

· 综述 ·

# 雌激素及其受体在海马依赖性高级功能情绪和认知相关疾病中的调节作用研究进展

梁梅丽 赵芳 高晓霞

030006 太原, 山西大学中医药现代研究中心(梁梅丽、赵芳、高晓霞), 化学化工学院(梁梅丽)

通信作者: 高晓霞, Email: gaoxiaoxia@sxu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.03.013

【摘要】 雌激素和雌激素受体对海马依赖性高级功能情绪和认知相关的神经疾病具有极其重要的调节改善作用, 因此, 现将对其在抑郁症、精神分裂症和阿尔茨海默病中的调节作用进行综述, 补充雌激素或选择性雌激素受体调节剂可能成为治疗这些疾病的新方法。

【关键词】 雌激素; 雌激素受体; 海马依赖性; 情绪; 认知; 综述

## Research progress in regulation of estrogen and its receptors in hippocampus dependent advanced functional emotion and cognitive related diseases

Liang Meili, Zhao Fang, Gao Xiaoxia

Modern Research Center for Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Taiyuan 030006, China(Liang ML, Zhang F, Gao XX); College of Chemistry and Chemical Engineering, Shanxi University, Taiyuan 030006, China(Liang ML)

Corresponding author: Gao Xiaoxia, Email: gaoxiaoxia@sxu.edu.cn

【Abstract】 Estrogen and estrogen receptors play a vitally regulated role in hippocampus dependent advanced functional emotion and cognitive related diseases. Therefore, this paper reviews the regulation function of estrogen and its receptors in depression, schizophrenia and Alzheimer disease (AD). Supplementation of estrogen or selective estrogen receptor modulators may be a new method for the treatment of depression, schizophrenia and AD.

【Key words】 Estrogen; Estrogen receptor; Hippocampal dependent; Emotion; Cognition; Review

人体雌激素是一种具有广泛生物活性类固醇激素, 在体内靶组织众多, 不仅能影响卵巢、子宫和乳腺等器官的生长、分化及功能, 还能对心血管系统和骨组织等发挥作用<sup>[1-3]</sup>。大脑海马结构是与情绪和认知关系密切的一重要脑区, 而且研究还发现雌激素对海马依赖性高级大脑功能如情绪和认知具有非常重要的作用<sup>[4]</sup>, 包括神经保护作用、对海马神经元突触可塑性的调节和对海马介导的学习认知能力障碍的改善等作用。雌激素和雌激素受体在海马依赖性高级大脑功能——情绪和认知的调控机制不尽相同, 因此, 本文就雌激素和雌激素受体在海马依赖性高级大脑功能中发挥的调控机制或潜在作用信号调节途径作综述, 有助于进一步了解雌激素信号在海马依赖性高级大脑功能中的作用, 为临床雌激素相关的海马依赖性高级大脑功能的预防和治疗提供借鉴。

### 一、雌激素与雌激素受体

人体雌激素是由芳香化酶(又称雌激素合成酶)催化雄激素转化而来。血液循环中的雌激素具有波动性, 在女性月经周期中的排卵期水平最高, 而在啮齿类动物中则在发情期最高<sup>[5]</sup>。随着女性进入围绝经期, 卵巢功能减退, 体内雌激素水平急剧下降。在绝经后, 卵巢停止或只分泌极少量雌激素。雌激素主要有甾体类和非甾体类两种类型。甾体类雌激素主要有雌酮(estrone, E1)、雌二醇(estradiol, E2)和雌三醇(estriol, E3)。而非甾体类雌激素是具有雌激素功能的天然或合成的物质, 包括外源性雌激素、植物雌激素和霉菌类雌激素<sup>[4]</sup>。

雌激素受体根据其所在的部位可分为两大类: (1)经典的细胞核受体转录因子超家族成员: 雌激素受体 $\alpha$  (ER $\alpha$ ) 和 ER $\beta$ ; (2)非细胞核内的膜结合受体: 与G-蛋白耦联受体同源的第三受体, 即

G-蛋白耦联雌激素受体(G protein-coupled estrogen receptor, GPER)。雌激素受体在机体中表达不同。ER $\alpha$  主要表达于生殖系统、乳腺、肾、骨、脂肪组织和肝脏<sup>[6]</sup>, 而ER $\beta$  主要表达于皮质、海马和小脑, 主要参与调节焦虑、运动、恐惧、记忆和学习等的非生殖神经生物学系统作用<sup>[7]</sup>。GPER是非细胞核内受体, 主要分布于细胞膜、质膜和表达于大脑海马、皮质和下丘脑区域<sup>[8]</sup>。

1. 雌激素受体配体: 雌激素受体配体有多种, 而雌激素是其中重要的一种, E1、E2和E3。外源性雌激素目前有两种ER $\alpha$ 和ER $\beta$ 的激动剂或拮抗剂, 如ER $\alpha$ 特异性激动剂丙基吡唑三醇(propylpylazoletriol, PPT), ER $\beta$ 特异性激动剂二芳基丙腈(diarylpropionitrile, DPN)<sup>[4]</sup>以及ER $\alpha$ 、ER $\beta$ 的拮抗剂他莫昔芬和雷洛昔芬<sup>[8]</sup>。

选择性GPER激动剂为G-1, 对ER $\alpha$ 和ER $\beta$ 均无显著作用<sup>[8]</sup>。某些药物如选择性雌激素受体调节剂ICI 182, 780、他莫昔芬、雷洛昔芬, 既是GPER激动剂, 同时也是ER $\alpha$ 和ER $\beta$ 的拮抗剂。其他的GPER激动剂有E2、xenoestrogenes、烟酸、植物雌激素以及在杀虫剂和塑料中发现的雌激素化合物。选择性GPER受体拮抗剂有G-15和G-36。

2. 雌激素发挥的生物学效应和细胞信号转导途径: 雌激素作用于雌激素受体后发挥的生物学效应可以分为两种: (1)“基因组”转录调节效应: 雌激素进入细胞后, 与位于细胞核内的ER $\alpha$ 或ER $\beta$ 受体结合成复合物, 之后与靶基因调控区内的特异DNA位点结合即雌激素反应元件(estrogen response elements, ERE)来启动转录和翻译, 从而通过“基因组”途径来介导细胞效应; (2)非基因组效应: 雌激素与GPER介导的信号快速反应活动, 通过细胞第二信使信号系统间接发挥调节转录作用。

ER $\alpha$ 、ER $\beta$ 除可发挥基因组效应外, 还可通过磷酸化丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)/细胞外信号调节激酶(ERK)、蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)和酪氨酸激酶B受体(tropomyosin receptor kinase B, TrkB)信号启动第二信使信号事件发挥作用。ER $\beta$ 的激活与免疫反应的增强和MAPK/ERK, Akt, TrkB的表达密切相关<sup>[9]</sup>。Akt和TrkB受体参与突触可塑性相关的空间记忆, 认知以及其他海马依赖性的行为<sup>[10]</sup>。MAPK/ERK信号通路调节多种细胞活动, 包括细胞增殖、分化、存活和死亡, 并参与阿尔茨海默病(AD)、帕金森病和肌萎缩侧索硬化的发生<sup>[11]</sup>。

雌激素或配体与GPER介导的快速信号反应则是GPER通过结合异三聚体的G蛋白来激活细胞内

的第二信使信号转导通路。该信号通路由GPER的G $\alpha$ 和G $\beta$  $\gamma$ 两亚基分别通过启动产生cAMP和激活ERK1/2进行转导。以G $\beta$  $\gamma$ 发起的ERK1/2激活信号级联反应包括: Src介导的基质金属蛋白酶(MMPs)的激活的同时伴随肝素结合表皮生长因子(EGF)的释放及EGF受体(EGFR)的激活, 进而激活ERK1/2和磷酸肌醇3激酶(PI3K)<sup>[12]</sup>。ERK1/2和PI3K的激活可进一步激活MAPK依赖的内皮型一氧化氮合酶(eNOS)<sup>[13]</sup>。以G $\alpha$ 亚基启动的信号途径对腺苷酸环化酶表现出双向活性, 有时可促进而有时可抑制腺苷酸环化酶诱导的cAMP的产生<sup>[14]</sup>。此外, GPER还可通过激活蛋白激酶而交叉激活L型钙通道(Cav 1.2)从而引起神经元的超极化并使细胞内钙离子增加, 而细胞内钙离子是神经可塑性的重要介质, 对GPER的神经功能起着重要的作用<sup>[15-16]</sup>。

综上所述, 雌激素通过与雌激素受体结合启动基因组效应或细胞信号转导途径发挥一系列与神经系统功能如认知、记忆以及海马依赖性行为等相关的生物作用, 因此, 以下将介绍雌激素及其受体在海马依赖性情绪和认知中相关疾病的调节作用, 包括抑郁症、精神分裂症和AD。

## 二、雌激素与抑郁症

1. 雌激素是抑郁症的发病因素: 情绪障碍表现出性别差异, 女性抑郁症的患病率大约是男性的2~3倍<sup>[17]</sup>。此外, 女性在45~55岁时比其他年龄段也更容易患上抑郁症<sup>[18]</sup>。体内雌激素水平的降低与抑郁情绪密切相关。通过长期的卵巢切除(ovariectomized, OVX)小鼠实验也表明, OVX会引起小鼠体内雌激素明显不足<sup>[19]</sup>, 其在高架十字迷宫实验和强迫游泳实验中分别表现出显著较少的开臂活动和较少挣扎时间的抑郁样行为<sup>[18-19]</sup>。当对OVX鼠给予E2治疗后, OVX鼠在强迫游泳实验和悬尾实验中表现出不动时间显著减少以及开臂活动时间显著增加, 提示抑郁症状改善<sup>[20]</sup>。这些研究说明, 围绝经期和绝经过渡期性激素水平的改变可能是抑郁症状发生的危险因素。

2. 雌激素信号抗抑郁的潜在治疗机制: 神经递质假说是抑郁症经典病理机制理论。大量资料表明雌激素激素与血清素系统的调节有关。Fink和Sumner<sup>[21]</sup>通过对绝经后妇女以急性和慢性方式给予E2治疗实验发现, 给药后其5-HT水平显著增加, 并通过增加5-HT<sub>2A</sub> mRNA水平和上调5-羟色胺转运体及其表达从而发挥抗抑郁作用。Benmansour等<sup>[22]</sup>报道, DPN激活海马CA3区的ER $\beta$ 后通过MAPK/ERK1/2信号途径传导以及通过与胰岛素生长因子1(IGF-1)和TrkB受体的相互作用来减少5-HT

清除而改善抑郁症状,然而对PI3K/Akt信号通路却无作用。此外,雌激素还可通过激活GPER受体迅速缩短选择性5-HT再摄取抑制剂(SSRIs)的起效时间<sup>[8]</sup>,从而作为SSRIs的短期佐剂。因此,上述研究说明,雌激素可通过激活ER以减少5-HT的清除或通过下丘脑-垂体系GPER的激活加速SSRIs类药物的治疗效果以改善抑郁状态。

雌激素信号对脑源性神经营养因子(BDNF)调节也具有重要作用。研究<sup>[23]</sup>报道,无论是长期的(5~25周)或是短期(5d)的雌激素替代治疗或是E2治疗均能增加海马、大脑皮层和脊髓中BDNF mRNA的水平和蛋白水平。Chhibber等<sup>[24]</sup>也报道,ER $\beta$ -/-抑郁小鼠海马中的BDNF显著降低以及BDNF蛋白表达显著减少,同时对原代海马神经元分析发现,ER $\beta$ 激动剂能增强BDNF/TrkB信号。ER $\beta$ 信号的衰减会引起BDNF基因转录减少,从而降低大脑海马区BDNF蛋白水平,而BDNF水平的降低以及BDNF/TrkB信号的减弱则会削弱神经突触可塑性,从而影响大脑的适应能力和增加抑郁风险。由此表明,雌激素治疗可能是通过BDNF/TrkB信号而发挥抗抑郁作用。

近年来,体内外实验研究表明雌激素对海马神经形成产生一定影响。体内实验表明,以在4h内处理的急性方式给予E2治疗可以显著增加雌性大鼠和田鼠的神经元增殖和新生神经元的存活<sup>[25]</sup>,同样,慢性(60d)雌激素治疗方式也可显著增加中年小鼠的细胞增殖<sup>[26]</sup>;大鼠海马神经离体实验也同样表明,雌激素可以促进其新生神经元的增殖和存活,当在雌激素受体拮抗剂ICI 182,780的干预下,该神经元增殖效应则消失<sup>[27]</sup>,由此表明,神经形成也是雌激素调控抑郁症的关键因素。

### 三、雌激素信号与精神分裂症

1. 雌激素在精神分裂症认知障碍的重要作用:精神分裂症的发作通常发生在青春期后期,以阳性症状、阴性症状和情感症状和认知障碍为主要特征,并持续患者的一生。阳性症状包括妄想和幻觉,而阴性症状则包括社交退缩和情感缺乏。认知功能障碍是全球公认的包括在语言能力、执行功能、注意力以及滤除无关刺激的能力等方面障碍的精神分裂症症状<sup>[28]</sup>。此外,还包括各种记忆缺陷,比如包括空间记忆与非空间记忆在内的情景记忆和言语记忆的缺陷。

雌激素减少对精神分裂症患者认知能力受损最严重的情景记忆、言语记忆和信息加工处理速度具有重要的作用。Sherwin和Tulandi<sup>[29]</sup>报道,在年轻女性中,卵巢雌激素的抑制与语言记忆障

碍密切相关,而当给予雌激素替代治疗后可逆转该语言记忆缺陷。同样,精神分裂动物模型也表明,雌激素可能有助于改善女性的工作记忆障碍。Antunes和Biala<sup>[30]</sup>通过对啮齿动物注射苯环己哌啶(phencyclidine, PCP, 一种麻醉药和致幻剂)造精神分裂动物模型,并在注射前对其进行4h的E2预前给药,实验表明,接受治疗的雌性动物在一项与人工作记忆相似的非空间记忆测验即对象识别任务测试中表现出显著改善效果。这些研究表明,雌激素有助于减轻精神分裂症的一些认知障碍症状。

2. 雌激素抗精神分裂症的神经保护作用的潜在治疗机制:(1)调节离子型谷氨酸受体NMDA亚型信号介导的途径。多巴胺假说是精神分裂症患者病因的早期研究理论,而新的精神分裂症模型假设表明谷氨酸的失调会导致多巴胺失调。NMDA受体功能减退引起的谷氨酸能系统功能的改变对精神分裂症发病具有重要影响。Javitt和Zukin<sup>[31]</sup>报道对健康志愿者以亚麻醉剂量(0.05~0.1 mg/kg)静脉注射NMDA受体拮抗剂PCP后其逐渐表现出孤僻、自闭和消极的拟精神病状态,且发现其可导致精神病患者思维障碍恶化。同时,啮齿类动物研究<sup>[32]</sup>显示,NMDA受体拮抗剂会引起兴奋性毒性和细胞死亡,而雌激素却可以防止NMDA受体介导的兴奋性毒性和细胞死亡的产生。Sribnick等<sup>[33]</sup>通过卒中模型以高浓度的谷氨酸处理雄、雌性大鼠建立兴奋性毒性模型,发现E2可通过抑制皮质神经元凋亡来减少兴奋性毒性。另有实验<sup>[34]</sup>证实,PCP通过抑制NMDA受体阳离子的流入而抑制细胞凋亡。此外,NMDA受体功能改变会引起氧化应激激活,进而导致细胞死亡,而PCP通过减少脑内氧化应激物来发挥抗氧化作用而减少该氧化应激导致的脑细胞损失和凋亡<sup>[35]</sup>。更重要的是,NMDA受体功能减退会影响与记忆密切相关的突触可塑性长时程增强(long term potentiation, LTP)<sup>[36]</sup>。而LTP的中断紊乱则会导致精神分裂症的认知缺陷。雌激素可通过影响突触发生以及NMDA受体活性进而改善NMDA受体功能低下的精神分裂症模型的LTP缺陷。如在动物实验中观察到,E2通过增加海马的脊椎密度以及增加可产生LTP的兴奋性突触的数量,进而增加了兴奋性突触后电位和LTP的大小<sup>[37]</sup>。此外,Cyr等<sup>[38]</sup>也报道,E2可逆转因卵巢切除导致海马NMDA受体数量减少的变化趋势,由此说明,雌激素通过影响NMDA活性而影响LTP。综上所述,雌激素通过调节NMDA受体活性或是通过调节NMDA受体介导的途径进而改善精神分裂症认知障碍。(2)调节GABA能:NMDA受体功能减退引起的一个重要后果是,它

可能破坏大脑中的GABA能信号,而GABA能异常与精神分裂症密切相关。精神分裂症GABA能的异常可定位到小清蛋白(PV)表达神经元<sup>[39]</sup>。PV是一种钙结合蛋白,是大脑中的GABA能中间神经元子集,其分布在大脑不同区域,尤其在精神分裂症紧密牵连的区域发现其分布丰富,如前额皮质、海马。Coyle<sup>[39]</sup>发现男、女性精神分裂症患者的大脑均表现出PV表达缺失。PV神经元功能障碍可能会减少 $\gamma$ 振荡,而30~90 Hz的 $\gamma$ 振荡频率对正常大脑复杂认知功能具有重要作用<sup>[40]</sup>。Gonzalez-Burgos等<sup>[41]</sup>也证实,药物性或基因性扰乱了雄性啮齿类动物GABA能神经元的NMDA受体之后,其表现出异常的 $\gamma$ 振荡和认知行为障碍。这些研究说明,PV中间神经元可能通过产生 $\gamma$ 振荡而促进认知健康,而这一途径的中断则可能是导致精神分裂症认知下降的一个重要因素。有研究<sup>[42]</sup>表明,E2可增加体外培养的雄性大鼠额叶皮质区以及体内成年雌性大鼠弓状核的PV表达细胞的数量。也有研究<sup>[43]</sup>报道,卵巢切除大鼠给予E2治疗后能增强GABA受体激动剂与在下丘脑、垂体和终纹中的GABA受体的结合力,而这种对GABA受体结合力的增强则是通过ER $\alpha$ 或ER $\beta$ 激活来调节。综上所述,雌激素可通过增加GABA受体数量和亲和力来抵消GABA的合成不足,进而治疗精神分裂症,其次,可通过调节GABA所在的PV神经元进而调节GABA能来改善精神分裂症认知障碍。(3)调节BDNF。在成人中,BDNF参与调节突触可塑性和LTP,这两者都被认为在学习和记忆的细胞机制中发挥关键作用<sup>[44]</sup>。LTP需要BDNF来维持皮层和海马神经元的树状脊和突触密度<sup>[45]</sup>。BDNF的合成或释放的缺乏可能会导致精神分裂症发作。Pillai和Buckley等<sup>[46]</sup>对经过治疗和未经治疗的精神分裂症患者的血清以及对患者死后尸体脑内BDNF水平进行分析证实,患者表现出较低水平的血清BDNF以及脑内低水平的BDNF mRNA和蛋白。有学者<sup>[47]</sup>在雌性大鼠研究中也发现,在发情周期中海马BDNF蛋白水平呈现上升和下降的趋势,而当在E2水平达到峰值的发情前期时,其BDNF蛋白水平也最高。综上所述,雌激素可通过调节BDNF来调节突触可塑性和LTP进而改善精神分裂症的认知障碍。

#### 四、雌激素信号与AD

1. 雌激素信号对AD的重要作用:AD是一种神经变性疾病,是老年痴呆症中最常见的一种形式,临床症状表现常伴随严重的学习、记忆和认知功能障碍,其病理特征包括老年斑的累积和神经原纤维缠结。Brookmeyer等<sup>[48]</sup>报道,在目前的AD患者中,

近乎2/3的患者为女性。相关研究显示,65岁以后,女性患AD病率为16.7%,而男性仅为9.1%<sup>[49]</sup>。过去为期20年的研究<sup>[50]</sup>也证实,女性更易患AD的原因在很大程度上与卵巢性激素在更年期的损失有关。更有研究<sup>[51]</sup>报道,绝经后接受含雌激素治疗并持续10年的女性患AD的风险降低了3倍。这些研究说明,雌激素对AD发病具有极其重要的作用。

2. 雌激素抗AD的潜在治疗机制:多条雌激素介导的细胞第二信使信号途径参与AD的神经保护作用。Zhang等<sup>[52]</sup>通过PC12细胞研究柚皮素对抗 $\beta$ 淀粉样蛋白(A $\beta_{25-35}$ )导致的神经损伤以及其起神经保护作用的信号途径,发现柚皮素具有雌激素样作用,并通过作用于ER而抑制A $\beta_{25-35}$ 引起的细胞凋亡;并且可上调Akt和GSK-3 $\beta$ 的磷酸化,下调Caspase-3活性,通过激活ER介导的PI3K/Akt细胞信号途径对A $\beta_{25-35}$ 诱导的神经毒性起神经保护作用,进而改善AD症状。Shi等<sup>[53]</sup>的研究也表明,人参皂苷Rg1通过作用于ER发挥雌激素样作用,其激活ER后引起的PI3K/Akt信号激活是防止A $\beta$ 导致神经损伤的一个重要途径。Deng等<sup>[54]</sup>研究报道,选择性雌激素受体调节剂OBHS(oxabicycloheptene sulfonate)通过作用于GPER进而激活PI3K/Akt和ERK信号途径保护神经胶质细胞免受A $\beta$ 诱导的毒性。此外,MAPK激活也是AD治疗又一重要信号途径。Fitzpatrick等<sup>[55]</sup>报道E2通过激活MAPK信号途径拮抗A $\beta_{25-35}$ 诱导的海马源性细胞系HT22细胞的毒性而起神经保护作用。这些研究说明,雌激素主要通过ER介导的细胞第二信使信号途径而发挥AD治疗作用。

#### 五、小结

抑郁症、精神分裂症和AD的发病具有的性别差异体现了雌激素对海马依赖性高级大脑功能情绪和认知具有重要的作用。雌激素除与细胞核内的ER结合发挥基因组转录效应外,还可与细胞膜的ER或GPER结合并激活细胞第二信使MAPK/ERK1/2信号传导途径进而影响神经递质5-HT的表达或释放和促进神经元增殖和存活来改善抑郁症。BDNF水平则是雌激素信号对治疗抑郁症和精神分裂症认知障碍的相同调节机制,此外,雌激素信号还可通过调节NMDA受体活性或其介导的途径以及通过调节GABA能系统进而改善精神分裂症认知障碍。而雌激素对AD起神经保护作用,主要通过作用于ER或GPER进而激活细胞第二信使PI3K/Akt或MAPK信号通路而改善AD。雌激素对不同病理机制的海马依赖性高级功能情绪和认知相关的神经系统疾病发挥的某些具体调节信号机制虽有所不

同,但其均具有显著改善治疗作用。因此,补充雌激素或选择性雌激素受体调节剂可能成为治疗抑郁症、精神分裂症和AD的新方法。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 文献搜集整理、综述撰写为梁梅丽,选题及论文架构为高晓霞,论文修订为赵芳、高晓霞

### 参 考 文 献

- [ 1 ] Wang Q, Ye Q, Lu R, et al. Effects of estradiol on high-voltage-activated Ca(2+)channels in cultured rat cortical neurons [ J ]. *Endocr Res*, 2014, 39(2): 44-49. DOI: 10.3109/07435800.2013.799485.
- [ 2 ] Wang YC, Xiao XL, Li N, et al. Oestrogen inhibits BMP4-induced BMP4 expression in cardiomyocytes: a potential mechanism of oestrogen-mediated protection against cardiac hypertrophy [ J ]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(23): 5586-5595. DOI: 10.1111/bph.12983.
- [ 3 ] Chen F, Ouyang Y, Ye T, et al. Estrogen inhibits RANKL-induced osteoclastic differentiation by increasing the expression of TRPV5 channel [ J ]. *J Cell Biochem*, 2014, 115(4): 651-658. DOI: 10.1002/jcb.24700.
- [ 4 ] 崔翔,陶诗奇,徐海伟,等. ER $\beta$  调节海马依赖性高级认知功能的研究进展 [ J ]. *神经解剖学杂志*, 2012, 28(1): 105-108.
- [ 5 ] 郑向红,许颖.雌激素受体及与雌激素相关疾病的研究进展 [ J ]. *海峡药学*, 2016, 28(10): 1-5. DOI: 10.3969/j.issn.1006-3765.2016.10.001.  
Zheng XH, Xu Y. Study on the Relationship between Estrogen Receptor and Estrogen Dis-eases [ J ]. *Strait Pharmaceutical Journal*, 2016, 28(10): 1-5.
- [ 6 ] Behl C. Oestrogen as a neuroprotective hormone [ J ]. *Nat Rev Neurosci*, 2002, 3(6): 433-442. DOI: 10.1038/nrn846.
- [ 7 ] Bodo C, Rissman EF. New roles for estrogen receptor beta in behavior and neuroendocrinology [ J ]. *Front Neuroendocrinol*, 2006, 27(2): 217-232. DOI: 10.1016/j.yfrne.2006.02.004.
- [ 8 ] Lu CL, Herndon C. New roles for neuronal estrogen receptors [ J ]. *Neurogastroenterol Motil*, 2017, 29(7). DOI: 10.1111/nmo.13121.
- [ 9 ] Vargas KG, Milic J, Zaciragic A, et al. The functions of estrogen receptor beta in the female brain: A systematic review [ J ]. *Maturitas*, 2016, 93: 41-57. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.05.014.
- [ 10 ] Spencer-Segal JL, Tsuda MC, Mattei L, et al. Estradiol acts via estrogen receptors alpha and beta on pathways important for synaptic plasticity in the mouse hippocampal formation [ J ]. *Neuroscience*, 2012, 202: 131-146. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.11.035.
- [ 11 ] Kim EK, Choi EJ. Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases [ J ]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1802(4): 396-405. DOI: 10.1016/j.bbdis.2009.12.009.
- [ 12 ] Filardo EJ, Thomas P. Minireview: G protein-coupled estrogen receptor-1, GPER-1: its mechanism of action and role in female reproductive cancer, renal and vascular physiology [ J ]. *Endocrinology*, 2012, 153(7): 2953-2962. DOI: 10.1210/en.2012-1061.
- [ 13 ] Tran QK, Firkins R, Giles J, et al. Estrogen Enhances Linkage in the Vascular Endothelial Calmodulin Network via a Feedforward Mechanism at the G Protein-coupled Estrogen Receptor 1 [ J ]. *J Biol Chem*, 2016, 291(20): 10805-10823. DOI: 10.1074/jbc.M115.697334.
- [ 14 ] Broselid S, Berg KA, Chavera TA, et al. G protein-coupled receptor 30 (GPR30) forms a plasma membrane complex with membrane-associated guanylate kinases (MAGUKs) and protein kinase A-anchoring protein 5 (AKAP5) that constitutively inhibits cAMP production [ J ]. *J Biol Chem*, 2014, 289(32): 22117-22127. DOI: 10.1074/jbc.M114.566893.
- [ 15 ] Dennis MK, Burai R, Ramesh C, et al. In vivo effects of a GPR30 antagonist [ J ]. *Nat Chem Biol*, 2009, 5(6): 421-427. DOI: 10.1038/nchembio.168.
- [ 16 ] Hidalgo C, Arias-Cavieres A. Calcium, Reactive Oxygen Species, and Synaptic Plasticity [ J ]. *Physiology (Bethesda)*, 2016, 31(3): 201-215. DOI: 10.1152/physiol.00038.2015.
- [ 17 ] Keyes K, Agnew-Blais J, Roberts AL, et al. The role of allelic variation in estrogen receptor genes and major depression in the Nurses Health Study [ J ]. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 2015, 50(12): 1893-1904. DOI: 10.1007/s00127-015-1087-1.
- [ 18 ] 汪晓,周晶晶,丰雷,等.绝经后抑郁症治疗的研究进展 [ J ]. *神经疾病与精神卫生*, 2017, 17(4): 292-295. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.04.016.  
Wang X, Zhou JJ, Feng L, et al. Research progress in treatment of postmenopausal depression [ J ]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*, 2017, 17(4): 292-295.
- [ 19 ] Day M, Good M. Ovariectomy-induced disruption of long-term synaptic depression in the hippocampal CA1 region in vivo is attenuated with chronic estrogen replacement [ J ]. *Neurobiol Learn Mem*, 2005, 83(1): 13-21. DOI: 10.1016/j.nlm.2004.06.009.
- [ 20 ] Estrada-Camarena E, López-Rubalcava C, Vega-Rivera N, et al. Antidepressant effects of estrogens: a basic approximation [ J ]. *Behav Pharmacol*, 2010, 21(5-6): 451-464. DOI: 10.1097/FBP.0b013e328333db7e9.
- [ 21 ] Fink G, Sumner BE. Oestrogen and mental state [ J ]. *Nature*, 1996, 383(6598): 306. DOI: 10.1038/383306a0.
- [ 22 ] Benmansour S, Privratsky AA, Adeniji OS, et al. Signaling mechanisms involved in the acute effects of estradiol on 5-HT clearance [ J ]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2014, 17(5): 765-777. DOI: 10.1017/S146114571300165X.
- [ 23 ] Allen AL, McCarron KE. Estrogen increases nociception-evoked brain-derived neurotrophic factor gene expression in the female rat [ J ]. *Neuroendocrinology*, 2005, 81(3): 193-199. DOI: 10.1159/000087002.
- [ 24 ] Chhibber A, Woody SK, Karim Rumi MA, et al. Estrogen receptor  $\beta$  deficiency impairs BDNF-5-HT $2A$  signaling in the hippocampus of female brain: A possible mechanism for menopausal depression [ J ]. *Psychoneuroendocrinology*, 2017, 82: 107-116. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2017.05.016.
- [ 25 ] Korosi A, Naninck EF, Oomen CA, et al. Early-life stress mediated modulation of adult neurogenesis and behavior [ J ]. *Behav Brain Res*, 2012, 227(2): 400-409. DOI: 10.1016/j.bbr.2011.07.037.
- [ 26 ] Saravia F, Beauquis J, Pietranera L, et al. Neuroprotective effects of estradiol in hippocampal neurons and glia of middle age mice [ J ]. *Psychoneuroendocrinology*, 2007, 32(5): 480-492.

- DOI: 10.1016/j.psyneuen.2007.02.012.
- [27] Galea LA, Spritzer MD, Barker JM, et al. Gonadal hormone modulation of hippocampal neurogenesis in the adult[J]. *Hippocampus*, 2006, 16(3): 225-232. DOI: 10.1002/hipo.20154.
- [28] McGregor C, Riordan A, Thornton J. Estrogens and the cognitive symptoms of schizophrenia: Possible neuroprotective mechanisms [J]. *Front Neuroendocrinol*, 2017, 47: 19-33. DOI: 10.1016/j.yfrne.2017.06.003.
- [29] Sherwin BB, Tulandi T. "Add-back" estrogen reverses cognitive deficits induced by a gonadotropin-releasing hormone agonist in women with leiomyomata uteri[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81(7): 2545-2549. DOI: 10.1210/jcem.81.7.8675575.
- [30] Antunes M, Biala G. The novel object recognition memory: neurobiology, test procedure, and its modifications[J]. *Cogn Process*, 2012, 13(2): 93-110. DOI: 10.1007/s10339-011-0430-z.
- [31] Javitt DC, Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia[J]. *Am J Psychiatry*, 1991, 148(10): 1301-1308. DOI: 10.1176/ajp.148.10.1301.
- [32] Ellison G. Competitive and non-competitive NMDA antagonists induce similar limbic degeneration [J]. *Neuroreport*, 1994, 5(18): 2688-2692.
- [33] Sribnick EA, Ray SK, Nowak MW, et al. 17beta-estradiol attenuates glutamate-induced apoptosis and preserves electrophysiologic function in primary cortical neurons[J]. *J Neurosci Res*, 2004, 76(5): 688-696. DOI: 10.1002/jnr.20124.
- [34] Xia S, Cai ZY, Thio LL, et al. The estrogen receptor is not essential for all estrogen neuroprotection: new evidence from a new analog[J]. *Neurobiol Dis*, 2002, 9(3): 282-293. DOI: 10.1006/nbdi.2002.0478.
- [35] Hardingham GE, Do KQ. Linking early-life NMDAR hypofunction and oxidative stress in schizophrenia pathogenesis[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2016, 17(2): 125-134. DOI: 10.1038/nrn.2015.19.
- [36] Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus[J]. *Nature*, 1993, 361(6407): 31-39. DOI: 10.1038/361031a0.
- [37] Woolley CS, McEwen BS. Estradiol regulates hippocampal dendritic spine density via an N-methyl-D-aspartate receptor-dependent mechanism[J]. *J Neurosci*, 1994, 14(12): 7680-7687.
- [38] Cyr M, Ghribi O, Di PT. Regional and selective effects of oestradiol and progesterone on NMDA and AMPA receptors in the rat brain [J]. *J Neuroendocrinol*, 2000, 12(5): 445-452.
- [39] Coyle JT. NMDA receptor and schizophrenia: a brief history[J]. *Schizophr Bull*, 2012, 38(5): 920-926. DOI: 10.1093/schbul/sbs076.
- [40] Buzsáki G, Wang XJ. Mechanisms of gamma oscillations[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2012, 35: 203-225. DOI: 10.1146/annurev-neuro-062111-150444.
- [41] Gonzalez-Burgos G, Hashimoto T, Lewis DA. Alterations of cortical GABA neurons and network oscillations in schizophrenia [J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2010, 12(4): 335-344. DOI: 10.1007/s11920-010-0124-8.
- [42] Ross NR, Porter LL. Effects of dopamine and estrogen upon cortical neurons that express parvalbumin in vitro[J]. *Brain Res Dev Brain Res*, 2002, 137(1): 23-34.
- [43] Herbison AE, Fénelon VS. Estrogen regulation of GABAA receptor subunit mRNA expression in preoptic area and bed nucleus of the stria terminalis of female rat brain[J]. *J Neurosci*, 1995, 15(3 Pt 2): 2328-2337.
- [44] Lu B, Nagappan G, Lu Y. BDNF and synaptic plasticity, cognitive function, and dysfunction[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2014, 220: 223-250. DOI: 10.1007/978-3-642-45106-5\_9.
- [45] Vigers AJ, Amin DS, Talley-Farnham T, et al. Sustained expression of brain-derived neurotrophic factor is required for maintenance of dendritic spines and normal behavior[J]. *Neuroscience*, 2012, 212: 1-18. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2012.03.031.
- [46] Pillai A, Buckley PF. Reliable biomarkers and predictors of schizophrenia and its treatment[J]. *Psychiatr Clin North Am*, 2012, 35(3): 645-659. DOI: 10.1016/j.psc.2012.06.006.
- [47] Scharfman HE, MacLusky NJ. Differential regulation of BDNF, synaptic plasticity and sprouting in the hippocampal mossy fiber pathway of male and female rats[J]. *Neuropharmacology*, 2014, 76 Pt C: 696-708. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.04.029.
- [48] Brookmeyer R, Evans DA, Hebert L, et al. National estimates of the prevalence of Alzheimer's disease in the United States [J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(1): 61-73. DOI: 10.1016/j.jalz.2010.11.007.
- [49] Alzheimer's Association. 2011 Alzheimer's disease facts and figures[J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(2): 208-244. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.02.004.
- [50] Zhao L, O'Neill K, Diaz BR. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) for the brain: current status and remaining challenges for developing NeuroSERMs[J]. *Brain Res Brain Res Rev*, 2005, 49(3): 472-493. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2005.01.009.
- [51] MacLennan AH, Henderson VW, Paine BJ, et al. Hormone therapy, timing of initiation, and cognition in women aged older than 60 years: the REMEMBER pilot study [J]. *Menopause*, 2006, 13(1): 28-36. DOI: 10.1097/01.gme.0000191204.38664.61.
- [52] Zhang N, Hu Z, Zhang Z, et al. Protective Role Of Naringenin Against A $\beta$  25-35-Caused Damage via ER and PI3K/Akt-Mediated Pathways[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2018, 38(2): 549-557. DOI: 10.1007/s10571-017-0519-8.
- [53] Shi C, Zheng DD, Fang L, et al. Ginsenoside Rg1 promotes nonamyloidogenic cleavage of APP via estrogen receptor signaling to MAPK/ERK and PI3K/Akt[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1820(4): 453-460. DOI: 10.1016/j.bbagen.2011.12.005.
- [54] Deng LJ, Cheng C, Wu J, et al. Oxabicycloheptene Sulfonate Protects Against  $\beta$ -Amyloid-induced Toxicity by Activation of PI3K/Akt and ERK Signaling Pathways Via GPER1 in C6 Cells [J]. *Neurochem Res*, 2017, 42(8): 2246-2256. DOI: 10.1007/s11064-017-2237-5.
- [55] Fitzpatrick JL, Mize AL, Wade CB, et al. Estrogen-mediated neuroprotection against beta-amyloid toxicity requires expression of estrogen receptor alpha or beta and activation of the MAPK pathway[J]. *J Neurochem*, 2002, 82(3): 674-682.

(收稿日期: 2018-01-22)

(本文编辑: 赵静姝)