

# The Role of Hippocampus in Contextual Fear Conditioning

Xiaqing Wang, Weihai Chen\*

Faculty of Psychology, Southwest University, Chongqing  
Email: 986832215@qq.com, \*whchen\_1979@qq.com

Received: Jul. 8<sup>th</sup>, 2017; accepted: Jul. 26<sup>th</sup>, 2017; published: Aug. 2<sup>nd</sup>, 2017

---

## Abstract

Substantial evidence suggests the dorsal hippocampus play an important role in spatial learning and memory formation. Whereas, the ventral hippocampus is related with stress, emotion and affect. However, studies in the contextual fear conditioning paradigm always produce inconsistent findings. This article discussed the effect of different study methods such as damage or inactivation ways, training procedures as well as the boundary of the dorsal hippocampus and ventral zone. The present review shows that the discrepancy about the function of the hippocampus in the contextual fear conditioning paradigm might be caused by different lesion and inactivation methods, the number of shocks, all training in one session or scattered over a series of sessions, as well as the boundary of dorsal and ventral hippocampus. The way to break through the bottleneck of traditional research is to find out a more reliable, effective and accurate method.

## Keywords

Dorsal Hippocampus, Ventral Hippocampus, Context, Contextual Fear

---

# 海马结构在条件化情景恐惧过程中的作用

王夏青, 陈伟海\*

西南大学心理学部, 重庆  
Email: 986832215@qq.com, \*whchen\_1979@qq.com

收稿日期: 2017年7月8日; 录用日期: 2017年7月26日; 发布日期: 2017年8月2日

---

## 摘要

多年的研究发现背根海马具有空间加工和记忆功能, 腹侧海马则在情绪加工和调节中扮演着重要角色。

\*通讯作者。

但是这一结果在使用条件化情景恐惧范式进行的研究中却争议不断。文章从损毁方式、失活方式、训练程序、以及对背侧和腹侧海马的划分等多方面进行综述,发现不同的永久性损毁方式、可逆性失活方式自身的特点,训练时电击次数,一次性完成一定次数的电击训练还是有间隔的分次完成,对腹侧和背根脑区划分的随意引用等都影响着研究结果。或许选用更为可靠、有效、精准的研究方式才有可能突破传统研究手段的瓶颈。

## 关键词

背根海马, 腹侧海马, 情景, 情景恐惧

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

历经近 50 年的研究发现人类的海马沿着前侧 - 后侧轴逐渐产生功能分化,前海马(anterior hippocampus, aHPC)主要起情绪加工的功能, 后海马(posterior hippocampus, pHPC)主要发挥记忆加工的功能(Poppenk, Evensmoen, Moscovitch, & Nadel, 2013)。动物研究也得出类似的结果,即啮齿类背根海马对应于灵长类的后海马(posterior hippocampus), 主要起认知功能; 腹侧海马对应于灵长类的前海马(anterior hippocampus), 与压力、情绪和情感有关。且背根海马的基因表达与参与信息处理的皮层区相关; 腹侧海马的基因表达与参与情绪和压力(杏仁核和下丘脑)的脑区相关(Fanselow & Dong, 2010)。Murty 的元分析研究也发现, 与中性刺激相比, 人类的前海马能够更好的提取与情绪有关的记忆(Murty, Ritchey, Adcock, & LaBar, 2010)。但是 Satpute 发现在被试经历电击疼痛刺激的任务中, 特质性焦虑与后海马的高活动相关, 这对前后海马分别对应用情绪 - 认知功能的结果提出了挑战(Satpute, Mumford, Naliboff, & Poldrack, 2012)。

动物行为学、解剖学以及基因表达等多方面的研究都支持了海马沿着背根(dorsal) - 腹侧(ventral)产生功能分化, 依次为背根海马(dorsal hippocampus, DH)、中间海马(intermediate hippocampus)和腹侧海马(ventral hippocampus, VH) (Fanselow & Dong, 2010; Yoon & Otto, 2007)。大量研究表明背根海马具有空间加工和记忆功能(Moser, Moser, Forrest, Andersen, & Morris, 1995; Pothuizen, Zhang, Jongen-Relo, Feldon, & Yee, 2004), 腹侧海马则在情绪加工和情绪调节中扮演着重要角色(Henke, 1990; Kjelstrup et al., 2002)。但是也有很多研究对这一结论提出了挑战, Ferbinteanu 等人发现损毁腹侧海马会破坏空间记忆(Ferbinteanu, Ray, & McDonald, 2003), Rudy 则发现腹侧海马在情景加工中也发挥着重要作用(Rudy & Matus-Amat, 2005)。

条件化情景恐惧(contextual fear conditioning)是研究学习和记忆的神经生物学基础以及海马体记忆功能的重要行为范式。情景(context)通常被定义为事件发生时周围的环境, 与一个能与周围环境分离的独立的特定刺激(如声音)线索所不同的是, 情景是由事件发生时的不可分离的、连续的各种刺激要素构成, 包括持续的光照、声音、气味、触觉, 甚至生物体内在情绪体验。情景是由多种感觉器官感受到的多种要素的组合物(Maren, Phan, & Liberzon, 2013)。

情景恐惧训练有两种范式, 一种是标准的条件化情景恐惧(standard context fear conditioning, sCFC), 将动物放入训练情景内探索一段时间后, 呈现厌恶刺激(电击), 即将情景(conditioned stimulus, CS)与厌恶刺激(unconditioned stimulus, US)进行配对, 之后再将动物放入此情景时(不伴随电击), 动物会在情景内表

现出防御反应, 如木僵(freezing) (Maren, Aharonov, & Fanselow, 1997)。但是标准的条件化情景恐惧范式不能将情景加工与情景-电击关联两个阶段相分离, 于是 Fanselow 等人又提出了两步训练范式(two-phase paradigm), 即情景预暴露促进范式(context pre-exposure facilitation effect, CPFE) (Fanselow, 1990; Rudy & O'Reilly, 2001)。在这一范式中, 第一天动物预暴露于电击情景(只探索情景, 如 10~15 分钟, 不给予电击), 使动物有充分的时间习得情景; 第二天, 将动物放入电击情景, 立即给予电击, 电击完成后立刻移出情景; 第三天, 将动物放回电击情景, 测试动物的木僵水平。但是第一天预暴露于其它情景(即与电击情景完全不同的情景)的动物, 即使第二天在电击情景中接受了即时的电击, 第三天在电击情景内测试时, 会表现出较低的木僵行为。因此, 两步法情景恐惧的实质就是第一天动物习得情景, 第二天在接受电击时会将前一天习得的情景与电击形成情景-电击联合记忆, 而如果前一天没有习得情景, 那么, 动物在接受即时的电击时, 就没有足够的时间习得情景, 也就形不成情景-电击联合记忆, 所以在第三天测试时, 不会表现出明显的木僵(Rudy & O'Reilly, 2001)。

## 2. 不可逆损毁海马的研究结果

对特定脑区进行损毁是研究脑区功能的重要手段, 脑区损毁通常有两种方式, 一种是永久性的不可逆损毁, 一种是可逆的暂时失活。不可逆损毁方法是在记忆获得前或记忆获得后不同时间永久性地损毁目标脑区, 以研究其在学习记忆中的作用, 不可逆损毁的方法主要包括电损毁和兴奋性毒性损毁。

### 2.1. 损毁方式

电损毁操作简便快捷, 损伤稳定, 重复性好, 是神经生物学中常用的方法, 早期海马功能研究多采用这种方式。但是电损毁特异性不强, 它不仅会破坏目标脑区及其附近脑区, 也会影响目标脑区的血液供应, 同时还损毁通过目标脑区的神经纤维(Liu, Zheng, Smith, & Bilkey, 2003)。手术过程中的强电流还可能使目标脑区周围组织过度兴奋, 从而破坏周围组织的正常功能(Glenn, Nesbitt, & Mumby, 2003)。兴奋性毒性损毁使用最广的是 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA), 它是一种兴奋性神经毒, 可以和突触后膜上的 NMDA 受体结合, 选择性地损毁神经细胞, 但对神经纤维不造成损伤(Maren et al., 1997)。

### 2.2. 研究结果

在标准条件化情景恐惧训练前永久性损毁背根海马, 会产生顺行性遗忘(anterograde amnesia), 即无法习得情景恐惧或者只能习得很弱的情景恐惧(Maren & Fanselow, 1997; Phillips & LeDoux, 1994)。但是, 也有研究表明标准情景恐惧训练前永久性损毁背根海马, 不会影响动物对情景的学习。例如, Maren 等人发现在训练前, 使用 NMDA 损毁背根海马完全不会影响动物对情景恐惧的习得(Maren et al., 1997)。此外, 训练前电损毁背根海马的研究也表明只会对动物学习情景恐惧产生微弱的影响或者毫不影响情景恐惧的习得(Frankland, Cestari, Filipkowski, McDonald, & Silva, 1998; Phillips & LeDoux, 1994)。这似乎不足为奇, 因为多数即使得出损毁背根海马会产生顺行性遗忘的研究也发现顺行性遗忘确实比情景恐惧训练后 1 天(产生最强的遗忘)损毁背根海马导致的逆行性遗忘弱很多(Kim & Fanselow, 1992)。这也说明除了海马系统对情景恐惧加工以外, 还存在着海马以外的替代系统, 它们能在海马功能丧失的情况下, 继续发挥情景恐惧加工作用(Sutherland, Sparks, & Lehmann, 2010)。

在标准条件化情景恐惧训练后永久性损毁背根海马会产生逆行性遗忘(retrograde amnesia)。Kim 在标准情景恐惧训练后, 分别间隔 1 天、7 天、14 天、28 天电损毁背根海马, 发现间隔 1 天后损毁背根海马会彻底破坏习得的情景恐惧; 但是, 间隔 28 天后损毁背根海马基本对情景恐惧无影响(Kim & Fanselow,

1992)。Maren 分别在标准情景恐惧训练后 1 天、28 天以及 100 天后, 使用 NMDA 损毁背根海马, 发现训练后 100 天损毁背根海马完全不影响情景恐惧(Maren et al., 1997)。此外, Anagnostaras 使用被试内设计, 在情景 A 内对动物进行标准情景恐惧训练, 50 天后又将动物放入与情景 A 完全不同的情景 B 内进行训练, 训练完成后第二天电损毁背根海马, 恢复一周后分别将动物放入情景 A 和情景 B 内测试。发现动物在情景 B (近期情景恐惧记忆)内表现出的木僵只是对照组(伪手术组)的 1/3, 而动物在情景 A (远期情景恐惧记忆)内的木僵与对照组无显著差异(Anagnostaras, Maren, & Fanselow, 1999)。这些研究一致表明损毁背根海马只会对近期的情景记忆产生遗忘, 并不影响远期记忆, 即时间梯度逆行性遗忘(temporally graded retrograde amnesia)。但是, 也有研究发现标准情景恐惧训练后永久性损毁背根海马, 无论是对近期记忆还是远期记忆都能产生同等水平的遗忘, 即平梯度逆行性遗忘(flat graded retrograde amnesia) (Lehmann, Lacanilao, & Sutherland, 2007; Sutherland, O'Brien, & Lehmann, 2008; Sutherland et al., 2010)。例如, Sutherland 在标准情景恐惧训练后间隔两天或 12 周注射 NMDA 损毁背根海马(Sutherland, O'Brien, & Lehmann, 2008); Lehmann 等人在训练后分别间隔一周、3 个月、6 个月注射 NMDA 损毁背根海马(Lehmann, Lacanilao, & Sutherland, 2007)都会产生同等水平的逆行性遗忘。

Ballesteros 在标准情景恐惧训练前电损毁腹侧海马, 会破坏动物对情景恐惧的习得(Ballesteros, de Oliveira, Maisonette, & Landeira-Fernandez, 2014); 此外, Sutherland 在标准情景恐惧训练后间隔两天或 12 周注射 NMDA 损毁腹侧海马, 结果无论训练与损毁之间的间隔长短, 损毁腹侧海马都会降低测试时动物在情景内的木僵率(Sutherland, O'Brien, & Lehmann, 2008)。大量的研究表明无论是电损毁还是兴奋性毒性损毁, 只要损毁区域涉及到腹侧海马, 都会同时破坏对声音的条件化恐惧(Hunsaker & Kesner, 2008; Rogers, Hunsaker, & Kesner, 2006)。且另有研究表明损毁腹侧海马不仅会改变动物暴露于电击时的条件化木僵, 而且可以改变动物暴露于天敌(猫)的非条件化木僵(Pentkowski, Blanchard, Lever, Litvin, & Blanchard, 2006)。

### 2.3. 小结

永久性损毁海马的研究发现, 在标准情景恐惧训练前永久性损毁背根海马, 不会破坏情景恐惧条件化, 或者只会产生很弱的情景恐惧降低。说明除了海马系统对情景恐惧加工以外, 还存在着海马以外的替代系统, 它们能在海马功能丧失的情况下, 继续发挥情景恐惧加工作用。当然也有可能背根海马在条件化情景恐惧范式中并不必然发挥作用。关于情景恐惧训练后永久性损毁背根海马, 会产生时间梯度的逆行性遗忘还是平梯度的逆行性遗忘争议较多。使用标准情景恐惧训练范式, 永久性损毁腹侧海马的研究结果也莫衷一是。

永久性损毁研究自身存在很多局限, 可能会影响实验结果。首先, Maren 的一系列研究发现电损毁海马伞部、穹窿、背根海马和内嗅皮层导致的活动度增加与情景内的木僵降低有着高相关(Maren & Fanselow, 1997); Good 的研究也证明电损毁海马, 会导致动物活动度增加(Good & Honey, 1991); Gewirtz 表明标准情景恐惧训练后电损毁背根海马会降低测试时的木僵, 但是并不会影响恐惧相关的惊跳反射(fear-potentiated startle, 测量恐惧的另一指标) (Gewirtz, Mcnish, & Davis, 2000), 这些研究结果一致表明损毁海马只是影响木僵的表达, 并不影响情景恐惧记忆本身。其次, 注射 NMDA 到海马会诱发癫痫发作(seizure activity), 无论是动物研究还是人类研究都表明癫痫发作会严重破坏记忆, 导致遗忘(Hornberger et al., 2010; Milton et al., 2010)。这极有可能就是损毁海马导致逆行性遗忘的原因, 从而推翻海马在情景记忆中起作用的结论(Lehmann et al., 2007; Sutherland et al., 2001)。此外, Pentkowski 研究发现损毁腹侧海马不仅会改变动物暴露于电击时的条件化木僵, 而且可以改变动物暴露于天敌(猫)的非条件化木僵(Pentkowski et al., 2006), 这一结果进一步对海马在条件化情景恐惧中发挥重要作用的结论提出了挑战。

但是, Kim 等人发现标准情景恐惧训练后立刻损毁背根海马, 只会影响情景恐惧, 并不影响对声音的恐惧(Kim & Fanselow, 1992); Anagnostaras 使用被试内设计, 电损毁背根海马后, 动物只表现出对近期习得的情景记忆的遗忘, 50 天之前习得的情景记忆完整的保留下来(Anagnostaras et al., 1999); 所以不能将损毁海马导致的情景恐惧减弱简单归结为破坏了木僵行为, 而否认海马在情景恐惧中的重要作用。也有人把损毁后的活动过度归结为正是由于动物在探索情景的过程中无法形成记忆, 才不得已得一直探索。当然也不排除有的研究结果确实是破坏了木僵行为所致。另外, Sparks 等人利用 NMDA 和河豚毒素(TTX, 钠离子通道阻断剂)的联合作用, 在损毁海马的同时抑制癫痫发作, 得出损毁海马仍能同时影响对近期记忆和远期记忆的回忆, 这说明不能简单的将使用 NMDA 损毁海马导致的情景记忆遗忘归结为癫痫发作的结果(Sparks, Lehmann, Hernandez, & Sutherland, 2011)。

### 3. 可逆性失活海马的研究结果

可逆失活可以弥补永久性损毁的不足, 已被广泛地用来研究脑区功能。可逆性失活可在功能上抑制特定脑区, 并且可以控制失活时间, 而且操作结束后没有永久性功能损伤。可逆性失活不仅可以用来研究目标脑区在什么时间参与记忆巩固, 并且可以研究该脑区在记忆巩固过程中作用时间的长短(Ambrogio, Baldi, Bucherelli, Sacchetti, & Tassoni, 1999), 失活持续时间随所用试剂的不同可持续短至 15 分钟长达 2 小时不等, 最常用的是 muscimol (GABA 受体激动剂)、利多卡因(lidocaine, 钠通道阻断剂)、河豚毒素、APV (NMDA 受体拮抗剂)等药理学失活方式。

#### 3.1. 失活方法

Muscimol 是 GABA<sub>A</sub> 的受体激动剂, 它与 GABA<sub>A</sub> 受体结合后, 使其构象发生变化, 随即开放氯离子通道, 氯离子内流, 导致细胞膜超极化, 兴奋性降低, 即使目标脑区可逆性失活。利多卡因是钠通道阻断剂, 主要优点是作用迅速, 作用时间短, 副作用小, 但是它在对神经细胞起作用的同时, 对神经纤维也起作用(刘芳, 李葆明, 2006), APV 是竞争性 NMDA 受体拮抗剂, 它与 NMDA 受体有较强的亲和力, 但缺乏内在活性, 与受体结合后非但不能产生效应且占据受体而拮抗激动剂的效应。

#### 3.2. 背根海马的功能研究

可逆性失活为细化和深入研究海马在记忆的获得(aquisition)、巩固(consolidation)、提取(retrieval)三个阶段的作用提供了有力工具。可逆性失活也为使用两步法情景恐惧范式研究条件化情景恐惧提供了新思路。

##### 3.2.1. 标准情景恐惧范式的研究进展

Maren 在标准情景恐惧训练前注射 muscimol (0.25  $\mu\text{g}/\text{side}$ )失活背根海马, 不会影响动物习得情景恐惧(Maren & Holt, 2004)。Daumas 无论在标准情景恐惧训练前还是训练后, 及时注射利多卡因失活海马, 只会产生很弱的情景恐惧减少(Daumas, Halley, Francés, & Lassalle, 2004)。这也说明了当海马失活时, 其他区域会弥补海马的功能, 与损毁研究结果基本一致。但是, Quinn 在训练前注射 APV (10  $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ , 0.5  $\mu\text{l}$ )阻断背根海马的 NMDA 受体, 能显著地破坏情景恐惧习得, 且即使加强训练的强度也不能逆转对学习的破坏(Quinn, Loya, Ma, & Fanselow, 2005), Stiedl 等人也得出相同的结论, 在训练前注射 APV 到背根海马, 也会导致测试时动物木僵率降低; 但是在恐惧训练完成后立刻注射 APV 以及在测试前注射 APV 到背根海马则对动物的木僵无影响(Schenberg & Oliveira, 2008; Czerniawski, Ree, Chia, & Otto, 2012)。

由此我们得出背根海马的 NMDA 受体对与学习情景恐惧至关重要, 但是在记忆的巩固和提取中并非不可或缺。此外, 阻断背根海马的 NMDA 受体同时也干涉了海马外区域对情景恐惧的加工, 这可能是由于当 NMDA 受体被阻断时, 海马位置野依旧形成且位置细胞继续放电; 但是, 只有在 NMDA 受体正常

激活时, 位置细胞的活动才能诱发长期的可塑性变化(Isaac, Buchanan, Muller, & Mellor, 2009)。当 NMDA 拮抗剂作用于海马时, 海马仍然可以对情景进行加工, 海马在训练过程中对情景的加工使替代区域不能发挥情景加工的作用, 此时的海马虽工作但却没能形成长期记忆, 所以就产生了显著的顺行性遗忘(anterograde amnesia) (Fanselow & Dong, 2010)。

### 3.2.2. 两步法范式的研究进展

使用两步法情景恐惧训练范式, Matus-Amat 在情景预暴露前注射 muscimol (0.5  $\mu\text{g}/\text{side}$ )失活背根海马, 会降低动物木僵率, 干扰动物对情景的学习(Matus-Amat, Higgins, Barrientos, & Rudy, 2004)。这与 Maren 在标准情景恐惧训练前注射 muscimol (0.25  $\mu\text{g}/\text{side}$ )失活背根海马, 不会影响动物习得情景恐惧的结果相矛盾(Maren & Holt, 2004)。使用 muscimol 失活脑区的研究往往会随使用剂量的不同而产生不同的结果。在情景学习阶段完成后注射 muscimol (0.5  $\mu\text{g}/\text{side}$ )到背根海马, 以及在条件化训练(情景 - 电击关联训练)前失活背根海马, 都不会影响正常的情景恐惧条件化: 在测试前失活背根海马, 会降低动物在测试时的木僵率(Matus-Amat et al., 2004)。而 Chang 最新的研究发现使用利多卡因在即刻电击前(情景 - 电击关联前)失活背根海马会破坏动物对情景 - 电击关联的学习(Chang & Liang, 2017), 但是利多卡因在对神经细胞起作用的同时也会对神经纤维起作用。此外在情景 - 电击关联学习后, 立刻注射 muscimol (0.5  $\mu\text{g}/\text{side}$  或者 1.25  $\mu\text{g}/\text{side}$ )失活背根海马, 都不会影响情景恐惧(Chang & Liang, 2012)。Chang 等人其他的研究也发现, 无论是在情景学习前还是在恐惧训练前, 注射 NMDA 受体拮抗剂 APV 失活背根海马都会降低条件化木僵; 而无论是在情景学习完成后还是在恐惧训练完成后使用 APV 失活背根海马都不会影响条件化木僵(Chang, Chen, & Liang, 2008; Matus-Amat, Higgins, Sprunger, Wright-Hardesty, & Rudy, 2007)。Matus 等人发现拮抗背根海马的 NMDA 受体既不会影响动物对情景的提取(即刻电击前注射 APV), 也不会影响动物对情景恐惧记忆的提取(测试前注射 APV) (Matus-Amat et al., 2007)。综上发现背根海马的 NMDA 受体对于记忆的巩固和提取没有显著作用, 但是对于编码情景记忆以及编码情景和恐惧的关联起重要作用。

### 3.3. 腹侧海马的功能研究

使用失活方式研究腹侧海马的功能争议颇多。首先, Bast 使用标准情景恐惧训练范式, 在训练前注射 muscimol (0.5  $\mu\text{g}/\text{side}$ )失活腹侧海马, 会破坏情景恐惧但不会影响声音恐惧(Bast, Zhang, & Feldon, 2001)。而 Maren 使用标准情景恐惧训练范式, 在训练前注射 muscimol (0.25  $\mu\text{g}/0.25\mu\text{l}/\text{side}$ )失活腹侧海马, 发现抑制腹侧海马会破坏声音恐惧但并不影响情景恐惧(Maren & Holt, 2004)。Esclassan 则得出在标准情景恐惧训练前注射 muscimol (0.25  $\mu\text{g}/0.25\mu\text{l}/\text{side}$ )失活腹侧海马会同时破坏声音恐惧和情景恐惧(Esclassan, Coutureau, Di Scala, & Marchand, 2009)。

用标准情景恐惧范式训练动物习得痕迹条件性恐惧(trace fear conditioning), 分别间隔 1、7、28、42 天后测试, 在测试前使用 muscimol (0.5  $\mu\text{g}/\text{side}$ )失活腹侧海马, 无论训练和测试之间间隔多久, 都会降低动物在测试时的木僵率(并且实验排除了破坏了木僵行为这一可能) (Cox, Czerniawski, Ree, & Otto, 2013)。Czerniawski 在标准情景恐惧训练前注射 APV 到腹侧海马, 会破坏动物对情景恐惧的习得。另外, 在测试前阻断腹侧海马的 NMDA 受体会破坏动物对情景恐惧的表达(Czerniawski et al., 2012), 提取之前习得的恐惧记忆会激发腹侧海马的 Arc 蛋白表达(Chia & Otto, 2013)。

### 3.4. 小结

综上所述, 可以发现使用 muscimol 失活背根海马的研究往往会随使用 muscimol 剂量的不同而产生不同的结果; 且基本呈现低剂量 muscimol 失活背根海马不会影响对情景的学习, 而高剂量则相反; 其次,

在解释利多卡因导致的行为变化时, 必须分析这种变化到底是由于目标脑区神经元功能失活导致的, 还是由于该脑区的过路神经纤维或输入神经纤维失活所导致的。但是, 使用 APV 阻断背根海马的 NMDA 受体的研究结果趋于一致, 即背根海马的 NMDA 受体对于记忆的巩固和提取没有显著作用, 但是对于编码情景记忆以及编码情景和恐惧的关联起重要作用。

在标准情景恐惧训练前损毁或者失活背根海马, 往往只会产生很弱的情景恐惧减弱或者甚至不会影响情景恐惧; 但是在使用两步法范式进行条件化恐惧训练的研究中, 情景学习前失活背根海马, 往往会破坏动物对情景的记忆。二者最大的不同是, 标准情景恐惧范式中, 学习和记忆的是一个有害情景(有电击呈现), 但是, 两步法范式中预暴露环节习得的是一个中性情景(无电击)。虽然目前的研究不足以说明背根海马有情绪加工的功能, 但是学习一个有害情景属于本能防御体系, 学习一个新的中性情景则属于工作记忆范畴; 防御失败会危及生命, 推测应该会有更全面、更多样的学习途径。

使用可逆性失活腹侧海马的研究争议较多, 首先失活方式各具利弊是一个重要因素。此外, 腹侧海马结构学上的位置特殊性也会影响到研究结果, 腹侧海马与情绪反应相关的脑区有着紧密的连接, 它接收来自下丘脑, 前额叶皮层和杏仁核等边缘结构的直接投射, 它也接收背根海马的投射, 且背根海马不能直接投射到杏仁核, 必须通过腹侧海马才能与杏仁核形成连接(Vertes, 2006)。

## 4. 影响海马功能研究结果的其他因素

### 4.1. 情景恐惧训练程序

关于情景恐惧训练后损毁海马, 会产生时间梯度的逆行性遗忘(temporally graded retrograde amnesia)还是平梯度的逆行性遗忘(flat graded retrograde amnesia)的争论不休。对比各项研究发现多数只进行 2~5 次情景 - 电击配对训练的研究都产生平梯度逆行性遗忘(Lehmann et al., 2007; Sparks et al., 2011; Sutherland et al., 2008)。而在报告会时间梯度逆行性遗忘的研究中多数使用的是 10 次或者更多次的情景 - 电击配对(Anagnostaras et al., 1999; Kim & Fanselow, 1992; Winocur, Frankland, Sekeres, Fogel, & Moscovitch, 2009)。

但是, Lehmann 在一次训练内进行 10 个情景 - 电击配对, 训练后 100 天损毁海马, 仍然破坏了情景恐惧记忆, 这说明远期记忆依旧依赖海马(Lehmann, Rourke, Booker, & Glenn, 2013)。Sparks 也证明在一次训练内增加情景 - 电击配对个数不足以改变长期记忆对海马的依赖(Sparks, Spanswick, Lehmann, & Sutherland, 2013)。此外, 大量研究发现, 在一次情景恐惧训练中呈现很少情景 - 电击配对, 但是进行了多次有一定时间间隔(半天或一天)的重复训练, 这种重复的情景恐惧训练更能抵抗海马损毁对恐惧记忆的破坏(Gulbrandsen, Sparks, & Sutherland, 2013; Lehmann & McNamara, 2011; Wang, Teixeira, Wheeler, & Frankland, 2009)。

此外, Wiltgen 发现记忆是否依赖海马, 并不取决于近期记忆还是远期记忆, 而是取决于记忆本身的质量, 即精准的保留了细节的记忆依旧依赖海马, 而那些丧失细节的粗略记忆则可独立于海马, 这一结论或许对于解释以上争执不下的结果有重要意义(Wiltgen et al., 2010)。

### 4.2. 其他因素

关于背根海马和腹侧海马的划分, 一直没有明确的标准, 这也导致了文章里的随意引用, 使研究结果纷杂不一。近年的基因表达研究为背根海马和腹侧海马做了更明确、清晰的划分。此外, 区域的明确划分也消除了部分行为学研究结果的不一致。新技术的应用不断地突破着传统研究方法的瓶颈, 但是在研究背根海马和腹侧海马差异的同时, 不应忽视它们之间的相似性, 避免刻意划分(Fanselow & Dong, 2010)。

记忆任务的不同, 即选用范式的不同也会影响对海马功能的定义。大量的在任务学习前损毁海马的研究发现, 随任务内容的不同产生不同程度的顺行性遗忘, 这充分说明了海马体并不是在所有的记忆任务中发挥同样的作用(review in Squire, 1992)。研究记忆的范式有多种, 但是它们的任务难度各不相同。例如, 水迷宫实验要求对位置加工极其准确, 对于啮齿类动物而言, 是难度较大的任务; 而情景恐惧虽然理论上也要求动物对情景进行整体加工, 但是由于动物的视、听、嗅的感知能力差别较大, 而任务的完成也不需要情景的空间信息进行精确加工, 所以不排除动物在学习过程中只对显著的线索进行了加工, 而线索加工对海马的依赖性要低很多。但是为了定义海马的功能, 两种任务范式下的研究手段和研究结果常用来相互借鉴, 相互类比甚至等同, 这无疑会将问题简单化, 适得其反, 影响了我们对海马功能的研究。

## 5. 总结与展望

纵观多年海马功能的研究, 无论是人类研究还是动物研究, 无论是行为学、解剖学还是基因学都毫无争议的支持了海马体存在功能分化, 但是背根海马和腹侧海马两个分区各自发挥着什么功能是一直以来争议的热点。各种研究方式为实验研究提供了工具, 同时也不可避免的带来了局限。条件化情景恐惧范式是研究学习和记忆的神经生物学基础以及海马体的记忆功能的重要行为范式之一, 因其易操作而备受青睐。

永久性损毁海马的研究结果争议最大的是可能直接破坏了木僵指标, 虽然有些研究确实不能排除这一可能, 但是毋庸置疑的是背根海马确实在情景加工中扮演着重要角色; 除了背根海马对情景恐惧加工以外, 还存在着海马以外的替代系统, 它们能在背根海马功能丧失的情况下, 继续发挥情景恐惧加工作用。无论是损毁方式还是失活方式对腹侧海马功能的研究争议较多, 研究方式本身的特点不可避免地影响着实验结果; 最重要的是腹侧海马与杏仁核脑区位置接近, 且存在大量的相互投射, 杏仁核是恐惧习得和恐惧表达的核心脑区, 而定位手术实验存在着无法克服的位置误差, 这些因素无一不影响着实验结果的一致性和准确性。可逆性失活海马的研究也随失活手段产生了不同结果, 但是使用 APV 阻断背根海马的 NMDA 得到的结果较一致, 即背根海马的 NMDA 受体对于记忆的巩固和提取没有显著作用, 但是对于编码情景记忆以及编码情景和恐惧的关联起重要作用。

此外, 损毁背根海马究竟会产生时间梯度的逆行性遗忘还是平梯度的逆行性遗忘也是争议的热点。情景恐惧条件化训练程序的不同, 即电击次数的不同、分次训练和集中训练等都影响着实验结果; 虽然有研究提出记忆事件本身的质量(精细或粗略)决定了记忆本身是依赖海马还是独立于海马, 与时间因素无关, 这虽然为解决一些研究间的争论提供了新思路, 但是此类研究尚且缺乏, 说服力不足。研究同一问题的不同范式确实需要互相借鉴, 但是记忆研究的范式任务难度不同, 在借鉴和类比的时候要更加慎重。两步法范式将情景加工阶段和情景 - 电击关联两个阶段分离, 为分别研究海马在这两个阶段的作用提供了可能, 但是两步法范式的运用并不多, 就本实验室实践发现这一范式稳定性差。

随着对海马功能研究的不断深入, 动物实验中原有的较粗略的研究手段的弊端具显。相比之下, 人类海马的研究方式经历了 EEG(脑电波)、CT(计算机断层成像)、MRI(核磁共振成像)以及 fMRI(功能性磁共振成像), 虽不能做损毁测试, 但是已取得的结果争议较少, 这些成熟且高端的研究方法确实优于动物研究。膜片钳、光遗传以及动物活体 EEG 技术为动物研究开辟了新的前景, 但尚未得到广泛应用, 期待这些新技术能尽早为我们的研究取得突破。

## 参考文献 (References)

刘芳, 李葆明(2006). 学习和记忆研究中常用的脑区功能损毁和失活方法. *中国行为医学科学*, 15(3), 222-223.



- Ambrogio, L. C., Baldi, E., Bucherelli, C., Sacchetti, B., & Tassoni, G. (1999). Neural Topography and Chronology of Memory Consolidation: A Review of Functional Inactivation Findings. *Neurobiology of Learning and Memory*, *71*, 1-18.
- Anagnostaras, S. G., Maren, S., & Fanselow, M. S. (1999). Temporally Graded Retrograde Amnesia of Contextual Fear after Hippocampal Damage in Rats: Within-Subjects Examination. *The Journal of Neuroscience*, *19*, 1106.
- Ballesteros, C. I., de Oliveira, G. B., Maisonette, S., & Landeira-Fernandez, J. (2014). Effect of Dorsal and Ventral Hippocampal Lesions on Contextual Fear Conditioning and Unconditioned Defensive Behavior Induced by Electrical Stimulation of the Dorsal Periaqueductal Gray. *PLoS One*, *9*, e83342. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083342>
- Bast, T., Zhang, W. N., & Feldon, J. (2001). The Ventral Hippocampus and Fear Conditioning In Rats. Different Anterograde Amnesias of Fear after Tetrodotoxin Inactivation and Infusion of the GABA(A) Agonist Muscimol. *Experimental Brain Research*, *139*, 39-52. <https://doi.org/10.1007/s002210100746>
- Chang, S., Chen, D., & Liang, K. C. (2008). Infusion of Lidocaine into the Dorsal Hippocampus before or after the Shock Training Phase Impaired Conditioned Freezing in a Two-Phase Training Task of Contextual Fear Conditioning. *Neurobiology of Learning and Memory*, *89*, 95-105. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2007.07.012>
- Chang, S., & Liang, K. C. (2012). Roles of Hippocampal GABAA and Muscarinic Receptors in Consolidation of Context Memory and Context-Shock Association in Contextual Fear Conditioning: A Double Dissociation Study. *Neurobiology of Learning and Memory*, *98*, 17-24. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2012.04.004>
- Chang, S., & Liang, K. C. (2017). The Hippocampus Integrates Context and Shock into a Configural Memory in Contextual Fear Conditioning. *Hippocampus*, *27*, 145-155. <https://doi.org/10.1002/hipo.22679>
- Chia, C., & Otto, T. (2013). Hippocampal Arc (Arg3.1) Expression Is Induced by Memory Recall and Required for Memory Reconsolidation in Trace Fear Conditioning. *Neurobiology of Learning and Memory*, *106*, 48-55. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.06.021>
- Cox, D., Czerniawski, J., Ree, F., & Otto, T. (2013). Time Course of Dorsal and Ventral Hippocampal Involvement in the Expression of Trace Fear Conditioning. *Neurobiology of Learning and Memory*, *106*, 316-323. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.05.009>
- Czerniawski, J., Ree, F., Chia, C., & Otto, T. (2012). Dorsal versus Ventral Hippocampal Contributions to Trace and Contextual Conditioning: Differential Effects of Regionally Selective NMDA Receptor Antagonism on Acquisition and Expression. *Hippocampus*, *22*, 1528-1539. <https://doi.org/10.1002/hipo.20992>
- Daumas, S., Halley, H., Francés, B., & Lassalle, J. (2004). Encoding, Consolidation, and Retrieval of Contextual Memory: Differential Involvement of Dorsal CA3 and CA1 Hippocampal Subregions. *Learning & Memory*, *12*, 375-382. <https://doi.org/10.1101/lm.81905>
- Esclassan, F., Coutureau, E., Di Scala, G., & Marchand, A. R. (2009). Differential Contribution of Dorsal and Ventral Hippocampus to Trace and Delay Fear Conditioning. *Hippocampus*, *19*, 33-44. <https://doi.org/10.1002/hipo.20473>
- Fanselow, M. S. (1990). Factors Governing One-Trial Contextual Conditioning. *Animal Learning & Behavior*, *18*, 264-270. <https://doi.org/10.3758/BF03205285>
- Fanselow, M. S., & Dong, H. W. (2010). Are the Dorsal and Ventral Hippocampus Functionally Distinct Structures? *Neuron*, *65*, 7-19. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.11.031>
- Ferbinteanu, J., Ray, C., & McDonald, R. J. (2003). Both Dorsal and Ventral Hippocampus Contribute to Spatial Learning in Long-Evans Rats. *Neuroscience Letters*, *345*, 131-135. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(03\)00473-7](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(03)00473-7)
- Frankland, P. W., Cestari, V., Filipkowski, R. K., McDonald, R. J., & Silva, A. J. (1998). The Dorsal Hippocampus Is Essential for Context Discrimination but not for Contextual Conditioning. *Behavioral Neuroscience*, *112*, 863-874. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.112.4.863>
- Gewirtz, J. C., McNish, K. A., & Davis, M. (2000). Is the Hippocampus Necessary for Contextual Fear Conditioning? *Behavioural Brain Research*, *110*, 83. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(99\)00187-4](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(99)00187-4)
- Glenn, M. J., Nesbitt, C., & Mumby, D. G. (2003). Perirhinal Cortex Lesions Produce Variable Patterns of Retrograde Amnesia in Rats. *Behavioural Brain Research*, *141*, 183-193. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(02\)00377-7](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(02)00377-7)
- Good, M., & Honey, R. C. (1991). Conditioning and Contextual Retrieval in Hippocampal Rats. *Behavioral Neuroscience*, *105*, 499-509. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.105.4.499>
- Gulbrandsen, T. L., Sparks, F. T., & Sutherland, R. J. (2013). Interfering with Post-Learning Hippocampal Activity Does Not Affect Long-Term Consolidation of a Context Fear Memory outside the Hippocampus. *Behavioural Brain Research*, *240*, 103-109. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.11.027>
- Henke, P. G. (1990). Hippocampal Pathway to the Amygdala and Stress Ulcer Development. *Brain Research Bulletin*, *25*, 691-695. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(90\)90044-Z](https://doi.org/10.1016/0361-9230(90)90044-Z)
- Hornberger, M., Mohamed, A., Miller, L., Watson, J., Thayer, Z., & Hodges, J. R. (2010). Focal Retrograde Amnesia: Extending the Clinical Syndrome of Transient Epileptic Amnesia. *Journal of Clinical Neuroscience*, *17*, 1319-1321.

- <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2010.03.005>
- Hunsaker, M. R., & Kesner, R. P. (2008). Dissociations across the Dorsal-Ventral Axis of CA3 and CA1 for Encoding and Retrieval of Contextual and Auditory-Cued Fear. *Neurobiology of Learning and Memory*, 89, 61-69. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2007.08.016>
- Isaac, J. T., Buchanan, K. A., Muller, R. U., & Mellor, J. R. (2009). Hippocampal Place Cell Firing Patterns Can Induce Long-Term Synaptic Plasticity in Vitro. *The Journal of Neuroscience*, 29, 6840-6850. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0731-09.2009>
- Kim, J. J., & Fanselow, M. S. (1992). Modality-Specific Retrograde Amnesia of Fear. *Science*, 256, 675-677. <https://doi.org/10.1126/science.1585183>
- Kjelstrup, K. G., Tuvnes, F. A., Steffenach, H. A., Murison, R., Moser, E. I., & Moser, M. B. (2002). Reduced Fear Expression after Lesions of the Ventral Hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99, 10825-10830. <https://doi.org/10.1073/pnas.152112399>
- Lehmann, H., Lacanilao, S., & Sutherland, R. J. (2007). Complete or Partial Hippocampal Damage Produces Equivalent Retrograde Amnesia for Remote Contextual Fear Memories. *European Journal of Neuroscience*, 25, 1278-1286. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05374.x>
- Lehmann, H., & McNamara, K. C. (2011). Repeatedly Reactivated Memories Become More Resistant to Hippocampal Damage. *Learning & Memory*, 18, 132-135. <https://doi.org/10.1101/lm.2000811>
- Lehmann, H., Rourke, B. K., Booker, A., & Glenn, M. J. (2013). Single Session Contextual Fear Conditioning Remains Dependent on the Hippocampus despite an Increase in the Number of Context-Shock Pairings during Learning. *Neurobiology of Learning and Memory*, 106, 294-299. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2012.10.011>
- Liu, P., Zheng, Y., Smith, P. F., & Bilkey, D. K. (2003). Changes in NOS Protein Expression and Activity in the Rat Hippocampus, Entorhinal and Postrhinal Cortices after Unilateral Electrolytic Perirhinal Cortex Lesions. *Hippocampus*, 13, 561-571. <https://doi.org/10.1002/hipo.10112>
- Maren, S., Aharonov, G., & Fanselow, M. S. (1997). Neurotoxic Lesions of the Dorsal Hippocampus and Pavlovian Fear Conditioning in Rats. *Behavioural Brain Research*, 88, 261-274. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(97\)00088-0](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(97)00088-0)
- Maren, S., & Fanselow, M. S. (1997). Electrolytic Lesions of the Fimbria/Fornix, Dorsal Hippocampus, or Entorhinal Cortex Produce Anterograde Deficits in Contextual Fear Conditioning in Rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, 67, 142-149. <https://doi.org/10.1006/nlme.1996.3752>
- Maren, S., & Holt, W. G. (2004). Hippocampus and Pavlovian Fear Conditioning in Rats: Muscimol Infusions into the Ventral, but Not Dorsal, Hippocampus Impair the Acquisition of Conditional Freezing to an Auditory Conditional Stimulus. *Behavioral Neuroscience*, 118, 97-110. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.118.1.97>
- Maren, S., Phan, K. L., & Liberzon, I. (2013). The Contextual Brain: Implications for Fear Conditioning, Extinction and Psychopathology. *Nature Reviews Neuroscience*, 14, 417-428. <https://doi.org/10.1038/nrn3492>
- Matus-Amat, P., Higgins, E. A., Barrientos, R. M., & Rudy, J. W. (2004). The Role of the Dorsal Hippocampus in the Acquisition and Retrieval of Context Memory Representations. *The Journal of Neuroscience*, 24, 2431-2439. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1598-03.2004>
- Matus-Amat, P., Higgins, E. A., Sprunger, D., Wright-Hardesty, K., & Rudy, J. W. (2007). The Role of Dorsal Hippocampus and Basolateral Amygdala NMDA Receptors in the Acquisition and Retrieval of Context and Contextual Fear Memories. *Behavioral Neuroscience*, 121, 721-731. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.121.4.721>
- Milton, F., Muhlert, N., Pindus, D. M., Butler, C. R., Kapur, N., Graham, K. S. et al. (2010). Remote Memory Deficits in Transient Epileptic Amnesia. *Brain*, 133, 1368-1379. <https://doi.org/10.1093/brain/awq055>
- Moser, M. B., Moser, E. I., Forrest, E., Andersen, P., & Morris, R. G. (1995). Spatial Learning with a Minislab in the Dorsal Hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 92, 9697-9701. <https://doi.org/10.1073/pnas.92.21.9697>
- Murty, V. P., Ritchey, M., Adcock, R. A., & LaBar, K. S. (2010). fMRI Studies of Successful Emotional Memory Encoding: A Quantitative Meta-Analysis. *Neuropsychologia*, 48, 3459-3469. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.07.030>
- Pentkowski, N. S., Blanchard, D. C., Lever, C., Litvin, Y., & Blanchard, R. J. (2006). Effects of Lesions to the Dorsal and Ventral Hippocampus on Defensive Behaviors in Rats. *European Journal of Neuroscience*, 23, 2185-2196. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04754.x>
- Phillips, R. G., & LeDoux, J. E. (1994). Lesions of the Dorsal Hippocampal Formation Interfere with Background but Not Foreground Contextual Fear Conditioning. *Learning & Memory*, 1, 34-44.
- Poppenk, J., Evensmoen, H. R., Moscovitch, M., & Nadel, L. (2013). Long-Axis Specialization of the Human Hippocampus. *Trends in Cognitive Sciences*, 17, 230-240. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.03.005>
- Pothuizen, H. H., Zhang, W. N., Jongen-Relo, A. L., Feldon, J., & Yee, B. K. (2004). Dissociation of Function between the

- Dorsal and the Ventral Hippocampus in Spatial Learning Abilities of the Rat: A Within-Subject, Within-Task Comparison of Reference and Working Spatial Memory. *European Journal of Neuroscience*, 19, 705-712. <https://doi.org/10.1111/j.0953-816X.2004.03170.x>
- Quinn, J. J., Loya, F., Ma, Q. D., & Fanselow, M. S. (2005). Dorsal Hippocampus NMDA Receptors Differentially Mediate Trace and Contextual Fear Conditioning. *Hippocampus*, 15, 665-674. <https://doi.org/10.1002/hipo.20088>
- Rogers, J. L., Hunsaker, M. R., & Kesner, R. P. (2006). Effects of Ventral and Dorsal CA1 Subregional Lesions on Trace Fear Conditioning. *Neurobiology of Learning and Memory*, 86, 72-81. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2006.01.002>
- Rudy, J. W., & Matus-Amat, P. (2005). The Ventral Hippocampus Supports a Memory Representation of Context and Contextual Fear Conditioning: Implications for a Unitary Function of the Hippocampus. *Behavioral Neuroscience*, 119, 154-163. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.119.1.154>
- Rudy, J. W., & O'Reilly, R. C. (2001). Conjunctive Representations, the Hippocampus, and Contextual Fear Conditioning. *Cognitive Affective & Behavioral Neuroscience*, 1, 66-82. <https://doi.org/10.3758/CABN.1.1.66>
- Satpute, A. B., Mumford, J. A., Naliboff, B. D., & Poldrack, R. A. (2012). Human Anterior and Posterior Hippocampus Respond Distinctly to State and Trait Anxiety. *Emotion*, 12, 58-68. <https://doi.org/10.1037/a0026517>
- Schenberg, E. E., & Oliveira, M. G. M. (2008). Effects of Pre or Posttraining Dorsal Hippocampus D-AP5 Injection on Fear Conditioning to Tone, Background, and Foreground Context. *Hippocampus*, 18, 1089-1093. <https://doi.org/10.1002/hipo.20475>
- Sparks, F. T., Lehmann, H., Hernandez, K., & Sutherland, R. J. (2011). Suppression of Neurotoxic Lesion-Induced Seizure Activity: Evidence for a Permanent Role for the Hippocampus in Contextual Memory. *PLoS One*, 6, e27426. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027426>
- Sparks, F. T., Spanswick, S. C., Lehmann, H., & Sutherland, R. J. (2013). Neither Time nor Number of Context-Shock Pairings Affect Long-Term Dependence of Memory on Hippocampus. *Neurobiology of Learning and Memory*, 106, 309-315. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.05.008>
- Squire, L. R. (1992). Memory and the Hippocampus: A Synthesis from Findings with Rats, Monkeys, and Humans. *Psychological Review*, 99, 195-231. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.99.2.195>
- Sutherland, R. J., O'Brien, J., & Lehmann, H. (2008). Absence of Systems Consolidation of Fear Memories after Dorsal, Ventral, or Complete Hippocampal Damage. *Hippocampus*, 18, 710-718. <https://doi.org/10.1002/hipo.20431>
- Sutherland, R. J., Sparks, F. T., & Lehmann, H. (2010). Hippocampus and Retrograde Amnesia in the Rat Model: A Modest Proposal for the Situation of Systems Consolidation. *Neuropsychologia*, 48, 2357-2369. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.04.015>
- Sutherland, R. J., Weisend, M. P., Mumby, D., Astur, R. S., Hanlon, F. M., Koerner, A. et al. (2001). Retrograde Amnesia after Hippocampal Damage: Recent vs. Remote Memories in two Tasks. *Hippocampus*, 11, 27-42. [https://doi.org/10.1002/1098-1063\(2001\)11:1<27::AID-HIPO1017>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/1098-1063(2001)11:1<27::AID-HIPO1017>3.0.CO;2-4)
- Vertes, R. P. (2006). Interactions among the Medial Prefrontal Cortex, Hippocampus and Midline Thalamus in Emotional and Cognitive Processing in the Rat. *Neuroscience*, 142, 1-20. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.06.027>
- Wang, S. H., Teixeira, C. M., Wheeler, A. L., & Frankland, P. W. (2009). The Precision of Remote Context Memories Does Not Require the Hippocampus. *Nature Neuroscience*, 12, 253-255. <https://doi.org/10.1038/nn.2263>
- Wiltgen, B. J., Zhou, M., Cai, Y., Balaji, J., Karlsson, M. G., Parivash, S. N. et al. (2010). The Hippocampus Plays a Selective Role in the Retrieval of Detailed Contextual Memories. *Current Biology*, 20, 1336-1344. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2010.06.068>
- Winocur, G., Frankland, P. W., Sekeres, M., Fogel, S., & Moscovitch, M. (2009). Changes in Context-Specificity during Memory Reconsolidation: Selective Effects of Hippocampal Lesions. *Learning & Memory*, 16, 722-729. <https://doi.org/10.1101/lm.1447209>
- Yoon, T., & Otto, T. (2007). Differential Contributions of Dorsal vs. Ventral Hippocampus to Auditory Trace Fear Conditioning. *Neurobiology of Learning and Memory*, 87, 464-475. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2006.12.006>

**期刊投稿者将享受如下服务：**

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：[ap@hanspub.org](mailto:ap@hanspub.org)