

# 即刻消退缺损的原因分析及其神经生物学机制\*

王红波 关旭旭 李梓萌

(河南大学认知、脑与健康研究所; 河南大学心理与行为研究所; 河南大学教育科学学院, 开封 475004)

**摘要** 即刻消退缺损(immediate extinction deficit, IED)是指在条件性恐惧习得后, 立即进行的消退训练不能长期抑制恐惧记忆的现象。IED 可能与消退起始时的应激水平和事件分割等因素有关。在高应激水平下, 消退记忆的巩固受损导致 IED; 而在中等或较低的应激水平条件下, 即刻消退有效但效果可能容易受事件分割的影响。IED 的神经生物学机制涉及应激激活蓝斑去甲肾上腺素能系统, 去甲肾上腺素引起杏仁核基底外侧核(basolateral amygdala, BLA)过度兴奋, 然后 BLA 通过投射突触抑制在恐惧消退中起核心作用的内侧前额叶神经元的活动。未来研究应注意即刻消退缺损引起的长期后果, 并深入探讨如何优化即刻消退在临床上的应用。

**关键词** 条件性恐惧, 即刻消退, 应激水平, 事件分割

**分类号** B845

## 1 引言

个体暴露于极端心理应激如战争、地震或性虐待等创伤后, 有患焦虑和应激相关障碍的风险, 如创伤后应激障碍(posttraumatic stress disorder, PTSD)。在创伤事件中形成的条件性恐惧记忆是焦虑和应激相关障碍的重要病理基础(Careaga et al., 2016)。无法抑制或消除恐惧记忆可能会使 PTSD 患者在创伤数年后仍保持高水平的病理性恐惧(Weston, 2014)。条件性恐惧范式(fear conditioning)是目前研究恐惧习得、表达、消退和复发的最重要的范式之一(Vervliet et al., 2013)。在该范式里, 一个中性刺激(如声音, conditioned stimulus, CS)多次与厌恶性刺激(如电击, unconditioned stimulus, US)配对出现。个体会习得 CS 预示着 US 的出现, 形成 CS-US 的恐惧记忆。之后, 个体对单独出现的 CS 也会产生恐惧反应, 即条件性恐惧。如果 CS 反复出现而不再伴随 US 的强化, 个体对 CS 的恐惧反应就会逐渐降低, 这一过程称为消退(extinction)。在消退过程中, 个体学习到 CS 不再预示 US 的出现, 形成 CS-noUS 的消退记

忆(Britton et al., 2014)。以消退为基础的暴露疗法是治疗病理性恐惧的常用方法。然而, 被成功治疗后的恐惧在多种条件下可以恢复, 如: 自然经过一段时间(自发恢复)、CS 出现的情境与消退情境不同时(续新)、在遭受应激后(重建)(Vervliet et al., 2013)。恐惧复发的现象表明, 消退并没有擦除原来的恐惧记忆, 而是产生了一种新的抑制性记忆(消退记忆), 与恐惧记忆相互竞争来调控恐惧反应。同时, 恐惧复发也表明消退记忆脆弱和依赖情境, 而恐惧记忆稳健且不依赖情境。由于消退记忆和恐惧记忆是竞争关系, 所以增强消退记忆或削弱恐惧记忆都有助于阻止恐惧复发。

新获得的记忆在初始时是不稳定的, 随着时间的推移, 经过一个巩固的过程, 慢慢变得稳定。在这不稳定的巩固时间窗里, 记忆容易被行为和药理学的干预方法所破坏(McGaugh, 2000; Alberini et al., 2013)。研究者将发生在恐惧记忆巩固时间窗内(15 分钟~6 小时)的消退训练, 称为即刻消退(immediate extinction); 距离恐惧学习较长时间(通常是 24 小时以上)的消退训练, 称为延迟消退(delayed extinction)(Maren & Chang, 2006; Chang & Maren, 2009; Totty et al., 2019)。有研究发现, 即刻消退组的大鼠没有表现出恐惧复发; 而延迟消退组的大鼠表现出明显的恐惧复发(Myers et al., 2006; Briggs & Fava, 2016)。Myers

收稿日期: 2019-11-18

\* 教育部人文社会科学研究项目(20YJC190019)资助。

通信作者: 王红波, E-mail: fightingwhb@vip.163.com

等人(2006)推测, 即刻消退可能引发“去学习(unlearning)”过程, 破坏了恐惧记忆的巩固, 而延迟消退引发“新学习(new learning)”过程, 只是形成新的CS-noUS消退记忆, 与原有的CS-US恐惧记忆竞争, 所以在某些情况下恐惧反应会恢复。然而, 之后更多来自人类和啮齿类动物研究的结果表明, 即刻消退调节恐惧复发行和心理生理表现的结果并不理想。例如, 一些研究发现, 即刻消退和延迟消退并无区别, 也出现了恐惧重建和自发恢复(Alvarez et al., 2007; Norrholm et al., 2008; Schiller et al., 2008; Golkar & Öhman, 2012)。甚至更多的研究显示, 虽然即刻消退组和延迟消退组在消退训练中都表现出恐惧反应的逐渐降低, 但在24小时(Woods & Bouton, 2008; Huff et al., 2009; MacPherson et al., 2013; Stafford et al., 2013; Merz et al., 2016; Singh et al., 2018)或48小时(Maren & Chang, 2006; Chang & Maren, 2009; Chang et al., 2010; Kim et al., 2010; Chang & Maren, 2011; Fitzgerald et al., 2015; Totty et al., 2019)后的测试中, 即刻消退组的恐惧反应与没有消退组的恐惧反应并无差别, 而延迟消退组的恐惧反应仍显著低于没有消退组, 表明即刻消退产生的恐惧抑制效应不如延迟消退产生的持久, 研究者们将这一现象称之为即刻消退缺损(immediate extinction deficit, IED)。这些不一致的实验结果表明, 有一些因素在影响着即刻消退的效果, 在某些特定的情况下会产生IED。

考虑到即刻消退可应用于创伤后的早期干预, 而早期干预在现实中被广泛应用, 并被认为是限制后续精神病理发展的有效策略(Rothbaum et al., 2014)。另外, PTSD患者也表现出消退学习能力的缺损, 并且消退能力缺损与PTSD症状有关(Giustino et al., 2016)。因此, 了解哪些因素导致了IED及其神经生物学机制, 将有助于我们加深对PTSD病理机制和早期干预效果的认识, 并有助于我们在创伤暴露后合适并有效地运用干预手段。本文将从即刻消退的应用意义出发, 对相关的研究成果进行梳理, 分析和总结影响IED产生的因素及其神经生物学机制, 并讨论未来值得深入的研究方向。

## 2 影响即刻消退缺损现象产生的因素

消退是一种学习, 其效果容易受到很多因素

的影响, 已有许多研究对导致IED产生的因素进行了探讨。目前一致认为消退起始时的高应激和情绪唤醒水平是导致IED形成的主要因素(Maren & Chang, 2006; Maren, 2014; Totty et al., 2019)。研究者们认为, 厌恶性刺激(如电击)通过激活蓝斑去甲肾上腺素(locus coeruleus-norepinephrine, LC-NE)系统会引发情绪唤醒(Giustino & Maren, 2018)。在本文中, 我们在操作上把“唤醒”定义为应激性事件后NE水平的升高(Fitzgerald et al., 2015)。另外, 最近Dunsmoor和同事们(2018)提出事件分割以及Merz和Wolf(2019)提出情境因素可能会调控IED的产生。下面我们将具体阐述这些影响因素。

### 2.1 消退起始时的高应激和情绪唤醒水平

对上述即刻消退的相关研究进行梳理后发现, 即刻消退的效果主要受消退起始时的应激反应和情绪唤醒水平的影响。在啮齿类动物实验中, 当条件性恐惧训练中使用的电击强度较弱(如0.4毫安, 0.5秒, 15个试次)(Myers et al., 2006)或只被电击一次时(Maren & Chang, 2006; Briggs & Fava, 2016), 相比延迟消退, 即刻消退表现出更佳的效果, 可以阻止恐惧复发; 当电击强度为中等时(如0.7毫安, 1秒, 3次), 两种消退的效果无差别, 都出现恐惧复发(Schiller et al., 2008); 当电击强度很高时(如1毫安, 0.5~2秒, 5次), 即刻消退出现效果缺损现象(Maren & Chang, 2006; Chang & Maren, 2009; Chang et al., 2010; Kim et al., 2010; Chang & Maren, 2011; Fitzgerald et al., 2015; Giustino et al., 2017; Totty et al., 2019)。由此可见, 应激性刺激的强度影响了即刻消退的效果。弱应激条件下, 即刻消退可以阻止恐惧复发, 效果优于延迟消退; 强应激条件下, 即刻消退效果缺损, 不如延迟消退。另外, 在条件性恐惧训练结束后, 立即往大鼠腹腔注射 $\beta$ -肾上腺素受体( $\beta$ -AR)拮抗剂普萘洛尔(propranolol)降低大鼠的唤醒水平, 结果显示普萘洛尔没有损害恐惧记忆的巩固但减轻了IED(Fitzgerald et al., 2015), 以及在延迟消退程序之前给予一次无信号的电击, 引发个体的高应激和唤醒水平, 个体同样出现了消退受损的现象, 即消退效果不能维持到第二天(Maren & Chang, 2006), 这些结果都支持消退起始时的高应激和唤醒水平会损害消退记忆而导致IED的解释。所以, 研究者认为, IED是由于恐惧习得过程(因为使用了强厌恶性刺激, 如电击)引发的应激

和情绪唤醒水平在即刻消退起始时仍然很高,这种高应激状态损害了消退学习;而随着时间的推移,恐惧诱发的应激和情绪唤醒水平逐渐下降,在延迟消退起始时变得较低,故消退学习不受影响(Maren & Chang, 2006; Maren, 2014; Fitzgerald et al., 2015; Giustino et al., 2017; Totty et al., 2019)。

在人类条件性恐惧实验中,是以被试自评为“很厌恶但不疼”的手腕部电击强度为准,这可能造成每个被试经受的电击强度不一样,电击强度差异可达2倍。在个体“很厌恶但不疼”这一唤醒水平下,没有发现即刻消退破坏恐惧记忆的现象,即刻消退或与延迟消退无差异,出现恐惧复发的现象(Alvarez et al., 2007; Norrholm et al., 2008; Schiller et al., 2008; Golkar & Öhman, 2012),或比延迟消退效果差,表现出效果缺损(Huff et al., 2009; Merz et al., 2016),这表明唤醒水平较高时,即刻消退效果并不理想。

那么,高应激和情绪唤醒状态是损害了消退记忆的获得还是巩固?研究发现,即刻消退时,个体在消退训练过程中也表现出恐惧反应逐渐降低,且在消退后间隔15分钟的测试中,恐惧反应仍保持低水平(Chang & Maren, 2009),只是在更长时间后如24小时后的测试中,恐惧反应会恢复(Woods & Bouton, 2008; Huff et al., 2009; MacPherson et al., 2013; Stafford et al., 2013; Merz et al., 2016),这表明高应激状态可能损害了消退记忆的巩固。我们知道,恐惧记忆总是尤为强烈和深刻,这可能是恐惧学习中的高应激和情绪唤醒状态促进了恐惧学习和恐惧记忆的巩固(Cahill et al., 1994)。这种高应激状态帮助恐惧记忆抵抗消退训练对其最小化和遗忘,同时还损害消退记忆的巩固,这是一种高度的适应性和基本的生存机制。因为强烈且深刻的恐惧记忆会帮助我们在以后的情境中遇到CS时,及时采取逃避或应对措施。高唤醒状态对恐惧记忆和消退记忆的影响不同是因为恐惧记忆和消退记忆被分别表征在不同的神经通路上(Senn et al., 2014)和杏仁核不同的神经元群上(Tovote et al., 2015)。

值得注意的是,IED在缺乏厌恶性应激源的范式如大鼠的食物奖赏条件化任务(Woods & Bouton, 2008)中也被观察到。不过,食物奖赏条件反射的消退和复发的神经回路在很大程度上与厌恶性条件反射重叠(Goode & Maren, 2019)。另外,研究显

示,人类的食物奖赏条件性学习会引起皮肤电反应的增加,是一种情绪唤醒状态(Ebrahimi et al., 2019),以及条件性食物奖赏训练和消退会触发大鼠腹内侧前额叶中的NE升高(Mingote et al., 2004)。并且,条件性食物奖赏训练往往通过食物剥夺这一应激源来刺激动物,而LC-NE神经元对奖赏价值很敏感,NE神经元的激活会随着预期奖励价值的增大而增强(Bouret & Richmond, 2015)。这些结果表明,条件性食物奖赏学习和消退可能对缺乏食物的动物是应激性事件,会引发缺乏食物情绪和生理上的高唤醒,所以出现IED。

总之,当消退起始时的应激和情绪唤醒水平较低时,即刻消退效果优于延迟消退,可破坏恐惧记忆巩固,阻止恐惧复发;当应激和情绪唤醒水平中等时,即刻消退和延迟消退效果无差别,都出现恐惧复发;当应激和情绪唤醒水平很高时,高应激状态损害消退记忆的巩固,导致IED。至于在人类的条件性恐惧实验中,应激和情绪唤醒水平同为“很厌恶但不疼”,也不都出现IED现象,原因可能是每个被试对“很厌恶但不疼”的主观标准不同,导致实际的唤醒水平不同,即不是每个被试都处于高唤醒状态,所以IED现象不稳定。

## 2.2 事件分割和情境变换

个体将连续的外界信息分解成若干个有意义且互相关联的事件进行加工处理,这个过程被称为事件分割(event segmentation) (Zacks et al., 2001)。前一个事件结束与后一个事件开始之间的分界时间位置,被称为事件边界(event boundary)。事实上,人们认为日常事件的“分块”有助于记忆存储、加工和检索,而那些跨事件边界的信息常常不太容易记住(Radvansky & Zacks, 2017)。Dunsmoor和同事们(2018)发现,经历恐惧获得和消退之间事件边界(即恐惧获得和消退间隔15分钟)的受试者表现出IED,而那些接受连续即刻消退的受试者则没有。连续即刻消退是指消退训练紧随恐惧习得训练后发生,两者之间仅是一个正常的试次间隔,没有明显的事件边界。Dunsmoor和同事们认为,事件边界会引导选择性的巩固,优先巩固记忆中的情绪信息(恐惧记忆),以牺牲不久后相关但冲突的信息(消退记忆)为代价(Dunsmoor et al., 2018)。没有事件边界的连续即刻消退可能引发消退记忆对恐惧记忆的倒摄干扰。

Totty和同事们(2019)为验证事件边界假说,

进行了大鼠的声音条件性恐惧实验(电击强度 1mA, 2 秒, 5 次), 他们将标准的 IED 程序(条件性恐惧训练与消退训练之间间隔 15 分钟, 即分段的即刻消退)与连续的即刻消退程序进行比较。结果显示, 分段和连续的消退程序产生的长期效果均较差, 与未消退的对照组相比较, 恐惧行为无差异。这表明消除恐惧获得和消退之间的事件边界并不能挽救 IED, 不支持事件边界假说(Totty et al., 2019)。因此, Totty 和同事们仍然支持应激假说, 即是条件性恐惧训练引发的高应激状态阻碍了消退学习。考虑到在 Dunsmoor 的实验中, 采用的 US 是由被试自己评定的“很厌恶但不疼”的手腕部电击, 这一 US 的应激性不够强, 以及人的事件分割能力远高于大鼠, 或许正如 Dunsmoor 和同事们所建议的那样, 在他们的任务中, 从恐惧获得到消退的口头声明产生的事件边界足以限制恐惧记忆被消退学习倒摄干扰(Totty et al., 2019), 但这还需要进一步证实。

情境的变化是研究和深入理解学习记忆过程的强大工具(Sun et al., 2018)。最近, Merz 和 Wolf (2019)让被试假想自己为一名医生, 学习食物图片(CS)来预测病人胃疼(US)的任务(中性条件学习任务), 结果显示, 当条件学习与消退学习发生在相同环境时, 出现 IED; 而当它们发生在不同环境时, 并不能观察到 IED, 表明情境改变似乎对 IED 有调节作用。考虑到该实验的消退程序是, 在对旧 CS 进行消退学习的同时又进行了新 CS 的条件学习, 这一操作不但会干扰旧 CS 的消退学习, 导致形成的消退记忆较弱, 还会因为旧 CS 和新 CS 的条件学习都发生在同一环境, 导致被试认为是这个环境预示 US, 而产生较强的情境-US 条件学习。所以, 笔者认为在这个环境里测试时, 条件反应的出现更可能是情境触发, 而非旧 CS 的消退记忆巩固受损导致条件反应的恢复, 即非前文所述的 IED 现象。因此, 在中性条件学习任务中是否会出现 IED 以及情境对 IED 是否有调节作用还不能确定。事实上, 在强应激的条件性恐惧实验中, 不管消退学习与条件学习是否发生在相同环境里, IED 都会出现(Woods & Bouton, 2008; Chang & Maren, 2009; Singh et al., 2018; Totty et al., 2019), 表明在高应激和唤醒水平下, IED 的产生不受情境变化的影响。

总之, 当消退起始时的应激和情绪唤醒水平

很高时, 恐惧的获得和消退之间是否有边界, 是否有情境变换, 对个体的高唤醒状态影响不大, IED 仍主要是高唤醒状态损害消退记忆巩固所致。当应激和唤醒水平中等或较低时, IED 是否产生, 可能取决于恐惧习得和消退之间是否有明显的事件边界, 即无明显事件边界的连续即刻消退可能会破坏跨事件边界的恐惧记忆的巩固, 阻止 IED 的产生; 而明显的事件边界可能会引导优先巩固恐惧记忆, 以牺牲随后的消退记忆为代价导致 IED (Dunsmoor et al., 2018), 但目前证据还不太充分。

### 3 即刻消退缺损的神经生物学机制

经过前文的阐述和分析, 我们已经认识到, 事件分割(Dunsmoor et al., 2018)和情境变换(Merz & Wolf, 2019)对 IED 的影响还需进一步证实, 并且当消退起始的应激和唤醒水平很高时, 事件分割和情境变换对消退记忆的影响甚微。因此, 本节内容主要阐述高应激和唤醒水平引发 IED 产生的神经生物学机制。我们将首先介绍内侧前额叶皮层(medial prefrontal cortex, mPFC)-基底外侧杏仁核(basolateral amygdala, BLA)这一神经环路在恐惧消退中的核心作用, 然后再介绍应激性事件的暴露会激活促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin releasing factor, CRF)系统和 LC-NE 系统, 引起 CRF 和 NE 释放增加, 导致个体高唤醒状态的同时影响 mPFC-BLA 神经环路, 进而影响 IED 的产生。

#### 3.1 mPFC 和 BLA 调控恐惧消退

mPFC 的边缘前区( prelimbic, PL)被认为参与恐惧表达和抵抗消退, 而边缘下区(infralimbic, IL, 对应于人类的 vmPFC)在消退记忆的巩固和提取中起着核心作用(Sierra-Mercado et al., 2011; Giustino et al., 2019)。采用光遗传学技术激活 IL 神经元可降低恐惧表达并增强消退记忆, 而抑制 IL 神经元不影响消退学习但损害消退记忆的储存(Do-Monte et al., 2015)。电生理研究表明, IL 神经元在消退训练时的放电率与恐惧抑制的程度正相关(Giustino & Maren, 2015)。然而, 强电击的条件性恐惧训练会引起 IL 神经元的放电率快速且持久地降低, 尤其在训练后的最初 10 分钟内, IL 神经元自发放电的损伤是最大的(Fitzgerald et al., 2015), 而前人研究中的即刻消退正发生在这个时间, 这可能是 IED 产生的原因。电刺激 IL 可以挽救 IED (Kim et

al., 2010)。延迟消退时, IL 内组蛋白乙酰化(与神经元活性相关)水平升高(Siddiqui et al., 2017)。最近, Singh 和同事们(2018)发现, 即刻消退组 IL 内 c-Fos (神经元活动标志物)表达和组蛋白乙酰化水平显著低于延迟消退组, 但显著高于即刻未消退组; 即刻消退组表现出 IED。这些结果表明, IL 是抑制恐惧反应的关键区域, 消退记忆的形成和巩固必需 IL 神经元较强的激活, 而 IL 神经活动减弱可能是 IED 产生的根本原因。

BLA 是 mPFC 在恐惧学习和消退过程中的搭档, 被认为是汇聚 CS 和 US 感觉信息以及与之关联的环境信息的关键区域(Maren & Holmes, 2016)。其中, BLA 的基底核(BA)向 PL 投射的谷氨酸能神经元在高恐惧状态下活跃, 激活 PL (Senn et al., 2014); 而向 IL 投射的神经元在恐惧消退时被激活, 通过作用于两类抑制性中间神经元来抑制 IL 神经元的放电(一种前馈抑制机制) (McGarry & Carter, 2016)。采用光遗传技术抑制 BLA-mPFC 投射通路, 不管是抑制 BLA-PL 还是抑制 BLA-IL 的突触都会破坏恐惧记忆的保持, 促进恐惧消退, 这表明 BLA-mPFC 投射通路起到促进恐惧的作用(Klavir et al., 2017)。事实上, BLA 和 mPFC 之间相互投射, BLA 既接收来自 mPFC 的兴奋性投射也接收抑制性投射(Cho et al., 2013)。光刺激激活 mPFC 会首先增加 BLA 的兴奋性, 然后会延迟激活  $\gamma$ -氨基丁酸能(GABA)中间神经元, 以前馈抑制方式抑制 BLA 兴奋性(Cho et al., 2013)。条件性恐惧获得训练会增加 PL-BLA 的兴奋性投射而不影响 IL-BLA 投射通路(Arruda-Carvalho & Clem, 2014)。恐惧消退训练会显著增加 IL-BLA 投射神经元的固有兴奋性(Bloodgood et al., 2018)。消退时, 光刺激激活 IL-BLA 投射通路, 促进了消退记忆的巩固, 而抑制 IL-BLA 通路则损害消退记忆的巩固(Bukalo et al., 2015)。综合以上结果, 恐惧能否消退, 取决于 IL-BLA 和 BLA-IL 两条投射通路上神经元的活动水平, 它们是此消彼长。当 BLA 兴奋, 尤其过度兴奋时, BLA-mPFC 投射会增强 PL 的激活, 而减弱 IL 的活动, 从而促进恐惧记忆而损害消退记忆。

### 3.2 LC-NE 系统的激活影响 BLA 和 mPFC 对恐惧消退的调控

LC-NE 系统是一个小而紧密的脑桥区域, 它向前脑和脊髓发送大量的投射, 涉及广泛的生理

功能, 包括觉醒、记忆、认知、疼痛加工、行为灵活性和应激反应性(D. J. Chandler et al., 2019; Hayat et al., 2020)。应激性事件的暴露会激活下丘脑室旁核(PVN)和杏仁核中央核(CeA)等脑区的 CRF 神经元, CRF 经轴突终端被释放到 LC 中, 使 LC 神经元放电模式改变为高强度-低相位(即兴奋)模式(McCall et al., 2015; Zitnik, 2016; Borodovitsyna et al., 2018)。这种放电模式使 NE 释放到皮质边缘区域, 增加了皮层的脑电活动, 并使动物从关注刺激转向扫描环境。扫描环境中潜在的威胁通常是对应激的适应性反应。然而, 如果 LC-NE 系统持续激活, 会引起个体对环境中无关刺激做出反应, 导致高唤醒状态(Zitnik, 2016; Bangasser et al., 2019), 并引发焦虑样和厌恶行为(McCall et al., 2015)。

LC-NE 系统在杏仁核里有大量的神经分布。采用光遗传学方法以激活投射至 BLA 的 LC-NE 神经元, 引起神经纤维终端在 BLA 里释放 NE, 高水平的 NE 通过  $\alpha 1$ -和  $\beta$ -ARs 的作用介导本能和反射性反应(Arnsten et al., 2015), 如 NE 通过与  $\beta$ -AR 结合, 倾向性地激活 BLA 里参与焦虑和条件性厌恶行为的神经元(McCall et al., 2017; Uematsu et al., 2017)。消退时 CS 呈现期间, 光遗传抑制 LC-BLA 的投射突触, 可促进消退记忆的巩固(Uematsu et al., 2017)。最近 Giustino 和同事们(2020)发现, 采用强电击的条件性恐惧训练会使大鼠 BLA 中神经元的自发性放电出现即时且急剧的增加, 这一现象在恐惧训练后会持续 1 小时, 其中某些神经元会持续更久。腹腔注射普萘洛尔可阻止应激诱导的 BLA 神经元放电的增加。这与条件性恐惧训练结束后, 立即向大鼠腹腔(Fitzgerald et al., 2015)或 BLA (Giustino et al., 2017)注射普萘洛尔, 在没有损害恐惧记忆巩固的情况下挽救了 IED 的结果相符合; 而采用弱电击的条件性训练只引起 BLA 放电率轻微增加, 不会出现 IED。但在弱电击的条件化训练之前, 采用化学遗传的方法激活 LC, 进一步增加 BLA 神经元的放电率和大鼠的条件性僵直行为, 会引发 IED, 而往 BLA 内注射  $\beta$ -受体阻断剂普萘洛尔可阻断这一效应。以上结果表明, 强应激激活 LC-NE 系统, 使过多的 NE 被释放到 BLA, 引起 BLA 过度兴奋, 进而损害消退记忆的巩固, 导致 IED。

LC-NE 系统也向 mPFC 投射。应激后, LC-mPFC 投射突触释放的 NE 增加(Chandler et al., 2014)。

消退时 CS 呈现期间, 光遗传抑制或过度激活 LC-IL 的投射神经元都会损害消退学习和记忆, 在消退前, 往 IL 注射  $\alpha 1$ -ARs 拮抗剂哌唑嗪(prazosin)可阻断过度激活 LC-IL 对消退记忆巩固的损害, 而哌唑嗪单独使用也会损害消退记忆的巩固, 这些结果表明 LC-NE 对 IL 功能的影响可能是一种倒 U 型方式, 它可以增强或阻碍学习, 这取决于当时 NE 的水平和任务需求。较高水平的 NE 可能通过  $\alpha 1$ -AR 依赖机制损害前额叶信号传导(Uematsu et al., 2017)。延迟消退后, 激活 LC 会增加 CS 诱导的 PL 放电率同时降低 IL 放电率, 使个体从低恐惧状态转为高恐惧状态, 出现恐惧复发, 用可乐定(clonidine,  $\alpha 2$ -ARs 激动剂)降低 PL 或 BLA 的 NE 水平可阻止这一效应, 而在恐惧复发程序前, 抑制 LC 并不能阻止恐惧复发(Giustino et al., 2019)。另外, 在即刻消退前, 往 IL 注射普萘洛尔也不能挽救 IED (Giustino et al., 2017)。以上结果表明, LC 激活诱导 PL 放电率的增加至少部分受 BLA-PL 投射突触的驱动; 而 LC 激活诱导 IL 放电率的降低可能通过 LC-IL 直接投射和 BLA-IL 间接投射突触的驱动。LC-NE 可增强 BLA-IL 的神经元放电率, 而增强的 BLA-IL 投射突触通过前馈抑制机制来抑制 IL 的放电, 从而导致消退受损。确实, 在强应激条件下, 这些环路似乎是倾向于 BLA 介导 IL 的抑制, 促进高恐惧状态的同时损害消退学习(Giustino et al., 2020)。

### 3.3 CRF 系统的激活影响 BLA 对消退记忆的调控

CRF 神经元主要存在于大脑的应激反应区域, 包括 PVN 和 CeA 等脑区(Gafford & Ressler, 2015)。CRF 在恐惧和焦虑样行为中起着重要的作用(McCall et al., 2015; Fadok et al., 2017)。光刺激 CeA 至 LC 的 CRF 投射终端会引起 LC 神经元紧张性放电, 并引发焦虑和厌恶行为。但在光刺激之前往 LC 或大体注射 CRFR<sub>1</sub> (一种结合 CRF 的 G 蛋白偶联受体)拮抗剂可逆转光刺激引发的这些效应(McCall et al., 2015)。另外, 研究显示, CRF 以剂量依赖的方式调节 LC-NE 神经元的兴奋性突触传递(Prouty et al., 2017)。CRF 除通过激活 LC-NE 系统来影响 BLA 外, 还可直接影响 BLA。因为 BLA 本身就含有表达 CRF 的神经元, 且含有高密度的 CRFR<sub>1</sub> (Korosi & Baram, 2008)。在延迟消退前, 往 BLA 注射 CRF (Abiri et al., 2014)或 CRF 激动剂 CRF<sub>6-33</sub> (Hollis et al., 2016)会损害消

退记忆的巩固, 而注射 CRFR<sub>1</sub> 拮抗剂则有相反的效果(Abiri et al., 2014)。在即刻消退前, 往 BLA 内注射 CRFR<sub>1</sub> 拮抗剂可以挽救 IED (Hollis et al., 2016)。这些结果表明, BLA 内过度活跃的 CRF 系统会干扰消退记忆的巩固, 引发 IED。研究者认为, IED 与 BLA 内 CRF 水平升高, 引起钙调磷酸酶活性增强, 进而引起谷氨酸受体 GluA<sub>1</sub> 亚基在 Ser<sup>845</sup> 位点的去磷酸化有关联(Hollis et al., 2016), 因为 Ser<sup>845</sup> 位点的去磷酸化会导致记忆不稳定(Monfils et al., 2009)。CRFR<sub>1</sub> 拮抗剂可以降低钙调磷酸酶的活性, 逆转谷氨酸受体的去磷酸化, 从而稳定消退记忆。mPFC 也含有表达 CRF 的神经元和 CRFR<sub>1</sub> (Hupalo, Bryce et al., 2019)。急性应激会增加 PFC 的 CRF 和 CRFR<sub>1</sub> 的 mRNA 水平, 并损害 PFC 依赖的多种认知功能, 而病毒性拆解 mPFC 的 CRFR<sub>1</sub> 可逆转应激对认知功能的损害(Uribe-Mariño et al., 2016)。向大鼠背内侧前额叶(dorsomedial PFC, dmPFC)注射 CRF 或化学遗传激活 dmPFC 的 CRF 神经元会损害工作记忆, 而抑制这些神经元或向 dmPFC 注射 CRFR<sub>1</sub> 拮抗剂则可以改善工作记忆(Hupalo & Berridge, 2016; Hupalo, Martin et al., 2019)。虽然目前尚无研究报告 mPFC 内水平 CRF 的变化会如何影响即刻消退, 但根据上述研究结果推断, 强电击的条件性恐惧会增加 mPFC 的 CRF 水平, 进而损害消退记忆, 未来可对此进行探究。

综上所述, 条件性恐惧训练中的强电击这一应激源可能主要通过以下两条途径引起 BLA 过度兴奋: (1)应激引起 CRF 释放至 LC, 激活投射至 BLA 的 LC-NE 系统, 引起 NE 在 BLA 里大量释放, NE 与肾上腺素受体结合, 引起 BLA 过度兴奋; (2)应激激活 BLA 里表达 CRF 的神经元, 引起 BLA 里 CRF 水平升高, CRF 与 CRFR<sub>1</sub> 结合引起 BLA 过度兴奋。而过度兴奋的 BLA 通过 BLA-IL 投射突触前馈抑制 IL 的神经元活动, 破坏了消退记忆的巩固, 导致 IED。

## 4 总结与展望

本文系统回顾了近年来关于即刻消退效果的研究, 分析 IED 可能与消退起始时的应激和情绪唤醒水平、事件分割等因素有关, 并阐述 IED 的神经生物学机制涉及应激激活 LC-NE 系统和 CRF 系统, 引起 BLA 过度兴奋, 进而损害参与消退学

习的 vmPFC 神经元的活动。我们提出,在应激性的条件反射任务里,即刻消退能否产生长期的消退效果,取决于消退起始时的应激和情绪唤醒水平。高应激状态会损害消退学习导致 IED,并且这一损害效应不易受事件分割的影响。在应激和唤醒水平较低或中等的情况下,即刻消退是有效的,但效果容易受事件分割的影响。在非应激性的预测任务中,即刻消退的效果容易受情境对条件反应预示强度的影响。因此,对创伤暴露的个体施行心理干预时,需要考虑其应激和情绪唤醒水平,以免干预效果不佳。虽然尝试阻止创伤记忆的巩固以预防 PTSD 在理论上有希望,但面临实际困难,表现在时间上能否及时迅速地进行,以及如何使消退起始时的应激和情绪唤醒水平调节到一个有利于消退记忆形成和巩固的水平上。

上述关于即刻消退的研究丰富了人们对创伤后早期干预效果的认识,但是,现有研究仍存在一些问题和不足。例如,在高应激和情绪唤醒水平下的即刻消退是否会引起恐惧记忆的过度巩固,其效果缺损是一次性的,还是会进一步加重 vmPFC 的损害,持久地损害消退学习能力,反而增加 PTSD 发生的可能性。创伤后,BLA 持久的过度激活,vmPFC 活动持久的抑制是否对 PTSD 有预测性。由于消退缺损本质上是 BLA 过度兴奋引起 vmPFC 活动抑制所致,所以未来对创伤记忆的干预将集中在降低 BLA 的兴奋性,增强 vmPFC 活动上。虽然啮齿类动物研究已证明大体注射普萘洛尔降低 BLA 兴奋性,可以挽救 IED,但尚不知转化到人类是否有相同的效果,普萘洛尔结合即刻消退能否破坏创伤记忆的巩固,预防 PTSD 形成,以及 PTSD 患者的消退学习障碍是否是因为消退学习过程中 BLA 过度兴奋,能否通过普萘洛尔或 CRFR 拮抗剂得到改善。另外,事件分割是一种基本的认知机制,事件分割能力可以预测事件长时记忆的表现(Flores et al., 2017)。如何利用事件分割能力以增强消退学习和消退记忆的巩固。这些都是未来研究中亟待解决的重要问题。

## 参考文献

- Abiri, D., Douglas, C. E., Calakos, K. C., Barbayannis, G., Roberts, A., & Bauer, E. P. (2014). Fear extinction learning can be impaired or enhanced by modulation of the CRF system in the basolateral nucleus of the amygdala. *Behavioural Brain Research*, 271, 234–239.
- Alberini, C. M., Johnson, S. A., & Ye, X. J. (2013). Chapter five-Memory reconsolidation: Lingering consolidation and the dynamic memory trace. In C. M. Alberini (Ed.), *Memory reconsolidation* (pp. 81–117). San Diego: Academic Press.
- Alvarez, R. P., Johnson, L., & Grillon, C. (2007). Contextual-specificity of short-delay extinction in humans: Renewal of fear-potentiated startle in a virtual environment. *Learning and Memory*, 14(4), 247–253.
- Arnsten, A. F. T., Raskind, M. A., Taylor, F. B., & Connor, D. F. (2015). The effects of stress exposure on prefrontal cortex: Translating basic research into successful treatments for post-traumatic stress disorder. *Neurobiology of Stress*, 1, 89–99.
- Arruda-Carvalho, M., & Clem, R. L. (2014). Pathway-selective adjustment of prefrontal-amygdala transmission during fear encoding. *Journal of Neuroscience*, 34(47), 15601–15609.
- Bangasser, D. A., Eck, S. R., & Ordoñez Sanchez, E. (2019). Sex differences in stress reactivity in arousal and attention systems. *Neuropsychopharmacology*, 44(1), 129–139.
- Bloodgood, D. W., Sugam, J. A., Holmes, A., & Kash, T. L. (2018). Fear extinction requires infralimbic cortex projections to the basolateral amygdala. *Translational Psychiatry*, 8(1), 60–60.
- Borodovitsyna, O., Joshi, N., & Chandler, D. (2018). Persistent stress-induced neuroplastic changes in the locus coeruleus/norepinephrine system. *Neural Plasticity*, 2018, 1892570.
- Bouret, S., & Richmond, B. J. (2015). Sensitivity of locus coeruleus neurons to reward value for goal-directed actions. *Journal of Neuroscience*, 35(9), 4005–4014.
- Briggs, J. F., & Fava, D. A. (2016). Immediate extinction attenuates spontaneous recovery and reinstatement in a passive avoidance paradigm. *Perceptual and Motor Skills*, 123(1), 5–16.
- Britton, J. C., Evans, T. C., & Hernandez, M. V. (2014). Looking beyond fear and extinction learning: Considering novel treatment targets for anxiety. *Current Behavioral Neuroscience Reports*, 1(3), 134–143.
- Bukalo, O., Pinard, C. R., Silverstein, S., Brehm, C., Hartley, N. D., Whittle, N., ... Holmes, A. (2015). Prefrontal inputs to the amygdala instruct fear extinction memory formation. *Science Advances*, 1(6), e1500251.
- Cahill, L., Prins, B., Weber, M., & McGaugh, J. L. (1994). Beta-adrenergic activation and memory for emotional events. *Nature*, 371(6499), 702–704.
- Careaga, M. B. L., Girardi, C. E. N., & Suchecki, D. (2016). Understanding posttraumatic stress disorder through fear conditioning, extinction and reconsolidation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 71, 48–57.
- Abiri, D., Douglas, C. E., Calakos, K. C., Barbayannis, G., Roberts, A., & Bauer, E. P. (2014). Fear extinction learning can be impaired or enhanced by modulation of the CRF system in the basolateral nucleus of the amygdala. *Behavioural Brain*

- Chandler, D. J., Gao, W.-J., & Waterhouse, B. D. (2014). Heterogeneous organization of the locus coeruleus projections to prefrontal and motor cortices. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(18), 6816–6821.
- Chandler, D. J., Jensen, P., McCall, J. G., Pickering, A. E., Schwarz, L. A., & Totah, N. K. (2019). Redefining noradrenergic neuromodulation of behavior: Impacts of a modular locus coeruleus architecture. *Journal of Neuroscience*, 39(42), 8239–8249.
- 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), e22971.
- Chang, C. H., & Maren, S. (2009). Early extinction after fear conditioning yields a context-independent and short-term suppression of conditional freezing in rats. *Learning and Memory*, 16(1), 62–68.
- Chang, C. H., & Maren, S. (2011). Medial prefrontal cortex activation facilitates re-extinction of fear in rats. *Learning and Memory*, 18(4), 221–225.
- Cho, J.-H., Deisseroth, K., & Bolshakov, V. Y. (2013). Synaptic encoding of fear extinction in mPFC-amygdala circuits. *Neuron*, 80(6), 1491–1507.
- Do-Monte, F. H., Manzano-Nieves, G., Quiñones-Laracuente, K., Ramos-Medina, L., & Quirk, G. J. (2015). Revisiting the role of infralimbic cortex in fear extinction with optogenetics. *Journal of Neuroscience*, 35(8), 3607–3615.
- Dunsmoor, J. E., Kroes, M. C. W., Moscatelli, C. M., Evans, M. D., Davachi, L., & Phelps, E. A. (2018). Event segmentation protects emotional memories from competing experiences encoded close in time. *Nature Human Behaviour*, 2(4), 291–299.
- Ebrahimi, C., Koch, S. P., Pietrock, C., Fydrich, T., Heinz, A., & Schlagenhauf, F. (2019). Opposing roles for amygdala and vmPFC in the return of appetitive conditioned responses in humans. *Translation Psychiatry*, 9(1), 148.
- Fadok, J. P., Krabbe, S., Markovic, M., Courtin, J., Xu, C., Massi, L., ... Lüthi, A. (2017). A competitive inhibitory circuit for selection of active and passive fear responses. *Nature*, 542(7639), 96–100.
- Fitzgerald, P. J., Giustino, T. F., Seemann, J. R., & Maren, S. (2015). Noradrenergic blockade stabilizes prefrontal activity and enables fear extinction under stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(28), E3729–3737.
- Flores, S., Bailey, H. R., Eisenberg, M. L., & Zacks, J. M. (2017). Event segmentation improves event memory up to one month later. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 43(8), 1183–1202.
- Gafford, G. M., & Ressler, K. J. (2015). GABA and NMDA receptors in CRF neurons have opposing effects in fear acquisition and anxiety in central amygdala vs. bed nucleus of the stria terminalis. *Hormones and Behavior*, 76, 136–142.
- Giustino, T. F., Fitzgerald, P. J., & Maren, S. (2016). Revisiting propranolol and PTSD: Memory erasure or extinction enhancement? *Neurobiology of Learning and Memory*, 130, 26–33.
- Giustino, T. F., Fitzgerald, P. J., Ressler, R. L., & Maren, S. (2019). Locus coeruleus toggles reciprocal prefrontal firing to reinstate fear. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(17), 8570–8575.
- Giustino, T. F., & Maren, S. (2015). The role of the medial prefrontal cortex in the conditioning and extinction of fear. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9, 298.
- Giustino, T. F., & Maren, S. (2018). Noradrenergic modulation of fear conditioning and extinction. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 12, 43.
- Giustino, T. F., Ramanathan, K. R., Totty, M. S., Miles, O. W., & Maren, S. (2020). Locus coeruleus norepinephrine drives stress-induced increases in basolateral amygdala firing and impairs extinction learning. *Journal of Neuroscience*, 40(4), 907–916.
- Giustino, T. F., Seemann, J. R., Acca, G. M., Goode, T. D., Fitzgerald, P. J., & Maren, S. (2017). Beta-adrenoceptor blockade in the basolateral amygdala, but not the medial prefrontal cortex, rescues the immediate extinction deficit. *Neuropsychopharmacology*, 42(13), 2537–2544.
- Golkar, A., & Öhman, A. (2012). Fear extinction in humans: Effects of acquisition-extinction delay and masked stimulus presentations. *Biological psychology*, 91(2), 292–301.
- Goode, T. D., & Maren, S. (2019). Common neurocircuitry mediating drug and fear relapse in preclinical models. *Psychopharmacology*, 236(1), 415–437.
- Hayat, H., Regev, N., Matosevich, N., Sales, A., Paredes-Rodriguez, E., Krom, A. J., ... Nir, Y. (2020). Locus-coeruleus norepinephrine activity gates sensory-evoked awakenings from sleep. *Science Advances*, 6(15), eaaz4232.
- Hollis, F., Sevelinges, Y., Grosse, J., Zanoletti, O., & Sandi, C. (2016). Involvement of CRFR1 in the basolateral amygdala in the immediate fear extinction deficit. *eNeuro*, 3(5). doi: 10.1523/ENEURO.0084-16.2016
- Huff, N. C., Hernandez, J. A., Blanding, N. Q., & LaBar, K. S. (2009). Delayed extinction attenuates conditioned fear renewal and spontaneous recovery in humans. *Behavioral Neuroscience*, 123(4), 834–843.
- Hupalo, S., & Berridge, C. W. (2016). Working memory impairing actions of corticotropin-releasing factor (CRF) neurotransmission in the prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*, 41(11), 2733–2740.



- Hupalo, S., Bryce, C. A., Bangasser, D. A., Berridge, C. W., Valentino, R. J., & Floresco, S. B. (2019). Corticotropin-releasing factor (CRF) circuit modulation of cognition and motivation. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 103, 50–59.
- Hupalo, S., Martin, A. J., Green, R. K., Devilbiss, D. M., & Berridge, C. W. (2019). Prefrontal corticotropin-releasing factor (CRF) neurons act locally to modulate frontostriatal cognition and circuit function. *Journal of Neuroscience*, 39(11), 2080–2090.
- 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. *Journal of Neuroscience*, 30(3), 832–837.
- Klavr, O., Prigge, M., Sarel, A., Paz, R., & Yizhar, O. (2017). Manipulating fear associations via optogenetic modulation of amygdala inputs to prefrontal cortex. *Nature Neuroscience*, 20(6), 836–844.
- Korosi, A., & Baram, T. Z. (2008). The central corticotropin releasing factor system during development and adulthood. *European Journal of Pharmacology*, 583(2-3), 204–214.
- MacPherson, K., Whittle, N., Camp, M., Gunduz-Cinar, O., Singewald, N., & Holmes, A. (2013). Temporal factors in the extinction of fear in inbred mouse strains differing in extinction efficacy. *Biology of Mood & Anxiety Disorders*, 3(1), 13.
- Maren, S. (2014). Nature and causes of the immediate extinction deficit: A brief review. *Neurobiology of Learning and Memory*, 113, 19–24.
- Maren, S., & Chang, C. H. (2006). Recent fear is resistant to extinction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(47), 18020–18025.
- Maren, S., & Holmes, A. (2016). Stress and fear extinction. *Neuropsychopharmacology*, 41(1), 58–79.
- McCall, J. G., Al-Hasani, R., Siuda, E. R., Hong, D. Y., Norris, A. J., Ford, C. P., & Bruchas, M. R. (2015). CRH engagement of the locus coeruleus noradrenergic system mediates stress-induced anxiety. *Neuron*, 87(3), 605–620.
- McCall, J. G., Siuda, E. R., Bhatti, D. L., Lawson, L. A., McElligott, Z. A., Stuber, G. D., & Bruchas, M. R. (2017). Locus coeruleus to basolateral amygdala noradrenergic projections promote anxiety-like behavior. *Elife*, 6, e18247.
- McGarry, L. M., & Carter, A. G. (2016). Inhibitory gating of basolateral amygdala inputs to the prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, 36(36), 9391–9406.
- McGaugh, J. L. (2000). Memory - A century of consolidation. *Science*, 287(5451), 248–251.
- Merz, C. J., Hamacher-Dang, T. C., & Wolf, O. T. (2016). Immediate extinction promotes the return of fear. *Neurobiology of Learning and Memory*, 131, 109–116.
- Merz, C. J., & Wolf, O. T. (2019). The immediate extinction deficit occurs in a nonemotional learning paradigm. *Learning and Memory*, 26(2), 39–45.
- Mingote, S., de Bruin, J. P., & Feenstra, M. G. (2004). Noradrenaline and dopamine efflux in the prefrontal cortex in relation to appetitive classical conditioning. *Journal of Neuroscience*, 24(10), 2475–2480.
- 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., Ressler, K. J., & Davis, M. (2006). Different mechanisms of fear extinction dependent on length of time since fear acquisition. *Learning and Memory*, 13(2), 216–223.
- Norrholm, S. D., Vervliet, B., Jovanovic, T., Boshoven, W., Myers, K. M., Davis, M., ... Duncan, E. J. (2008). Timing of extinction relative to acquisition: A parametric analysis of fear extinction in humans. *Behavioral Neuroscience*, 122(5), 1016–1030.
- Prouty, E. W., Waterhouse, B. D., & Chandler, D. J. (2017). Corticotropin releasing factor dose-dependently modulates excitatory synaptic transmission in the noradrenergic nucleus locus coeruleus. *European Journal of Neuroscience*, 45(5), 712–722.
- Radvansky, G. A., & Zacks, J. M. (2017). Event boundaries in memory and cognition. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 17, 133–140.
- Rothbaum, B. O., Kearns, M. C., Reiser, E., Davis, J. S., Kerley, K. A., Rothbaum, A. O., ... Ressler, K. J. (2014). Early intervention following trauma may mitigate genetic risk for PTSD in civilians: A pilot prospective emergency department study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 75(12), 1380–1387.
- Schiller, D., Cain, C. K., Curley, N. G., Schwartz, J. S., Stern, S. A., Ledoux, J. E., & Phelps, E. A. (2008). Evidence for recovery of fear following immediate extinction in rats and humans. *Learning and Memory*, 15(6), 394–402.
- Senn, V., Wolff, S. B., Herry, C., Grenier, F., Ehrlich, I., Grundemann, J., ... Lüthi, A. (2014). Long-range connectivity defines behavioral specificity of amygdala neurons. *Neuron*, 81(2), 428–437.
- Siddiqui, S. A., Singh, S., Ranjan, V., Ugale, R., Saha, S., & Prakash, A. (2017). Enhanced histone acetylation in the infralimbic prefrontal cortex is associated with fear extinction. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 37(7), 1287–1301.
- 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*, 36(2), 529–538.

- Singh, S., Siddiqui, S. A., Tripathy, S., Kumar, S., Saha, S., Ugale, R., ... Prakash, A. (2018). Decreased level of histone acetylation in the infralimbic prefrontal cortex following immediate extinction may result in deficit of extinction memory. *Brain research bulletin*, 140, 355–364.
- Stafford, J. M., Maughan, D. K., Illoio, E. C., & Lattal, K. M. (2013). Exposure to a fearful context during periods of memory plasticity impairs extinction via hyperactivation of frontal-amygdalar circuits. *Learning and Memory*, 20(3), 156–163.
- Sun, Q., Gu, S. M., & Yang, J. J. (2018). Context and time matter: Effects of emotion and motivation on episodic memory overtime. *Neural Plasticity*, 2018, 7051925.
- Totty, M. S., Payne, M. R., & Maren, S. (2019). Event boundaries do not cause the immediate extinction deficit after Pavlovian fear conditioning in rats. *Scientific Reports*, 9(1), 9459.
- Tovote, P., Fadok, J. P., & Lüthi, A. (2015). Neuronal circuits for fear and anxiety. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(6), 317–331.
- Uematsu, A., Tan, B. Z., Ycu, E. A., Cuevas, J. S., Koivumaa, J., Junyent, F., ... Johansen, J. P. (2017). Modular organization of the brainstem noradrenaline system coordinates opposing learning states. *Nature Neuroscience*, 20(11), 1602–1611.
- Uribe-Mariño, A., Gassen, N. C., Wiesbeck, M. F., Balsevich, G., Santarelli, S., Solfrank, B., ... Schmidt, M. V. (2016). Prefrontal cortex corticotropin-releasing factor receptor 1 conveys acute stress-induced executive dysfunction. *Biological Psychiatry*, 80(10), 743–753.
- Vervliet, B., Craske, M. G., & Hermans, D. (2013). Fear extinction and relapse: state of the art. *Annual Review of Clinical Psychology*, 9, 215–248.
- Weston, C. S. E. (2014). Posttraumatic stress disorder: A theoretical model of the hyperarousal subtype. *Frontiers in Psychiatry*, 5, 37.
- 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. *Learning and Memory*, 15(12), 909–920.
- Zacks, J. M., Tversky, B., & Iyer, G. (2001). Perceiving, remembering, and communicating structure in events. *Journal of Experimental Psychology: General*, 130(1), 29–58.
- Zitnik, G. A. (2016). Control of arousal through neuropeptide afferents of the locus coeruleus. *Brain Research*, 1641(Pt B), 338–350.

## Immediate extinction deficit: Causes and neurobiological mechanisms

WANG Hongbo, GUAN Xuxu, LI Zimeng

(Institute of Cognition, Brain and Health, Henan University, Kaifeng 475004, China)

(Institute of Psychology and Behavior, Henan University, Kaifeng 475004, China)

(School of Educational Science, Henan University, Kaifeng 475004, China)

**Abstract:** Extinction training that occurs shortly after fear conditioning fails to yield long-term extinction memory, a phenomenon that is known as the immediate extinction deficit (IED). The IED may be linked to levels of stress at the onset of extinction training and event segmentation. Under high levels of stress, the consolidation of extinction memory is impaired, resulting in the IED. Under moderate or low levels of stress, immediate extinction would be effective but susceptible to event segmentation. The neurobiological mechanisms of IED may involve stress-induced activation of the locus coeruleus norepinephrine system, which leads to hyperexcitability of the basolateral amygdala and the subsequent inhibition of activity of the medial prefrontal cortex (i.e., a region that plays a central role in fear extinction) through synaptic projections. Future studies should consider long-term outcomes of the IED and optimization of the clinical application of immediate extinction.

**Key words:** fear conditioning, immediate extinction, stress level, event segmentation