

《心理学报》审稿意见与作者回应

题目：预期错误在复合恐惧记忆提取消退中的作用

作者：陈伟, 李俊娇, 曹杨婧文, 杨勇, 胡琰健, 郑希付

第一轮

审稿人 1 意见：

意见 1：虽然作者给出了刺激呈现的顺序图，但没有看到要求被试做什么反应；

回应：感谢审稿人指正，已在正文 2.4 实验程序中补充说明，第一天“该阶段要求被试全程集中注意力在电脑屏幕上，并观察出刺激与电击之间的规律。”，第二天“该阶段要求被试全程集中注意力在电脑屏幕上，不需要做任何反应”，第三天“该阶段要求被试全程集中注意力在电脑屏幕上，不需要做任何反应”。此操作参考的是 Schiller 团队的实验操作(Schiller et al., 2010)。

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.

意见 2：作者采用“多感官复合刺激”，没看到为何要强调使用多感官？

回应：感谢审稿人细心的指正，在以往巴甫洛夫条件恐惧记忆消退的研究中，研究者们大多数采用单个刺激作为线索来诱发被试的恐惧反应(Bradley, Greene, Russ, Dutra, & Westen, 2005)，但是在现实生活中引发恐惧反应的可能是多个线索，而且还是多感官通道的，所以近年来有一些研究开始尝试使用多个同感官刺激 CS 或者多个不同感官刺激 CS 来诱发恐惧反应，并发现对于复合刺激来说同时呈现多个 CS 进行传统的提取消退效果更好(Robert A. Rescorla, 2000; Witnauer & Miller, 2012; 庄楚群等, 2017)。

已在正文前言中补充“而且在现实情境中，预测危险的信号可能是有多个不同的线索，也可能来自多个不同的感观通道，将条件刺激设置成多感官复合模型(声音+图片)能够更加贴近现实情境(庄楚群等, 2017)。”

Bradley, R., Greene, J., Russ, E., Dutra, L., & Westen, D. (2005). A multidimensional meta-analysis of psychotherapy for PTSD. *American Journal of Psychiatry*, 162(2), 214-227.

Rescorla, R. A. (2000). Extinction can be enhanced by a concurrent excitor. *Journal of Experimental Psychology Animal Behavior Processes*, 26(3), 251-260.

Witnauer, J. E., & Miller, R. R. (2012). Associative status of the training context determines the effectiveness of compound extinction. *Journal of Experimental Psychology Animal Behavior Processes*, 38(1), 52-65.

庄楚群, 王文清, 胡静初, 张蔚欣, 王鹏贵, 郑希付. (2017). 提取-消退范式中复合刺激对恐惧消退的影响. *心理学报*, 49(3), 329-335.

意见 3：作者把被试分为四组：“无预期错误提取消退组”(无 PE 组)、“单个负性预期错误提取消退组”(负性 PE 组)、“单个正性预期错误提取消退组”(正性 PE 组)和“多重预期错误提取消退组”(多重 PE 组)。最后的多重 PE 组是否需要区分正性或负性？还是只能是混合的？

回应：感谢审稿人的询问，您提出了一个很有价值的问题，即多重 PE 是否需要区分正负性。目前在文献中对于多重 PE 尚未涉及到正负性问题，而本研究的重点也在于初步探讨预期错误的量以及性质对于开启记忆再巩固的作用，所以在实验设置中只在单个 PE 中设置正负性，

在多重 PE 中没有区分正负性，但我们认为这可以是未来研究的一个方向。实验结果表明单个正性 PE 与单个负性 PE 都能成功开启记忆再巩固，即 PE 的性质对于开启记忆再巩固作用没有差异，因此我们推测正性的多重 PE 和负性的多重 PE 从行为层面看可能也具有同样的效果，但是这有待后续研究的验证。另外有研究表明两种性质的 PE 存在神经机制上的不同(4.3 讨论中有提到)。所以在后续的研究中很有必要通过 MRI 等脑成像手段进一步探究两种性质 PE 在神经机制层面上的区别，也有必要将多重 PE 组区分为正性、负性和混合三种类型进行进一步研究。感谢您提出的专业性意见。

意见 4: 文中所有数据均没有以表的形式给出，只能从作者的统计分析方法看结果，有些数据很难判断作者统计差异显著的程度和方向；

回应: 感谢审稿人的意见，在附件中已添加实验各阶段的详细描述性统计结果(附录 4)。

意见 5: P9“条件恐惧习得....”中，“刺激类型和试次的交互作用显著， $F(5,76) = 2.88, p < 0.05$ ，偏 $\eta^2 = 0.16$ ，说明 CS+和 CS-之间的差异在习得前期小于习得后期”。这个统计结果的解释看不懂。

回应: 感谢审稿人的意见，对这个统计结果的解释确实存在不恰当之处，已改为“说明 CS+和 CS-的关系从习得前期到习得后期发生显著变化”由对习得阶段的重复测量方差分析结果和图 3 可知，CS+和 CS-的关系从习得前期到习得后期发生显著变化，具体表现为在习得后期 CS+显著大于 CS-，而在习得前期差异不显著。

意见 6: “自发恢复测试.....组别效应不显著， $F(3,80) = 0.33, p = 0.80$ ；但刺激类型和组别的交互作用显著， $F(3,80) = 3.38, p < 0.05$ ，偏 $\eta^2 = 0.11$ 。进一步分析发现，在 CS+水平上，阶段与组别的交互作用显著 $F(3,80) = 3.57, p < 0.05$ ，偏 $\eta^2 = 0.13$ ，”，前面是刺激类型和组别交互作用显著，后面“进一步分析发现.....”，再次出现阶段与组别的交互作用显著，看不懂是指什么？

回应: 感谢审稿人的意见，进一步分析是指分离刺激类型单独对 CS+皮电值进行 2(阶段) \times 4(组别)两因素重复测量方差分析，结果发现阶段和组别交互作用显著，说明四组被试对 CS+刺激的自发恢复存在差异。由于前面的三因素的重复测量方差分析结果发现被试只在 CS+刺激出现自发恢复，在 CS-中没有出现，再加上 CS-本身相当于基线，所以分离刺激类型再次进行重复测量方差分析能够进一步得出被试单纯对 CS+的恐惧反应，此统计方法参照 Schiller 团队的研究(Schiller et al., 2010)。正文中已改为“分离刺激类型单独对 CS+进行重复测量方差分析发现”

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.

审稿人 2 意见:

意见 1: 尽管作者在 Sevenster 等人 (2014) 基础上将预期错误引入到了非侵入性的提取消退范式中，但当前的工作可能并不如作者所称的那样有意义，事实上过去若干年 Lin Lu(2012, 2014, 2015) 团队一直的工作就是探究非侵入性的提取消退的作用，且在他们的研究中的一些条件中没有直接操控预期错误而是直接呈现 UC 就能够成功的诱发记忆的消退(类似的有效操作也见 Thompson 和 Lipp 2017)。当前研究一定程度同 Lu 实验室的研究的有部分相似的地方(Lu 等没有多重预期错误条件)，却一篇都没有引用 lu 等的研究也是挺让审稿人意外的。

回应：感谢审稿人提出宝贵的意见，毋庸置疑，陆林团队的相关研究对于探究非侵入性的提取消退作用起到了巨大的贡献，特别是证明了 US 提取对提取消退的作用，可以解决传统提取中线索特异性的问题，其研究成果处在国际前沿，具有重要的国际影响力。事实上，从 Xue 等 2012 的研究开始，该团队近年来发表的一系列研究都是我们实验室参考的重要文献，此次写作中有所遗漏，确是我们不应有的疏忽所致，也感谢审稿人的提醒，我们已经补充引用在正文中，见 1 前言第 3 段第 13 行“提取消退范式不仅对条件性恐惧记忆消除有效，对成瘾记忆这一非常强烈的记忆也具有擦除作用，我国研究者首次将此范式应用于药物成瘾消退研究上(Yan-Xue Xue, 2012),证明了该模式可以有效消退吸毒成瘾个体的药物依赖并减少复吸。之后又针对线索特异性问题，进一步开发出非条件性刺激(US)提取消退模式(Lu et al., 2014; Luo et al., 2015)。”

补充参考文献：

Lu, L., Liu, J., Zhao, L., Xue, Y., Shi, J., Suo, L., . . . Lu, L. (2014). An unconditioned stimulus retrieval extinction procedure to prevent the return of fear memory. *Biol Psychiatry*, 76(11), 895-901.

Luo, Y. X., Xue, Y. X., Liu, J. F., Shi, H. S., Jian, M., Han, Y., . . . Lu, L. (2015). A novel UCS memory retrieval-extinction procedure to inhibit relapse to drug seeking. *Nat Commun*, 6, 7675.

Yan-Xue Xue, L. L. (2012). A Memory Retrieval-Extinction Procedure to Prevent Drug Craving and Relapse. *science*.

意见 2：尽管作者将对预期错误是否是记忆进入再巩固的必要条件作为一个创新点，但无论同设计还是结果上来看，并未有比 Sevenster 等（2012,2013,2014）的研究更新或者说更强有力的探讨，因而，这个提法是不太合适的。事实上也正是因为这样的原因，新近一些研究才开始去探讨其它导致记忆更新的因素和条件，而非纠结预期错误是必要不充分条件（Auchter 等 2017）。同样，其实 Sevenster 等（2014）已经探讨了预期错误类型与数量对再巩固的影响，因而也不建议“更没有研究试图整合预期错误的类型与数量大小去探究多大程度的预期错误开启再巩固效果最好”这样的提法。

回应：感谢审稿人十分专业的意见，经过我们仔细讨论与思考，我们承认对这个点上的表述不够准确，已在原文 1 前言中进行修改“也很少有研究试图整合预期错误的类型与数量大小去探究多大程度的预期错误开启再巩固效果最好”。确如审稿人所提到的，新近的一些研究不再纠结预期错误是必要不充分条件，开始探讨其他方面（Auchter 等 2017），但是，目前主流的观点还是认为预期错误在开启记忆再巩固中起到了重要的作用，近两年来仍然有源源不断的研究发表在顶级刊物上验证不同记忆类型中预期错误在干扰再巩固范式中的前提性作用。即使在某些没有明确指出或操作 PE 而取得提取消退成功的研究中，PE 也是潜在的一个必要条件。（Ferrer Monti et al., 2017; Hon, Das, & Kamboj, 2016; Lee, Nader, & Schiller, 2017）。不过，我们承认，正如审稿人指出的那样，我们原文中的某些表述（提法）是不合适的甚至是错误的，以 Kindt 团队为代表早前已经发表过过量的 PE 不能开启再巩固的文章，所以我们修改了文中的表述。感谢审稿人的指正。

Ferrer Monti, R. I., Alfei, J. M., Mugnaini, M., Bueno, A. M., Beckers, T., Urcelay, G. P., & Molina, V. A. (2017). A comparison of behavioral and pharmacological interventions to attenuate reactivated fear memories. *Learn Mem*, 24(8), 369-374.

Hon, T., Das, R. K., & Kamboj, S. K. (2016). The effects of cognitive reappraisal following retrieval-procedures designed to destabilize alcohol memories in high-risk drinkers. *Psychopharmacology (Berl)*, 233(5), 851-861.

Lee, J. L. C., Nader, K., & Schiller, D. (2017). An Update on Memory Reconsolidation Updating. *Trends Cogn Sci*, 21(7), 531-545.

意见 3: 作者在对预期错误内型的操纵上虽然较 Sevenster 等 (2014) 的方法增加了一个正性预期错误的条件, 但这一条件却存在变量混淆的可能, 因为大量研究用人类当被试的研究 (Liu 等 2014) 表明单单呈现 UC 刺激 (电极) 就能在 retrieval extinction procedure 中引起负性情绪记忆的消退 (实验 1-3)。

回应: 感谢审稿人的建议, 本研究中预期错误的设置方法都是参考 Sevenster 等(2014,2014) 对于 PE 的设置, 正负性 PE 的定义也是按照 Beckers & Kindt (2017) 中进行定义, 基于现有的文献, 所以我们认为本研究中的 4 个组别设置与操作是能够相互区分的。在记忆提取阶段单独呈现 US 可以成功使用提取消退范式进行消退, 这已得到证明, 并且具有深远的意义。但是在我们看来这和我们的研究的关注点还是存在差别的。正因为如此, 提取消退领域的研究才需要更丰富多样的研究从不同的侧面深入探讨研究负性记忆消退的本质。我们相信在这一点上应该能够和审稿人取得共识。

意见 4: 从结果来看, 并未有同 Sevenster 等的研究结果有任何不同的地方, 仅仅是再次验证了 Sevenster 等人的结果。可能文章的意义还需要进一步挖掘。

回应: 感谢审稿人提出的见解。在文章的意义方面, 我们同意您的看法, 即还需要进一步挖掘。事实上我们的研究目的, 正如文中所说的, 主要基于以下几点: (1) 验证预期错误是提取消退范式一个重要的边界条件。预期错误的意义方面, Kindt 团队在 2013、2014 发表的系列文章, 都提出了 PE 在记忆再巩固框架下的重要作用, 让 PE 这个古老的话题重新焕发了生机, 也引起了许多研究者的兴趣。但是我们想进一步验证在复合记忆模型下 (多线索模型更符合现实记忆) 这种效应是否存在; (2) PE 的量的方面, 目前还是一个充满难题的阶段, 研究者证明了 PE 的量非常关键, 但是目前只能做非常笼统的区分, 如何进一步量化是一个难题, 我们也仅是做一个初步的探索; (3) 在整合正性 PE 和负性 PE 方面, 需要将 PE 的性质以及 PE 的量加以整合, 并且需要从行为层面和神经机制层面进一步探索不同类型、大小的 PE 的作用; (4) 最后, 可能是由于掌握资料有限, 我们目前还没有发现中文文章探讨 PE 作为边界条件在提取消退中的作用; 就外文来看, 也需要同类研究的积累。总而言之, 该研究是在基于前人研究基础之上, 根据我们关心的问题做了一些实验设计上的修改, 所得结果是对前人研究的进一步补充。但是我们还需要进行后续的研究不断深入对这个问题的探索。我们也热切希望能够和像审稿人一样的同行进行更多的交流和学习。

意见 5: 科技论文除非是有特殊需求, 没必要用“在 Science 期刊上发表。。。 ”这样的用法, 直接说内容即可;

回应: 感谢审稿人的指正, 已在正文中修改(见正文蓝色字体)

意见 6: propranolol 是不是翻译为 “ β -肾上腺素能受体拮抗剂”更为好一些。

回应: 感谢审稿人的指正, 已在正文中修改(见正文蓝色字体)

意见 7: 英文摘要部分: 一些小错误需要注意, 如第二段的 tone 可能应该是 tones, “four groups in fear conditioning” 可能应该是“four groups in the fear conditioning”等。“in the first day” 是不是“on the first day”好点

回应: 感谢审稿人如此细致的审查, 已对英文摘要进行进一步检查修正, 一些小错误以及审稿人提出的几个小错误已在正文中进行修改(见正文蓝色字体)

重点参考文献:

- Thompson, A., & Lipp, O. V. (2017). Extinction during reconsolidation eliminates recovery of fear conditioned to fear-irrelevant and fear-relevant stimuli. *Behaviour Research and Therapy*, 92, 1-10. doi: 10.1016/j.brat.2017.01.017
- Sevenster, D., Beckers, T., & Kindt, M. (2012). Retrieval per se is not sufficient to trigger reconsolidation of human fear memory. *Neurobiol Learn Mem*, 97(3), 338-345. doi: 10.1016/j.nlm.2012.01.009
- Sevenster, D., Beckers, T., & Kindt, M. (2013). Prediction Error Governs Pharmacologically Induced Amnesia for Learned Fear. *science*, 339(6121), 830-833 doi: 10.1126/science.1231357
- Sevenster, D., Beckers, T., & Kindt, M. (2014). Prediction error demarcates the transition from retrieval, to reconsolidation, to new learning. *Learn Mem*, 21(11), 580-584. doi: 10.1101/lm.035493.114
- Lu, L., Liu, J., Zhao, L., Xue, Y., Shi, J., Suo, L., . . . Lu, L. (2014). An unconditioned stimulus retrieval extinction procedure to prevent the return of fear memory. *Biol Psychiatry*, 76(11), 895-901. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.03.027
- Luo, Y. X., Xue, Y. X., Liu, J. F., Shi, H. S., Jian, M., Han, Y., . . . Lu, L. (2015). A novel UCS memory retrieval-extinction procedure to inhibit relapse to drug seeking. *Nat Commun*, 6, 7675. doi: 10.1038/ncomms8675
- Yan-Xue Xue, L. L. (2012). A Memory Retrieval-Extinction Procedure to Prevent Drug Craving and Relapse. *science*. doi: 10.1126/science.1215070
- Auchter, A., Cormack, L. K., Niv, Y., Gonzalez-Lima, F., & Monfils, M. H. (2017). Reconsolidation-Extinction Interactions in Fear Memory Attenuation: The Role of Inter-Trial Interval Variability. *Front Behav Neurosci*, 11, 2. doi: 10.3389/fnbeh.2017.00002

第二轮

审稿人 1 意见:

对正文的几处修改见“修订”标记。整篇文章的逻辑还是比较清晰的，虽然谈不上有很强的创新，结果基本能支持假设。

回应：感谢审稿人细心地指出文章中部分句子的表达问题，我们已在修改稿中进行修改，见正文前言第一段第 2 行与第四段倒数第 5 行（正文中修改部分已用绿色字体标出）。再次感谢审稿人抽出宝贵的时间来审阅我们的文章。

审稿人 2 意见:

意见 1：“本研究与前人研究提取消退范式不同之处在于首次将预期错误应用到提取消退范式中”，正如作者在回复意见中所提及“可能是由于掌握资料有限，我们目前还没有发现中文文章探讨 PE 作为边界条件在提取消退中的作用；就外文来看，也需要同类研究的积累”，从作者后半句回复其实也可以看出，实际上是有外文研究讲 PE 应用到提取消退范式的。因而这样的提法最好不要有。实事求是地陈述当前研究同前人相关研究的不同和贡献就可以了，没必要进行夸大处理。

回应：感谢审稿人的意见，已将其修改为“本研究在前人研究的基础上，采用跨通道复合刺激记忆模型，将预期错误应用到提取消退范式中来探究非药物干预记忆再巩固过程是否能够

抑制恐惧记忆的返回。”，见正文讨论 4.1 第一段第 6 行，并通读全文，删除了“还没有研究”的提法，改为“较少研究”见正文前言倒数第一段第 2 行（正文已用紫色字体标出）。

意见 2: 从实验设计和结果来看，主要就是用了复合刺激，发现了同前人类似的结果，可能意义上欠缺了一些。

回应: 感谢审稿人的询问，除了使用复合刺激之外，另一项改动是将正性、负性和多重 PE 放在一个实验中进行对比，之前 Sevenster 等人的研究只包括负性 PE 和多重 PE (Sevenster, Beckers, & Kindt, 2014)。我们通过这一改动可以考察正性 PE 和负性 PE 在使原始记忆不稳定的过程中在行为层面上是否具有同样的作用。我们在讨论 4.3 中也对这一部分进行补充（正文已用紫色字体标出）。

意见 3: 文章最好少出现“该方法是本领域国际公认的计算刺激引发的皮肤电的科学方法之一”类似这样的提法，直接引文就可以了，毕竟这是科技论文不是新闻稿。

回应: 感谢审稿人的指正，已将该提法删除并直接引文。通读全文后将文中类似的提法进行了修改，修改部分见正文 2.3 测量指标部分第 1 句与第 5 句（正文已用紫色字体标出）。

意见 4: 从返修意见来看，一审中，审稿人提出了“可能文章的意义还需要进一步挖掘”，但从作者的修改来看，讨论部分几乎是一字未改，建议还是弱化讨论相关提法，以讨论的“预期错误是开启记忆再巩固的必要条件”部分为例，部分当前研究并未比前人研究提供更新的信息。这样的讨论是否合适请三思。

回应: 感谢您的批评与指正，我们再次通读了文章讨论部分，并进行多次开会讨论。在修改稿中，我们弱化了“首次应用，首次发现”等相关提法，对讨论部分进行仔细的修改与补充，陈述我们研究与以往相关研究的不同和贡献，修改与补充的句子均用紫色字体标出，并补充了几篇参考文献。具体见正文讨论部分（正文已用紫色字体标出）。

补充参考文献：

- Else, J. W. B., & Kindt, M. (2017). Tackling maladaptive memories through reconsolidation: From neural to clinical science. *Neurobiol Learn Mem*, 142(2017), 108-117.
- Hon, T., Das, R. K., & Kamboj, S. K. (2016). The effects of cognitive reappraisal following retrieval-procedures designed to destabilize alcohol memories in high-risk drinkers. *Psychopharmacology*, 233(5), 851-861.
- Lee, J. L. C., Nader, K., & Schiller, D. (2017). An Update on Memory Reconsolidation Updating. *Trends Cogn Sci*, 21(7), 531-545.
- Li, J., Chen, W., Caoyang, J., Wu, W., Jie, J., Xu, L., & Zheng, X. (2017). Moderate Partially Reduplicated Conditioned Stimuli as Retrieval Cue Can Increase Effect on Preventing Relapse of Fear to Compound Stimuli. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11, 575.