

初步探究雌激素对卵巢切除小鼠焦虑样行为、空间探索能力及运动功能的影响

贺轩¹,程晓¹,宋佳¹,单佳培¹,曾德云¹,黄志华^{2,3},张丽梅^{2,3}

(1. 赣南医科大学第一临床医学院;2. 赣州市神经炎症重点实验室;3. 赣南医科大学基础医学院,江西 赣州 341000)

摘要:目的:探究雌激素缺乏对小鼠焦虑样行为、空间探索能力及运动功能的影响,并评估外源性雌二醇(Estradiol, E2)干预的改善作用。方法:选用30只健康成年雌性昆明小鼠[从初始45只中经体重筛选(26~30 g)及初步行为学检测后确定],随机分为3组:Sham组(6只)、卵巢切除(Ovariectomy, OVX)组(12只)、OVX+E2组(12只),分别进行手术。OVX组行双侧卵巢切除术,OVX+E2组行双侧卵巢切除术,且于术后3 w开始每天腹腔注射雌二醇,Sham组仅暴露卵巢。干预2 w后,采用高架十字迷宫和旷场实验评估小鼠焦虑样行为、空间探索能力及运动功能。结果:(1)高架十字迷宫实验:与Sham组相比,OVX组小鼠进入开放臂次数和停留时间减少,进入闭合臂次数和停留时间增多,差异均有统计学意义($P<0.05$);与OVX组相比,OVX+E2组小鼠进入开放臂次数和停留时间增多,进入闭合臂次数和停留时间减少,差异均有统计学意义($P<0.05$)。(2)旷场实验:与Sham组相比,OVX组小鼠进入中心区域的次数和时间显著减少,而进入边缘区域的次数和时间增多,身体伸展行为减少,而蜷缩行为增加,差异均有统计学意义($P<0.05$);与OVX组相比,OVX+E2组小鼠进入中心区域的次数和时间显著增加,而在边缘区域的次数和时间显著减少,身体伸展行为增加,而蜷缩行为减少,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与Sham组相比,OVX组小鼠进入中心区域的平均速度和总运动距离减少,差异均有统计学意义($P<0.05$);与OVX组相比,OVX+E2组小鼠进入中心区域的平均速度和总运动距离显著增加,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:雌激素缺乏可导致小鼠焦虑样行为增加、空间探索能力及运动功能下降,外源性E2补充可显著改善上述认知与行为异常,提示雌激素对绝经相关神经功能障碍具有潜在保护作用。

关键词:卵巢切除;雌二醇;高架十字迷宫;旷场实验

中图分类号:R338 文献标志码:A 文章编号:2097-7174(2026)04-0291-07

DOI:10.3969/j.issn.2097-7174.2026.04.001

Preliminary investigation of the effects of estrogen on anxiety-like behavior, spatial exploration ability, and motor function in ovariectomized mice

HE Xuan¹, CHENG Xiao¹, SONG Jia¹, SHAN Jiapei¹, ZENG Deyun¹, HUANG Zhihua^{2,3}, ZHANG Limei^{2,3}

(1. The First Clinical Medical School of Gannan Medical University;2. Ganzhou Key Laboratory of Neuroinflammation;
3. School of Basic Medicine, Gannan Medical University, Ganzhou, Jiangxi 341000)

Abstract: Objective: To investigate the effects of estrogen deficiency on anxiety-like behavior, spatial exploration ability, and motor function in mice, and to evaluate the ameliorative effects of exogenous estradiol (E2) intervention. **Methods:** Thirty healthy adult female Kunming mice (selected from an initial 45 mice weighing 26-30 g after weight screening and preliminary behavioral tests) were randomly divided into three groups: the Sham group ($n=6$), the OVX group ($n=12$), and the OVX+E2 treatment group ($n=12$), with respective surgical procedures performed. The OVX group underwent bilateral ovariectomy; the OVX+E2 group also underwent bilateral ovariectomy and received daily subcutaneous injections of estradiol starting from 3 weeks postoperatively; the Sham group only had ovarian exposure without resection. After 2 weeks of intervention, the elevated plus maze and open field tests were used to evaluate anxiety-like behavior, spatial

基金项目:江西省自然科学基金项目(20192BAB205117);江西省中医药项目(2024B0731);江西省教育厅科学技术研究项目(GJJ211536)

通信作者:张丽梅,女,硕士,讲师,研究方向:脑缺血的分子机制及干预策略研究。E-mail:lm.zhang@gmu.edu.cn

exploration ability, and motor function in the mice. **Results:** (1) Elevated Cross-Maze Experiment: Compared with the Sham group, the number of times and duration of mice entering the open arm decreased and the number of times and duration of staying in the closed arm in the OVX group increased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$); compared with the OVX group, the number of times and duration of mice entering the open arm increased and the number of times and duration of staying in the closed arm decreased in the OVX + E2 group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). (2) Open Field Experiment: compared with the Sham group, the number of times and duration of mice entering the central area significantly decreased, and the number of times and duration of staying in the peripheral area increased in the OVX group, while the body extension behavior decreased and the curling behavior increased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$); compared with the OVX group, the number of times and duration of mice entering the central area significantly increased and the number of times and duration of staying in the peripheral area significantly decreased in the OVX + E2 treatment group, while the body extension behavior increased and the curling behavior decreased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the Sham group, the average speed and total movement distance of mice entering the central area in the OVX group decreased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$); compared with the OVX group, the average speed and total movement distance of mice entering the central area in the OVX + E2 group significantly increased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Estrogen deficiency leads to increased anxiety-like behavior, decreased spatial exploration ability, and reduced motor function in mice. Exogenous E2 supplementation significantly improves the above cognitive and behavioral abnormalities, suggesting that estrogen has potential protective effects against menopause-related neurological disorders.

Key words: Ovariectomy; Estrogen; Elevated plus maze; Open field test

雌激素是一类甾体类固醇激素,主要包括雌二醇(Estradiol, E2)、雌酮和雌三醇,其中E2在中枢神经系统调控中起关键作用^[1]。E2广泛参与情绪调节、空间探索及学习记忆等脑功能^[2-3]。而绝经后女性因卵巢功能衰退导致内源性雌激素水平缺乏,常伴随焦虑样行为增加、空间探索能力下降及运动功能异常等多重行为障碍^[4]。卵巢切除(Ovariectomy, OVX)小鼠模型因能模拟绝经后雌激素缺乏状态,成为探究相关机制的重要工具。

雌激素水平与焦虑样行为存在密切关联。临床数据表明,血清E2水平处于正常范围的女性,其焦虑症状发生率显著低于雌激素缺乏群体,且E2浓度与焦虑量表评分呈现负相关趋势^[5]。在围绝经期女性群体中,焦虑抑郁症状的严重程度与E2水平的波动紧密相连,临床研究证实,通过补充雌激素行治疗,可使患者的焦虑抑郁症状得到显著改善^[6-7]。研究发现,围绝经期出现抑郁和焦虑症状的女性,其E2水平与脑内5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)水平呈正相关^[8]。作为一种关键的神经递质,5-HT在情绪调节、记忆形成及认知功能等方面发挥重要作用,被视作产生愉悦情绪的“快乐信使”。其受体在脑内海马、杏仁核及边缘系统等重要区域呈现广泛且高密度的分布,而这些脑区的功能与情绪、认知及行为习惯等高度相关^[9-10]。雌激素水平还与空间

探索能力呈显著正相关。研究表明,血清E2水平正常的女性,在语言流畅性、短时记忆编码与提取、空间认知导航等认知任务测试中表现更优^[11-12]。同时,E2还能有效降低女性患阿尔茨海默病的风险,为绝经后女性的大脑健康筑牢防线,保障其认知功能的正常运作,提升其生活质量^[13]。长期周期性补充雌二醇可改善卵巢切除中年雌性大鼠空间工作记忆负荷的能力^[14]。雌激素对神经系统认知功能的保护作用依赖于多维度机制:一方面,其通过与细胞核内雌激素受体(Estrogen receptor, ER)结合,调控突触可塑性相关基因表达,增强突触连接稳定性^[15-16]。另一方面,可促进乙酰胆碱合成、上调脑源性神经营养因子,并促进神经元存活^[17]。临床及基础研究均证实,外源性补充E2可逆转OVX小鼠的空间记忆减退^[18-19]。此外,雌激素缺乏可使纹状体多巴胺能神经元功能减退^[19]。由于运动功能与多巴胺系统紧密相关,这一现象暗示着雌激素对多巴胺系统存在影响,也充分说明雌激素缺乏确实会对多巴胺能神经元产生不良作用,进而对运动功能造成影响^[20-21]。

基于此,本研究通过建立OVX小鼠模型,利用高架十字迷宫和旷场实验,评估雌激素缺乏对焦虑样行为、空间探索能力及运动功能的影响,并观察E2替代干预的效应,旨在明确雌激素在绝经相关

神经功能障碍中的多重调控作用,为临床干预策略提供行为学证据。

1 材料与方法

1.1 实验动物 本研究初始纳入45只8周龄SPF级雌性昆明小鼠,体重26~30 g,由赣南创新与转化医学研究院提供[动物合格证号:SCXK(赣)2024-0003]。所有动物饲养及手术操作均在赣南医科大学动物实验中心SPF级屏障设施内进行,该设施严格遵循实验动物管理规范,维持温度(22±2)℃、相对湿度50%~60%、12 h明暗交替的环境条件,实验动物自由摄食饮水,适应饲养环境1 w。

1.2 实验试剂与仪器 实验试剂:1%戊巴比妥钠,75%乙醇,DMSO,生理盐水,青霉素钠,17β-雌二醇(MedChemExpress, Abbott Healthcare Products B. V,美国)。仪器:高架十字迷宫、旷场、小动物轨迹分析系统。

1.3 实验动物分组 选用30只健康成年雌性昆明小鼠[从初始45只中经体重筛选(26~30 g)及初步行为学检测后确定],随机分为3组:Sham组(6只)、OVX组(12只)、OVX+E2组(12只)。Sham组仅进行腹部手术操作,但不切除卵巢,作为假手术对照,以排除手术创伤对实验结果的影响。OVX组和OVX+E2组行双侧卵巢切除术。术后3 w,OVX+E2组于术后3 w开始每天腹腔注射E2 2 μg/(0.1 mL),连续2 w。OVX组和Sham组分别每天腹腔注射等体积安慰剂(DMSO+生理盐水),连续2 w。

1.4 卵巢切除(OVX)模型制备 卵巢切除(OVX)模型制备方法参照文献[22],小鼠经腹腔注射0.1%戊巴比妥钠(40 mg/kg)麻醉后,仰卧位固定于手术台上,用75%乙醇消毒皮肤,在腹部正中线做一约1~1.5 cm长的切口,逐层打开腹腔。沿皮下组织向左右两侧游离皮肤,先将皮肤切口向左侧水平牵开约0.5 cm,透过菲薄的肌层,在切口视野中可见一乳白色发亮的脂肪团,紧靠肾脏下极,为寻找卵巢的重要解剖标志。用镊子提起脂肪团表面的肌层,沿腰大肌外侧缘用眼科剪纵向剪开肌层,长约0.5 cm,在该脂肪团中可找到小鼠左侧卵巢。行卵巢切除后,在手术创面滴入1~2滴青霉素钠溶液,之后用5/0丝线单纯缝合1针以修复剪开的肌层。将皮肤切口向右侧水平牵开,相同方法切除右侧卵巢并滴注青霉素钠溶液、缝合右侧肌层。最后用5/0丝线1针缝合皮肤切口,术后给予常规饮食

饮水、保暖等措施直至小鼠苏醒。

1.5 高架十字迷宫实验 采用高架十字迷宫实验评估小鼠焦虑行为。小鼠是天生的探索者,对新环境有强烈的好奇心和探索欲望,小鼠焦虑水平低时,更愿意进入开放臂探索。

各组术后5 w行高架十字迷宫实验。实验前确保迷宫清洁,记录动物信息,动物适应环境至少3 h左右。实验装置由2条开放臂和2条闭合臂组成,相互垂直呈十字形(每条臂长50 cm,宽10 cm,离地面高度50 cm)。实验开始时,将小鼠头背对实验者,置于中央区并面向开放臂,观察5 min。行为判定标准:小鼠头部及前肢探入某一臂内视为进入该臂,完全退出该臂视为离开。记录小鼠在开放臂和闭合臂的停留时间、进入次数。实验结束后,先后使用75%乙醇和纯净水清洁实验装置,以去除小鼠气味,避免对下一只小鼠产生干扰,间隔5 min后再放入下一只小鼠进行实验。

1.6 旷场实验 采用旷场实验评估小鼠焦虑行为和探索能力。旷场分为中心区域和边缘区域,焦虑水平较高的小鼠更倾向于在边缘区域活动,而较少进入中心区域。身体姿势相关行为包括伸展探头行为、身体伸展行为和蜷缩行为,其中伸展探头行为是小鼠身体向中心区域伸展,头部前倾并注视中心区域,但未完全进入中心区域的试探性动作,蜷缩行为反映高焦虑反应。

各组术后5 w行旷场实验。实验前确保实验箱清洁,记录动物信息,动物适应环境至少3 h。旷场实验箱为50 cm×50 cm×40 cm的方形箱,底面被划分为25个等面积的小方格。将小鼠轻轻放入旷场实验箱的中心方格,让其自由活动10 min。通过视频跟踪系统记录小鼠在旷场内的活动轨迹、总移动距离、在中心区域(以旷场中心9个小方格定义为中心区域)的停留时间等指标。每只小鼠实验结束后,清理旷场实验箱内的粪便和尿液,并用75%乙醇和纯净水擦拭消毒以去除气味,间隔5 min后再放入下一只小鼠进行实验。

1.7 统计学处理 数据采用Prism 8.0软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析结合Newman-Keuls检验对2组以上差异进行比较。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

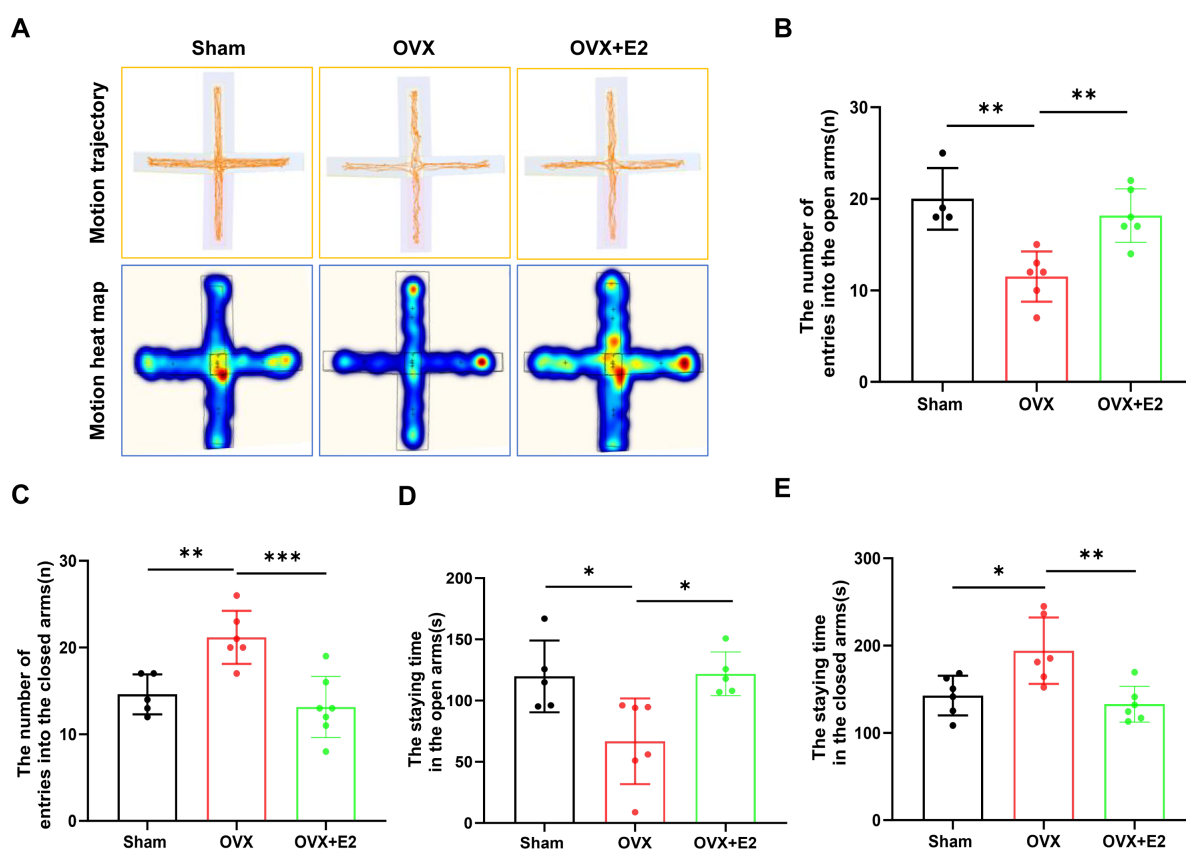
2 结果

本研究对实验动物实施了严格的筛选与伦理

管理。实验正式开始前,对45只8周龄雌性昆明小鼠进行了体重筛选(26~30 g)并实施了初步行为学检测,以排除基础异常个体,最终30只小鼠入选并随机分为Sham组(6只)、OVX组(12只)及OVX+E2组(12只)。此分组策略旨在保证主要实验组统计效力的同时,遵循动物实验的3R原则。实验过程中,样本量根据预先设定的客观标准动态调整:OVX组与OVX+E2组分别有1只和2只小鼠因术后并发症等非实验因素死亡;2组各有1只小鼠因体重下降超20%被视为健康异常而剔除。此外,行为学测试中产生的无效数据(如持续不动)亦被剔除。

此举旨在严格遵守动物伦理,并确保行为学数据不受非特异性健康因素干扰。

2.1 雌激素对卵巢切除后小鼠焦虑样行为的影响 与Sham组相比,OVX组小鼠进入开放臂次数和停留时间减少,而进入闭合臂次数和停留时间增多,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与OVX组相比,OVX+E2组小鼠进入开放臂次数和停留时间增多,进入闭合臂次数和停留时间减少,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见图1。以上结果提示雌激素改善卵巢切除小鼠的焦虑样行为。



A. 小鼠在高架十字迷宫的运动轨迹图和轨迹热图(横向为开放臂,纵向为闭合臂);B小鼠进入高架十字迷宫开放臂的次数;C. 小鼠进入高架十字迷宫闭合臂的次数;D. 小鼠在高架十字迷宫开放臂的停留时间;E. 小鼠在高架十字迷宫闭合臂的停留时间。* $P<0.05$,** $P<0.01$,*** $P<0.001$ 。

图1 雌激素改善卵巢切除小鼠的焦虑样行为

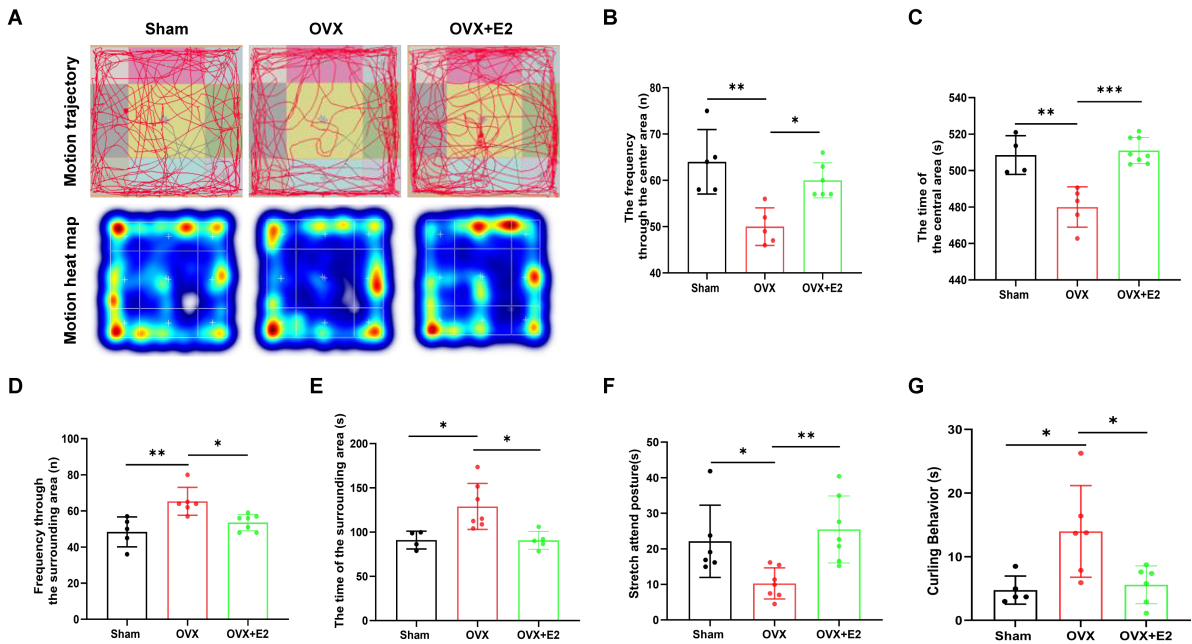
2.2 雌激素对卵巢切除后小鼠焦虑样行为和空间探索能力的影响 与Sham组相比,OVX组小鼠进入中心区域的次数和停留时间显著减少,而在边缘区域的次数和停留时间显著增加,小鼠身体伸展行为持续时间显著减少,蜷缩行为持续时间显著增加,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与OVX组相比,

OVX+E2组小鼠进入中心区域的次数和时间显著增加,边缘区域的次数和时间显著减少,OVX+E2组小鼠身体伸展行为持续时间显著增加,蜷缩行为持续时间显著减少,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见图2。以上结果表明,雌激素可改善卵巢切除后小鼠的焦虑样行为,增强其空间探索能力。

2.3 雌激素对卵巢切除后小鼠运动功能的影响

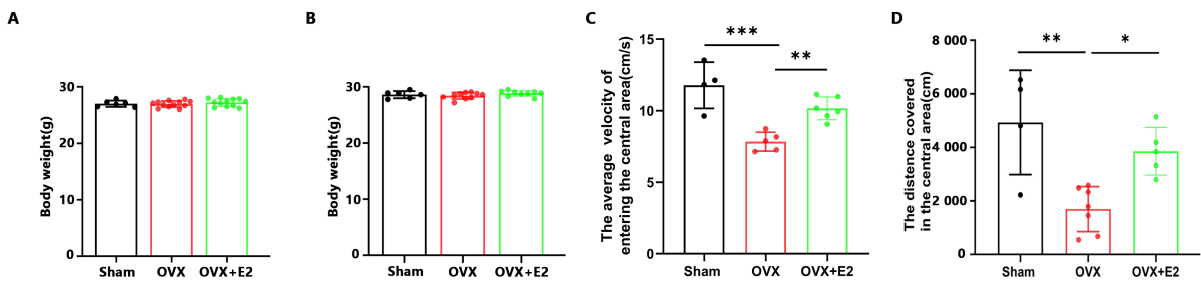
Sham组、OVX组、OVX+E2组的小鼠在造模后3w及行为学实验前一天的体重差异均无统计学意义($P>0.05$)。与Sham组相比,OVX组小鼠进入中心

区域的平均速度和总运动距离减少,差异均有统计学意义($P<0.05$);与OVX组相比,OVX+E2组小鼠进入中心区域的平均速度和总运动距离显著增加,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见图3。



A. 小鼠在旷场的运动轨迹图和轨迹热图;B. 小鼠进入旷场中央区域的次数;C. 小鼠在旷场中央区域的停留时间;D. 小鼠进入旷场边缘区域的次数;E. 小鼠在旷场边缘区域的停留时间;F. 小鼠伸展行为持续时间;G. 小鼠蜷缩行为持续时间。* $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ 。

图2 雌激素改善卵巢切除后小鼠的焦虑样行为和空间探索能力



A. 小鼠造模后3w体重;B. 小鼠行为学前一天体重;C. 小鼠进入中心区域的平均速度;D. 小鼠进入中心区域的总运动距离。* $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ 。

图3 雌激素改善卵巢切除后小鼠的运动功能

3 讨论

本研究通过高架十字实验和旷场实验,系统评估了雌激素缺乏对小鼠焦虑样行为、空间探索能力及运动功能的影响,发现OVX小鼠表现出显著的焦虑样行为(如高架十字迷宫中开放臂停留时间缩短、旷场中心区域探索减少),同时空间探索能力下降,运动功能也出现减退(总运动距离和中心区域

平均速度降低),而外源性补充E2可显著逆转上述异常。这一结果不仅与既往雌激素调控认知及运动功能的研究一致^[23-24],更进一步揭示了雌激素对情绪调节和运动控制的多重保护作用。

从焦虑样行为机制来看,OVX小鼠的情绪异常与海马5-HT能系统活性降低、前额叶皮层 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)受体表达下调密切

相关^[25-26]。本研究中,OVX小鼠在旷场实验中蜷缩行为增加、正常行为持续时间减少,进一步印证了雌激素缺乏对情绪调节神经递质网络的干扰。补充E2后,小鼠中心区域探索次数及伸展探头时间显著增加,提示雌激素可能通过增强5-HT能神经传递和GABA能抑制功能,恢复焦虑相关脑区(如杏仁核、前额叶)的环路稳定性。

运动功能减退方面,OVX小鼠的总运动距离和平均速度下降与纹状体多巴胺能神经元功能减退直接相关^[27]。多巴胺作为基底神经节运动环路的核心递质,其合成减少会导致运动启动困难和协调性下降^[28]。本研究中,E2干预后运动指标的恢复,提示雌激素可能通过维持多巴胺转运体和多巴胺受体的表达,保护多巴胺能神经元功能。此外,雌激素对突触可塑性的调控(如增加脊髓运动神经元树突棘密度、增强皮层运动区突触连接),也为运动功能的改善提供了结构基础^[29-31]。研究设计阶段重点追踪行为学核心指标,未持续记录干预期间小鼠的体重变化数据,该部分数据缺失是本研究的一项不足。体重变化(包括肌肉含量、体脂构成等)与小鼠运动能力存在密切关联^[32-33]:一方面,肌肉含量下降可能直接导致运动耐力、爆发力及运动速度降低;另一方面,体重异常波动(如术后营养不良导致的体重显著下降)可能间接影响小鼠的行为活跃度。本研究中,OVX组与OVX+E2组分别有部分小鼠因术后并发症死亡或体重下降超20%被剔除,提示卵巢切除手术及后续干预可能对小鼠体重产生影响。虽然最终纳入统计分析的小鼠均符合健康标准(体重无显著下降),但缺乏干预期间体重动态变化数据,无法明确体重因素是否对运动功能相关指标产生潜在调节作用,可能导致部分结果产生偏倚。针对该不足,后续研究将重点优化以下方面:(1)建立完善的体重追踪体系,于术前、术中、术后固定时间测量小鼠体重,记录体重变化曲线;(2)结合肌肉含量检测,明确体重变化的核心构成因素;(3)通过相关性分析,揭示体重及肌肉含量与运动功能指标的关联程度,进一步排除混杂因素干扰,增强研究结果的可靠性与说服力。

尽管本研究从行为学层面证实了雌激素的多重保护效应,但仍存在以下局限:(1)仅观察了外源性E2补充后短期干预的效果,长期雌激素缺乏对焦虑相关脑区(如海马齿状回新生神经元)和运动环路(如小脑-丘脑通路)的慢性影响尚未明确,后续

需通过长期追踪实验探讨时间-效应关系;(2)单一剂量的E2干预虽有效,但不同剂量是否对焦虑和运动功能产生差异效应尚不清晰,可通过设置低、中、高剂量组,结合血浆激素水平检测,优化临床转化的剂量窗;(3)缺乏对神经生物学机制的深入解析——如雌激素是否通过膜雌激素受体快速调控多巴胺释放,或通过表观遗传机制(如组蛋白修饰)影响焦虑相关基因(如BDNF、5-HT受体)表达,需要进一步结合分子生物学技术和神经影像学等手段加以阐明。

综上,本研究为雌激素在绝经相关神经功能障碍中的多维度保护作用提供了行为学证据,未来需从“行为-分子-环路”多层次揭示其机制,为精准化雌激素补充治疗奠定基础。

所有作者均声明不存在利益冲突关系。

参考文献:

- [1] 李春玲,赵娟,金艳荣,等. 醋酸甲羟孕酮、戊酸雌二醇治疗围绝经期综合征的效果及对雌激素水平、子宫内膜的影响[J]. 临床误诊误治,2022,35(5):16-19.
- [2] 漆国佳. 雌二醇对不同性别创伤后应激障碍大鼠行为学的影响及机制初探[D]. 遵义:遵义医科大学,2024.
- [3] Taxier L R, Gross K S, Frick K M. Oestradiol as a neuro-modulator of learning and memory[J]. Nat Rev Neurosci, 2020,21(10):535-550.
- [4] 刘天曜. 白藜芦醇对去势雌性小鼠焦虑和抑郁样行为的影响和作用机制[D]. 重庆:中国人民解放军陆军军医大学,2019.
- [5] Kundakovic M, Rocks D. Sex hormone fluctuation and clinical evidence to molecular mechanisms [J]. Front From Neuroendocrinol, 2022,66:101010.
- [6] 田莹. 17 β -雌二醇通过上调DHODH抑制海马神经元铁死亡,改善雌性大鼠卵巢切除术后的认知记忆下降[D]. 北京:北京协和医学院,2024.
- [7] 王家伟. 不同类型抗抑郁剂对围绝经期焦虑抑郁的疗效及雌激素影响的研究[D]. 太原:山西医科大学,2024.
- [8] 严琦敏,校建波,赵波,等. 雌激素对抑郁症小鼠行为学和脑组织单胺类递质的作用[J]. 神经解剖学杂志,2017,33(5):622-626.
- [9] 孙尚铭,邢延,李维. 围绝经期抑郁和焦虑女性联合雌激素治疗对血清5-羟色胺水平的影响及疗效分析[J]. 中国妇幼保健,2022,37(18):3311-3314.
- [10] 苏晓云,贺继平,郑华. 雌激素对去卵巢大鼠焦虑行为及杏仁核c-fos表达的影响[J]. 山西医科大学学报,2017,48(8):791-794.
- [11] González-Burgos I, Velázquez-Zamora D A, González-

- Tapia D. Estradiol-mediated modulation of memory and of the underlying dendritic spine plasticity through the life span[J]. *Histol Histopathol*, 2024, 39(4):411-423.
- [12] Brandt N, Rune G M. Sex-dependency of oestrogen-induced structural synaptic plasticity: inhibition of aromatase versus application of estradiol in rodents[J]. *Eur J Neurosci*, 2020, 52(1):2548-2559.
- [13] Witt S T, Brown A, Gravelins L, et al. Gray matter volume in women with the BRCA mutation with and without ovarian removal: evidence for increased risk of late-life Alzheimer's disease or dementia[J]. *Menopause*, 2024, 31(7):608-616.
- [14] Koebele S V, Nishimura K J, Bimonte-Nelson H A, et al. A long-term cyclic plus tonic regimen of 17 β -estradiol improves the ability to handle a high spatial working memory load in ovariectomized middle-aged female rats[J]. *Horm Behav*, 2020, 118:104656.
- [15] Kim J, Szinte J S, Boulware M I, et al. 17 β -estradiol and agonism of G-protein-coupled estrogen receptor enhance hippocampal memory *via* different cell-signaling mechanisms[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(11):3309-3321.
- [16] Żabińska M, Wiśniewska K, Węgrzyn G, et al. Exploring the physiological role of the G protein-coupled estrogen receptor (GPER) and its associations with human diseases[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2024, 166:107070.
- [17] Suganya S, Ashok B S, Ajith T A. A recent update on the role of estrogen and progesterone in Alzheimer's disease[J]. *Cell Biochem Funct*, 2024, 42(8):e70025.
- [18] 赵玲娟,孔祥茹,王凯,等. 雌激素与围绝经期记忆力减退的相关性研究进展[J]. *解放军医药杂志*, 2021, 33(8):109-112.
- [19] 丛超,顾祖曦,吴盼晴,等. 卵巢切除对 APP/PS1 小鼠认知功能和海马雌激素受体表达的影响[J]. *中国比较医学杂志*, 2024, 34(10):1-9.
- [20] 伊宏亮. 雌激素对中枢多巴胺能神经元的保护作用及其机制研究[D]. 重庆:第三军医大学, 2011.
- [21] 刘淳博,应梦娇,王澳,等. 星形胶质细胞重编程多巴胺能神经元对帕金森病模型大鼠运动功能障碍的修复效应[J]. *中南大学学报*, 2024, 49(9):1377-1389.
- [22] 傅光涛,刘生,李长川,等. 12周是使用卵巢切除法建立雌性 C57/BL6J 成年小鼠绝经后骨质疏松模型的合适时机[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2018, 24(5):582-587.
- [23] Salinero A E, Abi-Ghanem C, Venkataganesh H, et al. Treatment with brain specific estrogen prodrug ameliorates cognitive effects of surgical menopause in mice[J]. *Horm Behav*, 2024, 164:105594.
- [24] 何静. 中脑雌激素受体在小鼠运动和情绪中的调节作用及其机制研究[D]. 上海:同济大学, 2022.
- [25] Bendis P C, Zimmerman S, Onisiforou A, et al. The impact of estradiol on serotonin, glutamate, and dopamine systems[J]. *Front Neurosci*, 2024, 18:1348551.
- [26] 王丹,于生元. 雌激素对电刺激上矢状窦大鼠行为学及延脑头端腹内侧谷氨酸和 γ -氨基丁酸的影响[C]//中华医学会疼痛学分会. 中华医学会疼痛学分会第十一届学术年会论文集. 解放军总医院神经内科, 2014:66.
- [27] 吴金蓉. 多巴胺对新生大鼠离体脊髓运动神经元突触传递及其 LTP 的影响[D]. 芜湖:皖南医学院, 2022.
- [28] 刘翠. Orexin 通过兴奋黑质致密带多巴胺能神经元参与正常大鼠运动调控[D]. 青岛:青岛大学, 2019.
- [29] Sato K, Takayama K I, Inoue S. Expression and function of estrogen receptors and estrogen-related receptors in the brain and their association with Alzheimer's disease[J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14:1220150.
- [30] Pakdel F. The role of estrogen receptors in health and disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(14):11354.
- [31] Gall C M, Le A A, Lynch G. Sex differences in synaptic plasticity underlying learning[J]. *J Neurosci Res*, 2023, 101(5):764-782.
- [32] 都晨雅. 模拟体重增加对下肢生物力学影响的量效关系研究[D]. 宁波:宁波大学, 2021.
- [33] 王乐融. 体重指数、腰围与生命质量的关系:运动的调节效应[D]. 北京:北京中医药大学, 2019.

(收稿:2025-06-26)(修回:2025-11-26)

(责任编辑:睦荣燕)