

情景变换诱发已消退恐惧记忆重现的神经环路*

陈伟海 乔婧 杨瑜 袁加锦

(西南大学心理学部, 重庆 400715)

摘要 暴露疗法是治疗创伤后应激障碍的主要行为疗法。当被试反复暴露于可引起恐惧反应的条件刺激(如白噪音), 但却不伴有非条件刺激(如足底电击)时, 恐惧记忆将被消退, 形成消退记忆。但恐惧记忆并未从根本上被擦除, 当被试在消退训练以外的情景暴露于条件刺激时, 已消退的恐惧记忆将会重现。海马、内侧前额叶皮层、杏仁核等脑区及其相互连接的神经环路是情景诱发恐惧记忆重现的生理基础。情景变化诱发恐惧记忆重现过程中, 海马可能是通过直接投射至杏仁核基底核、杏仁核外侧核或通过边缘前皮质间接调控杏仁核基底核、杏仁核外侧核的功能, 产生恐惧反应。

关键词 恐惧记忆; 神经环路; 重现; 情景; 消退

分类号 B845

创伤后应激障碍(posttraumatic stress disorder, PTSD)是个体经历或目睹异常强烈的精神创伤事件后发生的一类临床症状严重的应激相关障碍, 该病的发生通常与自然灾害及突发性公共事件有关, 如地震、车祸、战争、强奸、虐待等(Vanelzakker, Kathryn Dahlgren, Caroline Davis, Dubois, & Shin, in press)。流行病学数据显示, PTSD患者至少1/3以上因为疾病的慢性化而终生不愈, 丧失劳动能力; 1/2以上的患者常伴有药物滥用、抑郁、各种焦虑性障碍以及其它精神障碍等, PTSD患者的自杀率是普通人群的6倍(李凌江, 2010)。汶川大地震后, 12.4%的亲历人群患上PTSD(赵高锋等, 2009), 而地震1周年后参与救援的解放军官兵患病率为3.45%(胡光涛等, 2010)。汶川大地震4个月后普查, 重灾区中学生PTSD总阳性率达到78.3%, 是灾后主要的心理问题(向莹君等, 2010), 灾后1年普查, 3052名经历地震的儿童及青少年, 有8.6%患上PTSD(Ying, Wu, Lin, & Chen, 2013)。

目前国内外普遍认为PTSD的病理基础与恐

惧记忆密切相关, 其核心症状是创伤性恐惧记忆的不断闯入导致恐惧情绪、逃避行为和过度唤起的生理反应(Vanelzakker et al., in press)。PTSD患者的恐惧记忆难以消退, 并很容易提取, 同时伴有强烈的情绪和感觉, 记忆的重现会使患者仿佛又重新经历了一次创伤事件, 从而使患者不断遭受精神折磨, 中性的线索可以诱发恐惧记忆的提取, 所以PTSD可以看作是巴甫洛夫条件性恐惧反应的模式(Jovanovic & Ressler, 2010)。暴露疗法是治疗PTSD最有效的心理治疗方法(Monson et al., 2012), 即让患者暴露于创伤线索或情景使之逐渐耐受并适应而降低患者对创伤环境的恐惧, 使患者恐惧记忆得以消退, 以减少症状(Andero & Ressler, 2012)。但患者或实验动物已消退的恐惧记忆均易于重现, 而无法从根本上“擦除”(erase), 使得PTSD迁延难愈, 易于复发, 甚至终身不愈(Quirk, Likhtik, Pelletier, & Paré, 2003)。因此, 如何抑制PTSD患者恐惧记忆消退后重现是治疗中的关键问题。

恐惧记忆的消退高度依赖于消退训练时的情景, 即当被试在消退训练以外的情景暴露于可引起恐惧记忆重现的中性线索时, 已消退的恐惧记忆将会重新表现出来, 这一过程被称为重现(renewal)。因此, 由于情景变换而引起的恐惧记忆的重现是影响消退训练效果的重要障碍(Marek,

收稿日期: 2014-01-21

* 国家自然科学基金(81302757), 中央高校基本科研业务费专项资金(SWU1209417), 西南大学博士基金项目(SWU110042)资助。

通讯作者: 陈伟海, E-mail: whchen@swu.edu.cn

Strobel, Bredy, & Sah, 2013)。研究情景变换诱发恐惧记忆消退后重现的神经机制有重大的理论及现实意义。本文将首先简要回顾条件性恐惧形成和消退的神经环路研究进展,再着重讨论海马、杏仁核、内侧前额叶皮层等脑区在情景变换诱发恐惧记忆消退后重现过程中的作用及其神经环路,最后将讨论新的研究技术对该课题神经环路研究可能取得的成果的展望。

1 条件性恐惧形成和消退的神经环路

巴甫洛夫条件性恐惧反应已发展成为一种研究恐惧学习和记忆的经典实验范式(Maren, 2001)。该范式以中性的刺激如声音、光照作为条件刺激(conditioned stimulus, CS)呈现,同时伴有一个能带来恐惧情绪的刺激作为非条件刺激(unconditioned stimulus, US),如足底电击。经过几轮的反复伴随呈现,单独出现 CS 即可预示 US,使动物产生恐惧反应,即形成了恐惧记忆(Orsini & Maren, 2012)。啮齿类动物的恐惧反应通常表现为心率加速(Schreurs, Smith-Bell, & Burhans, 2011)、僵直(Fanselow, 1980)、发热(Godsil, Quinn, & Fanselow, 2000)等。僵直(freezing)是啮齿类动物面临恐惧时的一种本能反应(Johansen, Cain, Ostroff, & LeDoux, 2011),指动物面对预期危险信号时表现出来除呼吸外没有其它任何动作的行为,僵直行为有利于减少动物被捕猎者发现的机率,提高生存率(Fanselow, 1980; McSweeney & Murphy, 2014)。在条件性恐惧的实验中,动物在接受到 CS 时所表现的僵直持续时间,通常被当作衡量动物恐惧程度的指标(Nader, Majidishad, Amorapanth, & LeDoux, 2001; Zelikowsky, Pham, & Fanselow, 2012)。

杏仁核(amygdala)是调控恐惧反应的关键脑区。杏仁核通常被分为两个部分:基底外侧核(basolateral complex of the amygdala, BLA)和中央核(central nucleus of the amygdala, CeA)。中央核可以分为外侧中央核(lateral central amygdala, CeL)、内侧中央核(medial central amygdala, CeM)和中央核囊状区(capsular region of the central amygdala, CeLc)。基底外侧核又可以分为外侧核(lateral nucleus, LA)、基底核(basal nucleus, BA)、基底内侧核(basomedial nucleus, BM) (Orsini & Maren, 2012)。在条件性恐惧建立过程中,杏仁核

外侧核是初级感觉汇聚区域。LeDoux 的研究证实内侧膝状体将听觉信息(CS)直接(Doron & Ledoux, 1999)或经听觉皮层间接传至杏仁核外侧核(Brunzell & Kim, 2001)。足底电击(US)的信息则由丘脑和皮层传至杏仁核外侧核。由此可见,杏仁核外侧核的神经元接受听觉及电击的刺激,CS 和 US 汇聚于杏仁核外侧核的神经元,并引起神经元可塑性的改变(Johansen, Wolff, Luthi, & LeDoux, 2012; Orsini & Maren, 2012),而在条件恐惧建立时的情景信息则由海马传入杏仁核基底核(Fanselow & Poulos, 2005)。

汇聚的 CS-US 信息从杏仁核外侧核传递到杏仁核中央核就会产生恐惧反应。杏仁核外侧核将 CS-US 信息传递至杏仁核中央核可以经过两条途径。一条是直接途径,杏仁核外侧核直接、单向地将兴奋性神经冲动投射至外侧中央核,再从外侧中央核传递至内侧中央核,另外,杏仁核外侧核也可以投射至杏仁核基底核和杏仁核基底内侧核,然后再投射至内侧中央核。再从内侧中央核投射至与恐惧反应相关的区域,如导水管周围灰质区(periaqueductal gray, PAG) (僵直)、下丘脑(释放糖皮质激素)、臂旁核(呼吸频率加快),产生恐惧反应,并形成恐惧记忆,当动物再次暴露于 CS 时,即使不伴有 US,也产生恐惧反应(Ciocchi et al., 2010; Orsini & Maren, 2012) (见图 1A)。

而当动物反复暴露 CS 而不伴有 US 时,CS 引起的恐惧反应就会逐渐消失,这个过程就是恐惧记忆的消退(extinction) (Quirk et al., 2003)。但是消退过程并不是将恐惧记忆彻底“遗忘”掉(Karpova et al., 2011),消退是一种新的学习过程,使动物学习到 CS 不再意味着 US,从而形成一种 CS 不会引起 US 的消退记忆(extinction memory) (de Carvalho Myskiw, Benetti, & Izquierdo, 2013; Milad & Quirk, 2012),消退记忆的形成可以抑制恐惧记忆的表现,即当动物在消退训练后再暴露于 CS,动物就不会表现出恐惧反应。但恐惧记忆本身依然存在,并会在一定条件下表现出来(Quirk et al., 2003)。例如,当恐惧记忆已消退的动物在消退训练以外的情景暴露于 CS 时,已消退的恐惧记忆将会重现(Marek et al., 2013)。药理学和电生理研究表明杏仁核是恐惧记忆消退的关键脑区(Mayford, Siegelbaum, & Kandel, 2012)。Sotres-Bayon 的研究表明,杏仁核外侧核参与了

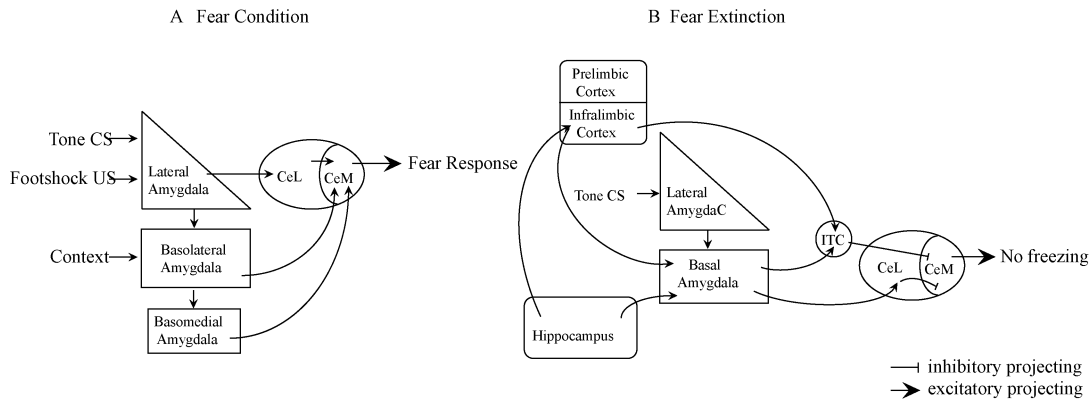


图 1 恐惧记忆习得和消退过程的神经环路示意图

注：引用并修改于 Orsini, C. A., & Maren, S. (2012). *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 36(7), 1773-1802.

(A)在条件性恐惧建立过程中, 听觉信息(CS)由内侧膝状体直接或经听觉皮层间接传至杏仁核外侧核。足底电击(US)的信息则由丘脑和皮层传至杏仁核外侧核。CS 和 US 汇聚于杏仁核外侧核的神经元, 并引起神经元可塑性的改变。而在条件恐惧建立时的情景信息则由海马传入杏仁核基底核。杏仁核外侧核将 CS-US 信息传递至杏仁核中央核可以经过两条途径。一条是直接途径, 杏仁核外侧核直接、单向地将兴奋性神经冲动投射至外侧中央核, 再从外侧中央核传递至内侧中央核, 另外, 杏仁核外侧核也可以投射至杏仁核基底核和杏仁核基底内侧核, 然后再投射至内侧中央核。内侧中央核投射至与恐惧反应相关的区域, 产生恐惧反应, 并形成恐惧记忆。(B)当动物反复暴露于不伴随 US 的 CS, 恐惧反应就会逐渐消失, 形成消退记忆。杏仁核外侧核接收听觉信息并将其传递至杏仁核基底核。海马通过投射至杏仁核基底核影响消退过程。海马在消退过程中除可通过直接投射至杏仁核基底核影响杏仁核功能, 也可能通过缘下回影响杏仁核的功能。缘下回通过抑制性的 GABA 能的杏仁核杏仁核中间细胞群和外侧中央核神经元抑制内侧中央核产生恐惧反应。

恐惧消退记忆的习得(Sotres-Bayon, Bush, & LeDoux, 2007), 推测杏仁核外侧核可能接收听觉信息并将其传递至杏仁核基底核。消退训练可导致杏仁核基底核的 c-fos 蛋白表达增加(Herry & Mons, 2004), 在消退训练之前采用 γ -氨基丁酸 (γ -Aminobutyric acid, GABA)A 受体激动剂蝇蕈醇 (muscimol)可逆性抑制杏仁核基底核可完全抑制消退记忆的习得(Herry et al., 2008)。海马与杏仁核存在紧密的联系, 腹侧海马下托区至杏仁核的神经投射主要集中在杏仁核外侧核、杏仁核基底内侧核、杏仁核基底核及内侧中央核, 腹侧海马 CA1 区发出到杏仁核的纤维只集中于杏仁核基底核, 杏仁核发出至海马的纤维主要起始于杏仁核基底核, 终止于腹侧海马下托区、CA1、CA2、CA3 (Canteras & Swanson, 1992; Pitkänen, Pikkariainen, Nurminen, & Ylinen, 2000)。而在消退训练前用蝇蕈醇可逆性地抑制腹侧海马的功能将破坏消退训练的效果 (Sierra-Mercado, Padilla-Coreano, & Quirk, 2011), 因此推测海马可能通过投射至杏仁核基底核影响消退过程。海马在消退过程中除可通过直接投射至杏仁核基底核影响杏仁核功能, 也可能通过内侧前额叶皮层 (medial

prefrontal cortex, mPFC)影响杏仁核的功能(Orsini, Kim, Knapska, & Maren, 2011)。

目前普遍认为内侧前额叶皮层的组成部分缘下回 (infralimbic cortex, IL)也是恐惧记忆消退的关键脑区, 对消退记忆的巩固、提取、表现起关键作用。在消退记忆提取过程中, 缘下回可通过抑制性的 GABA 能的杏仁核中间细胞群 (intercalated amygdaloid cell, ITC)和外侧中央核神经元抑制内侧中央核产生恐惧反应 (Berretta, Pantazopoulos, Caldera, Pantazopoulos, & Pare, 2005), 消退过程的神经环路示意图见图 1B。Orsini 及其同事提出一种新的学说来解释杏仁核基底核神经元参与恐惧消退的细胞机制, 他们采用电生理研究表明, 杏仁核基底核存在两种类型的细胞, 即“恐惧”神经元 (fear neuron)和“消退”神经元 (extinction neuron), “恐惧”神经元对未消退的 CS 反应, 而“消退”神经元对已消退的 CS 反应, 缘下回的神经元投射至杏仁核基底核的“消退”神经元, 神经元只对已消退的 CS 产生反应, 并可以通过杏仁核中间细胞群和外侧中央核的抑制性神经元抑制内侧中央核神经元的兴奋性 (Herry et al., 2008; Tye et al., 2011)。但是该学说尚

未得到充分的发展。

2 情景变换诱发已消退的恐惧记忆重现的实验范式

PTSD 作为一种焦虑障碍 (McSweeney & Murphy, 2014; Vanelzakker et al., in press) 属于巴甫洛夫条件恐惧反应及消退范畴。对于 PTSD 患者, 多种中性的线索 (CS) 与创伤性经历 (US) 形成紧密的联系, 中性线索可诱发患者的恐惧反应 (Vanelzakker et al., in press)。巴甫洛夫条件性恐惧反应原理使研究人员能够在实验室以动物为被试制备类似 PTSD 的焦虑障碍, PTSD 焦虑障碍的核心实际是对于并不是现实的恐惧产生强烈的恐惧反应 (McSweeney & Murphy, 2014)。PTSD 患者在经历创伤事件后, 对于与恐惧经历相关的线索异常敏感, 并持续数年, 甚至终生, 而对于大鼠制备的巴甫洛夫条件恐惧反应范式, 与电击 (US) 相耦联的中性刺激 (CS) 也可在大鼠终生都能够产生恐惧反应 (Gale et al., 2004)。实验室产生的大鼠巴甫洛夫条件性恐惧与人类 PTSD 的表现非常类似。因此, 可以在实验室用大鼠的条件恐惧范式来模拟人类的 PTSD (McSweeney & Murphy, 2014)。巴甫洛夫条件恐惧反应不仅能用于研究 PTSD 的神经机制, 又同样可用于研究 PTSD 的治疗, 暴露疗法是治疗 PTSD 最有效的认知-行为疗法 (Monson et al., 2012), 其理论基础就是恐惧记忆的消退。因此, 在实验室也可以使动物反复暴露于不伴有电击 (US) 的白噪音 (CS), 而模拟人类 PTSD 患者的暴露疗法。值得注意的是, 促进恐惧记忆消退的暴露疗法具有明显的情景依赖性, 消退记忆的提取必须是在消退训练的情景中, 如果被试位于消退训练以外的情景, 则恐惧记忆将会重现 (Orsini & Maren, 2012)。临床上心理治疗通常是在诊所或医院进行, 当患者离开治疗情景或回到曾受到创伤的情景, 恐惧记忆很有可能重现 (Vanelzakker et al., in press)。

情景 (context) 通常被定义为事件发生时周围的环境, 情景不同于诱发恐惧记忆的中性线索, 因为中性线索是一个能与周围环境分离的独立的特定刺激 (如声音), 而情景是由事件发生时的不可分离的、连续的各种刺激要素构成, 包括持续的光照、声音、气味、触觉, 甚至生物体内在情绪体验。情景是需由多种感觉器官共同作用感受

到的多种要素的组合物 (Maren, Phan, & Liberzon, 2013)。另有专家也认为, 时间的推移也可看作是一种的时间情景 (temporal context) 的变化 (Maren et al., 2013), 这种时间情景的变化同样也可以影响消退记忆的提取和恐惧记忆的重现。比如, 当被试在消退训练后, 经过较长时间再暴露于 CS, 即使是在消退训练的情景, 也可以引起恐惧记忆的重现, 这个过程就是恐惧记忆的自发性恢复 (spontaneous recovery)。自发性恢复可以看作是情景诱发恐惧记忆重现的一种特殊形式, 因为被试在是不同于消除训练的时间情景下暴露于 CS (Bouton, Westbrook, Corcoran, & Maren, 2006), 但目前为止自发性恢复的神经机制和环路还缺乏深入研究, 自发性恢复是否与情景变化诱发恐惧记忆重现具有相同或相似的神经环路还缺乏有效的证据。

情景变换诱发恐惧记忆消退的研究在啮齿类动物行为实验中通常分为 3 个阶段, 即恐惧习得、消退训练、测试。根据实验情景的差异, 可分为多种范式, 主要包括 ABA、AAB 及 ABC 范式 (每个字母代表恐惧记忆习得、消退或测试的一种情景)。如 ABA 范式则是指条件性恐惧记忆习得在 A 情景, 消退在 B 情景, 测试又在曾经进行恐惧习得的 A 情景。AAB、ABC 范式恐惧测试都不在进行习得的 A 情景, 而在与恐惧记忆习得无关的中性情景中进行。但是, 无论测试情景是否与恐惧记忆相关, 只要测试的情景不是消退训练的情景, 动物都表现为恐惧记忆的重现。情景变换诱发恐惧记忆重现研究的关键是确保动物在整体上明显地感觉到情景的变换, 因此每个情景与其它情景都必须有非常显著的差异, 需要变换的要素包括实验室的灯光、气味、家具及仪器摆放的位置、背景噪音、实验箱体的形状以及动物从饲养室运送到实验室的运输方式 (Zelikowsky et al., 2012)。情景变换诱发恐惧记忆消退后重现的实验范式示意图见图 2。

3 情景变换诱发恐惧记忆重现的结构基础

情景变换诱发恐惧记忆消退的神经环路及生物学机制目前仍处于探索阶段, 海马、内侧前额叶皮层、杏仁核等脑区在情景变换诱发恐惧记忆消退过程中发挥重要作用。

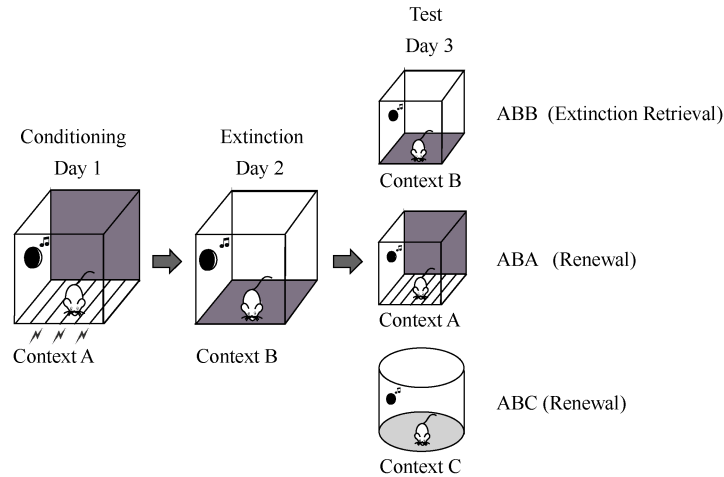


图 2 情景变换调控恐惧记忆消退后重现的基本实验范式示意图

注:第一天(恐惧习得),动物在情景 A 暴露于声音(CS)和足底电击(US),形成恐惧记忆;第二天(消退训练),在情景 B 只暴露于声音,而无足底电击,恐惧记忆逐渐消退,形成消退记忆;第三天(测试),动物置于不同的情景进行测试,如动物仍在情景 B 暴露于声音,则动物将提取消退记忆,不表现出恐惧反应,而动物如在消退训练情景以外的情景(情景 A 或 C)进行测试,则恐惧记忆可以重现,并表现出恐惧反应,这个过程即情景变换诱导的恐惧记忆消退后重现。

3.1 海马对情景变换诱发恐惧记忆消退后重现的作用

海马是情景记忆的关键脑区,因此研究情景变换对恐惧记忆消退后重现的机制,就会很自然的想到海马可能会发挥关键作用。关于海马在情景调控条件性恐惧消退后重现过程中的作用已有相当多的研究。Wilson 首次尝试研究海马在情景依赖性的恐惧记忆重现过程中的作用。该实验在恐惧习得之前永久性地毁损海马伞部/穹隆,观察到情景变换仍然可以诱发海马损伤动物已消退的恐惧记忆重现(Wilson, Brooks, & Bouton, 1995)。另外的科学家也重复出了相似的结果, Frohardt 研究表明,在恐惧习得之前完全毁损海马并不影响情景依赖性的恐惧记忆重现过程(Frohardt, Guarraci, & Bouton, 2000), Zelikowsky 研究表明在恐惧记忆习得之前永久性毁损背根部海马也不能抑制情景依赖性的恐惧记忆重现(Zelikowsky et al., 2013)。这些研究结果似乎表明海马并不是情景依赖性恐惧记忆重现的关键脑区。但这些研究是在恐惧习得训练之前永久性毁损海马,这样就同时影响了海马编码和提取恐惧记忆的功能,海马以外的脑区有可能起到编码情景信息的代偿作用,以至于不能准确地判断毁损海马是否影响恐惧记忆的消退及恐惧记忆的重现。为研究海马

是否调节情景变换诱发恐惧记忆重现的过程, Corcoran 等采用蝇蕈醇在恐惧记忆重现测试之前可逆性地抑制海马功能,以便观察海马在情景诱发的恐惧消退后重现过程中的作用。该研究采用 AAB 实验范式,即在 A 情景中进行恐惧记忆习得、消退训练,在中性的 B 情景中进行恐惧记忆重现的测试。在恐惧记忆重现测试之前,海马局部微量注射蝇蕈醇,动物已消退的恐惧记忆即使是在消退训练以外的情景也不再重现。这个实验结果有力的证明了海马参与了情景诱发恐惧记忆重现的调节(Corcoran & Maren, 2001)。Knapska 和 Maren 的研究发现腹侧海马 CA1 区和齿状回的即早反应蛋白(c-fos)在消退记忆提取和情景诱发的重现过程中表达量都将上升,这表明海马在情景变换诱发恐惧记忆重现的过程中起重要作用(Knapska & Maren, 2009)。Lissek 采用人类脑部功能磁共振(fMRI)研究表明,当被试在恐惧习得的情景重新暴露于已消退的 CS,被试的两侧海马后部及左侧海马旁回活动度增高(Lissek, Glaubit, Uengoer, & Tegenthoff, 2013), LaBar 采用两名因脑缺血引起双侧海马损伤的患者作为被试,研究情景变换如何使恐惧记忆消退后重现,结果显示这两名被试在恐惧习得和消退的情景中均不能重现恐惧记忆(LaBar & Phelps, 2005)。

从上面的研究可以看出海马参与了情景依赖性的恐惧记忆消退过程,但以上研究仅能说明在测试之前抑制海马功能可以抑制情景诱发的恐惧记忆重现,仍不能说明海马是否编码消退训练时的情景信息或 CS 与情景信息之间的联系,也即是说在消退训练时如果抑制了海马功能是否可以影响情景依赖性的恐惧记忆重现。为说明这一问题, Zelikowsky 等研究发现在消退训练之前采用微量注射 N-甲基-D-天冬氨酸(N-Methyl-D-aspartic acid, NMDA)兴奋性永久毁损背根海马的动物,已消退的恐惧记忆可在情景的诱发下重现(ABA 范式),而如果在消退训练之后毁损背根海马则不能重现,这个结果表明海马参与了恐惧记忆的习得和消退,并且是情景变换诱发恐惧记忆重现的关键脑区(Zelikowsky et al., 2012)。Corcoran 及其同事在消退训练之前用蝇蕈醇可逆性地抑制背根海马的功能。结果表明,在消退训练之前背根海马的失活使消退学习能力降低,并且无论在什么情景进行消退记忆的测试,恐惧记忆都能重现(即 ABB、ABA、AAB、ABC 范式),这表明背根海马不但对于消退记忆的形成起作用,另一方面也编码消退时情景记忆信息以及情景-CS 之间的联系,如果这种联系在消退训练时不能形成,则消退记忆即使是在消退训练的场景也不能表现出来(Corcoran, Desmond, Frey, & Maren, 2005)。因此,可以说海马在获取消退记忆中起重要作用,而且也编码消退训练时 CS 与情景之间的联系。

3.2 内侧前额叶皮层对情景变换诱发恐惧记忆重现的作用

内侧前额叶皮层在大鼠主要由缘下回和边缘前皮质(prelimbic cortex, PL)构成(Milad & Quirk, 2012)。人脑腹内侧前额叶(ventromedial prefrontal cortex, vmPFC)相当于大鼠的缘下回,人脑前扣带回背根部(dorsal anterior cingulate cortex, dACC)相当于大鼠的边缘前皮质(Milad & Quirk, 2012; Milad, Quirk, et al., 2007)。人类脑部 fMRI 研究表明,内侧前额叶皮层在恐惧消退中起到重要作用(Likhtik, Stujenske, M, Harris, & Gordon, 2014; Quirk et al., 2003; Xu & Sudhof, 2013),腹内侧前额叶(Milad & Quirk, 2012; Vanelzakker et al., in press)的激活与消退记忆的提取成正相关,且伴随有海马的激活,表明腹内侧前额叶、海马是恐

惧记忆的消退的关键脑区(Milad, Wright, et al., 2007);前扣带回背根部是恐惧记忆表达的关键脑区(Milad & Quirk, 2012; Milad, Quirk, et al., 2007)。而 PTSD 患者的腹内侧前额叶的功能较正常人群低(Rougemont-Bucking et al., 2011)。海马和内侧前额叶皮层之间有非常紧密的联系(Parent, Wang, Su, Netoff, & Yuan, 2010),腹侧海马的神经元投射至缘下回、边缘前皮质形成单突触联系(Sotres-Bayon & Quirk, 2010)。内侧前额叶皮层接受了海马的神经投射,并投射至杏仁核,因此,海马有可能通过内侧前额叶皮层控制杏仁核外侧核至杏仁核中央核的信息传递(Thierry, Gioanni, Degenetais, & Glowinski, 2000)。通常认为边缘前皮质与情景诱发恐惧记忆重现和条件性恐惧的表达有关,而与本能的恐惧关系不大(Corcoran & Quirk, 2007)。刺激边缘前皮质将会引起恐惧反应(僵直)(Vidal-Gonzalez, Vidal-Gonzalez, Rauch, & Quirk, 2006),并可以引起杏仁核基底核放电增加(Likhtik, Pelletier, Paz, & Pare, 2005)。边缘前皮质在条件恐惧表达期间会产生持续放电,并随着消退训练的进程逐渐减少(Burgos-Robles, Vidal-Gonzalez, & Quirk, 2009),而当情景变换诱发恐惧记忆重现时(AAB 范式),边缘前皮质的 c-fos 表达增加(Knapska & Maren, 2009)。以上研究可以说明以下几个问题,第一,动物在消退训练以外的情景暴露于 CS 时,海马和边缘前皮质被激活,而海马神经元具有投射至边缘前皮质的解剖基础;第二,边缘前皮质的神经元投射至杏仁核,且边缘前皮质是恐惧表达的关键脑区,因此,是否可以假设,当动物在消退训练之外的情景暴露于 CS 时,海马投射至边缘前皮质的神经环路可能被激活,激活的边缘前皮质又引起杏仁核的激活,该环路可能是情景变换诱发恐惧记忆消退后重现的关键原因,但该假说尚未得到实质性的证实。

通常认为缘下回与消退记忆的提取相关(Laurent & Westbrook, 2009),在消退记忆提取测试之前失活缘下回,将会引起较高的恐惧反应(僵直),表明缘下回功能与提取消退记忆相关(Sierra-Mercado, Jr., Corcoran, Lebron-Milad, & Quirk, 2006)。电生理研究表明,当动物在消除训练的情景暴露于已消退的 CS 时,缘下回的神经元放电增加,并激活杏仁核的抑制性神经元,从而抑制恐惧反应(Chang, Berke, & Maren, 2010);

Santini, Quirk, & Porter, 2008)。如果在暴露于未消退的 CS 时激动缘下回, 动物仍将表现为低水平的僵直率, 类似于消退后的状态(Milad & Quirk, 2002)。Knapska 和 Maren 研究发现在消退记忆提取的时候, 缘下回的 c-fos 表达明显较边缘前皮质高(Knapska & Maren, 2009)。Kalisch 采用人脑 fMRI 研究情景依赖性的恐惧消退记忆的提取。结果显示, 在消除情景状态下, CS 情景依赖性地引起海马和腹内侧前额叶的激活, 这两个区域的激活呈明显的正相关, 且这种成正相关性的激活只在消除训练的情景下才能发生(Kalisch et al., 2006)。综上所述, 内侧前额叶皮层对情景变换诱导恐惧记忆的重现起调控作用, 并依靠边缘前皮质和缘下回各自发挥的相对的功能实现调控作用: 边缘前皮质的激活引起恐惧反应, 而缘下回的激活抑制恐惧反应。

3.3 杏仁核对情景变换诱发恐惧记忆重现的作用

杏仁核与恐惧记忆的习得、消退密切相关(Pare & Duvarci, 2012)。从解剖结构来看, 杏仁核基底外侧核主要由杏仁核外侧核和杏仁核基底核两部分构成, 这两部分与情景变换诱发恐惧记忆重现都密切相关。就杏仁核外侧核而言, 杏仁核外侧核与海马(Ghosh, Laxmi, & Chattarji, 2013)、内侧前额叶皮层(Little & Carter, 2013; Quirk & Mueller, 2008; Sotres-Bayon, Sierra-Mercado, Pardilla-Delgado, & Quirk, 2012)之间都存在相互的神经联系。背根海马的失活将抑制 CS 在习得与消除训练以外的中性情景诱导杏仁核外侧核放电的增加及恐惧记忆的重现(Maren & Hobin, 2007)。Knapska 等采用神经元顺行示踪技术研究表明, 动物在消退训练的情景暴露于 CS 时(即 ABB 范式), 动物提取消退记忆, 产生低恐惧反应, 杏仁核外侧核接受来自缘下回的神经传入, 而在恐惧习得的情景暴露于 CS 时(即 ABA 范式), 情景变化将诱导恐惧记忆重现, 产生高恐惧反应, 杏仁核外侧核接受边缘前皮质的神经传入, 并且杏仁核外侧核中被海马激活的神经元比例较消退记忆提取过程高(Knapska et al., 2012)。Hobin 采用 ABC 范式结合电生理技术研究表明, 动物在与习得或消退训练无关的中性情景接受已消退的 CS 时, 杏仁核外侧核神经元放电较在消退训练情景强烈(Hobin, Goosens, & Maren, 2003)。已消退的 CS 在中性情景(ABC 范式)中可引起杏仁核外

侧核兴奋性突触后电位幅度增加, 其机制是因为恐惧记忆重现过程诱发了杏仁核外侧核的 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑受体(AMPA 受体)亚单位 GluA1 的丝氨酸 831 位点(Ser831)的磷酸化(Lee et al., 2013), 该发现可能是情景诱发恐惧记忆重现过程杏仁核外侧核可塑性变化的分子机制之一。另一方面, 杏仁核基底核也接受来自腹侧海马、边缘前皮质的神经投射。投射至杏仁核基底核的腹侧海马、边缘前皮质的神经元在情景变化(ABC 范式)诱发恐惧记忆重现时 c-fos 表达量提高(Orsini et al., 2011), 表明杏仁核基底核汇集腹侧海马和边缘前皮质的信息输入, 调控情景诱发的恐惧记忆重现。在情景诱发恐惧记忆重现测试之前用蝇蕈醇可逆性地抑制杏仁核基底核功能, 可以抑制已消退的恐惧记忆在恐惧习得的情景重现(即 ABA 范式), 表示杏仁核基底核是恐惧记忆情景依赖性重现的关键脑区(Herry et al., 2008)。综合起来看, 杏仁核基底外侧核接受来自丘脑的 CS 和来自海马的情景信息(LeDoux, 2000), 并受到内侧前额叶皮层的调控, 由此可见, 海马、内侧前额叶皮层神经元投射至杏仁核基底外侧核的神经环路是情景变换诱发恐惧记忆重现的原因之一, 杏仁核基底外侧核在情景诱发的恐惧记忆重现过程中起到最终执行的作用。

4 情景变换诱发恐惧记忆消退后重现的神经环路

尽管目前已有许多的研究阐明了多个脑区在情景变换诱发恐惧记忆消退后重现过程中的作用, 但现在仍不清楚各个脑区之间是如何协同联系发挥调控恐惧记忆重现的功能。目前已有多位学者提出了情景变换诱发恐惧记忆消退后重现的神经环路的理论模式, 这些模式都无一例外地是以海马、杏仁核、内侧前额叶皮层作为关键脑区, 紧密围绕这三个关键脑区之间的联系进行阐述, 但对于这些结构之间的联系的方式却有不同的认识, 如 Orsini 和 Maren 提出的理论模式是以杏仁核基底核的“恐惧”神经元和“消退”神经元的细胞学基础为其理论依据, 忽略了杏仁核外侧核在恐惧记忆重现过程中的作用(Orsini & Maren, 2012), 但是腹侧海马、边缘前皮质与杏仁核外侧核之间的联系与恐惧记忆的重现密切相关(Knapska et al., 2012), 因此, 情景变换诱导恐惧记忆的重现不可

避免地需要讨论到与杏仁核外侧核的联系。Lee 的理论模式虽然强调了杏仁核外侧核的功能以及海马与杏仁核外侧核之间的联系在情景变换诱发恐惧记忆重现中的作用,认为海马投射至杏仁核外侧核的神经环路对情景诱发恐惧记忆重现起重要作用,但该模式并未涉及海马与边缘前皮质之间的联系(Lee et al., 2013),但据前文的论述,海马与边缘前皮质之间的联系可能在恐惧记忆重现过程中扮演重要的作用(Orsini et al., 2011)。

为充分解释海马、内侧前额叶皮层、杏仁核三者的情景变化诱发已消退恐惧记忆重现过程中的作用及相互联系,本文综述了相关主要进展。如前文所述,我们归纳一下海马、边缘前皮质、杏仁核三者之间的联系即可发现:(1)即便是在消除训练以外的情景,如果背根海马受到抑制,则 CS 不能引起恐惧记忆的重现(Corcoran & Maren, 2001),而腹侧海马 CA1 区和齿状回的 c-fos 在恐惧记忆重现过程中表达量上升,这表明海马在情景变换诱发恐惧记忆重现的过程中被激活(Knapska & Maren, 2009);(2)情景变换诱发恐惧记忆重现时,边缘前皮质的 c-fos 表达增加(Knapska & Maren, 2009),刺激边缘前皮质将会

引起恐惧反应(僵直)(Vidal-Gonzalez et al., 2006),并可以引起杏仁核基底核放电增加(Likhtik et al., 2005);在情景诱导的恐惧记忆重现过程中,杏仁核外侧核、杏仁核基底核接受边缘前皮质的神经传入(Knapska et al., 2012)(Orsini et al., 2011),这表明边缘前皮质是恐惧记忆重现的关键脑区,其功能是由控制杏仁核来实现;(3)腹侧海马的神经元投射至边缘前皮质(Sotres-Bayon & Quirk, 2010),似乎可以看出海马在恐惧重现时激活并激活边缘前皮质,然后边缘前皮质又激活杏仁核,从而引起恐惧记忆的重现;(4)另外我们也看到投射至杏仁核基底核的腹侧海马的神经元在情景诱发恐惧记忆重现时 c-fos 表达量提高(Orsini et al., 2011),并且杏仁核外侧核中被海马激活的神经元比例较消退记忆提取过程高(Knapska et al., 2012)。这表明海马-杏仁核神经环路在情景诱发恐惧记忆重现时被激活。基于以上总结,本文根据海马、杏仁核、内侧前额叶皮层在情景变换诱发恐惧记忆重现中的作用以及之间的结构联系,假设在情景变化诱发恐惧记忆重现过程中,海马可能是通过直接投射至杏仁核基底核、杏仁核外侧核或通过边缘前皮质间接调控杏仁核基底核、杏仁核外侧核的功能,产生恐惧反应(见图 3)。

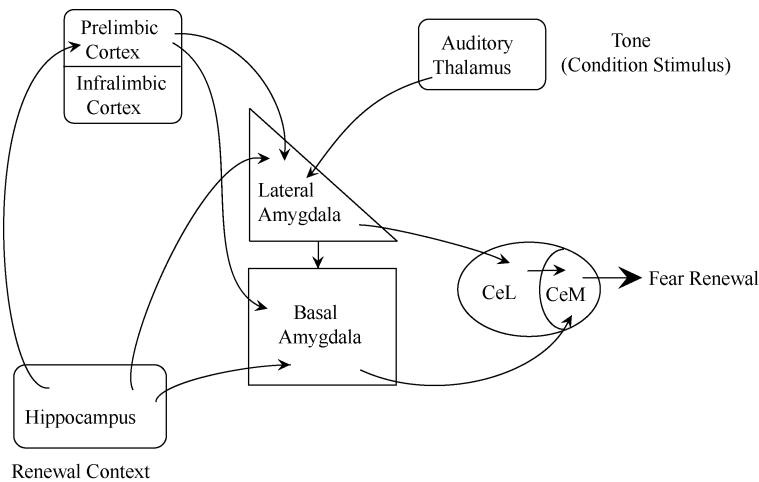


图 3 情景变换诱发恐惧记忆消除后恢复的神经环路的示意图

注:动物在消除训练情景以外的情景接受到 CS 时,海马通过两条环路将情景信息传至杏仁核外侧核和杏仁核基底核:(1)海马将情景信息直接传递至杏仁核基底核或通过杏仁核外侧核间接投射至杏仁核基底核;(2)海马将神经冲动传递至边缘前皮质,激活边缘前皮质,边缘前皮质将通过神经投射激活杏仁核基底核及杏仁核外侧核。杏仁核基底核的神经元再将冲动直接传递至内侧中央核,杏仁核外侧核的神经元将冲动传递至外侧中央核再传递至内侧中央核,产生恐惧反应。

5 展望

尽管已有大量的证据表明海马、内侧前额叶皮质、杏仁核与情景变换诱发的恐惧记忆消退后重现相关,但各脑区之间的相互作用或连接机制仍缺乏研究。因此,我们认为各相关脑区之间的神经联系尚有待深入的研究。为进一步研究情景变换诱发恐惧记忆重现的神经环路,我们需要考虑以下几个问题:(1)海马及其相关的神经环路对恐惧记忆消退及重现的调控作用。比如海马作为情景记忆的主要脑区,在本文的理论模型中,海马对于情景变换诱发恐惧记忆的重现至关重要,但是海马对消退记忆的保持和提取是否起作用尚未有明确的结论,也就是说,既然动物在消退训练情景之外的情景暴露于CS会引起海马的激活,从而可能激活海马-边缘前皮质神经环路引起恐惧记忆的重现,那么如果动物在曾经进行过消退训练的情景暴露于CS时,海马是否会通过海马-边缘下回神经环路提取消退记忆?(2)情景变化的实验范式之间的差异。比如情景变换诱发恐惧记忆重现的常用实验范式有AAB、ABC、ABA等,AAB和ABC范式都模拟患者在治疗后不再暴露于以前曾受到过创伤的情景,而ABA范式则模拟患者再次暴露于曾经受到过创伤的情景。在实验室条件下,AAB、ABC范式的测试情景与恐惧习得并无联系,而ABA范式的测试情景则与恐惧习得时的情景有联系,因此,在实验过程中,我们需要考虑不同范式对实验结果是否会产生影响,不同范式引起的恐惧记忆重现的神经环路是否存在差异。(3)本文综述的论文基本上是以正常动物作为实验范式,而缺少以PTSD模型动物作为实验被试的恐惧记忆重现的研究,而PTSD模型动物的恐惧记忆的重现更加符合临床治疗的需要,因此,有必要在描绘正常动物情景诱发恐惧记忆重现的神经环路的基础上,探索PTSD模型动物恐惧记忆重现的神经环路。

经典的神经环路研究通常是采用电毁损、兴奋性神经毒性试剂局部注射永久性的毁损特定脑区,或GABA_A受体激活剂可逆性的抑制特定脑区功能,但这些技术并不能直接描绘出神经环路的联系,也很难确定神经冲动的方向。目前rabies病毒(Xiao et al., 2013)、光遗传(Johansen et al., 2012)、清醒动物脑电记录、设计受体

(Garner et al., 2012)等神经环路研究的新技术得到了广泛的应用,为充分解答情景变换诱发恐惧记忆重现过程中的问题提供了先决条件。通过这些技术我们不仅可以非常准确地标记出不同脑区之间投射关系,而且还可以人为地兴奋或抑制这些环路,从而为绘制出恐惧记忆重现的神经环路,为探究其神经机制,发展治疗PTSD的治疗方法提供理论基础。

参考文献

- 胡光涛,李敏,贺英,李学成,王国威,李繁.(2010). 救援官兵地震1周年后创伤后应激障碍发生率及相关因素. *中华行为医学与脑科学杂志*, 19(1), 50-53.
- 李凌江.(2010). *创伤后应激障碍防治指南* (p. 11). 北京: 人民卫生出版社.
- 向莹君,熊国玉,董毅强,马道川,刘之月,刘潇霞,.... 袁萍.(2010). 汶川地震灾区1960名中学生创伤后应激障碍症状调查. *中国心理卫生杂志*, 24(1), 17-20.
- 赵高锋,杨彦春,张强,张树森,邓红,朱燕,.... 孙学礼.(2009). 汶川地震极重灾区社区居民创伤后应激障碍发生率及影响因素. *中国心理卫生杂志*, 23(7), 478-483.
- Andero, R., & Ressler, K. J. (2012). Fear extinction and BDNF: Translating animal models of PTSD to the clinic. *Genes, Brain, and Behavior*, 11(5), 503-512.
- Berretta, S., Pantazopoulos, H., Caldera, M., Pantazopoulos, P., & Pare, D. (2005). Infralimbic cortex activation increases c-Fos expression in intercalated neurons of the amygdala. *Neuroscience*, 132(4), 943-953.
- Bouton, M. E., Westbrook, R. F., Corcoran, K. A., & Maren, S. (2006). Contextual and temporal modulation of extinction: Behavioral and biological mechanisms. *Biological Psychiatry*, 60(4), 352-360.
- Brunzell, D. H., & Kim, J. J. (2001). Fear conditioning to tone, but not to context, is attenuated by lesions of the insular cortex and posterior extension of the intralaminar complex in rats. *Behavioral Neuroscience*, 115(2), 365-375.
- Burgos-Robles, A., Vidal-Gonzalez, I., & Quirk, G. J. (2009). Sustained conditioned responses in prelimbic prefrontal neurons are correlated with fear expression and extinction failure. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 29(26), 8474-8482.
- Canteras, N. S., & Swanson, L. W. (1992). Projections of the ventral subiculum to the amygdala, septum, and hypothalamus: A PHAL anterograde tract-tracing study in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, 324(2), 180-194.
- Chang, C. H., Berke, J. D., & Maren, S. (2010). Single-unit activity in the medial prefrontal cortex during immediate and delayed extinction of fear in rats. *PloS One*, 5(8), e11971.
- Ciocchi, S., Herry, C., Grenier, F., Wolff, S. B., Letzkus, J. J.,

- Vlachos, I.,... Luthi, A. (2010). Encoding of conditioned fear in central amygdala inhibitory circuits. *Nature*, 468(7321), 277–282.
- Corcoran, K. A., Desmond, T. J., Frey, K. A., & Maren, S. (2005). Hippocampal inactivation disrupts the acquisition and contextual encoding of fear extinction. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 25(39), 8978–8987.
- Corcoran, K. A., & Maren, S. (2001). Hippocampal inactivation disrupts contextual retrieval of fear memory after extinction. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 21(5), 1720–1726.
- Corcoran, K. A., & Quirk, G. J. (2007). Activity in prelimbic cortex is necessary for the expression of learned, but not innate, fears. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 27(4), 840–844.
- de Carvalho Myskiw, J., Benetti, F., & Izquierdo, I. (2013). Behavioral tagging of extinction learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(3), 1071–1076.
- Doron, N. N., & LeDoux, J. E. (1999). Organization of projections to the lateral amygdala from auditory and visual areas of the thalamus in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, 412(3), 383–409.
- Fanselow, M. S. (1980). Conditioned and unconditional components of post-shock freezing. *The Pavlovian Journal of Biological Science*, 15(4), 177–182.
- Fanselow, M. S., & Poulos, A. M. (2005). The neuroscience of mammalian associative learning. *Annual Review of Psychology*, 56, 207–234.
- Frohardt, R. J., Guarraci, F. A., & Bouton, M. E. (2000). The effects of neurotoxic hippocampal lesions on two effects of context after fear extinction. *Behavioral Neuroscience*, 114(2), 227–240.
- Gale, G. D., Anagnostaras, S. G., Godsil, B. P., Mitchell, S., Nozawa, T., Sage, J. R.,... Fanselow, M. S. (2004). Role of the basolateral amygdala in the storage of fear memories across the adult lifetime of rats. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 24(15), 3810–3815.
- Garner, A. R., Rowland, D. C., Hwang, S. Y., Baumgaertel, K., Roth, B. L., Kentros, C., & Mayford, M. (2012). Generation of a synthetic memory trace. *Science*, 335(6075), 1513–1516.
- Ghosh, S., Laxmi, T. R., & Chattarji, S. (2013). Functional connectivity from the amygdala to the hippocampus grows stronger after stress. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 33(17), 7234–7244.
- Godsil, B. P., Quinn, J. J., & Fanselow, M. S. (2000). Body temperature as a conditional response measure for pavlovian fear conditioning. *Learning & Memory*, 7(5), 353–356.
- Herry, C., Ciocchi, S., Senn, V., Demmou, L., Muller, C., & Luthi, A. (2008). Switching on and off fear by distinct neuronal circuits. *Nature*, 454(7204), 600–606.
- Herry, C., & Mons, N. (2004). Resistance to extinction is associated with impaired immediate early gene induction in medial prefrontal cortex and amygdala. *The European Journal of Neuroscience*, 20(3), 781–790.
- Hobin, J. A., Goossens, K. A., & Maren, S. (2003). Context-dependent neuronal activity in the lateral amygdala represents fear memories after extinction. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 23(23), 8410–8416.
- Johansen, J. P., Cain, C. K., Ostroff, L. E., & LeDoux, J. E. (2011). Molecular mechanisms of fear learning and memory. *Cell*, 147(3), 509–524.
- Johansen, J. P., Wolff, S. B., Luthi, A., & LeDoux, J. E. (2012). Controlling the elements: An optogenetic approach to understanding the neural circuits of fear. *Biological Psychiatry*, 71(12), 1053–1060.
- Jovanovic, T., & Ressler, K. J. (2010). How the neurocircuitry and genetics of fear inhibition may inform our understanding of PTSD. *The American Journal of Psychiatry*, 167(6), 648–662.
- Kalisch, R., Korenfeld, E., Stephan, K. E., Weiskopf, N., Seymour, B., & Dolan, R. J. (2006). Context-dependent human extinction memory is mediated by a ventromedial prefrontal and hippocampal network. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 26(37), 9503–9511.
- Karpova, N. N., Pickenhagen, A., Lindholm, J., Tiraboschi, E., Kuleskaya, N., Agustsdottir, A.,... Castren, E. (2011). Fear erasure in mice requires synergy between antidepressant drugs and extinction training. *Science*, 334(6063), 1731–1734.
- Knapska, E., Macias, M., Mikosz, M., Nowak, A., Owczarek, D., Wawrzyniak, M.,... Kaczmarek, L. (2012). Functional anatomy of neural circuits regulating fear and extinction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(42), 17093–17098.
- 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*, 16(8), 486–493.
- LaBar, K. S., & Phelps, E. A. (2005). Reinstatement of conditioned fear in humans is context dependent and impaired in amnesia. *Behavioral Neuroscience*, 119(3), 677–686.
- Laurent, V., & Westbrook, R. F. (2009). Inactivation of the infralimbic but not the prelimbic cortex impairs consolidation and retrieval of fear extinction. *Learning & Memory*, 16(9), 520–529.
- LeDoux, J. E. (2000). Emotion circuits in the brain. *Annual Review of Neuroscience*, 23, 155–184.
- Lee, S., Song, B., Kim, J., Park, K., Hong, I., An, B.,... Choi, S. (2013). GluA1 phosphorylation at serine 831 in the lateral amygdala is required for fear renewal. *Nature*

- Neuroscience*, 16(10), 1436–1444.
- Likhtik, E., Pelletier, J. G., Paz, R., & Pare, D. (2005). Prefrontal control of the amygdala. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 25(32), 7429–7437.
- Likhtik, E., Stujenske, J. M., M, A. T., Harris, A. Z., & Gordon, J. A. (2014). Prefrontal entrainment of amygdala activity signals safety in learned fear and innate anxiety. *Nature Neuroscience*, 17(1), 106–113.
- Lissek, S., Glaubitz, B., Uengoer, M., & Tegenthoff, M. (2013). Hippocampal activation during extinction learning predicts occurrence of the renewal effect in extinction recall. *NeuroImage*, 81, 131–143.
- Little, J. P., & Carter, A. G. (2013). Synaptic mechanisms underlying strong reciprocal connectivity between the medial prefrontal cortex and basolateral amygdala. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 33(39), 15333–15342.
- Marek, R., Strobel, C., Bredy, T. W., & Sah, P. (2013). The amygdala and medial prefrontal cortex: Partners in the fear circuit. *The Journal of Physiology*, 591(10), 2381–2391.
- Maren, S. (2001). Neurobiology of Pavlovian fear conditioning. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 897–931.
- Maren, S., & Hobin, J. A. (2007). Hippocampal regulation of context-dependent neuronal activity in the lateral amygdala. *Learning & Memory*, 14(4), 318–324.
- 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.
- Mayford, M., Siegelbaum, S. A., & Kandel, E. R. (2012). Synapses and memory storage. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 4(6), pii: a005751.
- McSweeney, F. K., & Murphy, E. S. (2014). *Handbook of operant and classical conditioning* (pp. 117–141). New Jersey: John Wiley & Sons, Ltd.
- 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., & Quirk, G. J. (2012). Fear Extinction as a model for translational neuroscience: Ten years of progress. *Annual Review of Psychology*, 63, 129–151.
- Milad, M. R., Quirk, G. J., Pitman, R. K., Orr, S. P., Fischl, B., & Rauch, S. L. (2007). A role for the human dorsal anterior cingulate cortex in fear expression. *Biological Psychiatry*, 62(10), 1191–1194.
- Milad, M. R., Wright, C. I., Orr, S. P., Pitman, R. K., Quirk, G. J., & Rauch, S. L. (2007). Recall of fear extinction in humans activates the ventromedial prefrontal cortex and hippocampus in concert. *Biological Psychiatry*, 62(5), 446–454.
- Monson, C. M., Fredman, S. J., Macdonald, A., Pukay-Martin, N. D., Resick, P. A., & Schnurr, P. P. (2012). Effect of cognitive-behavioral couple therapy for PTSD: A randomized controlled trial. *JAMA: the Journal of the American Medical Association*, 308(7), 700–709.
- Nader, K., Majidishad, P., Amorpant, P., & LeDoux, J. E. (2001). Damage to the lateral and central, but not other, amygdaloid nuclei prevents the acquisition of auditory fear conditioning. *Learning & Memory*, 8(3), 156–163.
- Orsini, C. A., Kim, J. H., Knapska, E., & Maren, S. (2011). Hippocampal and prefrontal projections to the basal amygdala mediate contextual regulation of fear after extinction. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 31(47), 17269–17277.
- Orsini, C. A., & Maren, S. (2012). Neural and cellular mechanisms of fear and extinction memory formation. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36(7), 1773–1802.
- Pare, D., & Duvarci, S. (2012). Amygdala microcircuits mediating fear expression and extinction. *Current Opinion in Neurobiology*, 22(4), 717–723.
- Parent, M. A., Wang, L., Su, J., Netoff, T., & Yuan, L. L. (2010). Identification of the hippocampal input to medial prefrontal cortex in vitro. *Cerebral Cortex*, 20(2), 393–403.
- Pitkänen, A., Pikkarainen, M., Nurminen, N., & Ylinen, A. (2000). Reciprocal connections between the amygdala and the hippocampal formation, perirhinal cortex, and postrhinal cortex in rat. A review. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 911, 369–391.
- Quirk, G. J., Likhtik, E., Pelletier, J. G., & Paré, D. (2003). Stimulation of medial prefrontal cortex decreases the responsiveness of central amygdala output neurons. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 23(25), 8800–8807.
- Quirk, G. J., & Mueller, D. (2008). Neural mechanisms of extinction learning and retrieval. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 33(1), 56–72.
- Rougemont-Bucking, A., Linnman, C., Zeffiro, T. A., Zeidan, M. A., Lebron-Milad, K., Rodriguez-Romaguera, J.,... Milad, M. R. (2011). Altered processing of contextual information during fear extinction in PTSD: An fMRI study. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 17(4), 227–236.
- Santini, E., Quirk, G. J., & Porter, J. T. (2008). Fear conditioning and extinction differentially modify the intrinsic excitability of infralimbic neurons. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 28(15), 4028–4036.
- Schreurs, B. G., Smith-Bell, C. A., & Burhans, L. B. (2011). Incubation of conditioning-specific reflex modification: Implications for Post Traumatic Stress Disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 45(11), 1535–1541.
- Sierra-Mercado, D., Jr., Corcoran, K. A., Lebron-Milad, K., & Quirk, G. J. (2006). Inactivation of the ventromedial

- prefrontal cortex reduces expression of conditioned fear and impairs subsequent recall of extinction. *The European Journal of Neuroscience*, 24(6), 1751–1758.
- Sierra-Mercado, D., Padilla-Coreano, N., & Quirk, G. J. (2011). Dissociable roles of prelimbic and infralimbic cortices, ventral hippocampus, and basolateral amygdala in the expression and extinction of conditioned fear. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 36(2), 529–538.
- Sotres-Bayon, F., Bush, D. E., & LeDoux, J. E. (2007). Acquisition of fear extinction requires activation of NR2B-containing NMDA receptors in the lateral amygdala. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 32(9), 1929–1940.
- Sotres-Bayon, F., & Quirk, G. J. (2010). Prefrontal control of fear: More than just extinction. *Current Opinion in Neurobiology*, 20(2), 231–235.
- Sotres-Bayon, F., Sierra-Mercado, D., Pardilla-Delgado, E., & Quirk, G. J. (2012). Gating of fear in prelimbic cortex by hippocampal and amygdala inputs. *Neuron*, 76(4), 804–812.
- Thierry, A. M., Gioanni, Y., Degenetais, E., & Glowinski, J. (2000). Hippocampo-prefrontal cortex pathway: Anatomical and electrophysiological characteristics. *Hippocampus*, 10(4), 411–419.
- Tye, K. M., Prakash, R., Kim, S. Y., Fenno, L. E., Grosenick, L., Zarabi, H.,... Deisseroth, K. (2011). Amygdala circuitry mediating reversible and bidirectional control of anxiety. *Nature*, 471(7338), 358–362.
- Vanelzakker, M. B., Kathryn Dahlgren, M., Caroline Davis, F., Dubois, S., & Shin, L. M. (in press). From Pavlov to PTSD: The extinction of conditioned fear in rodents, humans, and anxiety disorders. *Neurobiology of Learning and Memory*.
- Vidal-Gonzalez, I., Vidal-Gonzalez, B., Rauch, S. L., & Quirk, G. J. (2006). Microstimulation reveals opposing influences of prelimbic and infralimbic cortex on the expression of conditioned fear. *Learning & Memory*, 13(6), 728–733.
- Wilson, A., Brooks, D. C., & Bouton, M. E. (1995). The role of the rat hippocampal system in several effects of context in extinction. *Behavioral Neuroscience*, 109(5), 828–836.
- Xiao, L., Michalski, N., Kronander, E., Gjoni, E., Genoud, C., Knott, G., & Schneggenburger, R. (2013). BMP signaling specifies the development of a large and fast CNS synapse. *Nature Neuroscience*, 16(7), 856–864.
- Xu, W., & Sudhof, T. C. (2013). A neural circuit for memory specificity and generalization. *Science*, 339(6125), 1290–1295.
- Ying, L. H., Wu, X. C., Lin, C. D., & Chen, C. (2013). Prevalence and predictors of posttraumatic stress disorder and depressive symptoms among child survivors 1 year following the Wenchuan earthquake in China. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 22(9), 567–575.
- Zelikowsky, M., Bissiere, S., Hast, T. A., Bennett, R. Z., Abdipranoto, A., Vissel, B., & Fanselow, M. S. (2013). Prefrontal microcircuit underlies contextual learning after hippocampal loss. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(24), 9938–9943.
- Zelikowsky, M., Pham, D. L., & Fanselow, M. S. (2012). Temporal factors control hippocampal contributions to fear renewal after extinction. *Hippocampus*, 22(5), 1096–1106.

Neural Circuits of the Relapse of Extinguished Fear Memory Induced by Changed Contexts

CHEN Weihai; QIAO Jing; YANG Yu; YUAN Jiajin

(Faculty of Psychology, Southwest University, Chongqing 400715, China)

Abstract: Exposure therapy is a type of cognitive behavioral therapy used for treatment of post-traumatic stress disorder. Using the cognitive behavioral therapy, the fear memory can be extinguished if the subjects are repeatedly exposed to a conditioned stimulus in absence of an unconditioned stimulus. However, the fear memory is not completely erased and tends to relapse in some conditions. Fear renewal is a typical model of fear relapse, which is induced when subjects are exposed to contexts outside of the extinction training. The hippocampus, medial prefrontal cortex and amygdala are critical brain regions involved in fear renewal and the connections and circuitries between these brain areas are also crucial physiological bases for fear renewal. The hippocampus regulates the amygdala activity by its direct projection to the basal amygdala or by its indirect projection via the prelimbic cortex in the renewal.

Key words: fear memory; neural circuit; renewal; context; extinction