

女性绝经前后认知功能的变化研究进展

董建业 陈友国*

苏州大学附属第一医院, 江苏苏州, 215006;

摘要: 绝经是女性生命中的关键生理转折点, 主要表现在卵巢功能衰退和雌激素水平的显著下降。这一过程不仅影响女性生殖系统, 也影响着中枢神经系统功能。流行病学显示绝经后女性认知衰退风险增加。这一现象背后的机制及干预措施有待研究。本文围绕有关女性绝经前后认知功能的变化相关研究进行综述, 以期改善女性绝经后认知功能的下降提供科学依据和指导。

关键词: 女性; 绝经; 认知功能; 激素替代治疗

DOI: 10.69979/3029-2808.25.04.043

绝经是女性生命中的一个自然生理过程, 标志着卵巢功能的永久性终止和生育能力的结束。根据世界卫生组织的定义, 绝经是指由于卵巢滤泡功能丧失导致的月经永久性停止, 通常通过回顾性诊断, 即连续 12 个月无月经来确认^[1]。从生物学角度看, 绝经的核心特征是雌激素水平 (尤其是 17β -雌二醇) 的显著下降^[2], 这一变化通常在围绝经期 (约 45-55 岁) 开始, 并持续至绝经后多年^[3]。

绝经过程对女性健康的影响远不止于生殖系统。雌激素在中枢神经系统中扮演着重要角色, 参与调节多种神经功能, 包括突触可塑性、神经递质合成、神经保护以及脑能量代谢等^[4-7]。因此, 雌激素水平的急剧下降可能对认知功能产生深远影响。流行病学研究显示, 女性阿兹海默症 (Alzheimer's disease, AD) 的发病率约为男性的两倍^[8], 且绝经后女性出现主观认知下降和客观认知功能减退的比例显著增加^[9]。这些发现提示绝经相关的内分泌变化可能在女性认知衰退和神经退行性疾病发生中扮演关键角色。

尽管绝经与认知功能下降的关联已得到广泛关注, 但其中的具体机制尚未完全阐明。现有研究提出了多种可能途径, 包括雌激素缺乏直接导致的神经保护功能丧失、慢性炎症状态增强、线粒体功能障碍、血脑屏障完整性受损以及脑葡萄糖代谢改变等^[10]。同时, 研究者也在积极探索可能的干预策略, 从传统的激素替代疗法到新型的靶向治疗和综合生活方式干预。

本文旨在对绝经前后女性认知功能变化的流行病学特征、潜在生物学机制以及干预措施研究进展进行综述。为临床实践提供科学依据, 并指出未来研究的方向, 以更好地理解 and 应对绝经相关认知功能下降这一重要

的女性健康问题。

1 绝经与认知功能变化的流行病学特征

流行病学研究一致显示, 女性在绝经过渡期及绝经后阶段认知功能变化呈现出独特的下降模式。女性在围绝经期开始报告主观认知下降的比例显著增加, 这种自我感知的认知变化尤其在记忆、注意力和执行功能方面表现明显^[11]。客观认知评估研究揭示了绝经不同阶段认知变化的特征性模式。英国出生队列研究发现, 从围绝经期到绝经后早期, 女性在言语记忆、处理速度和执行功能等方面表现出可测量的下降^[12, 13]。特别值得注意的是, 执行功能的下降在不同女性中存在显著差异, 有些女性保持较高水平, 而另一些则表现出明显减退^[12]。这种异质性不能完全用雌激素水平下降来解释。

对 CHARLS 中 7,419 名 45-101 岁绝经后女性的数据分析发现, 极端绝经年龄 (早绝经 <40 岁或晚绝经 >55 岁) 与较低的基线认知评分显著相关, 其中晚绝经女性还表现出认知下降加速的趋势^[14]。这些发现提示绝经年龄可能是女性认知健康的重要预测指标。更深入的分析发现, 早发性绝经 (特别是手术绝经) 与更高的 AD 风险相关^[15], 而一项纳入了 154,549 名女性的英国生物信息银行大规模队列研究发现自然绝经年龄每推迟一年, AD 风险降低约 2%^[16]。这种关联可能反映了雌激素对大脑的长期保护作用。

不同人群研究揭示了绝经相关认知变化的多样性。在印度农村进行的神经衰老与认知研究发现, 绝经年龄与认知功能的关系可能受到社会经济因素和营养状况的显著影响^[17]。类似地, 一项来自中国台湾的研究显示, 素食饮食与女性较低的整体认知评分相关, 提示饮食因

素可能在绝经相关认知变化中起调节作用^[18]。这些跨文化研究强调了考虑社会人口因素在评估绝经与认知关系时的重要性。

主观认知下降与客观认知测量之间的关系是研究热点之一。但目前尚缺乏经过验证的自评认知测量工具。这种认知主客观评估之间的不一致性提示,绝经相关认知变化可能涉及复杂的神经生物学和心理社会机制,需要更精确的测量方法和更全面的研究设计来阐明。

2 绝经影响认知功能的生物学机制

雌激素缺乏对神经系统的直接影响构成了绝经相关认知变化的核心机制。作为大脑中的重要调节分子,雌激素通过 α 和 β 两种核受体(以及膜相关G蛋白偶联雌激素受体发挥作用^[19])。研究表明,雌激素受体在大脑皮层和海马区高度表达,参与调节突触可塑性、神经发生和神经保护等多种功能^[20-22]。绝经后雌激素水平下降导致这些受体介导的信号通路减弱,可能直接影响认知相关脑区的功能完整性。特别值得注意的是,AD患者大脑中表现出雌激素受体 α/β 比例失衡,这种失衡在绝经后女性中更为明显^[23],可能是导致雌激素治疗反应性降低的结构基础。

慢性炎症状态是绝经后认知下降的另一重要机制。雌激素具有显著的抗炎特性,能够下调中枢神经系统中促炎细胞因子的产生^[24]。绝经后雌激素缺乏导致这种抗炎保护作用丧失,使大脑处于持续的轻度炎症状态。临床研究发现,绝经后女性外周血中炎症标志物(如IL-6、TNF- α 和CRP)水平与认知功能呈负相关^[25]。饮食的炎症潜力也被证明与绝经后女性的认知表现相关,提示饮食-炎症-认知三者间存在复杂相互作用^[26]。这种慢性炎症状态不仅可能加速神经退行性变,还可能通过影响血脑屏障完整性加剧神经损伤^[27]。

线粒体功能障碍在绝经相关认知下降中扮演关键角色。雌激素对维持线粒体功能具有重要作用,包括调节线粒体生物合成、氧化磷酸化和抗氧化防御等过程^[28]。动物实验证实,通过双侧卵巢切除术建立的绝经后小鼠模型表现出明显的线粒体功能异常,伴随腺嘌呤核苷三磷酸产生减少和活性氧积累,这些变化与水迷宫测试中表现出的空间记忆缺陷密切相关^[29]。在人类研究中,绝经后女性大脑葡萄糖代谢模式改变,前额叶和海马区等认知关键区域的能量代谢效率下降^[30],这些变化可能反映了雌激素缺乏导致的线粒体适应不良。

神经内分泌变化是理解绝经与认知关系的另一视角。除雌激素外,绝经还伴随着其他激素水平的显著变化,包括孕酮减少和促性腺激素(FSH和LH)水平升高^[31]。最近研究发现,FSH水平升高可能直接促进AD相关病理变化,如 β -淀粉样蛋白(A β)沉积和tau蛋白过度磷酸化^[32]。同时,下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴功能紊乱导致的皮质醇水平变化也可能影响海马区的结构和功能,进一步加剧认知脆弱性^[33]。这些多激素系统的交互作用构成了复杂的神经内分泌网络,共同调节绝经后女性的认知功能。

血管机制也不容忽视。雌激素对脑血管系统具有保护作用,能够维持脑血流自动调节功能、促进血管新生和减少动脉粥样硬化^[34]。绝经后雌激素缺乏导致这些保护机制减弱,可能引起脑灌注不足和微血管病变^[35]。临床观察发现,绝经后女性脑小血管病发病率增加,这种微血管病变与执行功能和信息处理速度下降显著相关^[36]。此外,雌激素缺乏相关的代谢综合征组分(如胰岛素抵抗和血脂异常)也可能通过血管途径影响认知功能^[10]。

表观遗传调控可能是连接绝经与长期认知变化的重要桥梁。雌激素能够调节多种表观遗传修饰酶(如组蛋白去乙酰化酶和DNA甲基转移酶)的活性,从而影响认知相关基因的表达模式^[38]。绝经后雌激素水平下降可能导致这些表观遗传调控失衡,产生持久的基因表达改变^[39]。这一机制可能解释为什么绝经早期的内分泌变化会对多年后的认知功能产生深远影响,也为开发靶向表观遗传的治疗策略提供了理论基础。

3 绝经相关认知功能下降的风险因素

绝经年龄是认知功能下降的重要预测指标。多项大规模流行病学研究证实,极端绝经年龄(早于40岁或晚于55岁)与较差的认知结果相关。CHARLS研究数据显示,与正常绝经年龄(45-55岁)的女性相比,早绝经(<40岁)女性的基线认知评分显著降低,而晚绝经(>55岁)女性虽然初始认知评分较高,但表现出更快的认知下降速率^[14]。这种U型关联提示卵巢功能维持时间过长或过短都可能对认知健康产生不利影响。

血管危险因素和代谢异常显著加剧绝经后认知下降。观察性研究发现,中年期(40-60岁)的血管危险因素(如高血压、糖尿病和肥胖)对绝经后女性晚年认知功能的影响比对男性更为显著^[40]。特别值得注意的是,

绝经后肥胖女性表现出明显的认知损伤和多种健康问题，其机制可能涉及脂肪组织分泌的炎症因子增加和代谢紊乱^[41]。一项社区队列研究显示，绝经后女性的高胆固醇水平与较差的执行功能相关，而这种关联在男性中不明显^[42]，提示激素变化可能改变了血管危险因素与认知的关系模式。

更年期症状的严重程度与认知功能密切相关。横断面研究发现，血管舒缩症状（如潮热和夜间盗汗）严重的绝经后女性在日常认知能力和客观神经心理测试中表现更差^[43]。这种关联可能反映了共同的神经生物学基础——下丘脑温度调节中枢与认知相关脑区（如前额叶皮质）的功能连接异常^[30]。威斯康星州纵向研究进一步证实，更年期症状（特别是睡眠障碍和情绪症状）的严重程度与日常认知困难显著相关，即使在调整了年龄和教育因素后，这种关联仍然存在^[44]。这些发现提示，更年期症状不仅是激素变化的标志，也可能是认知风险的重要预测因子。

遗传背景和家族史构成不可忽视的风险因素。研究表明，有 AD 家族史和携带载脂蛋白 E ε4 等位基因的绝经后女性认知下降风险显著增加^[45]。神经生理学研究发现，这些高风险女性在静息状态和认知任务中表现出异常的脑电图模式，提示遗传风险可能通过影响神经电活动加速认知衰退^[45]。特别值得关注的是，非洲裔美国女性表现出更高的 AD 相关痴呆发病率，这种差异可能反映了遗传、环境和社会经济因素的综合作用^[46, 47]。遗传风险与绝经状态之间存在复杂的交互作用，可能共同决定认知衰退的轨迹。

社会人口因素显著影响绝经相关认知变化的表现形式。比较研究发现，农村绝经后女性在多个认知领域的表现显著差于城市同龄人，这种差异与教育水平、医疗资源可及性和生活方式等因素密切相关^[48]。中国研究数据表明，文盲状态与较低的整体认知评分独立相关，强调了教育对认知储备的重要作用^[14]。此外，婚姻状况、职业类型和社会支持系统等社会因素也被证明可以调节绝经后女性的认知适应能力^[49]。这些发现提示，认知干预策略需要考虑社会文化背景的差异性。

生活方式因素日益受到研究关注。不健康的饮食模式（如高炎症潜力饮食和素食）与绝经后女性较差的认知表现相关^[41]。同时，缺乏体力活动、吸烟和过量饮酒等不良生活习惯也被证明可以加剧绝经相关的认知下降^[50]。有趣的是，研究发现多产次（高胎次）可能改变

体力活动与认知功能的关系模式，高胎次女性从体力活动中获得的认知益处更为明显^[51]，提示生殖史可能通过表观遗传等机制影响大脑对生活方式干预的反应性。这些发现为制定个性化的认知干预策略提供了重要依据。

4 干预措施研究进展

HRT 在绝经相关认知下降干预中一直存在争议。早期观察性研究提示 HRT 可能具有神经保护作用^[52]，但随后的随机对照试验（包括 WHIMS 研究）发现，联合雌激素加孕激素治疗不仅不能预防认知下降，反而可能增加痴呆风险，特别是对 65 岁以上女性^[53]。更深入的分析表明，HRT 对认知的影响可能存在“关键窗口期”——在绝经早期（通常指绝经后 5-10 年内）开始治疗可能获得认知益处，而绝经晚期开始治疗则无效甚至有害^[54]。基础研究为这一现象提供了机制解释：雌激素对突触可塑性的保护作用可能依赖于相对健康的神经血管系统，而长期雌激素缺乏后的晚期干预难以逆转已形成的神经退行性变^[55]。目前，HRT 不被推荐用于预防或治疗绝经相关认知下降，但对特定症状严重的围绝经期女性，个体化短期激素治疗仍可考虑^[56]。

生活方式干预展现出广阔前景。一项系统综述表明，围绝经期体力活动可显著降低绝经后痴呆风险^[57]，提示更年期是生活方式干预的关键时期。联合饮食控制和体育锻炼的干预方案在改善认知功能和心血管代谢指标方面优于单一干预^[58]。特别值得注意的是，多组分运动训练（结合有氧、抗阻和平衡训练）对绝经后女性认知功能的改善效果显著，这种综合干预可能通过同时作用于多个生理系统（如脑血管功能、线粒体活性和神经发生）产生协同效益^[59]。

靶向药物治疗研究取得一定进展。鉴于传统 HRT 的局限性，研究者正在探索更安全有效的替代方案。临床前研究表明，丙戊酸可能通过表观遗传调控增强雌激素受体表达，从而增强雌激素对绝经后 AD 模型认知功能的改善作用^[60]。此外，抗炎治疗（如使用非甾体类抗炎药或特定细胞因子拮抗剂）显示出减轻绝经相关神经炎症和认知下降的潜力^[61]，但临床转化仍需更多安全性证据。这些新型治疗策略大多处于临床前或早期临床试验阶段，其有效性和安全性有待进一步验证。

认知训练和脑刺激技术为干预提供新思路。针对绝经后女性设计的特定认知训练程序（如工作记忆更新和抑制控制训练）在改善执行功能方面显示出良好效果^[62]。

非侵入性脑刺激技术（如经颅直流电刺激）与认知训练联合应用时，可增强绝经后女性前额叶皮层的神经可塑性，产生更持久的认知改善^[63, 64]。这些基于神经可塑性的干预方法特别适用于有主观认知抱怨但尚未出现显著客观认知下降的女性，可能通过增强认知储备延缓后续认知衰退。然而，目前大多数认知干预研究的样本量较小，随访时间较短，需要更多大规模长期研究来验证其临床价值。

营养干预研究揭示特定饮食成分的潜在益处。地中海饮食模式（富含多不饱和脂肪酸、抗氧化剂和多酚类物质）在观察性研究中与绝经后女性更好的认知功能相关^[65]。一项系统综述发现，增加 ω -3 脂肪酸摄入可减轻神经炎症，改善记忆功能^[66]。植物雌激素（如大豆异黄酮）作为雌激素受体调节剂也受到关注，其对认知的影响可能取决于个体的肠道菌群组成和雌激素代谢能力^[67]。此外，特定微量营养素（如维生素 D 和 B 族维生素）的补充在营养不足的绝经后女性中也显示出一定的认知保护作用^[68]。这些营养干预措施通常安全性较高，可作为综合干预策略的基础组成部分。

5 讨论与未来展望

现有研究存在的争议与不一致性值得深入探讨。尽管大量证据支持绝经与认知下降的关联，但研究结果仍存在相当程度的异质性。这种不一致性部分源于方法学差异，包括认知评估工具的多样性、绝经分期标准的不一以及研究设计的异质性（横断面 vs 纵向）。特别值得注意的是，绝经相关认知变化在不同认知领域表现出选择性，言语记忆和执行功能似乎更为敏感，而语言能力和视觉空间技能受影响较小。此外，个体差异因素（如认知储备、遗传背景和生活方式）也显著调节绝经与认知的关系，解释了为什么有些女性经历明显认知下降而另一些则保持稳定。

目前对绝经过渡期（特别是围绝经期）认知变化的动态过程了解仍然有限，需要更多密集纵向研究来描绘这一关键时期的认知轨迹。另一个重要缺口是缺乏可靠的生物标志物来识别认知功能下降高风险的绝经后女性。脑影像学、液体生物标志物和电生理指标（如脑电图）的整合可能提供更早、更精确的风险预测。此外，绝经相关认知变化的性别差异本质也有待澄清——女性较高的 AD 风险是否完全归因于绝经相关的生物学变化，还是反映了社会文化因素（如教育机会、医疗资源

获取差异）与生物学过程的交互作用，这需要设计精巧的性别比较研究来解析。

在干预策略方面，“时机假设”的验证仍需深入。尽管观察性数据支持绝经早期 HRT 干预可能获益，但目前缺乏足够证据确定最佳干预时间窗和治疗持续时间。同时，非激素干预（如生活方式调整）的作用机制需要更精确的解析——体力活动究竟是通过改善脑血管功能、增强线粒体生物合成，还是通过调节肠道菌群-脑轴发挥作用？多组学研究方法的整合可能为此提供新见解。

未来研究需在以下方向重点突破：首先，建立绝经分期与认知评估的标准化框架，开发专门针对围绝经期女性的认知评估工具；其次，采用多组学方法（表观基因组、代谢组、蛋白质组）揭示绝经相关认知变化的分子网络；第三，设计基于风险分层的个性化干预试验，结合遗传背景、内分泌特征和生活方式因素制定精准干预方案；第四，加强跨文化比较研究，阐明社会决定因素（如性别角色、医疗可及性）如何影响绝经相关认知轨迹；最后，探索新型生物标志物在早期识别高危人群中的应用价值。

综上所述，绝经相关认知功能变化是生物-心理-社会因素共同作用的复杂过程。现有证据表明，雌激素缺乏通过神经保护丧失、炎症激活和代谢紊乱等多重机制影响认知功能，而绝经年龄、血管风险和社会经济因素共同塑造认知衰退轨迹。尽管激素替代疗法的认知保护作用存在争议，但生活方式干预和靶向治疗展现出潜在价值。未来研究需突破方法学限制，在厘清机制的基础上发展个性化干预策略。关注围绝经期窗口、构建多维度防护体系，可能是维护女性认知健康的关键。

参考文献

- [1]DAVIS S R, PINKERTON J, SANTORO N, et al. Menopause-Biology, consequences, supportive care, and therapeutic options [J]. Cell, 2023, 186(19): 4038-58.
- [2]MAHBOOBIFARD F, POURGHOLAMI M H, JORJANI M, et al. Estrogen as a key regulator of energy homeostasis and metabolic health [J]. Biomedicine & pharmacotherapy= Biomedecine & pharmacotherapy, 2022, 156: 113808.
- [3]MANGIONE C M, BARRY M J, NICHOLSON W K, et al. Hormone Therapy for the Primary Prevention

- of Chronic Conditions in Postmenopausal Persons: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement [J]. *Jama*, 2022, 328(17): 1740–6.
- [4] SRIVASTAVA D P, WOOLFREY K M, PENZES P. Insights into rapid modulation of neuroplasticity by brain estrogens [J]. *Pharmacological reviews*, 2013, 65(4): 1318–50.
- [5] DELEVICH K, PIEKARSKI D, WILBRECHT L. Neuroscience: Sex Hormones at Work in the Neocortex [J]. *Current biology: CB*, 2019, 29(4): R122–r5.
- [6] KHAN I, SAEED K, JO M G, et al. 17-beta Estradiol Rescued Immature Rat Brain against Glutamate-Induced Oxidative Stress and Neurodegeneration via Regulating Nrf2/HO-1 and MAP-Kinase Signaling Pathway [J]. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 2021, 10(6).
- [7] KIRSHNER Z Z, YAO J K, LI J, et al. Impact of estrogen receptor agonists and model of menopause on enzymes involved in brain metabolism, acetyl-CoA production and cholinergic function [J]. *Life sciences*, 2020, 256: 117975.
- [8] EMRANI S, SUNDERMANN E E. Sex/gender differences in the clinical trajectory of Alzheimer's disease: Insights into diagnosis and cognitive reserve [J]. *Frontiers in neuroendocrinology*, 2025, 77: 101184.
- [9] DEVI G. Menopause-Related Cognitive Impairment [J]. *Obstetrics and gynecology*, 2018, 132(6): 1325–7.
- [10] DANIEL J M, LINDSEY S H, MOSTANY R, et al. Cardiometabolic health, menopausal estrogen therapy and the brain: How effects of estrogens diverge in healthy and unhealthy preclinical models of aging [J]. *Frontiers in neuroendocrinology*, 2023, 70: 101068.
- [11] LIU K, LEI X, ZHAO L, et al. Cognitive shadows in perimenopause: linking subjective cognitive decline (SCD) to menopausal symptom severity [J]. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 2024, 40(1): 235–2134.
- [12] KUH D, COOPER R, MOORE A, et al. Age at menopause and lifetime cognition: Findings from a British birth cohort study [J]. *Neurology*, 2018, 90(19): e1673–e81.
- [13] METCALF C A, DUFFY K A, PAGE C E, et al. Cognitive Problems in Perimenopause: A Review of Recent Evidence [J]. *Current psychiatry reports*, 2023, 25(10): 501–11.
- [14] GUO M, WU Y, GROSS A L, et al. Age at menopause and cognitive function and decline among middle-aged and older women in the China Health and Retirement Longitudinal Study, 2011–2018 [J]. *Alzheimers Dement*, 2025, 21(2): e14580.
- [15] GEORGAKIS M K, BESKOU-KONTOU T, THEODORIDIS I, et al. Surgical menopause in association with cognitive function and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2019, 106: 9–19.
- [16] LIAO H, CHENG J, PAN D, et al. Association of earlier age at menopause with risk of incident dementia, brain structural indices and the potential mediators: a prospective community-based cohort study [J]. *EClinicalMedicine*, 2023, 60: 102033.
- [17] RAVINDRANATH V. Srinivaspura Aging, Neuro Senescence and COGnition (SANSCOG) study: Study protocol [J]. *Alzheimer's & Dementia: the Journal of the Alzheimer's Association*, 2023, 19(6): 2450–9.
- [18] TSAI J H, HUANG C F, LIN M N, et al. Taiwanese Vegetarians Are Associated with Lower Dementia Risk: A Prospective Cohort Study [J]. *Nutrients*, 2022, 14(3).
- [19] PEMBERTON K, ROSATO M, DEDERT C, et al. Differential Effects of the G-Protein-Coupled Estrogen Receptor (GPER) on Rat Embryonic (E18) Hippocampal and Cortical Neurons [J]. *eNeuro*, 2022, 9(4).
- [20] YOON E J, CHOI Y, PARK D. Improvement of Cognitive Function in Ovariectomized Rats by Human Neural Stem Cells Overexpressing Choline Acetyltransferase via Secretion of NGF and BDNF

- [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(10).
- [21]MISHRA P, DAVIES D A, ALBENSI B C. The Interaction Between NF-kappaB and Estrogen in Alzheimer's Disease [J]. *Molecular neurobiology*, 2023, 60(3): 1515-26.
- [22]EKANAYAKE A, PEIRIS S, AHMED B, et al. A Review of the Role of Estrogens in Olfaction, Sleep and Glymphatic Functionality in Relation to Sex Disparity in Alzheimer's Disease [J]. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*, 2024, 39: 15333175241272025.
- [23]RISHABH, ROHILLA M, BANSAL S, et al. Estrogen signalling and Alzheimer's disease: Decoding molecular mechanisms for therapeutic breakthrough [J]. *The European journal of neuroscience*, 2024, 60(1): 3466-90.
- [24]SOCHOCKA M, KARSKA J, PSZCZOŁOWSKA M, et al. Cognitive Decline in Early and Premature Menopause [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7).
- [25]KIPININEN T, TOPPALA S, RINNE J O, et al. Association of Midlife Inflammatory Markers With Cognitive Performance at 10-Year Follow-up [J]. *Neurology*, 2022, 99(20): e2294-e302.
- [26]ZHANG Y, PENG Y, DENG W, et al. Association between dietary inflammatory index and cognitive impairment among American elderly: a cross-sectional study [J]. *Front Aging Neurosci*, 2024, 16: 1371873.
- [27]GUO X, LIU R, JIA M, et al. Ischemia Reperfusion Injury Induced Blood Brain Barrier Dysfunction and the Involved Molecular Mechanism [J]. *Neurochem Res*, 2023, 48(8): 2320-34.
- [28]ZHAO W, HOU Y, ZHANG Q, et al. Estrogen receptor beta exerts neuroprotective effects by fine-tuning mitochondrial homeostasis through NRF1/PGC-1alpha [J]. *Neurochemistry international*, 2023: 105636.
- [29]ITOH N, ITOH Y, MEYER C E, et al. Estrogen receptor beta in astrocytes modulates cognitive function in mid-age female mice [J]. *Nature communications*, 2023, 14(1): 6044.
- [30]RAMLI N Z, YAHAYA M F, MOHD FAHAMI N A, et al. Brain volumetric changes in menopausal women and its association with cognitive function: a structured review [J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15: 1158001.
- [31]WU J G, ZHAO P, YANG J, et al. Activation of Follicle-Stimulating Hormone Receptor in Adrenal Zona Fasciculata Cells Promotes Cortisol Secretion: Implications for the Development of Menopause-Associated Diseases [J]. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 2025, 133(1): 8-19.
- [32]KHAIRY E Y, SALAMA O A. Effect of exercise on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in a rat model of Alzheimer's disease [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 14300.
- [33]MA J, GUO C Y, LI H B, et al. Prophylactic Effects of Hemp Seed Oil on Perimenopausal Depression: A Role of HPA Axis [J]. *Journal of oleo science*, 2023, 72(10): 939-55.
- [34]ZHONG X, SUN Y, LU Y, et al. Immunomodulatory role of estrogen in ischemic stroke: neuroinflammation and effect of sex [J]. *Frontiers in immunology*, 2023, 14: 1164258.
- [35]SKINNER B D, WEAVER S R C, LUCAS S J E, et al. Menstrual phase influences cerebrovascular responsiveness in females but may not affect sex differences [J]. *Frontiers in physiology*, 2022, 13: 1035452.
- [36]BAO H, ZHENG S, SHEN Y. Sexual dimorphism in cerebrovascular dysfunction: The pivotal role of endothelial CD2AP in Alzheimer's disease [J]. *Neuron*, 2025, 113(6): 797-800.
- [37]ZHANG R, WANG H, CHENG X, et al. High estrogen induces trans-differentiation of vascular smooth muscle cells to a macrophage-like phenotype resulting in aortic inflammation via inhibiting VHL/HIF1a/ KLF4 axis [J]. *Aging*, 2024, 16(11): 9876-98.
- [38]SINGH P, PARAMANIK V. DNA methylation, histone acetylation in the regulation of memory a

- nd its modulation during aging [J]. *Frontiers in aging*, 2024, 5: 1480932.
- [39]SINGH P, PARAMANIK V. Neuromodulating role of estrogen and phytoestrogens in cognitive therapeutics through epigenetic modifications during aging [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 945076.
- [40]WOOD ALEXANDER M, WU C Y, COUGHLAN G T, et al. Associations Between Age at Menopause, Vascular Risk, and 3-Year Cognitive Change in the Canadian Longitudinal Study on Aging [J]. *Neurology*, 2024, 102(9): e209298.
- [41]KEAWTEP P, SUNGKARAT S, BORIPUNTAKUL S, et al. Effects of combined dietary intervention and physical-cognitive exercise on cognitive function and cardiometabolic health of postmenopausal women with obesity: a randomized controlled trial [J]. *The international journal of behavioral nutrition and physical activity*, 2024, 21(1): 28.
- [42]LI J, ZHANG P, YANG L. Effect of 12-week fitness walking programme on sex hormone levels and risk factors for metabolic syndrome in postmenopausal women: A pilot study [J]. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*, 2025: 103935.
- [43]THURSTON R C, WU M, CHANG Y F, et al. Menopausal Vasomotor Symptoms and White Matter Hyperintensities in Midlife Women [J]. *Neurology*, 2023, 100(2): e133-e41.
- [44]PETERSON A, GOTTESMAN R T, MILLER E C, et al. The association of vasomotor symptoms during the menopausal transition and cognition in later life [J]. *Menopause*, 2022, 29(7): 832-9.
- [45]MOSCONI L, WILLIAMS S, CARLTON C, et al. Neurophysiological correlates of subjective cognitive decline in perimenopausal and postmenopausal midlife women at risk for Alzheimer's disease [J]. *Menopause*, 2025.
- [46]LOGUE M W, DASGUPTA S, FARRER L A. Genetics of Alzheimer's Disease in the African American Population [J]. *Journal of clinical medicine*, 2023, 12(16).
- [47]BEYDOUN M A, WEISS J, BANERJEE S, et al. Race, polygenic risk and their association with incident dementia among older US adults [J]. *Brain communications*, 2022, 4(6): fcac317.
- [48]LAM J O, WHITMER R A, CORRADA M M, et al. Gender differences in the association between education and late-life cognitive function in the LifeAfter90 Study: A multiethnic cohort of the oldest-old [J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(11): 7547-55.
- [49]DURRANI R, FRIEDRICH M G, SCHULZE K M, et al. Effect of Cognitive Reserve on the Association of Vascular Brain Injury With Cognition: Analysis of the PURE and CAHHM Studies [J]. *Neurology*, 2021, 97(17): e1707-e16.
- [50]DAVIS S R, BABER R J. Treating menopause - MHT and beyond [J]. *Nature reviews Endocrinology*, 2022, 18(8): 490-502.
- [51]LEE J K, FRANK R D, CHRISTENSON L R, et al. Associations of reproductive factors and exogenous estrogens with global and domain-specific cognition in later life [J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(1): 63-73.
- [52]SALEH R N M, HORNBERGER M, RITCHIE C W, et al. Hormone replacement therapy is associated with improved cognition and larger brain volumes in at-risk APOE4 women: results from the European Prevention of Alzheimer's Disease (EPA D) cohort [J]. *Alzheimer's research & therapy*, 2023, 15(1): 10.
- [53]PINES A. Alzheimer's disease, menopause and the impact of the estrogenic environment [J]. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*, 2016, 19(5): 430-2.
- [54]GIRARD R, METEREAU E, THOMAS J, et al. Hormone therapy at early post-menopause increases cognitive control-related prefrontal activity [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 44917.
- [55]SINHA P, RANI A, KUMAR A, et al. Examination of CA1 Hippocampal DNA Methylation as a Mechanism for Closing of Estrogen's Critical Window

ow [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021,13: 717032.

[56]KOIRE A, JOFFE H, BUCKLEY R. Menopausal Hormone Therapy and the Mind: The Role of Hormone Replacement in the Prevention and Treatment of Cognitive Decline, Dementia, and Cognitive Dysfunction of Depression [J]. *Harvard review of psychiatry*, 2022, 30(4): 215-25.

[57]SIMMONS N, RUIZ M R, RONCA F. Perimenopausal Physical Activity and Dementia Risk: A Systematic Review [J]. *International journal of sports medicine*, 2024, 45(9): 637-58.

[58]SHEN Y, SHI Q, NONG K, et al. Exercise for sarcopenia in older people: A systematic review and network meta-analysis [J]. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 2023, 14(3): 199-211.

[59]HAO Z, LIU K, QI W, et al. Which exercise interventions are more helpful in treating primary obesity in young adults? A systematic review and Bayesian network meta-analysis [J]. *Archives of medical science : AMS*, 2023, 19(4): 865-83.

[60]LI Y Z, LIU Y J, ZHANG W, et al. Combined treatment with valproic acid and estrogen has neuroprotective effects in ovariectomized mice with Alzheimer's disease [J]. *Neural regeneration research*, 2021, 16(10): 2078-85.

[61]SKOCZEK-RUBINSKA A, MUZSIK-KAZIMIERSKA A, CHMURZYNSKA A, et al. Inflammatory Potential of Diet Is Associated with Biomarkers Levels of Inflammation and Cognitive Function among Postmenopausal Women [J]. *Nutrients*, 2021, 13(7).

[62]ZHU C, ARUNOGIRI S, LI Q, et al. Cognitive Training During Midlife: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Neuropsychol Rev*, 2024.

[63]POPPE A, RITTER F D E, BAIS L, et al. The efficacy of combining cognitive training and noninvasive brain stimulation: A transdiagnosti

c systematic review and meta-analysis [J]. *Psychological bulletin*, 2024, 150(2): 192-213.

[64]YANG T, LIU W, HE J, et al. The cognitive effect of non-invasive brain stimulation combined with cognitive training in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis [J]. *Alzheimer's research & therapy*, 2024, 16(1): 140.

[65]CHLEBOWSKI R T, RAPP S, ARAGAKI A K, et al. Low-fat dietary pattern and global cognitive function: Exploratory analyses of the Women's Health Initiative (WHI) randomized Dietary Modification trial [J]. *EClinicalMedicine*, 2020, 18: 100240.

[66]RAZA M L, HASSAN S T, JAMIL S, et al. Nutritional interventions in depression: The role of vitamin D and omega-3 fatty acids in neuropsychiatric health [J]. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 2025, 45: 270-80.

[67]BUTLER M, NELSON V A, DAVILA H, et al. Over-the-Counter Supplement Interventions to Prevent Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment, and Clinical Alzheimer-Type Dementia: A Systematic Review [J]. *Ann Intern Med*, 2018, 168(1): 52-62.

[68]REDDAN J M, MACPHERSON H, WHITE D J, et al. Examining the relationship between nutrition and cerebral structural integrity in older adults without dementia [J]. *Nutrition research reviews*, 2019, 32(1): 79-98.

作者简介：董建业（1996-），男，汉族，河北唐山人，苏州大学附属第一医院妇产科学研究生在读，研究方向妇科肿瘤及妇科内分泌。

通讯作者简介：陈友国（1964-），男，汉族，江苏盐城人，苏州大学附属第一医院妇产科荣誉科主任，学科带头人，研究方向妇科恶性肿瘤综合诊治、机器人手术、危急重症产妇诊治。