

提取暴露时长对恐惧记忆再巩固与消退的调控*

陈伟¹ 姚霖² 倪晓冰¹ 李俊娇³ 吴子悠¹ 郑希付¹

¹ 华南师范大学大脑、认知与教育科学教育部重点实验室; 华南师范大学心理学院;
华南师范大学心理应用研究中心, 广州 510631) ² 中国联合网络通信有限公司广州市分公司, 广州 510650)
³ 广东第二师范学院教师教育学院, 广州 510303)

摘要 基于记忆再巩固的提取消退范式与传统消退范式在操作层面上存在很大的相似性, 提取阶段一些细微的操作设置均有可能无法使记忆进入再巩固, 失去持久抑制恐惧复发的效果。研究发现提取暴露时长会调控记忆进入不同的阶段, 其作用机制与提取引发的预期错误量有关。本研究采用控制提取试次的数量改变提取暴露时长, 在传统消退范式的基础上进行提取消退范式转化, 探究提取暴露时长对记忆再巩固与消退的调控作用, 并尝试用量化预期错误的方式厘清其调控机制。结果发现, 单次提取消退触发记忆再巩固更新、双次提取消退无效(结果与传统消退一致)、四次提取消退增强消退记忆强度, 预期错误量化结果佐证了这几个过程的差异。研究结果有利于进一步揭示人类恐惧记忆再巩固与消退的调控因素。

关键词 暴露时长, 传统消退范式, 提取消退范式, 预期错误

分类号 B845

1 前言

恐惧记忆在物种进化过程中具有至关重要的意义, 是人类得以生存至今的关键原因, 然而过度且僵化的恐惧会妨碍个体的日常生活甚至影响身心健康, 这种非适应性记忆是需要被弱化和消除的。恐惧记忆形成的原理是巴甫洛夫的经典条件反射, 这一模型被认为是研究负性情绪记忆的典型实验模型(Kim & Richardson, 2010)。当多次呈现中性刺激(条件刺激, conditioned stimulus, CS)与厌恶刺激(非条件刺激, unconditioned stimulus, US)配对以后, 如果单独呈现中性刺激时, 个体也会产生类似于厌恶刺激所会引起的条件性恐惧反应, 即习得了 CS-US 之间的条件性恐惧记忆联结。在条件性恐惧被习得以后, 如果条件刺激多次重复出现而一直没有配对非条件刺激, 那么条件刺激所引发的恐惧反应会逐渐减弱, 这就是条件性恐惧消退, 也叫传统消退范式

(traditional extinction paradigms) (Davis et al., 2003)。然而, 在研究和实践上都发现, 原始习得的 CS-US 联结记忆并不会由于进行了消退训练而被消除, 因为传统的消退训练是使个体形成新的消退记忆, 从而与原有的恐惧记忆进行竞争, 这两种记忆相互竞争的结果决定了恐惧反应最终是否表达, 即个体的行为反应取决于占优势地位的记忆(Bouton, 2004)。目前虽然对条件性恐惧消退的行为和神经生物学机制上取得了重大进展, 但有大量证据表明消退效果在各种情况下会出现恐惧复发, 表现为自发恢复(spontaneous recovery)、重建(reinstatement)、续新(renewal)和快速再习得(rapid reacquisition)等行为反应(Myers & Davis, 2007)。这对基于消退训练的暴露疗法带来了一个重大障碍, 该疗法旨在减少源自条件性恐惧引发的适应不良反应, 但患者接受暴露疗法后常常出现恐惧复发。

近年来, 研究人员积极探索针对原始恐惧记忆

收稿日期: 2023-10-10

* 国家自然科学基金项目(32200899, 32371137), 教育部人文社会科学研究项目(22YJC190001), 中国博士后科学基金第 71 批面上资助项目(2022M711226), 广东省哲学社会科学规划学科共建项目(GD23XXL15, GD20XXL04)。

陈伟和姚霖同为第一作者。

通信作者: 郑希付, E-mail: zhengxifu@m.scnu.edu.cn

CS-US 联结的干预方式, 希望以此来规避传统消退训练出现恐惧复发的问题, 记忆再巩固干预范式应运而生。记忆再巩固(memory reconsolidation)是指通过一定的提取条件使原有的已经巩固的长时记忆在短暂的时间内去稳定(destabilization), 然后再从不稳定变得稳定的过程(Phelps & Hofmann, 2019)。当在个体的恐惧记忆变得不稳定时通过行为或药物干扰其重新稳定(restabilization)过程, 原始恐惧记忆将被修改或更新(Lee et al., 2017; Nader et al., 2000)。大量研究表明, 当个体习得条件性恐惧后, 如果接触到与最初情境相关的条件刺激(即提取线索), 其原始记忆会被重新激活变得不稳定, 从而进入再巩固阶段, 在这段时间内(目前公认的时间窗是 6 小时)进行传统消退训练, 可以有效防止恐惧复发, 该范式就是近年兴起的提取消退范式(retrieval-extinction paradigms) (Kredlow et al., 2016; Monfils et al., 2009; Schiller et al., 2010)。作为一种无创性的行为干预手段, 提取消退范式比其它基于记忆再巩固原理的药物和行为干预范式更加安全, 对人类被试来说更适用, 其消退效果也比传统消退范式更持久, 不易复发, 且与目前临床采用的暴露疗法操作接近, 更易于临床转化。

虽然传统消退范式与提取消退范式在操作层面上存在很大的相似性(都涉及一定量不匹配 US 的 CS 暴露), 但两者的作用原理和神经生物学基础却是不同的。传统消退范式通过消退训练生成 CS-noUS 的消退记忆与原始恐惧记忆竞争, 基于记忆消退; 而提取消退范式通过提取操作使原始记忆去稳定, 随后的消退训练将不稳定的原始 CS-US 联结更新为安全的 CS-US 联结, 基于记忆再巩固(Chen et al., 2021)。动物的研究证据表明, 提取消退效果依赖于基底外侧杏仁核(basolateral amygdala, BLA)中钙透性 AMPA (α -氨基-3 羟基-5 甲基-4 异噁唑)受体的变化, 而传统消退效果则不依赖于此(Clem & Haganir, 2010)。人类功能磁共振成像数据发现, 相比于传统消退组, 提取消退组在消退训练阶段腹内侧前额叶的参与减少, 前额叶与杏仁核的功能联接变弱, 且杏仁核激活降低(Schiller et al., 2013)。这说明操作层面上的微小区别可能就会引起记忆再巩固或者消退两种不同的结果, 大量研究证明两者之间的一个关键区别是再巩固通常涉及对 CS 的有限或短暂的暴露, 而消退涉及对 CS 更长时间的暴露(Ferrara et al., 2023)。在小鼠情境条件性恐惧研究发现, 3 分钟的威胁环境暴露会引发再巩固过

程, 而 30 分钟的威胁环境暴露会引发消退学习(Suzuki et al., 2004)。在神经生化层面上发现, 习得对声音的条件性恐惧数天后, 呈现 4 个 CS 会引发记忆再巩固过程, 观察到含 GluA2 亚基的 AMPA 受体内存化, 呈现 40 个 CS 导致消退学习, 观察到 CREB (一种调节基因转录蛋白)磷酸化降低(Ferrara et al., 2021)。然而, 人类研究还较少涉及暴露时长对记忆再巩固和消退的调控。

尽管记忆再巩固和消退都是由提取阶段 CS 暴露诱发的, 但两者之间的关系是非线性的, 且受“边界条件(boundary conditions)”的控制, 即满足某些条件的前提下记忆才能被激活进入不同的记忆过程, 其中最受研究者关注的边界条件是预期错误(prediction error, PE) (Vaverkova et al., 2020)。通过大量条件性恐惧跨物种(螃蟹、老鼠、人类)研究发现, 无论是再巩固还是消退均需要提取时具有预期错误, 即需要先前认知的信息与现在认知的信息之间出现差异和不匹配(Diaz-Mataix et al., 2013; Gershman et al., 2017; Pedreira et al., 2004)。国外实验室与我们实验室均有研究证据表明, 预期错误是记忆去稳定的必要非充分条件(Chen et al., 2018; Junjiao et al., 2019; Sevenster et al., 2013)。研究发现再巩固对预期错误的量有苛刻的要求, 条件性恐惧记忆去稳定依赖特定区间程度的预期错误, 即预期与实际不太符合需要更新(恰当 PE 引发再巩固), 但又不至于不同到需要考虑形成新记忆(过量 PE 引发消退) (Chen et al., 2020; Exton-McGuinness et al., 2015)。因此, 通过量化原始记忆在 CS 暴露时产生的预期错误有利于揭示暴露时长对记忆再巩固与消退的调控作用, 这在人类和动物研究中也有一定的证据支持。如在人类研究中, 研究者通过增加提取试次改变被试产生的预期错误量证明了不同的预期错误量可以激活记忆进入不同的阶段, 从而界定记忆从仅提取到再巩固到消退的转化(Sevenster et al., 2014); 另外在小鼠研究中也发现通过改变提取暴露时期电击出现时刻可以引发时序性预期错误(temporal prediction error), 同时不同暴露时长还会产生记忆痕迹优势(trace dominance), 即是预期错误与记忆痕迹优势共同介导记忆从仅提取到再巩固到消退的转化(Alfei et al., 2015)。

大部分研究均发现提取消退范式能够抑制 24 小时后的恐惧复发现象, 有些研究甚至发现效果可以持续 1 年以上(Schiller et al., 2010), 但仍存在一小部分的阴性研究证据显示提取消退范式与传统消退

范式没有恐惧消除效果差异(Chalkia et al., 2020; Zimmermann & Bach, 2020)。在条件性恐惧模型中传统消退范式与提取消退范式在操作上的区别仅仅是刺激连续呈现还是分成两个阶段呈现,即传统消退操作是连续出现不带 US 的 CS,提取消退操作是先呈现部分试次,间隔一定的时间(人类研究中一般是 10 分钟)后呈现剩下的试次。因此,有学者提出提取消退阴性研究的原因可能是提取的操作无法使原始记忆进入再巩固阶段,这种情况下提取消退等同于传统消退,都只是使被试建立起一种新的安全记忆,与原有的恐惧记忆并存,最终导致恐惧消退后复发(Zuccolo & Hunziker, 2019)。根据记忆的再巩固理论,提取消退范式能够成功的关键在于提取阶段能否使记忆去稳定,这就涉及到提取阶段的 CS 暴露时长及其产生的预期错误是否达到原始记忆去稳定的边界条件。在人类条件性恐惧模型中,暴露时长表现为 CS 呈现的时间或数量,针对 CS 呈现时间的研究发现,当提取阶段为 1 秒或 4 秒的 CS 暴露时,提取消退显现出优于传统消退的恐惧反应消除效果,当提取阶段为 30 秒或 3 分钟的 CS 暴露时,提取消退效果与传统消退相同,即记忆没有进入再巩固过程(Hu et al., 2018)。然而对于 CS 呈现数量这一暴露时长如何调控恐惧记忆走向再巩固还是消退,进而决定提取消退效果优于传统消退的效果能否显现,这一点在人类条件性恐惧模型中还没被明确的探究。

综上所述,提取消退范式具有极大的临床应用前景的原因在于它可以直接由传统消退范式转变而来,只需将传统消退范式划分成提取阶段和消退阶段,中间间隔一定的时间。然而研究发现如果提取阶段没有发挥原有的使原始记忆去稳定的作用,而只是仅提取(记忆表达)或直接引发消退学习,那提取消退与传统消退的效果就没差异,整个提取消退过程等同于传统消退。因此从提取消退范式临床应用的角度出发,有必要在实验室中探究如何分配提取阶段试次(即控制提取暴露时长)才能使传统消退范式成功转化为提取消退范式。只有厘清提取暴露时长对提取后记忆命运的影响(再巩固还是消退),才能将传统消退范式有效转化成提取消退范式,发挥提取消退干预原始记忆再巩固的效果,从而有效抑制恐惧复发。对此,本研究采用控制提取阶段提取试次的数量改变提取暴露时长,在传统消退范式的基础上进行提取消退范式转化,探究提取暴露时长对记忆再巩固与消退的调控作用,并尝试用量化预期错误的方式厘清其调控机制。

2 方法

2.1 被试

通过发布招募海报、被试自愿报名的方式招募在校大学生参与实验,要求被试连续 4 天同一时间段参与实验。所有被试均为右利手,没有任何躯体疾病或精神障碍病史,视力或矫正视力正常,听力正常,最近没有鼻塞或咳嗽等症状,且半年内没有参加过类似的情绪实验。本研究通过了华南师范大学心理学院伦理委员会的伦理审查(批准编号: SCNU-PSY-2022-131),所有被试均在实验前出示身份证以确保年满 18 周岁,签署知情同意书:告知被试需要测试的内容(包括皮肤电、问卷填写和主观评定等);介绍皮肤电实验的本质以及实验过程中的电击会经过个体化评定,且严格限制电压范围,不会对人体造成任何伤害,并且告知被试“在实验过程中如果感觉不适应,可以随时调低电击值或者终止实验”;告知被试保密原则,所有与其有关的数据和信息都会被严格保密,同时要求被试对实验内容进行保密,确认无误后签署自己的姓名。对于完整完成 4 天实验的被试给予一定数额的被试费,视其认真程度酌量增加报酬。

采用 G*Power 3.1 软件对样本量进行计算,设置 I 类错误的概率 $\alpha = 0.05$, 检验效能 $1 - \beta = 0.8$, 效应量为中等水平 $f = 0.25$, 计算被试样本量为 80。研究共招募被试 90 名,有效人数为 87 名,包括男生 24 人(其中因为被试个人原因未能全程参加实验 3 人),年龄范围是 18~28 岁($M = 20.85$, $SD = 2.31$)。根据实验设计将被试随机分为 4 组,其中组 1 为传统消退组(以下简称组 E),组 2 为单次提取消退组(以下简称组 R1),组 3 为双次提取消退组(以下简称组 R2),组 4 为 4 次提取消退组(以下简称组 R4)。4 组被试在年龄、性别、特质焦虑水平、抑郁水平以及被试的电击强度方面均没有显著差异,如表 1 所示。

2.2 实验材料

参考前人研究(Chen et al., 2020, 2021),实验中条件刺激采用单个彩色立体几何图形的两张图片,其中一张图片是橙色圆柱,另一张图片是紫色正方体,具体见图 1。两种图片亮度相同,背景为白色,以幻灯片的形式(分辨率 960×540)呈现在 16 寸液晶电脑显示屏中央。每张图片呈现时间为 8 s,其中一种条件刺激呈现后有 50%的试次会伴随非条件刺激(US, 即电击),称为 CS+, 另一种条件刺激呈现后不会伴随非条件刺激,称为 CS-, 两种图片在被试间进行项目平衡。非条件刺激采用恒压电刺激仪电

表 1 被试分组信息及问卷数据

变量	组别				F or χ^2	p
	E ($n = 23$)	R1 ($n = 23$)	R2 ($n = 21$)	R4 ($n = 20$)		
男性被试人数(占比)	6 (26.09%)	9 (39.13%)	5 (23.81%)	4 (20.00%)	2.29	0.515
年龄	20.35 ± 4.24	21.43 ± 3.98	19.95 ± 4.16	21.70 ± 4.85	0.04	0.990
STAI-T	43.04 ± 8.98	42.87 ± 7.96	39.76 ± 8.29	43.00 ± 9.62	0.03	0.992
BDI	4.30 ± 0.90	5.52 ± 1.03	6.81 ± 1.42	6.95 ± 1.55	1.03	0.382
电击强度	54.96 ± 11.46	50.30 ± 9.34	55.38 ± 11.55	44.25 ± 9.89	0.23	0.877

注: E 代表传统消退组, R1 代表单次提取消退组, R2 代表双次提取消退组, R4 代表 4 次提取消退组。STAI-T: State-Trait Anxiety Inventory, 特质焦虑量表; BDI: Beck Depression Inventory, 贝克抑郁量表。M ± SD。



图 1 实验材料

击被试右手腕部造成恐惧反应, 电击强度事先根据每个被试的承受能力进行评定, 每次电击的持续时间为 200 ms。被试在正式实验前会接受电击, 需对电击造成的感受进行 0~9 评级(不舒服程度逐级递增, 如 0 为“舒服没有什么感觉”、8 为“极端不舒服但能忍受”、9 为“痛到不能忍受”), 最后选取被试评定等级为 8 的电击强度作为该被试整个实验过程的电击强度, 在整个实验过程中保持不变。

2.3 测量指标

2.3.1 皮肤电反应值

皮肤电反应(Skin Conductance Response, SCR)通过 Biopac 生理多导仪 MP36 以 1000 Hz 的采样率进行数据收集。生理多导仪的两个电极分别连接到左手的食指和无名指前端指腹位置, 使用生理多导仪自带软件 Biopac Student Lab 4.1 进行数据分析。

对于被试在刺激呈现过程中的 SCR 数据处理: 首先, 对皮肤电数据进行滤波处理, 采用低通滤波(1 Hz), 排除噪声干扰; 其次, 对所有的 CS+ 和 CS- 进行分析, 使用 CS 呈现时 7.8 s 的 SCR 的最大值(避开电击的影响)减去 CS 呈现前 1 s 的平均值作为对 CS 的皮肤电原始反应值(Sevenster et al., 2013)。接着, 所有被试的皮电数据都需要进行范围校正, 将小于 0.02 μ s 的皮电值记作 0, 最后将所有数据开方标准化处理, 以此降低分布偏度(Schiller et al., 2010)。

2.3.2 主观预期评定值及预期错误量化

本研究借鉴 Thiele 等人(2021)的方法, 收集实验习得及提取消退阶段被试对电击出现的主观预期评定值、以简化的 Rescorla-Wagner 强化学习模型中

指代预期错误的部分计算提取消退阶段各试次对应的预期错误大小, 模型表达见公式(1)。

$$V_{t+1} = V_t + \alpha*(R - V_t) \quad (1)$$

V_t 代表对应试次 t 的条件性刺激伴随非条件性刺激可能性的预期值; α 是联结学习率, 模型中它被设定为介于 0 和 1 之间的一个常数, 在恐惧习得、提取消退阶段分别有不同数值; R 为实际出现的恐惧反应值, 在强化(有电击出现)和非强化(无电击出现)的试次中分别取不同值; 试次 t 对应的预期错误大小等于 $R - V_t$, 即非条件性刺激实际有无出现与先前对此次预期的差异。

主观预期评定数据收集方式为, 在实验程序中条件性刺激图片呈现的前 6 s 在图片下方总是伴随呈现一个预期当前刺激图片伴随电击可能性的评定滑条, 量程为 0~100 (0 代表“不可能出现电击”, 100 代表“一定会出现电击”), 默认初始值为 50, 评分越高代表认为当前试次越有可能伴随电击, 被试可用鼠标拖动滑条至对应数字位置进行评分。原始主观预期评定数据需进行标准化处理, 以减小被试个体差异对评定结果的影响、便于后续分析及组间比较。具体操作为, 将所有被试数据作为一个整体进行标准化处理, 以每个被试第一个 CS+ 和第一个 CS- 的均值、恐惧习得及提取消退阶段所有被试评定值的最大值及最小值差值为标准进行范围校正(Thiele et al., 2021)。数据标准化及范围校正步骤如公式(2)至公式(5)所示。

$$V'_t = V_t - (V_{\text{第一个CS+}} - V_{\text{第一个CS-}}) / 2 \quad (2)$$

$$V_{\min} = \min(\min(V'_t)) \quad (3)$$

$$V_{\max} = \max(\max(V'_t)) \quad (4)$$

$$V_{\text{标准化}} = (V'_t - V_{\min}) / (V_{\max} - V_{\min}) \quad (5)$$

以标准化主观评定值计算每个被试实际恐惧反应值 R , R 值有两种: 不带电的 CS 刺激试次(CS- 及不伴随电击的 CS+) 对应的 R 值为该被试习得阶段的

最后一个 CS-刺激对应的标准化预期值；带电的 CS+对应的 R 值为该被试习得阶段最后一个 CS+对应的标准化预期评定值除以强化率 50%，具体如公式(6)所示。

$$R = \begin{cases} R_{\text{无电击}} = V_{\text{习得阶段最后一个CS-}} \\ R_{\text{有电击}} = V_{\text{习得阶段最后一个CS+}} / 0.5 \end{cases} \quad (6)$$

以习得阶段各被试第一个 CS+及 CS-标准化主观评定值均值作为该被试预期评定初始值 V_0 ；从 0.01 开始，逐次增加 0.01 分别对习得阶段、提取消退阶段 α 进行穷举网格搜索，找出使得各阶段拟合值与实际值误差最小的学习率 α ，并分别以每组被试各阶段 α 平均值作为该组该阶段学习率；从 V_0 出发，将联结学习率 α 和实际反应值 R 代入公式(1)，得出被试 CS+及 CS-各试次的拟合预期值 V_t ；据简化 Rescorla-Wagner 强化学习模型中预期错误的定义部分 $R - V_t$ 求出每个被试提取消退阶段各 CS 试次对应的预期错误大小。

2.4 实验程序

实验程序的编制以及实验的运行均通过 E-Prime 3.0 软件完成。实验总共分 4 天实施，依次为第一天习得、第二天提取与消退、第三天自发恢复、第四天重建测试，每天实验时间大约 30 分钟，且依次相互间隔 24 小时。第二天、第三天与第四天实验中的刺激类型、刺激呈现时间以及刺激间隔时间均与第一天相同。

第一天恐惧习得阶段：被试进入实验室后先出示身份证，确认是本人以及年满 18 周岁后，主试向被试解释实验的有关事项，被试了解后签署联名知情同意书，然后填写状态焦虑量表与贝克抑郁自评量表。问卷填写完成后给被试佩戴连接实验仪器，包括皮肤电和电击仪器。正式实验开始之前对被试进行电击强度的评定，电击强度的调节范围为 10~60 V。实验开始前会让被试先练习 4 个试次，确

保被试清楚实验规则后再开始正式实验。正式实验中，首先在中央呈现一个 2000 ms 的红色注视点“+”，随后按伪随机序列呈现 CS+、CS-刺激图片及 US 主观预期评定滑条，每个 CS 刺激图片呈现 8000 ms，评定滑条与图片同时出现但呈现时间为 6000 ms。所有跟随电击的 CS+试次电击均在图片消失前的 200 ms 呈现，电击时长为 200 ms。习得阶段共出现 12 个 CS+和 12 个 CS-刺激，其中 6 个 CS+伴随电击（强化率 50%）且第 1、4、5、8、10、11 个 CS+不伴随电击（伪随机序列）；第一个固定为 CS-，第二个固定为不带电的 CS+，以收集被试对 CS 的初始预期评估值；CS 试次之间间隔(Intertrial intervals, ITI)为 8~10 s，期间屏幕呈现“请放松”字样，确保被试皮电值能够降到正常水平。实验结束后要求被试报告出图片与电击之间的伴随关系。实验刺激与电击呈现流程如图 2 所示。

第二天提取与消退阶段：实验开始前再次询问被试是否记得第一天习得的信息，并告知接下来的实验中同样会出现第一天呈现的刺激。首先给被试重新佩戴连接电击仪和生理多导仪 MP36，将电击强度调整到该被试第一天评定为“8”的电击强度。提取试次数量为 0 的实验组(组 E)直接进入消退阶段，消退阶段随机呈现 12 个 CS+和 12 个 CS-，均不伴随电击。提取试次数量为 1 的实验组(组 R1)采用 1 个不带电击的 CS+进行提取，然后被试休息 10 min 再进入消退阶段，休息期间被试观看一段时长为 9 min 的中性视频。提取试次数量为 2 和 4 的实验组(组 R2 和组 R4)则分别采用 2 个或 4 个不带电击的 CS+进行提取，然后被试休息 10 min 再进入消退阶段。在习得和提取消退阶段，电脑屏幕下方均呈现主观预期评定滑条，被试可以在没有出现电击的任意时刻对当下的恐惧进行评级。

第三天自发恢复测试阶段：被试进入实验室，

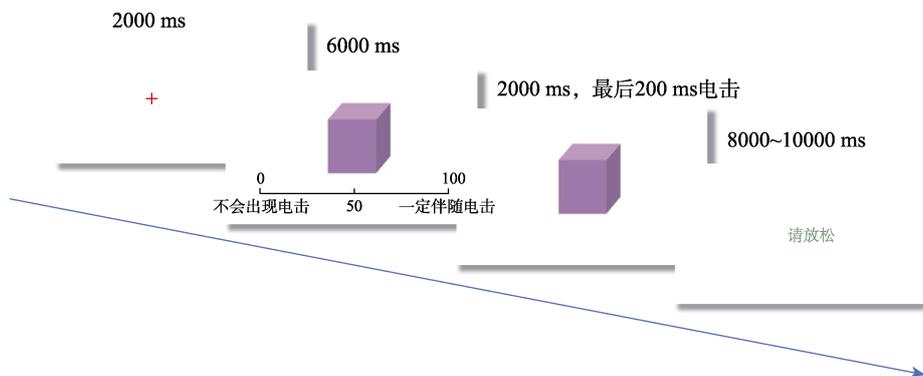


图 2 刺激与电击呈现流程图

佩戴设备与连接仪器。实验开始后,首先在屏幕上呈现 2000 ms 的红色注视点“+”提醒被试注意,然后随机呈现 12 个 CS+和 12 个 CS-,均不伴随电击,测量恐惧记忆的复发情况。该阶段要求被试全程集中注意力在电脑屏幕上,同时用鼠标在主观预期评定滑条上对电击伴随的可能性进行评级。

第四天恐惧记忆重建测试阶段:被试进入实验室,佩戴设备与连接仪器。实验开始后,先向被试呈现连续 4 个无预警的电击,每次电击持续时间 200 ms。电击间隔 1000 ms。然后让被试休息 5 min,休息结束后随即呈现 12 个 CS+和 12 个 CS-,均不伴随电击,测量恐惧记忆的重建情况。被试同样需要对电击伴随的可能性进行评定,实验结束后给予被试费。实验程序中自发恢复和重建测试的时间和顺序安排参考前人研究(Sartor & Aston-Jones, 2014; Shumake & Monfils, 2015)。整体实验流程如图 3 所示。

3 实验结果

3.1 皮肤电反应分析结果

4 组被试在恐惧习得、提取及消退、自发恢复测试和重建测试阶段各试次上的 SCR 情况如图 4 所示。

第一天习得阶段:对 4 组被试习得阶段进行 2 (刺激类型:CS+、CS-) × 2 (阶段:习得的前一半试次、习得的另一半试次) × 4 (组别)的多因素重复测量方差分析。结果显示,刺激类型的主效应显著, $F(1, 83) = 37.89, p < 0.001, \eta_p^2 = 0.31$; 阶段的主效应显著, $F(1, 83) = 67.36, p < 0.001, \eta_p^2 = 0.45$; 刺激类型和组别的交互效应不显著, $F(3, 83) = 0.92, p = 0.435$; 阶段和组别的交互效应不显著, $F(3, 83) = 0.43, p = 0.732$; 刺激类型和阶段的交互效应不显著, $F(1, 83) = 0.18, p = 0.675$; 刺激类型、阶段和组别的交互效应不显著, $F(3, 83) = 0.31, p = 0.817$; 组间差异不显著, $F(3, 83) = 1.10, p = 0.353$ 。说明 4 组被试

对 CS+和 CS-的恐惧反应整体不存在显著差异。分别对每组后半试次(习得的 7~12 个试次)的 CS+和 CS-的 SCR 进行配对样本 t 检验,结果显示,组 E 差异显著, $t(22) = 3.18, p = 0.004, d = 0.66$; 组 R1 差异显著, $t(22) = 2.04, p = 0.027, d = 0.42$; 组 R2 差异显著, $t(20) = 1.92, p = 0.035, d = 0.42$; 组 R4 差异显著, $t(19) = 3.99, p < 0.001, d = 0.89$ 。这些结果说明 4 组被试都成功习得了对 CS+的条件性恐惧反应。

第二天恐惧消退阶段:对 4 组被试消退阶段进行 2 (刺激类型:CS+、CS-) × 2 (阶段:消退的前一半试次、消退的后一半试次) × 4 (组别)的多因素重复测量方差分析。结果显示,刺激类型的主效应显著, $F(1, 83) = 27.64, p < 0.001, \eta_p^2 = 0.25$; 阶段的主效应显著, $F(1, 83) = 89.26, p < 0.001, \eta_p^2 = 0.52$; 刺激类型和组别的交互效应不显著, $F(3, 83) = 1.02, p = 0.390$; 阶段和组别的交互效应不显著, $F(3, 83) = 0.30, p = 0.824$; 刺激类型和阶段的交互效应显著, $F(1, 83) = 15.02, p < 0.001, \eta_p^2 = 0.15$; 刺激类型、阶段和组别的交互效应不显著, $F(3, 83) = 0.26, p = 0.853$; 组间差异显著, $F(3, 83) = 3.32, p = 0.024, \eta_p^2 = 0.11$ 。说明 4 组被试消退阶段的前后反应存在显著变化。由于每个组消退阶段用于方差分析的前后半段的消退试次是不同的(组 R1、R2、R4 的消退试次是剔除了提取试次的 CS-,只用了消退的同等数量的 CS+和 CS-进行分析,见图 5),可以解释总体的刺激所产生的皮肤电反应有组间差异。由于随后自发恢复与前一阶段消退的结果有一定的关联性,需要再分别对每组消退阶段的最后 1 个试次的 CS+和 CS-的 SCR 值进行配对样本 t 检验,验证是否成功消退,发现组 E 差异不显著, $t(22) = 0.97, p = 0.345$; 组 R1 差异不显著, $t(22) = 1.71, p = 0.101$; 组 R2 差异不显著, $t(20) = 0.39, p = 0.699$; 组 R4 差异不显著, $t(19) = 0.89, p = 0.387$,说明 4 组均完成了恐惧消退。

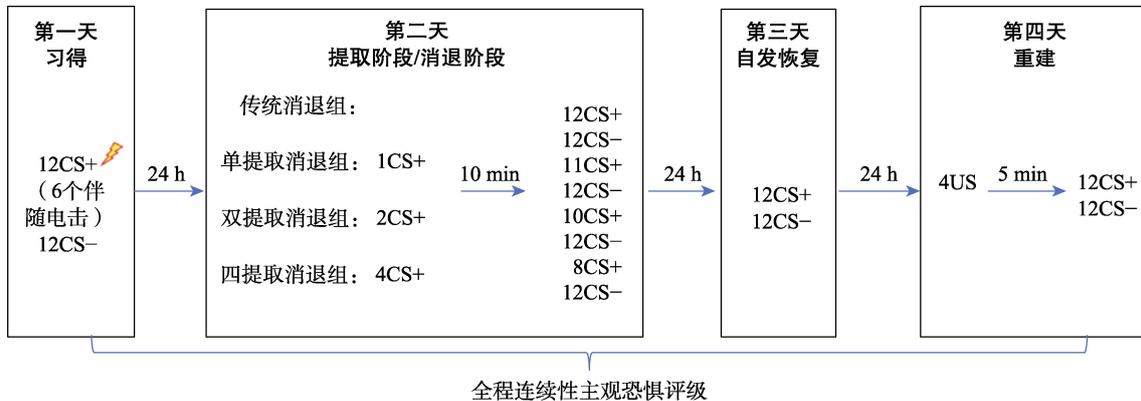


图 3 整体实验流程图

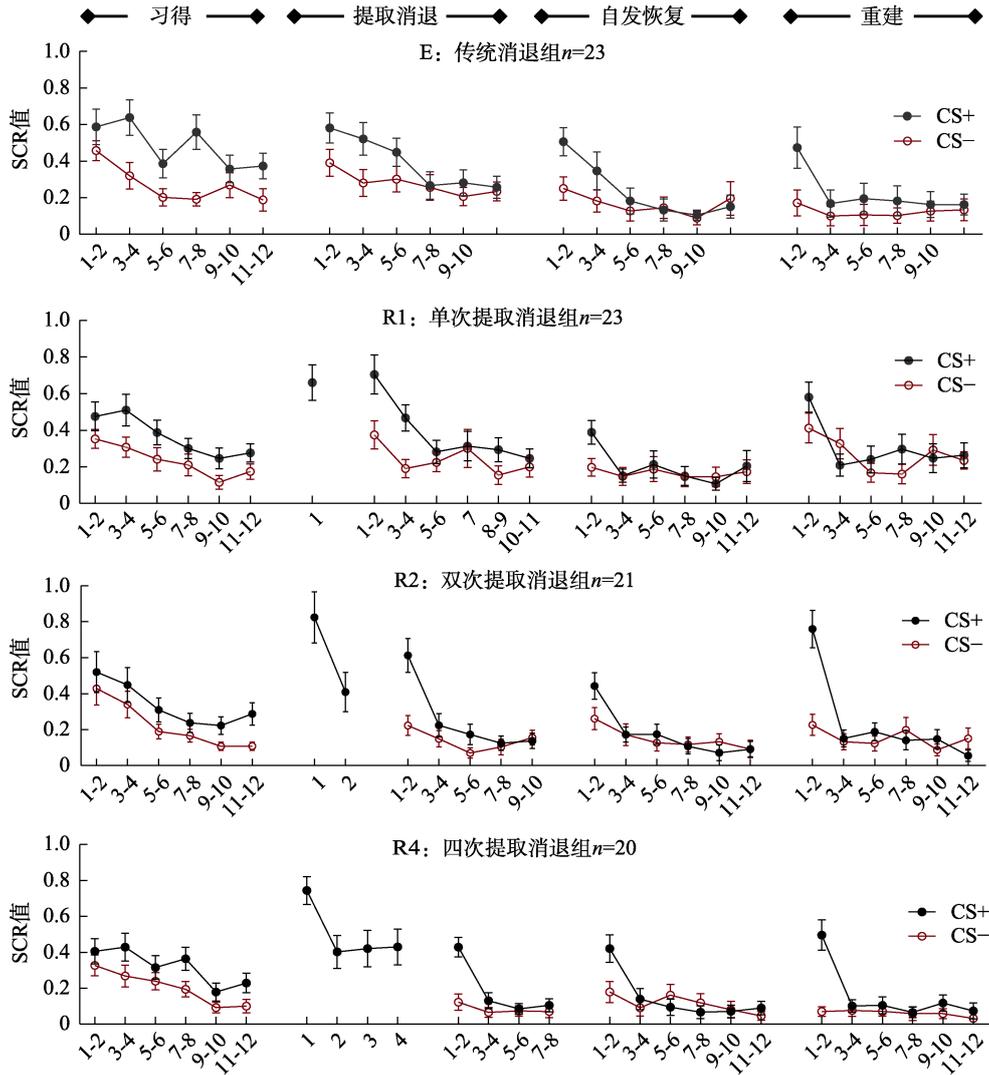


图 4 四组被试在恐惧记忆习得、提取消退、自发恢复测试和重建测试阶段的皮肤电反应
注：横坐标代表试次，误差线表示标准误。

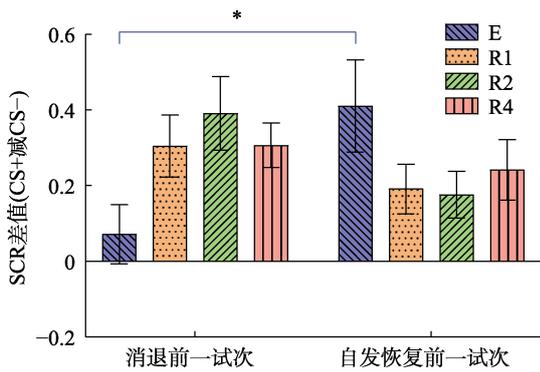


图 5 各组提取后的消退训练情况对比

注：E 代表传统消退组，R1 代表单次提取消退组，R2 代表双次提取消退组，R4 代表 4 次提取消退组。* $p < 0.05$ 。

提取后效应分析：参考前人研究，使用差别皮肤电反应(mean differential skin conductance response, mdSCR)，即把 CS+和 CS-的皮肤电反应之差作为主

要统计量(Chen et al., 2020; Schiller et al., 2010)。为了进一步探究记忆短暂提取后带来的消退效果，对 4 组被试进行 4 (组别) × 2 (消退第一个试次、自发恢复第一个试次) 的两因素重复测量方差分析，结果发现试次的主效应不显著， $F(1, 83) = 0.05, p = 0.830$ ；组别的主效应不显著， $F(3, 83) = 0.12, p = 0.95$ ；试次和组别的交互效应显著， $F(3, 83) = 4.85, p = 0.004, \eta_p^2 = 0.15$ 。说明不同的提取暴露时长会带来随后消退效果的显著差别，进行简单效应分析后发现，组 E 差异显著， $t(22) = -2.47, p = 0.022, d = 0.30$ ；组 R1 差异不显著， $t(22) = 1.08, p = 0.290$ ；组 R2 差异不显著， $t(20) = 2.03, p = 0.056$ ；组 R4 差异不显著， $t(19) = 0.74, p = 0.471$ ，说明短暂提取能影响随后的消退效果，因为组 E 没有提取过程直接进行消退，所以与其他 3 组有显著差异。

自发恢复效应分析: 参考前人研究, 将第二天消退的最后一个试次到第三天自发恢复的第一个试次的 mdSCR 变化量作为自发恢复的指标(Chen et al., 2020; Schiller et al., 2010)。首先对 4 组的两个关键试次进行 4 (组别) × 2 (试次) 的两因素重复测量方差分析, 结果发现试次的主效应显著, $F(1, 83) = 18.31, p < 0.001, \eta_p^2 = 0.18$; 组别的主效应不显著, $F(3, 83) = 0.63, p = 0.596$; 试次和组别的交互效应不显著, $F(3, 83) = 0.37, p = 0.778$, 说明整体上 CS+ 和 CS- 的差别皮肤电反应从第二天到第三天出现了显著上升, 有自发恢复效应存在。为了更好的检测各组的自发恢复效应大小, 我们采用组内比较关键试次 mdSCR 值变化的方式, 进一步对各组的自发恢复情况进行分析。分别对 4 组的消退最后一个试次和自发恢复第一个试次的 mdSCR 进行配对样本 t 检验, 结果显示组 E 差异显著, $t(22) = -2.70, p = 0.013, d = -0.56$; 组 R1 差异不显著, $t(22) = -1.47, p = 0.155$; 组 R2 差异显著, $t(20) = -3.01, p = 0.007, d = -0.66$; 组 R4 差异不显著, $t(19) = -2.09, p = 0.050$ 。说明组 E 和 R2 自发恢复效应明显, 体现在 mdSCR 值从消退最后一个试次到自发恢复第一个试次出现了显著的增加; 而组 R1 和 R4 没有发现显著的增加, 自发恢复效应不明显。此外还比较了 4 组自发恢复阶段第一个试次的 mdSCR 是否存在组间差异, 结果显示 4 组之间没有存在任意两组的显著差异。综合以上分析结果, 说明相比于组 E 和 R2, 组 R1 和 R4 可以减弱原有恐惧记忆的自发恢复程度, 4 组被试自发恢复情况如图 6 所示。

恐惧重建效应分析: 参考前人研究, 将第三天

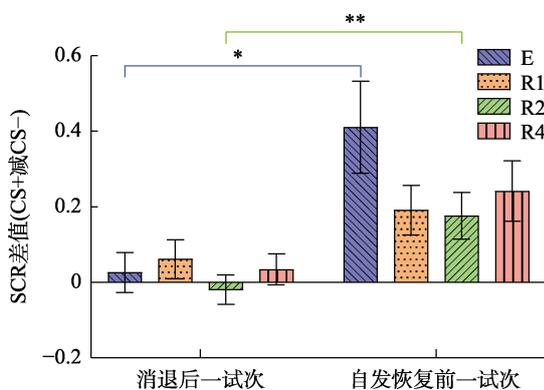


图 6 各组恐惧记忆自发恢复情况对比

注: E 代表传统消退组, R1 代表单次提取消退组, R2 代表双提取消退组, R4 代表 4 次提取消退组。自发恢复量=自发恢复第一个试次 SCR 值 - 消退最后一个试次 SCR 值(Schiller et al., 2010)。* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ 。

自发恢复的最后一个试次到第四天重建的第一个试次的 mdSCR 变化量作为恐惧重建的指标(Chen et al., 2020; Schiller et al., 2010)。首先对 4 组的两个关键试次进行 4 (组别) × 2 (试次) 的两因素重复测量方差分析, 结果发现试次的主效应显著, $F(1, 83) = 34.87, p < 0.001, \eta_p^2 = 0.30$; 组别的主效应不显著, $F(3, 83) = 1.72, p = 0.169$; 试次和组别的交互作用不显著, $F(3, 83) = 2.03, p = 0.116$, 说明整体上 CS+ 和 CS- 的差别皮肤电反应从第三天到第四天出现了显著上升, 有恐惧重建效应存在。为了更好的检测各组的恐惧重建效应大小, 我们采用组内比较关键试次 mdSCR 值变化的方式, 进一步对各组的重建情况进行分析。分别对 4 组的自发恢复最后一个试次和重建第一个试次的 mdSCR 进行配对样本 t 检验, 结果显示组 E 差异显著, $t(22) = -2.48, p = 0.021, d = -0.52$; 组 R1 差异不显著, $t(22) = -1.07, p = 0.296$; 组 R2 差异显著, $t(20) = -4.95, p < 0.001, d = -1.08$; 组 R4 差异显著, $t(19) = -4.46, p < 0.001, d = -0.99$ 。说明组 E、R2 和 R4 恐惧重建效应明显, 体现在 mdSCR 值从自发恢复最后一个试次到重建第一个试次出现了显著的增加; 而组 R1 没有发现显著的增加, 重建效应不明显。此外还比较了 4 组重建阶段第一个试次的 mdSCR 是否存在组间差异, 结果显示组 R1 显著小于组 R2, $t(20) = -2.74, p = 0.013, d = -0.60$; 组 R1 显著小于组 R4, $t(19) = -2.14, p = 0.046, d = -0.48$ 。除此之外没有发现存在任意两组的显著差异。综合以上分析结果, 说明相比于组 R1, 组 E、R2 和 R4 不可以减弱原有恐惧记忆在 US 重建后的恐惧反应程度, 4 组被试重建情况如图 7 所示。

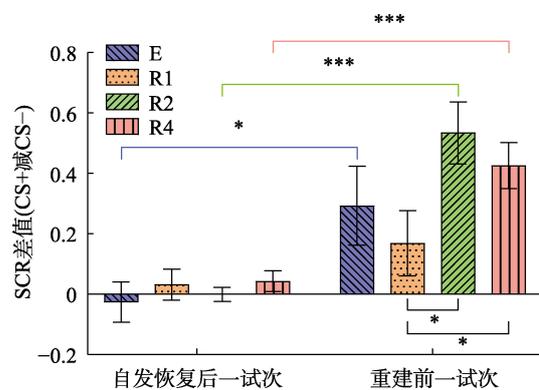


图 7 各组恐惧记忆重建情况对比

注: E 代表传统消退组, R1 代表单次提取消退组, R2 代表双提取消退组, R4 代表 4 次提取消退组。恐惧重建量=重建后第一个试次 SCR 值 - 自发恢复最后一个试次 SCR 值(Schiller et al., 2010)。* $p < 0.05$, *** $p < 0.001$ 。

3.2 非条件刺激主观预期评定和预期错误量化分析结果

将被试的 US 主观预期评定数据导入 MATLAB 2022a 进行运行, 通过模型计算出来的每个试次的预期值 V_t , 从而得出习得与提取消退阶段每个试次的预期错误大小(即 $R - V_t$ 值), 4 组被试在恐惧习得、提取消退阶段的主观预期与拟合预期值情况如图 8 所示。

由于本研究关注的是第二天提取消退阶段 4 组被试对习得条件性恐惧反应的 CS+ 的 US 预期值与预期错误大小差异, 因此只针对第二天的 CS+ 试次进行统计分析。首先对 4 组被试提取消退阶段 CS+ 的 US 主观预期值进行 12 (第二天的试次) \times 4 (组别) 的两因素重复测量方差分析, 结果显示, 试次的主效应显著, $F(11, 869) = 56.65, p < 0.001, \eta_p^2 = 0.42$; 组间差异不显著, $F(3, 79) = 0.49, p = 0.690$; 阶段和

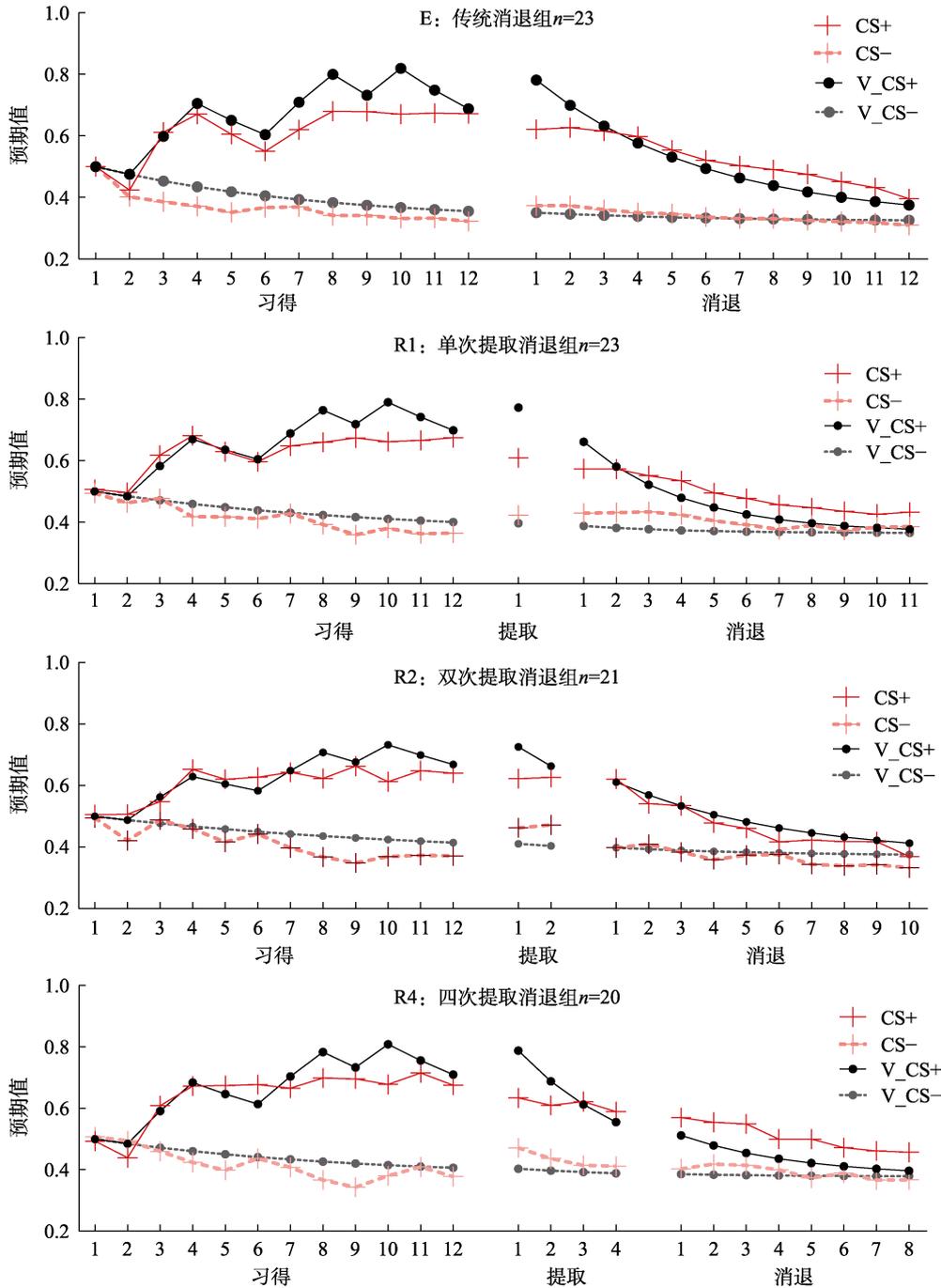


图 8 各组习得与提取消退阶段的主观预期值和拟合预期值
注: 红色虚线为被试主观评定的预期值, 黑色实线为强化学习模型拟合的预期值。彩图见电子版

组别的交互效应不显著, $F(33, 869) = 0.87, p = 0.674$, 说明 4 组被试消退阶段的前后反应存在显著变化, 但 4 组之间不存在显著差异。

各组根据模型拟合的具体参数对照如表 2 所示。根据模型拟合出各组第二天全部试次的预期错误大小曲线如图 9 所示。

表 2 模型拟合主要参数

组别	α	model error	average PE
E	0.18	0.14	0.19
R1	0.27	0.12	0.12
R2	0.18	0.09	0.15
R4	0.24	0.14	0.14

注: E 代表传统消退组, R1 代表单次提取消退组, R2 代表双次提取消退组, R4 代表 4 次提取消退组。 α 为第二天的学习率, model error 为模型拟合误差, average PE 为模型计算的各组被试第二天的 PE 绝对值均值。

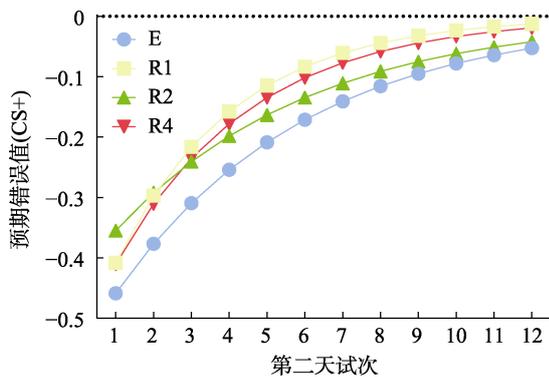


图 9 四组被试第二天 12 个试次产生的预期错误值

注: E 代表传统消退组, R1 代表单次提取消退组, R2 代表双次提取消退组, R4 代表 4 次提取消退组。

对 4 组被试第二天 CS+ 的 PE 值进行 12 (第二天的试次) \times 4 (组别) 的两因素重复测量方差分析, 结果显示, 试次的主效应显著, $F(11, 869) = 1176.79, p < 0.001, \eta_p^2 = 0.94$; 组间差异显著, $F(3, 79) = 15.49, p < 0.001, \eta_p^2 = 0.37$; 试次和组别的交互效应显著, $F(33, 869) = 5.10, p < 0.001, \eta_p^2 = 0.16$, 说明 4 组被试第二天前后反应存在显著变化且存在组间差异。进一步分析发现 R1 组第二天 PE 值变化幅度显著大于其他 3 组, 4 个组的第二天引发的 PE 值从小到大依次是 R1 < R4 < R2 < E。结合皮肤电反应结果, 自发恢复测试组 R1 和 R4 体现出较好的抑制自发恢复效果, 而在重建测试中只有组 R1 体现出较好的抑制恐惧重建的效果, 这跟 4 个组的 PE 值大小符合一定的顺序。综合皮肤电以及预期错误量化结果, 可以推测被试第二天的试次操作产生的 PE 均值(见表 2)

越小, 第三天和第四天的消退效果越好。

4 讨论

本研究采集皮肤电反应和主观预期值指标, 结合简化的 Rescorla-Wagner 强化学习模型拟合 PE 量化曲线, 基于传统消退范式向提取消退范式转化的实验设计思路, 将消退训练依据不同提取试次数量拆分成提取和消退两阶段, 形成 4 种不同提取暴露时长的情况: 传统消退、单次提取消退、双次提取消退和 4 次提取消退, 比较这 4 种情况下条件性恐惧记忆消除的效果。结果发现, 在 4 组被试同等程度的习得和消退了恐惧记忆的前提下, 自发恢复测试中, 单次提取消退组和 4 次提取消退组的恐惧自发恢复效应不明显, 显示出了一定的恐惧自发恢复抑制效果, 而传统消退组和双次提取消退组则出现了明显的自发恢复效应。在恐惧重建测试中, 只有单次提取消退组显示出一定的抑制恐惧重建的效果, 而其余 3 组均出现了明显的恐惧重建效应。此外, 第二天 4 组被试的 CS+ 试次主观预期及预期错误量化结果表明, 被试对 CS+ 是否伴随电击的主观预期没有显示出任何组间差异, 但在预期错误量化上发现单次提取消退组被试第二天 CS+ 试次产生的预期错误变化幅度最大, 整体预期错误值最小。

4.1 提取试次数量影响传统消退范式转化为提取消退范式

在本研究中, 虽然从第二天 CS 呈现次数上 4 组被试均相同(12 个 CS+ 和 12 个 CS-), 但由于分配给提取阶段试次数量的不同, 相同的试次呈现产生了不同的条件性恐惧记忆消除效果, 说明传统消退范式向提取消退范式转化过程中, 除了提取试次与消退试次需要一定的时间间隔外, 提取试次的数量对于是否转化成功(防止恐惧复发)也是至关重要的。在本实验中从传统消退范式向提取消退范式转化成功的组别是单次提取消退组, 抑制了随后第三、四天恐惧复发; 而双次提取消退组和 4 次提取消退组均不能真正的抑制恐惧复发, 体现不出优于传统消退的恐惧消除效果。目前证明提取消退效果优于传统消退的研究中, 大致包括以下暴露时长参数: 线索条件性恐惧(cued fear conditioning)中采用的 1~3 个 CS 提取, 环境条件性恐惧(contextual fear conditioning)中采用 2~4 分钟的环境暴露, 小于或大于这些暴露时长参数均有可能导致提取消退失去原有的恐惧消除效果优势(Raskin & Monfils, 2023)。然而, 上述研究多为动物条件恐惧模型, 在人类条件

性恐惧模型中的研究还相对缺乏,本研究在人类被试上得到了与动物研究类似的结果,即并非简单的阶段划分就能将传统消退范式转化为提取消退范式,提取暴露时长会影响提取消退效果显现,适当的提取暴露时长(实验中为 1 个 CS 提取)才能转化成功。

之所以出现这种现象,原因在于,真正具有抑制恐惧复发效果的提取消退范式是基于再巩固理论,而传统消退范式是基于消退学习,两者涉及的机制原理不同。有研究发现在传统消退和提取消退过程中,初始 CS 呈现都激活了前额叶皮层和杏仁核。然而,随着 CS 的继续呈现,它们的神经激活模式出现了分歧。传统消退范式继续作用于前额叶皮层,而提取消退范式则没有作用(Cahill & Milton, 2019)。虽然这两种范式都继续激活杏仁核,但提取消退范式激活的是最初在恐惧习得过程中活跃的相同神经元细胞集群(Khalaf et al., 2018)。此外还有研究发现在外侧杏仁核(lateral amygdala, LA)中,含 GluR1 亚基的 AMPA 受体在一次 CS 呈现后被磷酸化,但提取消退组在 1 小时后的第二次 CS 呈现中被去磷酸化,导致 LA 中 AMPA 受体介导的传递减少,CS-US 联结去增强,然而传统消退组没有这种变化(Clem & Huganir, 2010; Monfils et al., 2009)。许多动物研究使用免疫组织化学来比较提取消退和传统消退过程中活跃的神经元的位置、类型和数量差异,这些结果均表明,提取消退和传统消退最初表现出相似的激活模式,但随着过程的进展而分化(Khalaf & Graff, 2019; Lee et al., 2015; Tedesco et al., 2014)。因此,传统消退范式转化为提取消退范式的过程涉及机制转变,是一系列复杂细胞与分子机制的变化,提取暴露时长作为行为变量在其中起到重要的调节作用。

4.2 再巩固更新和消退学习增强两种恐惧记忆消除效果

前人研究采用的经典 3 天范式(第三天进行各种恐惧复发测试),并不能很好的比较不同恐惧消除范式对条件性恐惧反应的干预效果,因为第二天与第三天相邻可能会出现自发恢复和恐惧重建测试两个指标结果不一致的情况,难以解释以及定性是否出现恐惧复发(Haaker et al., 2014; Lonsdorf et al., 2017)。为了评估不同暴露时长对提取消退范式恐惧消除效果的影响,本研究采用了 4 天的实验范式,即测试分为两天,提取消退 24 小时后进行自发恢复测试,再隔 24 小时进行恐惧重建测试。皮肤电分析结果表明,单次提取消退组在第三天与第四天的关

键试次变化分析中均没有发现明显的自发恢复效应与恐惧重建效应,说明抑制恐惧复发的效果较强;而 4 次提取消退组仅在第四天的关键试次变化分析中发现恐惧重建效应,第三天的关键试次变化分析中没有发现明显的自发恢复效应,说明存在抑制恐惧复发的效果但较弱。结合前人研究,我们的实验结果或许显示出了在条件性恐惧模型中消除条件性恐惧反应的两大途径:再巩固更新(reconsolidation update)以及消退学习增强(extinction enhancement)(Vaverkova et al., 2020)。

基于传统消退范式的临床暴露疗法容易出现复发,因此研究者们探索出许多传统消退变式(提取消退范式就是其中一种变式)进行改进,目的就是为抑制传统消退范式出现的恐惧复发现象(自发恢复、重建和续新等)。除了提取消退范式这种与传统消退范式基于截然不同的恐惧消除机制外,还有另外一类与传统消退范式基于同一原理的变式,这类变式通过增强消退学习形成的消退记忆强度,提高其与原始记忆竞争的优势,有效的抑制短期内恐惧复发效应,如逐渐消退(gradual extinction)、替代消退(vicarious extinction)、深度消退(deepen extinction)等(Golkar et al., 2013; Leung et al., 2012; Shiban et al., 2015)。有学者认为,只有满足特定边界条件的提取消退范式才是基于记忆再巩固更新,有些提取消退范式研究结果很可能也是基于消退学习增强,如果恐惧复发指标测试比较单一的话可能会造成误判(Monfils & Holmes, 2018)。有研究者在小鼠条件性恐惧模型中通过将提取阶段和消退阶段试次数量进行对调形成两个实验组,结果发现长时记忆测试(干预后 24 小时)中两者均能成功消除恐惧反应,但在短时记忆测试(干预后 3.25 小时)中两者有区别。如果基于记忆再巩固更新在短时记忆测试中会出现了恐惧反应,如果基于消退学习增强则不会,因为形成消退记忆后抑制效果能够立即显效,类似结果也在人类条件性恐惧模型中被发现(Chen et al., 2021; Ponnusamy et al., 2016)。因此,本研究中单次提取消退组和 4 次提取组虽然均能抑制恐惧自发恢复,但可能涉及不同的机制。从实验后两天的测试结果可以推测,单次提取消退组是基于记忆再巩固更新,作用的是原始记忆痕迹,所以第三天没有出现恐惧自发复发说明原始记忆已经更新为安全记忆,自然第四天也不会出现恐惧重建效应;而 4 次提取消退组是基于消退学习增强,形成竞争力较强的消退记忆痕迹与原始恐惧记忆相互竞争,在第三天自

发恢复测试中消退记忆占优势,但随着时间的流逝,第四天消退记忆就竞争不过原始恐惧记忆,恐惧复发。由于只有皮肤电生理指标,本研究对于恐惧消除机制仅能做推测,后续还需结合认知神经指标加以验证。

4.3 暴露时长引发的预期错误介导记忆从再巩固到消退转化

在习得巴甫洛夫联结记忆后,重新暴露于 CS 下会依次经历下几种依赖提取的记忆过程:仅提取(记忆表达)、再巩固、“limbo”(介于再巩固与消退的中间状态)、消退,即记忆会随着暴露时长的增加而走向不同命运(de Oliveira Alvares & Do-Monte, 2021; Kida, 2023)。从条件性恐惧动物研究中发现短暂的 CS 暴露会导致记忆再巩固,较长时间的 CS 暴露则会触发消退,表明提取后的记忆命运走向取决于暴露时长,恐惧记忆会随着提取时间的增加中断再巩固过程并触发消退学习(Bustos et al., 2009; Suzuki et al., 2004)。研究发现,海马体、杏仁核和内侧前额叶皮层的细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)磷酸化在记忆从再巩固到消退转变过程中将短暂增加,在这个过渡过程中,ERK 可以作为一个分子开关来消除再巩固,并启动消退学习(Fukushima et al., 2021; Merlo et al., 2018)。然而,决定记忆进入再巩固或引发消退学习的暴露时长会根据不同实验设置操作改变,我们只能确定越久的提取暴露时长越会形成消退学习,很难定义适合记忆再巩固的具体暴露时长参数。要想理清提取暴露时长对记忆再巩固和消退的调控作用,需要进一步探究 CS 暴露引发了哪些变化。

巴甫洛夫联结记忆的巩固、再巩固、消退均基于错误驱动学习理论,对 CS-US 联结的预测及实际发生内容的差异(即预期错误)是所有提取依赖记忆过程必须的(Vaverkova et al., 2020)。因此,提取阶段引发的预期错误量或许是暴露时长调控记忆再巩固与消退的内在机理。本研究对各组被试第二天 CS+ 试次产生的 PE 大小的量化结果发现,虽然试次数量相同,但组间固定次序试次引发的 PE 大小不同,时间进程上整体 12 个试次引发的 PE 大小变动也有组间差异。从第二天预期错误变化幅度来看单次提取消退组显著大于其他 3 组,从整体预期错误来看从小到大依次是 R1 < R4 < R2 < E,与 4 组被试的恐惧消除效果高低排名相符。这说明提取阶段触发记忆再巩固体现在预期错误指标上为加速 PE 值的降低,整体干预试次产生的 PE 值能预测恐惧消除效

果好坏,PE 值越低效果越好。此外,我们还额外分析了 3 个提取消退组提取阶段试次产生的 PE 大小差异,结果为组 R1 一个提取试次产生的 PE 大小为 0.41,组 R2 两个提取试次产生的 PE 总量为 0.65(均值为 0.32),组 R4 四个提取试次产生的 PE 总量为 1.13(均值为 0.28)。可以看出我们无法单纯依靠提取阶段所有试次产生的总 PE 量或提取最后一个试次的 PE 量来界定记忆命运应该处于哪个阶段,即提取阶段预期错误大小界定记忆进入再巩固还是消退并不能通过简单的求和来对比,由于暴露时长不同,很可能是提取所有试次的预期错误以某种函数关系叠加,未来需要更加复杂的计算模型来进行拟合和验证。

4.4 总结与展望

本研究设置了 4 种提取试次数量(分别是 0、1、2、4)体现不同 CS 暴露时长,结合以往研究和本研究结果,可以印证与记忆被提取后的命运最直接相关的是提取试次数量,且内在机理与试次所引发的 PE 变化模式有关。值得注意的是,本研究对提取暴露时长产生的预期错误与提取消退效果之间的关系仅仅只是推测,后续或许可以采用恰当的统计方法将两者进行直接关联,以此获得提取预期错误量对提取消退效果的预测作用。此外,由于本研究用数据测量及预期错误量化手段较为单一,还无法对记忆提取后从再巩固到消退的确切暴露时长及其产生的预期错误量参数化。虽然在动物研究中,再巩固和消退都有不同的细胞分子标记特征表示,但这只提供了依赖提取的记忆再巩固与消退的发生机制,不能用于人类研究,更难以临床转化(Raskin & Monfils, 2023)。未来需要在人类研究中更深入地了解决定记忆再巩固与消退过程的可观测、实时的非侵入性特殊神经标识,一方面有利于探究许多再巩固干预研究阴性结果的原因(是否因为提取操作没能使记忆去稳定),另一方面有利于针对适应不良情绪记忆(如创伤后应激障碍、恐怖症、药物成瘾等)设计新的更可靠的临床治疗方法。

参 考 文 献

- Alfei, J. M., Ferrer Monti, R. I., Molina, V. A., Bueno, A. M., & Urcelay, G. P. (2015). Prediction error and trace dominance determine the fate of fear memories after post-training manipulations. *Learning & Memory*, 22(8), 385-400. <https://doi.org/10.1101/lm.038513.115>
- Bouton, M. E. (2004). Context and behavioral processes in extinction. *Learning & Memory*, 11(5), 485-494. <https://doi.org/10.1101/lm.78804>
- Bustos, S. G., Maldonado, H., & Molina, V. A. (2009). Disruptive

- effect of midazolam on fear memory reconsolidation: Decisive influence of reactivation time span and memory age. *Neuropsychopharmacology*, *34*(2), 446–457. <https://doi.org/10.1038/npp.2008.75>
- Cahill, E. N., & Milton, A. L. (2019). Neurochemical and molecular mechanisms underlying the retrieval-extinction effect. *Psychopharmacology*, *236*(1), 111–132. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-5121-3>
- Chalkia, A., Schroyens, N., Leng, L., Vanhasbroeck, N., Zenses, A. K., Van Oudenhove, L., & Beckers, T. (2020). No persistent attenuation of fear memories in humans: A registered replication of the reactivation-extinction effect. *Cortex*, *129*, 496–509. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.04.017>
- Chen, W., Li, J., Caoyang, J., Yang, Y., Hu, Y., & Zheng, X. (2018). Effects of prediction error on post-retrieval extinction of fear to compound stimuli. *Acta Psychologica Sinica*, *50*(7), 739–749. <https://doi.org/10.3724/sp.J.1041.2018.00739>
- [陈伟, 李俊娇, 曹杨婧文, 杨勇, 胡琰健, 郑希付. (2018). 预期错误在复合恐惧记忆提取消退中的作用. *心理学报*, *50*(7), 739–749.]
- Chen, W., Li, J., Xu, L., Zhao, S., Fan, M., & Zheng, X. (2020). Destabilizing different strengths of fear memories requires different degrees of prediction error during retrieval. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *14*, 598924. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.598924>
- Chen, W., Li, J., Zhang, X., Dong, Y., Shi, P., Luo, P., & Zheng, X. (2021). Retrieval-extinction as a reconsolidation-based treatment for emotional disorders: Evidence from an extinction retention test shortly after intervention. *Behaviour Research and Therapy*, *139*, 103831. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2021.103831>
- Clem, R. L., & Haganir, R. L. (2010). Calcium-permeable AMPA receptor dynamics mediate fear memory erasure. *Science*, *330*(6007), 1108–1112. <https://doi.org/10.1126/science.1195298>
- Davis, M., Walker, D. L., & Myers, K. M. (2003). Role of the amygdala in fear extinction measured with potentiated startle. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *985*, 218–232. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2003.tb07084.x>
- de Oliveira Alvares, L., & Do-Monte, F. H. (2021). Understanding the dynamic and destiny of memories. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *125*, 592–607. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.03.009>
- Diaz-Mataix, L., Ruiz Martinez, R. C., Schafe, G. E., LeDoux, J. E., & Doyere, V. (2013). Detection of a temporal error triggers reconsolidation of amygdala-dependent memories. *Current Biology*, *23*(6), 467–472. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.01.053>
- Exton-McGuinness, M. T., Lee, J. L., & Reichelt, A. C. (2015). Updating memories—The role of prediction errors in memory reconsolidation. *Behavioural Brain Research*, *278*, 375–384. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.10.011>
- Ferrara, N. C., Kwapis, J. L., & Trask, S. (2023). Memory retrieval, reconsolidation, and extinction: Exploring the boundary conditions of post-conditioning cue exposure. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, *15*, 1146665. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2023.1146665>
- Ferrara, N. C., Trask, S., Pullins, S. E., & Helmstetter, F. J. (2021). Regulation of learned fear expression through the MgN-amygdala pathway. *Neurobiology of Learning and Memory*, *185*, 107526. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2021.107526>
- Fukushima, H., Zhang, Y., & Kida, S. (2021). Active transition of fear memory phase from reconsolidation to extinction through ERK-mediated prevention of reconsolidation. *The Journal of Neuroscience*, *41*(6), 1288–1300. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1854-20.2020>
- Gershman, S. J., Monfils, M. H., Norman, K. A., & Niv, Y. (2017). The computational nature of memory modification. *Elife*, *6*. <https://doi.org/10.7554/eLife.23763>
- Golkar, A., Selbing, I., Flygare, O., Ohman, A., & Olsson, A. (2013). Other people as means to a safe end: Vicarious extinction blocks the return of learned fear. *Psychological Science*, *24*(11), 2182–2190. <https://doi.org/10.1177/0956797613489890>
- Haaker, J., Golkar, A., Hermans, D., & Lonsdorf, T. B. (2014). A review on human reinstatement studies: An overview and methodological challenges. *Learning & Memory*, *21*(9), 424–440. <https://doi.org/10.1101/lm.036053.114>
- Hu, J., Wang, W., Homan, P., Wang, P., Zheng, X., & Schiller, D. (2018). Reminder duration determines threat memory modification in humans. *Scientific Reports*, *8*(1), 8848. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27252-0>
- Junjiao, L., Wei, C., Jingwen, C., Yanjian, H., Yong, Y., Liang, X., ... Xifu, Z. (2019). Role of prediction error in destabilizing fear memories in retrieval extinction and its neural mechanisms. *Cortex*, *121*, 292–307. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2019.09.003>
- Khalaf, O., & Graff, J. (2019). Reactivation of recall-induced neurons in the infralimbic cortex and the basolateral amygdala after remote fear memory attenuation. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *12*, 70. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00070>
- Khalaf, O., Resch, S., Dixsaut, L., Gorden, V., Glauser, L., & Graff, J. (2018). Reactivation of recall-induced neurons contributes to remote fear memory attenuation. *Science*, *360*(6394), 1239–1242. <https://doi.org/10.1126/science.aas9875>
- Kida, S. (2023). Interaction between reconsolidation and extinction of fear memory. *Brain Research Bulletin*, *195*, 141–144. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2023.02.009>
- Kim, J. H., & Richardson, R. (2010). New findings on extinction of conditioned fear early in development: Theoretical and clinical implications. *Biological Psychiatry*, *67*(4), 297–303. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.003>
- Kredlow, M. A., Unger, L. D., & Otto, M. W. (2016). Harnessing reconsolidation to weaken fear and appetitive memories: A meta-analysis of post-retrieval extinction effects. *Psychological Bulletin*, *142*(3), 314–336. <https://doi.org/10.1037/bul0000034>
- Lee, H. J., Haberman, R. P., Roquet, R. F., & Monfils, M. H. (2015). Extinction and retrieval + extinction of conditioned fear differentially activate medial prefrontal cortex and amygdala in rats. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *9*, 369. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00369>
- Lee, J. L. C., Nader, K., & Schiller, D. (2017). An update on memory reconsolidation updating. *Trends in Cognitive Sciences*, *21*(7), 531–545. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2017.04.006>
- Leung, H. T., Reeks, L. M., & Westbrook, R. F. (2012). Two ways to deepen extinction and the difference between them. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, *38*(4), 394–406. <https://doi.org/10.1037/a0030201>
- Lonsdorf, T. B., Menz, M. M., Andreatta, M., Fullana, M. A., Golkar, A., Haaker, J., ... 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>
- Merlo, E., Milton, A. L., & Everitt, B. J. (2018). A novel retrieval-dependent memory process revealed by the arrest of ERK1/2 activation in the basolateral amygdala. *The Journal of Neuroscience*, *38*(13), 3199–3207. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1854-20.2020>

- doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3273-17.2018
- Monfils, M. H., Cowansage, K. K., Klann, E., & LeDoux, J. E. (2009). Extinction-reconsolidation boundaries: Key to persistent attenuation of fear memories. *Science*, *324*(5929), 951–955. <https://doi.org/10.1126/science.1167975>
- Monfils, M. H., & Holmes, E. A. (2018). Memory boundaries: Opening a window inspired by reconsolidation to treat anxiety, trauma-related, and addiction disorders. *Lancet Psychiatry*, *5*(12), 1032–1042. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30270-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30270-0)
- Myers, K. M., & Davis, M. (2007). Mechanisms of fear extinction. *Molecular Psychiatry*, *12*(2), 120–150. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001939>
- Nader, K., Schafe, G. E., & Le Doux, J. E. (2000). Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature*, *406*(6797), 722–726. <https://doi.org/10.1038/35021052>
- Pedreira, M. E., Perez-Cuesta, L. M., & Maldonado, H. (2004). Mismatch between what is expected and what actually occurs triggers memory reconsolidation or extinction. *Learning & Memory*, *11*(5), 579–585. <https://doi.org/10.1101/lm.76904>
- Phelps, E. A., & Hofmann, S. G. (2019). Memory editing from science fiction to clinical practice. *Nature*, *572*(7767), 43–50. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1433-7>
- Ponnusamy, R., Zhuravka, I., Poulos, A. M., Shobe, J., Merjanian, M., Huang, J., ... Fanselow, M. S. (2016). Retrieval and reconsolidation accounts of fear extinction. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *10*, 89. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2016.00089>
- Raskin, M., & Monfils, M. H. (2023). Reconsolidation and fear extinction: An update. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*. https://doi.org/10.1007/7854_2023_438
- Sartor, G. C., & Aston-Jones, G. (2014). Post-retrieval extinction attenuates cocaine memories. *Neuropsychopharmacology*, *39*(5), 1059–1065. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.323>
- Schiller, D., Kanen, J. W., LeDoux, J. E., Monfils, M. H., & Phelps, E. A. (2013). Extinction during reconsolidation of threat memory diminishes prefrontal cortex involvement. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *110*(50), 20040–20045. <https://doi.org/10.1073/pnas.1320322110>
- Schiller, D., Monfils, M. H., Raio, C. M., Johnson, D. C., Ledoux, J. E., & Phelps, E. A. (2010). Preventing the return of fear in humans using reconsolidation update mechanisms. *Nature*, *463*(7277), 49–53. <https://doi.org/10.1038/nature08637>
- Sevenster, D., Beckers, T., & Kindt, M. (2013). Prediction error governs pharmacologically induced amnesia for learned fear. *Science*, *339*(6121), 830–833. <https://doi.org/10.1126/science.1231357>
- Sevenster, D., Beckers, T., & Kindt, M. (2014). Prediction error demarcates the transition from retrieval, to reconsolidation, to new learning. *Learning & Memory*, *21*(11), 580–584. <https://doi.org/10.1101/lm.035493.114>
- Shiban, Y., Wittmann, J., Weissinger, M., & Muhlberger, A. (2015). Gradual extinction reduces reinstatement. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *9*, 254. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00254>
- Shumake, J., & Monfils, M. H. (2015). Assessing fear following retrieval + extinction through suppression of baseline reward seeking vs. freezing. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *9*, 355. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00355>
- Suzuki, A., Josselyn, S. A., Frankland, P. W., Masushige, S., Silva, A. J., & Kida, S. (2004). Memory reconsolidation and extinction have distinct temporal and biochemical signatures. *The Journal of Neuroscience*, *24*(20), 4787–4795. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5491-03.2004>
- Tedesco, V., Roquet, R. F., DeMis, J., Chiamulera, C., & Monfils, M. H. (2014). Extinction, applied after retrieval of auditory fear memory, selectively increases zinc-finger protein 268 and phosphorylated ribosomal protein S6 expression in prefrontal cortex and lateral amygdala. *Neurobiology of Learning and Memory*, *115*, 78–85. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2014.08.015>
- Thiele, M., Yuen, K. S. L., Gerlicher, A. V. M., & Kalisch, R. (2021). A ventral striatal prediction error signal in human fear extinction learning. *Neuroimage*, *229*, 117709. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117709>
- Vavrkova, Z., Milton, A. L., & Merlo, E. (2020). Retrieval-dependent mechanisms affecting emotional memory persistence: Reconsolidation, extinction, and the space in between. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *14*, 574358. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.574358>
- Zimmermann, J., & Bach, D. R. (2020). Impact of a reminder/extinction procedure on threat-conditioned pupil size and skin conductance responses. *Learning & Memory*, *27*(4), 164–172. <https://doi.org/10.1101/lm.050211.119>
- Zuccolo, P. F., & Hunziker, M. H. L. (2019). A review of boundary conditions and variables involved in the prevention of return of fear after post-retrieval extinction. *Behavioural Processes*, *162*, 39–54. <https://doi.org/10.1016/j.beproc.2019.01.011>

The effect of retrieval exposure duration on the reconsolidation and extinction of fear memory

CHEN Wei¹, YAO Lin², NI Xiaobing¹, LI Junjiao³, WU Ziyou¹, ZHENG Xifu¹

¹ Key Laboratory of Brain, Cognition and Education Sciences, Ministry of Education, China; School of Psychology, and Center for Studies of Psychological Application, South China Normal University, Guangzhou 510631, China)

² China United Network Communications Corporation Guangzhou Branch, Guangzhou 510650, China)

³ College of Teacher Education, Guangdong University of Education, Guangzhou 510303, China)

Abstract

The operational similarities between the retrieval extinction paradigm (reconsolidation-based) and the traditional extinction paradigm (extinction-based)—involving subtle procedural settings during the retrieval phase—may prevent memories from entering the reconsolidation stage, thus avoiding the long-lasting inhibitory effect on fear relapse. Studies have shown that the duration of retrieval exposure regulates the phase into which memories enter; this mechanism is related to the number of prediction errors elicited during retrieval. This study is intended to investigate the regulatory role of retrieval exposure duration from memory reconsolidation to extinction and to clarify its mechanism by quantifying prediction errors.

In this study, skin conductance responses and subjective expectancy values were collected and combined with a simplified Rescorla–Wagner learning model to fit the PE quantification curve. Following the experimental design idea of transitioning from the traditional extinction paradigm to the retrieval extinction paradigm, extinction training was divided into retrieval and extinction phases based on different numbers of retrieval trials to form four retrieval exposure durations: traditional extinction, single-trial retrieval extinction, double-trial retrieval extinction, and quadruple-trial retrieval extinction. The effects of conditioned fear memory elimination under these four conditions were compared.

The results revealed that in the spontaneous recovery test, both the single-trial and quadruple-trial retrieval extinction groups showed better inhibitory effects on spontaneous fear recovery, whereas the traditional and double-trial retrieval extinction groups exhibited evident spontaneous recovery effects. In the fear reinstatement test, only the single-trial retrieval extinction group showed a better inhibitory effect on fear reinstatement, while the other three groups all demonstrated fear reinstatement effects. Furthermore, the subjective expectancy results for the CS+ trials on the second day among the four groups indicated that there were no intergroup differences in the participants' subjective expectations of whether CS+ was accompanied by a shock. However, in terms of quantified prediction errors, the single-trial retrieval extinction group showed the most significant change in prediction errors on the second day of the CS+ trials, with the overall lowest prediction error values.

This study determined that the number of retrieval trials played a crucial role in the successful transition from the traditional extinction paradigm to the retrieval extinction paradigm in human fear conditioning. This study emphasizes the importance of prediction errors during the retrieval phase as a potential determinant of memories undergoing reconsolidation or extinction. It is recommended that studies delve deeper into identifying specific neural markers for memory reconsolidation and extinction in humans, with the aim of designing more reliable clinical treatments for maladaptive emotional memories.

Keywords exposure duration, traditional extinction paradigm, retrieval extinction paradigm, prediction errors