

雌激素及应激与人类认知功能的关系

洪 枫 奚耕思

(陕西师范大学生命科学院 西安 710062)

摘要:以当前生理学、医学等相关学科研究的最新成果为例介绍了雌激素、应激和人类认知功能三者之间的关系。说明雌激素与应激均可影响人类情绪、中枢学习和记忆功能,不利应激降低雌激素水平,而雌激素又可减少不利应激带来的损害,最后指出雌激素替代治疗的广阔临床应用前景。

关键词:雌激素;认知功能;应激

中图分类号:Q579.1 **文献标识码:**A

The role of estrogen in the cognitive function of human beings

HONG Feng, XI Geng-si

(College of Life Sciences, Shaanxi Normal University, Xi'an, 710062)

ABSTRACT: Estrogen has a close relation with the cognitive function of human beings. It can affect human emotion, learning and memory, prevent and cure some diseases, and has a vast and applied clinical foreground. But the concrete mechanism and the results are in learning stage. Moreover, estrogen has a close relationship with stress. The stress also has a effect on acknowledge perception.

Key words: Estrogen; The acknowledge perception; Stress

雌激素是一类由内分泌产生的类固醇,主要促进女性生殖器官发育和第二性征的出现。认知功能属于大脑皮层功能活动,包括感觉、知觉、学习、记忆、思维、情绪等。据目前科学研究发现:雌激素通过调节机体神经递质的传递和释放,调节神经结构及其功能,从而影响认知功能。另外,雌激素还与应激具有一定的相关性,它通过与应激激素的相互作用对认知功能产生影响。

1 雌激素及其作用机制

1.1 雌激素及其受体的结构特征

雌激素属类固醇激素,主要由卵巢分泌,可分为雌酮(E1)、雌二醇(E2)和雌三醇(E3)。其中雌二醇的生物活性最强。雌激素扩散进入靶细胞与雌激素受体(ER)结合,影响靶组织的生长、分化与功能。研究发现中枢神经系统是雌激素的主要靶器官之一,特别是海马等结构,而这些结构与学习、记忆密切相关。

雌激素受体是一类具高度专一性的核内结合蛋白,存在于性器官及许多其它组织中。它与雌激素结合后产生活性,调节靶基因的转录,可分为两类:ER- α 和ER- β 。ER- α 参与靶基因的转录激活;ER- β 调节转录激活,可能是介导学习记忆的功能性受体,还可能介导雌激素对血管的直接作用^[1]。

1.2 雌激素发挥作用的基本机制

多项研究发现,雌激素通过基因组机制和非基因组机制发挥作用。

基因组作用机制是雌激素与胞质受体结合形成复合物,激活的受体与DNA上特异的激素反应元件作用,调节靶基因的表达,合成新的蛋白质,继而发挥作用。

非基因组作用机制是在研究经典基因组机制中发现和认识到的^[2]。Moss等人提出了非基因组机制的膜受体假设^[3]。该假设认为雌激素与膜受体结合后,激活腺苷酸环化酶/鸟苷酸环化酶,引起cAMP/cGMP升高,进而修饰脂质膜和周围膜蛋白的构成,或改变周围水介质的结构及其动力学特征来调节细胞的功能。非基因组作用机制具有以下特征^[4]:作用快速;不被mRNA转录抑制剂和蛋白质合成抑制剂以及经典核受体拮抗剂阻断;与不易透过胞膜的大分子物质作用,具有不同于经典基因组作用的延缓效应。

2 雌激素与人类认知功能的关系

神经生理学中,学习指人通过神经系统接受外界环境信息影响自身行为的过程,记忆指获得的信息或经验在脑内贮存和再现的神经活动过程。情绪指人对客观环境刺激表现出的特殊心理反应和行为表现,包括恐惧、焦虑、发怒、愉快、痛苦和惊讶等。研究发现雌激素与学习、记忆、情绪等人类认知功能关系密切。

2.1 雌激素参与学习记忆调节的机制

雌激素与中枢系统中胆碱能、谷氨酸能、单胺能系统关系密切。有实验表明,去卵巢组大鼠学习记忆能力明显下降,大脑皮层和海马的胆碱乙酰转移酶(ChAT)活性显著下降,大脑皮层胆碱能M受体和N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)受体结合活性明显降低,单胺氧化酶B活性增加。经补充苯甲酸雌二醇(EB)后学习记忆明显改善,上述生化指标接近正常^[5]。

脑内乙酰胆碱(Ach)含量随学习记忆能力的增强而升高。雌激素可增加乙酰胆碱分泌,促进其与受体结合,提高胆碱乙酰转移酶活性,促进突触前膜摄取高亲和力胆碱,调节神经内分泌活动。Singh等人的研究指出:卵巢切除后5~28周内,大鼠前额皮质区和海马区摄取高亲和力胆碱的能力降低,同时胆碱乙酰转移酶的活性也下降^[6]。

雌激素促进海马中兴奋性氨基酸递质生成,增强其受体的结合活性,导致海马对谷氨酸作用的敏感性增加,同时与谷

作者简介:洪枫,(1981-),女,硕士研究生

主要研究方向为昆虫生理和繁殖生物学

E-mail: hongfeng@stu.snnu.edu.cn

(收稿日期:2006-06-10 接受日期:2006-07-18)

氨酸系统和胆碱能系统有协同促进学习记忆作用。脑缺血期细胞死亡及神经元损害的主要原因是谷氨酸等兴奋性氨基酸的毒性作用及各种自由基的产生。动物实验模型显示,雌二醇有抗神经元缺血后损伤的作用,能减弱因缺血造成的认知功能障碍^[7]。

雌激素影响脑组织中单胺类递质的代谢,从而对情绪、记忆和精神健康水平产生作用。试验观察雌激素能增加5-羟色胺、5-羟色胺2A型受体和五羟色胺转运子(SERT)在大鼠中缝背核的表达以及在大鼠前脑中的密度。在人类这些部位被认为与情绪、记忆和精神健康水平有关^[8]。绝经后患抑郁症的妇女服用雌激素后,血浆中单胺氧化酶(MAO)含量降低。雌激素还可置换与血浆白蛋白结合的色氨酸,提高脑内5-羟色胺浓度,改善学习记忆。同时,雌激素对纹状体多巴胺(DA)能神经元有调节和神经保护作用^[9]。

此外,雌激素还有其它一些作用:①调节脑区的突触发生和树突棘密度。Henderson^[10]指出:雌激素可增加海马的神经分支,促进树突形成、轴突延长及突触形成;②有抗氧化作用,对海马神经元氧化应激性损伤有保护作用;③降低神经毒素对脑细胞的影响,促进神经元、胶质细胞分化和存活;④通过长时程增强LTP机制^[11]和减弱LTD机制^[12]来抑制遗忘,改善记忆;⑤促进神经营养因子及其受体的表达,后者又促进细胞结合雌激素,引起信号放大^[13]。

2.2 雌激素的临床应用前景

低水平的雌激素与阿尔茨海默病(Alzheimer Disease,老年性痴呆)、经前综合症、产后抑郁和更年期综合症相关,研究表明雌激素替代治疗(estrogen replacement therapy, ERT)有助于预防或治疗这些病症,但是也应注意负面影响。

阿尔茨海默病临床表现为记忆力减退、情感障碍、行为异常,女性发病率比男性高。雌激素可减轻和阻止正常老年妇女的记忆力下降,对老年非痴呆妇女认知功能有选择性的增强作用,对老年痴呆妇女认知功能有辅助治疗作用。大规模临床实验证实ERT可预防老年妇女骨质疏松症,减少发生心血管疾病的危险;但与绝经年限有关,还有增加靶器官如子宫、卵巢和乳腺肿瘤发病的危险^[14]。

产后抑郁是发生在妇女产后数天到数月的精神心理疾病。妇女妊娠后期体内雌、孕激素显著增高,胎盘剥离后激素水平迅速下降,若降到最低点,就会产生脑功能障碍。临床表现为情绪不稳定,易焦虑、伤心、易怒、头疼、失眠等,记忆力下降甚至精神错乱。Ahokas报道产后抑郁组雌二醇下降值明显高于对照组,服用17- β 雌二醇可治愈抑郁症^[15]。可见雌激素能减轻抑郁情绪,治疗产后抑郁症。

绝经期又称更年期,女性从41岁开始卵巢内分泌功能减弱,出现“更年期综合症”,表现为情绪不稳定,易激动紧张,肢体学习动作能力下降,注意力不集中,记忆力下降,影响到人际关系和正常生活。绝经后卵泡分泌雌激素和孕激素减少,促性腺激素、促卵泡素和黄体生成素升高,可能是更年期综合症发生的重要原因。一些研究表明绝经前垂体和下丘脑处雌激素水平较高,绝经后下降,影响大脑皮质和下丘脑的神经活动,降低神经递质活性,导致精神、情绪和行为方面的异常^[16]。绝经期妇女接受ERT后减轻了症状,但是这种方法有增加子

宫内膜癌、乳腺癌等其他疾病发病的潜在危险^[17]。

3 应激对认知功能的影响

应激(stress)指机体对内外环境剧变的刺激作出精神、神经、内分泌和免疫等方面的综合应答状态。应激分为有利应激(eustress)和不利应激(distress):在有利应激状态下,人的注意力集中,思维活跃、反应敏捷,学习记忆能力提高;在不利应激状态下,人容易焦虑紧张,情绪不稳定,认知能力降低。此过程中血液或组织里肾上腺素、去甲肾上腺素、糖皮质激素、促肾上腺皮质激素释放激素、血管紧张素II等激素急剧增多,称之为应激激素。研究表明不利应激影响脑的认知功能,特别对海马及其记忆功能有明显伤害,其作用机制涉及糖皮质激素通过兴奋性氨基酸引起海马功能衰退。创伤后应激综合症(PTSD)患者通常都有认知功能缺陷。

近年来大量啮齿类动物的研究资料表明,慢性应激或长期注射外源性高水平应激激素严重影响着鼠类的认知功能。注射高水平的应激激素使未成年小鼠产生记忆缺损,大脑部分萎缩,成年小鼠海马神经细胞缺失,大鼠空间记忆能力明显受损^[18]。

4 应激与雌激素的关系

任何来自环境、社会、工作、生活的刺激均能使机体处于躯体或心理应激之中,如创伤、饥饿、疼痛、寒冷、缺氧及过度的精神活动等。其中生殖、内分泌系统是参与应激反应的重要系统,同时应激反应对雌激素的分泌也有重要影响。

不利应激可能会危害下丘脑-垂体-卵巢轴功能,导致女性亚健康状态和早衰。应激诱发的应激激素过度分泌,可抑制垂体促性腺激素分泌,降低性激素合成酶活性,进而抑制卵巢产生性激素。

雌激素可减少氧化应激造成的神经细胞破坏和死亡。实验表明雌激素可减少创伤缺血后脑组织中淀粉前体蛋白的过度表达及增加 β 淀粉样物的沉积,对抗其产生的毒性反应。高水平的雌激素可增加脑血流量,促进脑内糖的利用率,保护海马神经元,降低不利应激带来的损害。虽然雌二醇对于抗氧化应激的具体作用机理未完全证明,但实验证明它可以稳定线粒体结构,保护ATP合成机制正常进行,是一种有效的抗氧化剂^[19]。

5 问题与展望

目前有多项研究表明雌激素与人的认知功能有密切的关系。雌激素影响生物体神经系统、内分泌系统的生理活动。临床应用雌激素替代治疗已有部分应用,为治疗某些疾病提供了一定理论依据。但基于个体差异及是否会进而产生副作用方面的考虑,对于用药剂量及方式仍有待于进一步研究。另一方面,利用雌激素与其它化学物质,如神经肽、 Ca^{2+} 联合起来产生促智作用可能是一个新的临床课题。鉴于雌激素与应激具有密切联系,应激激素也可影响人的认知功能,特别对海马及其介导的学习记忆有明显影响,能否利用有利应激提高性激素合成酶活性,以提高人的认知能力,也是一项重要的研究内容。

(下转第104页)

- [7] Mayeux R, Honig LS, Tang MX, et al. Plasma A[β] 40 and A[β] 42 and Alzheimer's disease: relation to age, mortality, and risk[J]. *Neurology*, 2003,61(9):1185 - 1190
- [8] Padovani A, Borroni B, Colciaghi F, et al. Abnormalities in the pattern of platelet amyloid precursor protein forms in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer disease[J]. *Archives of neurology*, 2002,59(1):71 - 75
- [9] Baskin F, Rosenberg RN, Iyer L, et al. Platelet APP isoform ratios correlate with declining cognition in AD[J]. *Neurology*, 2000,54(10):1907 - 1909
- [10] Bard F, Cannon C, Barbour R, et al. Peripherally administered antibodies against amyloid β -peptide enter the central nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer disease[J]. *Nature medicine*, 2000,6(8):916 - 919
- [11] Du Y, Dodel R, Hampel H, et al. Reduced levels of amyloid β -peptide antibody in Alzheimer disease[J]. *Neurology*, 2001,57(5):801 - 805
- [12] Hock C, Konietzko U, Streffer JR, et al. Antibodies against β -amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease[J]. *Neuron*, 2003,38(4):547 - 554
- [13] Yaffe K, Barrett-Connor E, Lin F, et al. Serum lipoprotein levels, statin use, and cognitive function in older women[J]. *Archives of neurology*, 2002,59(3):378 - 384
- [14] Rockwood K, Kirkland S, Hogan DB, et al. Use of lipid-lowering agents, indication bias, and the risk of dementia in community-dwelling elderly people[J]. *Archives of neurology*, 2002,59(2):223 - 227
- [15] Gomez-Isla T, West HL, Rebeck GW, et al. Clinical and pathological correlates of apolipoprotein E epsilon 4 in Alzheimer's disease[J]. *Annals of neurology*, 1996,39(1):62 - 70
- [16] Taddei K, Clamette R, Gandy SE, et al. Increased plasma apolipoprotein E (apoE) levels in Alzheimer's disease[J]. *Neuroscience letters*, 1997,223(1):29 - 32
- [17] Siest G, Bertrand P, Qin B, et al. Apolipoprotein E polymorphism and serum concentration in Alzheimer's disease in nine European centres: the ApoEurope study. ApoEurope group[J]. *Clinical chemistry and laboratory medicine: CCLM/FESCC*, 2000,38(8):721 - 730
- [18] Panza F, Solfrizzi V, Colacicco AM, et al. Apolipoprotein E (APOE) polymorphism influences serum APOE levels in Alzheimer's disease patients and centenarians[J]. *Neuroreport*, 2003,14(4):605 - 608
- [19] Polidori MC, Mecocci P. Plasma susceptibility to free radical-induced antioxidant consumption and lipid peroxidation is increased in very old subjects with Alzheimer disease[J]. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 2002,4(6):517 - 522
- [20] Straface E, Matarrese P, Gambardella L, Vona R, Sgadari A, Silveri MC, Malorni W. Oxidative imbalance and cathepsin D changes as peripheral blood biomarkers of Alzheimer disease: a pilot study[J]. *FEBS Lett*, 2005,579(13):2759 - 2766
- [21] Weiner HL, Selkoe DJ. Inflammation and therapeutic vaccination in CNS diseases[J]. *Nature*, 2002,420:879 - 884
- [22] Licastro F, Pedrini S, Caputo L, et al. Increased plasma levels of interleukin-1, interleukin-6 and alpha-1-antichymotrypsin in patients with Alzheimer's disease: peripheral inflammation or signals from the brain? [J]. *Journal of neuroimmunology*, 2000,103(1):97 - 102
- [23] Angelis P, Scharf S, Mander A, et al. Serum interleukin-6 and interleukin-6 soluble receptor in Alzheimer's disease[J]. *Neuroscience letters*, 1998,244(2):106 - 108
- [24] McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies[J]. *neurology*, 1996,47(2):425 - 432

(上接第99页)

参考文献

- [1] 张吉强,蔡文琴.雌激素 β 受体研究进展[J].*生理科学进展*, 2001,32(1):68 - 70
- [2] Tina T, Robert M. Estrogen regulation of dopamine release in the nucleus accumbens: Genomic and Nongenomic Mediated Effects[J]. *Neurochem*, 1994,62:1750 - 1756
- [3] Gu Q, Moss L. 17- β estradiol potentiates kainate-induced currents via activation of the cAMP cascade[J]. *Neurosci*, 1996,16:3620 - 3629
- [4] Revelli A. Nongenomic actions of steroid hormones in reproductive tissues [J]. *Endocrine Review*, 1998,19:3 - 17
- [5] 张晓春,左萍萍,葛秦生.雌激素类药物对于去卵巢大鼠认知功能的影响[J].*生殖医学杂志*,2001,10(3):135 - 140
- [6] Singh M, Meyer M, Millard J, et al. Ovarian steroid deprivation results in a reversible learning impairment and compromised cholinergic function in female SD rats[J]. *BrainRes*, 1994,644:305 - 312
- [7] 张劭,陈助华,陈培熹.17 β -雌二醇对大鼠海马神经元延迟整流型钾离子通道活动的影响[J].*生理学报*,1998,50(5):581 - 586
- [8] Fink G, Sumner E, McQueen JK., et al. Sex steroid control of mood, mental state and memory[J]. *Clin Exp pharmacol physiol*, 1998,25:764 - 775
- [9] Miller B, Ali F, Callaghan O, et al. The Impact of Gender and Estrogen on Striatal Dopaminergic Neurotoxicity[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1998, 844:153 - 167
- [10] Henderson W. Estrogen cognition and a woman's risk of Alzheimer's disease[J]. *Am Med*, 1997,103:11 - 17
- [11] Lathe R. Hormone and the hippocampus[J]. *Endocrinol*, 2001,169: 205 - 231
- [12] Vouimba M, Foy R, Foy G, et al. 17 β -estradiol suppression of long-term depression in aged rats[J]. *Brain Res Bull*, 2000,53:783 - 787
- [13] Singh M, Meyer M, Simpkins W, et al. The effects of ovariectomy and estradiol replacement on brain-derived neurotrophic factor messenger ribonucleic acid expression in cortical and hippocampal regions of the Sprague-Dawley rat[J]. *Endocrinology*, 1995,136:2320 - 2324
- [14] Brownley A, Hinderliter L, et al. Cardiovascular effects of 6 months of hormone replacement therapy versus placebo: differences associated with years since menopause[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2004,190(4):1052 - 1058
- [15] Ahokas J, Kaukoranta J, Wahlbeck K. Estrogen deficiency in severe postpartum depression successful treatment with sublingual physiological 17 β -estradiol, a preliminary study[J]. *Clin psychiatry*, 2001,62(5):332
- [16] Jarkova B, Martenyi F, Massanauskaitė D, et al. Mood effect of raloxifene in post-menopausal women[J]. *Maturitas*, 2002,42(1):71 - 75
- [17] 章婷婷,刚君,方小玲.雌激素替代疗法的利与弊[J].*医学与哲学*,2006,1(27):46 - 48
- [18] Luine V, Villegas M, Martinez C, et al. Repeated stress causes reversible impairments of spatial memory performance[J]. *Brain Res*, 1994,639:167 - 170
- [19] Moor N, Gottipati S, Mallet T, et al. A putative mitochondrial mechanism for antioxidative cytoprotection by 17 β -estradiol[J]. *Exp Eye Res*, 2004,78(5):933 - 941