

## 干预条件性恐惧记忆表达的相关影响因素分析\*

王红波<sup>1,2</sup> 安献丽<sup>1,2</sup> 李幼虹<sup>1,2</sup> 郑希耕<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>中国科学院心理研究所, 北京 100101) (<sup>2</sup>中国科学院研究生院, 北京 100049)

**摘要** 创伤后应激障碍是个体经历严重应激后形成的一种焦虑障碍, 对其治疗的关键是熄灭由创伤应激导致的条件性恐惧记忆。条件性恐惧的动物模型研究发现恐惧记忆一旦获得后就难以熄灭, 容易复发, 而这一点也是 PTSD 的关键临床症状表现之一。因此, 如何更好更持久地熄灭恐惧记忆, 是一个具有重要理论和临床意义的研究热点。本文围绕促进恐惧记忆的长久消退和破坏恐惧记忆的再巩固两方面的行为或药理干预及机制进行综述。针对本文所述的几种基础实验处理, 临床上可以研究治疗创伤后应激障碍的相应疗法。

**关键词** 条件性恐惧记忆; 消退; 再巩固

**分类号** B845

条件性恐惧模型是研究恐惧记忆的获得、储存、提取、消退等过程, 及这些过程的中枢机制的重要行为模型(Kim & Jung, 2006; LeDoux, 2000; Maren, 2001, 2005)。模型程序以典型的巴甫洛夫条件反射为基础, 即先对动物进行厌恶性刺激(即无条件刺激, unconditioned stimulus, US, 如电击)与中性刺激(即条件性刺激, conditioned stimulus, CS, 如灯光、声音或训练环境)的联结匹配训练(CS-US), 当动物再次接触这个中性刺激时, 就会表现出条件性恐惧反应。然而, 若条件性线索反复单独呈现, 而不匹配厌恶刺激时, 动物先前习得的对 CS 的条件性恐惧反应会逐渐熄灭, 这即是条件性恐惧的消退(CS-no US)(Davis, Walker, & Myers, 2003; Kim & Jung, 2006; Maren & Quirk, 2004; Myers & Davis, 2007)。临床上针对创伤后应激障碍(Post-traumatic stress disorder, PTSD)患者的暴露疗法, 就以消退训练为其基本原理(Bouton, 2002; Craske et al., 2008; Delgado, Olsson, & Phelps, 2006; Hofmann, 2008)。当前, 在基础研究领域, 通常采用消退和阻断再巩固两种范式来干预已获得的恐惧记忆。本文将对现有的可促进恐惧记忆长久消退或是破坏恐惧记忆再巩固的行为或药理干预及机制进行综述。

### 1 优化消退训练程序促进消退记忆的长时程保持

尽管消退训练能抑制动物对条件刺激的恐惧反应, 但这种被抑制的条件性恐惧反应可在多种情况下被重新诱发, 如续新(renewal)、快速重新获得(rapid reacquisition)、自发恢复(spontaneous recovery)、重建(reinstatement) (参见 Myers & Davis, 2002 的综述)。由此提示, 消退并没有擦除原有的条件性恐惧记忆(CS-US, 兴奋性记忆), 而是形成了一种新的具有高度环境特异性的消退记忆(CS-noUS, 抑制性记忆)(Bouton, Garcia-Gutierrez, Zilski, & Moody, 2006), 两种记忆相互竞争, 二者的竞争结果决定了动物的行为表达。综上可知, 恐惧记忆一旦获得后就难以熄灭, 容易复发, 而这一点也是 PTSD 的关键临床症状表现之一。因此, 如何更好更持久地熄灭恐惧记忆, 是一个具有重要理论和临床意义的研究热点。由于消退受众多因素的影响, 因此如何优化组合消退训练的各个参数, 以促进消退记忆的长时程保持, 是目前关注的焦点。本节将重点综述环境和时间因素对消退记忆的影响。

#### 1.1 在多个环境中消退和增加消退轮次以促进消退记忆的泛化, 减轻续新效应

消退导致 CS 获得了第二种意义即 CS 预示着没有 US 的出现。具有两种意义的 CS(CS-US 与 CS-no US)出现时, 其所预示的真正意义受当时个体所处环境的调控(Bouton, 2002)。前期研究证

收稿日期: 2009-09-07

\* 国家自然科学基金(30971057, 30770722), 中科院心理所科学发展基金资助。

通讯作者: 郑希耕, E-mail: zhengxg@psych.ac.cn

明条件性恐惧记忆一旦获得就相对牢固,且独立于环境,即在不同于条件性恐惧记忆获得的其他新环境中,呈现 CS 也能诱发出个体强烈的恐惧反应;而条件性恐惧的消退记忆却比较微弱且高度依赖于环境(Bouton, Westbrook, Corcoran, & Maren, 2006; Ji & Maren, 2007),即只有当 CS 在消退环境中出现时,才能暂时抑制个体对 CS 的恐惧反应,而当 CS 在不同于消退训练环境的其他环境出现时,CS 仍可引发恐惧反应,这一现象称为续新效应(renewal effect)。由于暴露疗法以消退训练为基本原理,故其疗效同样受治疗环境的限制,因此减轻续新效应对 PTSD 的治疗有重大临床意义。为了消除消退记忆的环境特异性,达到减轻续新效应的目的,Bouton (1991)提出在多个环境下进行消退训练,从而使已经熄灭的条件反应更好地泛化到其他新颖环境中(即更好地减轻续新效应)。这一实验设想的基本原理是,消退时非强化的 CS 和消退环境中的环境刺激(context stimuli)形成联结,当它们共同出现在测试环境中时,环境刺激有助于个体提取 CS-no US 的记忆,可增加消退的泛化。Gunther (1998)的研究显示,经过相同的 162 个消退轮次后在一个不同于获得和消退的新环境中测试,多环境下消退的大鼠表现出更弱的续新效应,这是第一次证实了 Bouton 的假设(Gunther, Denniston, & Miller, 1998)。同样,Chelonis (1999)的研究显示消退后回到原来的获得环境中测试,多环境消退程序也能降低续新效应。他认为,在多个环境下消退所导致的记忆编码变异性更大,因此可促进在消退环境以外的环境中提取抑制性联结记忆。相比于单一环境下的消退,多个环境下的消退会增强 CS-noUS 联结记忆对 CS-US 联结记忆的干扰,从而有效抑制续新效应(Chelonis, Calton, Hart, & Schachtman, 1999)。Bouton (2006)更完整地提出了多环境消退程序可增加消退泛化的三种可能机制。第一,测试环境和消退环境中相同的刺激元素的数量会影响续新的程度。在多个环境中进行消退,消退环境中的刺激元素总和与测试环境中的刺激元素具有了更多的共同成分,使得 CS-no US 联结不再受某一个特定环境的限制,而是在多种不同环境中都能提取表达,泛化了 CS-no US 的存在条件。另外,消退在多个环境与恐惧条件化训练只在单一环境也形成对比,使 CS-US 的联结容

易被局限在特定情境,因此当呈现 CS 时,个体更倾向于认为 CS 是安全的。第二,消退可能引起环境的抑制性条件化,即在消退早期,个体觉察到消退环境的“安全性”,这并不利于消退记忆的获得,而恰恰可能会阻止对 CS-US 联结的整体破坏。当消退发生在多环境下,每一次变换到一个新环境将移除环境背景的抑制性,并因此移除阻止消退的因素。第三,消退对 CS-US 联结的影响取决于怎样完全唤起条件性恐惧反应。也就是说,消退时的高恐惧反应会导致更好地获得抑制性记忆。Rescorla (2001)也推测,如果消退过程中条件性恐惧反应被充分唤起,那么非强化的 CS 可更好地消退其唤起的恐惧反应。那么在多环境消退条件下,每次消退变换环境会引起一个续新效应,并因此诱导出更强烈的条件性反应(Rescorla, 2001),从而达到更好的消退效果。Bouton 等人对以上三种机制进行了研究验证,但结果显示进行相同的 36 个消退轮次,多环境消退程序并不一定会减弱续新效应,且消退时的恐惧水平与最后测试时的反应并不是负相关(Bouton, Garcia-Gutierrez, et al., 2006)。之后,Neumann 等(2007)对人进行了研究,发现结果同 Bouton 的类似(Neumann, Lipp, & Cory, 2007)。

另外,有实验发现增加消退训练轮次(例如从 160 次增加至 800 次),可显著抑制个体对 CS 的恐惧反应,降低续新效应。这是由于大量的消退训练会加强抑制性记忆(CS-no US)的联结强度,增强 CS-no US 对 CS-US 联结的干扰,从而易化了在消退环境以外的环境中对抑制性联结记忆的提取(Denniston, Chang, & Miller, 2003)。

而 Thomas (2009)的实验证实要消除续新效应需将上述两种条件结合,即在多个环境下进行足够多的 CS-no US 消退训练轮次。他认为,在一个特定的消退环境中停留的时间决定了环境刺激能否被很好的编码,以及这些环境刺激在续新测试时能否被用作消退记忆的提取线索(Thomas, Vurbic, & Novak, 2009)。

## 1.2 优化消退程序的时间因素促进恐惧记忆的长时程消退

### 1.2.1 根据创伤应激的持续时间和强度调整消退与恐惧获得的时间间隔

众所周知,记忆在其获得后进行记忆编码的 1 小时内是最易被破坏的(McGaugh, 2000; Schafe,

Nader, Blair, & LeDoux, 2001)。先前的研究表明,从丘脑和皮层到外侧杏仁核突触的长时程增强(long-term potentiation, LTP)是编码恐惧记忆的机制(McKernan & Shinnick-Gallagher, 1997; Rogan, Staubli, & LeDoux, 1997)。LTP的反转是时间依赖的过程,在诱导出LTP后的短时间内给予低频刺激(low-frequency stimulation, LFS)可破坏LTP,但LFS不能破坏已稳定的LTP(Staubli & Chun, 1996)。Mao (2006)的研究发现,消退训练后恐惧记忆痕迹是完整保留还是被擦除取决于训练和消退的时间间隔。条件性恐惧训练后1小时的消退训练很可能会阻断记忆的巩固而擦除恐惧记忆,降低恐惧反应。并且,在恐惧获得后间隔1小时进行的消退训练可逆转由条件化恐惧训练诱导的突触后膜表面AMPA受体亚基GluR1的增加。然而,恐惧获得后间隔24小时进行的消退虽然也能降低恐惧反应,但却没有影响表面GluR1的数量(Mao, Hsiao, & Gean, 2006)。有研究显示,恐惧记忆在杏仁核内的编码受AMPA受体转位调控(Rumpel, LeDoux, Zador, & Malinow, 2005; Yeh, Mao, Lin, & Gean, 2006)。更重要的是,阻断GluR1受体与突触的结合会抑制杏仁核的LTP及条件性恐惧行为表达(Rumpel et al., 2005)。同样,Myers (2006)认为,即刻消退更像是擦除恐惧记忆而不是形成一种新的抑制性学习记忆。因为即刻消退过程中,杏仁核里增强的突触会相应发生去增强(depotentiation)。由于去增强只能在诱导出LTP的短时间内能被快速地诱导出,而经过较长延迟时间后就不能被引出。因此,即刻消退会优先选择去增强“反学习(unlearning)”的过程,延迟消退则通过“新学习(new learning)”的机制暂时抑制恐惧记忆的表达(Myers, Ressler, & Davis, 2006)。

但是,许多临床研究表明在经历创伤事件后不久就对个体进行心理干预,其作用并不总是有效的。而且,如果干预过早,尤其是当创伤经历引起的急性应激还未减轻时,反而会增加恐惧复发的可能性(Bisson, Jenkins, Alexander, & Bannister, 1997; Gray & Litz, 2005; McNally, 2003; Rothbaum & Davis, 2003)。Huff (2009)比较了即刻消退和延迟消退在抑制人的恐惧记忆上的有效性,发现延迟消退更能降低条件性恐惧记忆的续新和自发性恢复的程度(Huff, Hernandez,

Blanding, & LaBar, 2009)。在基础研究领域里,研究者发现即刻消退虽然在短时间内能抑制动物的恐惧反应,且不受所处环境的影响(Chang & Maren, 2009),但此抑制却不能维持至第二天(Maren & Chang, 2006; Woods & Bouton, 2008)。由此提示这种恐惧抑制可能是一个暂时的,独立于环境的适应过程,而不是被消退训练产生的抑制性记忆所抑制(Chang & Maren, 2009)。相反,在恐惧获得后间隔1天进行的消退(延迟消退)却能较长久地抑制恐惧记忆(Chang & Maren, 2009; Maren & Chang, 2006)。Maren等的研究揭示干预时个体的恐惧水平是一个能否有效消退的关键因素,而不是消退干预的时间安排本身阻止恐惧记忆长时程地消退。恐惧的高水平会阻止即刻消退训练对恐惧记忆巩固的破坏,并妨碍消退记忆的巩固或提取,这可能是早期干预效果不好的原因(Maren & Chang, 2006)。最近有研究发现,即刻消退效果不好与内侧前额叶皮层下缘区神经元不活动有关(S. C. Kim, Jo, Kim, Kim, & Choi, 2010)。尽管如此,我们仍然需要探究这些条件是怎样影响消退训练产生的抑制性联想学习。弄清促进恐惧记忆持久抑制的因素有助于提高临床干预。实验表明恐惧获得与恐惧消退之间的间隔时间关键取决于创伤后急性应激反应的持续时间和强度。对经历严重创伤的人,这一时间间隔可能需要延长到几天甚至几个星期(Pennebaker, 1999)。显然,消退受恐惧和应激水平调节,这对心理创伤的患者进行最有效地临床干预有重要的意义。

### 1.2.2 延长消退轮次间的间隔时间

早期一系列研究观察到稀疏呈现CS有利于个体学习兴奋性的联结,即稀疏轮次效应(trial-spacing effect)。Bouton (1993)提出,由于个体在消退训练中所获得的CS-no US间的抑制性联结也是一种新的学习,所以他预测,在学习抑制性的联结过程中也会存在稀疏轮次效应。而Rescorla (2001)认为消退时的恐惧反应水平与消退学习效果是正相关,即消退时的恐惧水平越高,消退学习效果越好。当消退中密集呈现CS时,前一个CS引发的高恐惧会立即和后续的CS引发的恐惧叠加在一起。因此,他预测消退时采用密集地呈现CS的方式会产生更好的消退效果(参见Urcelay, Wheeler, & Miller, 2009)。早期研究提示,

虽然密集训练会在短时间内能更快速地抑制个体对 CS 的恐惧反应,但此抑制效应不能长时程保持(Li & Westbrook, 2008)。而增加消退轮次的间隔时间(稀疏训练)却可以使消退记忆长时程保持,降低条件性恐惧反应的续新和自发性恢复效应(Urcelay et al., 2009)。综合以上两点,有研究者发现在消退训练的前半段采用密集训练就能快速启动或引起消退学习,然后在此基础上进行稀疏训练可增强消退效果(Cain, Blouin, & Barad, 2003)。

### 1.3 用药物辅助行为治疗

暴露疗法是治疗焦虑障碍的主要方法,但此方法仅能使部分患者产生较好疗效,且不能长久抑制恐惧症状的复发。因此,研究者希望可以使用一些药物调控相关神经系统来辅助行为治疗,从而促进恐惧症状的长久抑制。NMDA 受体在记忆的获得、再巩固和消退过程中发挥着重要的作用,谷氨酸 NMDA 受体的拮抗剂会损害记忆的以上过程,而它的部分激动剂 D-环丝氨酸(D-cycloserine, DCS)却起促进作用(Lee, Milton, & Everitt, 2006)。Walker (2002)的动物实验显示,在消退训练前系统或杏仁核内给予 DCS 可以促进条件性恐惧记忆的消退,而单独给药不结合消退训练则不能减轻 CS 诱发的恐惧(Walker, Ressler, Lu, & Davis, 2002)。此后,大量的研究表明不论是在消退训练前还是训练后给予 DCS 都能增强大鼠的消退效果,还能促进消退的泛化效应(即在消退环境呈现任何一种兴奋性 CS,都会降低其诱发的恐惧水平),降低重建和自发恢复(Ledgerwood, Richardson, & Cranney, 2003, 2004, 2005),但不能减弱续新效应(Woods & Bouton, 2006)和延缓重新获得(Ledgerwood et al., 2005)。Woods and Bouton (2006)根据环境抑制理论对这些现象进行了解释:单独呈现 CS 的消退训练导致消退环境是安全的(context-noUS)这一记忆的形成,并与 CS-US 记忆进行竞争,阻止 CS-US 记忆的表达,导致消退行为的产生。DCS 促进了 context-noUS 记忆的形成,从而加速恐惧的消退。当在消退环境再次给予 US 或其他兴奋性 CS 时,较强的 context-noUS 记忆与 CS-US 记忆竞争,能够抑制 CS-US 记忆的表达,从而促进消退的泛化和降低重建、自发恢复的可能性(Vervliet, 2008; Woods & Bouton, 2006)。Mao (2006)用生物

标记细胞表面受体的方法,发现 DCS 结合消退处理可逆转由恐惧条件化训练引起的 GluR1 突触后膜表面表达的增加并导致恐惧反应不能重建。给予 DCS 可促进 NMDA 诱导的钙调磷酸酶的激活及对 PKA 的抑制,从而阻断再巩固,这表明 DCS 结合消退训练能够通过阻断再巩固而擦除恐惧记忆(Mao et al., 2006)。

此外,研究者对其他神经递质系统也进行了研究,如:对多巴胺系统的研究发现,消退训练前给予 D2 受体拮抗剂舒必利,促进了条件性恐惧的消退(Ponnusamy, Nissim, & Barad, 2005);通过调节内源性大麻素(endogenous cannabinoid eCB)系统来提高情绪学习,eCB 调节剂可以成为应用暴露疗法治疗 PTSD 和其他焦虑障碍时的辅助药物(Chhatwal, Davis, Maguschak, & Ressler, 2005; Lin, Mao, Chen, & Gean, 2008; Marsicano et al., 2002)。

## 2 阻断恐惧记忆的再巩固

提取已巩固的恐惧记忆会出现两种近乎对立的机制:再巩固和消退(Lee et al., 2006)。降低恐惧记忆的表达通常采用两种方法:一种是前文所讲的消退训练,另一种是破坏恐惧记忆的再巩固。再次呈现 CS 会重新激活先前获得的恐惧记忆,这一被激活的记忆会暂时重返不稳定的状态,需要经历一个再次巩固过程(即再巩固过程)才能再度被稳定(Alberini, 2005; Dudai, 2004; Nader, 2003)。记忆被重新提取后的不稳定时期即为再巩固的时间窗,会持续几个小时(Duvarci & Nader, 2004)。再巩固的目的可能是为了整合提取时出现的新信息以更新记忆表征(Alberini, 2005; Hupbach, Gomez, Hardt, & Nadel, 2007; Monfils, Cowansage, Klann, & LeDoux, 2009; Nader, Schafe, & LeDoux, 2000)。再巩固过程需要新蛋白质的合成(Nader et al., 2000)。大量的研究证明记忆被重新提取后,通过在再巩固的时间窗里对不稳定的记忆进行药理学的干预,抑制再巩固过程所需蛋白质的合成,发现该记忆在随后的测试中再不能被提取,这表明记忆可能已被擦除或被持久抑制(Alberini, 2005; Dudai, 2006; Duvarci & Nader, 2004; Nader et al., 2000; Sara & Hars, 2006)。因此,就那些条件性恐惧记忆而言,通过给予药理制剂调控参与记忆再巩固的神经分子,改变记忆痕迹的分子组成,阻断记忆的再巩固可

以削弱条件性刺激所导致的负性情绪。

由于阻断再巩固的药物有潜在毒性,不能轻易地应用于临床病人,而消退训练又不能永久抑制恐惧记忆,故 Monfils (2009)的研究是在恐惧记忆被重新激活后进入不稳定、易被破坏的再巩固时间窗里进行消退训练,利用消退训练中新形成的CS-no US的安全记忆更新原先的CS-US恐惧记忆,并使得消退记忆得到巩固储存。该研究结果显示这种范式可防止恐惧反应在多种情况下(如续新,重建,自发恢复)的复发,与在再巩固时间窗外的其他时间段里进行的消退训练相比,能更持久地降低恐惧反应(Monfils, Cowansage, Klann, & LeDoux, 2009)。之后, Schiller 用这种无创技术干预人的恐惧记忆的再巩固,发现恐惧反应至少在1年内不能表达,而且该技术只影响特定的目标恐惧记忆,不影响其他记忆(Schiller et al., 2010)。这些发现表明在再巩固的时间窗里改写情绪性记忆是合适可行的,且该无创技术能较为安全和灵活地阻止人的恐惧反应的复发。

### 3 结语

综上所述,消退训练和阻断再巩固被广泛用于降低已获得的恐惧反应。消退训练对恐惧记忆的影响取决于消退程序对恐惧记忆相关分子的破坏程度或形成新抑制性记忆的强度。如果对经历创伤的个体进行干预,则需考虑其经受的创伤程度和创伤记忆的巩固程度。创伤程度低,创伤记忆巩固会比较慢,采用及早干预可破坏巩固;创伤程度高,创伤记忆巩固会比较迅速,采用延迟干预结合用药效果较好。且尽量在多个环境下进行足够多的干预次数。但对于已巩固的恐惧记忆,消退产生的新记忆也只能暂时抑制它。由此在临床上,以消退为原理的暴露疗法尽管被广泛用于治疗多种焦虑相关的障碍,包括恐惧症和PTSD,但其效果并不理想(Simon et al., 2008),即便是用药物辅助行为治疗,其效果也并不令人满意(Cammarota, Bevilaqua, Vianna, Medina, & Izquierdo, 2007)。故近几年常通过重新激活已巩固的恐惧记忆,使之进入不稳定的再巩固状态,然后给予药理制剂抑制记忆再巩固所需的蛋白质的合成,或是进行行为干预,用新习得的安全记忆更新旧的恐惧记忆,从而阻断恐惧记忆的再巩固,使恐惧记忆被擦除或持久抑制。在未来的

研究里,为了能永久地阻止恐惧的复发,我们仍需要继续探索安全、无创、有效的干预手段。

### 参考文献

- Alberini, C. M. (2005). Mechanisms of memory stabilization: are consolidation and reconsolidation similar or distinct processes? *Trends Neurosci*, 28(1), 51–56.
- Bisson, J. I., Jenkins, P. L., Alexander, J., & Bannister, C. (1997). Randomised controlled trial of psychological debriefing for victims of acute burn trauma. *Br J Psychiatry*, 171, 78–81.
- Bouton, M. E. (1991). A contextual analysis of fear extinction. In P. R. Martin (Ed.), *Handbook of behavior therapy and psychological science. An integrative approach* (pp. 435–453). Elmsford, NY: Pergamon Press Inc.
- Bouton, M. E. (2002). Context, ambiguity, and unlearning: sources of relapse after behavioral extinction. *Biol Psychiatry*, 52(10), 976–986.
- Bouton, M. E., Garcia-Gutierrez, A., Zilski, J., & Moody, E. W. (2006). Extinction in multiple contexts does not necessarily make extinction less vulnerable to relapse. *Behav Res Ther*, 44(7), 983–994.
- Bouton, M. E., Westbrook, R. F., Corcoran, K. A., & Maren, S. (2006). Contextual and temporal modulation of extinction: behavioral and biological mechanisms. *Biol Psychiatry*, 60(4), 352–360.
- Cain, C. K., Blouin, A. M., & Barad, M. (2003). Temporally massed CS presentations generate more fear extinction than spaced presentations. *J Exp Psychol Anim Behav Process*, 29(4), 323–333.
- Cammarota, M., Bevilaqua, L. R., Vianna, M. R., Medina, J. H., & Izquierdo, I. (2007). The extinction of conditioned fear: structural and molecular basis and therapeutic use. *Rev Bras Psiquiatr*, 29(1), 80–85.
- Chang, C. H., & Maren, S. (2009). Early extinction after fear conditioning yields a context-independent and short-term suppression of conditional freezing in rats. *Learn Mem*, 16(1), 62–68.
- Chelonis, J. J., Calton, J. L., Hart, J. A., & Schachtman, T. R. (1999). Attenuation of the Renewal Effect by Extinction in Multiple Contexts. [doi: DOI: 10.1006/lmot.1998.1022]. *Learning and Motivation*, 30(1), 1–14.
- Chhatwal, J. P., Davis, M., Maguschak, K. A., & Ressler, K. J. (2005). Enhancing cannabinoid neurotransmission augments the extinction of conditioned fear. *Neuropsychopharmacology*, 30(3), 516–524.
- Craske, M. G., Kircanski, K., Zelikowsky, M., Mystkowski, J., Chowdhury, N., & Baker, A. (2008). Optimizing inhibitory learning during exposure therapy. *Behav Res Ther*, 46(1), 5–27.
- Davis, M., Walker, D. L., & Myers, K. M. (2003). Role of the amygdala in fear extinction measured with potentiated startle. *Ann N Y Acad Sci*, 985, 218–232.
- Delgado, M. R., Olsson, A., & Phelps, E. A. (2006).

- Extending animal models of fear conditioning to humans. *Biol Psychol*, 73(1), 39–48.
- Denniston, J. C., Chang, R. C., & Miller, R. R. (2003). Massive extinction treatment attenuates the renewal effect. *Learning and Motivation*, 34, 68–86.
- Dudai, Y. (2004). The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Annu Rev Psychol*, 55, 51–86.
- Dudai, Y. (2006). Reconsolidation: the advantage of being refocused. *Curr Opin Neurobiol*, 16(2), 174–178.
- Duvarci, S., & Nader, K. (2004). Characterization of fear memory reconsolidation. *J Neurosci*, 24(42), 9269–9275.
- Gray, M. J., & Litz, B. T. (2005). Behavioral interventions for recent trauma: empirically informed practice guidelines. *Behav Modif*, 29(1), 189–215.
- Gunther, L. M., Denniston, J. C., & Miller, R. R. (1998). Conducting exposure treatment in multiple contexts can prevent relapse. *Behav Res Ther*, 36(1), 75–91.
- Hofmann, S. G. (2008). Cognitive processes during fear acquisition and extinction in animals and humans: implications for exposure therapy of anxiety disorders. *Clin Psychol Rev*, 28(2), 199–210.
- Huff, N. C., Hernandez, J. A., Blanding, N. Q., & LaBar, K. S. (2009). Delayed extinction attenuates conditioned fear renewal and spontaneous recovery in humans. *Behav Neurosci*, 123(4), 834–843.
- Hupbach, A., Gomez, R., Hardt, O., & Nadel, L. (2007). Reconsolidation of episodic memories: a subtle reminder triggers integration of new information. *Learn Mem*, 14(1–2), 47–53.
- Ji, J., & Maren, S. (2007). Hippocampal involvement in contextual modulation of fear extinction. *Hippocampus*, 17(9), 749–758.
- Kim, J. J., & Jung, M. W. (2006). Neural circuits and mechanisms involved in Pavlovian fear conditioning: a critical review. *Neurosci Biobehav Rev*, 30(2), 188–202.
- Kim, S. C., Jo, Y. S., Kim, I. H., Kim, H., & Choi, J. S. (2010). Lack of medial prefrontal cortex activation underlies the immediate extinction deficit. *J Neurosci*, 30(3), 832–837.
- Ledgerwood, L., Richardson, R., & Cranney, J. (2003). Effects of D-cycloserine on extinction of conditioned freezing. *Behav Neurosci*, 117(2), 341–349.
- Ledgerwood, L., Richardson, R., & Cranney, J. (2004). D-cycloserine and the facilitation of extinction of conditioned fear: consequences for reinstatement. *Behav Neurosci*, 118(3), 505–513.
- Ledgerwood, L., Richardson, R., & Cranney, J. (2005). D-cycloserine facilitates extinction of learned fear: effects on reacquisition and generalized extinction. *Biol Psychiatry*, 57(8), 841–847.
- LeDoux, J. E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci*, 23, 155–184.
- Lee, J. L., Milton, A. L., & Everitt, B. J. (2006). Reconsolidation and extinction of conditioned fear: inhibition and potentiation. *J Neurosci*, 26(39), 10051–10056.
- Li, S. H., & Westbrook, R. F. (2008). Massed extinction trials produce better short-term but worse long-term loss of context conditioned fear responses than spaced trials. *J Exp Psychol Anim Behav Process*, 34(3), 336–351.
- Lin, H. C., Mao, S. C., Chen, P. S., & Gean, P. W. (2008). Chronic cannabinoid administration in vivo compromises extinction of fear memory. *Learn Mem*, 15(12), 876–884.
- Mao, S. C., Hsiao, Y. H., & Gean, P. W. (2006). Extinction training in conjunction with a partial agonist of the glycine site on the NMDA receptor erases memory trace. *J Neurosci*, 26(35), 8892–8899.
- Maren, S. (2001). Neurobiology of Pavlovian fear conditioning. *Annu Rev Neurosci*, 24, 897–931.
- Maren, S. (2005). Building and burying fear memories in the brain. *Neuroscientist*, 11(1), 89–99.
- Maren, S., & Chang, C. H. (2006). Recent fear is resistant to extinction. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(47), 18020–18025.
- Maren, S., & Quirk, G. J. (2004). Neuronal signalling of fear memory. *Nat Rev Neurosci*, 5(11), 844–852.
- Marsicano, G., Wotjak, C. T., Azad, S. C., Bisogno, T., Rammes, G., Cascio, M. G., et al. (2002). The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories. *Nature*, 418(6897), 530–534.
- McGaugh, J. L. (2000). Memory—a century of consolidation. *Science*, 287(5451), 248–251.
- McKernan, M. G., & Shinnick-Gallagher, P. (1997). Fear conditioning induces a lasting potentiation of synaptic currents in vitro. *Nature*, 390(6660), 607–611.
- McNally, R. J. (2003). Psychological mechanisms in acute response to trauma. *Biol Psychiatry*, 53(9), 779–788.
- 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.
- 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.
- Myers, K. M., & Davis, M. (2002). Behavioral and neural analysis of extinction. *Neuron*, 36(4), 567–584.
- Myers, K. M., & Davis, M. (2007). Mechanisms of fear extinction. *Mol Psychiatry*, 12(2), 120–150.
- Myers, K. M., Ressler, K. J., & Davis, M. (2006). Different mechanisms of fear extinction dependent on length of time since fear acquisition. *Learn Mem*, 13(2), 216–223.
- Nader, K. (2003). Memory traces unbound. *Trends Neurosci*, 26(2), 65–72.
- 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.
- Neumann, D. L., Lipp, O. V., & Cory, S. E. (2007). Conducting extinction in multiple contexts does not

- necessarily attenuate the renewal of shock expectancy in a fear-conditioning procedure with humans. *Behav Res Ther*, 45(2), 385–394.
- Pennebaker, J. W. (1999). The effects of traumatic disclosure on physical and mental health: the values of writing and talking about upsetting events. *Int J Emerg Ment Health*, 1(1), 9–18.
- Ponnusamy, R., Nissim, H. A., & Barad, M. (2005). Systemic blockade of D2-like dopamine receptors facilitates extinction of conditioned fear in mice. *Learn Mem*, 12(4), 399–406.
- Rescorla, R. A. (2001). Retraining of extinguished Pavlovian stimuli. *J Exp Psychol Anim Behav Process*, 27(2), 115–124.
- Rogan, M. T., Staubli, U. V., & LeDoux, J. E. (1997). Fear conditioning induces associative long-term potentiation in the amygdala. *Nature*, 390(6660), 604–607.
- Rothbaum, B. O., & Davis, M. (2003). Applying learning principles to the treatment of post-trauma reactions. *Ann N Y Acad Sci*, 1008, 112–121.
- Rumpel, S., LeDoux, J., Zador, A., & Malinow, R. (2005). Postsynaptic receptor trafficking underlying a form of associative learning. *Science*, 308(5718), 83–88.
- Sara, S. J., & Hars, B. (2006). In memory of consolidation. *Learn Mem*, 13(5), 515–521.
- Schafe, G. E., Nader, K., Blair, H. T., & LeDoux, J. E. (2001). Memory consolidation of Pavlovian fear conditioning: a cellular and molecular perspective. *Trends Neurosci*, 24(9), 540–546.
- 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.
- Simon, N. M., Connor, K. M., Lang, A. J., Rauch, S., Krulwicz, S., Lebeau, R. T., et al. (2008). Paroxetine CR Augmentation for Posttraumatic Stress Disorder Refractory to Prolonged Exposure Therapy. *J Clin Psychiatry*, e1–e6.
- Staubli, U., & Chun, D. (1996). Factors regulating the reversibility of long-term potentiation. *J Neurosci*, 16(2), 853–860.
- Thomas, B. L., Vurbic, D., & Novak, C. (2009). Extensive extinction in multiple contexts eliminates the renewal of conditioned fear in rats. [doi: 10.1016/j.lmot.2008.10.002]. *Learning and Motivation*, 40(2), 147–159.
- Urcelay, G. P., Wheeler, D. S., & Miller, R. R. (2009). Spacing extinction trials alleviates renewal and spontaneous recovery. *Learn Behav*, 37(1), 60–73.
- Vervliet, B. (2008). Learning and memory in conditioned fear extinction: effects of D-cycloserine. *Acta Psychol (Amst)*, 127(3), 601–613.
- Walker, D. L., Ressler, K. J., Lu, K. T., & Davis, M. (2002). Facilitation of conditioned fear extinction by systemic administration or intra-amygdala infusions of D-cycloserine as assessed with fear-potentiated startle in rats. *J Neurosci*, 22(6), 2343–2351.
- Woods, A. M., & Bouton, M. E. (2006). D-cycloserine facilitates extinction but does not eliminate renewal of the conditioned emotional response. *Behav Neurosci*, 120(5), 1159–1162.
- Woods, A. M., & Bouton, M. E. (2008). Immediate extinction causes a less durable loss of performance than delayed extinction following either fear or appetitive conditioning. *Learn Mem*, 15(12), 909–920.
- Yeh, S. H., Mao, S. C., Lin, H. C., & Gean, P. W. (2006). Synaptic expression of glutamate receptor after encoding of fear memory in the rat amygdala. *Mol Pharmacol*, 69(1), 299–308.

## Analysis of the Factors Influencing Intervention of Conditioned Fear Memory

WANG Hong-Bo<sup>a, b</sup>; AN Xian-Li<sup>a, b</sup>; LI You-Hong<sup>a, b</sup>; ZHENG Xi-Geng<sup>a</sup>

<sup>(a)</sup> Institute of psychology, Chinese Academy of Science, Beijing 100101, China)

<sup>(b)</sup> Graduate University of the Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

**Abstract:** Posttraumatic stress disorder (PTSD) is a kind of anxiety disorders developed from severe traumatic events. The key of treatment for this disorder is to extinguish conditioned fear memory. However, acquired fear memory is hard to be extinguished and extinguished fear memory is liable to recover in certain situations. Therefore, it is of great importance for PTSD theory and clinical practice to highlight the ways that persistently extinguish fear memory. In this review, we discuss two emotional regulation techniques that have been investigated as means to control fear: extinction and reconsolidation. Clinical PTSD treatment may be benefit from these pre-clinical methods which effectively extinguish fear memory.

**Key words:** conditioned fear memory; extinction; reconsolidation.