

雌激素与学习记忆功能

董伟, 宁炜, 张翠珍, 田淑君

[摘要] 雌激素是维持妇女生理与心理所必需的内源性生物活性物质。很多研究已证明雌激素在中枢神经系统中有着广泛的作用, 它与学习记忆的密切关系越来越受到研究者的关注。本文分别从神经生物化学、神经生理学、神经解剖学及信号转导等方面综述雌激素同学习记忆功能的相互关系。

[关键词] 雌激素; 学习记忆; 神经生物化学; 神经生理学; 神经解剖学; 信号转导途径; 综述

Estrogen and Ability of Learning and Memory: A Review DONG Wei, NING Wei, ZHANG Cui-zhen, et al. Department of Physiology, Harbin Medical University, Harbin 150081, Heilongjiang, China

Abstract: Estrogen is an important active endogenous substance which is needed by female to sustain normal psychological and physiological function. Studies have demonstrated that estrogen has an extensive effect on the central nervous system. This review explained the relation between estrogen and learning on a few aspects such as neurobiochemistry, neurophysiology, neuroanatomy, signal transduction and so on.

Key words: estrogen; learning and memory; neurobiochemistry; neurophysiology; neuroanatomy; signal transduction; review

[中图分类号] R742 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2008)09-0814-03

[本文著录格式] 董伟, 宁炜, 张翠珍, 等. 雌激素与学习记忆功能[J]. 中国康复理论与实践, 2008, 14(9): 814—816.

学习与记忆功能与语言、思维一样, 同属于脑的高级功能, 主要由脑的不同部位分别或联合完成, 是神经科学领域中的热门课题。雌激素是类固醇激素的代表, 不仅作用于生殖系统, 在中枢神经系统亦有广泛的作用。许多临床实验证实, 雌激素水平在不同程度上影响女性的学习记忆能力。生理性增龄或各种病理因素会导致雌激素水平降低而引起学习记忆能力降低, 伴或不伴多种神经精神疾病; 这使得越来越多的研究者开始对雌激素和学习记忆的关系进行深入研究。

1 神经生物化学机制

胆碱能系统、谷氨酸能系统都是学习记忆的重要生物学基础。中枢递质如乙酰胆碱(Ach)、谷氨酸等与学习记忆活动密切相关。脑内乙酰胆碱水平与学习记忆的增强呈量效关系。雌激素可以增加乙酰胆碱的释放, 增强胆碱乙酰转移酶(ChAT, 乙酰胆碱合成的限速酶)的活性^[1], ChAT 蛋白及 mR-NA 的表达, 延长胆碱能神经元的存活, 同时也增加胆碱能 M 和 N 受体的结合位点的数目^[2]。N-甲-D-天门冬氨酸(NMDA)受体是学习记忆过程中联合性的分子基础。NMDA 受体被阻滞可直接影响突触可塑性的形成, 造成学习记忆障碍。雌激素改善大鼠的空间记忆能力可能是通过增强 NMDA 受体的功能实现的^[3]。雌激素通过调整海马某些区域中 NMDA 结合位点, 导致海马对谷氨酸作用的敏感性增加, 从而对学习记忆产生促进作用。

5-羟色胺(5-HT)能神经系统在人类情绪、精神、认知等多方面起着重要作用。当女性体内雌激素水平高时, 其大脑的 5-HT 活性也高; 反之, 脑内 5-HT 的活性随之下降。雌激素促进 5-HT 的合成和释放。无论是体内还是体外应用雌激素均可置换与血浆蛋白结合的色氨酸, 使更多游离色氨酸进入脑内, 从而使脑内 5-HT 浓度升高^[4], 改善神经元功能, 提高学习和记忆的能力。

多巴胺在突触可塑性、行为学习及学习相关的即刻早期基因的表达中发挥作用。雌激素可以促进多巴胺的合成和释放。实验证实, 术后 5 周的去卵巢(OVX)大鼠脑纹状体中多巴胺含量和释放量仅为假手术组的 55% 和 79%^[5]。切除卵巢的小鼠给予雌激素替代后, 可有效拮抗纹状体多巴胺的耗竭, 改善纹状体多巴胺能神经元功能。Sara 等对绝经后健康妇女进行短期的雌激素替代治疗, 发现雌激素可以增加壳核的多巴胺转运蛋白的表达^[6]。雌激素还可以预防或调节多巴胺神经元的损伤。大鼠去卵巢后, 超过 30% 的多巴胺神经元死亡, 而给予雌激素替代治疗后, 此种死亡被阻止。但是雌激素本身不能修复已经损伤的神经元^[7]。

2 神经生理学机制

突触可塑性包括突触传递可塑性、突触发育可塑性和突触形态可塑性。突触可塑性是神经科学领域近年来进展最快、取得成果最大的研究领域。其主要表现形式长时程增强和长时程抑制现象已被公认为是学习记忆活动的细胞水平的生物学基础。

2.1 长时程增强 长时程增强(long-term potentiation, LTP)是突触前神经元受到短时间的快速重复性刺激后, 在突触后神经元快速形成的持续时间较长的突触后电位增强。LTP 一直被认为是学习与记忆的神经基础之一, 是突触可塑性的功能指标之一, 是在突触水平上研究学习记忆神经机制的理想模型。

在雌鼠的一个动情周期内, 海马 CA1 区诱导的 LTP 随着激素水平的波动而不一样: 雌激素水平最高时, LTP 的幅度最大^[8]。Foy 等分别记录海马锥体细胞 NMDA 受体介导的兴奋性突触后电位和长时程增强, 发现雌激素可以增强 NMDA 受体介导的电流并且增强 LTP^[9]。Zamani 也发现, 雌激素能在几分钟之内增强海马神经元突触的传递功能, 表现为兴奋性突触后电位(EPSP)的幅度增大和对 LTP 的增强效应^[10]。

众所周知, NMDA 受体的激活在 LTP 的诱导过程中起着重要的作用。随着研究的不断深入, Smith 和 Mc Mahon^[11]发现雌二醇可能通过增强 NMDA 受体的传递功能来增强 LTP, 而当回路中的兴奋性达到最高点, 也就是同时增强的 α -氨基-3-羟

作者单位: 哈尔滨医科大学生理教研室, 黑龙江哈尔滨市 150081。
作者简介: 董伟(1982-), 女, 山东淄博市人, 硕士研究生, 主要研究方向: 雌激素对脑功能的影响。通讯作者: 田淑君。

基-4-异恶唑-丙酸(AMPA)受体的传递与 NMDA 受体传递功能达到一定平衡的时候,LTP 的幅度将不再增加。阻断剂阻断 NR2B 型受体的功能,雌激素也不能继续增强 LTP^[12]。

2.2 长时程抑制 与 LTP 相对应的长时程抑制(long-term depression, LTD)是指突触功效的长时间降低。从神经系统活动的原则来看,要组成一个能学习的完整神经网络,LTP 和 LTD 都必不可少:LTP 强化记忆的形成而 LTD 选择核实记忆的内容。当 LTP 过饱和时,LTD 就会发出信号,使再记忆变得困难。雌二醇能降低海马 CA1-CA3 区引出 LTD 的刺激频率阈值^[13],这对于旧记忆的清除,更强更长时效的新记忆的形成有重要的意义。Mukai 也证实,应用 1~10 nmol/L 17- β 雌二醇在 1 h 内快速增强了海马 CA1/CA3 及齿状回的 LTD^[14]。而有些报道指出,雌激素对于老年大鼠海马 CA1 区的 LTD 呈抑制作用,从而能够抑制遗忘,改善记忆^[15]。

3 神经解剖学机制

雌激素可以直接促进脑内神经细胞轴突、树突生长及突触的形成,建立和维护突触的功能。在一个动情周期中,神经元树突棘和突触的密度随雌激素水平的变化而出现相应的变化,且雌激素在海马回诱导出的新的兴奋性突触连接与雌激素提高记忆力之间呈明显正相关^[16]。将海马区神经元暴露于雌激素,可以使其树突密度增加 2 倍。这为临床上雌激素治疗海马相关的神经退行性疾病提供了理论依据。

突触的数目对学习和记忆功能起决定作用。实验证实,去卵巢大鼠给与 17 α 和 17 β 雌二醇注射,海马锥体细胞的棘突触密度均显著增加^[17]。Sato 等报道,雌二醇诱导了苔状纤维和 CA3 神经元之间的突触发生,这是通过雌激素增强齿状回颗粒细胞脑源性神经营养因子(BDNF)的释放,并且以一种核受体依赖和蛋白激酶 A(protein kinase A,PKA)依赖的方式进行的^[18]。而最近关于小脑型学习记忆的研究发现,雌激素也能增加平行纤维与浦肯野细胞间的突触密度,从而能够促进运动性学习记忆的形成^[19]。

4 雌激素与细胞信号转导

研究表明,记忆与学习是信号转导的生物学效应。雌激素可以通过基因组或非基因组作用激活多种信号转导分子,以调节信号转导通路的方式来改善学习记忆,对脑细胞功能起调节作用。

4.1 细胞外信号调节激酶 丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶(MAPK/ERK)通路是目前研究最为活跃的信号转导通路之一,很多研究表明,该通路具有调控细胞增殖分化、细胞恶性转化等多种功能,而且与 LTP 的形成以及学习记忆功能有重要的联系^[20-21]。ERK1/2 与学习记忆的关系已成为 ERK1/2 通路功能研究中最热门的研究领域。ERK1/2 途经的成分在成年动物中枢神经系统中高度丰富,尤其在与学习和记忆相关的脑区如海马、新皮层和小脑。Ruifen 发现,雌激素可以激活 ERK2/MAPK 信号传导通路,并且在大鼠的动情周期中,ERK2 的激活水平也随着雌激素水平的改变而改变^[22]。Singh 以雌激素受体 α 基因敲除的小鼠及野生型小鼠作为研究对象,发现 17 β 雌二醇能增加小鼠大脑皮质 B-Raf 活性及 MAPK/ERK 依赖的 ERK 磷酸化^[23]。另一项研究也发现,17 β 雌二醇迅速增加大鼠海马 ERK 活性,而且此作用不会被经典的雌激素核受体拮抗剂抑制^[24]。由此可见,雌激素可以通过对 ERK 通路的调节达到改善学习记忆的目的,并且这种作用是非受体依赖的非基因组机制。

4.2 环磷酸腺苷反应元件结合蛋白 环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(CREB)是一种 43 kDa 的亮氨酸拉链型转录因子,它在磷酸化后(P-CREB)就成为活性形态,参与长时记忆及 LTP 的调节。CREB(α , δ)基因剔除的小鼠对学习、记忆等认知的实验明显出现抑制^[25]。在果蝇的实验中,热休克蛋白诱导果蝇一种显性无功能的 CREB 转基因可损害长期记忆的获得,但短期记忆没有受影响;相比之下,诱导表达 CREB 的一种活性形式(δ CREB2)则可加强长期记忆功能。

Hebda-Bauer 报道,CREB 突变大鼠学习记忆功能受损,并且这种损害有年龄依赖性和性别差异,老龄大鼠及雌性大鼠更容易产生认知损害^[26]。在离体海马研究中证实,雌激素具有增加 P-CREB 表达的作用,这是激发神经元突触体密度增加的主要因素^[27]。Sharma 等发现,去卵巢后,大鼠海马 CA1 突触素(synaptophysin,SYN)及 P-CREB 表达降低,而雌激素介导了这两种物质的增量调节^[28]。另一项试验则研究了雌激素对基底前脑胆碱能神经元 P-CREB 表达的影响:在去卵巢后给予雌激素注射,基底前脑胆碱能神经元阳性 P-CREB 数目显著增加,并且在雌激素 α 受体敲除的大鼠中,雌激素诱导 CREB 磷酸化作用被阻断,而雌激素 β 受体敲除的大鼠则不受影响^[29]。雌激素对于 CREB 的调节作用为雌激素在临床上治疗学习记忆相关疾病提供了新的理论依据。

5 雌激素与学习记忆障碍相关疾病

5.1 阿尔茨海默病 阿尔茨海默病(AD)是一种慢性大脑神经退行性变性疾病,主要表现为进行性记忆力障碍、语言、情感、认知、行为等方面改变。研究表明,AD 的发病与雌激素有密切关系。AD 发病性别差异显著,女性患病率是男性的 1.5~3 倍,这与绝经后雌激素水平降低有关。研究发现,绝经期妇女进行雌激素替代治疗可以使妇女患 AD 的危险性下降或推迟发病年龄^[30]。但目前关于雌激素对阿尔茨海默病的治疗作用尚有争论。有临床研究报道,患者口服雌激素可以改善认知症状,延缓病情发展^[31]。也有临床试验为阴性结果。其原因可能与雌激素仅能作用于疾病的早期阶段有关。雌激素预防阿尔茨海默病的机制可能为:防止 β -淀粉样蛋白($A\beta$)沉积;调节载脂蛋白 E(ApoE)的表达;维持细胞内的钙平衡;诱导海马树突棘的形成;抗氧化和抗自由基的作用;抗凋亡作用等。

5.2 血管性痴呆 血管性痴呆(VD)是各种脑血管病引起的获得性认知损害综合征,多发于中老年人。许多流行病学研究发现,进行了雌激素替代治疗的妇女绝经期卒中及痴呆的发病率明显降低。魏丽玲等发现,绝经后 VD 组患者雌激素水平明显低于正常组,而在进行雌激素替代治疗后,简易智力量表评分有所改善^[32],提示雌激素水平较低是绝经后妇女易患 VD 的危险因素之一,且雌激素替代治疗可以改善血管性痴呆患者的认知功能。一项针对近 30 年雌激素临床应用的回顾性结果指出,应用雌激素替代治疗的绝经妇女因脑缺血所致智能障碍发生的危险率降低了 29%。动物实验也发现,VD 动物模型给予雌激素后可明显改善其学习记忆能力^[33]。其机制可能与雌激素调节血脂水平,减少粥样硬化斑块的形成,改善脑血流量,促进神经营养因子的表达等神经保护有关。

5.3 帕金森病 帕金森病是一种老年人常见的以黑质纹状体区多巴胺神经元进行性缺失为特征的中枢神经系统变性疾病。超过 30% 的帕金森患者继发痴呆^[34]。帕金森病发病具有性别差异,男女发病比例大约为 3:2^[35]。近来,雌激素在帕金森病中的作用倍受关注。流行病学证据显示,雌激素水平影响帕金

森病相关症状的起始和严重程度^[36]。研究证实,给予雌激素可以改善帕金森患者的症状,并且对于绝经后妇女的认知功能有益,或者能延迟和预防痴呆的发生^[37-38]。雌激素可通过调节多巴胺的功能、抗细胞凋亡、抗炎、抗氧化、维持细胞内钙稳态等多种机制保护多巴胺能系统。

6 展望

近年来,雌激素对非生殖功能,如认知、情绪等的调节,尤其是雌激素与学习记忆的关系越来越受到人们的关注。学习记忆是人们获取新知识和经验、创造新世界所必需的能力之一,而且也是保证人们生存质量的基本因素之一。虽然雌激素改善学习记忆的功能已经过大量的动物实验和临床试验研究,但是要使雌激素替代治疗广泛应用于临床,在学习记忆相关性疾病中发挥有效的治疗作用,还需要更严密的大型临床对照实验研究。对于雌激素作用于学习记忆的机制还有待更深入的研究和探讨,以期从更多角度发掘治疗途径。同时,鉴于雌激素的多种副作用,应积极寻找雌激素类似物如植物雌激素来代替,或利用外界刺激因素使脑内性激素合成酶活性增高,以提高雌激素水平,改善学习记忆功能。

[参考文献]

- [1] Horvath KM, Hartig W, Van der Veen R, et al. 17- β estradiol enhances cortical cholinergic innervation and preserves synaptic density following excitotoxic lesions to the rat nucleus basalis magnocellularis[J]. Neuroscience, 2002, 110 (3): 489 - 504.
- [2] Shughrue PJ, Scrimo PJ, Merchenthaler I. Estrogen binding and estrogen receptor characterization (ER α and ER β) in the cholinergic neurons of the rat basal forebrain[J]. Neuroscience, 2000, 96(1): 41 - 49.
- [3] El-Bakri NK, Islam A, Zhu S, et al. Effects of estrogen and progesterone treatment on rat hippocampal NMDA receptors: relationship to Morris water maze performance[J]. J Cell Mol Med, 2004, 8(4): 537 - 544.
- [4] Miller DB, Ali SF, O'Callaghan JP, et al. The impact of gender and estrogen on striatal dopaminergic neurotoxicity[J]. Ann N Y Acad Sci, 1998, 844: 153 - 165.
- [5] 左萍萍,隋亚平,葛秦生,等.雌激素对去卵巢大鼠黑质-纹状体多巴胺系统的影响[J].生殖医学杂志,2002,11(3): 140 - 144.
- [6] Gardiner SA, Morrison MF, Mozley PD, et al. Pilot study on the effect of estrogen replacement therapy on brain dopamine transporter availability in healthy, postmenopausal women[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2004, 12(6): 621 - 630.
- [7] Leranthe C, Roth RH, Elsworth JD, et al. Estrogen is essential for maintaining nigrostriatal dopamine neurons in primates: implications for Parkinson's disease and memory[J]. J Neurosci, 2000, 20(23): 8604 - 8609.
- [8] Bi R, Foy MR, Vouimba RM, et al. Cyclic changes in estradiol regulate synaptic plasticity through the MAP kinase pathway[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98(23): 13391 - 13395.
- [9] Foy MR, Xu J, Xie X, et al. 17 β -estradiol enhances NMDA receptor mediated EPSPs and long-term potentiation[J]. J Neurophysiol, 1999, 81(2): 925 - 929.
- [10] Zamani MR, Levy WB, Desmond NL. Estradiol increases delayed, N-methyl-D-aspartate receptor mediated excitation in the hippocampal CA1 region[J]. Neuroscience, 2004, 129(1): 243 - 254.
- [11] Smith CC, McMahon LL. Estrogen-induced increase in the magnitude of long-term potentiation occurs only when the ratio of NMDA transmission to AMPA transmission is increased[J]. J Neuroscience, 2005, 25(34): 7780 - 7791.
- [12] Smith CC, McMahon LL. Estradiol-induced increase in the magnitude of long-term potentiation is prevented by blocking NR2B-containing receptor[J]. J Neurosci, 2006, 26(33): 8517 - 8522.
- [13] Zamani MR, Desmond NL, Levy WB. Estradiol modulates long-term synaptic depression in female rat hippocampus[J]. J Neurophysiol, 2000, 84(4): 1800 - 1808.
- [14] Mukai H, Tsurugizawa T, Murakami G, et al. Rapid modulation of long-term depression and spinogenesis via synaptic estrogen receptors in hippocampal principal neurons[J]. J Neurochem, 2007, 100(4): 950 - 967.
- [15] Vouimba RM, Foy MR, Foy JG, et al. 17 β -estradiol suppresses expression of long-term depression in aged rats[J]. Brain Res Bull, 2000, 53(6): 783 - 787.

- [16] McEwen BS, Akama K, Aloes S, et al. Tracking the estrogen receptor in neurons: implications for estrogen-induced synapse formation[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98(13): 7093 - 7100.
- [17] MacLusky NJ, Luine VN, Hajszan T, et al. The 17 α and 17 β isomers of estradiol both induce rapid spine synapse formation in the CA1 hippocampal subfield of ovariectomized female rats[J]. Endocrinology, 2005, 146(1): 287 - 293.
- [18] Sato K, Akaishi T, Matsuki N, et al. β -estradiol induces synaptogenesis in the hippocampus by enhancing brain-derived neurotrophic factor release from dentate gyrus granule cells[J]. Brain Res, 2007, 1150: 108 - 120.
- [19] Andreescu CE, Milojkovic BA, Haasdijk ED, et al. Estradiol improves cerebellar memory formation by activating estrogen receptor β [J]. J Neurosci, 2007, 27(40): 10832 - 10839.
- [20] Sweatt JD. Mitogen-activated protein kinases in synaptic plasticity and memory[J]. Curr Opin Neurobiol, 2004, 14(3): 311 - 317.
- [21] Mariana F, Beatriz D, Alejandro D, et al. Phosphorylation of extranuclear ERK/ MAPK is required for long-term memory consolidation in the crab Chas magnathus[J]. Behav Brain Res, 2005, 158(2): 251 - 261.
- [22] Bi R, Foy MR, Vouimba RM, et al. Cyclic changes in estradiol regulate synaptic plasticity through the MAP kinase pathway[J]. PNAS, 2001, 98(23): 13391 - 13395.
- [23] Singh M, Setalo G Jr, Guan X, et al. Estrogen-induced activation of the mitogen-activated protein kinase cascade in the cerebral cortex of estrogen receptor α knock-out mice[J]. J Neurosci, 2000, 20(5): 1694 - 1700.
- [24] Kuroki Y, Fukushima K, Kanda Y, et al. Putative membrane-bound estrogen receptors possibly stimulate mitogen-activated protein kinase in the rat hippocampus[J]. Eur J Pharmacol, 2000, 400(2-3): 205 - 209.
- [25] Hebdar-Bauer EK, Watson SJ, Akil H. CREB deficient mice show inhibition and low activity in novel environments without changes in stress reactivity[J]. Eur J Neurosci, 2004, 20(2): 503 - 513.
- [26] Hebdar-Bauer EK, Luo J, Watson SJ, et al. Female CREB (α , δ) deficient mice show earlier age-related cognitive deficits than males[J]. Neuroscience, 2007, 150(2): 260 - 272.
- [27] Panick KS, Guan G, King MA, et al. 17 β -estradiol attenuates CREB decline in the rat hippocampus following Seizure[J]. J Neurobiol, 1997, 33(7): 961 - 967.
- [28] Sharma K, Mehra RD, Dhar P, et al. Chronic exposure to estrogen and tamoxifen regulates synaptophysin and phosphorylated cAMP response element-binding (CREB) protein expression in CA1 of ovariectomized rat hippocampus[J]. Brain Res, 2007, 1132(1): 10 - 19.
- [29] Szego EM, Barabás K, Balog J, et al. Estrogen induces estrogen receptor α -dependent cAMP response element-binding protein phosphorylation via mitogen activated protein kinase pathway in basal forebrain cholinergic neurons in vivo[J]. J Neurosci, 2006, 26(15): 4104 - 4110.
- [30] Sherwin Barbara B. Estrogen and cognitive aging in women[J]. Tren Pharmacol Sci, 2002, 23(11): 527.
- [31] Asthana S, Baker LD, Craft S, et al. High-dose estradiol improves cognition for women with AD; results of a randomized study[J]. Neurology, 2001, 57(4): 605 - 612.
- [32] 魏丽玲,许楚云,奚宝珊.雌激素水平与绝经后血管性痴呆患者认知功能的关系[J].中国康复,2004,19(5): 272 - 273.
- [33] 姜晓蕊,卢宏,冯建玉,等.17- β 雌二醇对血管性痴呆大鼠 BDNF 表达的影响[J].实用神经疾病杂志,2005,8(2): 39 - 41.
- [34] Braak H, Rub U, Jansen Steur EN, et al. Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease[J]. Neurology, 2005, 64: 1404 - 1410.
- [35] Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, et al. Influence of strict, intermediate, and broad diagnostic criteria on the age- and sex-specific incidence of Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2000, 15: 819 - 825.
- [36] Dluzen DE, McDermott JL. Gender differences in neurotoxicity of the nigrostriatal dopaminergic system: implications for Parkinson's disease[J]. J Gend Specif Med, 2000, 3(6): 36 - 42.
- [37] Craig MC, Cutter WJ, Wickham H, et al. Effect of long-term estrogen therapy on dopaminergic responsivity in postmenopausal women - a preliminary study[J]. Psychoneuroendocrinology, 2004, 29: 1309 - 1316.
- [38] Currie LJ, Harrison MB, Trugman JM, et al. Postmenopausal estrogen use affects risk for Parkinson disease[J]. Arch Neurol, 2004, 61: 886 - 888.

(收稿日期:2008-04-03)