

恐惧联结的习得及其脑机制研究

刘宏艳¹, 王倩², 胡治国³

(1. 浙江理工大学心理学系, 浙江 杭州 310018; 2. 哈尔滨工业大学人文与社会科学学院
心理系, 黑龙江 哈尔滨 150001; 3. 杭州师范大学认知与脑疾病研究中心, 浙江 杭州 310015)

【摘要】 恐惧联结学习是保证有机体生存和适应的重要手段, 主要表现为以下三种方式: 亲身体验、社会观察和言语指导, 习得之后会对认知和社会功能产生重要影响。脑损伤、脑功能成像及神经核团水平的研究均表明, 恐惧联结的习得主要与杏仁核和海马等脑区有关。

【关键词】 恐惧; 联结学习; 条件反射; 脑机制

中图分类号: R395.1 文献标识码: A 文章编号: 1005-3611(2011)06-0766-03

Formation of Associative Learning of Fear and Its Neural Mechanisms

LIU Hong-yan, WANG Qian, HU Zhi-guo

Psychology Department, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China

【Abstract】 Associative learning of fear is crucial for human survival and adaptation. In this review, we first introduced the three ways that leads to the development of associative learning of fear, including self-experiencing, social observation and verbal instruction. Secondly, we showed that the acquisition of associative learning of fear had important influence on the cognitive and social behaviors. The extant studies on the neural basis of associative learning of fear, including lesion studies, neuroimaging studies and studies on nucleus neurons in certain areas, demonstrated the crucial role of the amygdala and hippocampus in the associative learning of fear.

【Key words】 Fear; Associative learning; Conditioning; Neural mechanism

恐惧联结学习是评价性联结学习的重要组成部分。恐惧作为一种消极情绪, 通常由外部的危险线索诱发, 它通过传递“可能有或已经有”危险的信息, 来有效提高机体的警惕性并激活相应的防御系统和回避本能^[1,2], 保证个体避免和远离有伤害性的事物或活动。因此, 恐惧联结学习对有机体的生存和适应具有重要的意义。本文将对恐惧联结学习的行为学及脑功能成像方面的研究进行介绍。

1 恐惧联结的习得及影响

1.1 恐惧联结习得的主要途径

恐惧联结学习主要借助于恐惧条件反射来考察, 通常包括条件刺激 (conditioned stimulus, CS) 和恐惧性无条件刺激 (unconditioned stimulus, US), 其中 US 往往是令人感到难受、嫌恶、害怕或充满威胁的有害刺激, 如恐惧面孔、电击和白噪音等。当 CS 与这些有害的 US 配对呈现后, CS 会诱发与 US 类似的条件性恐惧反应^[3]。恐惧性条件反应可通过言语评定 (如喜好度评定)、生理反应 (如皮肤电、心率)、动作反应 (如躯体颤抖、惊吓反射) 或某些内隐任务的成绩 (如情绪启动效应、再认率) 等指标来测量。

经典的恐惧联结学习是建立在个体亲身经历基础上的。在 Hermans 等^[4]的研究中, 将人脸面孔随机分为两组, 分别与略带痛苦但无伤害的电击配对 (CS+) 或不配对 (CS-)。结果

表明, 学习结束后, 被试对 CS+ 面孔的喜好度降低; 且在随后的启动测验中, 当目标刺激为消极时, CS+ 面孔的启动效应更显著, 而当目标刺激为积极时, CS- 面孔的启动效应更显著, 出现了显著的情绪一致性效应, 表明 CS+ 和 CS- 面孔分别被赋予了消极和积极的情绪色彩。Petrovic 等^[5]的研究也得到了类似的结果, 在他们的实验中, 两张面孔 (一张为眼睛直视、另一张为斜视), 以 50% 的几率伴随电击 (CS+); 另外两张匹配的面孔不伴随电击 (CS-)。实验前后, 要求被试评定对面孔的“好感度” (sympathy rating), 并记录被试的皮肤电反应 (SCR)。结果表明, 配对学习后被试对 CS+ 面孔的好感度下降, 而对 CS- 面孔的好感度上升, 且 SCR 信号的变化与评定分数的模式一致。

研究者发现, CS 与有害的 US 之间的联结还可通过“社会观察”形成^[3]。如在 Baeyens 等^[6]的研究中, 给儿童品尝中性味道的饮料, 同时让儿童观看录像, 录像中的演员和儿童手中拿着相同的饮料, 其中一组儿童看到演员在品尝饮料后流露出一不舒服的表情 (CS+), 而另一组儿童没有看到演员流露出一特别的表情 (CS-)。观看录像后的调查显示, CS+ 组儿童认为自己拿到的饮料很难喝。Olsson 等^[7]也对此进行了考察。他们首先让被试观看录像, 录像中, 屏幕上会呈现不同颜色的方块, 且某种方块会伴随电击。随后告知被试要参加与录像中相同的实验。尽管实际实验中任何方块都不会伴随电击, 但结果表明, 录像中与电击配对的颜色方块, 诱发了被试更强烈的皮肤电反应, 表明被试已经通过观察习得了颜色方块与电击间的偶联关系。Olsson 和 Phelps^[8]的研究还表明, 在阈下条件下, 个体也能通过无意识“观察”的方式建立恐惧联结

【基金项目】 国家自然科学基金 (30700234); 中国博士后科学基金 (20090460557)

通讯作者: 胡治国

学习。

此外,“言语指导”也是一种有效的恐惧联结学习方式。例如,你知道“这种植物是有毒的,要躲着它”,可能不是因为你曾经碰触过这种有害的植物,而是因为你知别人曾经因为它而中过毒。Olsson和Phelps^[8]的实验表明,在CS(生气面孔)阈上呈现的情况下,“告知”被试CS将导致电击,随后的测试中CS也会诱发增强的SCR信号。这表明,被试通过主试的“言语警告”,已经对刺激进行了情绪的归类和连接,从而对后续的情绪反应产生了影响^[9]。

1.2 恐惧联结习得后的影响

当恐惧联结习得后,个体对CS刺激的认知就会发生改变。这种改变的原因在于,CS的出现让被试预期有害的结果“马上会或可能会”出现^[4]。例如,实验室环境下,某种颜色的方块预示着电击的出现;实际生活中,事故多发警示牌预示要小心驾驶否则可能会发生车祸。恐惧联结习得后带来的最直接改变,就是个体对CS的“倾向性”评估发生了变化^[9],认为CS是有危险的或预示着威胁性。

这种倾向性的变化,促使个体在加工恐惧性条件刺激时,会表现出回避性的行为或恐惧性的反应^[1-2]。例如,实验室环境下,与电击配对的CS会诱发机体的颤抖、惊吓等反应,并伴随有SCR信号的增强。社会心理学的研究表明,恐惧联结学习作为改变态度的关键手段,可以解释日常生活中很多有趣的现象。例如,“干掉信使效应”(“kill-the-messenger-effect”),指当信使传递了坏的消息时,信使自身也随之被进行了消极的重评估,认为是他带来了灾难,从而招来杀身之祸^[10]。

此外,恐惧联结习得后还会影响个体对其他类似CS刺激的加工。如在Lim和Pessoa^[11]的一项研究中,首先让被试进行恐惧联结学习,即将某种颜色(红或蓝)的100%恐惧面孔(CS+)与电击(US)配对。学习后让被试对一系列等级变化(从中性逐步过渡到100%恐惧)的面孔进行强迫判断,判断当前呈现的面孔是中性还是恐惧。在一半的实验试次中,给被试呈现的面孔的颜色,与先前和电击配对时的100%恐惧面孔的颜色一致,而在另一半实验试次中则不一致。结果表明,在强制判断阶段,当呈现的面孔颜色与先前和电击配对时的100%恐惧面孔颜色一致时,被试更频繁地将这些面孔报告为恐惧,这种倾向性更多地反映在对40%~60%恐惧面孔的判断中,且被试对这些面孔的反应也显著加快。这表明先前的恐惧条件学习显著影响了中等强度刺激的知觉加工。

2 恐惧联结学习的脑机制研究

2.1 杏仁核在恐惧联结学习中的作用

杏仁核被认为是恐惧联结学习形成的关键脑区,它在恐惧联结的习得、存储和表达中均起到了重要作用,这得到了脑损伤、脑功能成像和神经核团研究的支持。

Angrilli等^[12]报道了一例右侧杏仁核损伤的患者,他们发现,相比于中性刺激,该患者对负性刺激没有表现出典型的惊吓反应。Funayama等^[13]的研究也表明,右侧杏仁核损伤的患者在观看消极图片时没有出现惊吓反应;同时,他们还发现左侧杏仁核损伤的患者无法完成言语指导下的恐惧联结

学习,表明左侧杏仁核在言语传递的恐惧反应中起到了重要作用。

脑成像实验也提供了许多有意义的结果。如Morris等^[14]的一项正电子断层扫描(PET)研究表明,掩蔽的生气条件刺激(与白噪音配对过)能诱发右侧杏仁核的活动。Veit等^[15]采用功能磁共振成像(fMRI)技术的研究表明,前额叶-边缘系统环路(包括眶额、脑岛、前扣带回和杏仁核)在正常人的CS(中性面孔)-US(令人疼痛的压力)联结学习中得到了激活。Lim等^[16]的研究发现,与电击建立了联结的恐惧面孔(称为“危险面孔”),相对于没有建立联结的安全面孔,诱发了杏仁核和梭状回的更强激活,而且这种激活还受到了注意负载的影响。Olsson和Phelps^[3]、Phelps等^[17]的研究还分别表明,杏仁核参与了“观察”和“言语指导”下的恐惧条件反射的习得和表达。Hooker等^[2]认为,杏仁核的作用在于利用情绪信号提高机体的警惕性,促进情绪联结学习,并预先激活学习网络用于新联结的获得。

另外,研究者也开始考察恐惧学习过程中杏仁核的不同神经核团的活动。例如,Rodrigues等^[18]的动物实验发现,外侧杏仁核(lateral amygdala, LA)中的神经元在条件反射形成后,对于条件刺激的反应显著增强;通过药理的手段阻断LA中的神经活动,会阻碍条件反射的形成。恐惧条件反射的神经模型对此进行了更加详细的阐述,CS和US的信息在LA整合,改变LA神经元的突触传导。在CS-US联结形成后,CS的单独呈现,会通过临近的基底核(basal nucleus)激活LA中与中央核(central nucleus, CE)联结的神经元,促使CE中的神经元将信号传递至下丘脑和脑干,从而控制机体产生防御性行为,并表现出恐惧性反应^[9]。但也有研究表明,CE可以独立在恐惧联结学习中起作用,如Wilensky等^[19]采用功能失活法(functional inactivation)进行的研究表明,CE在恐惧条件反射的习得和表达中都起到了重要的作用,当CE的蛋白质合成受到抑制时,恐惧记忆的巩固就受到了损害。

2.2 海马在恐惧联结学习中的作用

除杏仁核外,海马在复杂的恐惧学习中也有着重要的作用。许多研究发现,海马在场景性(contextual)恐惧条件反射中具有重要作用。在这些研究中,被试(如,老鼠)首先被放置到某种实验场景中,之后实验者对它们施以有害的刺激(如电击),使老鼠习得特定实验场景与电击之间的联结关系。然后,当老鼠再次被置于该场景中时,它们就会表现出恐惧性的反应(如,颤抖、呆滞)。在Wiltgen等^[20]的一项研究中,对背侧海马损伤的老鼠进行了考察。在他们的第一个实验中,老鼠被放入某场景后,立刻受到电击或延迟一定时间后受到电击,结果发现,立刻电击在损伤组和控制组都没有产生场景恐惧学习,可能是由于在电击前老鼠需要一定的时间来形成关于场景的表征;延迟电击在两组都产生了场景恐惧学习,但相比于控制组,损伤组获得的恐惧体验较弱。第二个实验中,当增加了联结次数后,损伤组在场景学习中的缺陷得到了补偿。研究者认为,海马在场景恐惧学习中起到了重要作用,但海马的损伤并不能阻断学习的完成,只是降低了学习的效率。

研究还发现,场景性恐惧条件反射会诱发海马发生可塑性变化,表现为抑制海马齿回(dentate gyrus)的细胞增生^[21]。Doyere 等^[22]的研究表明,与足部电击配对的联结学习,会在海马的齿回产生突触联结的长时程增强(long-term potentiation, LTP)。海马的 Schaffer collateral-CA1 区突触的 LTP 过程在场景性恐惧记忆的建构中起作用^[23],同时场景性恐惧条件反射还会随时间诱发海马 CA1 区的 LTP 过程的抑制(time-dependent inhibition)^[24]。此外,研究还表明,在恐惧条件反射结束后的 3 小时和 12 小时,当被试重新暴露在习得的恐惧性条件场景中时,海马 fimbria-CA3 区通路的 LTP 的诱发会受到干扰^[25]。

3 小结及展望

综上所述,研究者采用多种技术手段(行为反应时、电生理、脑功能成像、神经核团水平研究)对恐惧联结学习的认知神经机制进行了深入的探讨,得到了一些有意义的研究成果。

但现有研究仍存在一些不足:①研究条件设置比较简单,缺乏系统性。例如,恐惧联结可以通过直接体验、社会观察和言语指导三种方式获得,但这三种方式的本质区别与联系是什么?哪种方式更为有效?再例如,有研究认为,恐惧联结学习依赖于偶联意识,而有研究认为是自动化过程。这种相互矛盾的结果提示我们,需要将多条件方法(meta-conditional approach)引入到恐惧联结学习之中,不仅要研究某种条件对于恐惧联结学习是否是必要的,而且要研究这种条件在什么情况下是必要的^[26]。②对恐惧学习的时间进程及脑区间关系的探索不够,尚无研究者利用高时间分辨率的技术(如 ERP、MEG)对恐惧学习形成的时间进程等问题进行探索,也尚无研究者对多个脑区之间(如,杏仁核、前额叶、梭状回等)的联结关系进行系统考察。③动物研究和人类被试研究缺乏可比性。对动物被试来说,US 刺激通常是剧烈且不能逃脱的,从而使得实验场景更具威胁性;对人类被试来说,被试知道他们参加的仅是模拟实验,并有权要求中途退出实验。因此,实验中的恐惧情感参与也就大幅度降低了。④现有研究主要在实验室环境下进行,未来的研究应考察在实际生活中,恐惧学习的自然形成机制及其对个体的社会行为和功能的影响(如,交通避祸、消费抵制)。此外,还应关注恐惧联结的建立和改变在情感障碍矫治中的作用,例如,通过对 US 的重评估实现削弱 CS+ 的消极性的方法等^[27]。

参 考 文 献

- Hamm AO, Weike AI. The neuropsychology of fear learning and fear regulation. *International Journal of Psychophysiology*, 2005, 57: 5-14
- Hooker CL, Germine LT, Knight RT, et al. Amygdala response to facial expressions reflects emotional learning. *The Journal of Neuroscience*, 2006, 26: 8915-8922
- Olsson A, Phelps EA. Social learning of fear. *Nature Neuroscience*, 2007, 10: 1095-1102
- Hermans D, Vansteenwegen D, Grombez G, et al. Expectan-

- cy-learning and evaluative learning in human classical conditioning: affective priming as an indirect and unobtrusive measure of conditioned stimulus valence. *Behaviour Research and Therapy*, 2002, 40: 217-234
- Petrovic P, Kalisch R, Pessiglione M, et al. Learning affective values for faces is expressed in amygdala and fusiform gyrus. *SCAN*, 2008, 3: 109-118
- Baeyens F, Crombez G, De Houwer J, et al. No evidence for modulation of evaluative flavor-flavor associations in humans. *Learning and Motivation*, 1996, 27: 200-214
- Olsson A, Nearing KI, Phelps EA. Learning fears by observing others: the neural systems of social fear transmission. *SCAN*, 2007, 2: 3-11
- Olsson A, Phelps EA. Learned fear of "unseen" faces after pavlovian, observational and instructed fear. *Psychological Science*, 2004, 15: 821-828
- 刘宏艳, 胡治国, 彭聃龄. 情绪概念归类对喜好度评定的影响. *中国临床心理学杂志*, 2010, 18: 139-141
- Walther E, Nagengast B, Trasselli C. Evaluative conditioning in social psychology: Facts and speculations. *Cognition and Emotion*, 2005, 19: 175-196
- Lim SL, Pessoa L. Affective learning increases sensitivity to graded emotional faces. *Emotion*, 2008, 8: 96-103
- Angrilli A, Mauri A, Palomba D, et al. Startle reflex and emotion modulation impairment after a right amygdala lesion. *Brain*, 1996, 119: 1991-2000
- Funayama ES, Grillon C, Davis M, et al. A double dissociation in the affective modulation of startle in humans: effects of unilateral temporal lobectomy. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2001, 13: 721-729
- Morris JS, Phman A, Dolan RJ. Conscious and unconscious emotional learning in the human amygdala. *Nature*, 1998, 393: 467-470
- Veit R, Flor H, Erb M, et al. Brain circuits involved in emotional learning in antisocial behavior and social phobia in humans. *Neuroscience Letters*, 2002, 328: 233-236
- Lim S, Padmala S, Pessoa L. Affective learning modulates spatial competition during low-load attentional conditions. *Neuropsychologia*, 2008, 46: 1267-1278
- Phelps EA, O'Connor KJ, Gatenby JC, et al. Activation of the left amygdala to a cognitive representation of fear. *Nature Neuroscience*, 2001, 4: 437-441
- Rodrigues SM, Schafe GE, LeDoux JE. Molecular mechanisms underlying emotional learning and memory in the lateral amygdala. *Neuron*, 2004, 44: 75-91
- Wilensky AE, Schafe GE, Kristensen MP, et al. Rethinking the fear circuit: the central nucleus of the amygdala is required for the acquisition, consolidation, and expression of

本研究显示 OCD 存在错误监测功能过度激活, 监测为错误结果的频率提高。在错误监测任务的指标上, OCD 组的 FC 和正确率低于正常对照组; 而 FE、不确定、缺失数目高于正常对照组。这提示 OCD 个体错误监测功能是存在缺损的; 而 Endrass 使用 ERP 调查错误监控的电生理学的相关性发现 OCD 个体和正常对照组都显示了对于全对和全错的选择时, ERN 和 Pe 增大, 亦提示 OCD 个体错误监测是过度激活的, 而这与本研究的结果一致^[11]。研究亦发现在 Pearson 相关分析中 OCD 个体错误监测的部分指标与强迫症状严重程度有着一定的相关性, 考虑到 OCD 个体均处于疾病的缓解期, 提示错误监测功能失调可能为 OCD 个体的特质性损害, 并与强迫症状的严重程度有关。实验结果中显示的较高的脱失数目是否与 OCD 个体的注意网络的损害有关, 这点有待研究进一步证实。

根据本研究结果推测, OCD 个体存在错误监测功能过度激活, 错误监测的效率提高, 可能正是由于错误监测功能的过度激活导致 OCD 个体觉得事情不完美或者因“错误”需要在行为上加以补偿^[12]以及觉察实际和预期反应的匹配系统发生功能紊乱^[13]。

参 考 文 献

1 刘春雷, 张庆林. 错误加工的神经机制. 心理科学进展, 2009, 17(2): 341-348
 2 Turken U, Swick D. The effect of orbitofrontal lesions on the error-related negativity. Neuroscience Letters, 2008, 441(1): 7-10
 3 Chiu PH, Deldin PJ. Neural evidence for enhanced error

detection in major depressive disorder. American Journal of Psychiatry, 2007, 164(4): 608-616
 4 Schrijvers D, Bruijn D, Maas ER, et al. Action monitoring and depressive symptom reduction in major depressive disorder. International Journal of Psychophysiology, 2009, 71(3): 218-224
 5 Endrass T, Schuermann B, Kaufmann C, et al. Performance monitoring and error significance in patients with obsessive-compulsive disorder. Biol Psychol, 2010, 84: 257-263
 6 张作记. 行为医学量表手册[M/CD]. 北京: 中华医学电子音像出版社, 2005. 214-215, 225-227, 177-179
 7 庞礴, 朱春燕, 汪凯, 等. PI-WSUR 量表在中国大学生人群中的修订. 中国临床心理学杂志, 2009, 17(2): 131
 8 张一, 孟凡强. 修改耶鲁-布朗强迫量表的临床信度和效度研究. 中国心理卫生杂志, 1996, 10(5): 205-207
 9 Yeung N, Botvinick MM, Cohen JD. The neural basis of error detection: conflict monitoring and the error-related negativity. Psychological Review, 2004, 111(4): 931-959
 10 Schwartz JM. A role of volition and attention in the generation of new brain circuitry. Toward a neurobiology of mental force. Journal of Consciousness Study, 1999(6): 115-142
 11 Endrass T, Klawohn J, Schuster F, et al. Overactive performance monitoring in obsessive-compulsive disorder: ERP evidence from correct and erroneous reactions. Neuropsychologia, 2008, 46: 1877-1887
 12 Murphy K, Garavan H. An empirical investigation into the number of subjects required for an event-related fMRI study. Neuroimage, 2004, 22: 879-885
 13 Pitman RK. A cybernetic model of obsessive-compulsive psychopathology. Comprehensive Psychiatry, 1987, 28: 334-343

(收稿日期: 2011-05-11)

(上接第 768 页)

Pavlovian fear conditioning. The Journal of Neuroscience, 2006, 26: 12387-12396
 20 Wiltgen BJ, Sander MJ, Anagnostaras SG, et al. Context fear learning in the absence of the hippocampus. The Journal of Neuroscience, 2006, 26: 5484-5491
 21 Pham K, McEwen BS, LeDoux JE, et al. Fear learning transiently impairs hippocampal cell proliferation. Neuroscience, 2005, 130: 17-24
 22 Doyere V, Redini-Del NC, Dutriex G, et al. Potentiation or depression of synaptic efficacy in the dentate gyrus is determined by the relationship between the conditioned and unconditioned stimulus in a classical conditioning paradigm in rats. Behavioural Brain Research, 1995, 70: 15-29
 23 Sacchetti B, Lorenzini CA, Baldi E, et al. Long-lasting hippocampal potentiation and contextual memory consolidation.

European Journal Neuroscience, 2001. 13: 2291-2298
 24 Sacchetti B, Lorenzini CA, Baldi E, et al. Time-dependent inhibition of hippocampal LTP in vitro following contextual fear conditioning in the rat. European Journal Neuroscience, 2002. 15: 143-150
 25 Garcia R, Tocco G, Baudry M, et al. Exposure to a conditioned aversive environment interferes with long-term potentiation induction in the fimbria-CA3 pathway. Neuroscience, 1998, 82: 139-145
 26 De Houwer J. A conceptual and theoretical analysis of evaluative conditioning. The Spanish Journal of Psychology, 2007, 10: 230-241
 27 Walther E, Gawronski B, Blank H, et al. Changing likes and dislikes through the back door: The US-revaluation effect. Cognition and Emotion, 2009, 23: 559-917

(收稿日期: 2011-06-01)