

# 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\*

符仲芳<sup>1,2</sup> 孙洵伟<sup>2</sup> 梁佩鹏<sup>1,3</sup>

(<sup>1</sup>首都医科大学宣武医院, 北京 100053) (<sup>2</sup>北京师范大学心理学院, 北京 100875)

(<sup>3</sup>磁共振成像脑信息学北京市重点实验室, 北京 100053)

**摘要** 记忆障碍患者的前摄干扰敏感性显著上升, 但其认知机制仍不清楚。结合神经心理药理学实验和计算认知建模方法对这一问题进行了研究。实验为被试内、双盲设计, 由健康成年人进行两次词对任务的学习, 间隔一周, 两次测试中或注射 0.03 mg/kg 体重咪唑安定或注射相同浓度的生理盐水。学习过程中及学习结束后进行测试, 要求被试根据线索词回忆靶词。实验结果发现, 注射咪唑安定可引起情节记忆的短时下降, 两种注射条件下均呈现明显的前摄干扰; 与生理盐水条件相比, 注射咪唑安定时引起的前摄干扰显著较高。基于 SAC (Source of Action Confusion) 的计算认知建模结果较好地拟合了实验数据。这一结果提示, 编码困难可能是记忆障碍患者前摄干扰敏感性较高的主要原因。

**关键词** 咪唑安定; 前摄干扰; 计算认知建模; SAC 模型

**分类号** B845

## 1 引言

大量研究表明, 干扰是遗忘的可能原因之一 (Berman, Jonides, & Lewis, 2009)。相似干扰理论认为学习材料之间的相似性可导致遗忘 (Anderson & Neely, 1996; Dewar, Cowan, & Sala, 2007)。其中, 先前相关学习内容对当前学习的干扰被称为前摄干扰 (Proactive Interference, PI) (综述见 Anderson & Neely, 1996)。

以往对前摄干扰的研究常采用配对联想学习 (paired-associate learning) 任务。其中, 通过让两个序列 (list) 中相同的线索词与不同的目标词相联系 (如: A-B, A-D), 就产生了干扰 (或抑制); 而在控制条件下, 词对的线索词和目标词均不同 (如: A-B, C-D)。前摄干扰敏感性 (PI effect) 可通过比较第二个序列中抑制任务与控制任务的线索回忆正确率 (cued-recall accuracy) 获得 (Jacoby, Wahlheim,

Rhodes, Daniels, & Rogers, 2010), 如  $PI = (C - I) / C$ , 其中 I 和 C 分别表示干扰型和控制型词对任务的正确率。

已有许多研究对记忆障碍病人的前摄干扰进行了研究。结果发现, 与健康对照相比, 记忆障碍患者更容易受到前摄干扰的影响, 即对 PI 效应有更高的敏感性 (Mayes, Pickering, & Fairbairn, 1987; van der Linden, Bruyer, Roland, & Schils, 1993)。综合已有的研究, 根据疾病严重程度 (记忆受损程度), 对 PI 效应的敏感性从大到小有如下顺序 (Loewenstein et al., 2004; Ebert & Anderson, 2009; Hanseeuw, Seron, & Ivanoiu, 2010): 阿尔茨海默病 (Alzheimer's Disease, AD), 遗忘型轻度认知障碍 (Amnesic Mild Cognitive Impairment, aMCI), 健康老年人 (Healthy Elder)。前摄干扰敏感性已被认为是对 aMCI 和 AD 进行早期诊断的神经心理学标志物 (Ebert & Anderson, 2009; Hanseeuw et al., 2010)。

收稿日期: 2013-03-06

\* 国家自然科学基金青年基金项目 (61105118), 北京市科技新星项目 (Z12111000250000), 认知神经科学与学习国家重点实验室开放课题重点项目 (CNKOPZD1001)。

通讯作者: 梁佩鹏, E-mail: ppliang1979@gmail.com

然而, 到目前为止, 相关实验研究主要来自于病人实验, 以健康老年人为对照, 组间差别常受年龄、性别、受教育程度及认知水平等影响, 即记忆障碍引起的前摄干扰的高敏感性可能会受到这些无关混淆因素的影响。另外, 老年记忆障碍病人多伴发其他隐匿性脑部病变(如白质变性), 这也可能会对前摄干扰敏感性造成影响。

本研究将采用神经心理药理学方法进行实验研究。微量的咪唑安定(Midazolam)摄入能够增强  $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA; 中枢神经系统中一种主要的抑制性神经递质)的活性, 提高 GABA 与其受体(GABA Acceptor, GABA<sub>A</sub>; 主要表达在海马系统)的结合率, 进而影响海马系统(Park, Quinlan, Thornton, & Reder, 2004), 可引起短暂的顺行性遗忘(McQuaid & Laine, 2008)。由于其可溶于水, 起效快且安全可靠(达峰时间为 30min, 半衰期为 1.5~2.5 h), 已被广泛地应用于记忆的研究中(Hirshman, Passnante, & Amdt, 2001; Reder et al., 2006; Park et al., 2004; Reder et al., 2007; Liang et al., 2012; Reder et al., 2013)。有研究表明, 咪唑安定引起的记忆障碍与记忆障碍患者(如 MCI/AD)有相似的行为表现和神经化学机制。与记忆障碍患者类似, 咪唑安定引起的记忆障碍也表现为情节记忆成绩下降, 前摄干扰敏感性升高; 而 MCI/AD 也被认为与 GABA 有关(Jiménez-Jiménez et al., 1998; Wyper, Kelly, & Patterson, 1998; Pappatà et al., 2010)。这样, 健康年轻被试将形成自身对照(咪唑安定 versus 生理盐水), 因而可克服被试间差异造成的混淆, 有利于更单纯地研究前摄干扰敏感性。

记忆障碍患者前摄干扰敏感性增加的认知机制仍不清楚。对于前摄干扰的内部机制, 有两种不同的理论解释(Öztekin & McElree, 2007)。一种观点认为, 前摄干扰主要发生在编码阶段。在进行编码时, 由于注意资源的不断缩减, 导致之前学习的内容较后学的内容更为深刻, 进而产生前摄干扰。另一种观点认为前摄干扰主要发生在提取阶段。新的提取路径加入记忆范畴之后产生竞争, 对竞争项目的抑制性降低, 使正确的提取路径失效, 因而产生前摄干扰。

近期, 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(Belleville, Sylvain-Roy, de Boysson, & Ménard, 2008; Hanseeuw et al., 2010), 且 aMCI 在没有反应竞争时仍出现前摄干扰

(Hanseeuw, Seron, & Ivanoiu, 2012)。编码障碍和前摄干扰高敏感性在 aMCI 患者中的并存提示如下假设: 编码困难可能是记忆障碍患者前摄干扰高敏感性的主要原因。本研究将采用神经心理药理学实验与计算认知建模研究相结合的方法来检验这一假设。在已有的模型中, SAC (Source of Action Confusion)模型强调编码过程中经验对情节节点激活程度所起的作用(Reder, Paynter, Diana, Ngiam, & Dickison, 2007), 并依据少量的参数将节点、节点间的连接、激活量的分配量化, 对提取成功的可能性进行计算, 因而非常适合用于检验本研究的假设。

SAC 模型是一种经验敏感的激活扩散模型, 它假设人的记忆结构是由许多节点所连接而成的网络, 这些节点代表概念、情节、背景等。每个节点都有一定的激活程度, 激活程度的改变取决于其暴露程度或次数的高低、多少, 以及从其他节点获得或给予其他节点的激活量。节点与节点之间的连接也由于激活量的传递而获得激活, 并遵循与节点激活量变化相似的规则。对某一情节的回忆或再认, 取决于代表这一情节的节点将会从与它相联系的概念、背景的节点处获得或丢失多少激活量, 如果其激活程度超过临界值便可进行提取。SAC 模型已成功地解释了记忆研究中的许多实验现象(Reder & Schunn, 1996; Reder, Donavos, & Ericson, 2002; Buchler & Reder, 2007; Reder et al., 2007)。

本研究将采用“AB-AC”配对联想线索回忆范式(Postman & Underwood, 1973; Henson, Shallice, Josephs, & Dolan, 2002)。实验分为 3 个序列, 每个序列中均包含三类词对, 即干扰型(Interference, 简称 I; 形如: A-B、A-C)、控制型(Control, 简称 C; 形如: A-B、C-D)和重复型(Practice, 简称 P; 形如: A-B、A-B)。在学习第一个序列后进行注射(双盲设计, 或咪唑安定或生理盐水), 然后进行第二和第三个序列的学习。基于此, 有实验假设如下: 1) 序列 1 (注射前)中三种词对的学习成绩(正确率)没有差别, 注射之后三种词对的学习将出现差异; 注射咪唑安定后的学习成绩显著低于注射生理盐水后的学习成绩; 2) 与注射生理盐水相比, 注射咪唑安定后的序列 2 和序列 3 中, 被试的前摄干扰敏感性显著升高; 且随着药效的减弱, 前摄干扰敏感性会减小, 即序列 2 大于序列 3。本研究将采用基于 SAC 的计算认知建模方法来解释行为数据(即, 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),进而解释记忆障碍引起的前摄干扰高敏感性的内部机制。

## 2 研究方法

### 2.1 被试

20 位大学生,年龄 20~25 岁(男 9 名,女 11 名),均为右利手,视力正常或矫正后正常,无器质性病变、无头部外伤史及影响神经系统药物应用史,实验前一周内皆未服用过任何镇静类药物。所有被试在实验后获得相应报酬。所有被试均签署书面知情同意书。本研究经首都医科大学宣武医院伦理委员会批准进行。

### 2.2 实验设计

本研究为 2 (药物:咪唑安定、生理盐水) × 3 (序列:序列 1、2、3) × 3 (词对类型: C、I、P) 被试内设计(Reder et al., 2007)。每个被试均进行两次实验,间隔一周,一次注射咪唑安定,剂量为 0.03 mg/kg (体重),一次注射相同浓度的生理盐水。药物注射是双盲的,注射顺序为随机安排,主试、注射医生和被试均不知道所注射为何药物。

每次实验分为 3 个学习序列和 1 个最终测试。在每个学习序列,要求被试记忆 45 个词对(如:书本-衣服),分为 3 种类型:控制型、干扰型和重复型,每种 15 个词对。其中,控制型词对在 3 个学习阶段中为全新的词对;干扰型词对在 3 个学习阶段中线索词不变,靶词均不同;重复型词对在 3 个学习阶段中始终保持不变。每个序列学习结束之后,进行本序列学习内容的测试。在前 3 个序列的学习结束后,对被试进行最终测试。

### 2.3 实验材料与程序

选取 750 个双字词汉语构成非相关词对,选词标准为:(1)均为名词;(2)均为常用词;(3)双字词汉字无重复;(4)笔画中等。利用 Presentation 软件(<http://nbs.neuro-bs.com>)编制实验程序,使词对匹配完全随机,每位被试的学习材料(词对)均为随机生成,且互不相同。

实验过程如图 1 所示。所有刺激都呈现在屏幕中央,黑底白字,字号为 36。每个序列包括:(1)学习阶段,45 个词对随机呈现,每个词对呈现 3 s,间隔为 1 s (呈现注视点“+”);(2)测试阶段,屏幕上将呈现题目形如:“书本→?”,答案选项为该序列所有靶词,被试需利用数据手套(data glove)将选项所对应的三个数字编号输入(如“134”),若不确定正确答案,则输入“555”。反应时间无限制,是自定进度

的(self-paced)。在被试按键作答后,无论是否正确,均呈现正确答案 3 s (如书本-苹果)。每个词对均进行两次测试。在第一个序列结束后,由麻醉科医生对被试进行静脉注射(或咪唑安定或生理盐水),注射后对被试生理和心理状态进行监测和评估,并在随后的两个序列学习过程中监测其心跳、脉搏。约 5 min 后,进行后两个序列的学习和测试。三个序列的学习结束后,被试休息 10 min 左右,进行最终测试,屏幕上将呈现题目形如:书本<sup>序列1</sup>→?,答案选项为前三个学习阶段中的所有靶词,被试需利用数据手套将选项所对应的三个数字编号输入,若不确定正确答案,则输入“555”,反应时间无限制,是自定进度的。每次实验约需 80 min 左右。

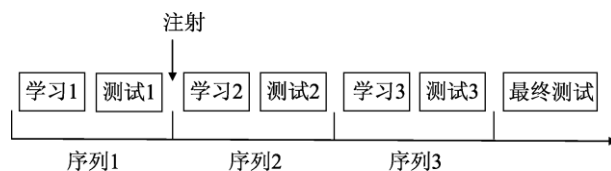


图 1 实验流程

### 2.4 行为数据分析

去除回答错误的任务,计算得到每个被试在每个条件下的正确率,输入 SPSS 20.0 进行三因素重复测量方差分析。

### 2.5 SAC 建模

图 2 和图 3 分别表示在注射生理盐水条件下,序列 1 和 2 的词对学习的简要示意图(来自 Reder et al., 2007)。椭圆表示记忆网络中的节点,本研究中,学习过程中建立的节点分别有序列、线索词、靶词和实验背景,代表情节的节点将这些节点捆绑在一起,词对每出现一次,这些节点之间的联系激活程度增强,之后随着时间延续而逐渐减弱。实验开始后,随着线索词、靶词和序列的出现,记忆网络中的节点一一建立、激活,并进行能量传递(激活扩散)。根据以往的研究(Liang et al., 2012),咪唑安定将影响编码过程中节点之间新联系的形成(如图 3 中虚线所示),而药效的作用则遵循咪唑安定的半衰期公式(Ghoneim, 2004; Reder et al., 2006; Reder et al., 2007):

$$p(\text{编码}) = 1 - C_m \cdot 2^{-\frac{t_{\text{注射}}}{t_{1/2}}}$$

随着药效的减弱,形成新联系的可能性将逐渐增大。

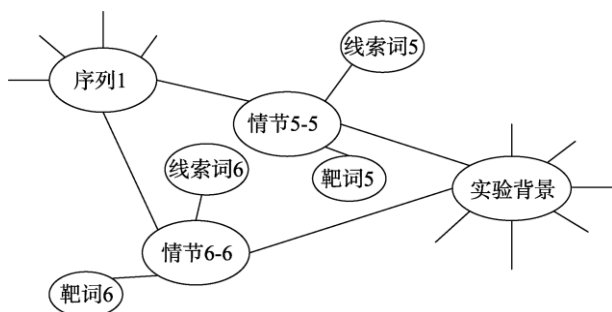


图2 序列1词对学习示意图

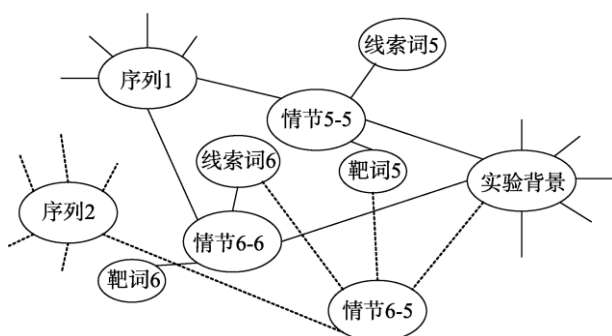


图3 序列2词对学习示意图

### 3 实验结果

#### 3.1 测试阶段正确率

每个学习序列后的测试的正确率数据如图4所示。统计分析结果显示, 药物( $F(1,19) = 16.73, p < 0.01$ ), 序列( $F(2,38) = 12.39, p < 0.01$ )和词对类型( $F(2,38) = 149.92, p < 0.01$ )的主效应均显著。注射咪唑安定后的回忆成绩较低, 序列3的回忆成绩高于前两个序列, 干扰型的成绩显著低于控制型和重复型。

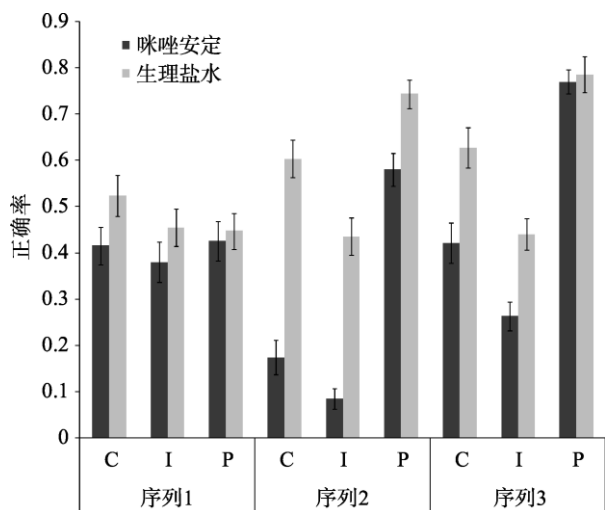


图4 测试-学习阶段结果

药物、序列和词对类型的两两交互作用均显著, 表明药物对不同序列、不同词对类型的影响不同, 并且每种类型的刺激词对随着学习的过程回忆水平变化轨迹各不相同。

药物和序列的交互作用显著,  $F(2,38) = 16.21, p < 0.01$ 。简单效应检验表明, 药物(咪唑安定 versus 生理盐水)对序列1的测试学习成绩无显著影响,  $F(1,19) = 1.87, p = 0.187$ , 而对序列2 ( $F(1,19) = 49.57, p < 0.01$ )和序列3 ( $F(1,19) = 6.27, p = 0.02$ )的测试学习成绩均有显著影响。不论在注射咪唑安定 ( $F(2,38) = 16.04, p < 0.01$ )还是注射生理盐水( $F(2,38) = 11.44, p < 0.01$ )时, 序列间的学习成绩差异均显著。

药物与词对类型交互作用显著,  $F(2,38) = 14.88, p < 0.01$ 。简单效应检验表明, 除了重复型词对外 ( $F(1,19) = 2.57, p = 0.125$ ), 药物对控制型词对 ( $F(1,19) = 21.21, p < 0.01$ )和干扰型词对 ( $F(1,19) = 22.54, p < 0.01$ )的影响均显著。在注射咪唑安定 ( $F(2,38) = 139.65, p < 0.01$ )和生理盐水 ( $F(2,38) = 35.90, p < 0.01$ )时, 词对类型间差异均显著。

序列和词对类型交互作用显著,  $F(4,76) = 45.37, p < 0.01$ 。简单效应检验表明, 在三种类型词对的学习中, 序列差异均显著(控制型:  $F(2,38) = 9.49, p < 0.01$ , 干扰型:  $F(2,38) = 11.02, p < 0.01$ , 重复型:  $F(2,38) = 50.29, p < 0.01$ )。在序列1的测试学习中, 词对类型差异不显著,  $F(2,38) = 2.59, p = 0.088$ ; 而在序列2 ( $F(2,38) = 144.93, p < 0.01$ )和序列3 ( $F(2,38) = 97.78, p < 0.01$ )中, 词对类型差异均显著。

药物、序列和词对类型的三重交互作用显著,  $F(4,76) = 3.29, p = 0.015$ 。

药物对序列1中三种类型词对的学习均无显著影响(控制型:  $F(1,19) = 3.38, p = 0.082$ , 干扰型:  $F(1,19) = 1.62, p = 0.218$ , 重复型:  $F(1,19) = 0.26, p = 0.614$ ), 因为药物注射是在序列1的学习结束后才进行的。药物对序列2中三种类型词对的学习均有显著影响(控制型  $F(1,19) = 51.74, p < 0.01$ ; 干扰型:  $F(1,19) = 48.07, p < 0.01$ , 重复型:  $F(1,19) = 11.06, p < 0.01$ )。药物对序列3中三种类型词对的学习, 除了重复型词对 ( $F(1,19) = 0.08, p = 0.783$ )外, 对控制型 ( $F(1,19) = 9.02, p < 0.01$ )和干扰型 ( $F(1,19) = 11.43, p = 0.003$ )词对的学习均有显著影响。

序列差异对咪唑安定条件下三种类型词对的学习影响均显著(控制型:  $F(2,38) = 17.99, p < 0.01$ , 干扰型:  $F(2,38) = 23.80, p < 0.01$ , 重复型:  $F(2,38)$

$= 32.18, p < 0.01$ )。除干扰型词对( $F(2,38) = 0.06, p = 0.942$ )外, 序列差异对生理盐水条件下控制型( $F(2,38) = 4.74, p = 0.015$ )和重复型( $F(2,38) = 34.64, p < 0.01$ )词对的学习影响均显著。

词对类型差异对咪唑安定条件下序列 1 的学习影响不显著,  $F(2,38) = 1.18, p = 0.318$ ; 而对序列 2 ( $F(2,38) = 121.79, p < 0.01$ )和序列 3 ( $F(2,38) = 109.41, p < 0.01$ )的学习影响均显著。词对类型差异对生理盐水条件下序列 1 的学习影响不显著,  $F(2,38) = 3.43, p = 0.043$ ; 但对序列 2 ( $F(2,38) = 35.02, p < 0.01$ )和序列 3 ( $F(2,38) = 33.45, p < 0.01$ )的学习影响均显著。

在此基础上, 对前摄干扰的敏感性进行分析(见图 5)。统计结果表明, 在注射咪唑安定后, 序列 2 的前摄干扰敏感性显著高于注射生理盐水条件,  $t(38) = 2.875, p < 0.05$ ; 序列 3 中, 注射咪唑安定条件的前摄干扰敏感性高于注射生理盐水条件, 但没有达到显著,  $t(38) = 0.458, p = 0.649$ 。

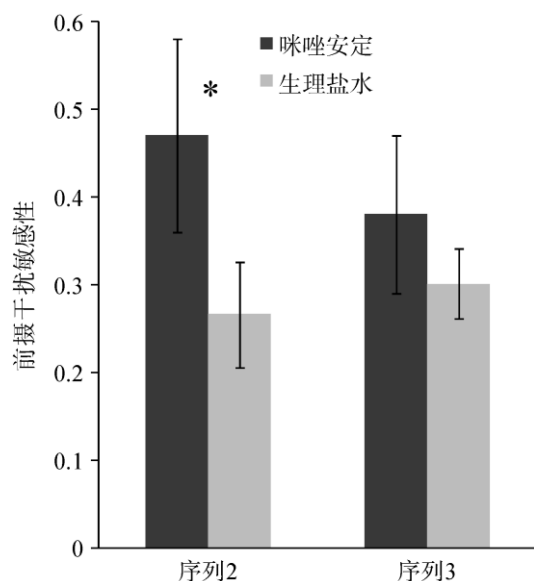


图 5 两种用药情景下序列 2、3 的前摄干扰敏感性比较

### 3.2 SAC 模型模拟结果

由于最终测试中同时包含有前摄干扰和后摄干扰(Retroactive Interference, RI), 而在三个序列的学习和测试过程中只涉及到前摄干扰, 因而只对学习-测试阶段的数据进行建模和拟合。模型参数见表 1, 最终模拟结果见图 6 和图 7。对于测试(学习)的正确率, 模型模拟输出结果与实际实验数据有较高的吻合度( $r = 0.992, p < 0.01$ )。对于前摄干扰敏感性, 模型输出结果也较好地拟合了实际实验数据( $r$

$= 0.936, p < 0.05$ )。

表 1 模拟所用参数

参数名称	含义	数值
$A_{boost}$	当下激活水平的增加量	39*
$d_n$	基线激活水平衰退常数	0.175
$d_l$	连接强度衰退常数	0.12
$c_n$	节点强度常数	25
$F_0$	学习前扇效应常数(Kucera & Francis, 1967)	90 <sup>0.7</sup>
$B_0$	学习前节点基线激活水平(Kucera & Francis, 1967)	90 <sup>0.4</sup>
$\delta_{episode}$	节点激活水平标准差	0.357
$\tau_{episode}$	节点激活水平阈限	4.517
$C_m$	注射咪唑安定后的效应值	1*
$T_{hl}$	咪唑安定的半衰期	37*
$A_{max}$	节点激活水平的最大值	127*

注: \*根据行为数据拟合的参数, 其他均为模型默认参数。

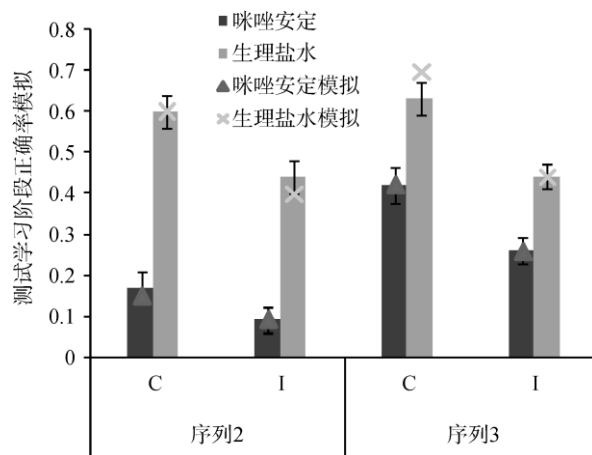


图 6 测试-学习阶段正确率模拟

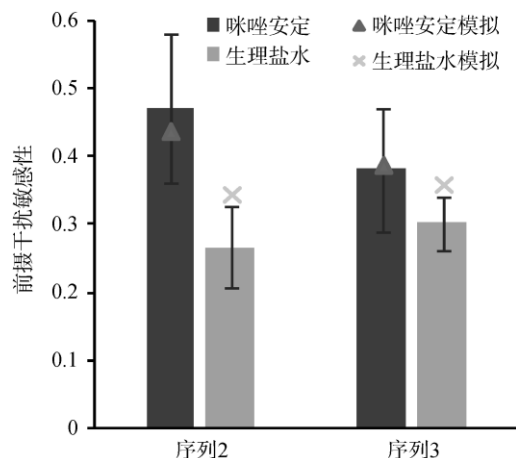


图 7 前摄干扰敏感性模拟

## 4 讨论

与健康志愿者对照相比, 记忆障碍患者常表现出较高的前摄干扰敏感性, 被认为是遗忘型患者(如 aMCI、AD)的有效的神经心理学标志物之一。然而, 这种异常是发生在记忆的编码阶段还是提取阶段仍没有明确的结论。本研究首次结合神经心理药理学实验和基于 SAC 的计算认知建模方法对这一问题进行了研究, 结果提示, 编码困难可能是记忆障碍患者前摄干扰敏感性高的主要原因。

首先, 本项研究进一步验证了神经心理药理学方法的有效性。与预期一致, 注射咪唑安定后被试的回忆成绩显著下降, 成功地诱发了短暂的情节记忆障碍, 随着药效的减弱, 被试的记忆成绩逐渐恢复到正常水平。有研究表明, 咪唑安定引起的情节记忆障碍表现与 aMCI 患者的表现非常相似, 可能有类似的生理机制。这样, 通过这种方法, 就人为地操作形成了“模式病人”, 病人自己即为自身对照, 使得实验研究中可以克服患者与对照两组被试间性别、年龄、受教育程度及智力等因素的影响, 从而可在更严格的实验操作下考察其前摄干扰高敏感性现象。本研究发现, 注射咪唑安定后引起的前摄干扰显著地高于生理盐水条件, 即在咪唑安定条件下, 被试更易受到先前学习内容的影响, 进一步表明, 记忆障碍患者的高前摄干扰敏感性是一种内在的、固有的神经心理学特征。

其次, 计算认知建模方法使得在行为实验方法之外, 多了一种手段来检验研究假设。模型模拟结果与实验数据的拟合程度提示了模型所基于的理论对实验现象的解释程度, 进而据此判断研究假设是否成立(合理性)。本研究中, SAC 模型输出结果较好地拟合了实际实验数据, 支持了本文研究假设, 即编码困难是记忆障碍患者前摄干扰高敏感性的主要原因。进而, 结合 SAC 模型的理论框架, 对注射咪唑安定条件下的前摄干扰高敏感性(与注射生理盐水条件相比)的内部机制可有如下解释。在注射咪唑安定时, 药物阻断了情节节点与各节点的连接, 特别是在序列 2 的编码过程中, 所对应的控制型和干扰型词对多数没有建立有效的连接; 对于控制型词对, 在测试时进行回忆的过程中, 其准确性决定于药物和实验背景对其激活程度的影响; 而对于干扰型词对, 由于线索词和靶词存在重叠(见图 3), 对词对回忆的准确性还需考虑与其靶词和线索词有连接的其他情节节点的竞争, 故而干扰型词对

受到药物影响更多, 更容易出现前摄干扰, 因而在注射咪唑安定后对前摄干扰的敏感性升高。

本文结果表明, 仅假设(记忆障碍患者的)编码困难而提取没有受损的理论即可很好地解释前摄干扰敏感性。但是, 需要说明的是, 这并不意味着这是唯一正确的理论。仍然存在这样的可能性: 某些情况下(不同的实验任务及设计)提取困难(如反应竞争)单独也可以很好地解释实验数据, 以及编码和提取同时受损可能可以更好地解释实验结果, 即前摄干扰可能单独发生在编码阶段、提取阶段, 或同时发生在这两个阶段。本文研究结果的主要意义在于, 通过计算认知建模方法提供了一种对记忆障碍患者前摄干扰高敏感性现象的可能合理的理论解释。

本文的研究在未来仍需要进行进一步的拓展。例如, 除了 SAC 模型外, 还需要采用其它多种模型对实验数据进行拟合, 并对它们进行比较, 进而将有助于促进对前摄干扰敏感性的理论解释的深入。另外, 需要在行为实验的基础上, 进行脑成像实验研究(例如采用功能磁共振), 在揭示前摄干扰敏感性脑内机制的基础上, 也将有助于检验理论假设。

## 5 结论

针对记忆障碍患者的高前摄干扰敏感性, 本研究首先采用神经心理药理学实验方法重复和验证了这一实验现象。进而, 采用基于 SAC 的计算认知建模方法对实验结果进行了模拟, 模型输出很好地拟合了实验数据, 这一结果提示: 记忆障碍引起的前摄干扰敏感性的升高可能主要与编码受损有关。

## 参 考 文 献

- Anderson, M. C., & Neely, J. H. (1996). Interference and inhibition in memory retrieval. *Memory* (pp. 237–313). San Diego, CA: Academic Press.
- Belleville, S., Sylvain-Roy, S., de Boysson, C., & Ménard, M. C. (2008). Characterizing the memory changes in persons with mild cognitive impairment. *Progress in Brain Research*, 169, 365–375.
- Berman, M. G., Jonides, J., & Lewis, R. L. (2009). In search of decay in verbal short-term memory. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, & Cognition*, 35(2), 317–333.
- Buchler, N. E. G., & Reder, L. M. (2007). Modeling age-related memory deficits: A two-parameter solution. *Psychology & Aging*, 22(1), 104–121.
- Dewar, M. T., Cowan, N., & Sala, S. D. (2007). Forgetting due to retroactive interference: A fusion of Müller and Pilzecker's (1900) early insights into everyday forgetting and recent research on anterograde amnesia. *Cortex*, 43(5), 616–634.

- Ebert, P. L., & Anderson, N. D. (2009). Proactive and retroactive interference in young adults, healthy older adults, and older adults with amnesic mild cognitive impairment. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15(1), 83–93.
- Ghoneim, M. M. (2004). Drugs and human memory (part 2). Clinical, theoretical, and methodologic issues. *Anesthesiology*, 100(5), 1277–1297.
- Hanseeuw, B. J., Seron, X., & Ivanoiu, A. (2010). Increased sensitivity to proactive interference in amnesic mild cognitive impairment is independent of associative and semantic impairment. *Brain and Cognition*, 72(2), 325–331.
- Hanseeuw, B. J., Seron, X., & Ivanoiu, A. (2012). Increased sensitivity to proactive and retroactive interference in amnesic mild cognitive impairment: New insights. *Brain and Cognition*, 80(1), 104–110.
- 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(2), 543–558.
- Hirshman, E., Passannante, A., & Arndt, J. (2001). Midazolam amnesia and conceptual processing in implicit memory. *Journal of Experimental Psychology: General*, 130(3), 453–465.
- Jacoby, L. L., Wahlheim, C. N., Rhodes, M. G., Daniels, K. A., & Rogers, C. S. (2010). Learning to diminish the effects of proactive interference: Reducing false memory for young and older adults. *Memory & Cognition*, 38(6), 820–829.
- Jiménez-Jiménez, F. J., Molina, J. A., Gómez, P., Vargas, C., de Bustos, F., Benito-León, J., ... Arenas, J. (1998). Neurotransmitter amino acids in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission*, 105(2-3), 269–277.
- 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.
- Loewenstein, D. A., Acevedo, A., Luis, C., Crum, T., Barker, W. W., & Duara, R. (2004). Semantic interference deficits and the detection of mild Alzheimer's disease and mild cognitive impairment without dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(1), 91–100.
- Mayes, A. R., Pickering, A., & Fairbairn, A. (1987). Amnesic sensitivity to proactive interference: Its relationship to priming and the causes of amnesia. *Neuropsychologia*, 25(1), 211–220.
- McQuaid, K. R., & Laine, L. (2008). A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials of moderate sedation for routine endoscopic procedures. *Gastrointestinal Endoscopy*, 67(6), 910–923.
- Öztekin, I., & McElree, B. (2007). Proactive interference slows recognition by eliminating fast assessments of familiarity. *Journal of Memory and Language*, 57(1), 126–149.
- Pappatà, S., Varrone, A., Vicidomini, C., Milan, G., De Falco, C., Sansone, V., ... Salvatore, M. (2010). SPECT imaging of GABA<sub>A</sub>/benzodiazepine receptors and cerebral perfusion in mild cognitive impairment. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 37(6), 1156–1163.
- Park, H., Quinlan, J. J., Thornton, E., & Reder, L. M. (2004). The effect of midazolam on visual search: Implications for understanding amnesia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(51), 17879–17883.
- Postman, L., & Underwood, B. J. (1973). Critical issues in interference theory. *Memory & Cognition*, 1, 19–40.
- Reder, L. M., & Schunn, C. D. (1996). Metacognition does not imply awareness: Strategy choice is governed by implicit learning and memory. In L. M. Reder (Ed.), *Implicit memory and metacognition* (pp. 45–77). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum.
- Reder, L. M., Donavos, D. K., & Erickson, M. A. (2002). Perceptual match effects in direct tests of memory: The role of contextual fan. *Memory & Cognition*, 30(2), 312–323.
- Reder, L. M., Oates, J. M., Thornton, E. R., Quinlan, J. J., Kaufer, A., & Sauer, J. (2006). Drug-induced amnesia hurts recognition, but only for memories that can be unitized. *Psychological Science*, 17(7), 562–567.
- Reder, L. M., Doates, J. M., Dickison, D., Anderson, J. R., Gyulai, F., Quinlan, J. J., ... Jefferson, B. F. (2007). Retrograde facilitation under midazolam: The role of general and specific interference. *Psychonomic Bulletin & Review*, 14(2), 261–269.
- Reder, L. M., Paynter, C., Diana, R. A., Ngiam, J., & Dickison, D. (2007). Experience is a double-edged sword: A computational model of the encoding/retrieval trade-off with familiarity. *The Psychology of Learning and Motivation*, 48, 271–312.
- Reder, L. M., Victoria, L. W., Manelis, A., Oates, J. M., Dutcher, J. M., Bates, J. T., ... Gyulai, F. (2013). Why it's easier to remember seeing a face we already know than one we don't: Preexisting memory representations facilitate memory formation. *Psychological Science*, 24, 363–372.
- van der Linden, M., Bruyer, R., Roland, J., & Schils, J. P. (1993). Proactive interference in patients with amnesia resulting from anterior communicating artery aneurysm. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 15(4), 525–536.
- Wyper, D., Kelly, C., & Patterson, J. (1998). 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. *International Journal of Geriatric Psychopharmacology*, 1, 126–133.

## Proactive Interference in Episodic Memory: Neuropsychopharmacology and Computational Cognitive Modeling Study

FU Zhongfang<sup>1,2</sup>; SUN Xunwei<sup>2</sup>; LIANG Peipeng<sup>1,3</sup>

(<sup>1</sup> XuanwuHospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China)

(<sup>2</sup> School of psychology, Beijing Normal University, Beijing 100875, China)

(<sup>3</sup> Beijing Key Lab of MRI and Brain Informatics, Beijing 100053, China)

### Abstract

Increased sensitivity to proactive interference (PI) was widely observed in patients with memory impairment. There were two competing theories proposed to account for the susceptible PI effect in amnesia patients, with one holds that PI occurs at encoding stage, and the other believes that PI occurs at retrieval stage, however, its underlying mechanism was still unclear. Moreover, the results from patient study may be confounded by the differences of age, gender, education level and intelligence between patients and controls. The present study focused on this issue by in combination using neuropsychopharmacological experiment and computational cognitive modeling technique. Based on the recent findings from amnesic mild cognitive impairments (aMCI) that encoding impairment and susceptible PI effect coexisted in aMCI, and susceptible PI effect still remained in the absence of response competition, we hypothesized that the susceptible PI effect in amnesic patients might be primarily due to encoding deficits.

20 healthy adults (11 females) voluntarily participated in a double-blind, between-subject, placebo-controlled experiment, with a 2 (drug: midazolam, saline)  $\times$  3 (list: list1, list2, list3)  $\times$  3 (word pairs: control, interference, practice) factorial design. Subjects were required to participate the experiment twice, one week apart, under midazolam (0.03 mg/kg) or saline. In each day, subjects went through 3 lists of word-pair associative learning tasks and a final cued-recall test. For each list, subjects were asked to remember 45 word pairs firstly, and then each word pair was tested twice. Three kinds of word pairs were designed, with control pairs studied on only one list, practice pairs practiced on all three lists, and interference pairs involved recombining cue and response terms from one list to the next. An ANOVA statistical analysis was run on behavioral data and SAC (Source of Action Confusion) models were constructed accordingly.

It was found that, episodic memory was significantly reduced after midazolam injection, as contrast to saline injection. In list2, the list directly followed the injection, the PI effect was detected both under midazolam and saline, but the PI magnitude under midazolam was significantly higher than that under saline. The similar pattern was also observed in list3, although not to be significant. The output of the SAC model was fitted well with the experimental data.

In conclusion, by using drug studies, we replicated and further demonstrated the susceptible PI effect in amnesic subjects. Moreover, with SAC, the present findings suggested that the increased sensitivity of PI under midazolam, as compared with saline, may be due to the encoding impairment under midazolam. The present finding implies that the sensitive PI effect in amnesic patients, such as aMCI and Alzheimer's Disease (AD), may be due to encoding deficit, and thus may contribute to the diagnosis and cognitive training of these patients.

**Key words** midazolam; proactive interference; computational cognitive modeling