

记忆再巩固的时间动态性及其生物学机制*

曾祥星 杜娟 王凯欣 郑希付

(华南师范大学心理学院, 广州 510631)

摘要 记忆巩固需经觉醒状态下的信息编码和睡眠状态下的巩固阶段两个过程。记忆再巩固理论认为记忆巩固是一个需要多次反复巩固的过程,即使已巩固的记忆也会在提取激活后变得不稳定,需经再巩固才能重返稳定状态,此过程需要新的蛋白质的合成。记忆再巩固具有较强的时间特征,发生在记忆巩固之后,依赖于蛋白质降解的去稳定化阶段和依赖于蛋白质合成的记忆再稳定阶段,所持续的时间窗为 6 h。不同类型的记忆是否引发记忆再巩固或消退行为,取决于提取试次暴露所持续时间的长短。

关键词 记忆巩固;记忆再巩固;时间动态性;生物学机制

分类号 B845

记忆再巩固(memory reconsolidation)指的是已经巩固的记忆被提取激活(retrieval activate)后会变得不稳定,需要经过再次巩固阶段才能重返原来稳定状态的过程(Dudai, 2004; Nader, 2003; Nader, Schafe, & LeDoux, 2000a; Sara, 2000)。在 20 世纪 60 年代晚期至 70 年代早期,一些研究发现遗忘症的治疗不仅破坏新的记忆,而且一些已经巩固的记忆在治疗前被重新激活后也会遭到破坏(Misanin, Miller, & Lewis, 1968; Schneider & Sherman, 1968; DeVietti & Kirkpatrick, 1976; Mactutus, Riccio, & Ferek, 1979)。在 20 世纪 70 年代晚期至 90 年代,记忆再巩固研究沉寂了一段时间。直到 21 世纪初, Nader, Schafe 和 LeDoux (2000b)在听觉恐惧记忆研究中发现记忆再巩固现象,记忆再巩固的研究才再次引起诸多学者关注。而在诸多涉及记忆再巩固的领域中,基于生物学视角,采用抑制蛋白质合成来破坏、改写、甚至擦除创伤性情绪记忆的研究成为国际前沿研究的聚焦点。近年来,在通过破坏记忆再巩固,有

效地促进恐惧或焦虑性情绪障碍、药物成瘾消退的研究中取得了一定进展。目前主要存在两种方法:一种是在激活原有记忆的基础上,通过药物的干预抑制记忆再巩固时所需蛋白质的合成,破坏记忆的再巩固,从而达到消退的目的;另一种是由 Monfils, Cowansage, Klann 和 LeDoux (2009)首次在《科学》杂志上提出的提取消退(Retrieval-Extinction, Ret-Ext)行为干预方式。后一种方式在动物和人类被试研究中,通过单独呈现提取试次,激活原有的记忆,在再巩固时间窗内进行消退的行为训练来改写(rewrite)或擦除(erase)原有的情绪记忆,以此来阻断恐惧或焦虑的情绪表达(Brunet et al., 2011; Oyarzun et al., 2012; Schiller et al., 2010; Schiller, Raio, & Phelps, 2012; Warren et al., 2014)。Xue 等(2012)把提取消退行为干预方式成功地应用到毒品成瘾的研究当中,结果发现提取消退有效地阻止成瘾者的复吸行为。对此, Milton 和 Everitt (2012)在《科学》杂志上对基于记忆再巩固的提取消退范式给予了积极的评价,但是也有些研究未能取得一致的研究结果(Kindt & Soeter, 2013; Golkar, Bellander, Olsson, & Öhman, 2012)。本文基于恐惧或焦虑等情绪障碍、以及药物成瘾,在采用干预记忆再巩固治疗研究方面所取得的进展,系统阐述记忆再巩固的时间动态性特征及其生物学机制。

收稿日期: 2014-06-23

* 国家自然科学基金资助项目(31371057); 国家基础科学人才培养基金(J1210024, J1310031); 幸福广州心理服务与辅导基金资助。

曾祥星、杜娟为共同第一作者。

通讯作者: 郑希付, E-mail: zhengxf@scnu.edu.cn

1 记忆再巩固理论观点

传统记忆理论认为, 新的记忆在习得之初是比较脆弱的, 但经一次巩固阶段就得以稳定下来, 而且稳固地永久储存在大脑, 难以受到外界的干扰或破坏(McGaugh, 2000; Besnard, Caboche, & Laroche, 2012)。记忆再巩固理论认为记忆的巩固不是一蹴而就的, 需要经过多次反复的巩固过程才能巩固下来; 即使已经巩固的记忆, 在被提取激活后, 会暂时地重返不稳定状态, 需经一个再巩固阶段才能恢复到原来的巩固状态, 在此阶段需要新蛋白质的合成。

不是所有的记忆都需经过再巩固阶段, 记忆的再巩固存在边界条件(Auber, Tedesco, Jones, Monfils, & Chiamulera, 2013; Besnard et al., 2012): 首先, 记忆再巩固针对的是已经巩固的记忆; 其次, 已巩固的记忆处于充分激活状态, 且变得不稳定, 需要生物机制来使之重返稳定状态(Flavell, Lambert, Winters, & Bredy, 2013); 再次, 提取试次所暴露时间的长短是决定引发记忆再巩固还是记忆消退效果的决定因素, 所以不同的记忆对提取试次暴露的时间有不同的要求(Besnard et al., 2012), 比如, 深存已久的记忆和比较强的记忆难于再巩固, 需要提取试次暴露更长的时间, 而新近巩固的记忆易于再巩固, 对提取试次暴露时间要求不长; 最后, 记忆再巩固所持续的时间大约6 h, 称为记忆再巩固的时间窗(Nader et al., 2000b; Eisenberg, Kobil, Berman, & Dudai, 2003; Lee, Everitt, & Thomas, 2004; Monfils et al., 2009; Schiller et al., 2010)。存在边界条件说明记忆再巩固具有时间依赖性。记忆再巩固现象表明记忆是人类在自然环境中不断进化的结果, 具有自适应机制, 允许记忆系统适时地根据外在环境信息的变化, 及时更新已存信息, 以便更好地适应环境。人类记忆的巩固与再巩固, 说明记忆存储是一个螺旋式的推进过程, 具有动态性特点。

2 记忆再巩固的时间动态性特征

2.1 记忆再巩固与记忆巩固

新知识的学习需要经过巩固的过程才能逐渐稳定下来, 保存在长时记忆(Long-term memory, LTM)当中, 才能避免外来因素的干扰和破坏。记忆的巩固是多次反复进行的, 巩固的效果依赖于

不同的时间段、以及所作用的脑区来决定的: 比如人在觉醒时稳固记忆, 而在睡眠阶段强化巩固记忆(Walker, Brakefield, Hobson, & Stickgold, 2003); 巩固于大脑皮层, 深存已久的记忆效果要优于海马、杏仁核等脑区(Wichert, Wolf, & Schwabe, 2011)。当记忆被提取激活后又会重返不稳定状态, 需要再巩固过程才能恢复之前的稳定状态。记忆再巩固在时间顺序上发生在巩固之后, 那么记忆的巩固与再巩固这两个过程在时间进程上有什么特点, 它们分离的时间点在哪呢?

2.1.1 记忆巩固的时间进程

人类记忆主要涉及与情境、语义相关的陈述性记忆和与程序性技能、条件反射等相关的非陈述性记忆。陈述性记忆形成后暂时储存在海马, 非陈述性记忆主要存储在相关的反射回路当中, 然后转换至大脑新皮层以进入长时存储(李洋, 王得春, 胡得安, 2008)。记忆形成的两阶段理论(Two-step theories of memory formation)认为: 记忆形成首先是在觉醒状态下的信息编码, 随后在睡眠阶段以某种微妙的形式激活得以巩固; 非陈述性记忆的巩固主要发生在快速眼动睡眠阶段(Rapid Eye Movement, REM); 而陈述性记忆的巩固主要发生在非快速眼动睡眠阶段(non-Rapid Eye Movement, NREM), 在此过程中, 记忆的激活主要发生在慢波睡眠阶段(Slow-wave Sleep, SWS)(Axmacher, Draguhn, Elger, & Fell, 2009; Born & Wilhelm, 2012)。以此看来, 记忆的巩固需要经历一个觉醒与睡眠过程, 所持续的时间大约24小时。

为了探索觉醒与睡眠对记忆巩固的影响, 一些研究者进行了一系列的实验研究。Walker, Brakefield, Morgan, Hobson 和 Stickgold (2002)通过五组实验来验证运动技能学习的巩固具有睡眠依赖性特征。在实验中: 第一组被试在上午10点进行动作技能学习, 然后分别在下午2点、6点、10点进行测试, 结果表明在三个不同时间点, 学习效果有一个缓慢的增长, 但是差异不显著; 第二组被试在上午10点进行动作技能学习, 在下午10点进行测试, 结果有所增长, 但是没有达到显著性水平, 而经过一个睡眠阶段, 在第二天的上午10点进行测试, 结果发现学习效果有一个极其显著增长效果; 第三组被试与第二组被试的实验程序一样, 只是在实验过程有一个增强干预(potential interference), 结果表明学习后的整体效

果没有第二组被试的好,但同样,在下午10点进行测试,学习效果有所增长,但是效果不显著,而在第二天上午10点进行测试,学习效果同样有一个显著增长;第四组被试在下午10点进行动作技能学习,经过睡眠阶段后,分别在第二天的上午10点和下午10点进行测试,结果表明学习效果都有显著提高,但是两个时间点的差异不显著;第五组被试在下午10点进行动作技能学习,记录不同睡眠阶段对记忆巩固的影响。实验结果发现睡眠引起记忆效果显著地提高,而觉醒阶段未能如睡眠阶段那样达到显著效果,且非快速眼动睡眠(尤其是深夜的非快速眼动睡眠)与学习效果存在显著的正相关。为了进一步验证睡眠对记忆的影响, Walker, Brakefield, Seidman, Morgan, Hobson 和 Stickgold (2003) 在实验中增加了睡眠阶段次数,结果发现随着睡眠阶段次数的增加,动作技能的效果在速度方面进一步地提高,且错误率显著地减少。另外,在知觉技能学习效果的巩固研究当中,发现经过一个晚上的睡眠阶段后,知觉技能有所提高,在破坏快速眼动睡眠后,导致知觉技能效果下降,而非快速眼动睡眠和慢波睡眠对知觉技能的提高没有影响,这表明:类似于知觉技能记忆的巩固活动主要集中在睡眠阶段,更强烈地依赖于快速眼动睡眠过程(Karni, Tanne, Rubenstein, Askenasy, & Sagi, 1994)。Fenn 和 Hambrick (2013) 通过项目学习来考察睡眠对记忆巩固的影响,结果发现经过睡眠阶段,记忆的丧失更少,且保持得更好。由此,他们认为,睡眠对记忆巩固的关键不在于增强记忆,而在于防止记忆的损失。

Walker, Brakefield 和 Seidman 等(2003)在实验中通过不同实验组来探索人类运动技能学习的记忆巩固过程。整个实验由三组被试组成:第一组被试在学习一组动作序列24 h后进行测试;第二组被试在学习完第一组动作序列后紧接着学习第二组动作序列,24 h后进行测试;第三组被试在学习完第一组动作序列6 h后进行测试,同时学习第二组动作序列,24 h后两组动作序列进行测试。测试结果发现:第一组被试的动作序列学习效果,在准确性与速度方面显著地提高;第二组被试对两组动作序列学习效果在准确性方面,第二组动作序列相对初学时显著提高,而第一组动作序列相对初学时却没有显著地提高,但是两组动作序列在速度方面都有显著地提高;第三组被

试相对第二组被试,两组动作序列在准确性和速度方面都有显著地提高,但是,第二组动作序列在准确性方面要高于第一组动作序列,而在速度方面,第一组动作序列要高于第二组动作序列。在另外的两组实验中:一组被试在下午1点进行训练,然后分别在第二、三天下午1点进行测试,结果发现在第二天的测试中,准确性和速度都显著提高,而在第三天,准确性没有显著地提高,而速度有显著地提高;在另一组实验中,第一个动作序列学习后,第二天进行第二个动作序列的学习,在第三天,对两组动作序列的学习效果进行测试,结果发现两组动作序列在准确性和速度方面均有显著提高。Walker, Brakefield 和 Seidman 等(2003)基于实验的基础上总结出动作序列学习巩固的时间进程,他们认为:记忆的巩固,在基于觉醒的稳定状态和依赖于睡眠的强化过程之间存在不同的时间阶段,即学习后,相对学习之初,学习技能得到了显著提高;在起初的10 min至6 h,学习记忆经历第一次巩固稳定阶段,此阶段成绩不会得到提高,而是保留学习之后的即时成绩;6~24 h,通过觉醒与睡眠过程,记忆会再次经历一次巩固阶段,学习成绩会得到提高和强化。在记忆的信息编码和睡眠阶段,激活巩固一些神经递质及其同源受体、蛋白质合成等对记忆的巩固具有重要的影响(Flavell et al., 2013)。

从以上实验结果表明在睡眠阶段,人类的记忆神经系统依然处于更活跃的状态,且由于外界刺激的减少,更促进了记忆的巩固,同时随着睡眠周期次数的增加,记忆得到了进一步的巩固和强化;同时表明,人类的记忆不是经过一次的巩固就可以稳定下来,而是经过多次巩固强化的重复过程,验证了记忆再巩固理论,对传统记忆理论是一个推进。

2.1.2 记忆再巩固与巩固的时间上的分离

记忆的巩固与再巩固是记忆的两个不同过程(Mckenzie & Eichenbaum, 2011),巩固发生学习之后,而再巩固发生在已巩固的记忆被激活后,原有的记忆会处于暂时地不稳定,需要经过一段再巩固才能返回原稳定状态,二者存在时间上的分离。

记忆巩固与再巩固的结合,表明新旧信息的一种整合机制。Walker, Brakefield 和 Seidman 等(2003)在实验中以人类作为实验对象,通过动作序列学习探索记忆巩固时间进程的基础上,进一

步探讨了记忆巩固与再巩固二者的时间分离点。在先前实验的基础上,又增加了两组被试。一组实验被试在下午1点习得第一组动作技能序列24 h后,第一次对第一组动作序列进行测试,测试后进行第二组动作技能序列学习,再经过24 h后,对第一、二组动作技能序列分别进行测试。结果发现:第一组动作序列的第一次测试结果与第二组动作序列的测试结果进行比较,两组动作序列相对于初学时,在准确性和速度方面都有显著提高,而第一组动作技能序列的第二次测试结果相对于第一次测试,在准确性和速度方面显著提高的效应消失。在此基础上,进行了另一组实验:第一组动作序列学习在下午1点进行,习得24 h后,对第一组动作序列进行第一次测试,结果发现动作技能在准确性和速度方面都显著的提高;第一组动作序列测试之后,紧接着进行第二组动作序列学习,学习完之后再次对第一组动作序列效果进行测试,结果发现第二次测试的结果与第一次测试的结果相同,与前一组实验第二次测试结果正好相反。实验结果表明,记忆的巩固与再巩固在时间上的分离点在习得后的24 h。

在以上实验中,第一组动作序列在习得后24 h,经过觉醒与睡眠阶段,习得的动作技能已完好地巩固在记忆当中。随后,第一次第一组动作序列测试的同时提取激活已巩固的记忆,使第一组动作技能的记忆进入再巩固阶段。由于再巩固阶段,记忆的不稳定,易受到干扰,通过第二组动作序列的学习,破坏了第一组动作技能记忆的效果,但是这种破坏的效果需要在第二组动作技能得到巩固时才能体现出来。所以在两组实验中,第一组动作技能的记忆效果,在第二次测试时出现两种截然不同的结果。这些结果很好地说明了在应用提取消退范式进行条件性恐惧消退的实验研究中,为何选择在第三天对消退效果进行测试(Monfils et al., 2009; Schiller et al., 2010; Kindt & Soeter, 2013),正是因为记忆再巩固时间窗内进行消退训练,消退训练的效果需经消退训练的巩固才能得以体现。

2.2 记忆再巩固时间窗内记忆的动态性特征

记忆的再巩固在时间顺序上发生在巩固之后,针对的是已巩固的记忆,当它被激活后,要重返之前的稳定状态,需要一个再巩固的过程。那么在这一个巩固过程中,所持续的时间有多长,在

这一时间内,记忆再巩固有些什么时间特征呢?

2.2.1 记忆再巩固时间窗

在学习之后,蛋白质合成抑制剂破坏记忆再巩固需要在特定的时间窗内进行,而在这一时间窗之外却没有影响效果(Davis & Squire, 1984)。为了证明这一时间窗的存在, Nader 等 (2000b)在恐惧实验中,以僵直反应作为反应指标,给大鼠声音与足底电击以形成条件性恐惧,在第二天的恐惧记忆提取激活后,把蛋白质合成抑制剂处理时间推后至6 h,然后跟及时处理组进行对比,分别在激活后的第一天和第二天进行测试,结果发现:6 h处理组与及时处理组对记忆再巩固没有显著的影响,表明记忆再巩固存在时间窗。Monfils 等(2009)同样以大鼠作为实验对象,以僵直反应作为反应指标,在条件性恐惧记忆提取后,间隔10 min、1 h、6 h、24 h后进行消退训练,实验结果发现,相对6 h和24 h组,10 min和1 h组有效地阻止条件性恐惧的自发恢复。Schiller 等(2010)在把提取消退应用到人类被试身上也考虑记忆再巩固的时间窗问题。实验中,被试先习得条件性恐惧(几何图形作为CS,轻微电击作为US),在第二天提取激活后,分别在10 min和6 h后进行消退训练,结果发现,与传统消退训练组进行比较,10 min处理组显著地减少了条件性恐惧反应,而6 h与传统消退训练差异不显著。

另外,在药物成瘾的干预实验中也验证了记忆再巩固时间窗的存在。Xue 等(2012)把提取消退应用到药物成瘾(正性情绪记忆)的再巩固研究当中:首先,在大鼠的吗啡记忆实验当中,提取后10 min、1 h、6 h分别进行消退,结果表明10 min和1 h实验组相对于6 h实验组,有效地减少了药物诱发的重建、自发恢复和续新效应;随后,在海洛因成瘾的人类被试试验当中,在诱发海洛因渴求行为后的第二天,分别进行三种方式的消退:第一种方式,首先观看持续时间5 min的中性视频,之后10 min,进行持续时间60 min的消退训练;第二种方式,首先呈现持续时间5 min的提取试次,之后10 min,进行持续时间60 min的消退训练;第三种方式,首先呈现持续时间5 min的提取试次,之后6 h,进行持续时间60 min的消退训练。结果表明,第二种方式相对第一种、第三种方式,有效减少了药物寻求和复吸行为。Sartor 和 Aston-Jones (2014)采用条件性位置偏爱范式

(Conditioned place preference paradigm), 以大鼠为实验对象, 探索提取消退是否能改变可卡因(cocaine)记忆的研究中, 也考虑了记忆再巩固时间窗的问题。在他们第二个实验的第二天的提取消退训练中, 提取与位置偏爱消退训练测试的时间间隔分别为 1 h 组或 24 h 组, 实验结果表明: 在再巩固时间窗内 1 h 组相对 24 h 组, 有效地阻止了药物滥用复发行为和可卡因诱发的位置偏爱行为。同时, 记忆再巩固时间窗的存在, 在一些陈述性与程序性记忆的再巩固实验中也得到了验证(Agren, 2014)。

以上实验结果表明, 记忆再巩固存在时间窗, 所持续的时间大约为 6 h。在这一时间窗内, 记忆很不稳定, 易受到外界的干扰而遭到破坏, 需经一个再巩固的过程才能恢复到原始的稳定状态(Duvarci & Nader, 2004; Nader et al., 2000b; Monfils et al., 2009; Schiller et al., 2010)。

2.2.2 记忆再巩固时间窗内记忆动态性特征

记忆再巩固所持续的时间大约 6 h, 在这一时间窗内, 记忆具有可塑性特征。Suzuki 等(2004)通过一系列实验来探寻记忆再巩固时间窗内, 记忆的动态性特征。实验中: 第一天, 在不锈钢笼内对小鼠进行足底电击以进行条件性恐惧习得训练, 以僵直作为恐惧反应指标, 习得后放回安全的笼内; 第二天, 把小鼠放回恐惧习得的情境中, 根据所暴露的时间把小鼠分为 0 min、1 min、3 min、30 min 组(其中 0 min 组为不放回原恐惧习得情境中), 所有小鼠在放回之前 30 min 注射蛋白质合成抑制剂, 24 h 后进行僵直测试。实验结果发现: 对于 0 min、1 min 组, 蛋白质合成抑制剂的处理对僵直反应没有影响, 即在这两种条件下, 记忆再巩固没有遭到破坏; 而 3 min 组僵直反应显著地减少, 记忆再巩固受到破坏; 30 min 组的小鼠虽然僵直反应有所减少, 但是并不是由于记忆再巩固遭到破坏, 而是长时间的暴露引发了消退训练所导致的, 并且恐惧反应容易复发。实验结果表明, 记忆再巩固在提取激活后, 记忆加工需经三个不同的时间动态性特征: 首先, 已巩固的记忆在提取激活后, 原有的记忆对蛋白质合成抑制剂具有免疫力, 难以被破坏, 这一过程所持续的时间大约 1 min 左右; 随着暴露时间的延长, 引发记忆巩固过程的第二个波段——再巩固, 蛋白质合成抑制剂破坏了长时记忆的稳定痕迹; 随后、随

着暴露时间的进一步延长, 蛋白质合成抑制剂反而抑制了随后消退训练所形成的消退记忆对原有恐惧联结记忆的影响, 所以这时引发的并不是记忆再巩固, 而是消退训练。Suzuki 等(2004)在此基础上, 进一步探索记忆的强度与年龄在记忆再巩固中的时间特征。结果发现: 记忆强度越大, 越难激发再巩固, 所需的提取暴露的持续时间越长; 记忆的年龄越久, 也越难被再巩固, 所需提取激活的持续时间也越长。Wichert 等(2011)实验发现记忆再巩固具有时间梯度, 实验中, 以大学生作为实验被试, 习得条件性恐惧后, 分别间隔 1 天、7 天、28 天后进行干预, 在提取消退干预当中, 发现记忆强度越强, 时间越久, 在提取激活后, 在再巩固时间窗内越难被破坏。另外, 现有一些实验研究记忆再巩固的干扰效果, 得出了不一致结果, 其中最可能的原因在于在实验过程中, 提取试次是否有效地激活原已巩固的记忆、以及是否考虑记忆强度或时间问题。

Monfils 等(2009)基于记忆再巩固特点, 把传统消退训练置于记忆再巩固时间窗内, 提出条件性恐惧一种新的行为干扰范式——提取消退。在实验中以小鼠为实验对象, 以僵直为恐惧反应指标, 探索在记忆再巩固时间窗, 不同时间点的消退训练效果。在实验中, 在提取激活后 10 min、1 h、6 h、24 h 分别进行消退训练, 结果发现 1 h 的时间间隔消退效果最好。之后 Schiller 等(2010)把提取消退范式成功地应用到人类被试身上, 结果发现 10 min 的时间间隔的消退效果最好, 并且这种消退效果至少持续一年左右。但是有些研究发现, 提取消退范式的应用也受记忆时间的限制, 比如深存已久的情境性记忆, 提取消退难以破坏其记忆再巩固(Costanzi, Cannas, Saraulli, Rossi-Arnaud, & Cestari, 2011)。Xue 等(2012)把提取消退应用到药物成瘾(正性情绪记忆)的再巩固研究当中, 既考虑了提取试次所持续的时间, 又考虑了提取与消退的时间间隔问题。在大鼠吗啡成瘾的实验中, 采用提取试次持续 10 min 的时间, 分别间隔 10 min、1 h、6 h 后进行消退训练, 结果: 间隔 10 min 后的消退效果要优于其他两个组; 在大鼠海洛因成瘾的实验中, 采用了提取试次持续 15 min 的时间, 间隔 10 min 后进行消退训练, 其效果显著地优于传统消退训练效果; 在人类的海洛因渴求行为实验中, 采用提取试次持续 5 min

的时间, 分别间隔 10 min、6 h 后进行消退训练, 结果发现, 间隔 10 min 后的消退训练有效地阻止了线索诱发的复吸行为。

从以上实验可以看出, 在记忆再巩固时间窗内, 动物和人类被试在干扰记忆再巩固的时间间隔上有差异, 这种差异反应了人类的记忆更具有灵活性, 即人类只需要更短的时间就能及时地根据外在环境信息的变化而更新记忆当中的信息, 以便与环境融为一体; 而对动物的生存意义来说, 它需要较长的时间来确认外在环境的安全性后, 才根据外在环境信息的变化而更新存储在记忆当中的信息, 从而更好的保护自己。

2.3 记忆再巩固与消退

Suzuki 等人(2004)在药物干预再巩固的实验中发现: 在记忆再巩固时间窗内, 随着提取试次暴露所持续时间的延长, 激活的不是记忆再巩固, 而是引发一种新的消退训练, 而保留原有记忆的完整性不受到破坏。消退训练激发的是一种新的消退学习, 并不是擦除或改写了起初恐惧记忆痕迹, 而是形成消退记忆, 与之前的习得记忆同时存在, 相互竞争, 竞争的结果决定了行为的表达 (Alvarez, Johnson, & Grillon, 2007; Bouton, 2002; Kalisch, Korenfeld, Stephan, Weiskopf, Seymour, & Dolan, 2006)。Monfils 等人(2009)所提出的提取消退范式, 是基于记忆再巩固理论, 通过一个独立的提取试次——CS (condition stimulus, CS, 条件刺激), 激活原有的恐惧记忆使之进入再巩固, 然后在再巩固时间窗内, 进行消退训练, 即呈现一系列独立的消退试次——CS, 从而达到改写或擦除恐惧记忆, 阻断恐惧反应的发生。提取消退与传统的暴露疗法(即消退训练)在程序上区别仅在于第一次 CS 呈现与后续 CS 呈现之间的时间间隔: 提取消退基于记忆的再巩固理论, 第一次呈现 CS 并没有紧随消退训练, 而是作为提取线索激活再巩固, 使已巩固的记忆暂时处于不稳定状态。单独呈现 CS 提取试次, 在激活原有恐惧记忆的同时, 由于其后没有跟随 US (uncondition stimulus, US, 非条件刺激), 就动摇了习得阶段 CS 与 US 联结所造成的 CS 恐惧效价, 即之前 CS 预示着危险, 而此时 CS 意味着是安全的, 然后利用在再巩固时间窗内记忆的不稳定性特点, 进行消退训练, CS 恐惧效价不断的遭到破坏, 进一步强化 CS 非恐惧效价, 从而破坏了记忆的再巩固。暴露疗法第

一次单独呈现 CS 后立即不断单独重复呈现 CS, 这样一个连续过程, 对 CS 的非恐惧效价是一个渐进式的消退学习过程, 激发的是新的抑制学习——消退记忆, 是一个量变过程。提取消退是通过消退训练破坏恐惧记忆的再巩固, 重建条件线索非恐惧效价, 是一个质变过程。

所以, 对于记忆是否激发记忆再巩固还是引发消退训练, 关键在于提取试次暴露所持续的时间, 以及第一个提取试次与随后的第二个消退试次之间的时间间隔。比如, 提取试次暴露所持续的时间较长, 那么引发的不是记忆再巩固, 而是消退训练; 另外, 如果消退试次在再巩固时间窗外进行, 那么消退试次不是破坏已有记忆的再巩固, 而是引发消退训练, 形成一种新的记忆, 与之前的记忆并存。

3 记忆再巩固时间动态性的生物学机制

记忆再巩固是记忆巩固的延续, 虽然这两个过程存在一些共同生物机制, 比如 NMDA 受体 (N-methyl-D-aspartic acid receptor, N-甲基-D-天冬氨酸受体) (Suzuki et al., 2004), 但记忆再巩固并不是简单的重复记忆巩固过程, 而是一个独立的过程。从生物学角度来说, 记忆再巩固包含两个连续的阶段: 巩固的记忆提取激活诱导依赖于蛋白质降解的去稳定化阶段和依赖于蛋白质合成的记忆再稳定阶段 (Lee, 2008)。

为此, 记忆再巩固首先需要通过提取激活已巩固的记忆, 诱发蛋白质泛素化和降解, 使已巩固的记忆变得脆弱而不稳定 (Lee et al., 2008)。记忆被认为是通过突触可塑性变化来进行编码的。在神经系统中, 神经元是通过突触相互联系形成神经回路, 而中枢神经系统的兴奋性突触以谷氨酸为主要递质。在信号传递过程中, 突触前神经元释放谷氨酸, 通过突触后的谷氨酸受体——AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor, α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体) 和 NMDA (N-methyl-D-aspartic acid receptor, N-甲基-D-天冬氨酸受体), 谷氨酸与 AMPA 受体结合, 从而导致突触后神经元的去极化, NMDA 与谷氨酸结合, 激活突触后神经元钙信号, 引起一系列生化级联反应, 导致突触可塑性变化 (陈燕, 2008)。那么在激活巩固的记忆后, 诱发蛋白质泛素化和降解, 破坏原已巩固记忆赖以生存的神经

系统支架, 动摇了已巩固的记忆痕迹, 从而变得不稳定。如在实验中, 激活情境性条件恐惧后, 结果发现聚泛素化和突触后蛋白质降解, 原有的记忆变得不稳定(Lee et al., 2008; Kaang & Choi, 2012)。在记忆被提取激活后, 蛋白质降解后需要新蛋白质的合成修补记忆赖以生存的神经系统支架, 恢复原来的记忆痕迹, 从而重返原稳定状态。长时程增强(long-term potentiation, LTP)是与突触可塑性变化能力相关的一种现象, 是构成学习与记忆基础的重要分子机制之一。在 LTP 诱发过程中, 突触前膜谷氨酸的释放量增加, 激活突触后膜 NMDA 受体, 导致钙离子内流, 打开一系列细胞内的信号通路, 最终引起 AMPA 受体磷酸化, 从而引起 LTP 的表达(Martin, Grimwood, & Morris, 2000)。研究发现当蛋白质合成(NMDA)被抑制, LTP 效应在短时间内保持完整, 但是随着时间的进程而渐渐衰退, 这表明在恢复到原稳定的过程中, 需要 NMDA 受体来重建和维持 LTP (Fonseca, Nägerl, & Bonhoeffer, 2006)。另外, Monfils 等(2009)在应用提取消退促进条件性恐惧消退实验中, 发现提取消退引起大鼠体内蛋白质受体去磷酸化作用, 从而证明可以通过心理行为的干预方式达到药物干预所达到的效果。

为此, 针对一些不良的记忆, 可以在记忆再巩固时间窗内, 通过药物或心理行为方式破坏记忆再巩固, 从而改写或擦除原有的记忆(Debiec & LeDoux, 2006; Debiec, Bush, & LeDoux, 2011; Eisenberg et al., 2003; Lanuza, Naner, & Ledoux, 2004; Soeter & Kindt, 2011; Monfils et al., 2009; Schiller et al., 2010)。但是对于同等效果而言, 心理行为的干预方式显然优于药物的干预方式, 它是一种非侵入性的, 全天然的干预方法, 具有较大的应用前景。

4 总结与展望

记忆再巩固是对传统记忆理论的革新, 现在很多动物和人类被试实验中发现记忆再巩固的存在, 并且发现记忆再巩固是具有强烈的时间依赖性特征, 且在此阶段, 记忆具有不稳定性特征, 容易受到干扰和破坏。这说明了人类记忆的自适应机制, 具有重要的进化意义。目前试探性的利用记忆再巩固特点, 采用两种方式进行负性情绪和正性情绪的研究: 一种是药物干预蛋白质的合

成; 另一种是 Monfils 等(2009)提出的行为干扰方式——提取消退。药物干预由于对身体存在许多的副作用, 存在一定危害, 应用受到限制; 提取消退是一种全天然, 无毒的心理行为方式, 为人类记忆的改写提供了一种全新视角。目前, 利用记忆在再巩固阶段不稳定性特点, 采用提取消退方式, 在条件性恐惧、毒品成瘾等记忆研究中, 取得了一定的进展, 但是也有一些研究得出不同的结论, 其中一个关键的原因在于干预时间点的选择。首先, 记忆再巩固针对的是已巩固的记忆。记忆的巩固需要经历两个过程——觉醒状态时的信息编码和睡眠阶段的强化巩固过程, 在时间进程上是记忆习得后 24 h。其次, 记忆再巩固是否激活, 在于提取试次所持续时间的长短。不同的记忆对提取试次所持续的时间要求不同, 如新近的记忆, 提取试次所持续的时间较短, 而深存已久的记忆, 提取试次所持续的时间较长; 再其次, 提取试次所持续时间较长, 可能激活的不是记忆再巩固阶段, 而是引发另一种学习, 即消退训练, 形成是消退记忆, 由此并不能擦除或改写起初的记忆; 另外, 在记忆再巩固时间窗内, 最佳干预时间点的选择。不同记忆类型, 不同个体干预的最佳时间点具有差异, 如药物成瘾干预有的在提取激活后的 1 h 间隔, 在条件性恐惧记忆研究中, 大鼠的最佳时间点选择在提取激活后的 1 h 间隔, 而人类被试最佳时间点选择在提取激活后的 10 min; 最后, 记忆再巩固时间动态性的生物机制包含两个过程, 这两个过程持续的时间为 6 h, 即再巩固时间窗, 那么依赖于蛋白质降解的去稳定化阶段和依赖于蛋白质合成的记忆再稳定阶段各持续多长时间呢? 这一方面的问题有待进一步去探索。

综上所述, 我们在探索干预记忆再巩固的过程当中, 必须考察记忆再巩固的这些时间特征, 以使干预达到最佳效果。并且, 针对以上的记忆再巩固时间特征和生物机制特点, 如果根据不同的记忆类型、不同的个体, 绘制出干预记忆再巩固的时间表, 将有利于我们进一步的理解和完善记忆再巩固理论, 而且将为其在各个领域中的应用提供具体可行的操作模式。

参考文献

陈燕. (2008). 神经元的突触可塑性与学习和记忆. *生物化学与生物物理进展*, 35(6), 610-619.

- 李洋, 王得春, 胡志安. (2008). 睡眠的记忆巩固功能研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 35(11), 1219–1224.
- Agren, T. (2014). Human reconsolidation: A reactivation and update. *Brain Research Bulletin*, 105, 70–82.
- 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, 247–253.
- Auber, A., Tedesco, V., Jones, C. E., Monfils, M. H., & Chiamulera. (2013). Post-retrieval extinction as reconsolidation interference: Methodological issues or boundary conditions? *Psychopharmacology*, 226, 631–647.
- Axmacher, N., Draguhn, A., Elger, C. E., & Fell, J. (2009). Memory processes during sleep: Beyond the standard consolidation theory. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 66, 2285–2297.
- Besnard, A., Caboche, J., & Laroche, S. (2012). Reconsolidation of memory: A decade of debate. *Progress in Neurobiology*, 99, 61–80.
- Bouton, M. E. (2002). Context, ambiguity, and unlearning: Sources of relapse after behavioral extinction. *Biological Psychiatry*, 52, 976–986.
- Born, J., & Wilhelm, I. (2012). System consolidation of memory during sleep. *Psychological Research*, 76, 192–203.
- Brunet, A., Ashbaugh, A. R., Saumier, D., Nelson, M., Pitman, R. K., Tremblay, J. ... Birmes, P. (2011). Does reconsolidation occur in humans: A reply. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 5, 1–12.
- Costanzi, M., Cannas, S., Saraulli, D., Rossi-Arnaud, C., & Cestari, V. (2011). Extinction after retrieval: Effects on the associative and nonassociative components of remote contextual fear memory. *Learning and Memory*, 18(8), 508–518.
- Davis, H. P., & Squire, L. R. (1984). Protein synthesis and memory: A review. *Psychological Bulletin*, 96(3), 518–559.
- DeVietti, T. L., & Kirkpatrick, B. R. (1976). The amnesia gradient: Inadequate as evidence for a memory consolidation process. *Science*, 194, 438–440.
- Debiec, J., Bush, D. E. A., & LeDoux, J. E. (2011). Noradrenergic enhancement of reconsolidation in the amygdala impairs extinction of conditioned fear in rats—a possible mechanism for the persistence of traumatic memories in PTSD. *Depress and Anxiety*, 28(3), 186–193.
- Debiec, J., & LeDoux, J. E. (2006). Noradrenergic signaling in the amygdala contributes to the reconsolidation of fear memory: Treatment implications for PTSD. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1071, 521–524.
- Dudai, Y. (2004). The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Annual Review of Psychology*, 55, 51–86.
- Duvarci, S., & Nader, K. (2004). Characterization of fear memory reconsolidation. *The Journal of Neuroscience*, 24(42), 9269–9275.
- Eisenberg, M., Kobilo, T., Berman, D. E., & Dudai, Y. (2003). Stability of retrieved memory: Inverse correlation with trace dominance. *Science*, 301, 1102–1104.
- Fenn, K. M., & Hambrick, D. Z. (2013). What drives sleep-dependent memory consolidation: Greater gain or less loss? *Psychonomic Bulletin & Review*, 20, 501–506.
- Flavell, C. R., Lambert, E. A., Winters, B. D., & Bredy, T. W. (2013). Mechanisms governing the reactivation-dependent destabilization of memories and their role in extinction. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 7, 214, doi: 10.3389/fnbeh.2013.00214
- Fonseca, R., Nägerl, U. V., & Bonhoeffer, T. (2006). Neuronal activity determines the protein synthesis dependence of long-term potentiation. *Nature Neuroscience*, 9, 478–480.
- Golkar, A., Bellander, M., Olsson, A., & Öhman, A. (2012). Are fear memories erasable? Reconsolidation of learned fear with fear-relevant and fear-irrelevant stimuli. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 6, 1–10.
- 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*, 26(37), 9503–9511.
- Karni, A., Tanne, D., Rubenstein, B. S., Askenasy, J. J. M., & Sagi, D. (1994). Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill. *Science*, 265, 679–682.
- Kaang, B. K., & Choi, J. H. (2012). Synaptic protein degradation in memory reorganization. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 970, 221–240.
- Kindt, M., & Soeter, M. (2013). Reconsolidation in a human fear conditioning study: A test of extinction as updating mechanism. *Biological Psychology*, 92, 43–50.
- Lanuza, E., Naner, K., & Ledoux, J. E. (2004). Unconditioned stimulus pathways to the amygdala: Effects of posterior thalamic and cortical lesions on fear conditioning. *Neuroscience*, 125, 305–315.
- Lee, J. L. C. (2008). Memory reconsolidation mediates the strengthening of memories by additional learning. *Nature Neuroscience*, 11(11), 1264–1266.
- Lee, J. L. C., Everitt, B. J., & Thomas, K. L. (2004). Independent cellular processes for hippocampal memory consolidation and reconsolidation. *Science*, 304, 839–843.
- Lee, S. H., Choi, J. H., Lee, N., Lee, H. R., Kim, J. I., Yu, N. K., ... Kaang, B. K. (2008). Synaptic protein degradation underlies destabilization of retrieved fear memory. *Science*, 319(5867), 1253–1256.
- Mactutus, C. F., Riccio, D. C., & Ferek, J. M. (1979). Retrograde amnesia for old (reactivated) memory: Some anomalous characteristics. *Science*, 204, 1319–1320.
- Martin, S. J., Grimwood, P. D., & Morris, R. G. (2000). Synaptic plasticity and memory: An evaluation of the hypothesis. *Annual Review of Neuroscience*, 23, 649–711.
- McGaugh, J. L. (2000). Memory—A century of consolidation. *Science*, 287, 248–251.
- McKenzie, S., & Eichenbaum, H. (2011). Consolidation and

- reconsolidation: Two lives of memories. *Neuron*, 71, 224–233.
- Milton, A. L., & Everitt, B. J. (2012). Wiping drug memories. *Science*, 336, 167–168.
- Misanin, J. R., Miller, R. R., & Lewis, D. J. (1968). Retrograde amnesia produced by electroconvulsive shock after reactivation of a consolidated memory trace. *Science*, 160, 554–555.
- 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.
- Nader, K. (2003). Memory traces unbound. *Trends in Neurosciences*, 26, 65–72.
- Nader, K., Schafe, G. E., & LeDoux, J. E. (2000a). The labile nature of consolidation theory. *Nature Reviews Neuroscience*, 1(3), 216–219.
- Nader, K., Schafe, G. E., & LeDoux, J. E. (2000b). Fear memories require protein synthesis in the amygdale for reconsolidation after retrieval. *Nature*, 406, 722–726.
- Oyarzun, J. P., Lopez-Barroso, D., Fuentemilla, L., Cucurell, D., Pedraza, C., Rodriguez-Fornells, A., & Diego-Balaguer, R. D. (2012). Updating fearful memories with extinction training during reconsolidation: A human study using auditory aversive stimuli. *PLoS ONE*, 7(6), e38849, doi: 10.1371/journal.pone.0038849
- Sara, S. J. (2000). Retrieval and reconsolidation: Toward a neurobiology of remembering. *Learning and Memory*, 7, 73–84.
- Schneider, A. M., & Sherman, W. (1968). Amnesia: A function of the temporal relation of footshock to electroconvulsive shock. *Science*, 159, 219–221.
- Sartor, G. C., & Aston-Jones, G. (2014). Post-retrieval extinction attenuates cocaine memories. *Neuropsychopharmacology*, 39, 1059–1065.
- 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.
- Schiller, D., Raio, C. M., & Phelps, E. A. (2012). Extinction training during the reconsolidation window prevents recovery of fear. *Journal of Visualized Experiments*, 66, e3893, doi: 10.3791/3893
- Soeter, M., & Kindt, M. (2011). Disrupting reconsolidation: Pharmacological and behavioral manipulations. *Learning and Memory*, 18(6), 357–366.
- 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. *The Journal of Neuroscience*, 24(20), 4787–4795.
- Walker, M. P., Brakefield, T., Hobson, J. A., & Stickgold, R. (2003). Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. *Nature*, 425, 616–620.
- Walker, M. P., Brakefield, T., Morgan, A., Hobson, J. A., & Stickgold, R. (2002). Practice with sleep makes perfect: Sleep-dependent motor skill learning. *Neuron*, 35, 205–211.
- Walker, M. P., Brakefield, T., Seidman, J., Morgan, A., Hobson, J. A., & Stickgold, R. (2003). Sleep and the time course of motor skill learning. *Learning and Memory*, 10, 275–284.
- Warren, V. T., Anderson, K. M., Kwon, C., Bosshardt, L., Jovanovic, T., Bradley, B., & Norrholm, S. D. (2014). Human fear extinction and return of fear using reconsolidation update mechanisms: The contribution of on-line expectancy ratings. *Neurobiology of Learning and Memory*, 113, 165–173.
- Wichert, S., Wolf, O. T., & Schwabe, L. (2011). Reactivation, interference, and reconsolidation: Are recent and remote memories likewise susceptible? *Behavioral Neuroscience*, 125, 399–704.
- Xue, Y. X., Luo, Y. X., Wu, P., Shi, H. S., Xue, L. F., Chen, C. ... Lu, L. (2012). A memory retrieval-extinction procedure to prevent drug craving and relapse. *Science*, 336, 241–245.

Temporal Dynamic and Biological Mechanism of Memory Reconsolidation

ZENG Xiangxing; DU Juan; WANG Kaixin; ZHENG Xifu

(School of Psychology, South China Normal University, Guangzhou 510631, China)

Abstract: Memories are consolidated through the information encoding process during waking and the re-processing consolidation during sleeping. Memory reconsolidation theory claims that memory consolidation process needs to be repeated for many times. More specifically, it states that consolidated memories transiently return to a labile state upon each retrieval process and must be restabilized to persist further through a reconsolidation process involving new protein synthesis. At this labile state, memories are easily amenable to enhancement or disruption. Memory reconsolidation is also a time-dependent process, it occurs after memory consolidation and persists for about 6 hours, including the protein degradation destabilization phase and the protein synthesis stabilization phase. Re-exposure of the retrieval trial can trigger either memory reconsolidation or extinction, which depends on the duration of retrieval stimulus presentation.

Key words: memory consolidation; memory reconsolidation; temporal dynamic; biological mechanism