

题目：情节记忆中的前摄干扰：神经心理药理学及计算认知建模研究

作者：符仲芳 孙洵伟 梁佩鹏

第一轮审稿意见和修改说明

审稿专家 1:

文字条理清楚，内容详细，研究在方法上有新意。

1、在正文结果及讨论部分，未论及最终测试的结果及其意义（虽然之后在附录中呈现了相关内容），那么之前设计最终测试环节的意义是什么呢？而如能将最终测试成绩联系之前测试成绩进行分析，可能有助于更好地说明文章主题（干扰效应存在于编码还是反应阶段）。

答：本文采用了“AB-AC”配对联想线索回忆范式（paired associate cued-recall paradigm）（Postman et al., 1973; Henson et al., 2002）。最终测试是这一范式中的组成部分。最终测试可促使被试付出认知努力来记忆词对。

本文研究的重点是前摄干扰，即之前学习的内容对后来学习内容的影响。与前摄干扰相对应的记忆干扰现象是后摄干扰，即后来学习内容对之前学习内容的影响。

在前三次学习-测试过程中出现的干扰均为前摄干扰；而在最终测试阶段，前摄干扰和后摄干扰同时存在。例如，最终测试中，序列 2 的词对既受序列 1（之前学习的内容）的影响，也受序列 3（后来学习的内容）的影响。

基于这些考虑，本文没有将最终测试成绩放在了附录中。

2、结果部分总第 9 页第四段末尾处，关于学习测试阶段结果的叙述：“药物对序列二（按文中上下文，此处序列二似应为序列三）中三种类型词对的学习，除了重复型词对（ $F(1,19)=0.30, p=0.592$ ）外，对控制型（ $F(1,19)=9.02, p<0.01$ ）和干扰型（ $F(1,19)=4.85, p=0.040$ ）词对的学习均有显著影响。”与附录部分总第 19 页倒数第二段末尾处，关于最终阶段测试结果的叙述：“药物对序列三的控制型词对（ $F(1,19)=9.02, p<0.01$ ）和干扰型词对（ $F(1,19)=4.85, p=0.040$ ）的回忆成绩有显著影响，而对重复型词对没有影响， $F(1,19)=0.30, p=0.592$ 。”在统计结果的数值上完全一样，似存疑问。

答：重新确认了统计分析结果，一些数值从 SPSS 软件时抄录中出错，已在正文中进行了修改。

药物对序列三中控制型词对的影响的 F 检验数值上确实与最终阶段测试结果相同（均为 9.02），因为是方差与残差之比相同（而方差和残差均不同）。

学习测试阶段数据如下：

	SS	DF	MS	F	显著性水平
残差	0.90	19	0.05		
药物*序列 3* 控制型词对	0.43	1	0.43	9.02	0.007

最终测试阶段数据如下：

	SS	DF	MS	F	显著性水平
残差	0.74	19	0.04		
药物*序列 3* 控制型词对	0.35	1	0.35	9.02	0.007

审稿专家 2:

详细意见：本研究实验设计合理，但审稿人认为存在下列问题：

1、情节记忆、前摄抑制是本文的核心概念。本实验设计是怎么体现这两种记忆现象特点的，也就是说，本研究是怎样依据属于情节记忆、前摄抑制的特征进行设计的，应该更清楚地加以说明。

答：本文采用了“AB-AC”配对联想线索回忆范式（paired associate cued-recall paradigm）（Postman et al., 1973; Henson et al., 2002）。已在正文第 7 页的最后一段第一句话中明确地进行了说明。

配对联想学习任务（paired association learning）中的词对易于操纵，词对的连接能够有效代表不同的情节事件（episodic events），是一种典型情节记忆任务（Yim, Dennis & Sloustsky, 2011）。同时，由多个词对学习任务组合而成的序列学习任务（list learning）通过变换词对的靶词造成干扰的范式能够反应前摄干扰的典型特征：后面的学习受到前面学习的影响。

2、图表不清楚（文中有图片），符号标注不规范；存在一些语言方面的问题，例如，有几处使用“特别地...”，这样的表述好像并不常见。

答：已重做了图 1、2、3；

已删除了文中几处“特别地”表述；并进一步检查了全文，校正了一些其他语言表述问题。

3、使用的药物剂量是怎样确定的？为什么这种药物影响的是记忆编码？影响的机制是什么？

答：国际上已有一些研究采用咪唑安定研究记忆的认知机制。近年来的研究中，多数文献均采用了浓度为 0.03 毫克/千克（体重）的咪唑安定，均可在注射后显著地观察到情节记忆的下降（Hirshman et al., 2001; Liang et al., 2012）。在这一浓度下，被试在注射后大约半小时到一小时之间就可以完全恢复，没有任何副作用，安全可靠。

γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)是中枢神经系统中的一种主要的抑制性神经递质。咪唑安定能增强 GABA 神经元活性，进而提高 GABA 与其受体（GABA Acceptor, GABAA）的结合率。GABAA 主要表达在海马系统，而海马系统被认为在情节记忆编码中起着核心作用（Park et al., 2004）。

当然，在加大药物浓度时，也将影响被试的觉醒水平、反应速度等。例如，临床常用高浓度的咪唑安定作为术前麻醉用药。

已在正文第 6 页第 4 段增加了简要说明。

有关参考文献包括：

Henson, R.N.A., Shallice, T., Josephs, O., Dolan, R.J. (2002). Functional magnetic resonance imaging of proactive interference during spoken cued recall. *NeuroImage*, 17, 543-558.

- Postman, L., Underwood, B.J. (1973). Critical issues in interference theory. *Memory & Cognition*, 1, 19-40.
- Park, H., Quinlan, J. J., Thornton, E. R., & Reder, L. M. (2004). The effect of midazolam on visual search: Implications for understanding amnesia. *Proceedings of the national academy of sciences*.(101), 17879-17883.
- Hirshman, E., Passannante, A., & Arndt, J. (2001). Midazolam amnesia and conceptual processing in implicit memory. *Journal of Experimental Psychology: General*, 130, 453-465.
- Liang, P., Manelis, A., Liu, X., Aizenstein, H. J., Gyulai, F., Quinlan, J. J., & Reder, L. M. (2012). Using arterial spin labeling perfusion MRI to explore how midazolam produces anterograde amnesia. *Neuroscience Letters*. 522(7), 113-117.

第二轮审稿意见和修改说明

审稿专家 1:

1、在涉及研究意义时,论文强调现有研究与记忆障碍患者所发生的记忆障碍之间的联系,因此,似更应在背景和讨论中,对两者(接受咪唑安定注射的正常被试与记忆障碍患者)在症状(记忆障碍特点)上的一致性(或机制上的联系)加以较详细的说明。

回答: 在行为表现上,与对照组相比,咪唑安定引起的记忆障碍与记忆障碍患者(如MCI/AD)均显示情节记忆受损,前摄干扰程度升高;在神经化学活动方面,与咪唑安定引起的记忆障碍类似,MCI/AD也被认为与 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)有关(Jimenez-Jimenez et al., 1998; Wyper et al., 1999; Pappatà et al., 2010)。

已在正文第2页倒数第2段进行了相应的修改,并增加了参考文献。

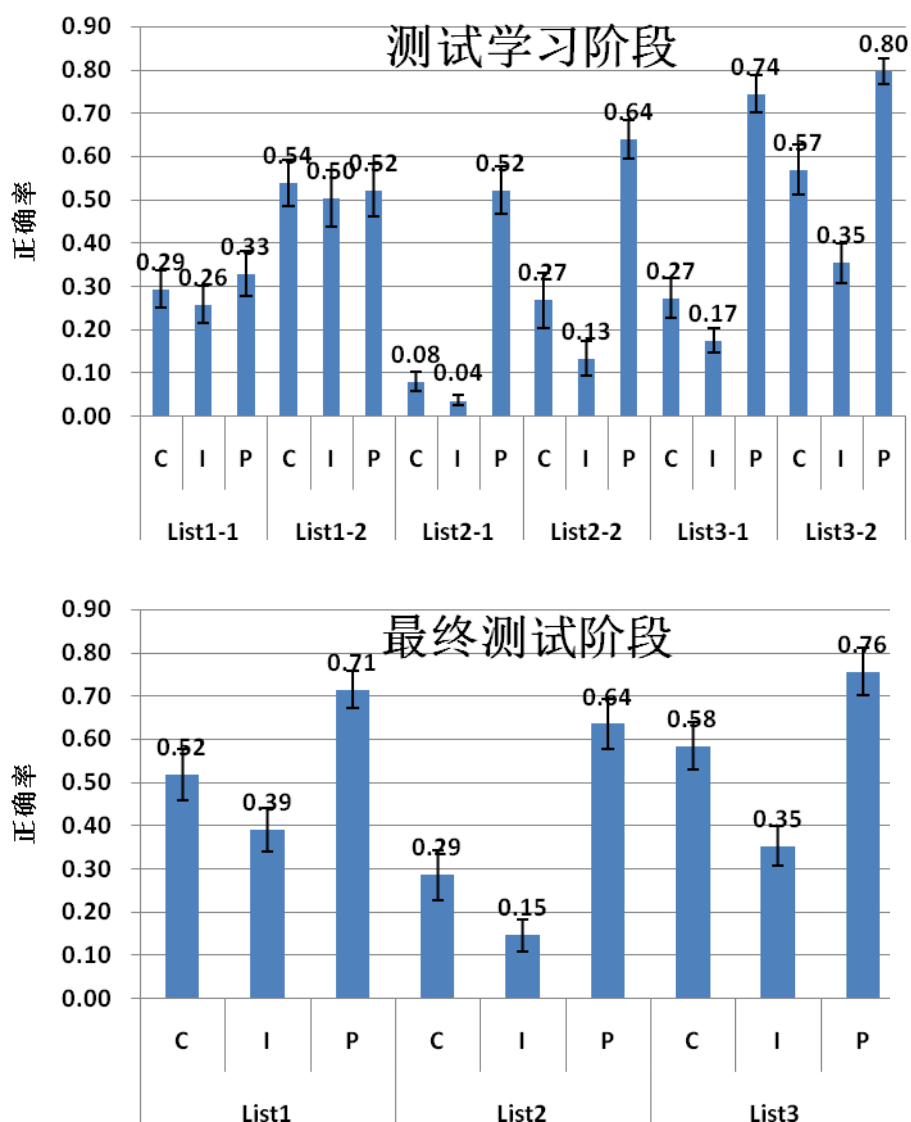
- Pappatà S, Varrone A, Vicidomini C, Milan G, De Falco C, Sansone V, Iavarone A, Comerci M, Loré E, Panico MR, Quarantelli M, Postiglione A, Salvatore M. SPECT imaging of GABA(A)/benzodiazepine receptors and cerebral perfusion in mild cognitive impairment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Jun;37(6):1156-63. doi: 10.1007/s00259-010-1409-1. Epub 2010 Mar 20.
- Wyper D, Kelly C, Patterson J. Single photon emission computed tomography in Alzheimer's disease: a review of cerebral perfusion and acetylcholine muscarinic receptor imaging and a novel study of the GABA/benzodiazepine system. *Inter J Geriatr Psychopharmacol* 1998;1:126-33.
- Jimenez-Jimenez FJ, Molina JA, Gomez P, Vargas C, de Bustos F, Benito-Leon J, and others. Neurotransmitter amino acids in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 1998;105:269-77.

2、“有研究表明,aMCI患者的记忆障碍主要发生在记忆的编码阶段。”那么,咪唑安定注射导致的记忆障碍也有同样的特点吗?(有否文献支撑?),直接参考文章中附图(文中未呈现具体数值),可以看到第二序列在最终阶段的测试成绩要高于之前的测试成绩(咪唑安定注射组),如果这种差别达显著,则提示药物注射导致的记忆损伤部分基于药物对记忆提取过程的影响。现有论文建模“只假设存在编码障碍(而不存在提取障碍)时,模型是否能很好地拟合实验数据”,而如果有直接的证据表明实际上也存在记忆提取的障碍,则建模的意义是值得商榷的。希望作者对相关的实验结果加以说明。

回答: 许多研究表明,咪唑安定引起的记忆障碍可能主要发生在编码阶段(Park et al., 2004; Liang et al., 2012)。

本文实验范式中,每一个序列均包含两次测试学习,以两次的平均成绩作为该序列的测试学习成绩。虽然目前第二序列的最终测试成绩略高于之前的测试成绩(两次测试的平

均成绩),但没有达到显著 ($p>0.1$)。而将序列二的最终测试成绩与第二序列的第二次测试成绩相比,则基本没有差别,如下图所示。



Park, H., Quinlan, J. J., Thornton, E. R., & Reder, L. M. (2004). The effect of midazolam on visual search: Implications for understanding amnesia. *Proceedings of the national academy of sciences*, (101), 17879-17883.

Liang, P., Manelis, A., Liu, X., Aizenstein, H. J., Gyulai, F., Quinlan, J. J., & Reder, L. M. (2012). Using arterial spin labeling perfusion MRI to explore how midazolam produces anterograde amnesia. *Neuroscience Letters*, 522(7), 113-117.

3、部分文字内容需要修改完善,如结果部分有提到“前摄敏感性“,但缺乏对其计算方法的说明(背景中讲到“前摄敏感程度”)。

回答:本文只在引言部分用了“前摄干扰敏感程度”,而在后文中均用了“前摄干扰敏感性”。因而,我们将引言部分的概念作了相应修改,见正文第2页第一段。

审稿专家 2:

作者已经回答了审稿人的问题或做了文字修改，但文中仍然存在不够清楚的图片，建议直接输入。同意发表。

回答：对文中的图 1 和图 3 进行了重新编辑。