

- women in China[J]. *N Engl J Med*, 2010;362(12):1090-101.
- 4 顾海雁,赵根明,钱孝琳,等. 城市人口老龄化及危险因素改变对近 20 年糖尿病死亡率的影响[J]. *环境与职业医学*, 2009;26(1):5-7.
 - 5 田 慧. 老年糖尿病的流行特点及其降糖治疗策略[J]. *药品评价*, 2015;12(3):4-7.
 - 6 红立农,陆菊明,郭晓慧,等. 中国 2 型糖尿病药物治疗现状与血糖控制的调查研究[J]. *中华糖尿病杂志*, 2012;4(7):397-401.
 - 7 Yoo HJ, Park MS, Kim TN, *et al.* A ubiquitous chronic disease care system using cellular phones and the internet[J]. *Diabet Med*, 2009;26(6):628-35.
 - 8 Kwon HS, Cho JH, Kim HS, *et al.* Establishment of blood glucose monitoring system using the internet[J]. *Diabetes Care*, 2004;27(2):478-83.
 - 9 McMahon GT, Gomes HE, Hickson Hohne S, *et al.* Web-based care management in patients with poorly controlled diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2005;28:1624-9.
 - 10 Lim S, Kim SY, Kim JI, *et al.* A survey on ubiquitous healthcare service demand among diabetic patients[J]. *Diabetes Metab J*, 2011;35(1):50-7.
 - 11 Verhoeven F, Tanja-Dijkstra K, Nijland N, *et al.* Asynchronous and synchronous teleconsultation for diabetes care: a systematic literature review[J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2010;4(3):666-84.
 - 12 Yu CH, Parsons J, Mamdani M, *et al.* Designing and evaluating a web-based self-management site for patients with type 2 diabetes-systematic website development and study protocol[J]. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2012;12:57.
 - 13 陈少华,胡葵花,胡碧云. 网络互动式健康教育对老年糖尿病患者生活质量的影响[J]. *临床医学工程*, 2014;21(12):1622-3.
 - 14 Lee TI, Yeh YT, Liu CT, *et al.* Development and evaluation of a patient-oriented education system for diabetes management[J]. *Int J Med Inform*, 2007;76(9):655-63.
 - 15 Lim S, Kang SM, Shin H, *et al.* Improved glycemic control without hypoglycemia in elderly diabetic patients using the ubiquitous healthcare service, a new medical information system[J]. *Diabetes Care*, 2011;34(2):308-13.
 - 16 Bond GE, Burr R, Wolf FM, *et al.* The effects of a web-based intervention on the physical outcomes associated with diabetes among adults age 60 and older: a randomized trial[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2007;9(1):52-9.

(2015-02-19 修回)

(编辑 王一涵)

阿尔茨海默症伴性行为紊乱的相关研究进展

郭 超 孟 博 梅 兵 (华东师范大学脑功能基因组学教育部重点实验室, 上海 200062)

【关键词】 性行为紊乱;阿尔茨海默症;流行病学;行为机制

【中图分类号】 Q189 【文献标识码】 A 【文章编号】 1005-9202(2016)03-0720-05;doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2016.03.094

阿尔茨海默症(AD)俗称老年痴呆症,是一种发病隐匿的神经退行性疾病,约占痴呆总数的 60%~70%,严重威胁着老年人的身体健康。AD 的临床表现以认知功能逐步减退为主要特征,也包括其他的精神行为障碍。Reisberg 等^[1]把这些精神行为障碍分为七大类:妄想、幻觉、活动障碍、攻击性和烦躁、昼夜节律障碍、抑郁、焦虑和恐惧,并将其称为痴呆的行为和心理症状(BPSD)。除此之外,AD 患者还表现出其他的行为紊乱,例如刻板样行为、过度饮食以及性行为紊乱。性行为紊乱包括两方面,一方面是与性行为亢进相对应的性冷淡或称性功能紊乱(sexual dysfunction);另一方面是性行为亢进(hypersexual behavior)或称不恰当性行为(ISB),不恰当性行为又可分为性欲倒错(paraphilia)和非性欲倒错(normophilic)的性行为亢进。迄今关于 AD 患者中出现的性行为紊乱的报道及研究尚不足,可能是由于人们对于提及“性”这个词以及与性相关的事物时仍存在着禁忌,也可能是由于人们将性行为紊乱归类于抑郁或者冲动强迫行为^[2],还可能是出于人们的惯性认识,老年人的

生活无需性行为^[3]。但是对 AD 伴性行为紊乱进行研究,不仅有助于揭示 AD 及相关性行为的发生机制,而且对 AD 患者的安全监护及与之相关的公共安全考量也具有重要意义。本文将综述 AD 患者中出现的性行为紊乱的流行病学调查、脑区损伤机制以及基于 AD 动物模型的性行为紊乱及其分子机制的研究进展。

1 AD 患者性行为紊乱的症状

据第 5 版《精神疾病诊断与统计手册》,性功能紊乱包括射精紊乱、勃起障碍、性高潮无能以及性欲减退等^[2-4],其中性欲减退是性行为动机阶段的紊乱,其他性功能紊乱则是性行为完成阶段的紊乱。相对而言,有关 ISB 的报道较少,且对于是否将性行为亢进归类为精神疾病还存在着争议^[5]。目前研究表明,在 AD 患者中出现的 ISB 包括:发表公开的性评论,触摸他人(非配偶)的生殖器或者乳房,在公共场合触摸配偶的生殖器或者乳房,在公共场合暴露生殖器或者乳房,公然进行性侵犯和强奸^[6]。另外,应注意 ISB 与另一常用的性行为描述即冲动-强迫性行为(ICSB)的定义存在差异。ISB 包括性欲倒错和非性欲倒错的性行为。其中,性欲倒错涉及窥阴癖、露阴癖、摩擦癖、受虐癖、施虐癖、恋童癖等^[5,6];而 ICSB 是指难以抗拒的性想法、性冲动和性行为,属于非性欲倒错的性行为,涉及了持

基金项目:国家自然科学基金面上项目(No. 31271133)

通讯作者:梅 兵(1967-),女,教授,博士生导师,主要从事学习与记忆的分子机制及神经退行性病发病机制的研究。

第一作者:郭 超(1990-),男,硕士,主要从事与性行为相关的神经生物学机制研究。

续的高强度的性想法、性冲动、性行为,其行为的方式和对象是正常的^[2]。两者相比,ISB的症状更加严重以至于会“完全失去控制”而发生在公众场合,ICSB只是“难以抗拒”而一般不会在公众场合发生。

2 AD患者性行为紊乱的流行病学调查

据美国的一项调查统计,在健康的老年人群(>60岁)中,60%~80%的人平均每月至少有一次性行为,而这个性活动会持续到70甚至到80多岁^[3]。AD患者性冷淡的比例要高于性行为亢进,大约有23%的AD患者性欲减退^[7],而大约有8%的AD患者会出现ISB,也有达到22%的相关报道^[7,8];但有研究调查持相反意见,认为AD患者中并无ISB症状出现^[9],该研究的调查样本是早发型AD患者,并不是典型的晚发型AD患者,并且只是根据照料者的评定进行量化。AD患者中ISB的患病率在不同的研究中存在的差异还可能由于以下原因造成:不同研究对于ISB的定义不同;使用的针对ISB的标准不同;采用的量表不同,如有的研究组采用了照料者对患者的评定,可能会由于照料者本身的原因使评定结果产生偏移^[10];另外,选取的样本人群不同也会产生不一样的统计结果,有的是社区人群,有的是医院门诊病人。综合各种调查结果,笔者推测AD患者性行为紊乱主要表现为性欲减退等的性功能紊乱,但不排除有少部分人会出现ISB。有研究表明,与对照组相比,在老年人中痴呆患者表现了更高比例的ISB^[11],从另一个角度提示了ISB与老年痴呆可能具有相关性。那么,有没有可能发现患有ISB的AD患者在被诊断出患有AD之前就已经有ISB,而并不是由于痴呆导致的呢?Bardell等^[11]调查的结果显示只有2例痴呆患者存在因ISB导致犯罪的记录,其他患者在痴呆之前都没有ISB的相关记录;当然,没有记录也可能是由于他们存在ICSB这种只是有高强度的性欲冲动,而没有在行为上对他人造成影响。

另外,具有轻度认知功能障碍(MCI)的患者后期发展为AD的概率较大,只有少部分人维持这种轻度的认知障碍而成为正常衰老老人中的一员,还有一些发展为血管性痴呆(VD)^[12,13]。而诊断为MCI的患者中有9.8%会出现性行为亢进^[14],多数人(62.3%)的性行为活动量降低^[15]。提示AD患者在被确诊前,其性行为可能就已经发生了改变。对于额颞叶痴呆(frontotemporal dementia)的老年患者,同样也出现了性行为亢进(8%)以及性欲减退(54%)^[7]。而在Mendez等^[9]的调查中发现,42~69岁之间的额颞叶痴呆患者中有13%的人表现出性行为亢进。

由此可见,性行为亢进是痴呆症可能的征兆之一,还是痴呆的一种结果,或者说痴呆可能加剧性行为亢进,还值得进一步研究。虽然相对而言,AD患者性行为亢进的发生率较低,但由于这种行为对于受害者(包括照料者和病友等)的健康会产生重大的不良影响^[16],因此可能更值得关注。

3 AD伴性行为紊乱的机制研究

3.1 脑区机制

研究发现,性冷淡的患者则倾向于左侧大脑半球的损伤,性行为亢进的患者倾向于右侧大脑半球的损伤,

其中ISB的发生涉及了4个脑区:额叶、下丘脑、颞叶-边缘系统和纹状体^[17]。通过对大脑外伤病人、癫痫脑区切除病人和健康人群对色情画面的脑功能成像等的研究,人们发现额叶区的功能更倾向于抑制性行为的冲动阶段(非性欲倒错的性行为),颞叶则倾向于抑制性行为的完成阶段(性欲倒错的性行为)^[18,19]。例如在Klüver-Bucy综合征(出现性欲倒错的性行为)的患者中,其大脑两侧的颞叶内侧区的功能发生紊乱,尤其是杏仁核的功能紊乱被认为是这个综合征的发病机制;而出现Klüver-Bucy综合征的AD患者大脑的外侧杏仁核则聚集了大量的老年斑和神经纤维缠结^[20]。研究人员通过比较早期AD患者与健康者,MCI与健康者,pMCI患者(后期发展为AD)与sMCI患者(维持在MCI阶段),发现虽然海马在MCI以及AD患者中都发生显著的萎缩,但是MCI患者在发展为AD之前,其颞叶和颞叶部分区域已发生显著性的萎缩^[21-27]。而携带着与AD相关的高风险因子ApoE4的年轻人中,前额叶与中部颞叶皮层的代谢率降低,代谢水平与携带ApoE4的AD患者相当^[28,29]。虽然关于AD患者脑区损伤的区域涉及了性行为的紊乱,但相关研究还缺乏在病理进程上的研究,即AD发生发展过程中AD患者性行为紊乱与脑区损伤相关性之间的直接证据。

3.2 分子机制

3.2.1 风险基因的影响

AD作为一种最广泛的痴呆疾病,要了解这种疾病的发病机制以及探索治疗方法时,就需要借助动物模型来进行研究。由于AD的风险基因包括APP、PSEN、MAPT、APOE、BACE1等,因此通过基因工程操作这些基因,研究人员制造了一批AD模型鼠。利用这些模型鼠部分模拟了AD患者的表型症状,包括可溶性A β 水平升高、老年斑、磷酸化的tau蛋白引起的神经纤维缠结、神经突触退化、脑萎缩,以及认知障碍和精神障碍等。而关于AD模型鼠的性行为紊乱的专门性研究则较少,现有的研究多倾向于将性行为的研究归类于其他情绪性紊乱等较宽泛类别的研究。例如有的研究倾向于将性行为紊乱归类于去抑制(disinhibition)行为和社会交互(social interaction)的紊乱^[30,31]。当然,也有涉及了AD模型鼠的性动机(sexual motivation)研究^[32],以及关于AD模型鼠性行为完成阶段的研究(见表1)^[33]。研究发现3xTgAD模型小鼠具有社会去抑制行为(social disinhibition),这其中包括了性行为中的嗅探行为(sniffing),提示雄性3xTgAD小鼠的性动机可能增强^[30]。但另外的研究小组则发现,发情的雌性3xTgAD小鼠对雄鼠的偏好下降,没有性动机(sexual motivation)^[32]。3xTgAD小鼠的研究似乎能部分模拟AD患者性行为紊乱情况,并且在痴呆出现后发生。但是APP23 AD模型小鼠则与同窝对照小鼠的性行为之间没有明显差异^[33]。另外,对于APPSwe和APPSwe/PSEN1dE9 AD模型小鼠的研究中发现它们的求偶信号——超声叫声(ultrasonic vocalizations)的水平在其认知损伤之前就已经下降了^[31],提示APPSwe和APPSwe/PSEN1dE9 AD模型小鼠的性动机水平下降。而突变的MPAT基因敲进hTau. P301SAD模型小鼠中出现去抑制行为^[39],且发生在其运动行为损伤之前^[45],提示这种模型小鼠产生较高的性活动量。到目前为止,似乎鲜有关于tau蛋白和APP对于性行为调控的直接研究,但通过小鼠的基因图谱分析发现,APP蛋白和tau蛋

白与性行为相关^[38,41],并且 hAPP 转基因小鼠(过表达人源 APP)性行为活动量增加^[38];这一结果与突变的 APP 转基因小鼠 APP^{sw} 性行为活动量下降的现象相互矛盾,可能是因为前者认知功能并没有受损,而后的认知功能受损;亦或是大量

的 A β 对于神经细胞的损伤作用,使得两者在性行为上表现出不同的结果。对于 BACE1、PSEN 和 ApoE 转基因 AD 模型小鼠的研究中,尚未有关于其性行为的直接报道^[42-44]。可见,AD 风险基因对于性行为的影响也是错综复杂的。

表 1 AD 模型小鼠的认知功能及性行为表现

AD 模型小鼠	认知损伤起始时间	性行为的表型
3xTg	4 月龄 ^[34]	12 月龄时产生去抑制行为,18 月龄时社会交互行为水平下降 ^[30] ; 动情期雌鼠对发情雄鼠未产生性动机 ^[32] 。 3 月龄的雄鼠性行为未发生改变 ^[33] 。
APP23	3 月龄 ^[35]	3 月和 6 月龄时,社会交互行为和超声叫声水平下降 ^[31] 。
APP ^{sw}	14 月龄时,认知还未见损伤 ^[36]	雄鼠去势前后都有较高的性行为活动 ^[38] 。
hAPP	未知 ^[37]	6 月龄时,社会交互行为和超声叫声水平下降 ^[31] 。
APP ^{sw} /PSEN1dE9	18 月龄	2~3 月龄时,产生去抑制行为和高自发活动量 ^[39] 。
hTau. P301S	未知	去势后(3 月龄)有较高的性行为活动 ^[41] 。
htau	12 月龄 ^[40]	未知
PLB4(hBACE1)	3~4 月龄 ^[42]	2 月龄时,性行为活动量降低
DKO(PScDKO)	2 月龄 ^[43]	未知
ApoE	4~5 月龄 ^[44]	

本实验室的前期研究表明,PS1/PS2 条件性双基因敲除的 DKO 小鼠,其脑内分子水平和形态指标及认知与情绪行为等多方面,都模拟出了痴呆患者随时间发展的发病进程^[46]。另外,2 月龄的 DKO 小鼠,其运动能力以及对 TMT 气味(狐狸气味类似物)的恐惧反应能力都未受损,但是其性行为的活动量降低(数据未发表)。有研究发现,有过性行为活动的大鼠焦虑水平下降^[47]、认知水平上升^[48]。而笔者在中年期有过一次性性行为活动的 DKO 小鼠中,没有发现其到了老年期的焦虑和认知水平发生改变(表 2);有可能是一次性的性行为活动量不足以导致其行为改变。更重要的问题是,自发的性行为活动对于 AD 病程的影响有多大还需进一步研究;是否因为 AD 所导致的性行为紊乱(冷淡或亢进)又会进一步恶化或者改善 AD 的发生进程更应值得注意和进一步研究。

表 2 性经验对 DKO 小鼠基础运动量、
焦虑水平和认知水平的影响($\bar{x} \pm s, n=6 \sim 7$)

组别	旷场实验	高架圆形迷宫在	Y 迷宫在
	运动距离(cm)	开臂时间(%)	新颖臂时间(%)
无性经验组	645.6 \pm 50.10	76.79 \pm 1.62	64.09 \pm 10.38
有性经验组	600.7 \pm 92.41 ¹⁾	79.79 \pm 1.24 ²⁾	58.75 \pm 10.98 ³⁾

与无性经验组比较:1) $P=0.676$ 9, 2) $P=0.162$ 9, 3) $P=0.731$

3.2.2 性激素的影响 敲除了芳香化酶的小鼠(ArKO mice)脑内不能将睾酮转化为雌激素,导致雌鼠和雄鼠的性功能受损^[49]。同时,ArKO 小鼠在 Y 迷宫测试中表现出短空间参考记忆缺陷,但在水迷宫测试中雌性小鼠的长空间参考记忆则正常,且其 NMDA 受体的水平升高^[49]。通过杂交 APP23 与 ArKO 小鼠获得 APP23/Ar+/- 雌性小鼠后,小鼠的内源性睾酮含量增加,同时雌激素减少。进一步的检测发现其认知能力增强,老年斑减少,中性内啡肽(NEP)活性增强, β 分泌酶活性减弱^[50]。而在 AD 患者血清中睾酮含量下降^[51],推测 β 分泌酶的活性将可能得不到抑制,NEP 的活性降低,进而导致产生更

多的 A β 蛋白。另外,睾酮具有加强性行为中动机行为的作用^[52],因此,对于大多数 AD 或者 MCI 患者来说,其性活动量的降低与睾酮的降低应该是有关的,并伴随着大脑中 A β 的沉积。当然,也有可能是早期的淀粉样蛋白沉积,导致大脑的功能性连接发生紊乱^[53],从而引起与性行为相关的脑区联系紊乱而出现性行为亢进或冷淡。

3.2.3 神经调质的影响 神经调质系统主要包括去甲肾上腺素系统、胆碱能系统、多巴胺系统、5-HT 系统等。关于多巴胺和五羟色胺系统调控性行为的研究比较丰富^[54-56]。其中,多巴胺对性动机、交配能力和生殖器反应都具有促进作用;5-HT 在性行为上主要是抑制作用,但是刺激其不同的受体将引发促进或者抑制作用,并通过催产素来进行调节^[57];而睾酮可以促进一氧化氮的合成,一氧化氮则可促进多巴胺的释放,从而引起性行为的发生^[56]。在 AD 患者中,有可能是多巴胺能神经元数量的减少^[58],导致了性欲的下降;也有可能是 5-HT 能神经元的死亡^[59],导致性行为亢进。而激活 5-HT₄ 受体则又会通过降低 APP 和 BACE1 的表达量来降低 A β 的沉积^[60]。

关于去甲肾上腺素能系统和胆碱能系统调控性行为的机制则不够清楚。有研究表明,去甲肾上腺素在性行为功能上的主要作用,包括刺激雄鼠完成射精作用以及影响雌鼠交配时的脊柱前弯行为,也有别的研究认为去甲肾上腺素在雌鼠的性行为中没有重要作用^[61];乙酰胆碱对哺乳动物的性行为产生影响,且这些影响大多作用于中枢系统的毒蕈碱型受体,而在不同物种中其调控雄性性行为的作用存在差异^[62]。另外,前脑去甲肾上腺素唯一来源的脑区结构蓝斑(locus coeruleus)是 AD 中最先受到影响(如神经元丢失)的结构之一^[63]。而 AD 中胆碱能神经元核团(如 Ch4)的退化对 AD 的病理进程产生扩大效应(magnifying effect)^[64]。

虽然 AD 中的神经调质发生紊乱,但是关于这些调质的紊乱是怎样对 AD 认知功能的损伤和性行为的紊乱产生影响迄今仍不清楚。可以推测,行为异常应该是多种神经调质相互影响而产生的复杂结果。

4 小结

性行为紊乱,尤其是性行为亢进对AD患者本身和照料者都是一种非常沉重的负担。但是,由于研究方法、研究对象以及研究文化的多方面原因,在一定程度上阻碍了人们对于性行为紊乱的研究。本文主要分析了AD患者中出现的性行为紊乱的流行病学调查结果及其脑区机制和分子机制,比较了多种AD模型小鼠中关于性行为的研究。从中得出,AD患者性行为紊乱发生的机制非常复杂,仍需进一步的研究来揭示APP、tau蛋白、多巴胺、5-HT、性激素以及其他相关的分子之间的相互作用与联系,探讨各物质含量和其在脑区中的分布以及这些物质介导的信号通路对于神经元网络的影响。另外,性行为紊乱是AD发生的前兆、伴随过程还是结果,性行为紊乱发生的机制与AD发生机制之间的关系如何,也都值得进一步研究。

随着我国人口老龄化的加剧,AD和其他神经退行性病症的患者将会越来越多,对AD发病机制以及包括性行为在内的多种情绪和行为异常的研究,对全面认识AD并找到预防、延缓或治疗该病的方式方法,从而减轻患者的痛楚、降低照料者的负担和国家的社会经济负担都具有重要意义。

5 参考文献

- Reisberg B, Borenstein J, Salob SP, *et al.* Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment[J]. *J Clin Psychiatry*, 1987; 48 Suppl:9-15.
- Mick TM, Hollander E. Impulsive-compulsive sexual behavior[J]. *CNS Spectr*, 2006; 11(12):944-55.
- Lindau ST, Schumm LP, Laumann EO, *et al.* A study of sexuality and health among older adults in the United States[J]. *N Engl J Med*, 2007; 357(8):762-74.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, (DSM-5®) [M]. Am Psychiatric Pub, 2013:25-7.
- Reid RC, Kafka MP. Controversies about hypersexual disorder and the DSM-5[J]. *Current Sexual Health Reports*, 2014; 6(4):259-64.
- Series H, Dégano P. Hypersexuality in dementia[J]. *Adv Psychiatric Treat*, 2005; 11(6):424-31.
- Miller BL, Darby AL, Swartz JR, *et al.* Dietary-changes, compulsions and sexual-behavior in frontotemporal degeneration[J]. *Dementia*, 1995; 6(4):195-9.
- Black B, Muralee S, Tampi RR. Inappropriate sexual behaviors in dementia[J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2005; 18(3):155-62.
- Mendez MF, Shapira JS. Hypersexual behavior in frontotemporal dementia: a comparison with early-onset Alzheimer's disease[J]. *Arch Sexual Behav*, 2013; 42(3):501-9.
- Pfeifer L, Drobetz R, Fankhauser S, *et al.* Caregiver rating bias in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: impact of caregiver burden and depression on dyadic rating discrepancy across domains[J]. *Int Psychogeriatr*, 2013; 25(8):1345-55.
- Bardell A, Lau T, Fedoroff JP. Inappropriate sexual behavior in a geriatric population[J]. *Int Psychogeriatr*, 2011; 23(7):1182-8.
- Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, *et al.* Mild cognitive impairment[J]. *Lancet*, 2006; 367(9518):1262-70.
- Maioli F, Coveri M, Pagni P, *et al.* Conversion of mild cognitive impairment to dementia in elderly subjects: a preliminary study in a memory and cognitive disorder unit[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2007; 44:233-41.
- Alagiakrishnan K, Lim D, Brahim A, *et al.* Sexually inappropriate behaviour in demented elderly people[J]. *Postgraduate Med J*, 2005; 81(957):463-6.
- Momtaz YA, Hamid TA, Ibrahim R. The impact of mild cognitive impairment on sexual activity[J]. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 2013; 28(8):759-62.
- Stubbs B. Displays of inappropriate sexual behaviour by patients with progressive cognitive impairment: the forgotten form of challenging behaviour[J]. *J Psychiatr Ment Health Nurs*, 2011; 18(7):602-7.
- Baird AD, Wilson SJ, Bladin PF, *et al.* Neurological control of human sexual behaviour: insights from lesion studies[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007; 78(10):1042-9.
- Herrick S. The impact of traumatic brain injury on sexual offending behavior[J]. *J Law Enforcement*, 2014; 4(1).
- Molleken D, Richter-Appelt H, Stodieck S, *et al.* Influence of personality on sexual quality of life in epilepsy[J]. *Epileptic Disord*, 2010; 12(2):125-32.
- Kile SJ, Ellis WG, Olichney JM, *et al.* Alzheimer abnormalities of the amygdala with Kluver-Bucy syndrome symptoms: an amygdaloid variant of Alzheimer disease[J]. *Arch Neurol*, 2009; 66(1):125-9.
- Yao Z, Hu B, Liang C, *et al.* A longitudinal study of atrophy in amnesic mild cognitive impairment and normal aging revealed by cortical thickness[J]. *PLoS One*, 2012; 7(11):e48973.
- Julkunen V, Niskanen E, Koikkalainen J, *et al.* Differences in cortical thickness in healthy controls, subjects with mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease patients: a longitudinal study[J]. *J Alzheimers Dis*, 2010; 21(4):1141-51.
- Douaud G, Menke RA, Gass A, *et al.* Brain microstructure reveals early abnormalities more than two years prior to clinical progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease[J]. *J Neurosci*, 2013; 33(5):2147-55.
- Peters F, Villeneuve S, Belleville S. Predicting progression to dementia in elderly subjects with mild cognitive impairment using both cognitive and neuroimaging predictors[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014; 38(2):307-18.
- Driscoll I, Davatzikos C, An Y, *et al.* Longitudinal pattern of regional brain volume change differentiates normal aging from MCI[J]. *Neurology*, 2009; 72(22):1906-13.
- McDonald CR, McEvoy LK, Gharapetian L, *et al.* Regional rates of neocortical atrophy from normal aging to early Alzheimer disease[J]. *Neurology*, 2009; 73(6):457-65.
- Sabuncu MR, Desikan RS, Sepulcre J, *et al.* The dynamics of cortical and hippocampal atrophy in Alzheimer disease[J]. *Arch Neurol*, 2011; 68(8):1040-8.
- Dennis NA, Browndyke JN, Stokes J, *et al.* Temporal lobe functional activity and connectivity in young adult APOE varepsilon4 carriers[J]. *Alzheimers Dement*, 2010; 6(4):303-11.
- Reiman EM, Chen KW, Alexander GE, *et al.* Functional brain abnormalities in young adults at genetic risk for late-onset Alzheimer's dementia[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004; 101(1):284-9.
- Bories C, Guitton M J, Julien C, *et al.* Sex-dependent alterations in social behaviour and cortical synaptic activity coincide at different ages in a

- model of Alzheimer's disease[J]. PLoS One, 2012; 7(9): e46111.
- 31 Pietropaolo S, Delage P, Lebreton F, *et al.* Early development of social deficits in APP and APP-PS1 mice[J]. Neurobiol Aging, 2012; 33(5): 1002. e17-27.
 - 32 Coronas-Sámano G, Portillo W, Beltrán Campos V, *et al.* Deficits in odor-guided behaviors in the transgenic 3xTg-AD female mouse model of Alzheimer's disease[J]. Brain Res, 2014; 1572: 18-25.
 - 33 Vloeberghs E, Van Dam D, Franck F, *et al.* Mood and male sexual behaviour in the APP23 model of Alzheimer's disease[J]. Behav Brain Res, 2007; 180(2): 146-51.
 - 34 Oddo S, Caccamo A, Shepherd JD, *et al.* Triple-transgenic model of Alzheimer's disease with plaques and tangles; intracellular Abeta and synaptic dysfunction[J]. Neuron, 2003; 39(3): 409-21.
 - 35 Sturchler-Pierrat C, Abramowski D, Duke M, *et al.* Two amyloid precursor protein transgenic mouse models with Alzheimer disease-like pathology[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997; 94(24): 13287-92.
 - 36 Hale G, Good M. Impaired visuospatial recognition memory but normal object novelty detection and relative familiarity judgments in adult mice expressing the APP swe Alzheimer's disease mutation[J]. Behav Neurosci, 2005; 119(4): 884-91.
 - 37 Lamb BT, Sisodia SS, Lawler AM, *et al.* Introduction and expression of the 400 kilobase amyloid precursor protein gene in transgenic mice[corrected][J]. Nat Genet, 1993; 5(1): 22-30.
 - 38 Park JH, Bonthius PJ, Tsai HW, *et al.* Amyloid beta precursor protein regulates male sexual behavior[J]. J Neurosci, 2010; 30(30): 9967-72.
 - 39 Dumont M, Stack C, Elipenahli C, *et al.* Behavioral deficit, oxidative stress, and mitochondrial dysfunction precede tau pathology in P301S transgenic mice[J]. Faseb J, 2011; 25(11): 4063-72.
 - 40 Polydoro M, Acker CM, Duff K, *et al.* Age-dependent impairment of cognitive and synaptic function in the htau mouse model of tau pathology[J]. J Neurosci, 2009; 29(34): 10741-9.
 - 41 Bharadwaj P, Mcinnis C, Madden AM, *et al.* Increased dendritic spine density and tau expression are associated with individual differences in steroidal regulation of male sexual behavior[J]. PLoS One, 2013; 8(7): e69672.
 - 42 Plucinska K, Crouch B, Koss D, *et al.* Knock-in of human BACE1 cleaves murine APP and reiterates Alzheimer-like phenotypes[J]. J Neurosci, 2014; 34(32): 10710-28.
 - 43 Saura CA, Choi SY, Beglopoulos V, *et al.* Loss of presenilin function causes impairments of memory and synaptic plasticity followed by age-dependent neurodegeneration[J]. Neuron, 2004; 42(1): 23-36.
 - 44 Reverte I, Klein AB, Ratner C, *et al.* Behavioral phenotype and BDNF differences related to apoE isoforms and sex in young transgenic mice[J]. Exp Neurol, 2012; 237(1): 116-25.
 - 45 Allen B, Ingram E, Takao M, *et al.* Abundant tau filaments and nonapoptotic neurodegeneration in transgenic mice expressing human P301S tau protein[J]. J Neurosci, 2002; 22(21): 9340-51.
 - 46 薛小琳, 王 霆, 孟 博, 等. Presenilin-1/2 双基因条件性敲除小鼠作为阿尔兹海默病动物模型的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2013; (13): 1530-7.
 - 47 Leuner B, Glasper ER, Gould E. Sexual experience promotes adult neurogenesis in the hippocampus despite an initial elevation in stress hormones[J]. PLoS One, 2010; 5(7): e11597.
 - 48 Glasper ER, Gould E. Sexual experience restores age-related decline in adult neurogenesis and hippocampal function[J]. Hippocampus, 2013; 23(4): 303-12.
 - 49 Boon WC, Horne MK. Aromatase and its inhibition in behaviour, obsessive compulsive disorder and parkinsonism[J]. Steroids, 2011; 76(8): 816-9.
 - 50 Mcallister C, Long J, Bowers A, *et al.* Genetic targeting aromatase in male amyloid precursor protein transgenic mice down-regulates beta-secretase (BACE1) and prevents Alzheimer-like pathology and cognitive impairment[J]. J Neurosci, 2010; 30(21): 7326-34.
 - 51 Hogervorst E, Williams J, Budge M, *et al.* Serum total testosterone is lower in men with Alzheimer's disease[J]. Neurol Endocrinol Lett, 2001; 22(3): 163-8.
 - 52 Alexander GM, Packard MG, Hines M. Testosterone has rewarding affective properties in male rats; implications for the biological basis of sexual motivation[J]. Behav Neurosci, 1994; 108(2): 424-8.
 - 53 Grandjean J, Schroeter A, He P, *et al.* Early alterations in functional connectivity and white matter structure in a transgenic mouse model of cerebral amyloidosis[J]. J Neurosci, 2014; 34(41): 13780-9.
 - 54 Fidalgo S, Ivanov DK, Wood SH. Serotonin: from top to bottom[J]. Biogerontology, 2013; 14(1): 21-45.
 - 55 Melis MR, Argiolas A. Dopamine and sexual behavior[J]. Neurosci Biobehav Rev, 1995; 19(1): 19-38.
 - 56 Hull EM, Muschamp JW, Sato S. Dopamine and serotonin: influences on male sexual behavior[J]. Physiol Behav, 2004; 83(2): 291-307.
 - 57 Veening JG, De Jong TR, Waldinger MD, *et al.* The role of oxytocin in male and female reproductive behavior[J]. Eur J Pharmacol, 2015; 753: 209-28.
 - 58 Richner M, Bach G, West MJ. Over expression of amyloid beta-protein reduces the number of neurons in the striatum of APPswe/PS1ΔE9[J]. Brain Res, 2009; 1266: 87-92.
 - 59 Severino M, Kruse CR, Gramsbergen JB, *et al.* Serotonin depleted APP/PS1 mice as a model to study neuropathology in Alzheimer's dementia[J]. Alzheimer Dementia, 2011; 7(4): S570.
 - 60 Tesseur I, Pimenova AA, Lo AC, *et al.* Chronic 5-HT4 receptor activation decreases Aβ production and deposition in hAPP/PS1 mice[J]. Neurobiol Aging, 2013; 34(7): 1779-89.
 - 61 Snoeren EM. The role of adrenoceptors in the central nervous system in male and female rat sexual behavior[J]. Eur J Pharmacol, 2015; 753: 229-45.
 - 62 Floody OR. Role of acetylcholine in control of sexual behavior of male and female mammals[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2014; 120(1): 50-6.
 - 63 Liu X, Ye K, Weinshenker D. Norepinephrine Protects against Amyloid-beta Toxicity via TrkB[J]. J Alzheimers Dis, 2015; 44(1): 251-60.
 - 64 Mesulam MM. Cholinergic circuitry of the human nucleus basalis and its fate in Alzheimer's Disease[J]. J Comp Neurol, 2013; 521(18): 4124-44.

[2015-09-15 修回]

(编辑 曲 莉)