

稿号：psysci21-526

## 第二次修改说明

首先，十分感谢《心理科学》编辑部给予本篇文章进一步修改的机会，同时，也对审稿人花费宝贵的时间，认真、专业地为我们提供修改意见表示诚挚的谢意。我们认真阅读了审稿人的意见及建议，针对每条意见，我们在文中逐一做出了相应修改，并撰写了稿件修改说明：

### 审稿人(1)

本文围绕了条件性恐惧消退记忆的编码、巩固、提取及干预过程进行了阐述，突出对其神经机制和干预的研究论述并提出了对恐惧记忆消退的未来研究可行方向。经修改后内容较为详实，表述清晰，对消退记忆的后续发展方向上提出了撰稿人的创新点。但存在一点小问题：2.2与2.3文字部分呈现顺序是否考虑修改，先介绍三阶段再提出消退记忆具有不稳定的特性可能使读者阅读更具连贯性。

**修改说明：**非常感谢审稿人意见，我们对此进行思考后认为：在介绍某一概念时，先介绍结构再介绍特点更便于读者理解。因此，我们将2.2与2.3文字部分顺序进行了调整，先介绍消退记忆可以划分为三个阶段，再介绍其特点。修改后文章结构如下。

#### ▶ 1 引言

### 2 理解条件性恐惧消退

- ▶ 2.1 恐惧消退的实质：形成新的安全记忆
- ▶ 2.2 消退记忆的三阶段：编码、巩固与提取
- ▶ 2.3 消退记忆的不稳定性：恐惧自发恢复与续新

### 3 消退记忆的神经机制

- ▶ 3.1 以杏仁核与中脑多巴胺系统为核心的记忆编码神经回路
- ▶ 3.2 以腹内侧前额叶为中心的记忆巩固神经回路
- ▶ 3.3 腹内侧前额叶与海马调控消退记忆提取

### 4 消退记忆的干预

- ▶ 4.1 干预消退记忆编码：增强预期误差与口服认知增强剂-DCS
- ▶ 4.2 干预消退记忆巩固：神经调控与口服左旋多巴胺

### 5 问题与展望

- ▶ 5.1 增强消退记忆的稳定性：加深消退记忆痕迹与促进消退泛化
- ▶ 5.2 扩充消退记忆各阶段的神经机制
- ▶ 5.3 增强恐惧消退的新方向：干预消退记忆提取

#### ▶ 参考文献

## 审稿人 (2)

针对第五个问题：作者对文中重复多次出现的英文术语，首次出现均给出了中文、英文全称和简写。但是，文章中英文术语的缩写比较混乱且个别后续多次出现的缩写大小写不一致，英文术语的缩写建议名词首字母大写的方式达到统一，请作者完善这些小问题。

**修改说明：**非常感谢审稿人意见，我们仔细检查了全文的英文术语缩写，将文中所有英文缩写进行了规范和统一。

**文章长度修改说明：**鉴于文章长度要求，我们对文章进行了缩减。首先，我们删除了一些年份较远的文献，对于引用多篇文献的地方，我们保留了最具代表性的文献。其次，我们对文章的文字进行凝练和缩减，使文章更简洁。最终，文章长度为 9622，含中英文摘要及参考文献。

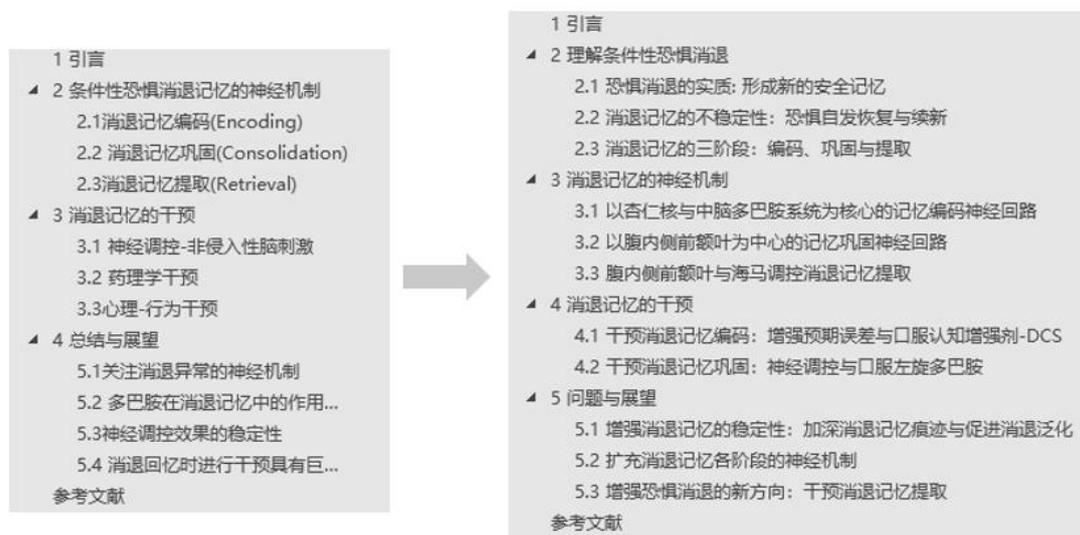
## 第一次修改说明

首先，十分感谢《心理科学》编辑部给予本篇文章进一步修改的机会，同时也对审稿人花费宝贵的时间，认真、专业地为我们提供修改意见表示诚挚的谢意。我们认真阅读了审稿人的意见及建议，认为这些意见对我们文章的进一步完善有着很大的启发和帮助作用。针对每条意见，我们在文中逐一做出了相应修改，并撰写了稿件修改说明：

**文章题目修改说明：**通过对文章的再次整理和思考，为了更好地突出本文的重点内容，我们将原来的题目“条件性恐惧消退的神经机制及其干预”改为“条件性恐惧消退记忆的编码、巩固、提取及其干预”。

**文章结构修改说明：**根据两位审稿人的意见，我们重新思考了文章的内容、逻辑和结构，并对文章的整体结构进行了调整。具体修改如下图：(1)增加了“理解条件性恐惧消退”；(2)对“消退记忆的干预”部分的结构进行了调整，我

们认为按照“消退记忆的阶段”来讨论干预方法与上一部分“消退记忆的神经机制”更为对应，在逻辑上更为合理。



## 审稿人 (1)

本综述首先从条件性恐惧消退记忆的编码、巩固和提取三个阶段为出发点，分别系统回顾了不同阶段相关神经机制，其次通过神经调控、药物干预和心理-行为干预三个方面的研究进展阐明增强条件性恐惧消退记忆干预方式的临床治疗意义，最后进行未来研究展望。总体文章写作语言规范，逻辑清晰，内容较为详实，但本文的明显不足就是缺乏创新之处，主要体现在两个方面，请作者斟酌：1、前人已有关于条件性恐惧消退的脑区激活（杏仁核、海马、前额叶等）、神经递质作用（多巴胺、谷氨酸、去甲肾上腺素等）的综述，建议作者在此部分结合相关前沿的观点与不同的理论假说进行论述，而不只是阐述各种实验研究结果；2、总结与展望部分是一篇综述较为核心的部分，提出对该领域未来研究有推进作用的新颖观点和理论架构。建议作者在这方面增加笔墨，加强讨论深度。期望结合前人研究和作者团队前期研究基础，本综述能在该领域未来研究或临床治疗上具有一定的启发意义。小问题：1、文中第一次简写的单词需给出中文与对应全程，如“CS”、“IL”、“PL”；2、条件性恐惧基于巴甫洛夫条件反射，作为研究恐惧记忆的基础实验范式，在引言中应该先写条件性恐惧习得的原始恐惧记忆，再写消退形成的条件性恐惧消退记忆；3、关于预期错误请增加概念说明。

意见 1：前人已有关于条件性恐惧消退的脑区激活（杏仁核、海马、前额叶等）、神经递质作用（多巴胺、谷氨酸、去甲肾上腺素等）的综述，建议作者在此部分结合相关前沿的观点与不同的理论假说进行论述，而不只是阐述各种实验研究结果；

修改说明：确如审稿人所说，目前已有条件性恐惧消退的脑区激活、神经递质相关综述，因此，有必要在神经机制这一部分结合相关前沿的观点与不同的理论假说进行论述。我们在“3 消退记忆的神经机制”的每个小节里加入修改，具体修改如下，分为三个部分。

### 1 针对“3.1 以杏仁核与中脑多巴胺系统为核心的记忆编码神经回路”的修改说明及具体修改内容

在消退记忆编码阶段，我们讨论了编码的两个关键神经基础：杏仁核与中脑多巴胺系统。总体来讲，消退学习可以分两个阶段来讨论：引起消退学习开始的神经基础（中脑多巴胺系统）与恐惧反应逐渐降低的神经基础（杏仁核消退记忆编码）。

**(1) 恐惧反应逐渐降低的神经基础。**在讨论杏仁核在消退记忆编码中的作用时，我们总结前人研究发现：**基底外侧杏仁核（BLA）是消退记忆形成的关键位点。**随着消退学习的进行，个体恐惧反应会逐渐降低。结合厌恶与食欲系统理论，恐惧降低是由于新形成的消退记忆对先前的恐惧记忆的抑制，这与**抑制性学习模型**的观点一致。

具体修改内容见正文“3.1”第一段蓝色字体：“杏仁核是编码消退记忆的关键脑区，在消退学习期间抑制基底外侧杏仁核(Basolateral amygdala, BLA)中NMDA (N-甲基-D-天冬氨酸)受体或钙蛋白酶活动会损害恐惧消退(Song et al., 2018; Zimmerman & Maren, 2010)；而在成功消退后抑制BLA活动则不影响消退回忆(Laurent & Westbrook, 2008)。最近的研究表明，BLA中存在“消退神经元”，这些“消退神经元”在消退学习时形成，消退回忆时被再次激活，损害这些神经元则导致难以消退(Zhang et al., 2020)。与此同时，杏仁核也是形成恐惧记忆的关键脑区(Ressler & Maren, 2019)，那么恐惧消退是如何产生的呢？厌恶与食欲系统理论 (aversive and appetitive systems) 认为厌恶与食欲两种系统之间存在相互抑制作用，厌恶与恐惧类似，食欲系统也被认为是奖赏系统(Josselyn & Frankland, 2018)。Zhang 等人 (2020) 研究发现，“消退记忆神经元”与“奖赏神经元”高度重叠，

这一类神经元既引起消退也被奖赏激活，这提示恐惧消退可能是一个奖赏学习过程。在恐惧消退时，CS+后不再跟随US被认为是一种奖赏，它引起奖赏系统激活并抑制厌恶系统。”

**(2) 引起消退学习开始的神经基础。**目前，越来越多的研究开始关注多巴胺在恐惧消退中的作用，我们结合相关研究结果，讨论了中脑腹侧被盖区的多巴胺系统对消退记忆编码的关键作用。研究发现：**消退早期的多巴胺活动是引起消退学习的关键因素。**这一多巴胺活动是**预期错误**的神经基础，结合经典的**联结学习理论**，我们可以这样理解消退学习：在消退早期，预期错误最大，会引起中脑腹侧被盖区的多巴胺活动，从而促进消退学习。

具体修改内容正文“3.1”第二段蓝色字体：“*消退记忆编码的另一个关键神经基础是中脑腹侧被盖区（Ventral tegmental area, VTA）中的多巴胺（Dopamine, DA）系统。消退学习早期的US缺失会引起VTA中DA神经元的大量活动，而在消退晚期这种活动消失，抑制这种活动则会阻碍恐惧消退(Salinas-Hernández et al., 2018)。这一神经活动被认为是由预期错误引起的。经典的联结学习理论认为，预期和实际结果之间的差异，即预期错误（Prediction error, PE）是引起学习的关键因素(Schultz, 2016)。对于恐惧消退，当第一次出现CS+而不跟随US时，预期与结果的不一致会引起预期更新，从而形成新的CS+-no US联结。预期错误根据行为结果的效价分为奖赏预期错误和惩罚预期错误，不出现恐怖刺激是积极属性的，因此属于奖赏预期错误(李俊娇等, 2022)。*”

## 2 针对“3.2 以腹内侧前额叶为中心的**记忆巩固神经回路**”的修改说明及具体修改内容

在消退记忆巩固阶段，先前大量研究已表明：**IL**是消退记忆巩固的关键脑区，对其损害或抑制会损害之后的消退回忆。而研究也表明**IL**并不参与消退记忆编码，那么**IL**中的消退记忆痕迹是如何产生的就值得探讨。结合最近的相关研究，我们发现**BLA-IL**的相互作用促进**IL**中的巩固过程，这一过程在消退学习期间就已经开始。抑制两者之间的相互作用，会损害消退回忆。其次，标准的巩固模型认为，新获得的情景记忆最初存储在海马中，然后被转移到皮层长期存储。并且研究发现消退学习后腹侧海马激活也会增强**IL**的活动。

具体修改内容“3.2”第一、二段蓝色字体：“*目前，研究者认为内侧前额叶（medial Prefrontal Cortex, mPFC）的边缘下区（Infralimbic, IL，对应于人类的腹内侧前额叶，ventromedial Prefrontal Cortex, vmPFC）是消退记忆巩固的关键脑区(Lingawi et al.,*

2019; Marek et al., 2019)。在消退学习前损伤小鼠的 IL 能够正常消退，但 24 小时后的消退回忆出现损害(Do-Monte et al., 2015)。在成功消退学习后立即、2 小时或 4 小时后损伤 IL，只有立即损伤组的小鼠损害了消退回忆(Hugues et al., 2004)。消退学习后数小时内 IL 产生自发的活动，且活动的数量能预测 24 小时后的消退回忆情况(Burgos-Robles et al., 2007)。这表明边缘下区在消退记忆初始编码中虽不是关键的，但它的活动关系到之后记忆的巩固和提取。

在消退学习后自发的前额叶活动在巩固消退记忆方面发挥了重要作用，而这一活动依赖于杏仁核与海马的信息输入。BLA 与 IL 的相互投射促进消退记忆的巩固，这一活动在消退学习期间就已经开始(Senn et al., 2014)。在消退期间抑制 IL-BLA 联结不损害当前的消退学习，而损害了消退回忆(Bloodgood et al., 2018)。在消退学习后，IL 输入可直接刺激 BLA 神经元，引起 BLA 可塑性的变化(Cho et al., 2013)。IL 对 BLA 的输入又反过来增强 BLA-IL 投射(McGarry & Carter, 2017)。消退学习后腹侧海马 (Ventral Hippocampal, VH) 将消退记忆的情境信息输入 IL，共同介导消退记忆的情境特异性。标准的巩固模型 (Standard Consolidation Model, SCM) 认为，新获得的情景记忆最初存储在海马 (Hippocampal, HPC) 中，然后被转移到皮层长期存储(Squire,1986)。在消退学习后，VH 内神经可塑性升高会增强 IL 的兴奋性(Kim & Cho, 2017)。条件性恐惧学习会降低 VH-IL 联结，而在条件性恐惧习得情境中的消退比新情境中的消退更有效地逆转了这种减少(Soler-Cedeño et al., 2019)。”

### 3 针对“3.3 腹内侧前额叶与海马调控消退记忆提取”的修改说明及具体修改内容

良好的消退回忆表现为较低的恐惧反应，我们讨论了两种可能的消退记忆提取神经回路模型：抑制性学习模型与提取抑制模型。

**(1) 抑制性学习模型。**抑制性学习模型认为，当单独的 CS+出现时，既可能再次引起恐惧，也可能保持消退。恐惧表达和消退提取分别由两条不同的神经回路调控。目前研究发现，这两条通路中其中一条被激活，另一条就会被抑制。

具体修改内容见“3.3”第一段蓝色字体：“依据抑制性学习模型，良好的消退回忆取决于 CS+ 激活的是恐惧回路还是消退回路。恐惧表达由前额叶的边缘前区 (Prelimbic, PL) 控制，PL 通过对 BLA 输入兴奋性投射引起恐惧表达(Senn et al. 2014)。

IL 通过对杏仁核自上而下的调控来抑制恐惧表达，其中抑制作用主要依赖于杏仁核中间神经元细胞层（Intercalated Cells, ITC）。IL 可直接投射到 ITC 从而抑制中央杏仁核（Central Amygdala, CEA）的恐惧输出(Berretta et al., 2005)。或者 IL 直接投射到 BLA，引起 BLA 向 ITC 发送兴奋性输入，从而抑制 CEA 输出(Strobel et al., 2015)。在消退情境中，VH 通过对 IL 的兴奋性投射来增加对杏仁核的前馈抑制(Marek et al., 2018)。在非消退情境中，VH 激活 PL，并对 IL 提供前馈抑制来减少恐惧抑制(Wang et al., 2016)，且 VH 能直接激活 BA 来表达恐惧(Kim et al., 2017)。综上所述，成功的消退记忆提取一方面需要 IL 中的消退记忆被优先激活，即消退记忆联结更强；另一方面需要 VH 中与消退情境有关的神经活动，即提取情境与消退情境保持一致（如图 2 消退记忆提取与恐惧表达的神经回路）。”

**（2）提取停止模型。**成功的消退回忆还存在另外一种情况：单独呈现 CS+时先引起恐惧记忆但又立即被抑制了，即提取停止模型（retrieval stopping model），表明个体有意识的阻止负性思想入侵。提取停止模型是记忆领域内的研究热点，第一次用提取停止来解释消退提取是由 Anderson 等人在 2022 年提取出的。不可否认，无论在实验还是临床中，当个体意识到恐惧是不必要时，这种抑制作用便会主动发生。提取停止模型与抑制性学习模型并不冲突，前额叶都是提供抑制的中心。但两者在消退记忆提取时的相互影响和协同作用还需进一步探索。

具体修改内容见“3.3”第二段蓝色字体：“此外，成功的消退回忆还存在另外一种情况：单独呈现 CS+时引起恐惧记忆但又立即被抑制了，即提取停止模型（retrieval stopping model），表明个体有意识地阻止负性思想入侵(Anderson & Floresco, 2022)。提取停止模式增加了消退保持的灵活性，无论在实验还是临床中，当个体意识到恐惧是不必要时，这种抑制作用便会主动发生。研究发现提取停止期间会激活背外侧前额叶皮质（dorsolateral Prefrontal Cortex, dlPFC）(Guo et al., 2018)，且发现 dlPFC 对海马、杏仁核的抑制性投射(Apšvalka et al., 2020; Depue et al., 2007)。与消退记忆提取回路一致的是：前额叶是提供抑制的中心。海马中确实存在恐惧神经元(Lacagnina et al., 2019)，表明前额叶可能通过对海马的抑制来降低恐惧反应，但这一调节回路目前并未在消退回忆中发现。提取停止模型为理解消退保持提供了新的视角：消退回忆时，CS+ 首先触发的是恐惧记忆神经元，但由于个体有意识地主动抑制而减少其触发，给消退回路的激活提供了机会。”

参考文献：

Anderson, M. C., & Floresco, S. B. (2022). Prefrontal-hippocampal interactions supporting the extinction of emotional memories: the retrieval stopping model. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 47(1), 180–195.

**意见 2:** 总结与展望部分是一篇综述较为核心的部分，提出对该领域未来研究有推进作用的新颖观点和理论架构。建议作者在这方面增加笔墨，加强讨论深度。

**修改说明:** 审稿人的意见对增强文章的理论和实践意义有重要提示，总结与展望部分应该加强讨论深度。通过厘清该领域的内容，应该能够对未来研究方向提出一些有建设性的意见。我们重新提出了三个未来研究方向：

### (1) 5.1 增强消退记忆的稳定性：加深消退记忆痕迹与促进消退泛化。

具体修改内容见“5.1”：“**消退记忆痕迹不如恐惧记忆痕迹那么深刻，会随着时间的推移而减弱。这提示我们未来要探讨如何加深消退记忆痕迹。**一方面，可以加强第一次消退学习时的印象，比如增加消退次数、增强情绪体验等。另一方面，可以通过重复消退训练来加强记忆痕迹，就如暴露疗法，但合适的重复间隔、次数等显得至关重要。**此外，疗法的最终目标不只在治疗环境中或只对习得恐惧的原始刺激起作用，而是能迁移到其它地方。这就需要关注如何促进消退泛化 (extinction generalization)，即如何将学习到的安全联结转移到相似的刺激或情境上。**对与恐惧相关的多个刺激进行消退，可以减少对新刺激和原始恐惧刺激的恐惧反应(Waters et al., 2018)。为了更有效地促进消退泛化，可以参考基于知觉、分类和概念的恐惧泛化(雷怡等, 2017)。通过分析患者恐惧泛化的规则，找出合适的消退对象。为了能在不同情境中消退提取成功，直接在多种情境中进行消退可以取得良好的效果(Shiban et al., 2015)。目前没有其它方法可以削弱消退记忆的情境特异性，最终的突破点可能还是得聚焦到如何促进刺激间的消退泛化。”

### (2) 5.2 扩充消退记忆各阶段的神经机制。

具体内容见“5.2”：“前人研究关注了消退记忆每个阶段的神经基础由哪些脑区组成，对其神经回路进行了一些初步的探讨，但这远远不能全面、系统地概括其神经机制。未来研究还需要重点关注以下几个方面：**(1) 丰富消退记忆编码的神经机制。**本文提出了初步的神经回路假设，这一假说需得到后续的验证。此外，海马也参与消退记忆编码(Lacagnina et al., 2019)，其作用需详细讨论。**(2) 探讨多巴胺系统对消退记忆的调控机制。**消退记忆编码与巩固都受 DA 活动的调控，但目前 DA 的释放源在哪里、具体的调控机制

等都还未知。(3)关注消退记忆巩固其它时期前额叶的活动变化。巩固是一个长时间过程，很难追踪神经活动的变化。未来除了需要继续探索消退学习后早期巩固时期的前额叶活动，还可以关注睡眠时前额叶的变化及其对记忆巩固的作用。(4)厘清提取停止模型与抑制性学习模型之间的关系。目前对消退学习的理解主要从抑制性学习模型出发，大量对消退提取的神经机制解释都基于此。提取停止模型是从新的角度来理解消退学习，无论在实验还是临床治疗中，这种模式在消退回忆时确实随时可能发生。因此，未来有必要全面了解其神经机制及其与抑制性学习模型机制的相互影响。”

### (3) 5.3 增强恐惧消退的新方法：干预消退记忆提取。

具体内容见“5.3”：“综合前人文献，我们发现几乎没有将消退回忆作为干预靶点的研究，大部分只将消退回忆作为衡量消退记忆保持情况的实验操作。但实际上，消退回忆阶段不仅是消退记忆提取，也是再次消退学习。且许多恐惧相关患者消退记忆提取时脑区激活异常(Suarez-Jimenez et al., 2020)。因此，在这一阶段的干预对患者至少有两层重要意义：促进异常的神经机制回归正常和增强消退记忆巩固。神经调控有望在消退记忆提取期间有效增强 vmPFC 活动，未来需要探索合适的干预时间点（消退回忆前或期间）、干预时长以及具体调控参数。此外，加强记忆巩固的一个重要方法是增强情绪体验。在消退学习前的正性情绪诱导可以减少恐惧复发(Zbozinek et al., 2015)，这提示重复消退回忆时可配合正性的情绪诱导。加强记忆痕迹的方法除了再认还有复述。目前实验室的消退回忆实质上是再认，更好的记忆方法是复述，让被试没有线索地回忆上次学习了什么，这在实验室中如何实现还需要进一步研究。”

意见 3：条件性恐惧基于巴甫洛夫条件反射，作为研究恐惧记忆的基础实验范式，在引言中应该先写条件性恐惧习得的原始恐惧记忆，再写消退形成的条件性恐惧消退记忆；

修改说明：审稿人的意见对增强前言逻辑性有关键提示作用。恐惧消退的对象就是原先形成的恐惧记忆，对其先进行介绍有益于后文引出异常恐惧、恐惧消退的意义，使前言循序渐进。

具体修改内容见“1 引言”部分第一段，如下蓝色字体：“条件性恐惧学习有助于人类在生存中辨别威胁和安全，从而迅速并有效地逃离或避开危险。实验室中，条件性恐惧学习的研究通常基于巴甫洛夫条件反射模型（Pavlovian Conditioning）：中性刺激（conditioned stimulus, CS；如中性面孔）与无条件恐惧刺激（unconditioned stimulus, US；

如电击) 经过多次匹配, 个体则对 CS 产生了条件性恐惧反应 (即 CS+, 习得恐惧的刺激), 获得恐惧记忆 (fear memory)。然而病理性恐惧, 如焦虑症患者对某个特定线索产生过度或持续的恐惧反应, 这严重影响了个体的正常生活。现如今, 基于恐惧消退原理的暴露疗法是临床焦虑症干预的有效手段(McLean et al., 2022), 但仍有部分患者出现恐惧复原的现象(Singewald & Holmes, 2019)。因此, 如何促进和保持恐惧消退记忆是当前恐惧学习研究中的探索前沿与热点问题。”

**意见 4: 关于预期错误请增加概念说明。**

**修改说明:** 感谢审稿人的意见。我们发现: 预期错误的确是引起恐惧消退的一个关键因素。因此, 我们对预期错误的理论、神经基础以及与消退记忆编码的关系进行了论述。

具体修改内容见“3.1”第二段, 如下蓝色字体: “消退记忆编码的另一个关键神经基础是中脑腹侧被盖区 (Ventral tegmental area, VTA) 中的多巴胺 (Dopamine, DA) 系统。消退学习早期的 US 缺失会引起 VTA 中 DA 神经元的大量活动, 而在消退晚期这种活动消失, 抑制这种活动则会阻碍恐惧消退(Salinas-Hernández et al., 2018)。这一神经活动被认为是由预期错误引起的(Schultz, 2016)。经典的联结学习理论认为, 预期和实际结果之间的差异 (即预期错误, Prediction error, PE) 是引起学习的关键因素(Schultz, 2016)。对于恐惧消退, 当第一次出现 CS+ 而不跟随 US 时, 预期与结果的不一致会引起预期更新, 从而形成新的 CS+-no US 联结。”

## 审稿人 (2)

作者从编码/巩固和提取三个阶段, 对条件性恐惧消退记忆的相关神经基础与干预方法进行了综述分析, 研究具有重要的理论与实践意义。但论文尚存在一些问题, 以下建议仅供作者参考:

1. 论文对当前研究进行了梳理和分析, 但是消退记忆神经机制的理论解释是什么, 并未有相关论述和分析。在该领域实证研究分析的基础上, 作者有何新的理论观点或发现, 也未有明确的论证和分析。这直接影响了本文的新意和贡献。
2. 文中对已有研究多进行了描述性的介绍, 但是并未使读者对该领域的研究现状有清晰的认识, 已有研究的范式和方法是否有不同, 哪些理论观点尚存在分

歧等都未有论述。

3. 消退记忆的特点和影响因素是否是该领域的重要问题，比如消退记忆形成后的稳定性如何等。建议作者增加论文的讨论内容。

4. 英文术语应在第一次出现时给出英文全称。建议作者在论述过程中不要使用缩写，增加论文的可读性和流畅性。

**修改说明：**感谢审稿人富有建设性的意见，我们已经结合审稿意见，对文章进行了深入的思考以及进一步的修改。详细修改说明如下：

**意见 1：**论文对当前研究进行了梳理和分析，但是消退记忆神经机制的理论解释是什么，并未有相关论述和分析。哪些理论观点尚存在分歧等都未有论述。

**修改说明：**非常感谢审稿人的意见，我们也认为很有必要加入消退记忆神经机制的理论解释。我们重新思考了神经机制部分，在一些部分加入了相关的理论解释。

### 1 对条件性恐惧消退的理解 “2.1 恐惧消退的实质: 形成新的安全记忆”。

对于消退学习的理论解释，前人已对此进行了一些讨论。比如**情绪处理理论 (Emotional processing theory)**，该理论认为暴露疗法的效果来自于“恐惧结构”的激活和与之不相容的信息的整合，从而产生一种取代或与原始结构竞争的非恐惧结构。在 **Craske (2008)** 等人的综述中，综合讨论发现这一理论没有得到大量研究证实，因此不能很好地解释暴露疗法。目前研究者对恐惧消退比较认同的解释就是**抑制性学习模型** (Craske et al., 2014; Myers & Davis, 2007; Weisman & Rodebaugh, 2018)，这也是本文的一个基础前提。

具体内容见“2.1 恐惧消退的实质: 形成新的安全记忆”，如下：“**抑制性学习模型 (Inhibitory learning model)** 认为恐惧消退并没有消除原来的恐惧记忆，而是形成 **CS+不再预示着恐惧的安全联结 (CS+-no US)**，即消退记忆 (extinction memory) (Bouton, 1993; Bouton & King, 1983)。在恐惧消退后，再次单独出现的 **CS+**代表两种意义：预测着 **US** 的出现(**CS-US 联结**)，或预示着 **US** 的消失 (**CS-no US 联结**)。行为学证据表明，先前的恐惧记忆仍存在，恐惧消退后，经过一段时间或在不同于消退的情境中进行消退回忆，恐惧会出现自发恢复现象；或者暴露于原来的 **US**，恐惧会快速复原(Singewald & Holmes,

2019)。神经生物学研究发现了“消退记忆”神经元(Zhang et al., 2020)，这从另外的角度证实，恐惧消退确实形成了新的消退记忆。”

参考文献：

Craske, M. G., Kircanski, K., Zelikowsky, M., Mystkowski, J., Chowdhury, N., & Baker, A. (2008). Optimizing inhibitory learning during exposure therapy. *Behaviour research and therapy*, 46(1), 5–27.

Craske, M. G., Treanor, M., Conway, C. C., Zbozinek, T., & Vervliet, B. (2014). Maximizing exposure therapy: an inhibitory learning approach. *Behaviour research and therapy*, 58, 10–23.

Myers, K. M., & Davis, M. (2007). Mechanisms of fear extinction. *Molecular psychiatry*, 12(2), 120–150.

Weisman, J. S., & Rodebaugh, T. L. (2018). Exposure therapy augmentation: A review and extension of techniques informed by an inhibitory learning approach. *Clinical psychology review*, 59, 41–51.

2 对“3.1 以杏仁核与中脑多巴胺系统为核心的记忆编码神经回路”的理论解释。

我们讨论了编码的两个关键神经基础：杏仁核与中脑多巴胺系统，我们对这两个神经基础都进行了理论解释，具体修改见（1）和（2）。

（1）杏仁核编码消退记忆的理论解释。在讨论杏仁核在消退记忆编码中的作用时，我们总结前人研究发现：基底外侧杏仁核(BLA)是消退记忆形成的关键位点。随着消退学习的进行，个体恐惧反应会逐渐降低。我们采用厌恶与食欲系统理论对这一现象进行解释，这与抑制性学习模型的观点一致。

具体修改内容见“3.1”第一段，如下蓝色字体：“杏仁核是编码消退记忆的关键脑区，在消退学习期间抑制基底外侧杏仁核(Basolateral amygdala, BLA)中NMDA (N-甲基-D-天冬氨酸)受体或钙蛋白酶活动会损害恐惧消退(Song et al., 2018; Zimmerman & Maren, 2010)；而在成功消退后抑制BLA活动则不影响消退回忆(Laurent & Westbrook, 2008)。最近的研究表明，BLA中存在“消退神经元”，这些“消退神经元”在消退学习时形成，消退回忆时被再次激活，损害这些神经元则导致难以消退(Zhang et al., 2020)。与此同时，杏仁核也是形成恐惧记忆的关键脑区(Ressler & Maren, 2019)，那么恐惧消退是如何产生的

呢？厌恶与食欲系统理论 (*aversive and appetitive systems*) 认为厌恶与食欲两种系统之间存在相互抑制作用，厌恶与恐惧类似，食欲系统也被认为是奖赏系统(Josselyn & Frankland, 2018)。Zhang 等人 (2020) 研究发现，“消退记忆神经元”与“奖赏神经元”高度重叠，这一类神经元既引起消退也被奖赏激活，这提示恐惧消退可能是一个奖赏学习过程。在恐惧消退时，CS+后不再跟随US被认为是一种奖赏，它引起奖赏系统激活并抑制厌恶系统。”

**(2) 中脑多巴胺系统在消退学习中作用的理论解释。**目前，越来越多的研究开始关注多巴胺在恐惧消退中的作用，我们结合相关研究结果，讨论了中脑腹侧被盖区的多巴胺系统对消退记忆编码的关键作用。研究发现：消退早期的多巴胺活动是引起消退学习的关键因素。这一多巴胺活动是预期错误的神经基础，结合经典的联结学习理论，我们可以这样理解多巴胺在消退学习中的作用：在消退早期，预期错误最大，会引起中脑腹侧被盖区的多巴胺活动，从而引起消退学习。

具体修改内容见“3.1”第二段，如下蓝色字体：“消退记忆编码的另一个关键神经基础是中脑腹侧被盖区 (*Ventral tegmental area, VTA*) 中的多巴胺 (*Dopamine, DA*) 系统。消退学习早期的US缺失会引起VTA中DA神经元的大量活动，而在消退晚期这种活动消失，抑制这种活动则会阻碍恐惧消退(Salinas-Hernández et al., 2018)。这一神经活动被认为是由预期错误引起的。经典的联结学习理论认为，预期和实际结果之间的差异，即预期错误 (*Prediction error, PE*) 是引起学习的关键因素(Schultz, 2016)。对于恐惧消退，当第一次出现CS+而不跟随US时，预期与结果的不一致会引起预期更新，从而形成新的CS+-no US联结。且不出现恐怖刺激是积极属性的，因此属于奖赏预期错误(李俊娇等, 2022)。”

### 3 对“3.2 以腹内侧前额叶为中心的 memory consolidation neural circuit”的理论解释。

在消退记忆巩固阶段，先前大量研究表明内侧前额叶的边缘下区 (IL) 是巩固的关键脑区，对其的损害或抑制都会导致消退回忆不成功，但很少有研究对巩固过程的神经回路进行探讨。在“3.2 以腹内侧前额叶为中心的 memory consolidation neural circuit”，我们提出了消退记忆巩固的神经回路：消退学习后，杏仁核与海马对前额叶的投射促进消退记忆痕迹的巩固与存储，前额叶中多巴胺的活动是其

自发活动的关键调节因素。

**(1) 杏仁核投射促进 IL 记忆巩固。**最近的研究表明，BLA-IL 的相互作用促进 IL 中的巩固过程，这一过程在消退学习期间就已经开始。抑制两者之间的相互作用，会损害消退回忆。这些研究表明消退学习后 BLA 对 IL 的输入对 IL 中消退记忆巩固是至关重要，但目前没有对这一联结的合理解释，这也是未来需要探讨的内容。我们可以这样理解这一联结：消退记忆痕迹首先在 BLA 中形成，随着时间的推移，消退痕迹会转移到 IL 中长期存储。

具体修改内容见“3.2”第二段，如下蓝色字体：“在消退学习后自发的前额叶活动在巩固消退记忆方面发挥了重要作用，而这一活动依赖于杏仁核与海马的信息输入。**BLA 与 IL 的相互投射促进消退记忆的巩固**，这一活动在消退学习期间就已经开始(Senn et al., 2014)。在消退期间抑制 IL-BLA 联结不损害当前的消退学习，而损害了消退回忆(Bloodgood et al., 2018)。在消退学习后，IL 输入可直接刺激 BLA 神经元，引起 BLA 可塑性的变化(Cho et al., 2013)。IL 对 BLA 的输入又反过来增强 BLA-IL 投射(McGarry & Carter, 2017)。

综上所述，消退记忆巩固主要发生在 IL 中，我们认为，IL 神经可塑性的变化有三方面来源：**杏仁核主要传递 CS+-no US 的条件性联结**，海马输入消退记忆情境信息，而 DA 是 IL 自发活动的关键调节因素（如图1 消退记忆巩固神经回路）。”

**(2) 腹侧海马投射促进 IL 记忆巩固。**研究发现消退学习后激活腹侧海马（VH）也会增强 IL 的活动，且抑制这一联结会损害消退记忆的情境特异性。结合标准的巩固模型，该模型认为新获得的情景记忆最初存储在海马中，然后被转移到皮层长期存储。这有助于我们理解消退学习后 VH-IL 的相互联结。

具体修改内容见“3.2”第二段，如下蓝色字体：“**消退学习后腹侧海马 (Ventral Hippocampal, VH) 将消退记忆的情境信息输入 IL，共同介导消退记忆的情境特异性。标准的巩固模型 (Standard Consolidation Model, SCM) 认为，新获得的情景记忆最初存储在海马 (Hippocampal, HPC) 中，然后被转移到皮层长期存储(Squire,1986)。**在消退学习后，VH 内神经可塑性升高会增强 IL 的兴奋性(Kim & Cho, 2017)。条件性恐惧学习会降低 VH-IL 联结，而在条件性恐惧习得情境中的消退比新情境中的消退更有效地逆转了这种减少(Soler-Cedeño et al., 2019)。”

**(3) 多巴胺活动促进 IL 记忆巩固。**消退学习后 IL 中的自发活动是多巴胺

依赖性的。抑制 IL 中的 DA 活动会损害消退回忆，增强消退学习后 IL 中的 DA 活动则会增强消退回忆。研究发现，无论是奖赏还是惩罚都会引起多巴胺活动，从而增强情绪性记忆强度。在整个消退学习期间，没有出现厌恶刺激是一种奖赏，让个体感到放松甚至愉悦，在消退学习后，持续的多巴胺活动会增强记忆巩固。

具体修改内容见“3.2”第三段，如下蓝色字体：“**消退学习后 IL 中 DA 活动对消退记忆的巩固尤为重要。**在消退后立即地抑制 IL 中的 D1 或 D2 受体的活动会损害消退回忆(Hikind & Maroun, 2008)。而药物增强 DA 神经元活性会增强自发的 vmPFC 活动，并相应地增强消退回忆(Gerlicher et al., 2018)。这些研究表明，消退学习后 IL 中的自发活动是多巴胺依赖性的。Luo 等人(2018)在消退学习期间抑制 VTA 对 vmPFC 的 DA 投射反而增强了消退回忆，这可能是 VTA-mPFC 的 DA 投射是趋近厌恶表达的(Weele et al., 2018)。参与消退记忆巩固的 DA 信号可能来源于 NAcc。研究发现，激活 PFC - NAcc 之间的 DA 活动是表达条件性奖赏行为的基础(Otis et al., 2017)，且 VTA-NAcc 被认为是寻求奖赏行为的基础。”

#### 4 对“3.3 腹内侧前额叶与海马调控消退记忆提取”的理论解释。

良好的消退回忆表现为较低的恐惧反应，在“3.3 腹内侧前额叶与海马调控消退记忆提取”中，我们讨论了两种可能的消退记忆提取神经回路。

**(1) 抑制性学习模型。**恐惧表达和消退提取分别由两条不同的神经回路调控。抑制性学习模型认为，当单独的 CS+出现时，既可能再次引起恐惧，也可能保持消退。目前研究发现，这两条通路中其中一条被激活，另一条就会被抑制。

具体修改内容见“3.3”第一段，如下蓝色字体：“**依据抑制性学习模型，良好的消退回忆取决于 CS+ 激活的是恐惧回路还是消退回路。**恐惧表达由前额叶的边缘前区(Prelimbic, PL)控制，PL 通过对 BLA 输入兴奋性投射引起恐惧表达(Senn et al. 2014)。IL 通过对杏仁核自上而下的调控来抑制恐惧表达，其中抑制作用主要依赖于杏仁核中间神经元细胞层(Intercalated Cells, ITC)。IL 可直接投射到 ITC 从而抑制中央杏仁核(Central Amygdala, CEA)的恐惧输出(Berretta et al., 2005)。或者 IL 直接投射到 BLA，引起 BLA 向 ITC 发送兴奋性输入，从而抑制 CEA 输出(Strobel et al., 2015)。在消退情境中，VH 通过对 IL 的兴奋性投射来增加对杏仁核的前馈抑制(Marek et al., 2018)。在非消退情境中，VH 激

活 PL，并对 IL 提供前馈抑制来减少恐惧抑制(Wang et al., 2016)，且 VH 能直接激活 BA 来表达恐惧(Kim et al., 2017)。综上所述，成功的消退记忆提取一方面需要 IL 中的消退记忆被优先激活，即消退记忆联结更强；另一方面需要 VH 中与消退情境有关的神经活动，即提取情境与消退情境保持一致（如图 2 消退记忆提取与恐惧表达的神经回路）。”

**（2）提取停止模型。**成功的消退回忆还存在另外一种情况：单独呈现 CS+时先引起恐惧记忆但又立即被抑制了，即提取停止模型（retrieval stopping model），表明个体有意识的阻止负性思想入侵。不可否认，无论在实验还是临床中，当个体意识到恐惧是不必要时，这种抑制作用便会主动发生。提取停止模型与抑制性学习模型并不冲突，前额叶都是提供抑制的中心。但两者在消退记忆提取时的相互影响和协同作用还需进一步探索。

具体修改内容见“3.3”第二段，如下蓝色字体：“此外，成功的消退回忆还存在另外一种情况：单独呈现 CS+时引起恐惧记忆但又立即被抑制了，即提取停止模型（retrieval stopping model），表明个体有意识地阻止负性思想入侵(Anderson & Floresco, 2022)。提取停止模式增加了消退保持的灵活性，无论在实验还是临床中，当个体意识到恐惧是不必要时，这种抑制作用便会主动发生。研究发现提取停止期间会激活背外侧前额叶皮质（dorsolateral Prefrontal Cortex, dlPFC）(Guo et al., 2018)，且发现 dlPFC 对海马、杏仁核的抑制性投射(Apšvalka et al., 2020; Depue et al., 2007)。与消退记忆提取回路一致的是：前额叶是提供抑制的中心。海马中确实存在恐惧神经元(Lacagnina et al., 2019)，表明前额叶可能通过对海马的抑制来降低恐惧反应，但这一调节回路目前并未在消退回忆中发现。提取停止模型为理解消退保持提供了新的视角：消退回忆时，CS+ 首先触发的是恐惧记忆神经元，但由于个体有意识地主动抑制而减少其触发，给消退回路的激活提供了机会。”

**意见 2：**在该领域实证研究分析的基础上，作者有何新的理论观点或发现，也未有明确的论证和分析。

**修改说明：**文献综述需要作者通过阅读、分析、归纳、整理当前课题、问题或研究专题来对当前领域的研究内容和结果进行阐述，重要的是存在自己的论述和见解，提出自己新的观点或发现。因此，非常感谢审稿人的意见。我们重新对文章内容进行了梳理和思考，尝试提出了一些新的见解。详细内容和分析如下：

(1) **2.3 消退记忆的三阶段：编码、巩固和提取。** 本篇文章将消退记忆分成编码、巩固和提取三个阶段来进行讨论，我们认为这给未来研究提供了一个很好的研究结构。一方面，给干预提供了具体的靶点。另一方面，为探索病因提供参考。我们依据实验室中条件性恐惧消退与回忆范式，将消退记忆分为编码(消退学习阶段)、巩固(消退学习后数小时)和提取(消退回忆阶段)。

具体内容见“2.3”，如下蓝色字体：“**依据经典条件性恐惧消退和回忆范式将消退记忆划分为编码、巩固和提取这三个阶段：**在被试形成对CS+的恐惧记忆后，进行消退学习 (*extinction learning*)，反复单独的呈现CS+而不跟随US，为编码阶段 (*Encoding*)。在消退学习后记忆痕迹将由短时不稳定状态转化为长时间牢固状态，为记忆巩固 (*Consolidation*) 阶段。记忆形成的两阶段理论认为：记忆会在觉醒和睡眠时都进行巩固 (*Born & Wilhelm, 2012*)。因此，巩固大约持续24小时，但具体时间仍不清楚。恐惧消退24小时或更长时间后进行消退回忆 (*extinction recall*)，多次单独呈现CS+而不跟随US，以考察消退记忆保持情况，为提取阶段 (*Retrieval*)。**良好的消退记忆需要成功的编码、巩固和提取，**明晰记忆不同阶段的关键神经机制对促进和保持恐惧消退有重要意义。”

(2) **3.1 以杏仁核与中脑多巴胺系统为核心的记忆编码神经回路。**通过文献分析，我们提出了消退记忆编码的关键神经回路。

具体内容见“3.1”，如下蓝色字体：“杏仁核中的“消退记忆神经元”与中脑多巴胺系统都是消退记忆编码的关键，那么两者的关系如何？阻断BLA中的多巴胺活动会损害恐惧消退(*Lee et al., 2017*)，且奖赏学习会引起VTA中DA向BA (*Basal amygdala*, 基底杏仁核) 投射(*Lutas et al., 2019*)。然而阻断VTA对BLA的DA投射不影响消退学习，光遗传学激活VTA中的DA神经元提高了BLA中与消退学习相关神经活动，反之，则产生抑制作用(*Luo et al., 2018*)。这项结果有两方面提示：VTA中的DA活动确实会调节BLA中消退记忆编码；BLA中的DA信号可能来自于其它区域。因此，VTA中的DA如何控制“消退神经元”对CS的响应，这是未来研究的关键问题。一方面，需要探索DA的释放源。伏隔核 (*Nucleus Accumbens, Nacc*) 或许是DA输出的候选区域，奖赏学习会引起NAcc兴奋(*De Jong et al., 2019*)，并且预期错误的神经活动部分由VTA-NAcc之间的DA活动介导(*Luo et al., 2018*)。另一方面，BLA中接收消退学习相关DA信号的终端有哪些，比如BLA中的中间神经元细胞层也接收来自VTA的DA投射 (*Aksoy-Aksel et al., 2021*)。

综上所述，预期错误引起的DA活与BLA中的形成的“消退记忆神经元”对成功的消

退编码都是必不可少的。此外，我们认为这两者构成了消退记忆编码回路：首先，预期错误会引起 VTA 等脑区的 DA 释放。释放的 DA 投射到 BLA 从而引起“消退记忆神经元”的形成，但这个具体的调节过程需继续探索(如图 1 消退记忆编码神经回路)。”

(3) **3.2 以腹内侧前额叶为中心的记忆巩固神经回路。**在这里，正如前人研究所述：前额叶是消退记忆巩固的关键脑区，但很少研究探讨这一时期的神经回路，根据文献分析，我们提出了以 IL 为中心的消退记忆巩固的神经回路。

具体内容见“3.1”，如下蓝色字体：“综上所述，消退记忆巩固主要发生在 IL 中，经过巩固后会长期存储下来。我们认为，IL 神经可塑性的变化有三方面来源：杏仁核、海马以及多巴胺活动。杏仁核主要传递 CS+-no US 的条件性联结，海马输入消退记忆情境信息，而 DA 是 IL 自发活动的关键调节因素，但这个调节过程还不清楚。”

(4) **4.1 干预消退记忆编码：增强预期误差与口服认知增强剂-DCS。**根据消退记忆编码阶段的神经机制，在这一部分，我们讨论了两种能有效增强恐惧消退的方法，并且认为使用这两种方法需要考虑干预对象具体情况。一、增强预期错误。常用的方法是改变获得的结果，比如加入新颖刺激或奖赏。综合这些研究，我们发现，对于自身奖赏系统有问题的患者，这样的方法很难取得成效。二、认知增强剂 DCS。结合目前使用该方法的实证研究，我们发现：该方法对消退学习期间存在异常的患者具有显著疗效，而对于消退学习成功而消退回忆异常的患者没有效果。这提示使用 DCS 需要考虑患者消退异常的情况。

具体内容见“4.1”，如下蓝色字体：“在上文中提到，预期错误引起的 DA 活动是引起消退记忆编码的关键调节因素，因此，增大预期误差 (Expectancy violation) 可以有效干预恐惧消退。在实验室中的一种操作是建立 100% 的 CS+-US 匹配率，那么在消退时单独的 CS+ 就能引起最大的预期错误，导致消退最快(Grady et al., 2016)。但实际上，实验室中通常不采取 100% 的强化率，而这与实际情况不一致，恐惧往往是一次性习得的，相当于 100% 的强化率。这提示实验室研究操作仍需努力向临床情况靠拢。另外一种操作是改变实际获得的结果，如在消退阶段使 CS+ 后跟随一个中性的、非厌恶的新颖刺激(Lucas et al., 2018; Dunsmoor et al., 2015)或者正性的奖赏(Keller et al., 2020; Reynolds et al., 2018)，这两种方法都能增强消退效果及其保持。情绪性事件能够增强记忆保持已经被多方面证实(Kensinger & Ford, 2020)，这提示使用正性记忆干扰负性记忆可能效果更优。该方法的局限

是其产生效果的神经机制未得到明确，且未在临床病人上进行验证。一些奖赏系统有问题的患者可能难以从中获利，比如抑郁症(Rainer et al., 2020)。如果是 DA 系统本身损伤的患者，可以考虑在恐惧消退时直接增加 DA 水平，这很少有研究涉及（如图 3 干预消退记忆编码）。

……与暴露疗法相结合，在每个暴露疗法阶段前口服 DCS 能够改善恐高症患者的恐高情况(Ressler et al., 2004)以及焦虑症患者的焦虑症状(Rodrigues et al., 2014)，然而在 PTSD 患者中没有取得稳定的有益效果(De Kleine et al., 2015; Scheeringa & Weems, 2014)。事实上，焦虑症与 PTSD 两种患者本身的恐惧消退异常是不同的，焦虑症患者难以成功消退，而 PTSD 患者能成功消退，但是存在消退回忆受损(Milad et al., 2008; Suarez-Jimenez et al., 2020)。即焦虑症患者编码期间脑区活动异常，而 PTSD 患者的脑区异常可能在巩固或提取阶段。这也是为什么消退前使用 DCS 很难在 PTSD 患者上取得成功。这提示在选择 DCS 作为干预药物时需要考虑患者的焦虑类型。”

(5) 4.2 干预消退记忆巩固：神经调控与口服左旋多巴胺。根据巩固阶段的神经机制，我们讨论了神经调控、多巴胺受体激动剂-左旋多巴胺、运动和睡眠对消退记忆的增强效果。首先，消退记忆巩固期间的神经调控被认为非常有潜力，但实证研究结果却没有得到预期结果。我们对这样的结果进行了解释和讨论，未来研究需要验证这两种对立的猜测：这种干预效果确实存在或这种干预确实损害消退记忆巩固。其次，消退学习后立即口服 L-DOPA 能增强消退回忆，我们认为该药物在性别上的差异需慎重看待。

具体内容见“4.2”，如下蓝色字体：“……对于目前的结果有两种猜测，一是这种干预的效果是存在的。我们不可否认消退记忆巩固需要 vmPFC 的大量神经活动，只是这个过程可能不只是在消退后立即发生的，尤其可能在睡眠发生，并且这一过程会持续一段时间。二是消退后立即的 vmPFC 刺激确实会损害记忆巩固过程。一项研究发现，在记忆重新激活后对背侧前额叶的 tDCS 刺激不利于长期记忆的保持，前额叶活动的增加导致了对海马体的冗余输入，从而干扰了正在进行的再巩固过程(Marián et al., 2018)。据此，我们推测：消退后立即的 vmPFC 过度激活（高于正常的激活水平）可能反而干扰了正在进行的巩固过程。或许可以尝试在巩固期间采取有间隔的重复干预，或者在睡眠中选择合适的干预时间。

……这提示 L-DOPA 是一种很有前途的候选药物，但要在确保主观恐惧降低的暴露疗

法之后用药才有效。另外，目前实验研究中选取的被试都为成年男性，一项研究消退后 L-DOPA 在女性 PTSD 患者中的作用，发现 L-DOPA 没有增强消退回忆(Cisler et al., 2020)，这提示该药物在性别上的差异需慎重看待。”

### (6) 5.3 增强恐惧消退的新方向：干预消退记忆提取。

具体内容见“5.3”，如下蓝色字体：“综合前人文献，我们发现几乎没有将消退回忆作为干预靶点的研究，大部分只将消退回忆作为衡量消退记忆保持情况的实验操作。但实际上，消退回忆阶段不仅是消退记忆提取，也是再次消退学习。且许多恐惧相关患者消退记忆提取时脑区激活异常(Suarez-Jimenez et al., 2020)。这些都提示消退记忆提取期间也是干预的关键时间点，在这一阶段的干预对患者至少有两层重要意义：促进异常的神经机制回归正常和增强消退记忆巩固。神经调控有望在消退记忆提取期间有效增强 vmPFC 活动，未来需要探索合适的干预时间点(消退回忆前或期间)、干预时长以及具体调控参数。从另外一方面来看，加强记忆巩固的一个重要方法是增强情绪体验。在消退学习前的正性情绪诱导可以减少恐惧复发(Zbozinek et al., 2015)，这提示重复消退回忆时可配合正性的情绪诱导。加强记忆痕迹的方法除了再认还有复述。目前实验室的消退回忆实质上是再认，更好的记忆方法是复述，让被试没有线索地回忆上次学习了什么，这在实验室中如何实现还需要进一步研究。”

意见 3：文中对已有研究多进行了描述性的介绍，但是并未使读者对该领域的研究现状有清晰的认识，已有研究的范式和方法是否有不同。

修改说明：

不同的研究范式和方法会体现不同的实验目的，恐惧消退领域研究主要关注两个部分：消退学习和消退回忆情况。因此，该领域里有两个基础实验范式（如表 1 消退与回忆范式）。在各类研究中，除了 CS 呈现时间、次数、类型存在不同外（单指消退学习和消退回忆期间），其余实验操作基本一致。如果需要探讨消退记忆的情境特异性，只需要给每个阶段加入情境信息（如表 1 情境消退范式）。总之，关于恐惧消退的研究范式主要为这三种，其余操作都在这个主流的基础上进行修改。

表 1 恐惧消退范式

	实验目的	实验范式操作流程
消退与回忆范式	考察消退学习情况	条件性恐惧习得(立即或 24 小时后)+消退学习
	考察消退回忆情况	条件性恐惧习得(立即或 24 小时后)+消退学习 (24 小时或更长时间以后)+消退回忆
情境消退范式	考察消退记忆的情境特异性	情境 A 恐惧习得+情境 A(B)消退学习+情境 A\B\C 消退回忆

在文章中“**2.3 消退记忆的三阶段：编码、巩固与提取**”中介绍了消退学习和消退回忆的范式，在“**2.2 消退记忆的不稳定性：恐惧自发恢复与续新**”中介绍了情境消退范式。具体内容见“2.2”、“2.3”如下蓝色字体：

“2.2 消退记忆的不稳定性：恐惧自发恢复与续新。此外，消退记忆只有在消退发生的情境下才能成功提取。在情境 A 中恐惧习得，情境 B 中消退学习，消退回忆测试在情境 A 或 C 中则出现恐惧恢复，而在情境 B 中消退却仍然保持(Chen et al., 2017)。这一现象表明消退记忆是情境依赖性的，只要将 CS+ 移出消退情境就会损害消退记忆。”

“2.3 消退记忆的三阶段：编码、巩固和提取。……在被试形成对 CS+ 的恐惧记忆后，进行消退学习(extinction learning)，反复单独的呈现 CS+ 而不跟随 US，这就是编码阶段。恐惧消退 24 小时或更长时间后进行消退回忆(extinction recall)，多次单独呈现 CS+ 而不跟随 US，以考察消退记忆保持情况，这就是提取阶段。……”

**意见 4：消退记忆的特点和影响因素是否是该领域的重要问题，比如消退记忆形成后的稳定性如何等。**

修改说明：

**(1) 消退记忆的特点。**消退记忆的特点一直是研究者关注的重点，本文的最终目的是探讨如何增强消退记忆。因此，有必要在文中论述消退记忆的特点，这也是为何要增强消退记忆的原因之一。非常感谢审稿人的意见。我们通过重新整理文献，在文章中加入了“2.2 消退记忆的不稳定性：恐惧自发恢复与续新”，在这一部分介绍了消退记忆主要的两个特点：**消退记忆如果不经历重复训练会随着时间的推移而变弱；只要在消退情境以外，消退记忆就难以提取。**

具体内容见“2.2”，如下蓝色字体：“**恐惧消退并不等同于遗忘：在恐惧消退后，**

恐惧减少会保持一段时间，但随着时间的推移，恐惧会自发恢复。Quirk (2002) 在恐惧消退后 0、1、2、4、6、10 和 14 天，分别考察了老鼠的消退回忆效果，结果发现在第 6 天消退记忆仍然保持，但在第 10 和 14 天恐惧完全恢复。焦虑症患者在消退后 12 天(Craske et al., 2008)、3 周(Gold et al., 2020)的消退回忆不如健康被试保持得好。这些研究提示，恐惧消退后形成的消退记忆保持时间有限，就如背诵诗词一样，如果不重复背诵很快就会遗忘。”

“此外，消退记忆只有在消退发生的情境下才能成功提取。在情境 A 中恐惧习得，情境 B 中消退学习，消退回忆测试在情境 A 或 C 中则出现恐惧恢复，而在情境 B 中消退却仍然保持(Chen et al., 2017)。这一现象表明消退记忆是具有情境依赖性的，只要将 CS+ 移出消退情境就会损害消退记忆。综上所述，新形成的消退记忆是不稳定的，成功的消退学习并不能预测长期的消退效果。”

**(2) 消退记忆的影响因素。**消退记忆的影响因素也是该领域一个非常重要的话题。一方面，从个体本身的消退学习的能力来看，个体的一些自身特征会影响消退记忆的形成和保持，比如性别、焦虑抑郁水平、不确定性、工作记忆水平等。本篇文章主要围绕整体的消退学习和回忆情况，并没有探讨个体差异的影响，因此这一部分在本文中并没有进行详细和深入的探讨。另一方面，一些外在干预手段会影响消退记忆，比如药物、神经调控、运动等，这些外在的干预手段在本文第四部分进行了较为详细的讨论，这是促进和保持恐惧消退的重要方法。具体内容见“4 消退记忆的干预”。

**意见 5:** 英文术语应在第一次出现时给出英文全称。建议作者在论述过程中不要使用缩写，增加论文的可读性和流畅性。

**修改说明:**

(1) 审稿人的意见对增强本文的可读性和流畅性具有重要意义。我们仔细检查了全文，已对第一次出现的英文术语标注英文全称，并给出缩写。

具体修改例如：“实验室中，条件性恐惧学习的研究通常基于巴普洛夫条件反射模型 (Pavlovian Conditioning): 中性刺激 (conditioned stimulus, CS; 如中性面孔) 与无条件恐惧刺激 (unconditioned stimulus, US; 如电击) 经过多次匹配，个体则对 CS 产生了条件性恐惧反应 (即 CS+, 习得恐惧的刺激)，获得恐惧记忆 (fear memory)。”

“基底外侧杏仁核 (Basolateral amygdala, BLA); 多巴胺 (Dopamine, DA); 内侧前额

叶 (*medial Prefrontal Cortex, mPFC*); 边缘下区 (*Infralimbic, IL*); 边缘前区 (*Prelimbic, PL*); 杏仁核中间神经元细胞层 (*Intercalated Cells, ITC*) ……”

(2) 在文章中, 一些脑区和专业术语会重复出现。鉴于脑区的缩写让人更容易阅读和理解, 一些专业术语的缩写可以使文章简洁, 语句通顺易懂, 因此文中一些地方采用了缩写。对于一些只出现一次、并且影响文章理解的内容没有采用缩写。