

《心理学报》审稿意见与作者回应

题目：吗啡对不同距离条件下大鼠信号追踪和目标追踪的影响

作者：常逢锦 李新旺 崔睿思

第一轮

审稿人 1 意见：

意见 1：为什么吗啡处理对不同距离条件下的信号或目标追踪具有不一致性，由于大鼠眼视力较弱，同时测试时间在动物睡眠时间，建议对此现象进行讨论。

回应：本研究中，吗啡处理对不同距离条件下的信号和目标追踪影响不一致。Schoenbaum, Saddoris, Ramus, Shaham 和 Setlow(2004)发现，可卡因成瘾的大鼠学习如下任务出现了障碍：实验中出现两种气味作为信号，其中一种气味预示对容器进行反应会获得 10%蔗糖溶液；另一种气味预示同样的反应则得到 0.02M 奎宁溶液。研究者认为，药物成瘾能够干扰动物对获得奖励的预期，从而干扰信号学习。本研究中信号追踪本身属于信号学习的范畴。关于信号追踪的研究也发现，在 autoshaping 训练前进行 CS 或 US 前暴露(正式实验前出现信号或奖赏)训练，干扰了信号追踪的获得(Costa & Boakes, 2009)。吗啡成瘾的机制之一是其奖赏效应，因而它可能通过奖赏效应抑制信号追踪行为。相反，Costa 和 Boakes (2009) 研究发现，目标追踪反应很稳固，不受 autoshaping 训练前的信号暴露或奖赏的影响；并且，目标追踪者更偏爱奖赏(Flagel, Akil, & Robinson, 2009)。本实验中动物目标追踪的对象——食盒，是动物直接获得食物奖赏的来源，而吗啡能够易化奖赏环路，从而增强了动物的目标(食盒)追踪行为。根据上述分析，我们推测，吗啡处理对不同距离条件下的信号和目标追踪影响不一致的原因，有可能是吗啡的奖赏效应对信号追踪和目标追踪的不同影响造成的，其详细机制尚需进一步研究。

另外，本研究三种距离条件下均设置盐水对照组，大鼠视力较弱及睡眠时间测试所造成的影响对所有大鼠是一致的。因此，吗啡处理对信号追踪和目标追踪的不同影响，基本上可以排除这两个因素的作用。

Costa, D. S. J., & Boakes, R. A. (2009). Context blocking in rat autoshaping: Sign-tracking versus goal-tracking. *Learning and Motivation*, 40, 178–185.

Flagel, S. B., Akil, H., & Robinson, T. E. (2009). Individual differences in the attribution of incentive salience to reward-related cues: Implications for addiction. *Neuropharmacology*, 56, 139–148.

Schoenbaum, G., Saddoris, M. P., Ramus, S. J., Shaham, Y., & Setlow, B. (2004). Cocaine-experienced rats exhibit learning deficits in a task sensitive to orbitofrontal cortex lesions. *European Journal of Neuroscience*, 19, 1997–2002.

意见 2：还有反转学习，吗啡处理偏爱旧的线索，是否由于前期吗啡处理的 setting 影响还是吗啡本身作为非条件性刺激敏化了自然奖赏的作用，建议作者对此开展讨论。

回应：许多研究表明，通过成瘾药物处理可对自然奖赏产生敏感化，使动物奖赏寻求行为增加 (Ranaldi et al., 2009; Nordquist et al., 2007; Harmer & Phillips, 1999; Taylor & Jentsch, 2001; Olausson et al., 2003; Phillips et al., 2003; Doremus-Fitzwater & Spear, 2011; Palmatier et al., 2013)。本研究急、慢性吗啡处理和熄灭检测结果均支持这一观点。而反转学习中吗啡处理大鼠偏爱不能预测奖赏呈现的旧线索，这一方面表明吗啡处理大鼠的学习能力受损，另一方面支持成瘾的动机敏化观点。成瘾的诱因敏感化理论(Robinson & Berridge, 2003)认为，成瘾障碍产生的机制可归结为精神兴奋剂诱导负责动机行为的神经通路产生自适应，使奖赏和与

奖赏相关线索的诱因价值提高，从而表现出过度追求奖赏。吗啡处理使奖赏和线索的联结加强，以致学习新联结的能力受损。

意见 3: incentive 翻译成诱因不是很确切建议修改为动机，事实上条件性线索获得了奖赏动机；

回应: 采纳专家的建议，因为多次匹配后，条件性线索获得了奖赏动机，所以文中的 incentive 翻译成**动机**更确切。

意见 4: 熄灭 (extinction) 检测可以翻译成消退检测，建议在第一次出现时标注英文，这样避免误解。

回应: 采纳专家的建议，熄灭 (extinction) 检测翻译成消退检测，并在第一次出现时标注英文，以避免误解。

审稿人 2 意见:

意见 1: 问题提出: 第 6 段中“而同时测量二者的也发现”。

回应: 上述句子的表述的确不够严谨，修改为:
而同时测量信号追踪和目标追踪的研究也发现

意见 2: 实验动物与药品: “盐酸吗啡(morphine hydrochloride, 针剂)沈阳第一制药厂生产”。

回应: 实验药品: 0.9% 无菌生理盐水(药店购买); 盐酸吗啡注射液(沈阳第一制药厂)。

意见 3: 实验装置: 以人工绳拉系统升降(此处系统是指?)。

回应: 信号垂于食盒两侧，系在绳上以夹子固定于箱壁顶，距地板 6cm，以人工对其进行升降。

意见 4: 3.3 戒断和熄灭: 图 3B 和图 3C 描述与图示错位。

回应: 3.3 戒断和熄灭中的描述确实与图示错位，将原来的见图 3B 改为见图 3C，而见图 3C 则改为见图 3B。

意见 5: 图 4 纵坐标字体间隔不均匀，辨别指数如何计算得来没做陈述。

回应: 重新重整格式后解决了，字体间隔不均匀问题，现图 4 纵坐标字体间隔均匀，辨别指数的详细计算在 2.4 计分处说明，现在图 4 标注中也进行了简单介绍。

第二轮

意见: 这篇文章建议发表，但请作者仔细检查英文摘要。总的来说不错，但有些小错误。以第一段为例，第二句，可能是第四句，改为更好，更常用，而且二者有微妙差异，一般指一无所知，而对某个问题了解很少；最后一句，英文没有顿号。

回应: Pairings of a conditioned (CS) and unconditioned (US) stimulus can result in approach to either the CS (sign tracking) or the US (goal tracking). The distance between the conditioned stimulus~~source of a visual CS~~ and the site of US delivery affect~~effects~~ the sign / goal tracking response~~nature of the conditioned approach behavior evoked by the CS~~ and impairs the associative learning. ~~Many studies have demonstrated;~~ the addictive drugs can ~~enhanced~~ the incentive effects of a reward and thus ~~increased~~ individual reward seeking behavior~~compulsive~~

~~drug seeking and drug taking behaviors. There are no reports on~~ However, little is known of the relationship between impairments of associative learning by the distance and the incentive amplifying effects of addictive drugs. Therefore, this experiment attempted to investigate the effects of administration of morphine on sign-tracking and goal-tracking when the spatial separation between the CS and a US food was 8、30 and 60 cm.

Research shows the distance is an important factor, which facilitates impairments of associative learning and has no effect on the incentive amplifying effects of following administration of addictive drug.

第三轮

意见 1：中文摘要中的“厘米”改成 cm。

回应：已将中文摘要中的“厘米”改成 cm，并用红色标出。

意见 2：文中有些主效应不显著，但依然要给出相应的 F 值。

回应：对文中不显著和显著的主效应均给出相应的 F 值：

在 3.2 急、慢性吗啡处理中增加：

在 CS+的接触期间分析中增加，组别主效应不显著($F(1, 50)=0.24, p>0.05, \eta_p^2<0.01$)；接触期间主效应显著($F(2, 100)=13.19, p<0.001, \eta_p^2=0.21$)，事后比较表明，与基线成绩相比($4.56\pm 0.30s$)，急性($4.20\pm 0.30s, p<0.01$)和重复($3.78\pm 0.26s, p<0.001$)吗啡处理减少 CS+的接触期间，重复吗啡处理减少 CS+的接触多于急性吗啡处理($p<0.05$)；

在食盒+的接触期间分析中增加，距离主效应不显著($F(2, 50)=0.88, p>0.05, \eta_p^2=0.03$)；组别主效应不显著($F(1, 50)=0.20, p>0.05, \eta_p^2<0.01$)；接触期间主效应显著($F(2, 100)=7.30, p<0.01, \eta_p^2=0.13$)，事后比较表明，重复吗啡处理($3.21\pm 0.22s$)增加对食盒+的接触多于急性吗啡处理($2.74\pm 0.25s, p<0.05$)和基线($2.60\pm 0.23s, p<0.001$)，与基线成绩相比，急性吗啡处理没有显著增加对食盒+的接触($p>0.05$)；

在 CS-的接触期间分析中增加，距离主效应不显著($F(2, 50)=0.97, p>0.05, \eta_p^2<0.01$)；组别主效应不显著($F(1, 50)=0.48, p>0.05, \eta_p^2<0.01$)；接触期间主效应显著($F(2, 100)=3.27, p<0.05, \eta_p^2=0.06$)，事后比较表明，重复($1.28\pm 0.14s$)吗啡处理减少 CS-的接触多于急性吗啡处理($1.69\pm 0.19s, p<0.05$)而非基线($1.56\pm 0.13s, p>0.05$)；

在 3.3 戒断和消退检测中增加：

在 CS+的接触期间分析中增加，距离主效应显著($F(2, 50)=11.80, p<0.001, \eta_p^2=0.32$)，事后比较表明，8cm($5.77\pm 0.39s, p<0.001$)和 30cm($4.92\pm 0.39s, p<0.01$)组的 CS+接触多于 60cm 组($3.08\pm 0.40s$)，8cm 组和 30cm 组对 CS+的接触没有显著差异($p>0.05$)；组别主效应不显著($F(1, 50)=0.19, p>0.05, \eta_p^2<0.01$)；接触期间主效应显著($F(2, 100)=34.60, p<0.001, \eta_p^2=0.41$)，事后比较表明，消退 1($4.87\pm 0.27s, p<0.001$)和消退 2($5.16\pm 0.26s, p<0.001$)检验中接触 CS+多于戒断期($3.74\pm 0.23s$)，消退 1 和消退 2 接触 CS+没有显著差异($p>0.05$)；

在食盒+的接触期间分析中增加，距离主效应不显著($F(2, 50)=1.01, p>0.05, \eta_p^2=0.04$)；组别主效应不显著($F(1, 50)=1.02, p>0.05, \eta_p^2=0.02$)；接触期间主效应显著($F(2, 100)=26.99, p<0.001, \eta_p^2=0.35$)，事后比较表明，消退 1($1.88\pm 0.18s, p<0.001$)和消退 2($1.45\pm 0.16s, p<0.001$)检测中对食盒+的接触显著少于戒断期($2.90\pm 0.24s$)，消退 2 对食盒+的接触显著少于消退 1 ($p<0.05$)；

在 CS-的接触期间分析中增加, 距离主效应不显著($F(2, 50)=0.01, p>0.05, \eta^2_p<0.01$); 组别主效应不显著($F(1, 50)=1.70, p>0.05, \eta^2_p=0.03$); 接触期间主效应显著($F(2, 100)=5.24, p<0.01, \eta^2_p=0.09$), 事后比较表明, 消退 1($2.06\pm 0.20s, p<0.05$)和消退 2($2.16\pm 0.18s, p<0.01$)检验中对 CS-的接触显著多于戒断期($1.59\pm 0.17s$), 消退 1 和消退 2 对 CS-的接触没有显著差异($p>0.05$);

在 3.4 辨别反转学习中增加:

在 CS+的接触期间分析中增加, 距离主效应显著($F(2, 50)=19.22, p<0.001, \eta^2_p=0.43$), 事后比较表明, 8cm 组($3.61\pm 0.25s$)对新 CS+的接触多于 30($2.74\pm 0.25s, p<0.05$)和 60cm 组($1.42\pm 0.26s, p<0.001$), 30cm 组对新 CS+的接触多于 60cm 组($p<0.001$); 接触期间主效应显著($F(5, 250)=24.00, p<0.001, \eta^2_p=0.32$), 事后比较表明, 反转学习第 2 天($2.05\pm 0.17s, p<0.05$)、第 3 天($2.31\pm 0.19s, p<0.01$)、第 4 天($2.84\pm 0.20s, p<0.001$)、第 5 天($3.06\pm 0.20s, p<0.001$)和第 6 天($3.49\pm 0.23s, p<0.001$)对新 CS+的接触均显著多于第 1 天($1.78\pm 0.14s$), 其中第 2 天和第 3 天之间以及第 4 天和第 5 天之间对新 CS+的接触没有显著差异(均 $p>0.05$);

在 CS-的接触期间分析中增加, 组别主效应不显著($F(1, 50)=0.29, p>0.05, \eta^2_p<0.01$); 距离主效应显著($F(2, 50)=4.83, p<0.05, \eta^2_p=0.16$), 事后比较表明, 8cm 组($3.08\pm 0.21s$)对旧 CS+的接触多于 60cm 组($2.16\pm 0.21s, p<0.01$), 30cm 组($2.62\pm 0.21s$)对 CS-的接触与 8 和 60cm 组相比无显著差异($p>0.05$); 接触期间主效应显著($F(5, 250)=33.80, p<0.001, \eta^2_p=0.40$), 事后比较表明, 反转学习第 2 天($3.24\pm 0.21s, p<0.001$)、第 3 天($2.46\pm 0.16s, p<0.001$)、第 4 天($2.11\pm 0.15s, p<0.001$)、第 5 天($2.17\pm 0.15s, p<0.001$)和第 6 天($1.81\pm 0.14s, p<0.001$)对 CS-的接触均显著少于第 1 天($3.91\pm 0.22s$), 其中第 3 天和第 5 天之间以及第 4 天和第 5、6 天之间对 CS-的接触没有显著差异(均 $p>0.05$);

在辨别指数 d' 的分析中增加, 组别主效应不显著($F(1, 50)=2.56, p>0.05, \eta^2_p=0.05$); 距离主效应显著($F(2, 50)=3.65, p<0.05, \eta^2_p=0.13$), 事后比较表明, 30cm 组(0.30 ± 0.17)对新旧 CS+的辨别好于 60cm 组($-0.35\pm 0.17, p<0.01$), 8cm 组(-0.04 ± 0.17)的辨别指数与 30 和 60cm 组相比无显著差异($p>0.05$); 辨别指数主效应显著($F(5, 250)=16.30, p<0.001, \eta^2_p=0.25$), 事后比较表明, 反转学习第 3 天($-0.08\pm 0.10, p<0.01$)、第 4 天($0.04\pm 0.11, p<0.001$)、第 5 天($0.16\pm 0.13, p<0.001$)和第 6 天($0.40\pm 0.11, p<0.001$)对新旧 CS+的辨别均好于第 1 天(-0.37 ± 0.11), 其中第 1 天和第 2 天(-0.35 ± 0.15)之间以及第 4 天和第 3、5 天之间的辨别指数没有显著差异(均 $p>0.05$);

意见 3: 文中一个非常重要的变量是不同的距离条件, 但文章对距离因素的相关文献介绍不详尽也不深入, 也对文中设定的三种距离的合理性缺乏必要的说明, 建议做进一步的补充。

回应: 首先, 对距离因素的相关文献进行了补充(见问题提出第 6 段):

距离是影响信号/目标追踪反应和损害联结学习的重要变量之一。例如, 随着 CS 与食盒之间距离增加, 鸽子 (Silva, Silva & Pear, 1992; Cabrera, Sanabria, Shelley 和 Killeen, 2009)和大鼠(Holland, 1980; Dion, Reichel, & Bevins, 2011) 信号追踪减少。Holland(1980)以大鼠和 Silva 等人(1992)以鸽子为被试研究也发现, 随距离增加动物目标追踪行为显著增加。

其次, 设定三种距离的合理性的说明(见问题提出第 6 段之后):

在信号/目标追踪研究中, CS 和 US 之间的距离也是可调节的重要变量, 但 CS 与提供 US 的食盒间的距离设置很不一致。这除与仪器限制有关外, 还与物种和奖赏性质有关。其中, 以食物为奖赏时, 大鼠产生信号追踪的距离通常设置为 8cm, 最远距离为 30cm(Holland, 1980; Dion et al., 2011), 而鸽子在 CS 与食盒相距 60cm(Silva et al., 1992)和 90cm(Hearst & Jenkins, 1974)时均能产生信号追踪。

成瘾药物具有**动机**放大作用增加个体的奖赏寻求行为，那么距离能否通过损害联结学习而减弱成瘾药物的**动机**放大作用？对此进行探讨有助于加深对条件接近理论模型的理解。

因此，本研究以食物为奖赏、以短暂呈现的局部性 CS 为信号，采用同时测量信号追踪和目标追踪的长箱仪器研究吗啡对 8cm、30cm 和 60cm 距离条件下大鼠接近反应的影响。前两个距离是参考上述以大鼠为研究对象所设置的(Holland, 1980; Dion et al., 2011)；最后一个距离则是参考鸽子能产生信号追踪的 60cm (Silva et al., 1992)，目的在于考察更远的距离条件下大鼠是否还能产生信号/目标追踪以及吗啡处理是否影响该条件下的接近反应。