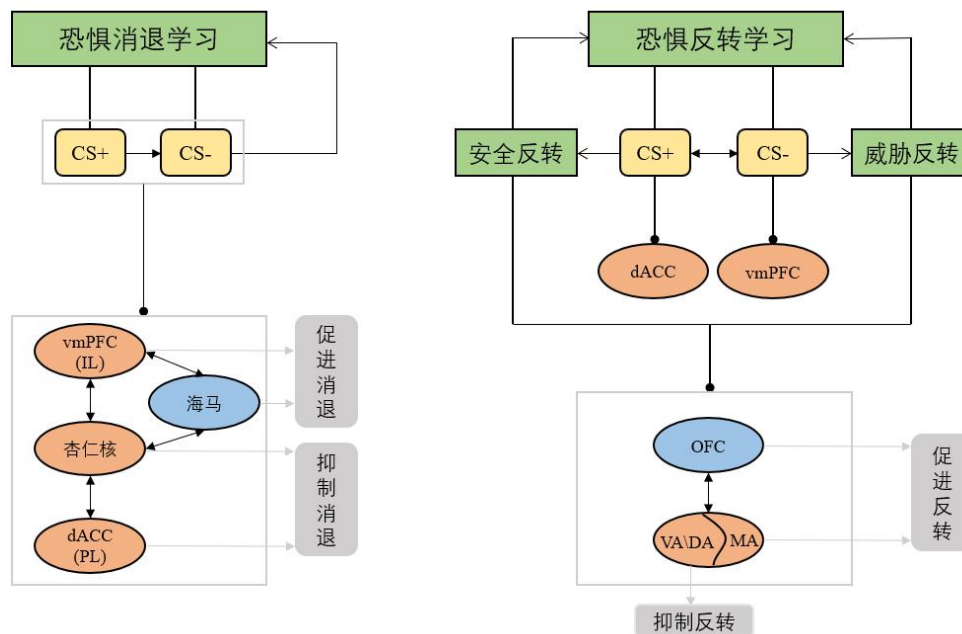


图1 恐惧反转与恐惧消退神经机制的对比

注：绿色表示概念；黄色表示刺激类型；橙色与蓝色表示激活的功能脑区，其中，橙色表示重叠的脑区，蓝色表示不同的脑区；灰色表示作用效果；箭头标明作用方向。缩写：CS+=威胁刺激；CS-=安全刺激；vmPFC=腹内侧前额叶皮层；IL=下边缘皮层；dACC=背侧前部扣带回；PL=前边缘皮层；OFC=眶额皮层；VA=腹侧杏仁核；DA=背侧杏仁核；MA=内侧杏仁核

7. 写作中，对参考文献的引用也有些不规范，需要按照 apa 格式进行了修改。

修改说明：感谢审稿人的指正。我们在反复查阅原文的参考文献的格式之后，确实发现一些细小的问题，在用 apa 第七版格式反复对照与修改后，详见第 3 页，line 63，line 68，

修改内容如下：

“(Costa, Tran, et al., 2015; ……)” 修改为 “(Costa et al., 2015b; ……)”。

最后，再次感谢审稿人深入而全面的建议和问题。本研究小组已通过多次讨论并尽最大努力完成了此次修改。但难免有些地方没有理解到位审稿人的意思，倘有纰漏之处还望审稿人不吝指教！

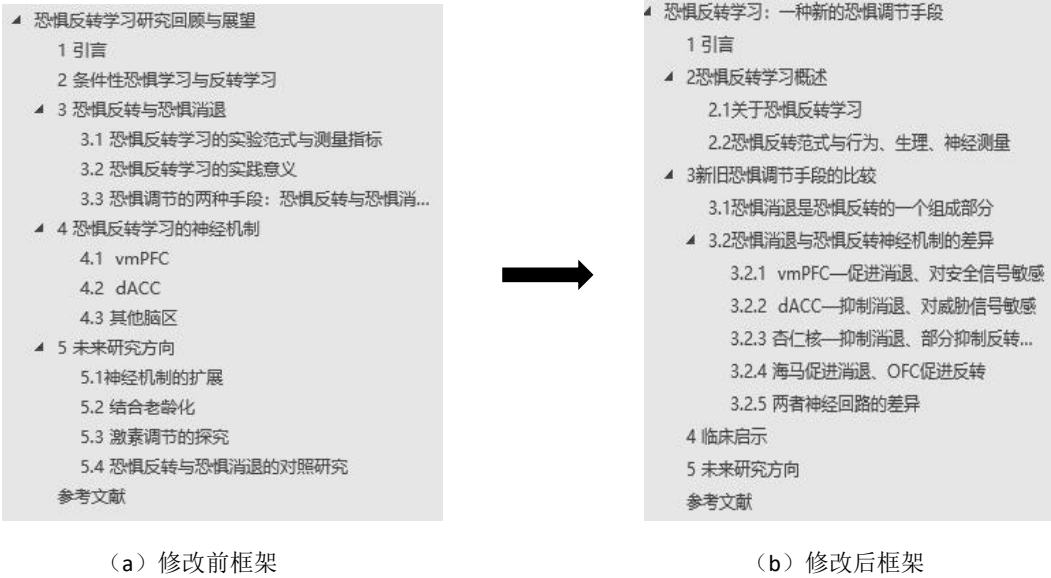
审稿人（2）

本文围绕“恐惧反转学习”进行综述，在对其理论基础、与恐惧消退的关系、神经生理机制进行介绍的基础上对恐惧反转学习的未来研究方向进行了展望。本文的主要问题在于：

1. 文章整体写作思路流于教科书写法，没有就核心问题展开集中述评，重点不够突出，逻辑不通顺。

修改说明：感谢审稿人的宝贵意见。我们已结合审稿意见，在对文章的逻辑重新进行把握以后，我们认为本文的核心观点是“梳理恐惧反转学习对恐惧的调节作用及其背后的神经机制”。因此本文介绍内容：首先，回顾恐惧反转学习的理论基础—条件性恐惧学习和反转学习，进而引出对恐惧反转学习的介绍；其次，从恐惧调节的角度厘清恐惧反转与恐惧消退之间的关系，并阐述它们神经机制的差异；再次，强调恐惧反转在焦虑障碍临床治疗中的重要意义；最后，基于现有研究的不足，对恐惧反转学习未来的研究方向进行展望。我们修改本文题目为：“恐惧反转学习：一种新的恐惧调节手段”。详见第 1 页，1 行。

我们重新整理了文章各级题目框架，修改后的文章各级题目框架如图（b）



具体修改如下：

a.在文章的“1 引言”第三段，原文只是对文章各部分内容进行简单罗列，没有承接上文，没有提出自己的核心观点，因此，我们在本段内容之前添加总结性语句。详见第 2 页，46~48 行，添加内容如下：

“多项研究证实恐惧反转学习在恐惧调节中发挥了关键作用(Apergis-Schoute et al., 2017;

Savage et al., 2020a, 2020b; Schiller et al., 2008)。为梳理恐惧反转学习对恐惧的调节作用及其背后的神经机制，本文将从以下几个方面对其研究现状进行总结与展望： ”

b.在修改后的框架“3 新旧恐惧调节手段的比较”的部分，原文只是简单介绍了两者原理之间的相同点与不同点，我们在此部分的最后加上自己的观点，既总结了二者的关系，也引出了下一部分对两者神经机制的深入对比，继而加深对恐惧反转的理解。使文章更有逻辑与深度。详见第 5 页，128~130 行：

“总的来说，在调节恐惧的原理上，恐惧消退是恐惧反转的一个组成部分，恐惧反转涉及更复杂的过程，它比恐惧消退更加灵活。那么，两者作用效果的差异是否由于神经机制的不同而产生？这一问题值得进一步探究。”

各脑区部分加入恐惧消退内容详见第 5-10 页，131~241 行，各部分添加与修改如下：

“3.2 新旧恐惧调节手段的比较

恐惧反转与恐惧消退神经机制的对比有助于理解两种恐惧调节手段在神经学上发挥的差别作用，也更有益于加深对恐惧反转学习特异性的理解。两者的功能脑区存在一定的重叠，如在消退与反转任务中都激活 vmPFC、dACC、杏仁核。此外，海马体在恐惧消退中十分关键；而眶额皮质（Orbitofrontal Cortex,OFC）在恐惧反转中激活显著。这些功能脑区组成的神经回路在恐惧消退与恐惧反转中发挥着不同的作用。

…… vmPFC 在恐惧消退中表现为对恐惧反应的抑制作用。Morgan 等(1993)发现，下边缘皮层（IL，与人类 vmPFC 同源）受损的大鼠在消退进程中表现异常，不能正常消退恐惧反应。Quirk 等(2000)进一步证明，受损的 IL 对消退学习后的消退效果的保持产生了影响。换言之，IL 受损的大鼠对 CS+ 的恐惧记忆更持久，导致更缓慢的恐惧消退。人类的相关研究也得到相似的结果，即 vmPFC 的激活越强，在消退回忆时抑制条件性恐惧反应的能力就越强，消退效果就更好(Gonzalez & Fanselow, 2020; Milad et al., 2007b; Milad & Quirk, 2012)。……

dACC 在恐惧消退中主要负责识别习得性恐惧刺激。Milad 等(2008)等使用为期两天的恐惧习得和消退范式来考察患有创伤后应激障碍（Post Traumatic Stress Disorder, PTSD）患者的消退能力。结果发现在第二天的消退回忆任务中，相对于健康组，PTSD 组表现出相对较大的 dACC 激活，这意味着 PTSD 组反应超常，恐惧记忆更持久。而在高度特质焦虑的研究中发现，条件性恐惧反应消退的缺陷与 dACC 的激活有关(Sehlmeyer et al., 2011)。Milad 和 Quirk(2012)综述前人的研究总结出，啮齿动物前边缘皮层（PL，与人类 dACC 同源）和人类 dACC 的激活能够增加恐惧的表达并对恐惧消退起到抑制作用。……

杏仁核通常被认为是调节恐惧学习和恐惧表达的中枢(Hermans et al., 2017; LeDoux, 2014), 它在恐惧消退中作用显著。对健康人类的几项研究发现, 随着 CS 在消退学习的后期逐渐停止预测 US 的出现, 杏仁核的激活便开始减少(Gottfried & Dolan, 2004; Milad et al., 2007b; Phelps et al., 2004)。Phelps 等(2004)还发现, 在不同时间进行消退, 杏仁核反应上存在差异。表现为习得后即刻消退时, 相对于 CS+, 杏仁核在 CS- 上激活更大; 而在间隔一段时间的延迟消退时, 杏仁核对两种刺激的反应差别不大, 激活才开始减少。原因可能在于在即时消退时, 杏仁核反应的反转与对 CS+ 削弱的恐惧反应有关, 表明杏仁核正在积极预测 CS+ 与 CS- 的恐惧性质。……

与上述重叠的脑区不同, 海马与 OFC 分别作为恐惧消退与恐惧反转的独特功能脑区, 对消退与反转效果分别产生影响。

有许多证据表明, 海马体在恐惧习得和恐惧消退期间至关重要(Fanselow, 2000; Maren et al., 2013; Rudy et al., 2004)。上下文表征是指习得与消退时设定的背景信息, 如习得 (CS-US 配对) 在一个背景中进行; 消退 (CS- 单独呈现) 则在不同的情境下出现(Bouton, 2004)。破坏海马功能会损害这种上下文表征的形成, 进而影响恐惧消退记忆的形成。Knapska 和 Maren(2009)发现, 在消退背景下, 不再与 US 匹配的 CS+ 会增加背侧海马体 (DH) 和腹侧海马体 (VH) 的活动。Sierra-Mercado 等(2011)得到类似的结果, 即消退期间 DH 与 VH 的损伤会损害消退记忆的检索, 从而损害消退效果。……”

3.2.5 两者神经回路的差异

恐惧消退涉及的功能脑区之间相互作用, 共同调节消退效果。在啮齿类动物的研究中发现, PL 和 IL 可以通过影响杏仁核来调节恐惧的表达与消退(Milad & Quirk, 2012; Vertes, 2004), 它们在恐惧消退期间与杏仁核实现双向的连接, 继而调节恐惧反应。鉴于啮齿类动物 IL、PL 和人类 vmPFC、dACC 之间的同源性, 可以预测这些脑区的跨物种的神经回路连通性(Milad & Quirk, 2012)。Milad 等(2007b)的功能连通性分析显示, vmPFC 与消退回忆时海马激活显著正相关。并且, 在人类的消退研究中发现, 海马和杏仁核的参与与啮齿类动物类似, 杏仁核和海马体之间的双向连通对于建立消退期间的上下文表征非常重要(Maren & Holmes, 2016)。

而恐惧反转的功能脑区之间有着不同于恐惧消退的连接作用。在非人类灵长类动物的大脑中, 杏仁核和 OFC 之间存在强烈的双向连接(Barbas, 2000)。它们之间的相互联系对习得和反转学习反应至关重要(Baxter et al., 2000; Schoenbaum et al., 2000)。在一项嗅觉辨别任务中, 最初学习的相关反应首先在杏仁核中观察到, 然后才在 OFC 中有所发现; 但是, 在

反转学习过程中，OFC 的相关神经活动增加，VA 和 DA 则没有(Schoenbaum et al., 2000)。而 MA 和 OFC 反应模式的相似性可能来自于这些结构之间的相互调节作用(Morris & Dolan, 2004)。总之，OFC 与 MA 在整个反转学习中激活显著，表现为能够根据变化的外部刺激灵活地调整激活的程度；VA 与 DA 则表现为持续地对之前的刺激做出反应，即对最初的威胁刺激持续敏感。需要注意的是，目前的恐惧反转研究还没有探究 vmPFC、dACC 与 OFC 和杏仁核之间的连接作用。

为能够直观形象地理解恐惧消退和恐惧反转与各功能脑区之间的关系，本文提出了它们的神经机制对比图（见图1）。总的来说，vmPFC、dACC、杏仁核和海马在恐惧消退中发挥关键作用，它们之间彼此影响，共同调节消退效果；而vmPFC、dACC、OFC 以及杏仁核可以作为恐惧反转的相关功能脑区，其中，vmPFC 对安全刺激敏感，dACC 对威胁刺激敏感，OFC 与杏仁核在恐惧反转过程中有着不同程度的激活，这可能与它们之间的相互调节作用有关。”

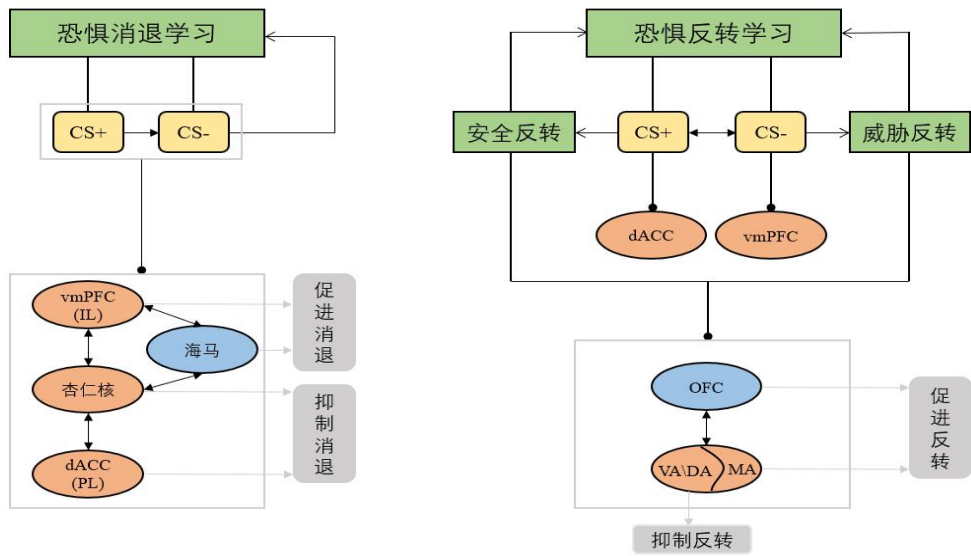


图1 恐惧反转与恐惧消退神经机制的对比

注：绿色表示概念；黄色表示刺激类型；橙色与蓝色表示激活的功能脑区，其中，橙色表示重叠的脑区，蓝色表示不同的脑区；灰色表示作用效果；箭头标明作用方向。缩写：CS+=威胁刺激；CS-=安全刺激；vmPFC=腹内侧前额叶皮层；IL=下边缘皮层；dACC=背侧前部扣带回；PL=前边缘皮层；OFC=眶额皮层；VA=腹侧杏仁核；DA=背侧杏仁核；MA=内侧杏仁核”

补充文献有：

Morgan, M. A., Romanski, L. M., & LeDoux, J. E. (1993). Extinction of emotional learning: Contribution of medial prefrontal cortex. *Neuroscience Letters*, 163(1), 109–113. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(93\)90241-c](https://doi.org/10.1016/0304-3940(93)90241-c)

- Quirk, G. J., Russo, G. K., Barron, J. L., & Lebron, K. (2000). The role of ventromedial prefrontal cortex in the recovery of extinguished fear. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 20(16), 6225–6231.
- Gonzalez, S. T., & Fanselow, M. S. (2020). The role of the ventromedial prefrontal cortex and context in regulating fear learning and extinction. *Psychology & Neuroscience*, 13(3), 459–472. <https://doi.org/10.1037/pne0000207>
- Sehlmeyer, C., Dannlowski, U., Schöning, S., Kugel, H., Pyka, M., Pfleiderer, B., Zwitterlood, P., Schiffbauer, H., Heindel, W., Arolt, V., & Konrad, C. (2011). Neural correlates of trait anxiety in fear extinction. *Psychological Medicine*, 41(4), 789–798. <https://doi.org/10.1017/S0033291710001248>
- Milad, M. R., Orr, S. P., Lasko, N. B., Chang, Y., Rauch, S. L., & Pitman, R. K. (2008). Presence and acquired origin of reduced recall for fear extinction in PTSD: Results of a twin study. *Journal of Psychiatric Research*, 42(7), 515–520. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.01.017>
- Milad, M. R., & Quirk, G. J. (2012). Fear extinction as a model for translational neuroscience: Ten years of progress. *Annual Review of Psychology*, 63, 129–151. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.121208.131631>
- Hermans, E. J., Kanen, J. W., Tambini, A., Fernández, G., Davachi, L., & Phelps, E. A. (2017). Persistence of Amygdala-Hippocampal Connectivity and Multi-Voxel Correlation Structures During Awake Rest After Fear Learning Predicts Long-Term Expression of Fear. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 27(5), 3028–3041. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw145>
- LeDoux, J. E. (2014). Coming to terms with fear. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(8), 2871–2878. <https://doi.org/10.1073/pnas.1400335111>
- Gottfried, J. A., & Dolan, R. J. (2004). Human orbitofrontal cortex mediates extinction learning while accessing conditioned representations of value. *Nature Neuroscience*, 7(10), 1144–1152. <https://doi.org/10.1038/nn1314>
- Phelps, E. A., Delgado, M. R., Nearing, K. I., & LeDoux, J. E. (2004). Extinction learning in humans: Role of the amygdala and vmPFC. *Neuron*, 43(6), 897–905. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.08.042>
- Fanselow, M. S. (2000). Contextual fear, gestalt memories, and the hippocampus. *Behavioural Brain Research*, 110(1–2), 73–81. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(99\)00186-2](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(99)00186-2)
- Maren, S., Phan, K. L., & Liberzon, I. (2013). The contextual brain: Implications for fear conditioning, extinction and psychopathology. *Nature Reviews. Neuroscience*, 14(6), 417–428. <https://doi.org/10.1038/nrn3492>
- Bouton, M. E. (2004). Context and behavioral processes in extinction. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 11(5), 485–494. <https://doi.org/10.1101/lm.78804>
- Knapaska, E., & Maren, S. (2009). Reciprocal patterns of c-Fos expression in the medial prefrontal cortex and amygdala after extinction and renewal of conditioned fear. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 16(8), 486–493. <https://doi.org/10.1101/lm.1463909>
- Milad, M. R., & Quirk, G. J. (2012). Fear extinction as a model for translational neuroscience: Ten years of progress. *Annual Review of Psychology*, 63, 129–151. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.121208.131631>
- Vertes, R. P. (2004). Differential projections of the infralimbic and prelimbic cortex in the rat. *Synapse (New York, N.Y.)*, 51(1), 32–58. <https://doi.org/10.1002/syn.10279>
- Milad, M. R., Wright, C. I., Orr, S. P., Pitman, R. K., Quirk, G. J., & Rauch, S. L. (2007b). Recall of fear extinction in humans activates the ventromedial prefrontal cortex and hippocampus in concert. *Biological Psychiatry*, 62(5), 446–454. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.10.011>
- Maren, S., & Holmes, A. (2016). Stress and Fear Extinction. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 41(1), 58–79. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.180>
- Barbas, H. (2000). Connections underlying the synthesis of cognition, memory, and emotion in primate prefrontal cortices. *Brain Research Bulletin*, 52(5), 319–330. [https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(99\)00245-2](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(99)00245-2)
- Baxter, M. G., Parker, A., Lindner, C. C., Izquierdo, A. D., & Murray, E. A. (2000). Control of response selection by reinforcer value

requires interaction of amygdala and orbital prefrontal cortex. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 20(11), 4311–4319.

Schoenbaum, G., Chiba, A. A., & Gallagher, M. (2000). Changes in functional connectivity in orbitofrontal cortex and basolateral amygdala during learning and reversal training. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 20(13), 5179–5189.

c.在“4 临床启示”的部分，原文只是简单罗列了焦虑症相关精神障碍患者的恐惧反转表现，缺乏依据以及深度。所以我们进行了修改，详见第 10-11 页，252~263 行。修改内容如下：

“上述精神障碍患者的异常表现，可能存在以下四点原因：第一，与正常人相比，精神障碍患者大多在认知灵活性上存在缺陷，表现出对新环境的适应不良。如 OCD 患者无法适应多变的环境，具有重复之前行为的冲动(Gruner & Pittenger, 2017)，ASD 患者则普遍会坚持相同、刻板的行为(Volkmar et al., 2004)，他们的恐惧反转能力可能因此受到损害；第二，精神障碍患者对威胁的情绪反应似乎会变得根深蒂固，他们通常会将这种情绪反应泛化到一些安全的刺激上(Jovanovic et al., 2012; Lissek et al., 2014)。这不利于安全信号的识别与评估，可能导致不同的反转水平；第三，不同的精神障碍可能会伴随着不同的脑区功能连接异常。这些异常连接可能与恐惧反转神经回路有重叠部分，进而对反转能力产生影响；第四，有研究表明，使用特定于某类精神障碍的刺激可能会导致更大的威胁反应(Lonsdorf et al., 2017)，如将 SAD 群体看到的中性刺激（黄蓝图形）换成社会性的面孔刺激，他们或许会有不同的恐惧反转表现。这些问题的思考对相关精神障碍的临床治疗或许存在一定的启示。”

补充文献有：

Gruner, P., & Pittenger, C. (2017). Cognitive inflexibility in Obsessive-Compulsive Disorder. *Neuroscience*, 345, 243–255. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.07.030>

Volkmar, F. R., Lord, C., Bailey, A., Schultz, R. T., & Klin, A. (2004). Autism and pervasive developmental disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. <https://doi.org/10.1046/j.0021-9630.2003.00317.x>

Jovanovic, T., Kazama, A., Bachevalier, J., & Davis, M. (2012). Impaired safety signal learning may be a biomarker of PTSD. *Neuropharmacology*, 62(2), 695–704. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.02.023>

Lissek, S., Bradford, D. E., Alvarez, R. P., Burton, P., Espensen-Sturges, T., Reynolds, R. C., & Grillon, C. (2014). Neural substrates of classically conditioned fear-generalization in humans: A parametric fMRI study. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 9(8), 1134–1142. <https://doi.org/10.1093/scan/nst096>

Lonsdorf, T. B., Menz, M. M., Andreatta, M., Fullana, M. A., Golkar, A., Haaker, J., Heitland, I., Hermann, A., Kuhn, M., Kruse, O., Meir Drexler, S., Meulders, A., Nees, F., Pittig, A., Richter, J., Römer, S., Shiban, Y., Schmitz, A., Straube, B., ... Merz, C. J. (2017). Don't fear "fear conditioning": Methodological considerations for the design and analysis of studies on human fear acquisition, extinction, and return of fear. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 77, 247–285. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.02.026>

d. 我们原文中关于未来研究方向的描述过于笼统，没有凝练成科学问题，所以我们做了部分修改，如提出：可进行脑区发育、衰老与恐惧反转的发展性探索，扩展恐惧反转学习的

神经回路以及尝试使用外源性激素干预恐惧反转学习等方面进行探究。我们删除原文未来研究方向的四个小标题，把内容放在“5 未来研究方向”大标题下，在内容上也进行了凝练与润色。详见第 10-11 页，line 265~300。修改内容如下：

“本文介绍了恐惧反转学习的理论基础和实验范式，对比了其与其与恐惧消退学习的相关神经机制，并探究了它在精神障碍治疗方面的临床启示。然而，恐惧反转学习作为新兴的研究方向，仍需要进一步思考和探讨。未来研究可以从以下几个方面展开：

首先，解决恐惧反转目前的研究存在被试群体年龄段覆盖面不够广、设计过于单一的问题。在被试群体上，恐惧反转现有研究选择的被试是健康或患病人群(Savage et al., 2020a, 2020b; South et al., 2012)，被试年龄在 10 至 40 岁之间。有研究指出，认知灵活性是认知能力的功能之一，随着年龄增长，老年人的认知灵活性一般会受到不同程度的损伤(李德明和陈天勇, 2006)。因此，研究老年人的恐惧反转表现或许有助于理解其认知机制的异常变化。并且，还可进行脑区发育、衰老与恐惧反转学习之间关系的发展性研究，探究不同年龄阶段的恐惧反转特点。此外，其他精神障碍（如创伤后应激障碍、恐惧症、广泛性焦虑症等）群体也应是未来研究的考虑对象。在实验设计上，现有研究仅包含一次反转(Apergis-Schoute et al., 2017; Schiller et al., 2008)。South 等(2012)发现健康被试在完成一次反转后，他们会对再次的反转产生期待。并且，考虑到现实环境的多变性，为保证研究的生态效度，未来可以探讨多次反转的研究价值。同时，恐惧反转与恐惧消退作为恐惧调节的手段(Morriss et al., 2019; Schiller & Delgado, 2010)，目前还没有比较二者调节效果差异的研究，未来可以用两种范式做对照，探究不同范式条件下被试最终习得的恐惧程度；恐惧反转之后还可以加入消退测试，反转之后的消退效果也值得探讨。

其次，丰富恐惧反转的神经回路。现有研究表明，vmPFC、dACC、OFC 和杏仁核是恐惧反转学习的相关功能脑区，它们在恐惧反转任务中激活显著。但是现有恐惧反转研究并未考察它们的相互关系，未来研究可对此进行深入探索，进而扩展恐惧反转学习神经回路的内容。此外，或许也能将恐惧反转范式考虑为不同的上下文表征，即习得在一个情境中，反转在另外的新情境中。那么在恐惧消退中起关键作用的海马在恐惧反转中是否存在一定程度的激活呢？这也需要未来研究来证实。

最后，恐惧反转学习可能在外源性激素干预上存在重要的研究意义。许多激素在条件性恐惧学习、反转学习以及恐惧消退学习研究中发挥作用。……恐惧反转学习与它们存在许多共同激活的脑区，如 vmPFC、dACC 以及杏仁核等。这些激素可能通过影响某些脑区，进而改变个体的恐惧反转表现，这对相关精神障碍的治疗或许存在重要价值。

综上所述，未来研究首先应在研究设计上改进与创新，好的研究设计与更严谨的研究结果紧密相关；然后，在现有恐惧反转学习的神经机制的基础上探究是否还存在其他的相关脑区，并加入对功能脑区产生影响的激素调节的探讨。这一系列的改进与探索最终也将增进对恐惧反转神经机制的了解。”

2. 中文摘要不够提纲挈领，不能充分反映文章的内容。

修改说明：感谢审稿人富有建设性的意见。在文章摘要部分，我们的摘要确实不够提纲挈领，只提出了恐惧反转的概念、相应的功能脑区以及未来研究方向，不能充分反映文章内容，因此我们将摘要进行了修改，**详见第 1 页，2~7 行。主要修改内容如下：**

“摘要 恐惧反转学习(fear reversal learning)指在安全和威胁刺激之间发生反转后，个体灵活地调整自身的恐惧反应，是一种适应性的恐惧调节手段。本文以条件性恐惧学习和反转学习为切入点，突出恐惧反转的特点；并从恐惧调节的角度厘清其与恐惧消退的关系，探讨两者神经机制的差异；继而揭示恐惧反转对焦虑障碍临床治疗方面的启示。未来研究可进行脑区发育、衰老与恐惧反转的发展性探索，扩展恐惧反转学习的神经回路以及尝试使用外源性激素干预恐惧反转学习，以期增进对恐惧反转神经机制的了解。”

3. 文字不通顺之处较多，影响了可读性。

修改说明：感谢审稿人的宝贵意见。我们已经请非专业领域的人帮忙通读全文，并在原文的基础上对语言进行了一定的改进，**主要修改举例如下：**

(1)详见第 2 页，40~42 行。将“灵活地将恐惧反应从一种刺激（如安全）转向另一种刺激（如威胁）的能力，这一能力就是恐惧反转。”**修改为**“即如果一个曾经具有威胁性的刺激变得安全，或者一个曾经安全的刺激变得具有威胁性，恐惧反应该如何变化？这种由刺激与结果联结的转变引起的恐惧反应的变化即为恐惧反转”

(2) 详见第 3 页，64~67 行。Graybeal 等(2014)关于小鼠的研究使用两种光刺激以空间伪随机化的方式呈现，一种刺激伴随食物奖励，而另一种刺激伴随光刺激的暂时性消失”**修改为**“Graybeal 等(2014)训练小鼠在触摸屏上的反应，之后将两种光刺激在触摸屏的左侧或右侧随机呈现，一种光刺激伴随食物奖励，而另一种光刺激伴随室内灯光的熄灭。”

(3)详见第 3 页，75~76 行。将“但其原理都是通过评估面对不断变化的事件时做出的适应性反应来评估认知灵活性”**修改为**“但其原理都是对不断变化的事件做出的适应性反应进行评估，进而评估其认知灵活性”。

(4)详见第 6 页， 153~154 行。将“Apergis-Schout 等(2017)发现，OCD 患者的 vmPFC 与健康人群相比在面对安全信号时激活更低。”修改为“Apergis-Schout 等(2017)发现与健康人群相比，OCD 患者在面对安全信号时的 vmPFC 激活更低，恐惧反转表现也更差”

(5)详见第 6 页， 154~158 行。将“然而 Morris 和 Dolan(2004)却得出不同的结果，该研究指出，在习得阶段，与 CS-相比，CS+先增强了 vmPFC 的激活，随后对 CS+的激活才减弱。”“上述结果的差异可能是由于 Morris 和 Dolan(2004)的实验没能很好地将 CS+和 CS-做出区分，导致被试在实验前期不能区别这两种刺激，vmPFC 因此有着同样程度的激活，直到实验后期才得以辨别刺激类型。”修改为“然而 Morris 和 Dolan(2004)却发现，与 CS-相比，习得阶段的 CS+ 先是增强了 vmPFC 的激活，随后活动才减弱。该差异可能是由于 Morris 和 Dolan(2004)的研究没能很好地区分 CS+ 与 CS-，被试在实验前期不能区别它们，进而导致 vmPFC 激活相似，实验后期刺激类型得以辨别，便引起了 vmPFC 不同程度的激活。”

(6)详见第 7 页， 174~175 行。将“但是该研究并未观察到 dACC 活动与威胁信号在两阶段所引起的皮肤电反应之间的联系”修改为“但是该研究在皮肤电反应上并没有结果，也并未观察到其与 dACC 活动之间的联系”。

最后，再次感谢审稿人深入而全面的建议和问题。本研究小组已通过多次讨论并尽最大努力完成了此次修改。但难免有些地方没有理解到位审稿人的意思，倘有纰漏之处还望审稿人不吝指教！

审稿人（3）

该论文探讨了恐惧消退与恐惧反转之间的关系，为它们在恐惧调节方面的作用提供了新的研究视角，具有一定的理论和实践意义，但该论文也存在一些问题，建议作者思考：

1. 第一， 建议在摘要部分增加实质性的内容。

修改说明：感谢审稿人的宝贵意见。在文章摘要部分，我们的摘要确实不够提纲挈领，只提出了恐惧反转的概念、相应的功能脑区以及未来研究方向，不能充分反映文章内容，因此我们将摘要进行了修改，详见第 1 页， 2~7 行。主要修改内容如下：

“摘要 恐惧反转学习(fear reversal learning)指在安全和威胁刺激之间发生反转后，个体灵活地调整自身的恐惧反应，是一种适应性的恐惧调节手段。本文以条件性恐惧学习和

反转学习为切入点，突出恐惧反转的特点；并从恐惧调节的角度厘清其与恐惧消退的关系，探讨两者神经机制的差异；继而揭示恐惧反转对焦虑障碍临床治疗方面的启示。未来研究可进行脑区发育、衰老与恐惧反转的发展性探索，扩展恐惧反转学习的神经回路以及尝试使用外源性激素干预恐惧反转学习，以期增进对恐惧反转神经机制的了解。”

2. 第二，第一段的几句话之间关系是什么，几句话之间是跳跃的，第三段也存在类似的问题。

修改说明：感谢审稿人的指正。

a. 在文章的“1 引言”第一段，原文只是简单解释了恐惧学习以及反转学习的概念，并未加入自己和话对两者的关系进行总结，导致此段内容跳跃性很大。所以我们进行了修改，**详见第 2 页，31~37 行。添加：**

“……条件性恐惧学习(*fear learning*)能够促进这种适应性机制的习得，减少了重新学习危险的必要，使得个体能够对之前接触过的恐惧刺激做出恰当反应(*Schiller et al., 2008*)。然而，部分个体对现已安全的危险刺激不能灵活地调整反应，表现出持续的恐惧，更容易罹患焦虑等情绪障碍。因此，反转学习(*reversal learning*)即个体面对不断变化的环境灵活地改变行为的能力就变得十分必要(*Izquierdo et al., 2017*)。可以说，条件化恐惧学习与反转学习能够帮助个体应对复杂多变的环境并做出恰当的行为反应，对其生存至关重要。”

b. 在文章的“1 引言”第三段，原文只是对文章各部分内容进行简单罗列，没有承接上文，没有提出自己的核心观点，因此，我们在本段内容之前添加总结性语句。**详见第 2 页，46~48 行，添加内容如下：**

“多项研究证实恐惧反转学习在恐惧调节中发挥了关键作用(*Apergis-Schoute et al., 2017; Savage et al., 2020a, 2020b; Schiller et al., 2008*)。为梳理恐惧反转学习对恐惧的调节作用及其背后的神经机制，本文将从以下几个方面对其研究现状进行总结与探讨： ”

3. 第三，第二段，反映了？？？

修改说明：感谢审稿人的指正。我们没能很好的理解审稿人提出的这个问题的意思，是询问整段反映了什么？还是“反映了……”这句话表述有问题。

我们尝试回答：“1 引言”第二段主要就是为了引出恐惧反转学习这一概念。此段“反映了人类，特别是患病人群（如焦虑症、强迫症、自闭症患者等）在应对多变的环境时的灵活能力(*Apergis-Schoute et al., 2017; Savage et al., 2020b; South et al., 2012*)”的句子，我们在

考虑此句在表述上存在的问题时，发现此句与下句“这是一种对威胁和安全信号灵活地作出适当反应的能力，对于包括恐惧在内的情绪进行适应性调节至关重要”实际上是同一个意思，都是表达恐惧反转学习在多变的环境中的重要作用。因此，在反复斟酌后，我们删除此句的内容，并不影响该段的核心主旨，此外我们调整了整段的结构。详见第 2 页，38~45 行。

修改如下：

“到目前为止，对恐惧调节即调节个体习得的恐惧程度的研究主要通过使用诸如消退（*extinction*）之类的范式实现恐惧的减少(Milad & Quirk, 2012; Vertes, 2004)。但这部分研究忽视了一个方面，即如果一个曾经具有威胁性的刺激变得安全，或者一个曾经安全的刺激变得具有威胁性，恐惧反应该如何变化？这种由刺激与结果联结的转变引起的恐惧反应的变化即为恐惧反转(Schiller & Delgado, 2010)。恐惧反转学习能体现恐惧学习的灵活性(Schiller et al., 2008)，它是在条件性恐惧学习和反转学习的基础上提出的学习方式(Dunsmoor et al., 2016)。这是一种对威胁和安全信号灵活地作出适当反应的能力，对于包括恐惧在内的情绪进行适应性调节至关重要。”

4.第四，“Graybeal 等(2014)关于小鼠的研究使用两种光刺激以空间伪随机化的方式呈现，一种刺激伴随食物奖励，而另一种刺激伴随光刺激的暂时性消失”，这一段话含义不清。

修改说明：感谢审稿人的指正。我们将此段话进行了修改，详见第 3 页，64~65 行。修改为：

“Graybeal 等(2014)训练小鼠在触摸屏上的反应，之后将两种光刺激在触摸屏的左侧或右侧随机呈现，一种光刺激伴随食物奖励,而另一种光刺激伴随室内灯光的熄灭。”

5.第五，“该范式的应用不仅可探测精神障碍患者认知过程的改变，还能够评估该群体在某些发育阶段的认知能力(Alicia Izquierdo et al., 2012; van der Schaaf et al., 2011)。”，建议更具体阐述该内容。

修改说明：感谢审稿人的指正。我们针对这一内容进行具体的阐述，详见第 3-4 页，62~68 行。修改为：

“该范式的应用可探测精神障碍患者（包括强迫症、精神病、帕金森病、精神分裂症）认知灵活性的异常，即精神障碍患者可以学习和概括任务中的规则，但当规则改变时，他们会变得缺乏灵活性，表现出注意力转换的困难(Finger et al., 2008; Leeson et al., 2009;

Remijnse et al., 2006)。此外，该范式也用来评估人类特定发展时期（如青春期）的认知能力，如 van der Schaaf 等(2011)发现青少年的反转表现可能与青春期的冒险行为有关。”

补充文献有：

Leeson, V. C., Robbins, T. W., Matheson, E., Hutton, S. B., Ron, M. A., Barnes, T. R. E., & Joyce, E. M. (2009). Discrimination learning, reversal, and set-shifting in first-episode schizophrenia: Stability over six years and specific associations with medication type and disorganization syndrome. *Biological Psychiatry*, 66(6), 586–593. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.05.016>

Remijnse, P. L., Nielen, M. M. A., van Balkom, A. J. L. M., Cath, D. C., van Oppen, P., Uylings, H. B. M., & Veltman, D. J. (2006). Reduced orbitofrontal-striatal activity on a reversal learning task in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 63(11), 1225–1236. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.11.1225>

6.第六，需要补充是否有理论或实证研究说明为什么不同精神障碍的恐惧反转能力和一般人不同？

修改说明：感谢审稿人富有建设性的意见。我们针对为什么不同精神障碍的恐惧反转能力和一般人不同这一问题进行了补充说明，详见第 10-11 页，252–263 行。修改内容如下：

“上述精神障碍患者的异常表现，可能存在以下四点原因：第一，与正常人相比，精神障碍患者大多在认知灵活性上存在缺陷，表现出对新环境的适应不良。如 OCD 患者无法适应多变的环境，具有重复之前行为的冲动(Gruner & Pittenger, 2017)，ASD 患者则普遍会坚持相同、刻板的行为(Volkmar et al., 2004)，他们的恐惧反转能力可能因此受到损害；第二，精神障碍患者对威胁的情绪反应似乎会变得根深蒂固，他们通常会将这种情绪反应泛化到一些安全的刺激上(Jovanovic et al., 2012; Lissek et al., 2014)。这不利于安全信号的识别与评估，可能导致不同的反转水平；第三，不同的精神障碍可能会伴随着不同的脑区功能连接异常。这些异常连接可能与恐惧反转神经回路有重叠部分，进而对反转能力产生影响；第四，有研究表明，使用特定于某类精神障碍的刺激可能会导致更大的威胁反应(Lonsdorf et al., 2017)，如将 SAD 群体看到的中性刺激（黄蓝图形）换成社会性的面孔刺激，他们或许会有不同的恐惧反转表现。这些问题的思考对相关精神障碍的临床治疗或许存在一定的启示。”

补充文献有：

Gruner, P., & Pittenger, C. (2017). Cognitive inflexibility in Obsessive-Compulsive Disorder. *Neuroscience*, 345, 243–255. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.07.030>

Volkmar, F. R., Lord, C., Bailey, A., Schultz, R. T., & Klin, A. (2004). Autism and pervasive developmental disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. <https://doi.org/10.1046/j.0021-9630.2003.00317.x>

Jovanovic, T., Kazama, A., Bachevalier, J., & Davis, M. (2012). Impaired safety signal learning may be a biomarker of PTSD. *Neuropharmacology*, 62(2), 695–704. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.02.023>

Lissek, S., Bradford, D. E., Alvarez, R. P., Burton, P., Espensen-Sturges, T., Reynolds, R. C., & Grillon, C. (2014). Neural substrates of classically conditioned fear-generalization in humans: A parametric fMRI study. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 9(8), 1134–1142. <https://doi.org/10.1093/scan/nst096>

Lonsdorf, T. B., Menz, M. M., Andreatta, M., Fullana, M. A., Golkar, A., Haaker, J., Heitland, I., Hermann, A., Kuhn, M., Kruse, O., Meir Drexler, S., Meulders, A., Nees, F., Pittig, A., Richter, J., Römer, S., Shibani, Y., Schmitz, A., Straube, B., ... Merz, C. J. (2017). Don't fear "fear conditioning": Methodological considerations for the design and analysis of studies on human fear acquisition,

7.第七，神经机制仅仅是指参与的脑区吗？

修改说明：感谢审稿人的宝贵意见。我们对机制一词的理解确实不够深入。因此我们查阅相关资料确定神经机制的定义，主要有：

维基百科对神经机制的解释翻译为：神经机制是神经科学中用来表示中枢神经系统（即大脑和脊髓）中作为特定行为、认知过程或心理状态基础的部分的术语。神经是一个与“神经或神经系统”相关的形容词，而机制是一个“潜在的物质或层次”。（对应网址链接：[Neural substrate - Wikipedia \(jinzhao.wiki\)](http://Neural%20substrate%20-%20Wikipedia%20(jinzhao.wiki))）此解释参考于下面两篇文献。

"Neural substrates". Medical Dictionary. Farlex. Retrieved 27 January 2019. **neural substrates** functional units of the central nervous system, often composed of a series of structural units which may be widely separated anatomically but which interact to support or drive complex nervous system functions, such as hunger and sleepiness. They are the counterparts of simple centers, e.g. the respiratory center, which control simple physiological mechanisms."

"Koffler S, Morgan J, Baron IS, Greiffenstein MF, eds. (2013). Neuropsychology: Science and Practice, I. Oxford University Press. p. 150. ISBN 9780199794317. Retrieved 27 January 2019. Further, clear definition of how language and its underlying neural substrates are affected as we become older will assist clinicians and others in communicating clearly with older persons."

因此，我们对神经机制的理解可以总结为：神经机制就是揭示某一认知或是心理现象背后所存在的神经机理问题，如涉及脑区之间的相互作用，脑区在某一认知或是心理现象发挥的作用。因此，我们加入了对神经回路的探讨，并做出了恐惧反转神经机制示意图。此外，在完善文章内容过程中，我们还加入了恐惧消退的神经机制的内容,通过对比新旧恐惧调节手段在原理以及神经机制方面的差异，更有助于加深对恐惧反转的理解。各脑区部分加入恐惧消退内容详见第 5-10 页，131~241 行，各部分添加与修改如下：

“3.2 恐惧消退与恐惧反转神经机制的差异

恐惧反转与恐惧消退神经机制的对比有助于理解两种恐惧调节手段在神经学上发挥的差别作用，也更有益于加深对恐惧反转学习特异性的理解。两者的功能脑区存在一定的重叠，如在消退与反转任务中都激活 vmPFC、dACC、杏仁核，此外，海马体在恐惧消退

中十分关键；而 OFC 在恐惧反转中激活显著。这些功能脑区组成的神经回路在恐惧消退与恐惧反转中发挥着不同的作用。

…… vmPFC 在恐惧消退中表现为对恐惧反应的抑制作用。Morgan 等(1993)发现，下边缘皮层 (IL，与人类 vmPFC 同源) 受损的大鼠在消退进程中表现异常，不能正常消退恐惧反应。Quirk 等(2000)进一步证明，受损的 IL 对消退学习后的消退效果的保持产生了影响。换言之，IL 受损的大鼠对 CS+ 的恐惧记忆更持久，导致更缓慢的恐惧消退。人类的相关研究也得到相似的结果，即 vmPFC 的激活越强，在消退回忆时抑制条件性恐惧反应的能力就越强，消退效果就更好(Gonzalez & Fanselow, 2020; Milad et al., 2007b; Milad & Quirk, 2012)。……

dACC 在恐惧消退中主要负责识别习得性恐惧刺激。Milad 等(2008)等使用为期两天的恐惧习得和消退范式来考察患有创伤后应激障碍 (Post Traumatic Stress Disorder, PTSD) 患者的消退能力。结果发现在第二天的消退回忆任务中，相对于健康组，PTSD 组表现出相对较大的 dACC 激活，这意味着 PTSD 组反应超常，恐惧记忆更持久。而在高度特质焦虑的研究中发现，条件性恐惧反应消退的缺陷与 dACC 的激活有关(Sehlmeyer et al., 2011)。Milad 和 Quirk(2012)综述前人的研究总结出，啮齿动物前边缘皮层 (PL，与人类 dACC 同源) 和人类 dACC 的激活能够增加恐惧的表达并对恐惧消退起到抑制作用。……

杏仁核通常被认为是调节恐惧学习和恐惧表达的中枢(Hermans et al., 2017; LeDoux, 2014)，它在恐惧消退中作用显著。对健康人类的几项研究发现，随着 CS 在消退学习的后期逐渐停止预测 US 的出现，杏仁核的激活便开始减少(Gottfried & Dolan, 2004; Milad et al., 2007b; Phelps et al., 2004)。Phelps 等(2004)还发现，在不同时间进行消退，杏仁核反应上存在差异。表现为习得后即刻消退时，相对于 CS+，杏仁核在 CS- 上激活更大；而在间隔一段时间的延迟消退时，杏仁核对两种刺激的反应差别不大，激活才开始减少。原因可能在于在即时消退时，杏仁核反应的反转与对 CS+ 削弱的恐惧反应有关，表明杏仁核正在积极预测 CS+ 与 CS- 的恐惧性质。……

与上述重叠的脑区不同，海马与 OFC 分别作为恐惧消退与恐惧反转的独特功能脑区，对消退与反转效果分别产生影响。

有许多证据表明，海马体在恐惧习得和恐惧消退期间至关重要(Fanselow, 2000; Maren et al., 2013; Rudy et al., 2004)。上下文表征是指习得与消退时设定的背景信息，如习得 (CS-US 配对) 在一个背景中进行；消退 (CS-单独呈现) 则在不同的情境下出现(Bouton, 2004)。破坏海马功能会损害这种上下文表征的形成，进而影响恐惧消退记忆的形成。

Knapska 和 Maren(2009)发现, 在消退背景下, 不再与 US 匹配的 CS+ 会增加背侧海马体(DH)和腹侧海马体(VH)的活动。Sierra-Mercado 等(2011)得到类似的结果, 即消退期间 DH 与 VH 的损伤会损害消退记忆的检索, 从而损害消退效果。……

3.2.5 两者神经回路的差异

恐惧消退涉及的功能脑区之间相互作用, 共同调节消退效果。在啮齿类动物的研究中发现, PL 和 IL 可以通过影响杏仁核来调节恐惧的表达与消退(Milad & Quirk, 2012; Vertes, 2004), 它们在恐惧消退期间与杏仁核实现双向的连接, 继而调节恐惧反应。鉴于啮齿类动物 IL、PL 和人类 vmPFC、dACC 之间的同源性, 可以预测这些脑区的跨物种的神经回路连通性(Milad & Quirk, 2012)。Milad 等(2007b)的功能连通性分析显示, vmPFC 与消退回忆时海马激活显著正相关。并且, 在人类的消退研究中发现, 海马和杏仁核的参与与啮齿类动物类似, 杏仁核和海马体之间的双向连通对于建立消退期间的上下文表征非常重要(Maren & Holmes, 2016)。

而恐惧反转的功能脑区之间有着不同于恐惧消退的连接作用。在非人类灵长类动物的大脑中, 杏仁核和 OFC 之间存在强烈的双向连接(Barbas, 2000)。它们之间的相互联系对习得和反转学习反应至关重要(Baxter et al., 2000; Schoenbaum et al., 2000)。在一项嗅觉辨别任务中, 最初学习的相关反应首先在杏仁核中观察到, 然后才在 OFC 中有所发现; 但是, 在反转学习过程中, OFC 的相关神经活动增加, VA 和 DA 则没有(Schoenbaum et al., 2000)。而 MA 和 OFC 反应模式的相似性可能来自于这些结构之间的相互调节作用(Morris & Dolan, 2004)。总之, OFC 与 MA 在整个反转学习中激活显著, 表现为能够根据变化的外部刺激灵活地调整激活的程度; VA 与 DA 则表现为持续地对之前的刺激做出反应, 即对最初的威胁刺激持续敏感。需要注意的是, 目前的恐惧反转研究还没有探究 vmPFC、dACC 与 OFC 和杏仁核之间的连接作用。

为能够直观形象地理解恐惧消退和恐惧反转与各功能脑区之间的关系, 本文提出了它们的神经机制对比图(见图1)。总的来说, vmPFC、dACC、杏仁核和海马在恐惧消退中发挥关键作用, 它们之间彼此影响, 共同调节消退效果; 而 vmPFC、dACC、OFC 以及杏仁核可以作为恐惧反转的相关功能脑区, 其中, vmPFC 对安全刺激敏感, dACC 对威胁刺激敏感, OFC 与杏仁核在恐惧反转过程中有着不同程度的激活, 这可能与它们之间的相互调节作用有关。”

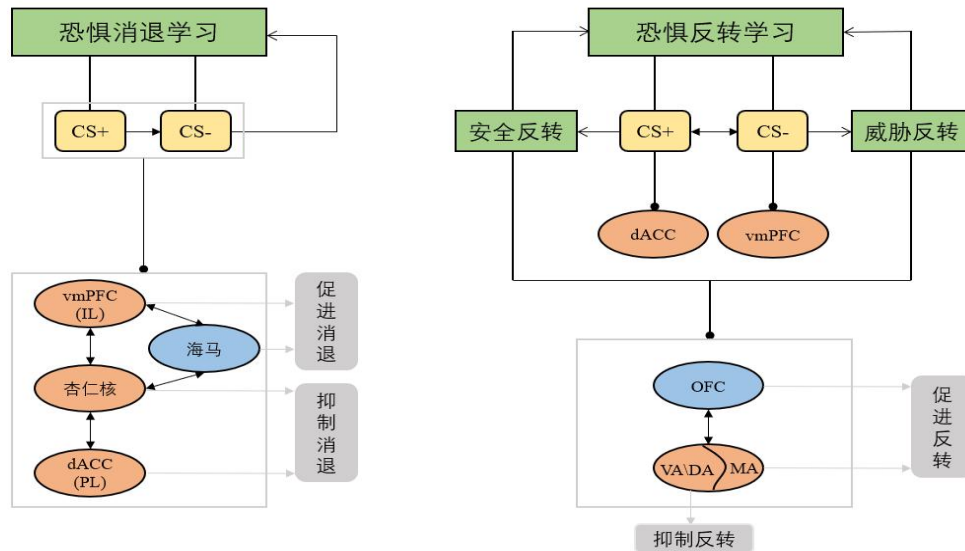


图1 恐惧反转与恐惧消退神经机制的对比

注：绿色表示概念；黄色表示刺激类型；橙色与蓝色表示激活的功能脑区，其中，橙色表示重叠的脑区，蓝色表示不同的脑区；灰色表示作用效果；箭头标明作用方向。缩写：CS+=威胁刺激；CS-=安全刺激；vmPFC=腹内侧前额叶皮层；IL=下边缘皮层；dACC=背侧前部扣带回；PL=前边缘皮层；OFC=眶额皮层；VA=腹侧杏仁核；DA=背侧杏仁核；MA=内侧杏仁核”

补充文献有：

- Morgan, M. A., Romanski, L. M., & LeDoux, J. E. (1993). Extinction of emotional learning: Contribution of medial prefrontal cortex. *Neuroscience Letters*, 163(1), 109–113. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(93\)90241-c](https://doi.org/10.1016/0304-3940(93)90241-c)
- Quirk, G. J., Russo, G. K., Barron, J. L., & Lebron, K. (2000). The role of ventromedial prefrontal cortex in the recovery of extinguished fear. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 20(16), 6225–6231.
- Gonzalez, S. T., & Fanselow, M. S. (2020). The role of the ventromedial prefrontal cortex and context in regulating fear learning and extinction. *Psychology & Neuroscience*, 13(3), 459–472. <https://doi.org/10.1037/pne0000207>
- Sehlmeyer, C., Dannlowski, U., Schöning, S., Kugel, H., Pyka, M., Pfleiderer, B., Zwieterlood, P., Schiffbauer, H., Heindel, W., Arolt, V., & Konrad, C. (2011). Neural correlates of trait anxiety in fear extinction. *Psychological Medicine*, 41(4), 789–798. <https://doi.org/10.1017/S0033291710001248>
- Milad, M. R., Orr, S. P., Lasko, N. B., Chang, Y., Rauch, S. L., & Pitman, R. K. (2008). Presence and acquired origin of reduced recall for fear extinction in PTSD: Results of a twin study. *Journal of Psychiatric Research*, 42(7), 515–520. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.01.017>
- Milad, M. R., & Quirk, G. J. (2012). Fear extinction as a model for translational neuroscience: Ten years of progress. *Annual Review of Psychology*, 63, 129–151. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.121208.131631>
- Hermans, E. J., Kanen, J. W., Tambini, A., Fernández, G., Davachi, L., & Phelps, E. A. (2017). Persistence of Amygdala-Hippocampal Connectivity and Multi-Voxel Correlation Structures During Awake Rest After Fear Learning Predicts Long-Term Expression of Fear. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 27(5), 3028–3041. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw145>
- LeDoux, J. E. (2014). Coming to terms with fear. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*,

- 111(8), 2871–2878. <https://doi.org/10.1073/pnas.1400335111>
- Gottfried, J. A., & Dolan, R. J. (2004). Human orbitofrontal cortex mediates extinction learning while accessing conditioned representations of value. *Nature Neuroscience*, 7(10), 1144–1152. <https://doi.org/10.1038/nn1314>
- Phelps, E. A., Delgado, M. R., Nearing, K. I., & LeDoux, J. E. (2004). Extinction learning in humans: Role of the amygdala and vmPFC. *Neuron*, 43(6), 897–905. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.08.042>
- Fanselow, M. S. (2000). Contextual fear, gestalt memories, and the hippocampus. *Behavioural Brain Research*, 110(1–2), 73–81. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(99\)00186-2](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(99)00186-2)
- Maren, S., Phan, K. L., & Liberzon, I. (2013). The contextual brain: Implications for fear conditioning, extinction and psychopathology. *Nature Reviews. Neuroscience*, 14(6), 417–428. <https://doi.org/10.1038/nrn3492>
- Bouton, M. E. (2004). Context and behavioral processes in extinction. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 11(5), 485–494. <https://doi.org/10.1101/lm.78804>
- Knapska, E., & Maren, S. (2009). Reciprocal patterns of c-Fos expression in the medial prefrontal cortex and amygdala after extinction and renewal of conditioned fear. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 16(8), 486–493. <https://doi.org/10.1101/lm.1463909>
- Milad, M. R., & Quirk, G. J. (2012). Fear extinction as a model for translational neuroscience: Ten years of progress. *Annual Review of Psychology*, 63, 129–151. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.121208.131631>
- Vertes, R. P. (2004). Differential projections of the infralimbic and prelimbic cortex in the rat. *Synapse (New York, N.Y.)*, 51(1), 32–58. <https://doi.org/10.1002/syn.10279>
- Milad, M. R., Wright, C. I., Orr, S. P., Pitman, R. K., Quirk, G. J., & Rauch, S. L. (2007b). Recall of fear extinction in humans activates the ventromedial prefrontal cortex and hippocampus in concert. *Biological Psychiatry*, 62(5), 446–454. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.10.011>
- Maren, S., & Holmes, A. (2016). Stress and Fear Extinction. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 41(1), 58–79. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.180>
- Barbas, H. (2000). Connections underlying the synthesis of cognition, memory, and emotion in primate prefrontal cortices. *Brain Research Bulletin*, 52(5), 319–330. [https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(99\)00245-2](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(99)00245-2)
- Baxter, M. G., Parker, A., Lindner, C. C., Izquierdo, A. D., & Murray, E. A. (2000). Control of response selection by reinforcer value requires interaction of amygdala and orbital prefrontal cortex. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 20(11), 4311–4319.
- Schoenbaum, G., Chiba, A. A., & Gallagher, M. (2000). Changes in functional connectivity in orbitofrontal cortex and basolateral amygdala during learning and reversal training. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 20(13), 5179–5189.

最后，再次感谢审稿人深入而全面的建议和问题。本研究小组已通过多次讨论并尽最大努力完成了此次修改。但难免有些地方没有理解到位审稿人的意思，倘有纰漏之处还望审稿人不吝指教！