

## 阻碍条件性恐惧记忆消退的原因分析\*

安献丽<sup>1,2</sup> 王文忠<sup>1</sup> 郑希耕<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>中国科学院心理研究所心理健康重点实验室 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,对其治疗的关键是消退由创伤应激导致的条件性恐惧记忆,但目前最有效的暴露疗法并不能真正有效地抑制患者恐惧记忆的表达。对条件性恐惧的动物模型研究发现情绪性增强效应、恐惧记忆二级条件化与再巩固、内侧前额叶皮层功能不足等均能够阻碍条件性恐惧记忆的消退。针对这几个方面可以探索治疗创伤后应激障碍的相应方法。

**关键词** 条件性恐惧记忆; 消退; 情绪性增强效应; 二级条件化; 再巩固; 内侧前额叶皮层。

**分类号** B845

创伤后应激障碍 (posttraumatic stress disorder, PTSD) 是指个体由于经历对生命具有威胁的事件或严重的创伤, 导致症状长期持续的精神障碍。与创伤记忆相联结的症状 (重现或闪回-re-experiencing, 回避-avoidance等) 即联想性恐惧条件化 (associative fear conditioning) 是其最典型的症状。条件性恐惧 (fear conditioning) 模型是 PTSD 的典型动物模型, 此模型模拟了 PTSD 的防御性回避行为。模型程序为典型的巴甫洛夫条件反射, 即先对动物进行不可逃避的厌恶性刺激 (如电击, US) 与中性刺激 (如灯光、声音或训练环境, CS) 联结匹配训练, 训练后将动物重新暴露于训练过的环境或条件线索下, 动物表现出对该整体训练环境 (环境恐惧, contextual fear) 和具体条件线索 (线索恐惧, cued fear) 的条件性恐惧反应。目前对 PTSD 的心理治疗主要致力于消退患者的创伤记忆, 这也是治疗的难点所在。

### 1 创伤后应激反应的暴露疗法与条件性恐惧记忆消退

PTSD 是一种焦虑障碍, 目前对 PTSD 的治疗主要集中于药物治疗与心理治疗。心理治疗主要采用认知-行为疗法 (CBT), 认知疗法及通过仪式疏导而预防 PTSD 发展的方法。其中认知-行为疗法是最常用的方法, 暴露疗法 (Exposure therapy) 是认知-行为疗法的一种, 即通过反复让患者暴露于创伤情景使之逐渐耐受并适应而降低患者对创伤环境的恐惧, 以减少症状的方法, 其理论基础为巴甫洛夫

条件反射原理。研究证明暴露疗法是治疗 PTSD 最有效的心理治疗方法 (Bradley, Greene, Russ, Dutra, & Westen, 2005; E. B. Foa et al., 1999), 但此方法仅能使 30%~70% 的 PTSD 患者产生较好的疗效, 并且产生疗效的患者也仅表现出一个或两个症状的改善。对于症状无改善的患者, 即使再延长暴露或暴露结合帕罗西汀缓释片依然不能够改善症状 (Simon et al., 2008)。因此 PTSD 患者恐惧记忆难以消退是治疗中的关键问题。

条件性恐惧形成后的消退训练是在动物模型中模拟对人类 PTSD 患者的暴露治疗 (Bouton, Mineka, & Barlow, 2001; Rothbaum & Davis, 2003), 是探索暴露疗法原理的基础实验。对动物条件性恐惧消退训练的研究暗示情绪唤醒对记忆的增强效应、恐惧记忆的二级条件化与再巩固都可能是条件性恐惧记忆得以长久保持的重要因素, 也可能是 PTSD 患者症状得以保持的原因。前临床研究证明条件性恐惧的获得是比较强烈的, 且独立于环境; 而条件性恐惧的消退却比较微弱且依赖于环境 (Bouton, 2004), PTSD 患者也表现出了明显的条件性恐惧获得与消退的以上特征, 且他们的恐惧更容易泛化 (Orr et al., 2000)。在神经机制上前额叶皮层功能不足可能是引起以上现象的关键原因。因此对条件性恐惧记忆的消退关键在于如何提高条件性恐惧记忆消退的效率, 阻断或削弱条件性恐惧记忆的再巩固与二级条件化, 并最终增强内侧前额叶皮层的功能。

### 2 阻碍条件性恐惧记忆消退的原因

#### 2.1 情绪增强效应使条件性恐惧记忆更易于被巩固而难以消退

情绪学习与记忆是情绪性精神障碍的关键特征, 包括 PTSD 患者的闪回与回避症状。情绪性事

收稿日期: 2008-07-14

\* 国家自然科学基金 (30470578, 30770722, 30840001), 中国科学院心理研究所科学发展基金资助。

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

件较非情绪性事件即中性事件更容易被记住,即“情绪性增强”效应(Hamann, 2001)。情绪性增强效应还表现在记忆的时程维度上,一般来说随着时间的延长,对中性刺激的记忆会减少,但对情绪唤醒刺激留存的记忆会保持不变或增强(Kleinsmith & Kaplan, 1963)。这是非常常见的现象,如对于生活中的重大事件,我们总是记忆犹新,就是因为这些事件引起了我们较强的情绪反应。情绪唤醒增强记忆的效应是一种延迟效应(Heuer & Reisberg, 1990),这与 PTSD 患者的记忆特征有类似之处, PTSD 患者往往在应激数天之后才会对当时的情景有清晰的记忆, PTSD 的症状也通常是在创伤应激后一段时间内才发展起来。

情绪性增强效应的产生实际上是基于情绪对记忆加工的调节作用。目前较普遍的观点认为情绪性增强效应主要是通过杏仁核参与记忆固化的脑区进行调控实现对记忆的巩固增强(McGaugh, 2000)。情绪增强效应对记忆的影响表现在对情绪相关场景记忆的编码、加工及存储的增强效应。在编码阶段,会出现武器焦点效应(weapon focus effect)(Loftus, 1979),即应激时个体倾向于注意应激中心的事物而忽略外周的事物;在加工阶段,会对情绪信息优先加工(Kensinger, 2004);在存储阶段,情绪唤醒能够增加记忆保持阶段的记忆巩固。

参与情绪记忆与情绪学习的脑区主要是内侧颞叶、杏仁核、海马与前额叶皮层(参见综述(LaBar & Cabeza, 2006))。我们可以将与情绪相关的记忆分为有意识参与的情景记忆及无意识参与的情绪记忆。情绪记忆主要由杏仁核控制,而情景记忆主要是通过海马到皮层的神经通路。情绪记忆对情景记忆具有调节作用,在危险的情景下,对威胁环境刺激的加工会导致杏仁核的激活,从而使当时的信息进入海马与脑干的加工网络,导致大脑的唤醒与相应行为、自律神经及内分泌反应的表达,即产生相应的情绪反应。同时,杏仁核的激活还通过糖皮质激素调节内侧颞叶(MTL)而促进恐惧记忆的巩固(McGaugh, 2004)。另外,相应神经化学物质如糖皮质激素的释放增加又激活与情景记忆相关的脑区,促进有关应激场景的外显记忆,进而使条件性恐惧线索更易于被提取或再巩固。在这些神经系统与应激激素的相互作用下,一方面情绪记忆得到了巩固,另一方面与情绪记忆相关的情景记忆也得到了增强。情景线索的增强会使其更易于被提取而导致情绪记忆的表达增加,从而使情绪记忆消退起来更加困难。

## 2.2 条件性恐惧的二级条件化现象,使原有的条件性恐惧反应趋于泛化

二级条件化(secondary-order conditioning)指原有条件性刺激(S1)可以获得非条件性刺激的特征而使个体对与S1相关的新的中性刺激(S2)也产生条件性反应。二级条件化可能是引起PTSD患者的条件性恐惧消退困难的原因之一。在条件性恐惧记忆被激活的时候,S2的出现(S2-S1-no US)可能会导致对S1的反应的抑制,即条件性抑制,但S2通过与S1的连接也可能获得S1的特征,而使个体产生恐惧反应,这就是二级条件化现象。二级条件化可能比条件性抑制产生的更迅速,二者对行为反应的影响是相反的,一般随着训练的增加条件性抑制最终会更强而抑制二级条件化的反应(Gewirtz & Davis, 2000)。

二级条件化可能会使恐惧相关的网络得以扩大(E. Foa, Steketee, & Rothbaum, 1989)而导致个体对条件性恐惧的消退产生困难。二级条件化与焦虑障碍之间具有很高的正相关(Gewirtz & Davis, 2000), PTSD 可能是通过二级条件化得以保持的。在二级条件化下,相关的创伤条件性线索会成为非条件性线索,从而使与创伤相关条件性线索联结的其他中性刺激能够引起强烈的情绪反应,阻断条件性恐惧的消退(Wessa & Flor, 2007)。Tronel 等的研究发现,在已有的条件性恐惧重新被激活的时候,CS 很容易与新的环境形成联结,使动物对新环境产生二次条件化而巩固扩大原有的条件性恐惧反应(Tronel, Milekic, & Alberini, 2005)。因此,在恐惧记忆被激活的时候,由于难以预料环境刺激哪个会成为二级条件化的新的条件性线索,可能会产生恐惧记忆的泛化,即由对原来单纯线索的恐惧而泛化到对周围环境多种刺激的恐惧,这样恐惧记忆的消退会更加复杂而难以实现。

## 2.3 恐惧记忆再巩固通过与消退记忆痕迹的优势竞争而使恐惧记忆更加稳定

### 2.3.1 条件性恐惧记忆的消退与再巩固概念分析

Tronel 等的研究认为,对原有条件性恐惧记忆的再激活会引起两种独立的过程:包含有新或旧信息的新的联结的巩固(消退)与对旧信息的再巩固(Tronel et al., 2005)。再巩固(reconsolidation)指已巩固的记忆经过提取后重新进入不稳定状态,经过再次巩固,原来被巩固过的记忆会变得更加稳定并得以长久保持的过程(Sara, 2000)。此过程依赖于新蛋白的合成,若干预这个过程则会使记忆提取困难(Nader, Schafe, & Le Doux, 2000)。再巩固过

程可以看作是相对较长的巩固过程，最终导致记忆的增强 (Eisenberg & Dudai, 2004)，此过程依赖于记忆痕迹的重新激活。

消退 (extinction) 指重复呈现条件性恐惧记忆的条件线索 CS 而不伴随非条件线索 US 的强化，促使条件性反应 CR 减少的过程，这是治疗 PTSD 常用的行为策略。这种过程基于新学习的产生 (CS-no US)，也是一种蛋白合成依赖的过程 (Yang & Lu,

2005)。研究者一般认为消退并不能消除已获得的条件性恐惧记忆，而是抑制了条件性恐惧记忆的表达。消退学习使原来的 CS 与 US 联结更新，而使 CS 不再预示 US 的到来 (图 1-A)。条件性恐惧记忆消退一段时间后，在一定的条件下仍能够表达，如自发恢复 (spontaneous recovery, 图 1-B)、续新 (renewal, 图 1-C) 与重建 (reinstatement, 图 1-D) (参见综述 (Myers & Davis, 2002))。

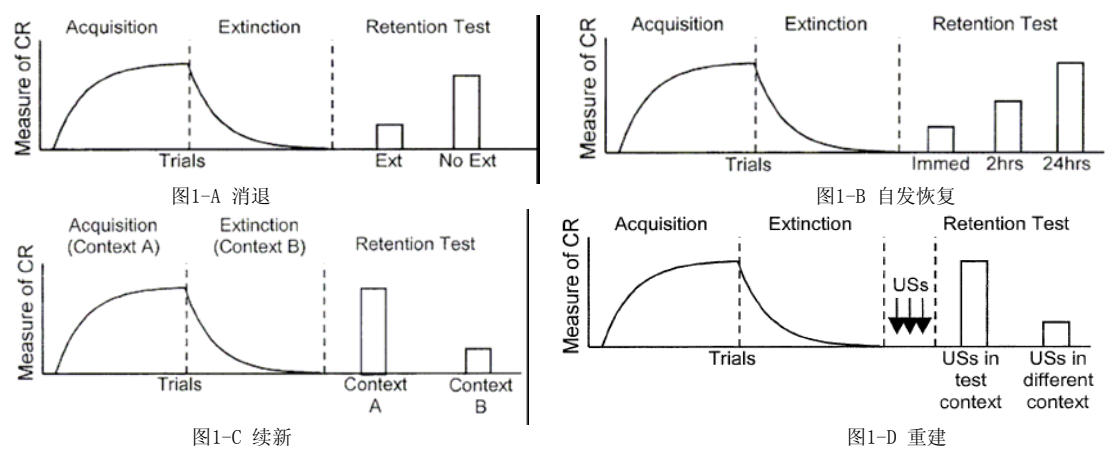


图 1 消退学习的行为特征【图片来源于 (Myers & Davis, 2002)】

### 2.3.2 严重创伤应激后获得的条件性恐惧记忆更易于再巩固而难以消退

对于再巩固与消退的关系，一般我们认为，条件性恐惧的再巩固与消退是两个平行的过程，即在条件性恐惧记忆获得与提取之后，这两种记忆痕迹应会同时存在且相互独立、互不影响。消退学习只是能够抑制条件性恐惧记忆痕迹的表达 (Bouton & Bolles, 1979)。

再巩固与消退并存的现象使抑制恐惧记忆的表达更加复杂。如果能够抑制再巩固过程而促进消退过程将对治疗与恐惧记忆相关的精神障碍非常有帮助。那么如何才能实现对再巩固过程或消退过程进行操作呢？这取决于到底哪种过程占据主导地位。研究者认为记忆激活的时程与恐惧记忆强度是影响再巩固与消退的关键参数。记忆激活线索呈现的次数较少或时程较短、被激活的恐惧记忆的强度与巩固程度较高的条件下，恐惧记忆的再巩固过程易于在激活后占据主导地位 (Maren & Chang, 2006; Pedreira & Maldonado, 2003; Power, Berlau, McGaugh, & Steward, 2006; Suzuki et al., 2004)，反之则消退过程占据主导地位。Maren与Chang也认为对条件性恐惧消退记忆的保持依赖于获得与消退的

间隔时间及US强度的交互作用 (Maren & Chang, 2006)。因此“痕迹主导”假设认为痕迹强度决定了两个巩固过程 (再巩固记忆与消退记忆) 到底哪个在记忆激活后更活跃 (Nader, 2003)。

由于恐惧记忆是一种情绪性记忆，情绪性增强效应通过调控杏仁核 (McGaugh, 2000)，实现了对情绪性信息的编码、加工与储存的增强，因此条件性恐惧记忆通常会较强，在提取后恐惧记忆再巩固的时间窗可能会更长，导致记忆消退困难。

### 2.4 内侧前额叶皮层的功能不足可能是消退困难的重要神经机制

如果能够清楚是什么脑区在消退学习中具有关键的作用，对于治疗PTSD症状就会有极大的帮助。有人认为杏仁核的活动能够预测消退学习的效果 (Phelps, Delgado, Nearing, & LeDoux, 2004)。杏仁核可能是条件性恐惧消退记忆获得过程的关键脑区 (Knight, Smith, Cheng, Stein, & Helmstetter, 2004)。药理性促进或阻断基底外侧杏仁核 (BLA) 的NMDA受体的活动能够加强或延迟恐惧的消退 (Davis, Ressler, Rothbaum, & Richardson, 2006)，消退训练也能够翻转参与恐惧条件化过程的杏仁核的生化改变，如激活杏仁核的蛋白酶活动 (Herry, Trifilieff,

Micheau, Luthi, & Mons, 2006)。电生理、分子、脑成像研究也证明杏仁核参与了恐惧的消退学习（参见综述（Sotres-Bayon, Cain, & LeDoux, 2006））。

损伤脑皮层而干扰恐惧记忆消退的研究使后来研究者开始关注内侧前额叶皮层（medial prefrontal cortex, mPFC）在消退学习中的作用，尤其是腹内侧前额叶皮层（vmPFC）。vmPFC的活动与条件性恐惧反应成负相关（Barrett, Shumake, Jones, & Gonzalez-Lima, 2003）。目前研究者都认为mPFC在恐惧记忆的消退中更关键，而杏仁核（Nader et al., 2000）或海马（Debiec, LeDoux, & Nader, 2002）在再巩固中更重要。PTSD患者的vmPFC活动往往会受到一定的抑制（Shin et al., 2001），这也可能是他们创伤记忆难以消退的重要原因。

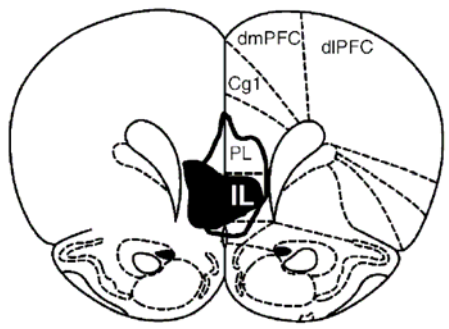


图2 前额叶皮层解剖图：大鼠前额叶皮层（PFC）包括腹内侧前额叶皮层（vmPFC）（主要为下边缘皮层 IL 与边缘前皮层 PL）、Cg1（扣带皮质1区）、dmPFC（背内侧前额叶皮层）与 dlPFC（背外侧前额叶皮层）【图片来源于（Milad, Rauch, Pitman, & Quirk, 2006）】

vmPFC可能不参与消退学习的获得（Quirk, Russo, Barron, & Lebron, 2000），而是消退记忆巩固、保持与表达的关键脑区（Lebron, Milad, & Quirk, 2004; Milad & Quirk, 2002; Morgan, Romanski, & LeDoux, 1993）。神经解剖学研究证明从下边缘皮层到杏仁核的投射非常丰富（McDonald, Mascagni, & Guo, 1996），并且对杏仁核内的神经传递有抑制作用（Rosenkranz & Grace, 2002）。已有研究证明消退学习可能通过加强vmPFC（下边缘皮层）到杏仁核（特别是CeA输出神经元）的抑制功能而减少恐惧的表达（Quirk, Likhtik, Pelletier, & Pare, 2003），恐惧记忆的消退是杏仁核与前额叶皮层相互作用的结果（Rosenkranz, Moore, & Grace, 2003）。杏仁核主要参与条件性恐惧的早期消退记忆获得过程，而vmPFC则主要在消退后的测试中起作用（Phelps et al., 2004）。损伤mPFC不会影响大鼠的记忆消退过程，而消退后24小时大鼠表现出了消退回忆的困难

（Lebron et al., 2004）。声音条件性恐惧记忆消退训练24小时后进行测试，发现vmPFC被激活（Herry, Vouimba, & Garcia, 1999）。vmPFC可能促进了消退记忆的巩固，损伤此脑区的大鼠需要两倍于其他大鼠才能获得相似的条件性恐惧消退的效果（Lebron et al., 2004）。但也有人认为内侧前额叶皮层在恐惧记忆的消退的获得有重要作用，如对人的功能核磁共振的研究发现在厌恶型嗅觉消退过程中内侧前额叶皮层被激活（Gottfried & Dolan, 2004）。

PTSD患者的前额叶皮层功能不足，在应激的时候不能作出充分的反应，从而可能造成了PTSD患者恐惧反应不能有效的消退。研究者证明PTSD患者在条件性恐惧获得的时候杏仁核活动激烈，而在条件性恐惧消退的时候前扣带回激活不足（Bremner et al., 2005），说明从内侧前额叶皮层到杏仁核的抑制功能下降是PTSD症状得以保持的重要因素。

根据PTSD患者内侧前额叶皮层功能不足的特点，研究者假设如果激活mPFC可能对治疗PTSD具有一定的疗效。现已证明，重复经颅磁刺激（repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS）合并暴露疗法对增强消退记忆有促进作用（Milad & Quirk, 2002）。Milad等发现消退训练时IL内给予300ms的电刺激可以显著降低大鼠的条件性恐惧反应（Milad, Vidal-Gonzalez, & Quirk, 2004）。对PTSD患者的研究也发现dlPFC内给予10 Hz的rTMS能够改善患者的闪回与回避等核心症状，且能够减轻患者的焦虑程度（Cohen et al., 2004）。

### 3 结语

焦虑障碍是一种广泛存在的心理障碍，在美国，焦虑障碍的耗费约占精神障碍（\$148 billion）的三分之一。PTSD是焦虑障碍的一种，消退其恐惧记忆是治疗的关键点也是难点。动物的条件性恐惧模型模拟了PTSD患者对创伤线索回避的典型特征。条件性恐惧形成后的消退训练是在动物模型中模拟对人类PTSD患者的暴露治疗（Bouton et al., 2001; Rothbaum & Davis, 2003）。情绪增强效应、二级条件化作用及再巩固现象可能是恐惧记忆难以消退的重要原因。如果能够阻断或削弱条件性恐惧记忆的再巩固与二级条件化，则可能能够显著提高条件性恐惧记忆消退的效率，促进PTSD暴露疗法的疗效。条件性恐惧的消退依赖于内侧前额叶皮层的激活，PTSD患者vmPFC存在功能障碍也是导致PTSD患者回避症状难以消退的关键原因（Liberzon, Britton, & Phan, 2003）。通过激活内侧前额叶皮层的活动也可

以为治疗PTSD症状提供研究思路。研究通过抑制再巩固与二级条件化过程以促进消退的效果,实现内侧前额叶皮层活动增强;或通过直接提高内侧前额叶皮层的功能而实现消退效果的提升、降低再巩固与二级条件化时程或强度等两条途径也许能够为治疗PTSD提供新的方向。借助于行为或神经生物学途径增强内侧前额叶皮层的功能或“弹性”可能是治疗PTSD、提高个体对应激抵抗力的关键。

### 参考文献

- Barrett, D., Shumake, J., Jones, D., & Gonzalez-Lima, F. (2003). Metabolic mapping of mouse brain activity after extinction of a conditioned emotional response. *J Neurosci*, 23(13), 5740–5749.
- Bouton, M. E. (2004). Context and behavioral processes in extinction. *Learn Mem*, 11(5), 485–494.
- Bouton, M. E., & Bolles, R. C. (1979). Role of conditioned contextual stimuli in reinstatement of extinguished fear. *J Exp Psychol Anim Behav Process*, 5(4), 368–378.
- Bouton, M. E., Mineka, S., & Barlow, D. H. (2001). A modern learning theory perspective on the etiology of panic disorder. *Psychol Rev*, 108(1), 4–32.
- Bradley, R., Greene, J., Russ, E., Dutra, L., & Westen, D. (2005). A multidimensional meta-analysis of psychotherapy for PTSD. *Am J Psychiatry*, 162(2), 214–227.
- Bremner, J. D., Vermetten, E., Schmahl, C., Vaccarino, V., Vythilingam, M., Afzal, N., et al. (2005). Positron emission tomographic imaging of neural correlates of a fear acquisition and extinction paradigm in women with childhood sexual-abuse-related post-traumatic stress disorder. *Psychol Med*, 35(6), 791–806.
- Cohen, H., Kaplan, Z., Kotler, M., Kouperman, I., Moisa, R., & Grisaru, N. (2004). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in posttraumatic stress disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*, 161(3), 515–524.
- Davis, M., Ressler, K., Rothbaum, B. O., & Richardson, R. (2006). Effects of D-cycloserine on extinction: translation from preclinical to clinical work. *Biol Psychiatry*, 60(4), 369–375.
- Debiec, J., LeDoux, J. E., & Nader, K. (2002). Cellular and systems reconsolidation in the hippocampus. *Neuron*, 36(3), 527–538.
- Eisenberg, M., & Dudai, Y. (2004). Reconsolidation of fresh, remote, and extinguished fear memory in Medaka: old fears don't die. *Eur J Neurosci*, 20(12), 3397–3403.
- Foa, E., Steketee, G., & Rothbaum, B. (1989). Behavioral/cognitive conceptualizations of post-traumatic stress disorder. *Behav Ther*, 20, 155–176.
- Foa, E. B., Dancu, C. V., Hembree, E. A., Jaycox, L. H., Meadows, E. A., & Street, G. P. (1999). A comparison of exposure therapy, stress inoculation training, and their combination for reducing posttraumatic stress disorder in female assault victims. *J Consult Clin Psychol*, 67(2), 194–200.
- Gewirtz, J. C., & Davis, M. (2000). Using pavlovian higher-order conditioning paradigms to investigate the neural substrates of emotional learning and memory. *Learn Mem*, 7(5), 257–266.
- Gottfried, J. A., & Dolan, R. J. (2004). Human orbitofrontal cortex mediates extinction learning while accessing conditioned representations of value. *Nat Neurosci*, 7(10), 1144–1152.
- Hamann, S. (2001). Cognitive and neural mechanisms of emotional memory. *Trends Cogn Sci*, 5(9), 394–400.
- Herry, C., Trifilieff, P., Micheau, J., Luthi, A., & Mons, N. (2006). Extinction of auditory fear conditioning requires MAPK/ERK activation in the basolateral amygdala. *Eur J Neurosci*, 24(1), 261–269.
- Herry, C., Vouimba, R. M., & Garcia, R. (1999). Plasticity in the mediodorsal thalamo-prefrontal cortical transmission in behaving mice. *J Neurophysiol*, 82(5), 2827–2832.
- Heuer, F., & Reisberg, D. (1990). Vivid memories of emotional events: the accuracy of remembered minutiae. *Mem Cognit*, 18(5), 496–506.
- Kensinger, E. A. (2004). Remembering emotional experiences: the contribution of valence and arousal. *Rev Neurosci*, 15(4), 241–251.
- Kleinsmith, L. J., & Kaplan, S. (1963). Paired-associate learning as a function of arousal and interpolated interval. *J Exp Psychol*, 65, 190–193.
- Knight, D. C., Smith, C. N., Cheng, D. T., Stein, E. A., & Helmstetter, F. J. (2004). Amygdala and hippocampal activity during acquisition and extinction of human fear conditioning. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 4(3), 317–325.
- LaBar, K. S., & Cabeza, R. (2006). Cognitive neuroscience of emotional memory. *Nat Rev Neurosci*, 7(1), 54–64.
- Lebron, K., Milad, M. R., & Quirk, G. J. (2004). Delayed recall of fear extinction in rats with lesions of ventral medial prefrontal cortex. *Learn Mem*, 11(5), 544–548.
- Liberzon, I., Britton, J. C., & Phan, K. L. (2003). Neural correlates of traumatic recall in posttraumatic stress disorder. *Stress*, 6(3), 151–156.
- Loftus, E. F. (1979). The malleability of human memory. *Am Sci*, 67(3), 312–320.
- Maren, S., & Chang, C. H. (2006). Recent fear is resistant to extinction. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(47), 18020–18025.
- McDonald, A. J., Mascagni, F., & Guo, L. (1996). Projections of the medial and lateral prefrontal cortices to the amygdala: a Phaseolus vulgaris leucoagglutinin study in the rat. *Neuroscience*, 71(1), 55–75.
- McGaugh, J. L. (2000). Memory—a century of consolidation. *Science*, 287(5451), 248–251.
- McGaugh, J. L. (2004). The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annu Rev Neurosci*, 27, 1–28.
- Milad, M. R., & Quirk, G. J. (2002). Neurons in medial prefrontal cortex signal memory for fear extinction. *Nature*, 420(6911), 70–74.
- Milad, M. R., Rauch, S. L., Pitman, R. K., & Quirk, G. J. (2006). Fear extinction in rats: implications for human brain imaging

- and anxiety disorders. *Biol Psychol*, 73(1), 61–71.
- Milad, M. R., Vidal-Gonzalez, I., & Quirk, G. J. (2004). Electrical stimulation of medial prefrontal cortex reduces conditioned fear in a temporally specific manner. *Behav Neurosci*, 118(2), 389–394.
- Morgan, M. A., Romanski, L. M., & LeDoux, J. E. (1993). Extinction of emotional learning: contribution of medial prefrontal cortex. *Neurosci Lett*, 163(1), 109–113.
- Myers, K. M., & Davis, M. (2002). Behavioral and neural analysis of extinction. *Neuron*, 36(4), 567–584.
- Nader, K. (2003). Memory traces unbound. *Trends Neurosci*, 26(2), 65–72.
- Nader, K., Schafe, G. E., & LeDoux, J. E. (2000). Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature*, 406(6797), 722–726.
- Orr, S. P., Metzger, L. J., Lasko, N. B., Macklin, M. L., Peri, T., & Pitman, R. K. (2000). De novo conditioning in trauma-exposed individuals with and without posttraumatic stress disorder. *J Abnorm Psychol*, 109(2), 290–298.
- Pedreira, M. E., & Maldonado, H. (2003). Protein synthesis subserves reconsolidation or extinction depending on reminder duration. *Neuron*, 38(6), 863–869.
- 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.
- Power, A. E., Berlau, D. J., McGaugh, J. L., & Steward, O. (2006). Anisomycin infused into the hippocampus fails to block "reconsolidation" but impairs extinction: the role of re-exposure duration. *Learn Mem*, 13(1), 27–34.
- Quirk, G. J., Likhtik, E., Pelletier, J. G., & Pare, D. (2003). Stimulation of medial prefrontal cortex decreases the responsiveness of central amygdala output neurons. *J Neurosci*, 23(25), 8800–8807.
- Quirk, G. J., Russo, G. K., Barron, J. L., & Lebron, K. (2000). The role of ventromedial prefrontal cortex in the recovery of extinguished fear. *J Neurosci*, 20(16), 6225–6231.
- Rosenkranz, J. A., & Grace, A. A. (2002). Cellular mechanisms of infralimbic and prelimbic prefrontal cortical inhibition and dopaminergic modulation of basolateral amygdala neurons in vivo. *J Neurosci*, 22(1), 324–337.
- Rosenkranz, J. A., Moore, H., & Grace, A. A. (2003). The prefrontal cortex regulates lateral amygdala neuronal plasticity and responses to previously conditioned stimuli. *J Neurosci*, 23(35), 11054–11064.
- Rothbaum, B. O., & Davis, M. (2003). Applying learning principles to the treatment of post-trauma reactions. *Ann N Y Acad Sci*, 1008, 112–121.
- Sara, S. J. (2000). Strengthening the shaky trace through retrieval. *Nat Rev Neurosci*, 1(3), 212–213.
- Shin, L. M., Whalen, P. J., Pitman, R. K., Bush, G., Macklin, M. L., Lasko, N. B., et al. (2001). An fMRI study of anterior cingulate function in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, 50(12), 932–942.
- Simon, N. M., Connor, K. M., Lang, A. J., Rauch, S., Krulewicz, S., Lebeau, R. T., et al. (2008). Paroxetine CR Augmentation for Posttraumatic Stress Disorder Refractory to Prolonged Exposure Therapy. *J Clin Psychiatry*, e1–e6.
- Sotres-Bayon, F., Cain, C. K., & LeDoux, J. E. (2006). Brain mechanisms of fear extinction: historical perspectives on the contribution of prefrontal cortex. *Biol Psychiatry*, 60(4), 329–336.
- 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. *J Neurosci*, 24(20), 4787–4795.
- Tronel, S., Milekic, M. H., & Alberini, C. M. (2005). Linking new information to a reactivated memory requires consolidation and not reconsolidation mechanisms. *PLoS Biol*, 3(9), e293.
- Wessa, M., & Flor, H. (2007). Failure of extinction of fear responses in posttraumatic stress disorder: evidence from second-order conditioning. *Am J Psychiatry*, 164(11), 1684–1692.
- Yang, Y. L., & Lu, K. T. (2005). Facilitation of conditioned fear extinction by d-cycloserine is mediated by mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase cascades and requires de novo protein synthesis in basolateral nucleus of amygdala. *Neuroscience*, 134(1), 247–260.

## Reasons Block Extinction of Conditioned Fear Memory

AN Xian-Li<sup>a, b</sup>, WANG Wen-Zhong<sup>a</sup>, ZHENG Xi-Geng<sup>a</sup>

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

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

**Abstract** Posttraumatic stress disorder is a kind of anxiety disorder which developed after severe trauma. The key of treatment for this disorder is to extinct the conditioned fear memory acquired in trauma. But the most effective exposure therapy can't repress fear memory efficiently. Researches from animal model of fear conditioning showed that: enhancing effects of emotional arousal, secondary-order conditioning and reconsolidation of fear memory, deficient function of medial prefrontal cortex etc all are reasons block the extinction of fear memory. According to these reasons, corresponding treatment ways can be explored and developed.

**Key words** conditioned fear memory; extinction; emotional enhancing effect; secondary-order conditioning; reconsolidation; medial prefrontal cortex