

## 卵巢激素影响女性恐惧情绪加工的神经机制\*

陈春萍<sup>1,2</sup> 黄瑞旺<sup>3</sup> 罗跃嘉<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>中国科学院心理研究所心理健康重点实验室, 北京 100101) (<sup>2</sup>中国科学院研究生院, 北京 100049)

(<sup>3</sup>北京师范大学认知神经科学与学习国家重点实验室, 北京 100875)

**摘要** 大脑结构和功能的性别差异导致恐惧情绪加工的两性差别。女性对恐惧情绪加工受到体内雌激素和孕激素浓度的影响。近年来, 人类脑成像技术、遗传学和分子生物学的综合研究发现了卵巢激素影响女性恐惧情绪加工的神经机制。其中, 雌激素水平升高导致杏仁核活动增强, 使女性对恐惧面孔识别的准确性增加, 而孕激素水平则相反。这与女性在月经周期不同阶段对社会交往的需求和妊娠期间的自我保护机制有关。

**关键词** 性别差异; 恐惧加工; 神经机制; 卵巢激素

**分类号** B845

### 1 大脑的性别差异与恐惧情绪加工

大脑在结构和功能上存在性别差异(sexual dimorphism)。除了平均脑容量女性小于男性外, 还表现在脑区功能上, 如海马和杏仁核。这种性别差异导致男女在认知能力和情绪加工方面的不同(Allen, Damasio, Grabowski, Bruss, & Zhang, 2003)。

#### 1.1 恐惧情绪加工的性别差异

对危险情境做出反应是个体生存和延续的重要能力, 这与杏仁核的即刻激活密不可分, 而杏仁核周围的神经环路顺应于高级认知功能, 其中包括心理理论(Skuse, 2003)。具体来讲, 生气、愤怒等情绪面孔表示直接的、可感受到的威胁信号, 而恐惧属于间接的威胁信号。要了解为什么恐惧面孔意味着危险, 需要我们站在他人的角度来弄清楚状况, 比如, 通过搜索四周寻找令他人感到害怕的物体以发现威胁来源。这种对恐惧情绪的二级表征和心理理论的能力使我们有别于其他物种(Pearson & Lewis, 2005)。

恐惧情绪加工具有男女差异, 这也许与大脑的许多结构和功能都存在性别差异有关, 其中包括海马、杏仁核等重要的认知区域。首先, 女性

在发展早期就具备了很高的观点采择、理解他人的能力, 在社交上表现出更强的共情。这种优先发展的心理理论能力使女性对恐惧情绪识别比男性更准确、迅速(Campbell et al., 2002)。其次, 女性在面部表情识别方面具有优势, 能快速地对恐惧表情进行解码(Hampson, van Anders, & Mullin, 2006)。另外, 与男性相比, 女性更擅长基本情绪、复杂情绪和心理状态的编码, 尤其是对恐惧情绪的加工(Baron-Cohen, 2003)。

#### 1.2 恐惧情绪加工性别差异的神经机制

恐惧识别和女性面孔识别记忆的关系密切, 恐惧情绪加工的性别差异具有特定的神经机制(Campbell et al., 2002)。脑成像的结果已经确定了该神经机制, 即恐惧情绪加工性别差异神经网络的结构和功能模式。ERP的结果表明, 恐惧面孔的P300效应在女性被试大脑左半球显著, 而男性被试出现在右半球(Gasbarri et al., 2007)。fMRI数据进一步显示, 男性在恐惧情绪加工中右侧杏仁核活动增强, 而女性对恐惧面孔的加工模式是, 首先激活左半球杏仁核, 继而激活前额叶和海马(Campbell et al., 2002)。概括而言, 恐惧情绪加工的性别差异与杏仁核功能半球偏侧化发展有关。对临床患者的研究也证实了杏仁核功能偏侧化现象。例如, 对于情绪性刺激, 特纳综合症(Turner syndrome)的患者(X染色体缺失)左侧杏仁核的反应降低(Skuse, Morris, & Dolan,

收稿日期: 2010-02-05

\* 科技部支撑计划(2009BA177B01), 国家自然科学基金重点项目(30930031), 教育部创新团队(IRT0710)。

通讯作者: 罗跃嘉, E-mail: luoyj@bnu.edu.cn

2005), 而抑郁症和肠激惹综合症的女性患者(多伴有情绪失调)左侧杏仁核活动增强 (Drevets, 2003)。

研究证明, 右侧杏仁核与恐惧信息的自动化甚至无意识加工有关, 而左侧杏仁核主要涉及面孔的整体分析, 与大脑高级皮层相连(Skuse, 2003)。女性对恐惧面孔的编码和识别优势正是由于恐惧信息激活了左侧杏仁核。同样, 判断情绪刺激的属性也需要大脑高级皮层之间的精细协调, 涉及海马的情绪性记忆加工和左侧前额叶的评估能力。有研究发现, 女性的海马体积相对来说要大于男性(Goldstein, 2001); 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。比如, 雌性大鼠海马回中皮质酮浓度要高于雄性大鼠。并且, 雌激素通过调节氨基丁酸、门冬氨酸和谷氨酸受体来影响海马神经元的活性。以上这些因素在男女情绪性学习以及情绪性记忆的储存和巩固方面的差异发挥作用 (Ruecker, 2004)。猴子和大鼠的实验证明, 慢性应激只是损害了雄性动物条件性恐惧习得的能力, 而对雌性动物影响较小(McEwen, 2000)。慢性应激对男性造成的创伤已广为人知, 但是对女性的影响却鲜有报道。一种猜测认为, 与女性海马区细胞抵抗应激诱导的损害有关(Cahill, 2006)。此外, 前额叶功能也存在性别差异。Tranel, Damasio, Denburg 和 Bechara (2005)发现, 右侧前额叶病变损害了男性的决策能力, 而左侧前额叶损伤使女性决策能力下降。前额叶皮层内含有丰富的性激素受体, 尤其是雌激素受体浓度较高。综上所述, 女性特定的大脑神经网络和功能模式使她们在恐惧情绪加工方面优于男性。

恐惧情绪加工的性别差异反映了一种进化趋势: 男性的右侧杏仁核优势显示出在初始自动加工基础上形成的“斗争或逃跑”冲动, 这是一种生存的需要。在原始社会, 男性在狩猎过程中, 必须要对危险的信号迅速做出“斗争或逃跑”的直觉反应, 以增加存活的机会。而女性的主要任务是哺乳, 在哺育过程中, 妇女对婴儿的恐惧表情不能一律做出“斗争或逃跑”的反应, 而是先要加以评估, 然后判断真伪, 这样才能教导婴儿正确认识世界。女性的这种特征与进化过程中“警觉系统”适应性的改变有关, 它抑制“斗争或逃跑”反应, 并促使对社会情境做出评估。

## 2 卵巢激素对恐惧情绪加工的影响

有研究者认为, 脑的两性差异是位于性别染色体(X, Y)上的基因通过两种方式作用于机体所引起。一是作用于性腺, 导致影响大脑结构的性别特异性激素水平产生变化; 另外一种是在脑内的自我激活, 使 XX 和 XY 两种神经元得以区分 (Arnold, 2004)。其中性别特异性激素(血浆雌激素、孕激素和睾丸素)水平在脑功能的性别差异中起重要作用。大量动物实验也证实, 性腺激素能够影响行为, 并调节中枢神经系统的活动。从抑郁症的精神病理学来看, 女性抑郁失调的发生率明显高于男性, 在双相失调的病例中, 女性患者多以抑郁为主, 进一步研究发现, 抑郁症通常发生在女性育龄阶段, 尤其是卵巢激素起伏最大的青春期(Parker & Brotchie, 2004)。女性情绪变化较大的几个时期有妊娠期、分娩期和更年期, 这三个时期都伴随着卵巢激素的剧增或骤降。此外, 卵巢激素能够减轻女性对疼痛的敏感性以及增加对药物的依赖性等(Dreher et al., 2007)。因此, 卵巢激素不但影响排卵和生殖行为, 而且影响女性的认知功能和情绪状态。

### 2.1 雌激素与恐惧情绪加工

研究证明, 雌激素对女性适应机制的改变起调节作用, 并促使大脑结构和功能产生性别差异。雌激素受体主要分布在杏仁核、前额叶、海马和胼胝体, 这些脑区的雌激素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 (Osterlund & Hurd, 2001)。

为雌激素和恐惧情绪加工之间的关系进一步提供佐证的, 首先是以恐惧感丧失为主要特征的孤独症, 它在男性中比较普遍, Baron-Cohen (2003) 将之归为极端男性脑 (Extreme Male Brain)。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 (Allen et al., 2003)。其次是特纳综合症, 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 (Collear, Geffner, Kaufman, Buckingham, & Hines, 2002), 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障碍和恐惧识别障碍。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 (Lawrence et al., 2003)。孤独症和特纳综

合症这二者似乎都表明,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。与特纳综合症相反的是克氏综合症(Klinefelter syndrome),其病理学原因是,男性患者多了一条X染色体。克氏综合症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(例如,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(Aleman, Swart, & Rijn, 2008)。这些研究初步显示出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。

啮齿类动物实验也证明了雌激素和恐惧情绪加工之间存在某种间接的关系。雌性小鼠在动情周期卵巢激素分泌最旺盛的时候,很少表现出恐惧和焦虑行为,这是因为内生性卵巢激素的升高减弱了小鼠对恐惧情绪的体验(Donna, Karyn, & Davis, 2006)。长时期地对一组切除卵巢的小鼠使用雌激素,可以观察到小鼠焦虑行为减少,表现为旷场试验中位于中央区域的时间延长(Hiroi & Neumaier, 2006)。对切除卵巢的大鼠全身或杏仁核注射雌激素,同样可以减少焦虑和恐惧行为以及疼痛体验(Frye & Walf, 2004),这也许和中央杏仁核蛋白质变性有关(Jasnow, Schulkin, & Pfaff, 2006)。

越来越多的研究显示,雌激素水平升高导致恐惧情绪识别的精确性增加。比如,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(Lawrence, Kuntsi, Coleman, Campbell, & Skuse, 2003)。另一项研究发现,绝经期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。研究人员认为,这种由于缺乏雌激素而导致老年妇女产生的积极偏好具有进化方面的意义,能使她们在躯体适应性和心理方面产生有益作用,因为负性情绪有损健康,尤其是增加心血管方面疾病的威胁(Mather & Knight, 2005)。而对绝经期妇女使用雌激素替代疗法后情况则相反,对负性图片的唤醒明显增强(Tessitore et al., 2005)。

雌激素水平在恐惧情绪加工与月经周期之间起着关键的调节作用(Pearson et al., 2005)。在排卵期前,雌激素分泌达到高峰,个体恐惧面孔识别的准确性较高。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。研究者认为,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,恐惧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,降低了恐惧面孔识别的准确性(Macrae, Alnwick, Milne, & Schloerscheidt, 2002)。

雌激素水平过低可能导致恐惧情绪加工障碍,这一点可以为我们的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症的诱因,而孤独症中特纳综合症患者又占有极大比例,这些患者不能知觉面部的恐惧表情,那么,为特纳综合症的患者及时补充雌激素是否可以降低孤独症发生的机率呢?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与雌激素水平过高可能存在一定的关系呢?(Bhagwager, Caven, Goodwin, & Harmer, 2004)。

尽管很多实验倾向于雌激素水平和恐惧情绪加工之间存在正相关,但最近的一项研究结果却发现,雌激素水平的降低导致妇女对愤怒情绪识别的准确性下降,但是,在月经周期不同阶段,对恐惧的识别并未发现显著不同,只有男女性别之间的差异(Viniccius et al., 2009)。这表明了恐惧情绪加工也许具有独特的神经机制。

## 2.2 孕激素与恐惧情绪加工

随着研究的深入,人们开始认识到,卵巢激素对人类的认知、情绪等其他广泛的非语言行为能够产生极为重要的影响,甚至导致脑的可塑性和功能性变化。当然,除了雌激素外,恐惧情绪加工中孕激素的作用也不容忽视。孕激素分泌增多一般在月经周期的黄体阶段,以及妇女在怀孕期。

研究表明,孕激素水平升高,可导致妇女对苍白的面孔以及具有传染性质的物品,如注射器等,产生厌恶情绪和回避行为,因为这类刺激包含了疾病、虚弱,传染源等信息。这反映了机体的一种自我保护机制,妇女在怀孕期间,上升的孕激素能够使她们意识到潜在的威胁性刺激,从而避免感染疾病或远离外在的危险,保护胎儿和自身安全,以防妊娠终止(Jones et al., 2005)。这

个观点也得到了Conway等人(2007)的认同。通过让被试观看直视和斜视两种注视方向的厌恶、恐惧和快乐的情绪面孔,然后判断哪个更能引起反感、害怕和高兴情绪,Conway等人发现,当妇女在月经周期的高孕激素阶段时,倾向于斜视条件下的厌恶和恐惧面孔所蕴含的情绪信息更强烈。因为斜视的恐惧和厌恶面孔表示威胁和传染性刺激是来自个体的周围环境,而不是面孔本身。孕激素水平的升高增强了妇女对潜伏在邻近的危险和间接传染源等社会性信号的敏感度。该结果随后也得到Derntl, Kryspin-Exner, Fernbach, Moser和Habel (2008)研究的支持:与卵泡期相比,黄体期的妇女更多地将其其他负性面孔情绪评定为愤怒、厌恶等,从而导致评定的精确度明显下降,并与体内孕激素浓度呈负相关。有文献报道了卵巢激素起伏与心境变化的关系,尤其是与焦虑症状的相关。孕激素可以减轻发情期小鼠的焦虑症状(Hiroi et al., 2006),尽管缺乏人类被试的证据,大部分研究者们还是认为,孕激素水平升高是导致妇女经前期紧张综合症的重要原因(Kurshan & Neill, 2006)。因此,孕激素水平的升高使月经期前黄体阶段的妇女或孕期妇女对恐惧情绪加工的准确性下降,这种对威胁性信号敏感度增加的倾向反映了机体潜在的自我保护机制。

### 3 卵巢激素对恐惧情绪加工影响的神经机制

一项纵向研究显示,80岁妇女杏仁核、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(Lord, Buss, Lupien, & Pruessner, 2006)。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(Hwang, Wu, Chen, Yeh, & Hsieh, 2009)。因而,卵巢激素水平的变化也可以使脑功能产生适应性调节。

#### 3.1 杏仁核

研究证明,在人类中枢“警觉系统”中,杏仁核起着关键的作用,甚至当情绪信息出现在意识水平以下时,杏仁核也会被激活(Adolphs, 2002)。女性具有较强的面孔识别技能,她们能快速地捕捉面孔中的恐惧信息,因此,女性比男性能更为

准确地从各类表情中分辨出恐惧面孔(Campbell et al., 2002),这与杏仁核功能的性别差异有关。那么,它与卵巢激素的分泌又有怎样的关系呢?

最近的几项研究考察了卵巢激素对杏仁核的作用。第一,Derntl, Windischberger, Robinson, Lamplmayr和Kryspin-Exner (2008)的fMRI结果显示,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,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。此结果与前面提到的观点是吻合的,即女性在排卵前热衷于社交,对各种情绪信息能准确把握,对社会性情绪和行为有较好的调控。然而,Goldstein等人(2005)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、眶额皮层和前扣带回的活动比低雌激素阶段降低。研究者认为,雌激素在下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)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。同样,在GO/NOGO任务中,女性被试对负性分心刺激进行抑制反应时,上述脑区和雌激素水平呈负相关,与孕激素水平无关(Zenab, Neill, Todd, & Turhan, 2006)。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(Pruis, Neiss, Leigland, & Janowsky, 2009)。第二, Van Wingen等人(2007)通过对卵泡期妇女使用单一剂量的孕激素发现,孕激素可以选择性地调节杏仁核活动。例如,在情绪匹配任务中,随着孕激素水平的升高,杏仁核活动也增强,而在情绪性记忆任务中的结果却相反。这可能是由孕激素浓度差异和不同任务所致。而在一项外显情绪识别任务中,当恐惧面孔呈现时,杏仁核活动强度与孕激素水平呈负相关(Derntl et al., 2008)。因此,这就可以解释为什么妇女在黄体期,孕激素水平升高的情况下,对负性情绪识别的准确性下降。

尽管卵巢激素对杏仁核的影响已被初步证实,但关于杏仁核内的雌激素受体调节恐惧情绪加工的机制,目前还不是很清楚。一种猜测认为,促肾上腺皮质激素释放激素(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,因此,雌激素可以增加中央杏仁核内的CRH的基因表达,从而促进恐惧情绪的习得(Jasnow et al.,

2006)。

### 3.2 其他脑区

眶额皮层作为主要的边缘脑区,对情绪刺激和行为动机产生反应。除了杏仁核以外,眶额皮层的活动也受卵巢激素的影响。PET的研究结果表明,雌激素替代疗法的绝经妇女左右眶额皮层活动较强,前额叶和颞叶的白质密度增高,颞中回的灰质密度升高(Erickson et al., 2005),侧脑室缩小(Ha, Xu, & Janowsky, 2007)。眶额皮层损伤已经被证实会导致社会情绪失控。在加工恐惧情绪时,眶额皮层的活动也会受到月经周期的影响。表现为在月经期前,与中性刺激相比,恐惧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了,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(Protopopescu et al., 2005)。

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。条件性恐惧实验发现,雌激素浓度降低了小鼠海马神经元的兴奋性突触后电位和长时程增强(LTP)作用,减少了小鼠对足部电击的应激反应(Shors, 2002)。

## 4 小结和展望

综上所述,卵巢激素对恐惧情绪加工起着重要的调节作用。其中,雌激素与恐惧情绪加工的关系密切,可以提高恐惧情绪识别的精确性,孕激素影响女性对危险信号等恐惧信息的敏感性。卵巢激素影响恐惧情绪加工的神经基础涉及杏仁核、眶额皮层和海马。虽然情绪加工的性别差异受到研究者的关注,但女性对恐惧情绪加工的研究未见广泛报道。无论是认知神经科学,还是生物学的研究,仍然存在许多问题有待解决。

首先,众多的研究集中在认知加工的性别差异上,而专门研究女性情绪加工周期性变化的却为数甚少,要真正了解女性情绪加工的神经基础还需要进一步的开拓。

其次,月经作为女性特殊的生理变化周期,除了卵巢激素水平起落带来生理上的改变以外,还有心理上的变化,这是不容忽略的。另外,对

他人情绪的理解和体验与情绪的自我表达一样,对女性的社会交往具有重要的作用。但是,很多研究只是显示女性自身情绪状态的周期性变化,而没有深入研究月经周期如何影响女性对社会性情绪的认识和表达等。

最后,从遗传学的角度来看,虽然有研究显示,抑郁症的发病与5-HT基因变异有关,但女性对恐惧情绪加工的特异性与基因的关系还不是很明确。

总的来说,性别差异对情绪加工的影响发生在多个水平上,从基因到系统再到行为。女性特异的恐惧情绪加工机制受到诸多因素的影响,除了本文提到的以外,还涉及到神经递质、生物因素、内分泌机制和社会环境等。因此,各领域的交流合作是关键。从另外一个角度而言,月经周期对女性的认知和行为有着如此大的影响,在以后的研究工作中,我们应该控制该因素,使得科研成果更具有客观性和说服力。

### 参考文献

- Adolphs, R. (2002). Neural systems for recognizing emotion. *Current Opinion in Neurobiology*, 12, 169-177.
- Aleman, A., Swart, M., & Rijn, V. S. (2008). Brain imaging, genetics and emotion. *Biological Psychology*, 79, 58-69.
- Allen, J. S., Damasio, H., Grabowski, T. J., Bruss, J., & Zhang, W. (2003). Sexual dimorphism and asymmetries in the gray-white composition of the human cerebrum. *Neuroimage*, 18, 880-894.
- Arnold, A. P. (2004). Sex chromosomes and brain gender. *Nature Reviews Neuroscience*, 5, 701-708.
- Baron-Cohen, S. (2003). *The Essential Difference, Men, Women and the Extreme Male Brain*. London, Penguin Press.
- Bhagwager, Z., Caven, P. J., Goodwin, G. M., & Harmer, C. J. (2004). Normalization of enhanced Fear recognition by acute SSRI treatment in subjects with a previous history of depression. *American Journal of Psychiatry*, 161, 166-168.
- Cahill, L. Why sex matters for neuroscience. (2006). *Nature Reviews Neuroscience*, 10, 1-8.
- Campbell, R., Elgar, K., Kuntsi, J., Akers, R., Terstegge, J., Coleman, M. et al. (2002). The classification of "fear" from faces is associated with face recognition skill in women. *Neuropsychologia*, 40, 575-584.
- Collear, M. L., Geffner, M. E., Kaufman, F. R., Buckingham, S. & Hines, M. (2002). Cognitive and behavioural characteristics of turner syndrome: exploring a role of ovarian hormones in female sexual differentiation.

- Hormones and Behavior*, 41, 139–155.
- Conway, C. A., Jones, B. C., DeBruine, L. M., Welling, L. L. M., Law Smith, M. J., Perrett, D. I. et al. (2007). Salience of emotional displays of danger and contagion in faces is enhanced when progesterone levels are raised. *Hormones and Behavior*, 51, 202–206.
- Derntl, B., Kryspin-Exner, I., Fernbach, E. M., Moser, E., & Habel, U. (2008). Emotion recognition accuracy in healthy young females is associated with cycle phase. *Hormones and Behavior*, 53, 90–95.
- Derntl, B., Windischberger, C., Robinson, S., Lamplmayr, E., & Kryspin-Exner, I. (2008). Facial emotion recognition and amygdala activation are associated with menstrual cycle phase. *Psychoneuroendocrinology*, 33, 1031–1040.
- Donna, J. T., Karyn, M. M., & Davis, M. (2006). The effect of gonadal hormones and gender on anxiety and emotional learning. *Hormones and Behavior*, 50, 539–549.
- Dreher, J. C., Schmidt, P. J., Kohn, P., Furman, D., Rubiow, D., & Berman, K. F. (2007). Menstrual cycle phase modulates reward-related neural function in women. *Proceedings of the National Academy of Science of the USA*, 104, 2465–2470.
- Drevets, W. (2003). Neuroimaging abnormalities in the amygdala in mood disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 985, 420–444.
- Erickson, K. I., Colcombe, S. J., Raz, N., Korol, D. L., Scaif, P., Webb, A., et al. (2005). Selective sparing of brain tissue in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. *Neurobiology of Aging*, 26, 1205–1213.
- Frye, C. A., & Walf, A. A. (2004). Estrogen and/or progesterone administered systemically or to the amygdala can have anxiety, fear, and pain reducing effects in ovariectomized rats. *Behavioral Neuroscience*, 118, 306–313.
- Gasbarri, A., Arnone, B., Pompili, A., Pacitti, F., Pacitti, C., & Cahill, L. (2007). Sex related hemispheric lateralization of electrical potentials evoked by arousing negative stimuli. *Brain Research*, 1138, 178–186.
- Goldstein, J. M. (2001). Normal sexual dimorphism of the adult human brain assessed by in vivo magnetic resonance imaging. *Cereb. Cortex*, 11, 490–497.
- Goldstein, J. M., Matthew, J., Russell, P., Todd, A., Kennedy, D. N., Larry, J., et al. (2005). Hormonal cycle modulates arousal circuitry in women using functional magnetic resonance imaging. *The Journal of Neuroscience*, 40, 9309–9316.
- Ha, D. M., Xu, J., & Janowsky, J. S. (2007). Preliminary evidence that long-term estrogen use reduces white matter loss in aging. *Behavioral neuroscience*, 28, 1936–1940.
- Hampson, E., van Anders S. M., & Mullin, L. I. (2006). A female advantage in the recognition of emotional facial expressions: test of an evolutionary hypothesis. *Evolution and Human Behavior*, 27, 401–416.
- Hiroi, R. & Neumaier, F. J. (2006). Differential effects of ovarian steroids on anxiety versus fear as measured by open field test and fear-potentiated startle. *Behavioural Brain Research*, 166, 93–100.
- Hwang, R. J., Wu, C. H., Chen, L. F., Yeh, T. C., & Hsieh J. C. (2009). Female menstrual phases modulate human prefrontal asymmetry: a magnetoencephalographic study. *Hormones and Behavior*, 55, 203–209.
- Jasnow, A. M., Schulkin, J., & Pfaff, D. W. (2006). Estrogen facilitates fear conditioning and increases corticotrophin-releasing hormone mRNA expression in the central amygdala in female mice. *Hormones and Behavior*, 49, 197–205.
- Jones, B. C., Perrett, D. I., Little, A. C., Boothroyd, L., Cornwell, R. E., DeBruine, L. M. et al. (2005). Commitment to relationships and preferences for femininity and apparent health in faces are strongest on days of the menstrual cycle when progesterone level is high. *Hormones and Behavior*, 48, 283–290.
- Kurshan, N., & Neill, E. C. (2006). Oral contraceptives and mood in women with and without premenstrual dysphoria: a theoretical model. *Arch Women's Mental Health*, 9, 1–14.
- Lawrence, K., Kuntsi, J., Coleman, M., Campbell, R., & Skuse, D. (2003). Face and emotion recognition deficits in Turner syndrome: a possible role for X-linked genes in amygdala development. *Neuropsychology*, 17, 39–49.
- Lord, C., Buss, C., Lupien, S. J., & Pruessner, J. C. (2006). Hippocampal volumes are larger in postmenopausal women using estrogen therapy compared to past users, never users and men: a possible window of opportunity effect. *Neurobiology of Aging*, 29, 95–101.
- Macrae, C. N., Alnwick, K. A., Milne, A. B., & Schloerscheidt, A. M. (2002). Person perception across the menstrual cycle: hormonal influences on social-cognitive functioning. *Psychological Science*, 13, 532–536.
- Mather, M., & Knight, M. (2005). Goal-directed memory: the role of cognitive control in older adults' emotional memory. *Psychology and Aging*, 20, 554–570.
- McEwen, B. S. (2000). The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. *Brain Research*, 886, 172–189.
- Osterlund, J. K., & Hurd, Y. L. (2001). Estrogen receptors in the human forebrain and the relation to neuropsychiatric disorders. *Progress in Neurobiology*, 64, 251–267.
- Parker, G. B., & Brotchie, H. L. (2004). From diathesis to

- dimorphism: the biology of gender differences in depression. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 192 (3), 210–216.
- Pearson, R., & Lewis, M. B. (2005). Fear recognition across the menstrual cycle. *Hormones and Behavior*, 47, 267–271.
- Protopopescu, X., Pan, H., Altemus, M., Tuescher, O., Polanecsky, M., McEwen, B., et al. (2005). Orbitofrontal cortex activity related to emotional processing changes across the menstrual cycle. *Proceedings of the National Academy of Science of the USA*, 102, 16060–16065.
- Pruis, T. A., Neiss, M. B., Leigland, L. A., & Janowsky J. S. (2009). Estrogen modifies arousal but not memory for emotional events in older women. *Neurobiology of Aging*, 30, 1296–1304.
- Ruecker, B. (2004). Inhibitory avoidance task reveals differences in ectonucleotidase activities between male and female rats. *Neurochem Research*, 29, 2231–2237.
- Skuse, D. (2003). Fear recognition and the neural basis of social cognition. *Child and Adolescent Mental Health*, 8, 50–60.
- Skuse, D. H., Morris, J. S. & Dolan, R. J. (2005). Functional dissociation of amygdala-modulated arousal and cognitive appraisal, in Turner syndrome. *Brain*, 128, 2084–2096
- Tessitore, A., Hariri, A. R., Fera, F., Smith, W. G., Das, S., Weinberger, D. R. et al. (2005). Functional changes in the activity of brain regions underlying emotion processing in the elderly. *Psychiatry Research*, 139, 9–18.
- Tranel, D., Damasio, H., Denburg, N. L., & Bechara, A. (2005). Does gender play a role in functional asymmetry of ventromedial prefrontal cortex? *Brain*, 128, 2872–2881.
- Van Wingen, G. A., van Broekhoven, F., Verkes, R. J., Petersson, K. M., Buitelaar, J. K., & Fernandez, G. (2007). Progesterone selectively increases amygdala reactivity in women. *Molecular Psychiatry*, 13, 325–333.
- Vinicius, G. G., Frederico, G. G., Ana, C. T. Z., Cybelli, M. L., Rosana, M. R., & Cristina, M. D. (2009). Effects of sex hormonal levels and phases of the menstrual cycle in the processing of emotional faces. *Psychoneuroendocrinology*, 34, 1087–1094.
- Zenab, A. C., Neill, E. R., Todd C., & Turhan, C. (2006). Effects of estrogen variation on neural correlates of emotional response inhibition. *NeuroImage*, 32, 457–464.

## The Influence of Ovarian Hormones on Fear Processing in Women

CHEN Chun-Ping<sup>1, 2</sup>, HUANG Rui-Wang<sup>3</sup>, LUO Yue-Jia<sup>3</sup>

<sup>(1)</sup> Key laboratory of Mental Health, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

<sup>(2)</sup> Graduate University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

<sup>(3)</sup> State Key Laboratory of Cognitive Neuroscience and Learning, Beijing Normal University, Beijing 100875, China)

**Abstract:** The sexual dimorphism in structure and function of the brain causes gender differences in fear emotion processing. Fear emotion processing is affected by estrogen and progesterone in women. Recently, the research combination of the human brain mapping technology, genetic and animal molecular biology methods found that the neural mechanism of fear emotion processing under the influence of ovarian hormone in women. Particularly, increasing level of estrogen leads to intense amygdala activity then enhanced the fear face recognition accuracy in women, while the effect of the progesterone level is opposite. They are related to the demands for social interaction and self-protective mechanism in the different phases of the women's menstrual cycle.

**Key words:** sexual dimorphism, fear processing, neural mechanism, ovarian hormone