



评述

雌激素对情绪的影响: 心理、神经、内分泌研究

陈春萍^{①②}, 程大志^③, 罗跃嘉^{③*}

① 中国科学院心理研究所心理健康重点实验室, 北京 100101;

② 中国科学院研究生院, 北京 100049;

③ 北京师范大学脑与认知科学研究院, 认知神经科学与学习国家重点实验室, 北京 100875

* 联系人, E-mail: luoyj@bnu.edu.cn

收稿日期: 2011-08-18; 接受日期: 2011-10-10

国家重点基础研究发展计划(批准号: 2011CB711000)、国家科技支撑计划(批准号: 2009BAI77B01)和国家自然科学基金重点项目(批准号: 30930031)资助

doi: 10.1360/052011-369

摘要 雌激素通过复杂的生理和心理机制对中枢神经系统施加影响。生理学方面包括: 雌激素在杏仁核、海马和前额叶等这些与情绪认知相关的重要脑区内影响神经递质的产生和效能; 雌激素可以作用于下丘脑-垂体-肾上腺轴, 改变情绪性行为; 雌激素受体的基因转录也可以调节情绪性行为的变化。雌激素也通过神经心理学的因素影响情绪加工: 雌激素可以提高情绪编码技能, 提升表情识别的准确性; 雌激素能够影响情绪的唤醒, 改变个体情绪体验的强度。未来的研究要融合心理、神经和内分泌等各种因素, 以解决女性情绪障碍这一难题。

关键词雌激素
情绪障碍
情绪行为
雌激素受体
神经递质
情绪加工

心理学家和神经学家们认为, 情绪会影响思维、决策、行为、社会关系、幸福感以及身心健康等。所谓情绪, 按照当前的模型假设, 它是对外部刺激和(或)内部表征的有效价的反应^[1], 是一种心理状态的综和, 包括主观体验、行为表达(身体的、面部的和语言的表达)和外周生理反应(如心率和呼吸等), 并取决于不同的神经系统^[2,3]。除了自动化情绪反应外, 情绪一般通过认知加工, 对刺激的重要性和当前的目标进行评估, 从而影响行为, 它和多种评价系统有关^[4]。情绪反应其实是一个动态的过程, 它是对刺激最初的情绪反应和不断进行的情绪调节的一个连续体^[5]。神经科学研究证明, 无论是情绪加工的脑区, 还是情绪性行为的产生, 都受到卵巢激素的影响^[6,7]。本文主要关注雌激素在情绪中的作用。

1 雌激素与情绪性行为

最近, 很多实验室致力于雌激素对认知和情绪作用的研究。实验证据表明, 雌激素能够影响与情绪相关的行为。通过观察啮齿动物的行为发现, 雌性大鼠比雄性大鼠表现出更少的恐惧或焦虑行为^[8]。进一步观察发现, 雌性大鼠的这些行为在发情周期内具有动态变化, 通常出现在发情前期的下午, 雌激素处于顶峰时期。与发情间期的雌性大鼠相比, 发情前期的雌性大鼠在强迫游泳实验中漂浮不动的时间较短, 在高架十字迷宫开臂端的时间较长, 在开场实验中, 停留在中间明亮区域的时间延长^[9], 从暗室中出来后, 适应时间变短, 与同类交往次数增多, 对足部电击的僵直反应明显减少。这些现象表明, 在发情前期雌性

大鼠的恐惧和焦虑情绪较少, 可能是内生性雌激素水平增高所致, 也可能由于在雌激素不稳定的发情间期, 大鼠变得更容易焦虑。

其实, 早在 100 多年前就有文献^[10]报道雌激素具有改善情绪的作用。不仅如此, 雌激素与情绪调节以及抑郁症的病情发展也有着极大的关系。首先, 女性比男性更容易发生焦虑和抑郁障碍^[11]。在大多数类型的焦虑障碍中, 其中包括社交焦虑、恐怖症、创伤后应激障碍(posttraumatic stress disorder, PTSD)和广泛性焦虑障碍, 女性的发病率居高^[12,13]。对美国和其他国家的几次较大范围的流行病学调查显示, 抑郁症的发病率在女性中显著高于男性(综合比例是 2:1)。根据人口特征分析, 抑郁症发病的性别差异主要是在青春期^[14], 而且, 青春期之后的 40 年内这个比例都不会发生太大改变^[15]。另一项统计表明, 青春期前, 男孩需要精神治疗的比例是女孩的 2 倍, 而青春期之后结果却相反, 女性患上焦虑症和抑郁症的比例是男性的 2 倍^[16]; 其次, 女性患上抑郁症的最大风险期是在青春期开始至 55 岁之间^[17], 这正好与女性体内雌激素的变化相呼应^[18]。女性在青春后期到绝经期前, 伴随着雌激素分泌的周期性波动, 更易发生情绪障碍^[18]。有研究发现, 抑郁症妇女的血浆雌二醇浓度明显偏低^[19], 雌二醇降低会增加妇女情绪障碍的发生率和症候群。雌激素的起伏变化也会加剧抑郁症的病情发展。随着雌激素水平的变化, 女性会短暂性地出现精神障碍的高峰。据证实, 95%的妇女会随着雌激素水平的涨落出现精神疾病的复发, 或负性情绪明显加深^[20]。月经期前、产后、围绝经期, 是体内雌激素水平不稳定的 3 个阶段, 女性也较易在这些时期内发生抑郁障碍。例如, 妇女在月经中期, 体内雌激素浓度最高时, 会报告高度的幸福感和自尊, 而在月经前, 由于雌激素的下降, 会出现较多的负性情绪^[21]。有人对 113 名西班牙妇女进行调查, 这些妇女都有过企图自杀的行为, 调查结果发现, 65%的自杀行为是发生在月经期和月经前雌激素水平处于最低时^[22]。一项关于妇女自杀的元分析发现, 月经周期中波动的雌激素水平与自杀行为之间存在着相关性, 企图自杀的行为最可能发生在雌激素水平最低的阶段(如黄体晚期、卵泡早期和月经期)^[23]。他们认为, 妇女自杀行为与月经周期的不同阶段有关, 而血液中雌激素浓度和五羟色胺能神经活动的降低可能是妇女自杀的原因之一。产后抑郁症的发生也大致如

此, 是由在分娩后一周妇女体内雌二醇浓度从孕期的最高峰陡然下降所致。而对围绝经期妇女的研究发现, 通过给予雌激素可以促进抑郁症的康复^[24]。当单独使用雌二醇, 或者与选择性五羟色胺重摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI), 如氟伏沙明联合使用时, 明显降低卵巢切除并伴有抑郁症状的妇女自我评定的抑郁分数^[25]。

上述对动物和人的研究都充分证明, 雌激素在情绪性行为中发挥重要的作用, 但雌激素对这种非生殖过程的影响在广度和趋势上是多变的, 也许取决于有机体当前的状态和所处的情境。因此, 研究结果存在诸多争议。一般认为, 在月经和生殖周期的不同阶段内, 雌激素水平的降低与妇女抑郁、恐慌、焦虑、易怒情绪有关, 而排卵前期雌激素浓度激增会使妇女产生良好的心境, 但也会引起焦虑和紧张不安。比如, 患有焦虑症的妇女体内雌激素水平较低时, 她们的焦虑症状反而得以减轻^[26]。临床上, 对绝经期妇女使用雌激素替代疗法可以改善情绪, 提升能量水平和总体幸福感^[27]。然而, 也有人发现, 并没有出现情绪的显著改变^[28]。因此, 在女性正常生理周期内和雌激素替代疗法过程中, 雌激素的影响不是单一的, 它并非人们通常认为的那样, 只是简单的自然“生理保护剂”。有些动物研究指出, 雌激素对动物的活动水平具有普遍的促进作用^[29,30]。但是, 正如人类一样, 雌激素对动物情绪反应的影响同样是多变的, 雌激素升高也会产生一系列的焦虑和恐惧反应。

雌激素能广泛地影响人类的身体和大脑, 它对情绪的潜在治疗效果也得到了认可。但其具体的影响, 脑内的靶区以及作用于情绪的机理仍需进一步探索。因此, 弄清雌激素与情绪相互作用的生理与心理机制非常必要。

2 雌激素影响情绪性行为的神经生理学机制

长期以来, 人们已经注意到行为与内分泌系统复杂的相互关系, 但对其背后机制的了解非常片面。这二者的关系表现最明显的是月经周期与激素相互作用引发的情绪和行为障碍。

研究发现, 雌激素受体(estrogen receptor, ER)遍及整个大脑, 其中包括情绪相关的大脑结构, 如杏仁核、海马、丘脑和内嗅皮层, 其中杏仁核内雌激素受体的浓度最高^[31], 表明雌激素对认知和情绪加工具

有间接影响. 雌激素不仅能引导神经递质的产生和调节其活性, 影响电兴奋性和突触功能, 改变神经元的形态学特征^[32], 还能够促进神经生长, 提高神经生长因子和神经元结构蛋白的转录^[33]. 雌激素已经被证实能影响大量神经递质体系, 包括多巴胺、儿茶酚胺、五羟色胺(5-HT)、胆碱类、 γ -氨基丁酸系统^[32,34], 因此在多个水平上对中枢神经系统发挥作用.

2.1 雌激素和 5-HT

根据“抑郁症的单胺假说”, 抑郁症是由脑内单胺类物质效能降低所致, 首选的抗抑郁治疗是提高 5-HT 和去甲肾上腺素(NE)系统的功能^[35]. 作为抑郁症药物治疗的主要靶点, 5-HT 已经被公认对认知产生影响, 它的功能也经常涉及情绪调节. 患有经前期综合征(premenstrual syndrome, PMS)和经前期烦躁症(premenstrual dysphoric disorder, PMDD)的妇女经常受到抑郁、焦虑和易怒等负性情绪的困扰, 临床上常用羟色胺化合物弗洛西汀治疗 PMS 和 PMDD^[36]. 因此, 研究者假定在雌激素和 5-HT 之间存在一种独特而重要的关系^[37], 阐明二者的关系也便于理解雌激素如何影响非生殖行为.

5-HT 能神经元的细胞体位于中脑的中缝核, 并且在脑内具有多种投射, 包括与情绪有关的系统, 如海马、边缘系统和额叶皮层^[38]. 与 ER 相似, 很多 5-HT 受体(如 5-HT_{1A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₄)都是通过杏仁核、扣带回和海马等边缘结构的神经通路来影响情绪^[39], 因此, 在影响情绪的环节上二者存在交叉. 雌激素和 5-HT 之间的相互关系最早却是在生殖行为中被发现. 月经周期是由下丘脑、垂体和卵巢三者通过生殖激素之间相互调节的关系来完成的, 在排卵期前雌激素对下丘脑施加正反馈作用, 导致促黄体生成素(LH)的分泌增加, 该过程受到 5-HT 的调节^[40]. 在雌激素的参与下, 5-HT 引发 LH 的分泌和排卵行为, 而在缺乏雌激素的情况下, 5-HT 就会产生相反的作用^[41]. 目前, 人们已经认识到, 5-HT 和雌激素具有相互重叠的影响范围, 除了生殖行为以外, 这个范围还拓展到情绪和认知.

动物实验为雌激素和 5-HT 之间的关系提供了最直接的证据. 恒河猴的研究证实了 5-HT 神经元上存在 ER β 的信使核糖核酸(mRNA)和蛋白^[42]. 对大鼠和小鼠使用免疫细胞化学定位, 同样发现了在中缝核神经元上存在 ER β 标志的细胞^[40]. 另一项研究也证

明, 大鼠中缝核上的部分 5-HT 神经元确实表达 ER β ^[43]. 同时支持了这样一个假设, 就两种 ER 受体而言, ER β 比 ER α 更有可能参与调节 5-HT 系统. 一般地, 对卵巢切除的动物注射雌激素, 可以相应地观察到体内 5-HT 的变化. 例如, 对卵巢切除的大鼠短期使用雌激素可以提高中缝核、纹状体、杏仁核内 5-HT 及其代谢物 5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)的浓度, 表明这些脑区内 5-HT 含量增多^[2,44]. 对卵巢切除的恒河猴使用雌激素, 同样可以提高 5-HT 浓度及其堆积速率. 这种刺激 5-HT 合成的作用, 一方面是通过诱导色氨酸羟化酶的基因表达来实现的^[45]; 另一方面, 雌激素也可以降低丘脑和杏仁核内单胺氧化酶(MAO)的活性, 通过减少降解来增加突触间歇内单胺类物质浓度, 如 NE、多巴胺、5-HT, 而雌激素拮抗剂可以阻碍这种作用^[46].

通过动物实验可知, 雌激素和 5-HT 之间的交互作用, 同样, 这种交互作用还可以体现在人类 5-HT 的性别差异上, 以及月经周期中 5-HT 功能的变化. 如一项正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)实验发现, 色氨酸消耗对女性情绪的影响大于男性, 色氨酸作为 5-HT 合成的“原料”, 其在体内的损耗将导致女性情绪的显著恶化, 而男性不受影响^[47]. 由于负性情绪和精神疾病的加剧与月经周期中雌激素水平下降有关, 因此可见, 雌激素水平下降导致 5-HT 活性下降是可能的原因之一. 芬氟拉明激发实验(Fenfluramine challenge test, FCT)证明了中枢神经系统 5-HT 的功能. 脑垂体前叶释放催乳素, 催乳素对芬氟拉明产生反应, 芬氟拉明同时又是 5-HT 释放剂, 通常以催乳素对芬氟拉明的反应来考察在月经周期不同阶段内中枢 5-HT 的应答性. 例如, 在一项安慰剂对照实验中, 在月经中期雌激素水平最高时, 芬氟拉明引发最大的催乳素应答性, 而在卵泡早期雌激素水平最低时, 应答性最小^[48]. 因为催乳素基础水平在月经周期中没有变化, 所以排除雌激素对催乳素的影响, 而是源自于 5-HT 功能的变化. 催乳素对芬氟拉明应答性变弱是抑郁的标志之一. 与年轻女性和绝经后长期使用雌激素替代疗法的妇女相比, 绝经后未使用雌激素的妇女对催乳素的应答变得迟钝^[49]. 对她们使用雌激素治疗可以提高 5-HT 的活性, 改善情绪, 提高认知能力. 对由于雌激素变化导致的妇女抑郁症, 如产后抑郁症, 围绝经期抑郁症, SSRI 通常是最有效的方法, 但也有证据显示,

雌激素疗法也同样有效^[50]。雌激素治疗也可以影响 5-HT_{2A} 受体的结合。妇女在使用雌激素前后, 用 PET 测量她们的 5-HT_{2A} 受体结合情况, 发现雌激素剂量的变化可以引起右侧前额叶、额上回、额中回和前扣带回(anterior cingulate cortex, ACC) 5-HT_{2A} 受体的结合变化^[51]。综上所述, 雌激素能够通过增强 5-HT 功能来调节情绪变化。

2.2 雌激素和下丘脑-垂体-肾上腺轴

雌激素调节情绪性行为的中枢部位目前还不是很明显。海马、杏仁核和前额叶被假定为雌激素发挥效用的几个主要位点, 而海马和杏仁核一直被认为是边缘系统的重要组成部分, 它们都参与了下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴的中枢控制机制^[52]。

HPA 轴的活动是由身心应激触发的一种体内平衡机制^[53]。应激相关的神经输入在下丘脑室旁核水平上进行整合, 并且引发促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)和血管加压素(AVP)分泌至垂体门脉系统, 这些神经肽刺激垂体前叶分泌促肾上腺皮质激素(ACTH), 随后引起肾上腺皮质释放皮质类固醇(人类主要是皮质醇, 啮齿动物是皮质脂酮)。HPA 轴的活动是以糖皮质激素的负反馈而终止。若血液中的皮质类固醇浓度过高, 会作用于糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR), 以直接或间接方式, 通过垂体前叶、下丘脑和海马来抑制 HPA 轴的活动, 从而将体内 CRH, AVP 和 ACTH 的水平维持在正常范围内。若 HPA 轴持久激活, 糖皮质激素分泌增多, 会出现免疫功能低下和精神行为异常等适应不良现象。

HPA 轴功能紊乱在许多情绪障碍的发病机理中占有重要的地位, 尤其与抑郁症的关系密切。例如, 地塞米松抑制实验结合 CRH 激发实验, 在诊断重度抑郁症时敏感度达到 90%^[54], 这两种实验都与 HPA 轴的活动有关。在啮齿动物中, HPA 轴的活动异常可以改变动物的情绪性行为^[55]。以抑郁症为例, 它是激素和神经递质在多个脑区内相互作用下的一系列综合行为表现, 其发病机理与 HPA 轴调节异常有很大关系。另外, 临床上许多对药物治疗无效的抑郁症病人, 他们血液中肾上腺素和 CRH 浓度较正常人偏高, 表明他们 HPA 轴的活动可能存在异常。CRH 及其受体在情绪相关的脑区(如杏仁核、终纹床核、背侧缝核)内分布广泛, 向动物脑内注射 CRH 可以引起类似

抑郁症病人的表现: 体重减轻、睡眠障碍、害怕新奇刺激等, 而抗抑郁治疗则引起含 CRH 的神经元活动下降^[56]。

情绪障碍的发生比例女性居高, 并且, 应激激素的生理水平在男女体内也不同, 以糖皮质激素为例, 无论是基础水平还是压力诱导的应激水平, 男性体内的糖皮质激素要低于女性^[57]。若将这些现象与 HPA 轴联系起来, 不难看出, 雌激素能够影响 HPA 轴应对紧张和危险情境的反应。有实验证明, 在雌激素的参与下, HPA 轴对压力源的应答性会增强, 可能是因为雌激素损害了糖皮质激素的负反馈机制^[58]。若将雌性大鼠的卵巢切除, 则其血液中日间皮质脂酮的峰值会比未切除卵巢的同类要低^[59]。对绝经后的妇女使用雌激素疗法, 其皮质醇水平也相应升高^[60]。同样, 在雌二醇生理水平较高的女性中, 皮质醇和 ACTH 的基础浓度也较高^[61]。

也有人认为, 雌激素可能有助于维持 HPA 轴的正常应答功能^[62]。有研究显示, 体内雌激素水平与压力反应呈负相关, 当妇女体内雌激素水平较低时, 压力反应则增强^[63]。比如, 妇女在分娩后, 体内雌激素水平由最高峰急剧下降, 这会导致其 HPA 轴对压力源的反应变得更加激烈^[61]。

雌激素对 HPA 轴调节作用的潜在机制包括来自基因方面的影响: ER α 和 GR 在 AP-1 位点互相竞争以调节转录, 以至于海马、下丘脑和垂体前叶内 GR 的结合和蛋白水平降低^[64], 负反馈机制减弱或消失, 间接导致 HPA 轴的活动增强。最近的一项研究表明, 雌激素通过室旁核周围 ER α 的活性来增强室旁核神经元的活动, 直接损害 GR 调节的负反馈机制。所以, 妇女对压力具有较强的反应性, 是因为雌激素降低了 GR 对 HPA 轴负反馈调节的敏感性^[65]。除了这些间接的影响, CRH 与雌激素之间的关系也不容忽视。分子分析显示, CRH 基因启动子区的雌激素反应元件结合雌激素, 可以刺激 CRH 基因的表达^[66]。例如, 对绵羊实施雌激素治疗, 可以促进终纹床核内的 CRH 表达^[67]。若终纹床核和中央杏仁核内的 CRH 增多, 则会提升对危险事件的敏感性, 提高唤醒度和惊吓反应^[68]。雌激素还可以直接影响下丘脑室旁核内神经分泌细胞的活动, 控制室旁核内的神经肽, 以及向上调节压力引发的 CRH mRNA。当向室旁核或全身注射雌激素应对压力时, 室旁核神经元原癌基因 *c-fos* mRNA 的诱导就会增加, 从而促进细胞信号转

导^[69].

尽管上述研究得出的结论并不一致,但不能否认,内生性或外源性雌激素水平的变化可以调节HPA轴的活动,从而改变情绪性行为,同时,这种改变并不是单向的.例如,在啮齿动物的实验中发现,HPA轴的活动在发情前期会随着雌激素水平的急剧升高而增强,而在雌激素水平较稳定的哺乳期,HPA轴的活动会减弱^[70].对切除卵巢的大鼠,短期内使用雌二醇则可以降低基础或压力诱导的皮质醇水平,但若长期缓慢或者大剂量使用,则会产生相反的结果^[61].

2.3 ER的作用

雌激素通过传统的配体依赖的方式作用于海马和杏仁核的细胞内受体,从而发挥抗焦虑和减少抑郁样行为的作用^[62].ER α 和ER β 是核受体超家族成员,能够改变基因表达,传导雌激素的多项效应,因此具有染色体的作用^[71].正如其他类固醇受体一样,ER具有转录因子的功能,它们的活动受到雌激素的调节.细胞内ER位于细胞核或细胞质,雌激素以配体依赖的方式与之结合,随后,ER作为同源二聚体将脱氧核糖核酸(DNA)与雌激素反应元件或激活蛋白结合位点绑定,完成新蛋白质的转录与翻译,实现新的蛋白质携带细胞的功能反应^[72].

雌激素对情绪性行为影响的多变性可能与它的两个不同的受体亚型所发挥的作用不一致有关.ER α 和ER β 具有相似的DNA和配体结合区^[73],但N末端区不同,而且,编码ER α 和ER β 的是两种分离的基因产物,它们在功能上是有差异的.因此,它们有区别地改变基因调节^[74]和在脑内表达的时间模式^[75].例如,在啮齿动物的脑内,下丘脑神经细胞团强烈表达ER α ,它们与生殖机能密切相关.相反,ER β 很少在生殖有关的神经内分泌细胞团表达,而是广泛分布于前脑,甚至在新大脑皮层和边缘的前脑细胞团,以及背侧缝^[62].很明显,这两种ER在脑内的分离性表达导致了行为差异.

与ER α 相比,雌激素对情绪性行为的影响和ER β 的关系更密切.例如,将雌性纯合子小鼠的ER β 基因敲除以后再给予雌激素,并未在它们身上发现焦虑和抑郁样行为减少的现象^[76].一般认为,饮食中摄入一定的植物性雌激素也可以起到抗焦虑的作用,如大豆萃取物金雀异黄酮、大豆甾元等.让成年雌鼠

摄入金雀异黄酮和大豆甾元1~2周后,这些大鼠在高架十字迷宫中焦虑样行为减少,在开臂端停留时间会延长^[77].植物性雌激素调节情绪的作用与ER β 的关系要比ER α 更密切,一方面是因为这两个受体亚型在调节HPA轴的能力上有所差异.下丘脑的室旁核内具有浓度较高的ER β mRNA,同时,CRH细胞也表达ER β ^[78].因此,ER β 比ER α 更能降低HPA轴的反应性;另一方面,雌激素把线粒体作为目标,从而改变细胞能量储存,神经元的能量需求几乎完全依赖于线粒体三磷酸腺苷(ATP)的供应.ER β 位于海马和杏仁核细胞的线粒体上,因此,线粒体是雌激素通过ER β 调节情绪行为的重要靶点^[62].

2.4 雌激素影响情绪性行为的脑区

(1) 海马. 海马是雌激素作用于情绪的中枢位点之一.海马CA1区椎体细胞树突棘的密度会随着发情周期而起伏变化^[37].树突棘密度的改变可以用来反映突触密度以及伴随的星形细胞容积的变化.实验证明,大鼠在发情前期,无论是内生性还是外源性的雌激素,都极大地增加了海马CA1区椎体细胞树突棘密度.为期5天的发情周期内,树突棘的密度上下波动达30%之多^[79].卵巢切除大鼠的树突棘密度会降低,而给予雌激素,则会阻止树突棘密度下降^[37].但雌激素对椎体细胞树突棘密度的影响是N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体依赖性的,雌激素能提高NMDA受体水平,促进CA1区椎体细胞内NMDA受体调节的反应^[80].雌激素不但影响CA1区 γ -氨基丁酸能^[81]和胆碱能系统^[82],还可以增加海马区的神经营养因子^[83].使用雌激素作为抗抑郁治疗可以增强海马区的神经生发^[84].此外,海马区域的电生理现象同样对雌激素敏感.雌激素不但能增强海马的活动,而且可以改变海马神经元的可塑性^[62].然而,雌激素和情绪性行为反应之间并不是直线相关,它们存在一个倒U形的关系,在应激条件下,雌激素水平过高或者过低都可以减弱大鼠对足部电击的应激反应^[85].可能适量的雌激素才能够增强海马神经元的兴奋性、突触后电位以及长时程增强(long-term potentiation, LTP)作用,从而促进在应激状态下情绪性记忆的形成.因此可以尝试推论,体内雌激素水平的急剧变化是经前期或产后女性抑郁发生的主要原因,而不是雌激素浓度的绝对值.

雌激素影响焦虑和抑郁行为,与海马功能不无

关系。海马与情景性记忆和学习有关, 海马复合体中的雌激素受体可以调节情绪性记忆。向大鼠的海马直接注射雌二醇可以起到抗抑郁和抗焦虑的作用, 表现为开场实验中停留在中间区域的时间和高架十字迷宫中在开臂端的时间都较长, 在强迫游泳实验中漂浮不动的时间却缩短。而对腹侧盖区同样使用雌二醇, 并不能改变大鼠的行为^[62]。因此可以认为, 海马是雌激素发挥抗抑郁和抗焦虑作用的靶区之一。

(2) 杏仁核。除了海马, 杏仁核也是边缘系统对雌激素应用敏感的脑区之一。首先, 对雌性大鼠全身使用放射性标志的雌激素后, 会观察到这些物质在杏仁核的细胞内高度聚集^[86]; 其次, 雌激素可以提高中央杏仁核内原癌基因 *c-fos* 的免疫反应性^[87]。*c-fos* 的表达产物包括 Fos 及其相关蛋白, 它们可作为转录因子, 促进靶基因的转录, 在细胞的信号转导中起重要作用; 最后, 使用雌激素会增加杏仁核神经元树突杆上的突触数目, 而且, 中央杏仁核内树突棘密度会随着大鼠的发情周期而发生变化^[88]。上述研究表明, 杏仁核也在雌激素影响情绪性行为的机制中发挥一定作用。

杏仁核内雌激素受体的活动之所以能影响恐惧情绪, 是因为有 CRH 作为雌激素和恐惧情绪之间的媒介^[89]。中央杏仁核能够协调 CRH 对厌恶刺激引起的生理和行为反应的作用。比如, 在短暂的电击后, 中央杏仁核内 CRH mRNA 和蛋白质水平会升高^[90]。CRH 又受到雌激素的直接转录控制, 若给予卵巢切除的大鼠雌激素以后, 大鼠中央杏仁核内 CRH mRNA 的表达增强。因此, 雌激素可以通过杏仁核内 CRH 的作用影响恐惧反应^[89]。也有研究发现, 雌激素通过杏仁核改变啮齿动物在情绪任务中的行为反应。给卵巢切除大鼠杏仁核内注射雌激素, 能观察到恐惧行为的改变。并且, 大鼠在急性暴露于天敌气味中后, 压力诱发的痛觉缺失会增强^[91]。由此可见, 杏仁核是雌激素影响情绪性行为的另一个目标区域。

(3) 前额叶。雌激素受体除了分布在杏仁核和海马, 还有前额叶和胼胝体, 这些脑区的雌激素受体和雌激素结合以后可以改变脑内化学物质和细胞生理结构, 从而提高脑区功能^[92]。例如, 给予围绝经期妇女雌激素, 可以提高前额叶的执行控制加工^[93]。对恒河猴幼崽的研究发现, 雌激素影响背侧前额叶的功能, 增加神经元树突棘的数目^[94], 提高胆碱能和单胺能向前额叶的输入^[95]。这些为雌激素增强前额叶

功能提供了形态学基础。年老的灵长类动物前额叶的雌激素循环减少, 若长期予以雌激素, 可以增加树突棘的密度, 改变轴突形态, 从而提高认知能力^[96,97]。也有研究认为, 雌激素通过增加前额叶 5-HT 2A 受体来提高认知功能, 调节情绪, 从而起到抗精神病的作用^[98]。

3 雌激素影响情绪加工的神经心理学研究

如上所述, 雌激素通过神经内分泌等一系列复杂的生理机制影响中枢神经系统。动物实验证明, 雌、雄两性海马回内的神经递质含量并不相同。雌激素可以通过调节氨基酸、门冬氨酸和谷氨酸受体来影响海马神经元的活性^[99]。大量文献^[100-105]表明, 男性和女性在情绪智力、社会认知、情绪性记忆、空间推理甚至幽默加工等方面存在差异。女性不但更容易产生焦虑和抑郁情绪^[106], 而且在情绪调节方面也与男性不同^[107]。了解女性情绪加工的神经心理学机制, 能够为解除女性周期性情绪困扰, 或者缓解卵巢激素丧失带来的负性心境, 奠定一定的基础^[108]。

3.1 雌激素对情绪加工的影响

为雌激素和情绪加工之间的关系提供佐证的, 首先是以恐惧感丧失为主要特征的孤独症。孤独症在男性中比较普遍, Baron-Cohen 等人^[109]将孤独症患者的脑归为极端男性脑(extreme male brain, EMB)。脑的男性化或女性化部分取决于其所处的雌激素或雄激素环境, 而孤独症主要的病理学特征是中枢神经系统严重缺乏活性雌激素^[110]; 其次是特纳综合征, 在女性病人中, 由于一条 X 染色体部分或完全缺失, 导致卵巢发育不良, 内源性雌激素生成障碍, 她们患上孤独症的机率至少比普通人高出 200 倍, 并表现出明显的社交焦虑和恐惧识别障碍^[111]。若给患者施行早期雌激素替代疗法, 那么这种恐惧识别损害可以避免^[112]。孤独症和特纳综合征似乎都表明, 内环境中雌激素的缺乏是引起大脑“女性化”不足的原因, 从而导致 EMB, 表现出恐惧加工障碍。与特纳综合征相反的是克氏综合征(Klinefelter syndrome), 其病理学原因是, 男性患者多了一条 X 染色体。克氏综合征患者对情绪信息加工存在困难, 他们非但不能理解他人所传达的情绪信号(如面部表情和语调), 而且即使主观上具有强烈的情绪唤醒体验, 也难以用

言辞把内心的情绪感受表达出来^[113]. 这些研究初步表明, 恐惧情绪加工和雌激素之间的密切关系, 以及遗传基因在其中所发挥的作用.

越来越多的研究显示, 雌激素水平升高导致情绪识别的精确性增加. 对绝经期妇女使用雌激素替代疗法, 可以大大降低恐惧识别障碍的发生^[112]. 雌激素水平在情绪识别和月经周期之间起着关键的调节作用. 在排卵期前, 雌激素分泌达到高峰, 个体对 6 种基本表情的识别, 尤其是恐惧面孔识别, 准确性最高. 月经期间雌激素水平处于低谷, 相应地, 恐惧面孔识别的准确性降低^[114]. 从进化学的角度来看, 这是由于月经后至排卵前这段时间, 妇女处于生殖力旺盛阶段, 她们的神经易兴奋, 热衷社交, 对各种情绪信息感兴趣, 情绪识别的能力也相应提高; 而在月经期间, 女性的认知加工类似于“男性脑”模式, 降低了情绪面孔加工的准确性^[115]. 另一项研究^[116]发现, 雌激素可以调节情绪的唤醒度. 绝经后妇女对正性图片的唤醒明显高于负性图片, 并对正性刺激表现出较强的杏仁核活动^[116]. 而对绝经后妇女使用雌激素替代疗法后情况则相反, 在情绪的感知任务中, 对负性图片的唤醒度明显增强^[117].

雌激素水平过低可能导致情绪加工障碍, 这一点可以为研究孤独症和抑郁症指明新的方向. 例如, 极度缺乏雌激素是导致特纳综合征的诱因, 而孤独症中特纳综合征患者又占极大比例, 这些患者不能知觉面部的恐惧表情. 那么, 为特纳综合征的患者及时补充雌激素是否可以降低孤独症发生的机率? 另外, 抑郁症的发生率在女性中高于男性, 她们可以有选择地提高对恐惧面孔识别的准确性, 这是否表明抑郁症的发生在某些情况下与雌激素水平过高可能存在一定的关系^[118]?

3.2 雌激素与情绪加工的脑成像研究

一项纵向研究显示, 80 岁妇女的杏仁核、海马和前额叶体积比 30 岁妇女分别缩小了 8%~12%, 13% 和 14%~15%, 而使用雌激素的妇女海马体积变大^[119]. 这表明, 当卵巢激素水平起伏变化时, 人类大脑的结构也会发生变化. 研究发现, 妇女在进行负性情绪调节时, 月经周期影响了大脑功能的不对称性, 由排卵期前的右半球优势转为月经期的左半球优势^[120]. 因而, 雌激素水平的变化也可以使脑功能产生适应性调节.

最近的几项研究考察了雌激素对杏仁核功能的影响. 一项功能磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 研究显示, 在情绪辨别任务中, 恐惧、悲伤和高兴的面孔都能引发排卵前妇女较强的杏仁核活动, 情绪识别的准确性也较高, 这与排卵前妇女体内雌激素水平升高呈正相关. 一项跨年龄的被试间实验结果表明, 与年轻女性相比, 绝经期妇女在情绪面孔加工中杏仁核活动降低, 而改变体内雌激素水平则可以逆转这种趋势^[121]. 关于雌激素如何影响情绪加工, 前面的内容已经提到, 杏仁核、海马和前额叶脑区内广泛分布雌激素受体. 因此可以推测, CRH 在其中起到中介作用. CRH 的基因转录受到雌激素的直接调控, 雌激素可以增加中央杏仁核内的 CRH 基因的表达, 从而促进情绪加工^[89].

眶额皮层作为主要的边缘脑区之一, 对情绪性刺激和行为动机产生反应. 眶额皮层损伤已经被证实会导致社会情绪失控. 眶额皮层的活动也受雌激素的影响. PET 的研究结果表明, 与未使用雌激素替代疗法的妇女相比, 使用雌激素替代疗法的绝经后妇女眶额皮层的生理活动增强, 前额叶和颞叶的白质密度, 以及颞中回的灰质密度都升高^[122], 侧脑室缩小^[123]. 在加工负性情绪时, 眶额皮层的活动也受到月经周期的影响. 表现为在月经期前, 与中性刺激相比, 负性刺激引发较强的眶额皮层前、中部的活动, 而在月经之后则下降. 这表明, 在月经期前, 边缘系统自上而下的调节活动和内脏-运动区的控制活动都增强, 并且伴随着感知评价功能的抑制. 这是由于眶额皮层与杏仁核的基底核、感觉、运动等脑区具有结构上的连接, 并且其信息的输入与输出也受到这些脑区的影响^[124].

另外, 雌激素还可以通过压力回路在 HPA 轴的范围来影响情绪加工. 研究已经证实, 与压力反应有关的脑区包括: 中央杏仁核、下丘脑(室旁核、腹正中核、下丘脑侧部)、海马、脑干(导水管周围灰质)、眶额皮层、内侧前额叶皮层、ACC(发挥对唤醒的皮层控制作用)^[125]. 这些脑区在 HPA 轴范围内形成皮层下到皮层的神经回路, 调节唤醒、神经内分泌和情绪的反应. 以往研究显示, 在月经周期的各个阶段, 呈现高唤醒度的负性视觉刺激时, 情绪回路会出现不同的反应模式. 这是因为, 负性刺激作为压力源可以唤起被试厌恶或恐惧的生理反应, 而雌激素通过调节 HPA 轴的活动来控制情绪唤醒反应^[7]. 然而,

Goldstein 等人^[125]发现, 年轻女性在对负性图片加工过程中, 在高雌激素阶段, 杏仁核、眶额皮层和 ACC 的活动比低雌激素阶段降低。他们认为, 雌激素在 HPA 轴的范围内, 通过皮层和皮层下的控制作用, 减小了个体对压力的反应, 同时也减弱了对负性图片的唤醒^[125]。

对情绪的反应抑制来说, 也会受到体内雌激素水平的影响。在 GO/NOGO 任务中, 女性被试对负性分心刺激进行反应抑制时, ACC 和背外侧前额叶这些与抑制控制有关的脑区和雌激素水平呈负相关, 对正性分心刺激的反应抑制却相反^[126]。前面提到, 雌激素通过增加 5-HT 受体浓度和树突棘的密度来影响情绪有关脑区的细胞。一般认为, 雌激素和积极情绪有关, 随着雌激素水平升高, 负性情绪减少, 因此对负性刺激的抑制也相对变得容易。

总之, 雌激素通过生理和心理学机制广泛地影响身体和大脑。尤其是, 雌激素可作用于情绪加工的脑区, 进而调控情绪性行为。对于女性来说, 不但受到周期性卵巢激素变化带来的情绪困扰, 而且, 随着寿命的延长, 将有半生的时间处于低卵巢激素的状态, 大部分妇女会面临一系列的情绪问题。最近, 临床上对是否使用雌激素来缓解绝经期女性情绪失调的症状产生争议。因此, 亟待对雌激素和情绪之间的相互影响、相互作用的机理和脑内的靶区等作进一步的了解, 从而为解决女性情绪失调提供理论依据。

4 存在的问题和未来研究的方向

女性会随着月经周期或生殖状态的变化产生一系列精神症状和心理问题。在大多数的研究中, 月经周期仍然是被忽视的一个因素。由于样本量受限制等原因, 月经周期并没有进入分析。所以, 多数研究成果只是基于男女混合样本进行推广。事实上, 行为

和大脑的差异不仅存在于性别间, 而且女性月经前后也有。要使研究成果得以有效推广, 首先要考虑这些潜在的因素, 这样才能使研究成果更为客观和具有说服力, 也为基础研究转入实际应用奠定坚实的基础。

目前, 许多关于女性在行为或脑功能水平上的研究, 都只是考察情绪或认知加工的某个方面, 而忽略了认知和情绪的交互作用。情绪和认知组成了人类生活最重要的部分, 二者也互相影响和渗透。在大多数精神疾病中, 如抑郁或焦虑, 情绪症状深刻影响认知功能, 反之亦然。另外, 个体对情绪的反应性和认知控制能力的差异与情绪变化以及社会行为有很大相关性。女性情绪障碍的发生, 除了对情绪的高反应性, 也许还与女性情绪认知控制异常有关, 但女性的情绪调节并未受到足够的重视。据报道, 经常在平时生活中使用情绪认知调节的个体, 很少体验到负性情绪, 也表现出较少的抑郁症状^[127]。因此, 考察女性在情绪调节中的认知需求, 情绪认知调节与雌激素的关系等诸如此类的问题, 也许具有一定的临床意义, 也有利于改善月经为女性带来的周期性情绪困扰。此外, 现有的情绪调节研究把人们领向一个概念化的思路, 认为情绪回应就是情绪-反应-脑区之间相互作用的结果。事实上, 过分依赖大脑活动而缺乏可靠的生理和行为测量, 很难让人确信情绪调节已经成功^[128], 未来的研究要结合行为、生理和内分泌的状态来阐明女性情绪的认知调节。

女性情绪障碍, 无论从病理学还是流行病学方面, 雌激素都扮演着重要的角色, 涉及到心理、神经和内分泌等多个层面。这三者并不是互相独立的系统, 而是彼此影响。不应该把这三者割裂开来, 单独从行为表现、神经基础或内分泌机制上看待女性情绪障碍问题。需要理解和倡导基础生物学、生理学以及心理学这三者的融合, 以实现生物医学、基础科学和心理学的有效交流。

参考文献

- 1 Ochsner K N, Gross J J. The cognitive control of emotion. *Trends Cogn Sci*, 2005, 9: 242-249
- 2 Davidson R J. Affective style, psychopathology, and resilience: brain mechanisms and plasticity. *Am Psychol*, 2000, 55: 1196-1214
- 3 Phillips M L, Drevets W C, Rauch S L, et al. Neurobiology of emotion perception I: the neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiat*, 2003, 54: 504-514
- 4 Baumeister R F, Vohs K D, DeWall C N, et al. How emotion shapes behavior: feedback, anticipation, and reflection, rather than direct causation. *Pers Soc Psychol Rev*, 2007, 11: 167-203

- 5 Goldin P R, McRae K, Ramel W, et al. The neural bases of emotion regulation: reappraisal and suppression of negative emotion. *Biol Psychiatry*, 2008, 63: 577–586
- 6 Andreano J M, Cahill L. Menstrual cycle modulation of medial temporal activity evoked by negative emotion. *NeuroImage*, 2010, 53: 1286–1293
- 7 Goldstein J M, Jerram M, Abbs B, et al. Sex differences in stress response circuitry activation dependent on female hormonal cycle. *J Neurosci*, 2010, 30: 431–438
- 8 Fernandes C, Gonzalez M I, Wilson C A, et al. Factor analysis shows that female rat behaviour is characterized primarily by activity, male rats are driven by sex and anxiety. *Pharmacol Biochem Behav*, 1999, 64: 731–738
- 9 Frye C A, Petralia S M, Rhodes M E. Estrous cycle and sex differences in performance on anxiety tasks coincide with increases in hippocampal progesterone and 3alpha, 5alpha-THP. *Pharmacol Biochem Behav*, 2000, 67: 587–596
- 10 Easterbrook C C. Organo therapeutics in mental diseases. *Br Med J*, 1900, 1900: 813–823
- 11 Sloan D M, Kornstein S G. Gender differences in depression and response to antidepressant treatment. *Psychiatr Clin North Am*, 2003, 26: 581–594
- 12 Seeman M V. Psychopathology in women and men: focus on female hormones. *Am J Psychiat*, 1997, 154: 1641–1647
- 13 Breslau N, Schultz L, Peterson E. Sex differences in depression: a role for preexisting anxiety. *Psychiatry Res*, 1995, 58: 1–12
- 14 Wade T J, Cairney J, Pevalin D J. Emergence of gender differences in depression during adolescence: national panel results from three countries. *J Am Acad Child Adolesc Psychiat*, 2002, 41: 190–198
- 15 Parker G B, Brotchie H L. From diathesis to dimorphism: the biology of gender differences in depression. *J Nerv Ment Dis*, 2004, 192: 210–216
- 16 Miller M N, Miller B E. Premenstrual exacerbations of mood disorders. *Psychopharmacol Bull*, 2001, 35: 135–149
- 17 Rapkin A, Mikacich J, Moatakef-Imani B, et al. The clinical nature and formal diagnosis of premenstrual, postpartum, and perimenopausal affective disorders. *Curr Psychiatr Rep*, 2002, 4: 419–428
- 18 Hayward C, Sanborn K. Puberty and the emergence of gender differences in psychopathology. *J Adolesc Health*, 2002, 30: 49–58
- 19 Young E A, Midgley A R, Carlson N E, et al. Alteration in the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in depressed women. *Arch Gen Psychiatry*, 2000, 57: 1157–1162
- 20 Woods N F, Most A, Dery G K. Prevalence of perimenstrual symptoms. *Am J Public Health*, 1982, 72: 1257–1264
- 21 Bloch M, Daly R C, Rubinow D R. Endocrine factors in the etiology of postpartum depression. *Compr Psychiatry*, 2003, 44: 234–246
- 22 Baca-Garcia E, Sanchez-Gonzalez A, Gonzalez Diaz-Corrallero P, et al. Menstrual cycle and profiles of suicidal behaviour. *Acta Psychiatr Scand*, 1998, 97: 32–35
- 23 Saunders K E, Hawton K. Suicidal behaviour and the menstrual cycle. *Psychol Med*, 2006, 36: 901–912
- 24 Ahokas A, Kaukoranta J, Wahlbeck K, et al. Estrogen deficiency in severe postpartum depression: successful treatment with sublingual physiologic 17beta-estradiol: a preliminary study. *J Clin Psychiatry*, 2001, 62: 332–336
- 25 Nagata H, Nozaki M, Nakano H. Short-term combinational therapy of low-dose estrogen with selective serotonin re-uptake inhibitor (fluvoxamine) for oophorectomized women with hot flashes and depressive tendencies. *J Obstet Gynaecol Res*, 2005, 31: 107–114
- 26 Schmidt P J, Nieman L K, Danaceau M A, et al. Differential behavioral effects of gonadal steroids in women with and in those without premenstrual syndrome. *N Engl J Med*, 1998, 338: 209–216
- 27 Sherwin B B. Estrogen and cognitive functioning in women. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1998, 217: 17–22
- 28 Brunner R L, Gass M, Aragaki A, et al. Effects of conjugated equine estrogen on health-related quality of life in postmenopausal women with hysterectomy: results from the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trial. *Arch Intern Med*, 2005, 165: 1976–1986
- 29 Frye C A, Walf A A, Rhodes M E, et al. Progesterone enhances motor, anxiolytic, analgesic, and antidepressive behavior of wild-type mice, but not those deficient in type 1 5 alpha-reductase. *Brain Res*, 2004, 1004: 116–124
- 30 Morgan M A, Pfaff D W. Estrogen's effects on activity, anxiety, and fear in two mouse strains. *Behav Brain Res*, 2002, 132: 85–93
- 31 Merchenthaler I, Lane M V, Numan S, et al. Distribution of estrogen receptor alpha and beta in the mouse central nervous system: *in vivo* autoradiographic and immunocytochemical analyses. *J Comp Neurol*, 2004, 473: 270–291
- 32 Sherwin B B. Estrogen and cognitive functioning in women. *Endocr Rev*, 2003, 24: 133–151
- 33 Genazzani A R, Pluchino N, Luisi S, et al. Estrogen, cognition and female ageing. *Hum Reprod Update*, 2007, 13: 175–187
- 34 McEwen B. Estrogen actions throughout the brain. *Recent Prog Horm Res*, 2002, 57: 357–384
- 35 Bunney W E Jr, Davis J M. Norepinephrine in depressive reactions: a review. *Arch Gen Psychiatry*, 1965, 13: 483–494
- 36 Romano S, Judge R, Dillon J, et al. The role of fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Clin Ther*, 1999, 21:

615–633

- 37 Amin Z, Canli T, Epperson C N. Effect of estrogen-serotonin interactions on mood and cognition. *Behav Cogn Neurosci Rev*, 2005, 4: 43–58
- 38 Meneses A. 5-HT system and cognition. *Neurosci Biobehav Rev*, 1999, 23: 1111–1125
- 39 Barnes N M, Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology*, 1999, 38: 1083–1152
- 40 Morello H, Taleisnik S. Changes of the release of luteinizing hormone (LH) on the day of proestrus after lesions or stimulation of the raphe nuclei in rats. *Brain Res*, 1985, 360: 311–317
- 41 Vitale M L, Chiochio S R. Serotonin, a neurotransmitter involved in the regulation of luteinizing hormone release. *Endocr Rev*, 1993, 14: 480–493
- 42 Gundlah C, Lu N Z, Mirkes S J, et al. Estrogen receptor beta (ER[beta]) mRNA and protein in serotonin neurons of macaques. *Mol Brain Res*, 2001, 91: 14–22
- 43 Lu H, Ozawa H, Nishi M, et al. Serotonergic neurones in the dorsal raphe nucleus that project into the medial preoptic area contain oestrogen receptor β . *J Neuroendocrinol*, 2001, 13: 839–845
- 44 Johnson M D, Crowley W R. Acute effects of estradiol on circulating luteinizing hormone and prolactin concentrations and on serotonin turnover in individual brain nuclei. *Endocrinology*, 1983, 113: 1935–1941
- 45 Pecins-Thompson M, Brown N A, Kohama S G, et al. Ovarian steroid regulation of tryptophan hydroxylase mRNA expression in Rhesus Macaques. *J Neurosci*, 1996, 16: 7021–7029
- 46 Gundlah C, Lu N Z, Bethea C L. Ovarian steroid regulation of monoamine oxidase-A and B mRNAs in the macaque dorsal raphe and hypothalamic nuclei. *Psychopharmacology*, 2002, 160: 271–282
- 47 Nishizawa S, Benkelfat C, Young S N, et al. Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94: 5308–5313
- 48 O'Keane V, O'Hanlon M, Webb M, et al. d-Fenfluramine/prolactin response throughout the menstrual cycle: evidence for an oestrogen-induced alteration. *Clin Endocrinol*, 1991, 34: 289–292
- 49 van Amelsvoort T A M J, Abel K M, Robertson D M R, et al. Prolactin response to D-fenfluramine in postmenopausal women on and off ERT: comparison with young women. *Psychoneuroendocrinol*, 2001, 26: 493–502
- 50 Moses-Kolko E L, Berga S L, Greer P J, et al. Widespread increases of cortical serotonin type 2A receptor availability after hormone therapy in euthymic postmenopausal women. *Fertil Steril*, 2003, 80: 554–559
- 51 Kugaya A, Epperson C N, Zoghbi S, et al. Increase in prefrontal cortex serotonin 2A receptors following estrogen treatment in postmenopausal women. *Am J Psychiat*, 2003, 160: 1522–1524
- 52 LeDoux J E. Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci*, 2000, 23: 155–184
- 53 de Kloet E R, Joels M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci*, 2005, 6: 463–475
- 54 Varghese F P, Brown E S. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in major depressive disorder: a brief primer for primary care physicians. *Prim Care Companion J Clin Psychiat*, 2001, 3: 151–155
- 55 Weinstock M. Alterations induced by gestational stress in brain morphology and behaviour of the offspring. *Prog Neurobiol*, 2001, 65: 427–451
- 56 Nemeroff C B. Psychopharmacology of affective disorders in the 21st century. *Biol Psychiatry*, 1998, 44: 517–525
- 57 Jezova D, Jurankova E, Mosnarova A, et al. Neuroendocrine response during stress with relation to gender differences. *Acta Neurobiol Exp*, 1996, 56: 779–785
- 58 Patel S, Roelke C T, Rademacher D J, et al. Endocannabinoid signaling negatively modulates stress-induced activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrinology*, 2004, 145: 5431–5438
- 59 Windle R J, Gamble L E, Kershaw Y M, et al. Gonadal steroid modulation of stress-induced hypothalamo-pituitary-adrenal activity and anxiety behavior: role of central oxytocin. *Endocrinology*, 2006, 147: 2423–2431
- 60 Duka T, Tasker R, McGowan J F. The effects of 3-week estrogen hormone replacement on cognition in elderly healthy females. *Psychopharmacology*, 2000, 149: 129–139
- 61 Young E A, Altemus M, Parkison V, et al. Effects of estrogen antagonists and agonists on the ACTH response to restraint stress in female rats. *Neuropsychopharmacol*, 2001, 25: 881–891
- 62 Walf A a, Frye C a. A review and update of mechanisms of estrogen in the hippocampus and amygdala for anxiety and depression behavior. *Neuropsychopharmacol*, 2006, 31: 1097–1111
- 63 De Leo V, la Marca A, Talluri B, et al. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis and adrenal function before and after ovariectomy in

- premenopausal women. *Eur J Endocrinol*, 1998, 138: 430–435
- 64 Uht R M, Anderson C M, Webb P, et al. Transcriptional activities of estrogen and glucocorticoid receptors are functionally integrated at the AP-1 response element. *Endocrinology*, 1997, 138: 2900–2908
 - 65 Weiser M J, Handa R J. Estrogen impairs glucocorticoid dependent negative feedback on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis via estrogen receptor alpha within the hypothalamus. *Neuroscience*, 2009, 159: 883–895
 - 66 Magiakou M A, Mastorakos G, Webster E, et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system. *Ann N Y Acad Sci*, 1997, 816: 42–56
 - 67 Broad K D, Keverne E B, Kendrick K M. Corticotrophin releasing factor mRNA expression in the sheep brain during pregnancy, parturition and lactation and following exogenous progesterone and oestrogen treatment. *Mol Brain Res*, 1995, 29: 310–316
 - 68 Cook C J. Glucocorticoid feedback increases the sensitivity of the limbic system to stress. *Physiol Behav*, 2002, 75: 455–464
 - 69 Lund T D, Munson D J, Haldy M E, et al. Androgen inhibits, while oestrogen enhances, restraint-induced activation of neuropeptide neurones in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *J Neuroendocrinol*, 2004, 16: 272–278
 - 70 Sibolboro Mezzacappa E, Tu A Y, Myers M M. Lactation and weaning effects on physiological and behavioral response to stressors. *Physiol Behav*, 2003, 78: 1–9
 - 71 Tena-Sempere M, Navarro V M, Mayen A, et al. Regulation of estrogen receptor (ER) isoform messenger RNA expression by different ER ligands in female rat pituitary. *Biol Reprod*, 2004, 70: 671–678
 - 72 Falkenstein E, Tillmann H C, Christ M, et al. Multiple actions of steroid hormones—a focus on rapid, nongenomic effects. *Pharmacol Rev*, 2000, 52: 513–555
 - 73 Tremblay G B, Tremblay A, Copeland N G, et al. Cloning, chromosomal localization, and functional analysis of the murine estrogen receptor beta. *Mol Endocrinol*, 1997, 11: 353–365
 - 74 Kuiper G G J M, Lemmen J G, Carlsson B, et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology*, 1998, 139: 4252–4263
 - 75 Gustafson J A. What pharmacologists can learn from recent advances in estrogen signalling. *Trends Pharmacol Sci*, 2003, 24: 479–485
 - 76 Imwalle D B, Gustafsson J A, Rissman E F. Lack of functional estrogen receptor beta influences anxiety behavior and serotonin content in female mice. *Physiol Behav*, 2005, 84: 157–163
 - 77 Patisaul H B, Blum A, Luskin J R, et al. Dietary soy supplements produce opposite effects on anxiety in intact male and female rats in the elevated plus-maze. *Behav Neurosci*, 2005, 119: 587–594
 - 78 Suzuki S, Handa R J. Regulation of estrogen receptor-beta expression in the female rat hypothalamus: differential effects of dexamethasone and estradiol. *Endocrinology*, 2004, 145: 3658–3670
 - 79 Woolley C S, Gould E, Frankfurt M, et al. Naturally occurring fluctuation in dendritic spine density on adult hippocampal pyramidal neurons. *J Neurosci*, 1990, 10: 4035–4039
 - 80 Woolley C S, Weiland N G, McEwen B S, et al. Estradiol increases the sensitivity of hippocampal CA1 pyramidal cells to NMDA receptor-mediated synaptic input: correlation with dendritic spine density. *J Neurosci*, 1997, 17: 1848–1859
 - 81 Murphy D D, Cole N B, Greenberger V, et al. Estradiol increases dendritic spine density by reducing GABA neurotransmission in hippocampal neurons. *J Neurosci*, 1998, 18: 2550–2559
 - 82 Gibbs R B. Basal forebrain cholinergic neurons are necessary for estrogen to enhance acquisition of a delayed matching-to-position T-maze task. *Horm Behav*, 2002, 42: 245–257
 - 83 Gibbs R B. Treatment with estrogen and progesterone affects relative levels of brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein in different regions of the adult rat brain. *Brain Res*, 1999, 844: 20–27
 - 84 Duman R S, Nakagawa S, Malberg J. Regulation of adult neurogenesis by antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacol*, 2001, 25: 836–844
 - 85 Shors T J, Leuner B. Estrogen-mediated effects on depression and memory formation in females. *J Affect Disord*, 2003, 74: 85–96
 - 86 Pfaff D, Keiner M. Atlas of estradiol-concentrating cells in the central nervous system of the female rat. *J Comp Neurol*, 1973, 151: 121–158
 - 87 Greco B, Blasberg M E, Kosinski E C, et al. Response of ER alpha-IR and ER beta-IR cells in the forebrain of female rats to mating stimuli. *Horm Behav*, 2003, 43: 444–453
 - 88 Rasia-Filho A A, Fabian C, Rigoti K M, et al. Influence of sex, estrous cycle and motherhood on dendritic spine density in the rat medial amygdala revealed by the golgi method. *Neuroscience*, 2004, 126: 839–847
 - 89 Jasnow A M, Schulkin J, Pfaff D W. Estrogen facilitates fear conditioning and increases corticotropin-releasing hormone mRNA

- expression in the central amygdala in female mice. *Horm Behav*, 2006, 49: 197–205
- 90 Roozendaal B, Brunson K L, Holloway B L, et al. Involvement of stress-released corticotropin-releasing hormone in the basolateral amygdala in regulating memory consolidation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 13908–13913
- 91 Walf A A, Frye C A. Anti-nociception following exposure to trimethylthiazoline, peripheral or intra-amygdala estrogen and/or progesterone. *Behav Brain Res*, 2003, 144: 77–85
- 92 Osterlund M K, Hurd Y L. Estrogen receptors in the human forebrain and the relation to neuropsychiatric disorders. *Prog Neurobiol*, 2001, 64: 251–267
- 93 Joffe H, Hall J E, Gruber S, et al. Estrogen therapy selectively enhances prefrontal cognitive processes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with functional magnetic resonance imaging in perimenopausal and recently postmenopausal women. *Menopause*, 2006, 13: 411–422
- 94 Tang Y, Janssen W G, Hao J, et al. Estrogen replacement increases spinophilin-immunoreactive spine number in the prefrontal cortex of female rhesus monkeys. *Cereb Cortex*, 2004, 14: 215–223
- 95 Tinkler G P, Tobin J R, Voytko M L. Effects of two years of estrogen loss or replacement on nucleus basalis cholinergic neurons and cholinergic fibers to the dorsolateral prefrontal and inferior parietal cortex of monkeys. *J Comp Neurol*, 2004, 469: 507–521
- 96 Hao J, Rapp P R, Leffler A E, et al. Estrogen alters spine number and morphology in prefrontal cortex of aged female rhesus monkeys. *J Neurosci*, 2006, 26: 2571–2578
- 97 Hao J, Rapp P R, Janssen W G M, et al. Interactive effects of age and estrogen on cognition and pyramidal neurons in monkey prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 11465–11470
- 98 Williams G V, Rao S G, Goldman-Rakic P S. The physiological role of 5-HT_{2A} receptors in working memory. *J Neurosci*, 2002, 22: 2843–2854
- 99 Rücker B, Pereira G S, Fürstenau C R, et al. Inhibitory avoidance task reveals differences in ectonucleotidase activities between male and female rats. *Neurochem Res*, 2004, 29: 2231–2237
- 100 Azim E, Mobbs D, Jo B, et al. Sex differences in brain activation elicited by humor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 16496–16501
- 101 Bloise S M, Johnson M K. Memory for emotional and neutral information: gender and individual differences in emotional sensitivity. *Memory*, 2007, 15: 192–204
- 102 Brackett M A, Rivers S E, Shiffman S, et al. Relating emotional abilities to social functioning: a comparison of self-report and performance measures of emotional intelligence. *J Pers Soc Psychol*, 2006, 91: 780–795
- 103 Butler T, Imperato-McGinley J, Pan H, et al. Sex differences in mental rotation: top-down versus bottom-up processing. *NeuroImage*, 2006, 32: 445–456
- 104 Hofer A, Siedentopf C M, Ischebeck A, et al. Sex differences in brain activation patterns during processing of positively and negatively valenced emotional words. *Psychol Med*, 2007, 37: 109–119
- 105 Canli T, Desmond J E, Zhao Z, et al. Sex differences in the neural basis of emotional memories. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 10789–10794
- 106 Leach L S, Christensen H, Mackinnon A J, et al. Gender differences in depression and anxiety across the adult lifespan: the role of psychosocial mediators. *Soc Psychiatr Psychiatr Epidemiol*, 2008, 43: 983–998
- 107 McRae K, Ochsner K N, Mauss I B, et al. Gender differences in emotion regulation: an fMRI study of cognitive reappraisal. *Group Process Intergroup Relat*, 2008, 11: 143–162
- 108 Campbell R, Elgar K, Kuntsi J, et al. The classification of 'fear' from faces is associated with face recognition skill in women. *Neuropsychologia*, 2002, 40: 575–584
- 109 Baron-Cohen S, Knickmeyer R C, Belmonte M K. Sex differences in the brain: implications for explaining autism. *Science*, 2005, 310: 819–823
- 110 Allen J S, Damasio H, Grabowski T J, et al. Sexual dimorphism and asymmetries in the gray-white composition of the human cerebrum. *NeuroImage*, 2003, 18: 880–894
- 111 Collaer M L, Geffner M E, Kaufman F R, et al. Cognitive and behavioral characteristics of turner syndrome: exploring a role for ovarian hormones in female sexual differentiation. *Horm Behav*, 2002, 41: 139–155
- 112 Lawrence K, Kuntsi J, Coleman M, et al. Face and emotion recognition deficits in turner syndrome: a possible role for X-linked genes in amygdala development. *Neuropsychology*, 2003, 17: 39–49
- 113 Aleman A, Swart M, van Rijn S. Brain imaging, genetics and emotion. *Biol Psychol*, 2008, 79: 58–69
- 114 Pearson R, Lewis M B. Fear recognition across the menstrual cycle. *Horm Behav*, 2005, 47: 267–271

- 115 Macrae C N, Alnwick K A, Milne A B, et al. Person perception across the menstrual cycle: hormonal influences on social-cognitive functioning. *Psychol Sci*, 2002, 13: 532–536
- 116 Mather M, Knight M. Goal-directed memory: the role of cognitive control in older adults' emotional memory. *Psychol Aging*, 2005, 20: 554–570
- 117 Tessitore A, Hariri A R, Fera F, et al. Functional changes in the activity of brain regions underlying emotion processing in the elderly. *Psychiatry Res*, 2005, 139: 9–18
- 118 Bhagwagar Z, Cowen P J, Goodwin G M, et al. Normalization of enhanced fear recognition by acute SSRI treatment in subjects with a previous history of depression. *Am J Psychiatry*, 2004, 161: 166–168
- 119 Lord C, Buss C, Lupien S J, et al. Hippocampal volumes are larger in postmenopausal women using estrogen therapy compared to past users, never users and men: a possible window of opportunity effect. *Neurobiol Aging*, 2008, 29: 95–101
- 120 Hwang R J, Wu C H, Chen L F, et al. Female menstrual phases modulate human prefrontal asymmetry: a magnetoencephalographic study. *Horm Behav*, 2009, 55: 203–209
- 121 Pruis T a, Neiss M B, Leigland L a, et al. Estrogen modifies arousal but not memory for emotional events in older women. *Neurobiol Aging*, 2009, 30: 1296–1304
- 122 Erickson K I, Colcombe S J, Raz N, et al. Selective sparing of brain tissue in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. *Neurobiol Aging*, 2005, 26: 1205–1213
- 123 Ha D M, Xu J, Janowsky J S. Preliminary evidence that long-term estrogen use reduces white matter loss in aging. *Neurobiol Aging*, 2007, 28: 1936–1940
- 124 Protopopescu X, Pan H, Altemus M, et al. Orbitofrontal cortex activity related to emotional processing changes across the menstrual cycle. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 16060–16065
- 125 Goldstein J M, Jerram M, Poldrack R, et al. Hormonal cycle modulates arousal circuitry in women using functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci*, 2005, 25: 9309–9316
- 126 Amin Z, Epperson C N, Constable R T, et al. Effects of estrogen variation on neural correlates of emotional response inhibition. *NeuroImage*, 2006, 32: 457–464
- 127 Gross J J, John O P. Individual differences in two emotion regulation processes: implications for affect, relationships, and well-being. *J Pers Soc Psychol*, 2003, 85: 348–362
- 128 Urry H L, van Reekum C M, Johnstone T, et al. Amygdala and ventromedial prefrontal cortex are inversely coupled during regulation of negative affect and predict the diurnal pattern of cortisol secretion among older adults. *J Neurosci*, 2006, 26: 4415–4425

Estrogen Impacts on Emotion: Psychological, Neuroscience and Endocrine Studies

CHEN ChunPing^{1,2}, CHENG DaZhi³ & LUO YueJia³

1 Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;

2 Graduate University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China;

3 State Key Laboratory of Cognitive Neuroscience and Learning, College of Brain and Cognitive Sciences, Beijing Normal University, Beijing 100875, China

Estrogen exerts influence on the central nervous system through complex mechanisms of physiology and psychology. Estrogen can affect the generation and efficiency of neurotransmitters in amygdala, hippocampus and prefrontal lobes which are the important brain areas related to emotional cognition. It also plays a role in changing the emotional behavior by acting on the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis. The genetic transcription of estrogen receptors also can modulate the emotional behavior. The estrogen can impact the emotional processing by neuropsychological factors. It enhances the coding ability of emotion and the recognition accuracy of facial expression. The estrogen can affect the emotional arousal and change the intensity of emotional experience. The future study should combine various factors of psychological, neuroscience and endocrine to solve the problem of emotional disorders in women.

estrogen, emotional disorders, emotional behavior, estrogen receptor, neurotransmitters, emotional processing

doi: 10.1360/052011-369