

• 综 述 •

性激素对两性学习记忆能力影响机制的差异

秦亚涵¹, 潘盈佳¹综述, 孙支唐^{2△} 审校

(1. 山西医科大学第一临床医学院, 山西 太原 030002; 2. 山西医科大学第二医院神经内科, 山西 太原 030002)

[摘 要] 性激素受体在大脑神经元上广泛分布, 研究表明, 性激素对学习记忆能力有重要的促进作用且其效应存在潜在的性别差异。长时程增强是研究最深入的记忆细胞模型之一, 在其各环节都显示了记忆编码的性双态现象。该文通过对比分析雌激素与雄激素在脑神经元、突触与胶质细胞中分别的作用机制, 从性激素角度出发, 综述了引起两性学习记忆能力差异的机制。

[关键词] 雌激素; 雄激素; 性别差异; 学习记忆; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.01.026 **中图法分类号:**R977.1+2

文章编号:1009-5519(2023)01-0122-06 **文献标识码:**A

Difference of effect mechanism of sex hormone on learning and memory ability between sexes
QIN Yahan¹, PAN Yingjia¹, SUN Zhitang^{2△}
(1. *First Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030002, China* ;
2. *Department of Neurology, Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030002, China*)

[Abstract] Sex hormone receptors are widely distributed in brain neurons. Studies have shown that sex hormones play the important promoting role on learning and memory capacities, moreover their effects have the potential gender divergence. The long-term potentiation is one of the most intensively studied memory cell models, in each link, it shows the sexual bimodal phenomenon of memory encoding. This paper reviews the mechanism causing the difference of learning and memory abilities between sexes from the perspective of sex hormones by comparatively analyzing the action mechanisms of estrogen and androgen respectively in brain neurons, synapses and glial cells.

[Key words] Estrogen; Androgen; Gender differences; Learning and memory; Review

学习记忆能力是大脑高级功能最重要的组成成分, 目前认为学习与记忆的建立主要基于长时程增强(LTP)^[1], 性激素作为独立影响因素参与这一过程^[2]。性激素还是调节神经元增殖分化、突触形成、神经递质释放和神经胶质细胞生长的重要神经营养因子, 探索雌激素在神经细胞发育及凋亡中的作用机制可能是未来探寻其与脑疾病关系的一个新方向。现有的研究集中于单独对雌雄激素进行研究, 不利于横向对比性激素对学习记忆的影响。本文综合目前的研究进展, 从学习记忆的关键步骤入手, 分别对比了两性激素对神经元、突触可塑性和胶质细胞的作用机制, 总结出学习记忆能力的性别差异, 并提出了目前研究中存在的问题和以后的改进方向, 以期推进本领域研究发展。

1 性激素对神经元的保护作用

性激素是类固醇激素, 有大量数据显示雌激素具

有神经保护作用^[3]。雌二醇(E2)通过结合雌激素受体α(ERα)、雌激素受体β(ERβ)和G蛋白偶联雌激素受体(GPER 30 或 GPER 1)发挥其生物学效应^[4]。神经元衍生雌二醇(NDE2)由雄激素前体在芳香化酶的作用下而合成, 该酶位于男女大脑神经元的突触和突触前终末^[5]。LU 等^[5]证明 NDE2 对 LTP 的正常表达、突触可塑性及男女大脑的认知功能都必不可少。在男性神经系统中, 睾酮可以通过脑芳香酶转化为雌激素^[6], 通过雌激素受体(ER)来介导信号传递; 也可以通过其非芳香性代谢物二氢睾酮(DHT)激活雄激素受体(AR)^[7]。这就使得雄激素和雌激素的神经保护作用既存在交叉又存在不同。需要注意的是, 虽然两者可有相似的作用结果, 由于激素受体类型和分布浓度的差异, 它们的作用途径有着很大不同。

1.1 性激素的抗神经细胞损伤作用 轴突损伤会导致大鼠的认知和记忆功能下降, 性激素可减缓轴突损

△ 通信作者, E-mail:13834615692@163.com。

伤并促进轴突再生。XIA 等^[8]发现,雌激素可通过调节 PI3K/Akt/CDK5/Tau 通路促进轴突再生及改善轴突功能,高剂量雌激素治疗显著改善了轴突纤维损伤状况,并促进了轴突再生经典标志物——神经丝蛋白 200 的表达。而雄激素轴突保护作用的机制可能为通过促进热休克蛋白释放来减弱应激反应。FARGO 等^[9]发现,雄激素治疗可减弱小鼠面神经轴突变性术后突触剥离,使轴突再生率和整体功能恢复率显著增加。虽然这些研究推断雄激素可减轻轴突损伤,但雄激素是否在神经退行性疾病中具有同样的保护作用尚不清楚^[10]。此外,研究发现雌激素可以活化蛋白激酶通路 PI3K/AKT,抑制促凋亡蛋白 Bax 表达,增加促细胞存活因子 Bcl-2 的表达从而促进神经元存活^[11]。雄激素在脑缺血中的神经保护作用也与 PI3K/Akt 信号通路有关,该通路通过上调抗凋亡成分(如 Bcl-2 和 Bcl-xL)改善神经元存活率。雄激素还通过 AR 依赖性信号级联反应刺激丝裂原激活蛋白激酶/细胞外信号调节蛋白激酶(MAPK/ERK)途径,抑制促凋亡蛋白 Bad 的磷酸化,减少细胞凋亡^[12]。此外,CHOI 等^[13]的研究表明,雌激素可通过其在脑中的代谢产物 4-OH-E1 下调 p53 促凋亡基因表达,提高超氧化物歧化酶(SOD)的活力保护神经元^[14]。而采用雄激素替代治疗方法后,相关 SOD 的基因表达并无明显改变^[15]。

1.2 性激素对炎症反应的抑制作用 多发性硬化、阿尔兹海默病(AD)和帕金森病等疾病均与大脑慢性炎症关系密切^[16],炎症反应对学习记忆等认知功能有负面作用。在雌性动物脑内,E2 可激动 ER α ,通过作用于核因子- κ B 抑制脂多糖(LPS)介导的信号传导,抑制促炎分子的表达^[7];E2 还可激动 ER β ,通过降低小鼠海马组织内炎症因子和核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)炎性小体水平,改善卵巢去势小鼠的抑郁样行为^[17]。DHT 除了可激动 ER β 产生作用外,还可通过抑制环氧合酶 2(COX-2)和 NO 合成酶的表达,显著抑制 PGE2 和 NO 的产生;抑制 LPS 所诱发的促炎因子释放,从而避免激活的小胶质细胞导致神经元损伤^[18]。

1.3 性激素的神经营养作用 脑源性神经营养因子(BDNF)通过增加突触连接和神经可塑性^[19],在记忆建立过程中起着关键作用^[20-21]。BDNF 和神经生长因子(NGF)可营养胆碱能神经元,减少 AD 发生。现在人们一致认为,雌激素通过以下 4 种不同的机制调节 BDNF 的表达:(1)直接诱导 BDNF 表达;(2)对 BDNF 启动子进行表观遗传学修饰;(3)调节主要转录因子环磷酸腺苷效应元件结合蛋白(CREB)的活性;(4)通过神经元间活动间接控制 BDNF 表达^[20]。E2

与 NGF 具有相同的受体,这表明中枢胆碱能神经元存活、分化以及再生依赖于 NGF 和 E2 双重调节^[22]。对于雄激素而言,脑组织 NGF 的表达可因雄激素干预而增加^[23]。睾酮既可通过激动 AR 又可通过激动 ER 影响大脑中的 BDNF 水平,低剂量的睾酮增加了纹状体中的总 BDNF,而高剂量增加了海马体中的总 BDNF,二者都对空间记忆能力有积极影响。值得注意的是,睾酮和 BDNF 表达之间的信号通路可能随着年龄的增长而退化^[24]。

1.4 性激素通过钙离子介导的作用 细胞内钙超负荷会造成线粒体损伤。研究发现,线粒体钙失调会导致神经元树突亚致死性萎缩,是慢性神经退行性疾病发生发展的重要机制^[25]。于向沉^[26]发现在啮齿动物的大脑中,E2 通过激活皮质神经元和海马的 L 型电压门控钙通道,促使 Ca²⁺ 快速内流,进一步激活 Src/ERK/CREB/Bcl2 信号级联通路来发挥神经保护和营养作用。E2 还能通过抑制 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体,显著降低神经元内游离 Ca²⁺ 浓度,进而减轻 NMDA 所介导的细胞内钙超负荷所引起的神经毒性^[27]。特定的雌激素受体调节分子还能控制线粒体 Ca²⁺ 的流出,调节线粒体呼吸链酶的磷酸化作用^[28]。然而,雄激素对中枢神经系统细胞内 Ca²⁺ 水平的影响研究较少。CARTER 等^[15]的研究表明,严重创伤性脑损伤(TBI)后短期补充睾酮可以维持正常的线粒体 Ca²⁺ 正常转运,减少细胞凋亡。

1.5 性激素的抗氧化作用 大脑脂质含量丰富,对能量需求高但抗氧化能力弱,因此更易受到过度氧化的损害,脑氧化损伤与阿尔兹海默病、帕金森病等密切相关^[29],对认知和记忆有着不容小觑的负面影响。大量研究表明,雌性大鼠比雄性大鼠有着更强的维持体内氧化还原稳态的能力^[30]。在线粒体中,雌激素通过 mER α 、mER β 活化 MAPK 和 NF- κ B 信号通路,促进线粒体超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶 1 基因的表达,减少活性氧的产生^[28]。E2 和雌酮还能够通过提高线粒体膜电位(MMP)、ATP 水平,以及增加基础呼吸和 MnSOD 活性来改善原代神经元培养物和人神经母细胞瘤细胞中的生物能量和抗氧化防御^[31]。睾丸激素也有改善线粒体功能的作用,其机制可能为睾酮能诱导线粒体膜电位降低,增加抗氧化酶的活性和表达,以及增强 2 个大脑区域中线粒体呼吸复合物活动^[32]。此外,雄激素还可通过减少脂质过氧化物的生成,增加缺氧缺血性脑损伤大鼠脑组织中超氧化物歧化酶(SOD)的表达,提高抗氧化能力等机制抑制缺氧缺血后神经细胞的凋亡^[30]。

2 性激素对突触传递的影响

2.1 性激素在 LTP 信号转导通路各环节中的性别

差异 E2 信号转导的具体分子机制现仍未可知,但其中一些环节雌雄激素表现出的差异已有迹可循。OBERLANDER 等^[33]发现雌性和雄性分别以不同的机制增加突触前谷氨酸的释放概率和突触后膜对谷氨酸的敏感性,从而对突触传递产生不同的影响。在雌性体内,E2 通过 ER β 增加突触前谷氨酸释放概率,通过 GPER 1 增加突触后对谷氨酸的敏感性;而在雄性体内,E2 通过 ER α 增加谷氨酸释放概率,通过 ER β 增加谷氨酸敏感性。此外,蛋白磷酸化酶 A(PKA)、MAPK、Rho 激酶(ROCK)、酪氨酸蛋白激酶(Src)和钙调素依赖性蛋白激酶 II(CaMK II)是参与 LTP 的 5 种关键激酶。测试 PKA 抑制如何影响 LTP 的实验表明,尽管两性间高频刺激诱导和配对诱导的 LTP 大小相同,但 PKA 仅在雌二醇诱导的突触增强中为必需的激酶,对雄性来说 PKA 并不必要^[37]。MAPK、Src 和 ROCK 都是启动所必需的分子,CaMK II 是两性表达这些分子和维持突触增强的必要条件^[34]。E2 诱导的突触增强需要 L 型钙通道和内源钙释放 2 条途径的钙源,而雄性只需要两条途径之一则足以产生等量效应^[35]。虽然在分子信号方面存在性别差异,但不同机制在男性和女性中汇聚到的功能端点是相同的^[34]。总之,传导通路的差异并未造成 LTP 实质性结果的改变,传导机制的差异不是影响男女学习记忆能力的因素。

2.2 LTP 通路阈值在两性的差异 LE 等^[36]的研究发现,在啮齿动物中,青春期前的雌性能迅速编码空间信息并表达低阈值 LTP,在两个空间记忆任务中表现出超强的记忆力,而雄性却未能学会这些任务。青春期后这种记忆差异现象被逆转,雄鼠表现出较低的 LTP 阈值且较快地完成记忆任务,雌鼠表现出更高的 LTP 阈值。CORNELL 等^[37]认为青春期前随着年龄的增加,ER α 表达增加,女性不同的 LTP 阈值导致了女性在信息加工和学习记忆特征方面的性别差异。TANAKA 等^[38]发现,绝经期后随着年龄的增长,ER α 丢失,ER α /ER β 相对比值减少,雌性开始出现记忆力减退症状。以上研究提示,青春期雌性 LTP 阈值增高可能是 ER α /ER β 比值相对减少所致,其具体机制仍有待研究。雄性青春期 LTP 功能增强的原因不涉及这些机制。

2.3 性激素促进树突棘的建立 使用雌激素、雌激素受体激动剂或选择性雌激素受体调节剂的急性治疗可促进成年海马脑片的 LTP,影响 CA1 锥体神经元树突棘的数目和形状,降低海马 CA3 区神经元的棘密度。在海马体介导的恐惧调节范式中,ER 基因敲除的雄性也表现出记忆障碍^[38],以上实验表明激动雌激素受体能够促进突触的建立。睾丸切除术后,圣

基茨和黑脸猴多达 40% 的棘突触体积密度丧失^[39]。基于性腺切除和 DHT 补充的雄激素不敏感大鼠的研究表明,AR 介导维持 CA1 区和前额皮质正常脊柱突触密度,并增加海马脑片的 CA3 树突棘^[7]。随后,研究表明雄激素替代可恢复雄性海马在手术性腺切除术后降低的棘突触密度,用睾酮治疗的去卵巢雌性大鼠也报道了类似的效果^[39]。越来越多的证据表明,海马神经元能合成雌激素和雄激素。E2、睾酮、DHT 和皮质酮的海马水平为 5~15 nmol/L,这些激素水平足以调节突触可塑性^[40]。但在对压力刺激做出反应时,与雌性相比,雄性表现出更高的海马 CA1 树突棘密度^[39],说明尽管雄性和雌性大鼠 CA1 突触对睾酮的反应性质相似,其潜在机制很可能并不相同。

3 性激素对神经胶质细胞的影响

3.1 性激素对小胶质细胞的调节 小胶质细胞是一类通过免疫保护,调控突触连接,促进组织修复和营养交换来维持脑内稳态的细胞。雌激素通过减轻炎症反应,维持线粒体存活,促进 A β 肽的去除及调控增殖等机制调节小胶质细胞的活动,使其发挥预防神经退行性疾病的功能^[41]。此外,从成年小鼠中分离出的小胶质细胞具有不同的性别特性和功能。在健康幼鼠中,雄性小胶质细胞表达了更多的炎症生物标志物,而雌性小胶质细胞表达了更多神经保护表型。随着年龄的增长,雌性大脑中小胶质细胞的激活程度要高于年龄相当的雄性,证明性别对 AD 的发展有一定的影响^[41]。此外,GPR30 在神经元和胶质细胞中表达,参与调节神经元和小胶质细胞的活动和功能。PAN 等^[42]发现 GPR30 激动剂 G1 能改善雌性大鼠的记忆功能,其拮抗剂 G15 抑制雌性大鼠的记忆功能;急性脑损伤后女性神经功能的恢复好于男性,进一步佐证 GPR30 与认知功能有关。YANG 等^[18]证明,DHT 改善了小鼠因 LPS 所致的空间和学习障碍。DHT 通过抑制 LPS 诱导的 BV2 细胞和原代小胶质细胞中促炎症因子的释放,从而保护 SH-SY5Y 神经元免受活化小胶质细胞所致的炎症损伤^[43]。这些发现表明,雌激素和雄激素替代疗法可能是一可以改善神经炎症相关疾病中的认知和行为功能的治疗策略。

3.2 性激素对少突胶质细胞的调节 少突胶质细胞是中枢神经系统的髓鞘细胞,对神经回路的形成起着至关重要的作用^[41]。髓鞘是脊椎动物神经系统中的一种基本细胞结构,其能显著提高神经的信息处理速度和能量利用效率^[44],动态髓鞘的形成伴随着大脑成熟和学习活动的全程。少突胶质前体细胞的增殖和分化有助于运动学习和获取新的运动技能^[43],ER 信号能增强髓鞘相关基因表达^[43]。虽然类固醇激素对两性髓鞘都必不可少,但睾酮和雌二醇在不同发育阶

段会男性和女性大脑产生的不同影响;PATEL 等^[45]认为这与年龄及不同大脑结构对激素影响的敏感性和反应性存在性别差异有关。YANG 等^[46]发现,在中青年 Long-Evans 大鼠的脑白质体积、有髓纤维体积和髓磷脂体积方面存在性别差异;雄性幼鼠的脑白质中髓鞘的体积、有髓神经纤维的体积和脑白质体积均显著大于雌性幼鼠。然而,中年大鼠的情况与之相反。雄性大鼠脑白质内有髓纤维总长度的年龄相关变化和脑白质体积明显高于雌性大鼠。上述结果为神经退行性疾病中白质变化的相关研究提供了基础数据。

3.3 性激素对星形胶质细胞的调节 星形胶质细胞是哺乳动物大脑中含量最丰富的胶质细胞^[47],通过调节神经传递、代谢物和活性氧,参与多种神经内分泌和代谢性疾病的过程^[41]。星形胶质细胞是雌激素的靶点,同时表达 ER α 和 ER β ,GPR30 激动剂 G1 被证明可以防止活性星形胶质细胞丢失,促进芳香化酶和脑源性 E2 水平显著提高,提高认知功能^[48]。性激素对星形胶质细胞的影响是多方面的,E2 能抑制或逆转肿瘤坏死因子 α 、血管紧张素原、白细胞介素 6 等炎症因子引起的炎症损伤^[47]。WANG 等^[49]在去卵巢的雌性前脑神经元特异性芳香化酶敲除的雌性小鼠中发现其星形胶质细胞发生了活化和芳构化,其海马 E2 水平降低,认知功能障碍加重。在完整的雄性小鼠身上也观察到类似的结果。雌激素对星形胶质细胞的一些影响存在两性异形。例如,E2 能刺激星形胶质细胞提高胞质 Ca²⁺ 水平,但是这种刺激对雄性的影响较小。此外,E2 仅增加成年女性星形胶质细胞膜上 ER α 的数量^[47]。这些结果支持星形胶质细胞以两性异形的方式对激素做出反应的假设。

4 结 论

性激素的作用涉及脑中多种多样的功能,包括神经保护和抗炎作用、调节突触可塑性、LTP、学习记忆、损伤诱导的反应性胶质增生和星形胶质细胞表型等。尽管在阐明大脑中性激素的作用方面取得了这些显著的进展,但在学习记忆机制领域仍有许多问题需要进一步研究。突触间信息的传递方面,雌激素和雄激素对突触的建立作用显著,它们可经脑内转化变为相同配体 E2 作用于雌激素受体,然而却又以不同的转导机制产生不同效应;雄激素还可以作用于 AR,而其产生的效应又可以被 E2 R 通路替代。有关 E2 在大脑中对突触可塑性的作用,存在着相互矛盾的报道。但可以确定的是,性激素对学习记忆能力的发挥和增强有着激素性别依赖性和年龄依赖性。因此,未来关于 E2 在大脑中的作用和功能的研究应同时包括两性,并尽可能进行直接比较,以便更好地阐明 E2 在

学习记忆能力中的作用和作用的性别差异。另外,性激素缺乏与认知障碍疾病之间的紧密联系也推动了激素替代疗法应用于绝经后妇女和 AD 患者的研究。未来的研究还应包括雄激素功能调节剂的使用,因为雄性激素及其衍生物通过不同方式加速神经退行性进程。只有更好地了解这些因素,才能设计出个性化的预防策略和治疗方法,以应对人口老龄化背景下认知功能障碍性疾病患病率不断上涨的困境。

参考文献

- [1] BALTACI S B,MOGULKOC R,BALTACI A K. Molecular mechanisms of early and late LTP [J]. *Neurochem Res*,2019,44(2):281-296.
- [2] BRANN D W,LU Y,WANG J,et al. Brain-derived estrogen and neural function[J]. *Neurosci Biobehav Rev*,2022,132:793-817.
- [3] SUZUKI S,BROWN C M,WISE P M. Mechanisms of neuroprotection by estrogen[J]. *Endocrine*,2006,29(2):209-215.
- [4] BRANN D W,LU Y,WANG J,et al. Neuron-Derived Estrogen-A key neuromodulator in synaptic function and memory [J]. *Int J Mol Sci*,2021,22(24):13242.
- [5] LU Y,SAREDDY G R,WANG J,et al. Neuron-Derived estrogen regulates synaptic plasticity and memory[J]. *J Neurosci*,2019,39(15):2792-2809.
- [6] GALEA L M,UBAN K A,EPP J R,et al. Endocrine regulation of cognition and neuroplasticity:our pursuit to unveil the complex interaction between hormones, the brain, and behaviour[J]. *Can J Exp Psychol*,2008,62(4):247-260.
- [7] PICOT M,BILLARD J M,DOMBRET C,et al. Neural androgen receptor deletion impairs the temporal processing of objects and hippocampal CA1-Dependent mechanisms [J]. *PLoS One*,2016,11(2):e0148328.
- [8] XIA X,ZHOU C,SUN X,et al. Estrogen improved the regeneration of axons after subcortical axon injury via regulation of PI3K/Akt/CDK5/Tau pathway[J]. *Brain Behav*,2020,10(9):e01777.
- [9] FARGO K N,FOECKING E M,JONES K J,et al. Neuroprotective actions of androgens on motoneurons[J]. *Front Neuroendocrinol*,2009,30

- (2):130-141.
- [10] MCLEOD V M, CHIAM M, PERERA N D, et al. Mapping motor neuron vulnerability in the neuraxis of male SOD1 (G93A) mice reveals widespread loss of androgen receptor occurring early in spinal motor neurons[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:808479.
 - [11] SARACENO G, BELLINI M J, GARCIA-SEGURA L M, et al. Estradiol activates PI3K/Akt/GSK3 pathway under chronic neurodegenerative conditions triggered by perinatal asphyxia[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:335.
 - [12] FARAJDOKHT F, FARHOUDI M, MAJDI A, et al. Testosterone May hold therapeutic promise for the treatment of ischemic stroke in aging: a closer look at laboratory findings [J]. *Adv Pharm Bull*, 2019, 9(1):48-55.
 - [13] CHOI H J, LEE A J, KANG K S, et al. 4-Hydroxyestrone, an endogenous estrogen metabolite, can strongly protect neuronal cells against oxidative damage[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):7283.
 - [14] BORRÁS C, FERRANDO M, INGLÉS M, et al. Estrogen replacement therapy induces antioxidant and Longevity-Related genes in women after medically induced menopause[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:8101615.
 - [15] CARTERI R B, KOPCZYNSKI A, RODOLPHI M S, et al. Testosterone administration after traumatic brain injury reduces mitochondrial dysfunction and neurodegeneration[J]. *J Neurotrauma*, 2019, 36(14):2246-2259.
 - [16] VEGETO E, BENEDUSI V, MAGGI A. Estrogen anti-inflammatory activity in brain: a therapeutic opportunity for menopause and neurodegenerative diseases[J]. *Front Neuroendocrinol*, 2008, 29(4):507-519.
 - [17] XU Y, SHENG H, BAO Q, et al. NLRP3 inflammasome activation mediates estrogen deficiency-induced depression- and anxiety-like behavior and hippocampal inflammation in mice [J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 56:175-186.
 - [18] YANG L, TONG Y, CHEN P F, et al. Neuroprotection of dihydrotestosterone via suppression of the toll-like receptor 4/nuclear factor-kappa B signaling pathway in high glucose-induced BV-2 microglia inflammatory responses [J]. *Neuroreport*, 2020, 31(2):139-147.
 - [19] TURKMEN B A, YAZICI E, ERDOGAN D G, et al. BDNF, GDNF, NGF and klotho levels and neurocognitive functions in acute term of schizophrenia [J]. *BMC Psychiatry*, 2021, 21(1):562.
 - [20] CHAN C B, YE K. Sex differences in brain-derived neurotrophic factor signaling and functions[J]. *J Neurosci Res*, 2017, 95(1/2):328-335.
 - [21] PATTERSON S L. Immune dysregulation and cognitive vulnerability in the aging brain: Interactions of microglia, IL-1 β , BDNF and synaptic plasticity[J]. *Neuropharmacology*, 2015, 96(Pt A):11-18.
 - [22] 饶艳秋, 王文君. 雌激素防治阿尔茨海默病的作用机制[J]. *国际妇产科学杂志*, 2014, 41(1):32-34, 56.
 - [23] 李占魁, 沈凌, 柯华, 等. 雄激素对缺氧缺血性脑损伤新生大鼠脑组织芳香化酶和神经生长因子表达的影响 (英文) [J]. *中国当代儿科杂志*, 2008, 10(4):441-446.
 - [24] ZHANG K J, RAMDEV R A, TUTA N J, et al. Dose-dependent effects of testosterone on spatial learning strategies and brain-derived neurotrophic factor in male rats [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2020, 121:104850.
 - [25] VERMA M, LIZAMA B N, CHU C T. Excitotoxicity, Calcium and mitochondria: a triad in synaptic neurodegeneration[J]. *Transl Neurodegener*, 2022, 11(1):3.
 - [26] 于向沉. 雌激素对钙通道作用的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2015, 35(2):289-295.
 - [27] 李强. 雌二醇(E₂)与脑梗死相关性研究进展[J]. *继续医学教育*, 2021, 35(8):88-89.
 - [28] 秦春霞, 李虹, 张帅, 等. 雌激素与葡萄糖能量代谢研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(17):3388-3391.
 - [29] LEE K H, CHA M, LEE B H. Neuroprotective effect of antioxidants in the brain[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19):7152.
 - [30] TORRENS-MAS M, PONS D G, SASTRE-SE RRA J, et al. Sexual hormones regulate the redox status and mitochondrial function in the brain. Pathological implications[J]. *Redox Bi-*

- ol, 2020, 31:101505.
- [31] LEJRI I, GRIMM A, ECKERT A. Mitochondria, estrogen and female brain aging[J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10:124.
- [32] YAN W, ZHANG T, KANG Y, et al. Testosterone ameliorates age-related brain mitochondrial dysfunction [J]. *Aging*, 2021, 13 (12): 16229-16247.
- [33] OBERLANDER J G, WOOLLEY C S. 17 β -Estradiol acutely potentiates glutamatergic synaptic transmission in the hippocampus through distinct mechanisms in males and females[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(9):2677-2690.
- [34] HASEGAWA Y, HOJO Y, KOJIMA H, et al. Estradiol rapidly modulates synaptic plasticity of hippocampal neurons: Involvement of kinase networks[J]. *Brain Res*, 2015, 1621:147-161.
- [35] JAIN A, HUANG G Z, WOOLLEY C S. Latent sex differences in molecular signaling that underlies excitatory synaptic potentiation in the hippocampus[J]. *J Neurosci*, 2019, 39(9):1552-1565.
- [36] LE A A, LAUTERBORN J C, JIA Y, et al. Prepubescent female rodents have enhanced hippocampal LTP and learning relative to males, reversing in adulthood as inhibition increases[J]. *Nat Neurosci*, 2022, 25 (2): 180-190.
- [37] CORNELL J, SALINAS S, HUANG H Y, et al. Microglia regulation of synaptic plasticity and learning and memory [J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(4):705-716.
- [38] TANAKA M, SOKABE M. Bidirectional modulatory effect of 17 β -estradiol on NMDA receptors via ER α and ER β in the dentate gyrus of juvenile male rats[J]. *Neuropharmacology*, 2013, 75:262-273.
- [39] KUWAHARA N, NICHOLSON K, ISAACS L, et al. Androgen effects on neural plasticity [J]. *Androg Clin Res Ther*, 2021, 2 (1): 216-230.
- [40] HOJO Y, HIGO S, KAWATO S, et al. Hippocampal synthesis of sex steroids and corticosteroids: essential for modulation of synaptic plasticity[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2011, 2:43.
- [41] VEGETO E, VILLA A, DELLA TORRE S, et al. The role of sex and sex hormones in neurodegenerative diseases[J]. *Endocr Rev*, 2020, 41 (2):273-319.
- [42] PAN M X, TANG J C, LIU R, et al. Effects of estrogen receptor GPR30 agonist G1 on neuronal apoptosis and microglia polarization in traumatic brain injury rats[J]. *Chin J Traumatol*, 2018, 21(4):224-228.
- [43] BUYANOVA I S, ARSALIDOU M. Cerebral white matter myelination and relations to age, gender, and cognition: a selective review [J]. *Front Hum Neurosci*, 2021, 15:662031.
- [44] HILL R A, LI A M, GRUTZENDLER J. Life-long cortical myelin plasticity and age-related degeneration in the live mammalian brain[J]. *Nat Neurosci*, 2018, 21(5):683-695.
- [45] PATEL R, MOORE S, CRAWFORD D K, et al. Attenuation of corpus callosum axon myelination and remyelination in the absence of circulating sex hormones[J]. *Brain Pathol*, 2013, 23(4):462-475.
- [46] YANG S, LI C, ZHANG W, et al. Sex differences in the white matter and myelinated nerve fibers of long-evans rats[J]. *Brain Res*, 2008, 1216:16-23.
- [47] FUENTE-MARTIN E, GARCIA-CACERES C, MORSELLI E, et al. Estrogen, astrocytes and the neuroendocrine control of metabolism[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2013, 14(4):331-338.
- [48] WANG L, LIU J, XU J, et al. Coupling of GPR30 mediated neurogenesis and protection with astroglial Aromatase-STAT3 signaling in rat hippocampus after global cerebral ischemia [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2021, 535:111394.
- [49] WANG J, SAREDDY G R, LU Y, et al. Astrocyte-Derived estrogen regulates reactive astrogliosis and is neuroprotective following ischemic brain injury[J]. *J Neurosci*, 2020, 40(50):9751-9771.

(收稿日期:2022-02-16 修回日期:2022-07-20)