

基于“相关线索-自动化用药行为”联结的成瘾记忆消退*

朱 亮 卢 畅 王 爽 曾 红

(广州大学心理系, 广州大学心理与脑科学研究中心, 广州 510006)

摘 要 成瘾记忆消退致力于消除成瘾者相关线索与药物奖赏效应的联结, 以达到消除心理渴求、戒断成瘾行为的目的, 但其效果还十分有限。最近, 大量的动物和人类实验研究发现: 在相关线索下, 成瘾者的激活脑区不仅包括中脑边缘皮层-背内侧纹状体, 还延伸到感觉运动脑区-背外侧纹状体。这意味着成瘾记忆中存在相关线索与自动化(习惯性)用药行为的联结。所以, 与成瘾相关的记忆可能包含两种不同的成分: 一是与药物奖赏效应相关的情绪记忆, 另一种是与用药动作、技能有关的动作记忆(程序记忆)。由于在成瘾阶段, 药物奖赏效应对药物使用和复发的作用已经相对减少, 因此, 针对成瘾记忆的消退训练, 以相关线索与自动化用药行为的联结为靶靶, 可能可以取得更好的效果, 值得做进一步的深入探索。

关键词 成瘾记忆; 相关线索反应; 自动化用药行为; 感觉运动脑区-背外侧纹状体系统; 记忆消退

分类号 B845

基于成瘾记忆形成与再巩固理论的消退疗法是成瘾治疗的最新技术, 已在动物和人身上的实验研究取得积极的结果, 为成瘾治疗提供了一个良好的方向和范式。但成瘾记忆的消退结果难以长期保持, 会因时间和情境因素而复发(Everitt & Robbins, 2016)。记忆消退效果不稳定的原因很多, 没有特定的消退目标与靶点, 可能是其中一个重要因素。因此, 进一步探索影响成瘾行为的关键记忆靶点, 并在此基础上开展消退, 具有重要意义。本文从成瘾记忆的内容与结构入手, 探索、分析“相关线索-习惯性用药行为”联结的性质及其神经基础, 基于已有的记忆消退方法, 提出针对成瘾动作记忆的成瘾消退观点与方法。

1 成瘾记忆的内容与结构

根据记忆的内容, 记忆可分为形象记忆、语义记忆、情绪记忆和动作记忆。在此基础上, Schacter 和 Tulving (1994)提出多重记忆系统理论, 把长时记忆分为外显和内隐记忆。外显记忆也叫

陈述性记忆, 包括语义和情景记忆; 内隐记忆又称程序性记忆, 是一种无法在正常意识中表现出来, 但通过某些特殊的方法可以测量出的记忆, 主要包括各类动作(运动)过程。成瘾记忆是在使用成瘾物质的过程中逐渐形成的。和其他的长期记忆一样, 成瘾记忆中既有可陈述的情景、情绪记忆, 如奖赏记忆, 也有难以描述的、在长期用药过程中形成的、属于程序记忆的用药习惯动作和技术。其神经基础是基底神经节和小脑。从成瘾行为的形成过程、特点及其神经机制中可以发现这两种记忆的存在。

1.1 药物效应引发的奖赏性情绪记忆

药物使用初期, 药效的奖赏效应令用药者持续使用药物(操作条件学习), 同时提高了药效与各相关线索间的联结, 使这些刺激线索条件化(conditioned stimuli, CSs), 形成相关线索反应。成瘾者一旦暴露相关线索下, 就会引发习惯性的药物寻求行为, 如果无法得到药物, 则引发强烈的心理渴求。药物寻求行为变成了“刺激(相关线索)-反应(药物寻求和使用行为)”模式, 是经典条件学习的结果。

这种学习的神经基础是药物提高了中脑边缘皮质-纹状体系统多巴胺的释放(Nestler, 2005)。在此过程中, 杏仁核对经典条件学习联结进行编码,

收稿日期: 2016-09-29

* 广东省“创新强校工程”省级重大项目(2014WZDXM02), 国家自然科学基金(31271113)资助。

通讯作者: 曾红, E-mail: zhh0791@163.com

并使药物环境中的中性线索变成与药物奖赏有关的线索;海马回通过获取信息,对药物效应与药物相关线索联结进行编码,用于产生适当的行为反应,以使个体得到药物强化作用。海马回和杏仁核共同作用,构成成瘾的奖赏系统。同时,药物奖赏效应又调节具有记忆功能的相关脑区,增加被海马、杏仁核和背侧纹状体编码的药物相关记忆功能,从而潜在地提高个体的自身给药能力(Goodman, & Packard, 2016; White, Packard, & McDonald, 2013)。前额叶皮质(PFC)和基底外侧杏仁核(BLA)共同承担解剖连接上的角色,并行使其重要的功能——参与药物奖赏关联的联结记忆加工。动物实验显示,动物会对条件化的线索产生与见到药物同样的反应,尤其是条件化线索激活条件化情绪反应,包括内在的情绪状态和朝向条件化线索的条件化途径通道(Rosen, Sun, Rushlow, & Laviolette, 2015)。

不断重复的药物使用,造成似乎药物劫持了用药者的神经生物机制的状态:大脑只对“药物奖赏”进行反应,与奖赏效应有关的记忆逐渐形成,趋向奖赏的(成瘾)行为越来越巩固(Everitt & Robbins, 2005; Kalivas & O'Brien, 2008)。同时,各相关线索的凸显性与日俱增,导致用药者对之产生生理唤醒和机械性的注意偏差。因此,各类相关线索与药物奖赏效应的联结是成瘾记忆的关键环节。用药行为发展为一种“相关线索-用药行为”的条件反应,并在长期的使用过程中,成为一种以自动化动作呈现的习惯性用药行为。

1.2 与习惯性用药行为相关的成瘾动作记忆

成瘾是一个逐渐发展的连续过程。早期,尝试性、娱乐性的药物使用,由于环境因素和个体的易感性特征,很快发展到追求快感的“目标-导向”行为。在此阶段,药物使用者具有明确的行为目标,用药行为受奖赏效应的调节,药物寻求和使用在意识范畴内,用药者的主观愿望和有效的抑制机制在此阶段的戒断用药中起到重要作用。但由于成瘾者的冲动性和抑制机能的低下等特征,成瘾者已经很难控制用药行为(Belin, Belin-Rauscent, Murray, & Everitt, 2013)。

经过反复的药物使用,用药动作、技能作为一种动作记忆保持在大脑中,并逐渐达到熟练状态。同时,用药行为和相关线索不断发生联结,形成新的联结:“相关线索-用药行为”。随着药物的

奖赏效应降低,用药行为变得更为习惯化,不再被目标和个体意愿控制,而是转化为朝向刺激(相关线索)的 S-R 式行为,成为一种技术和习惯,并在相关线索下得到表达(Barker & Taylor, 2014; Jasinska, Stein, Kaiser, Naumer, & Yalachkov, 2014)。进入和使用这种习惯动作和技术不需要意识控制和注意(符合动作记忆的程序性记忆性质),一旦需要,这种记忆可以被自动提取并用于认知动作技能的操作(Finn et al., 2016; Gabrieli, 1998)。这正是成瘾阶段的用药行为特点。表现在现实生活中:成瘾者在相关环境、线索下(如:遇见曾经一起使用药物的朋友,来到以前的用药环境,看见药物或看见别人使用药物)如果情况允许,往往自己还没有意识到,就已经习惯性地使用药物了。因此,这种用药行为难以控制,即使该行为会导致极其负面的结果(Torregrossa, Corlett, & Taylor, 2011)。

从神经机制的角度看:成瘾阶段,用药行为的神经基础从海马回、杏仁核-背内侧纹状体回路向感觉动作脑区-背外侧纹状体(Sensorimotor-Dorsal Lateral Striatum, SM-DLS)扩展与转换。背外侧纹状体皮层区的多巴胺能传递开始参与药物强化,对药物相关线索和行为反应进行编码,造成药物相关线索激活自动化行为反应的表达(Veeneman, Broekhoven, Damsteegt, & Vanderschuren, 2012)。实验发现,若后背外侧纹状体短暂失活,动物会减少药物寻求行为(Everitt & Robbins, 2016)。说明此时的行为反应受负责控制自动化行为的 DLS 所影响支配。众多人类影像研究也支持这一发现:相关线索下,尼古丁成瘾者的感觉-运动脑区、背外侧纹状体等脑区发生显著激活(Wagner, Dal Cin, Sargent, Kelley, & Heatherton, 2011; Yalachkov, Kaiser, & Naumer, 2009, 2010);海洛因成瘾者暴露于用药动作线索时,相比其他的刺激线索和中性刺激线索,其顶下小叶、顶上小叶、顶内沟、颞中回等运动脑区有更为显著 BOLD 信号(Li et al., 2015; 曾红, 苏得权, 姜醒, 陈骐, 叶浩生, 2015)。

早期的动物行为研究也发现,经过大量训练后,大多数的动物寻觅奖赏的反应会由原先的“地点决定学习”方式转为根据“身体转向决定(即根据已经训练好的身体扭转的方向确定反应方向)”进行反应,而不论奖赏在什么地点(Packard & McGaugh, 1996)。这种转变正是从目标导向行为转

化为条件反射行为的表现,也是“相关线索-习惯性用药行为”这一新的联结形成的反映。

从记忆的角度看,海马回对药物奖赏效应与相关线索联结进行编码,但不对行为反应进行编码,感觉-运动脑区正好扮演了这一角色,负责对用药动作和工具使用技能进行加工编码。DLS是基底神经核的主要部分之一,负责自动化动作。它与小脑、感觉-运动脑区组成程序记忆的神经基础。感觉-运动脑区与DLS共同完成相关线索下的习惯性自动化用药行为反应。药物成瘾者在相关线索下,DLS、小脑、动作脑区的激活,说明此阶段的用药习惯行为正是来自于程序记忆。

综上所述,成瘾记忆是一个至少包括了两种记忆的复杂系统:除了与药物效应相关的情绪记忆,还包括与用药动作、技能相关的程序性动作记忆。正因为这一动作记忆的存在,成瘾者的习惯性自动化用药行为才能在相关线索下得到表达。

2 记忆消退

记忆消退(extinction)是指重复呈现条件性记忆的条件线索(CS)而不伴随非条件线索(US)的强化,促使条件性反应(CR)减少的过程。这种过程基于新学习的产生(CS-no US),因此,也叫消退学习,是一种依赖蛋白合成的过程(Yang & Lu, 2005, Yang et al., 2011)。消退学习改变原来的条件线索与非条件反应的联结,使条件线索的出现不再意味着条件反应,造成在条件线索下,条件反应的减少或消失。这一原理运用在治疗中,即是通过反复让患者暴露于创伤情境或与成瘾物质相关的线索,使个体逐渐提高对这些引发记忆的线索的耐受性,降低相关线索引发的条件反应,直至减少各类症状,也就是通常所说的暴露疗法(cue-exposure therapies)。在成瘾治疗中,主要通过消退药物相关线索引发的习惯性用药行为反应或心理渴求,达到降低渴求感、减少或停止用药行为的目的。Xue等人(2012)采用提取-消退方法对动物和海洛因成瘾者开展消退训练,显示出积极的结果。但该方法与一般的暴露疗法有所不同,是先提取成瘾记忆,在特定时间间隔(10分钟到1小时)后,再进行消退,超过6小时后的消退,效果不明显。

不过,这类消退方法针对的是与药物奖赏效应有关的情绪记忆。有研究发现,已经巩固良好

的与情绪有关的情境性记忆很难被提取并消退。

Kindt和Soeter(2013)对人类恐惧记忆的研究显示:提取消退训练难以干扰恐惧记忆,不能阻止恐惧记忆的恢复。而且,消退训练后,会出现续新效应(Renewal effect),即个体在一种环境中习得了某种情绪反应(如恐惧性情绪记忆),而在另一种不同的环境中对其进行暴露治疗,当个体再次进入第一次习得情绪的环境中或者另一个新的环境时,都可能会出现相同的情绪反应再度复发的现象。说明条件刺激只有在消退训练环境中出现时才能够抑制已习得的条件性情绪(恐惧)反应,而在其他新环境中,则没有这种效果(孙楠,魏艺铭,李倩,郑希付,2012)。对于物质成瘾者来说,因为使用成瘾物质的地点、时间、心境可能随时变化,加上个体间的状况差异,这种训练几乎没有现实意义。

此外,在成瘾阶段,用药行为已经成为一种条件反射性质的自动化行为习惯,奖赏记忆在药物使用或复吸的过程中的作用已相对弱化(Volkow et al., 2010),这应该是一般的成瘾记忆消退效果不理想的主要原因之一。这引发一个问题:既然成瘾记忆还存在“相关线索-自动化用药动作”的联结,那么记忆消退是否可以针对该联结进行工作?针对成瘾记忆的消退任务应该既包括针对情绪记忆的消退,也有针对动作记忆的消退。若能增加对相关线索下习惯性用药行为的消退或替代,针对成瘾记忆中的程序性动作记忆开展工作,那么就有可能提高成瘾记忆消退的效果,解决目前记忆消退方法中存在的消退效果难以稳固,消退时间无法长久等问题。

3 新的成瘾记忆消退对象与方法

尽管表现为习惯行为的动作记忆很难控制、消退,但有证据显示:依赖于SM-DLS系统的动作记忆,在一些特殊的情境下能够被抑制或反转(Goodman & Packard, 2015)。因此,成瘾记忆消退的关键也许是相关线索与用药习惯行为的联结,是关于习惯性用药动作、技能的动作记忆。至少,从这个角度开展工作,可以补充目前已有的消退训练的不足。

目前,已有通过药理学的治疗或行为加工引发这类记忆的反转或抑制的动物学模型得到验证,把它们运用到人类成瘾的治疗和复吸的预防中是

有可能的。较早时候就已经有实验在此方面获得成功。Shiffman (1984)对尼古丁成瘾者的研究发现,那些已经戒烟的人报告说,当他们面对容易诱发吸烟行为的高危环境的时候,采取一些行为应对比什么都不做时的戒烟效果要更好,更少发生复吸。这些行为应对的措施包括各类身体动作、放松动作、分散注意力的活动或者逃离当时的情境。而仅靠意志力控制自己进行戒烟的人往往报告更高的复吸率(Tiffany, 1990)。这种通过采用动作辅助戒烟的行为,实质上是采用“相关线索-非吸烟动作”联结替代旧的“相关线索-吸烟动作”联结。

Wiers 等人(2015)采用加入动作因素在内的“认知偏向矫正训练”范式对酒精成瘾者进行消退训练,或者说通过加入动作元素的消退行为训练,以新的联结:“相关线索-拒绝用药动作”代替旧的联结“相关线索-用药动作”的训练,取得了积极的结果。趋避任务中,参与者根据规则要求,在暴露于相关线索的情况下,向外推或往回拉一个与相关线索图像连结在一起的操纵杆。成瘾者通常表现出的反应是:对相关线索往回拉的速度快于推开的速度,这种现象被称之为途径偏向。途径偏向反应了成瘾者对相关线索的自动化冲动性反应。认知偏向矫正训练正是针对途径偏向,在趋避任务的基础上进行改变而成。认知偏向矫正训练让参与者更多地操作相关线索下的推开动作,从而建立“药物相关线索-拒绝动作”的联结,消退或替代“相关线索-自动化用药行为或心理渴求”的反应。

在重度的酒精成瘾者中,认知偏向矫正训练结果显示:面向相关线索的趋近偏向减少,训练后的酒精摄入也显著降低(Wiers, Rinck, Kordts, Houben, & Strack, 2010)。另外两个随机对照的研究也显示,相比假性训练(以同样的概率对酒精相关线索做推开或拉回的动作)(Eberl, et al., 2013; Wiers, Eberl, Rinck, Becker, & Lindenmeyer, 2011)和无训练组(Wiers et al., 2010),认知偏向矫正训练可以降低酒精渴求,减少13%的复发率。

这种训练的神经基础是通过新的动作联结影响、改变酒精线索引发的中脑边缘系统和感觉运动-DLS系统的激活。训练前后的影像扫描结果可以充分地说明训练对相关神经基础带来的变化(Krypotos, Effting, Arnaudova, Kindt, & Beckers, 2014),而相关神经基础活动的改变往往是各类治

疗有效性表现的关键标识之一。通过动作训练,减少相关线索相应的神经脑区的活动,降低相应的“相关线索-用药习惯行为”联结,代之以“相关线索-拒绝用药行为”的联结。虽然这还只是药物戒断的第一步,但至少可以把相关线索下的下意识用药行为转换成意识范畴内的行为,为进一步的戒断打下基础。

不过该类研究目前还处在起始阶段。对采用身体动作元素加入记忆消退训练,改变或替换成瘾记忆中的“相关线索-习惯性用药行为”联结,以达到消退成瘾记忆的结果,就身体动作的角色和作用还存在争论。如有研究认为个体对身体动作意图的认识也是其疗效的重要因素(van Dessel, De Houwer, & Gast, 2016)。不过,从动作认知的角度看,对身体动作意图的认识和身体动作的出现是同时发生的。因此,这两种看法间并不存在对立矛盾,相反可以结合动作与认知,加强训练效应。当然,这需更多的研究探索、验证。但无论如何,目前已有的实验显示,某些与拒绝成瘾物质相关线索的意图相一致的身体动作元素加入到成瘾记忆的消退训练中,使拒绝动作成为面对相关线索时的优势动作反应,从而改变相关线索反应的神经基础,可以达到提高成瘾记忆消退的效果、减少成瘾行为复发的目的(Casartelli & Chiamulera, 2016; Eberl et al., 2013; Wiers et al., 2011)。

加入与拒绝意图一致的身体动作元素的成瘾记忆消退训练,针对相关线索与用药习惯行为的联结,用一种新的“相关线索-拒绝动作”联结替代、消退成瘾记忆中的“相关线索-习惯性用药行为”联结,是成瘾记忆消退的进一步拓展。相应的,SM-DLS 环路的激活成为药物相关线索反应的另一重要标志,有可能成为新的成瘾记忆消退的生物学靶点。反过来看,如果加入动作元素的成瘾记忆消退有效,那么它将是成瘾记忆双系统存在的一个更有力证据。

4 结论

成瘾记忆理论认为,成瘾记忆主要是相关线索与药物奖赏效应的联结。感觉运动脑区-背外侧纹状体在相关线索下的激活,证实了习惯性用药行为与相关线索的联结,反映了成瘾的相关线索反应的自动化行为的性质。这意味着成瘾记忆中还存在另一重要内容,即与习惯性用药动作、用

药技能有关的程序性动作记忆。由于成瘾阶段, 药物奖赏效应在药物使用的作用已经相对减少, 因此, 以减少相关线索下的自动化用药动作反应为目标, 针对相关线索与习惯性用药行为的联结, 采用“相关线索-拒绝用药动作”联结替代或消除旧的联结, 达到以动作消退动作记忆的目标, 有可能为成瘾记忆消退提供新的方法。

参考文献

- 孙楠, 魏艺铭, 李倩, 郑希付. (2012). 条件性恐惧记忆消退返回的性别差异. *心理学报*, 44, 314-321.
- 曾红, 苏得权, 姜醒, 陈骥, 叶浩生. (2015). 不同药物相关线索反应下感觉-运动脑区的激活及作用. *心理学报*, 47, 890-902.
- Barker, J. M., & Taylor, J. R. (2014). Habitual alcohol seeking: Modeling the transition from casual drinking to addiction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 47, 281-294.
- Belin, D., Belin-Rauscent, A., Murray, J. E., & Everitt, B. J. (2013). Addiction: Failure of control over maladaptive incentive habits. *Current Opinion in Neurobiology*, 23, 564-572.
- Casartelli, L., & Chiamulera, C. (2016). The motor way: Clinical implications of understanding and shaping actions with the motor system in autism and drug addiction. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 16, 191-206.
- Eberl, C., Wiers, R. W., Pawelczack, S., Rinck, M., Becker, E. S., & Lindenmeyer, J. (2013). Approach bias modification in alcohol dependence: Do clinical effects replicate and for whom does it work best. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 4, 38-51.
- Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2005). Neural systems of reinforcement for drug addiction: From actions to habits to compulsion. *Nature Neuroscience*, 8, 1481-1489.
- Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (2016). Drug addiction: Updating actions to habits to compulsions ten years on. *Annual Review of Psychology*, 67, 23-50.
- Finn, A. S., Kalra, P. B., Goetz, C., Leonard, J. A., Sheridan, M. A., & Gabrieli, J. D. E. (2016). Developmental dissociation between the maturation of procedural memory and declarative memory. *Journal of Experimental Child Psychology*, 142, 212-220.
- Gabrieli, J. D. E. (1998). Cognitive neuroscience of human memory. *Annual Review of Psychology*, 49, 87-115.
- Goodman, J., & Packard, M. G. (2015). The memory system engaged during acquisition determines the effectiveness of different extinction protocols. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9, 314.
- Goodman, J., & Packard, M. G. (2016). Memory systems and the addicted brain. *Front in Psychiatry*, 7, 24.
- Jasinska, A. J., Stein, E. A., Kaiser, J., Naumer, M. J., & Yalachkov, Y. (2014). Factors modulating neural reactivity to drug cues in addiction: A survey of human neuroimaging studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 38, 1-16.
- Kalivas, P. W., & O'Brien, C. (2008). Drug addiction as a pathology of staged neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology*, 33, 166-180.
- Kindt, M., & Soeter, M. (2013) Reconsolidation in a human fear conditioning study: A test of extinction as updating mechanism. *Biological Psychology*, 92, 43-50.
- Kryptos, A. M., Effting, M., Arnaudova, I., Kindt, M., & Beckers, T. (2014). Avoided by association: Acquisition, extinction, and renewal of avoidance tendencies toward conditioned fear stimuli. *Clinical Psychological Science*, 2, 336-343.
- Li, Q., Li, W., Wang, H. Y., Wang, Y. R., Zhang, Y., Zhu, J., ... Liu Y. J. (2015). Predicting subsequent relapse by drug-related cue-induced brain activation in heroin addiction: An event-related functional magnetic resonance imaging study. *Addiction Biology*, 20, 968-978.
- Nestler, E. J. (2005). Is there a common molecular pathway for addiction. *Nature Neuroscience*, 8, 1445-1449.
- Packard, M. G., & McGaugh J. L. (1996). Inactivation of hippocampus or caudate nucleus with lidocaine differentially affects expression of place and response learning. *Neurobiology of Learning Memory*, 65, 65-72.
- Rosen, L. G., Sun, N. L., Rushlow, W., & Laviolette, S. R. (2015). Molecular and neuronal plasticity mechanisms in the amygdala-prefrontal cortical circuit: Implications for opiate addiction memory formation. *Frontiers in Neuroscience*, 9, 399.
- Schacter, D. L., & Tulving, E. (1994). *Memory systems 1994*. Massachusetts, American: MIT Press.
- Shiffman, S. (1984). Cognitive antecedents and sequelae of smoking relapse crises. *Journal of Applied Social Psychology*, 14, 296-309.
- Tiffany, S. T. (1990). A cognitive model of drug urges and drug-use behavior: Role of automatic and nonautomatic processes. *Psychological Review*, 97, 147-168.
- Torregrossa, M. M., Corlett, P. R., & Taylor, J. R. (2011). Aberrant learning and memory in addiction. *Neurobiology of Learning and Memory*, 96, 609-623.
- van Dessel P., De Houwer J., & Gast, A. (2016). Approach-avoidance training effects are moderated by awareness of stimulus-action contingencies. *Personality and Social Psychology Bulletin*, 42, 81-93.
- Veeneman, M. M. J., Broekhoven, M. H., Damsteegt, R., & Vanderschuren, L. J. M. J. (2012). Distinct contributions of dopamine in the dorsolateral striatum and nucleus accumbens shell to the reinforcing properties of cocaine. *Neuropsychopharmacology*, 37, 487-498.
- Volkow, N. D., Wang, G.-J., Fowler, J. S., Tomasi, D., Telang, F., & Bale, R. (2010) Addiction: Decreased reward sensitivity and increased expectation sensitivity

- conspire to overwhelm the brain's control circuit. *BioEssays*, 32, 748–755.
- Wagner, D. D., Dal Cin, S., Sargent, J. D., Kelley, W. M., & Heatherton, T. F. (2011). Spontaneous action representation in smokers when watching movie characters smoke. *Journal of Neuroscience*, 31, 894–898.
- White, N. M., Packard, M. G., & McDonald, R. J. (2013). Dissociation of memory systems: The story unfolds. *Behavioral Neuroscience*, 127, 813–834.
- Wiers, C. E., Stelzel, C., Gladwin, T. E., Park, S. Q., Pawelczack, S., Gawron, C. K., ... Bermpohl, F. (2015). Effects of cognitive bias modification training on neural alcohol cue reactivity in alcohol dependence. *The American Journal of Psychiatry*, 172, 335–343.
- Wiers, R. W., Eberl, C., Rinck, M., Becker, E. S., & Lindenmeyer, J. (2011). Retraining automatic action tendencies changes alcoholic patients' approach bias for alcohol and improves treatment outcome. *Psychological Science*, 22, 490–497.
- Wiers, R. W., Rinck, M., Kordts, R., Houben, K., & Strack, F. (2010). Retraining automatic action-tendencies to approach alcohol in hazardous drinkers. *Addiction*, 105, 279–287.
- 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.
- Yalachkov, Y., Kaiser, J., & Naumer, M. J. (2009). Brain regions related to tool use and action knowledge reflect nicotine dependence. *Journal of Neuroscience*, 29, 4922–4929.
- Yalachkov, Y., Kaiser, J., & Naumer, M. J. (2010). Sensory and motor aspects of addiction. *Behavioural Brain Research*, 207, 215–222.
- Yang, J. L., Yu, J. J., Jia, X. J., Zhu, W. L., Zhao, L. Y., Li, S. X., ... Lu, L. (2011). Inhibition of nuclear factor- κ B impairs reconsolidation of morphine reward memory in rats. *Behavioural Brain Research*, 216, 592–596.
- Yang, Y. L., & Lu, K. T. (2005). Facilitation of conditioned fear extinction by D-cycloserine is mediated by mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase cascades and requires de novo protein synthesis in basolateral nucleus of amygdala. *Neuroscience*, 134, 247–260.

Drug addiction memory extinction based on the association between related cues and automatic drug use behavior

ZHU Liang; LU Chang; WANG Shuang; ZENG Hong

(The department of psychology, The Research Center of Psychology & Brain science Guangzhou University, Guangzhou 510006, China)

Abstract: Memory extinction refers to the suppression of conditioned responses to drug cues. However, research on cue-exposure therapy related to memory extinction in clinical settings has found the extinguished responses significantly reemerge after exposure to the drug associated cues. This may indicate that current therapy methods using memory extinction do not prevent drug use or relapse when former drug addicts return to their previous drug environments. Extensive research employing a variety of animal and human learning paradigms indicates a neuroanatomical shift from the hippocampus/dorsomedial striatum towards the sensorimotor-dorsolateral striatum in the addiction period, which is characterized by habitual control drug use behavior. This proves that addiction memory also comprises the association between drug related cues and automatic drug using behavior, suggesting that drug addiction memory consists of at least two independent components: the emotion memory related to the drug reward effect and the action memory related to habitual drug use motion. Recent studies show that extinction training that builds an association between drug related cues and the physical action of pushing away has a significantly effect on addiction memory extinction. This serves as a reminder that eliminating or substituting the association between drug related cues and drug use motion could be the aim of memory extinction treatments. Therefore, the sensorimotor-dorsolateral striatum system is the relevant biological target. A better effect of intervention could be expected based on this specific form of memory extinction.

Key words: addiction memory; cue induced reactivity; automatic drug use behaviour; sensorimotor-DLS system; memory extinction