

分类号: R711.77 密级:             
UDC:            编号:           

# 安 徽 医 科 大 学

## 学 位 论 文

肠道菌群与女性性欲减退障碍的关联分析及  
机制研究

**Association Analysis and Mechanism Study of Gut  
Microbiota and Sexual Desire Disorder in Women**

博士研究生 李关健

指 导 教 师	<u>曹云霞</u>	<u>教授</u>	<u>安徽医科大学第一附属医院</u>
	<u>贺小进</u>	<u>教授</u>	<u>安徽医科大学第一附属医院</u>
申请学位级别	<u>博士</u>	专 业 名 称	<u>妇产科学</u>
提交论文日期	<u>2021 年 3 月</u>	论文答辩日期	<u>2021 年 5 月 22 日</u>
学位授予单位和日期	<u>安徽医科大学</u>		<u>2021 年 6 月</u>
		答辩委员会主席	<u>张松英教授</u>
		评 阅 人	<u>盲审</u>

2021 年 3 月

安徽医科大学  
博士学位论文

肠道菌群与女性性欲减退障碍的关联分析  
及机制研究

Association Analysis and Mechanism Study of Gut Microbiota and  
Sexual Desire Disorder in Women

作者姓名	李关健
指导教师	曹云霞 教授 贺小进 教授
学科专业	妇产科学
研究方向	生殖医学
论文工作时间	2018 年 12 月至 2021 年 03 月

## 学位论文独创性声明


18460/0080

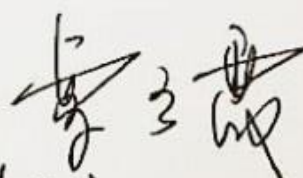
本人所提交的论文是我个人在导师指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知，除了文中特别加以标注和致谢的地方外，论文中不包含其他人已经发表或撰写过的研究成果。与我一同工作的同志对本研究所做的任何贡献均已在论文中作了明确说明并表示谢意。

学位论文作者签名:  日期: 2021.5.23

## 学位论文使用授权声明

本人完全了解安徽医科大学有关保留、使用学位论文的规定：学校有权保留学位论文并向国家主管部门或其指定机构送交论文的电子版和纸质版，有权允许论文进入学校图书馆被查阅，有权将学位论文的内容编入有关数据库进行检索，有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。愿意将本人的学位论文提交《中国博士学位论文全文数据库》、《中国优秀硕士学位论文全文数据库》和《中国学位论文全文数据库》中全文发表，并可以以电子、网络及其他数字媒体形式公开出版，并同意编入 CNKI《中国知识资源总库》，在《中国博硕士学位论文评价数据库》中使用和在互联网上传播。保密的学位论文在解密后适用本规定。

学位论文作者签名:  日期: 2021.5.23

导师签名:  日期: 2021.5.23

# 目 录

英文缩略词表 .....	1
中文摘要 .....	2
英文摘要 .....	5
正 文 .....	9
引 言 .....	9
1.1 女性性欲减退障碍简介 .....	9
1.2 肠道微生物与精神神经疾病相关性简介 .....	12
1.3 本课题研究简介 .....	14
第一部分研究 .....	16
1 引 言 .....	16
1.1 女性性欲减退障碍简介 .....	16
1.2 16S rRNA 测序简介 .....	16
1.3 代谢组学技术简介 .....	17
1.4 短链脂肪酸在微生物群-肠-脑交流中的作用简介 .....	18
2 实验材料与方法 .....	20
2.1 实验仪器 .....	20
2.2 实验试剂 .....	20
2.3 研究对象 .....	21
2.4 研究方法 .....	22
3 结 果 .....	29
3.1 受试者的临床信息 .....	29
3.2 粪便 16S rRNA 基因测序结果 .....	30

3.3	粪便非靶向代谢组学检测结果 .....	35
3.4	粪便靶向 SCFAS 定量分析结果.....	41
3.5	肠道微生物群、代谢产物与临床特征的关系 .....	42
<b>4</b>	<b>讨 论 .....</b>	<b>44</b>
4.1	HSDD 女性及 NHSD 女性肠道菌群构成的测序结果总结.....	44
4.2	HSDD 女性及 NHSD 女性粪便非靶向代谢组学检测总结.....	45
4.3	HSDD 女性及 NHSD 女性粪便靶向 SCFAS 定量分析总结.....	46
	<b>第二部分研究 .....</b>	<b>48</b>
<b>1</b>	<b>引 言 .....</b>	<b>48</b>
1.1	粪菌移植治疗简介 .....	48
1.2	交配实验模型大鼠及性行为观察研究简介 .....	48
1.3	单胺神经递质简介 .....	49
<b>2</b>	<b>实验材料与方法 .....</b>	<b>50</b>
2.1	实验仪器 .....	50
2.2	实验试剂 .....	50
2.3	实验动物 .....	51
2.4	粪菌移植所用菌液的制备和保存 .....	52
2.5	粪菌移植 .....	52
2.6	大鼠性行为学观察实验 .....	52
2.7	标本采集及处理 .....	53
2.8	大鼠肠道微生物 16SrRNA 基因 V4 区高通量测序 .....	53
2.9	高效液相色谱法对单胺神经递质及其代谢物定量 .....	53
2.10	第二部分研究总体流程 .....	54
<b>3</b>	<b>结 果 .....</b>	<b>55</b>
3.1	实验大鼠一般情况 .....	55

3.2 HSDD-FMT 组和 NHSD-FMT 组大鼠粪便微生物测序结果 .....	55
3.3 大鼠性行为学观察实验结果 .....	57
3.4 单胺类神经递质及其代谢产物的定量结果 .....	58
<b>4 讨 论 .....</b>	<b>60</b>
4.1 大鼠性行为学观察实验结果总结 .....	60
4.2 粪菌移植后的大鼠结肠内粪便 16Sr RNA 基因测序总结 .....	60
4.3 大鼠 PFC 单胺类神经递质定量结果分析总结 .....	62
<b>结 论 .....</b>	<b>64</b>
<b>研究的创新性、局限性及下一步研究方向 .....</b>	<b>65</b>
<b>参考文献.....</b>	<b>67</b>
<b>附 录 .....</b>	<b>81</b>
<b>致 谢 .....</b>	<b>83</b>
<b>综 述 .....</b>	<b>84</b>
<b>附 表 .....</b>	<b>107</b>

## 英文缩略词表

英文缩写	英文全名	中文全名
AUC	Area under curve	曲线下面积
BGA	Brain-gut-axis	脑-肠轴
CES-D	Center for epidemiological studies depression	流行病学研究中心抑郁量表
DA	Dopamine	多巴胺
DOPAC	Dihydroxy-phenyl acetic acid	二羟苯乙酸
DSDS	Decreased sexual desire screener	性欲减退筛查仪
FMT	Fecal microflora transplants	粪菌移植
FSFI	Female sexual function index	女性性功能指数
GC-MS	Gas chromatography-mass spectrometry	气相色谱质谱联用技术
HPLC	High performance liquid chromatography	高效液相色谱法
HSDD	Hypoactive sexual desire disorder	性欲减退障碍
HVA	Herpes virus ateles	高香草酸
KEGG	Kyoto encyclopedia of genes and genomes	京都基因与基因组百科
LC-MS	Liquid chromatography-mass spectrometer	液相色谱质谱联用技术
LDA	Linear discriminant analysis	线性判别分析
mPOA	Medial preoptic area	内侧视前区
NAcc	Nucleus accumbens	伏隔核
NE	Norepinephrine	去肾上腺素
NHSD	No history of sexual dysfunction	无性功能障碍
NMR	Nuclear magnetic resonance	核磁共振技术
OTUs	Operational taxonomic units	可操作的分类学单位
PCA	Principal component analysis	主成分分析
PFC	Prefrontal dorsolateral cortex	前额叶皮质
ROC	Receiver operating characteristic curve	受试者工作特征曲线
SCFAs	Short chain fatty acids	短链脂肪酸
VTA	Ventral tegmental area	腹侧被盖区
5-HIAA	5-hydroxyindole acetic acid	5-羟吲哚乙酸
5-HT	5-hydroxytryptamine	5-羟色胺

## 中文摘要

# 肠道菌群与女性性欲减退障碍的关联分析及机制研究

**研究背景：**性欲减退障碍(Hypoactive sexual desire disorder, HSDD)是常见的女性性健康问题。HSDD 主要指女性的性幻想或进行性活动的欲望的持续缺失，并伴明显的个人痛苦或影响伴侣关系。HSDD 的发生可对女性的身体形象、自信等造成损害，且可能损害性伴侣及家庭关系。国外基于人群的大样本研究表明，约 8%至 13.6%的女性符合 HSDD 的诊断标准。在人类中，性欲是由大脑的关键区域通过各种神经递质的作用来调节的。去甲肾上腺素、多巴胺、黑皮质素、催产素和加压素介导性兴奋，而 5-羟色胺、阿片类药物、催乳素和内源性大麻素系统介导性抑制。HSDD 与抑制增加或兴奋减少的神经心理状态有关，或两者皆有。肠道微生物与多种精神神经疾病之间存在密切的相关性，肠道微生物丰富度和多样性的变化影响大脑中 5-羟色胺、去甲肾上腺素、 $\gamma$ -氨基丁酸能和多巴胺能神经系统的功能，而这些途径和分子已被证明与人类性欲的水平密切相关。目前学术界对肠道微生物群在性欲调节乃至 HSDD 发生发展中的作用的有限的。

**研究目的：**为了研究 HSDD 女性肠道微生物和粪便代谢物的组成，增加对性欲水平低下与肠道微生物群之间可能联系的理解，本研究假设并试图验证 HSDD 患者的肠道微生物和粪便代谢物构成与性欲正常人群存在差异，而神经递质系统是肠道微生物和性欲调节系统之间作用的桥梁。

**方法：**研究的第一部分通过病例对照研究招募和诊断 HSDD 女性，并完善肠道微生物 16S rRNA 测序、非靶向 LC-MS 代谢组学检测和靶向 SCFAS 定量检测，探讨和评估 HSDD 女性和 NHSD 女性（无性功能障碍的女性）之间肠道微生物和粪便代谢物组成的差异。在第二部分研究中，采用粪菌移植的方法来干预大鼠的肠道菌群，将 HSDD 女性及 NHSD 女性的肠道菌群移植到雌性交配实验模型大鼠中，



建立了 HSDD 女性的菌群移植大鼠模型。通过性行为学观察实验，并对模型大鼠的大脑前额皮质组织中的主要神经递质及其代谢产物浓度进行定量，来研究接受 HSDD 菌群移植对大鼠性欲望水平的影响并初步探索神经内分泌机制。

**结果：**①研究的第一部分中，共有 24 名患有 HSDD 的女性和 22 名没有性功能障碍的 NHSD 女性被纳入研究。对 46 份粪便样本进行 16S rRNA 基因测序，发现 HSDD 女性较 NHSD 女性肠道菌群丰富度和多样性有所增加，两组间肠道菌群物种组成结构存在显著差异。在属的水平上，双歧杆菌属，乳杆菌属，鞘氨醇单胞菌属，苯基杆菌属，棒状杆菌属，马赛菌属，产卟啉杆菌属及某未分类的放线菌属在 HSDD 女性粪便中富集，而瘤胃菌属在 NHSD 女性的粪便中富集。②粪便样本的非靶向代谢组学检测结果表明 HSDD 女性粪便代谢表型与 NHSD 女性之间存在显著的差异，主要的差异代谢物主要包括组胺，去氧皮质酮，色胺，酪胺，四氢皮质酮，6-甲基喹啉，尿刊酸等。③靶向 SCFAS 定量分析结果表明与 NHSD 组女性相比，HSDD 组女性粪便中丁酸含量显著增加。④斯皮尔曼相关分析表明，两组间肠道菌群差异属、粪便差异代谢物与包括 FSFI-D 评分在内的临床特征指标存在关联。⑤研究的第二部分中，HSDD-FMT（接受 HSDD 女性粪便移植的大鼠）组和 NHSD-FMT（接受 NHSD 女性粪便移植的大鼠）组大鼠粪便微生物 16S rRNA 基因测序结果表明 HSDD-FMT 组大鼠较 NHSD-FMT 大鼠肠道菌群丰富度和多样性有所增加。在属的水平上，NHSD-FMT 组大鼠瘤胃球菌属丰度较 HSDD-FMT 组大鼠高，而葡萄球菌属丰度较 HSDD-FMT 组大鼠低。这反应人类 HSDD 女性和 NHSD 女性的肠道菌群总体多样性差异及部分差异菌群在受体大鼠中体现。⑥性行为学实验结果发现 HSDD-FMT 与 NHSD-FMT 大鼠，HSDD-FMT 与模型对照组大鼠间 Lordosis（弓背）、Solicitations（招揽）行为均存在统计学差异。这反映了雌性大鼠在接受了 HSDD 女性粪便菌群移植后性欲望水平降低。⑦单胺类神经递质及其代谢产物的定量结果表明与 NHSD-FMT 组相比，HSDD-FMT 组大鼠脑 PFC 区的 5-HT 和 5-HIAA 的浓度增加，NE 浓度减少。此外，与 NHSD-FMT 组相比，HSDD-FMT 组大鼠脑 5-HIAA/5-HT 比值升高，提示 5-HT 转化率升高。这反映移

植 HSDD 女性的肠道菌群影响了受体大鼠 PFC 中包括 5-HT 在内的单胺神经递质及其代谢产物的水平。

**结论：**①本研究发现 HSDD 女性的肠道菌群组成与 NHSD 女性存在差异。包括双歧杆菌属、乳杆菌属等菌群的丰度增加，瘤胃菌属的丰度减少可能是 HSDD 的标志性菌群特征。②HSDD 患者粪便中包括组胺、去氧皮质酮、6-甲基喹啉、色胺、丁酸在内的多种肠内代谢物水平与 NHSD 女性存在差异。这些代谢差异与肠道菌群构成差异相关，且可能在 HSDD 的发病机制中起重要作用，机制可能涉及色氨酸代谢、组氨酸代谢、神经活性配体-受体相互作用等代谢通路。③本研究建立了 HSDD 女性的菌群移植大鼠模型，发现接受 HSDD 菌群移植后雌性大鼠的性欲望水平降低。人类 HSDD 女性和 NHSD 女性的肠道菌群总体多样性差异及部分差异菌群在受体大鼠中体现。特征性菌群及代谢产物对大脑单胺神经递质系统功能的影响可能是导致 HSDD 发病的部分机制。

**关键词：**性欲减低障碍；肠道微生物；代谢组学；性行为学实验；单胺神经递质

# Association Analysis and Mechanism Study of Gut Microbiota and Sexual Desire Disorder in Women

## Abstract

**Background.** Hyposexual desire disorder (HSDD) is a common female sexual health problem. HSDD mainly refers to women's continuous lack of sexual fantasy or desire for sexual activities, accompanied by obvious personal pain or affecting the partnership. The occurrence of HSDD can damage women's body image and self-confidence, and may damage sexual partners and family relationships. Large sample studies have shown that about 8% to 13.6% of women meet the diagnostic criteria of HSDD. In humans, sexual desire is regulated by a variety of neurotransmitters in key areas of the brain. Norepinephrine, dopamine, melanocortin, oxytocin and vasopressin mediate excitability, while serotonin, opioids, prolactin and endogenous cannabinoid system mediate inhibition. HSDD may be related to neuropsychological state of increased inhibition or decreased excitation, or both. There is a close relationship between gut microbiota and a variety of mental and neurological diseases. The changes of gut microbiota richness and diversity affect the functions of 5-hydroxytryptamine, norepinephrine, GABAergic and dopaminergic nervous systems in the brain, and these pathways and molecules have been proved to be closely related to the level of human sexual desire. At present, the understanding of the role of gut microbiota in the regulation of sexual desire and the mechanism of HSDD is limited.

**Objective.** In order to study the composition of gut microbiota and fecal metabolites in HSDD women, and increase the understanding of the possible relationship between low sexual desire and intestinal microbiota, this study hypothesized that the

composition of intestinal microorganisms and fecal metabolites in HSDD patients was different from that in normal people, and the neurotransmitter system was the bridge between gut microbiota and sexual desire regulation system.

**Methods.** In the first part of the study, we recruited and diagnosed HSDD women through Case-Control study, and performed the 16S rRNA sequencing, non targeted LC-MS metabonomics detection and targeted SCFAs quantitative detection of intestinal microorganisms to explore and evaluate the differences of gut microbiota and fecal metabolites composition between HSDD women and control group. In the second part of the study, fecal bacteria transplantation was used to intervene the gut microbiota of rats. The gut microbiota of HSDD female and NHSD female were transplanted into the female mating experimental model rats, and the rat model of bacterial flora transplantation of HSDD female was established. By observing the sexual behavior of rats and quantitatively measuring the concentration of main neurotransmitters and their metabolites in prefrontal cortex of model rats, the effect of HSDD flora transplantation on the sexual desire level of rats was studied, and its neuroendocrine mechanism was explored.

**Results.** ① In the first part of the study, 24 women with HSDD and 22 women without history of sexual dysfunction (NHSD) were included. The 16S rRNA gene sequencing of 46 fecal samples showed that the richness and diversity of intestinal flora in HSDD women were higher than those in NHSD women, and there were significant differences in the composition of gut microbiota between the two groups. At the genus level, Bifidobacterium, Lactobacillus, Sphingomonas, Phenylbacillus, Corynebacterium, Marseillaria, Porphyromonas and some unclassified actinomycetes were enriched in the feces of HSDD women, while Ruminococcus were enriched in the feces of NHSD women. ② The results of non targeted metabonomics of fecal samples showed

that there were significant differences between HSDD and NHSD women in fecal metabolic phenotype. The main metabolites included histamine, deoxycorticosterone, tryptamine, tyramine, tetrahydrocortisone, 6-methylquinoline, etc. ③ The results of targeted SCFAs quantitative analysis showed that the content of butyric acid in feces of HSDD group was significantly higher than that of NHSD group. ④ Spearman correlation analysis showed that the difference of gut microbiota and fecal metabolites between the two groups were associated with clinical characteristics including FSFI-D score. ⑤ In the second part of the study, the 16S rRNA gene sequencing results of fecal microorganisms in HSDD-FMT group and NHSD-FMT group showed that the richness and diversity of gut flora in HSDD-FMT group were higher than that in NHSD-FMT group. At the genus level, the abundance of Ruminococcus in NHSD-FMT group was higher than that in HSDD-FMT group, while the abundance of Staphylococcus in NHSD-FMT group was lower than that in HSDD-FMT group. This reflects the overall diversity of gut microflora in HSDD and NHSD women, and some of the differences are reflected in the recipient rats. ⑥ The results of sexual behavior experiment showed that there were significant differences in lordosis and solicitations behaviors between HSDD-FMT and NHSD-FMT rats, and between HSDD-FMT and model control rats. This reflects the decreased sexual desire level of female rats after receiving the fecal flora transplantation of HSDD female rats. ⑦ The quantitative results of monoamine neurotransmitters and their metabolites showed that compared with NHSD-FMT group, the concentrations of 5-HT and 5-HIAA in the brain PFC region of HSDD-FMT group increased, while the concentration of NE decreased. In addition, compared with NHSD-FMT group, the ratio of 5-HIAA / 5-HT in brain of HSDD-FMT group was increased, indicating that the conversion rate of 5-HT was increased. This reflects that the gut microbiota of HSDD transplant female affects the levels of monoamine neurotransmitters including 5-HT and their metabolites in PFC of recipient rats.

**Conclusions.** ① In this study, the composition of gut microbiota in HSDD women is different from that in NHSD women. The abundance of bifidobacteria and Lactobacillus increased, while Ruminococcus decreased, which may be the characteristic of HSDD. ② The levels of various intestinal metabolites including histamine, deoxycorticosterone, 6-methylquinoline, tryptamine and butyric acid in the feces of HSDD patients were different from those of NHSD women. These metabolic differences are related to the composition of intestinal flora, and may play an important role in the pathogenesis of HSDD. The mechanism may involve tryptophan metabolism, histidine metabolism, neuroactive ligand receptor interaction and other metabolic pathways. ③ In this study, we established a rat model of HSDD female flora transplantation, and found that the sexual desire level of female rats was decreased after receiving HSDD flora transplantation. The overall diversity of gut microflora in HSDD and NHSD women was different, and some of the differences were reflected in the recipient rats. The effect of characteristic bacteria and metabolites on the function of monoamine neurotransmitter system may be part of the pathogenesis of HSDD.

**Key words:** hypoactive sexual desire disorder / gut microbiota / metabonomics / sexual behavior experiment / monoamine neurotransmitter

## 正 文

# 肠道菌群与女性性欲减退障碍的关联分析及机制研究

## 引 言

### 1.1 女性性欲减退障碍简介

性欲减退障碍(Hypoactive sexual desire disorder, HSDD)是常见的女性性健康问题<sup>[1]</sup>。HSDD 主要指女性的性幻想或进行性活动的欲望的持续缺失,并伴明显的个人痛苦或影响伴侣关系。ICD-10(国际疾病分类)中 HSDD 的诊断代码为 F52.0,其核心特征是性欲低下和与此相关的痛苦。在美国精神病学会的《精神障碍诊断与统计手册》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV)中,HSDD 被定义为“明显减少或缺乏从事性活动的欲望或动机,表现为减少或缺乏自发的性想法或幻想、减少或缺乏对性暗示和刺激的反应性欲望,或在性活动中无法维持欲望或兴趣;这些症状在至少 6 个月时间内持续或反复出现,严重程度可能有所波动;HSDD 的症状需与具有临床意义的痛苦有关,但不是继发于性交疼痛障碍”<sup>[2]</sup>。HSDD 的发生可对女性的身体形象、自信和自我价值体现都造成损害,且可能损害性伴侣及家庭关系<sup>[3]</sup>。与普通人群相比,患有 HSDD 的妇女的医疗负担更重,健康问题支出和保健费用更高<sup>[4,5]</sup>。

两项基于人群的大样本研究表明,约 36%至 39%的美国女性报告性欲低下,其中 8%至 10%的女性符合 HSDD 的诊断标准<sup>[1,6]</sup>。一项对 1548 名 65 至 79 岁的澳大利亚妇女进行的基于问卷的横断面研究显示,低性欲、低性欲相关的个人痛苦和 HSDD 的发生率分别为 88.0%、15.5%和 13.6%<sup>[7]</sup>。在女性中,低性欲的发生率通常随年龄增长而增加,但与性相关的痛苦减少。因此总体来说,在整个成年时间内,女性的 HSDD 患病率较为稳定<sup>[8]</sup>。性欲低下会对妇女的健康和生活质量产生严重的负面影响<sup>[9]</sup>。然而,对自述性欲低下和存在性相关痛苦的妇女进行调查研

究显示, 高达 80% 的妇女没有向卫生保健提供者提及过性健康问题, 至少有 50% 的人报告说, 不适或尴尬导致他们不愿意向医生寻求帮助和治疗<sup>[3, 10]</sup>。总之, HSDD 及低性欲情况在成年女性中很常见, 但往往得不到足够的关注和解决<sup>[11]</sup>。

当前, 对性欲发生的中枢神经内分泌机制的研究使人们对 HSDD 的微观发病机制有了更深入的理解。大脑中调节性欲的关键区域包括 PFC (前额叶皮质, prefrontal dorsolateral cortex), mPOA (内侧视前区, medial preoptic area), VTA (腹侧被盖区, ventral tegmental area) 和 NAcc (伏隔核, nucleus accumbens) 的奖赏中心等<sup>[12-16]</sup>。性兴奋路径涉及脑多巴胺, 黑皮质素, 催产素, 加压素和去甲肾上腺素等。这些神经递质协调下丘脑, 边缘系统和皮质中的通路, 以处理和响应性刺激信号。性抑制途径涉及脑阿片样物质, 血清素 (5-HT) 和内源性大麻素系统, 其在性不应期期间正常激活或产生性厌恶、回避的功能, 这些抑制系统可以削弱兴奋系统被激活的能力。

图 1 所示为已知的大脑中调节性欲的神经通路<sup>[17]</sup>。图中描绘了大脑的关键脑区的主要性兴奋途径 (绿色实线) 和性抑制途径 (红色虚线), 并反映了神经递质位置及其大致作用部位。总体来说, 包括 PFC (前额叶皮质), mPOA (内侧视前区), NAcc (伏隔核); VTA (腹侧被盖区) 在内的四个区域可认为是性欲反应通路中的关键区域, 其中 PFC 区域尤其是性抑制途径的核心区域。

HSDD 是女性的常见性健康问题, 妇产科医生、性医学专家等医务工作者在识别和解决这种情况方面处于独特的地位。对 HSDD 妇女的评估和诊断主要基于病史, 并涉及生物心理社会的视角。性欲减退筛查器 (DSDS, Decreased Sexual Desire Screener) 是一种有效的工具, 可应用于 HSDD 的诊断<sup>[18]</sup>。应审查患者的病史和共病情况, 药物也应审查, 因为许多药物与性欲低下有关。体格检查和实验室检查可能会发现对性功能有负面影响, 但仅在需要时进行<sup>[11, 17, 19-23]</sup>。



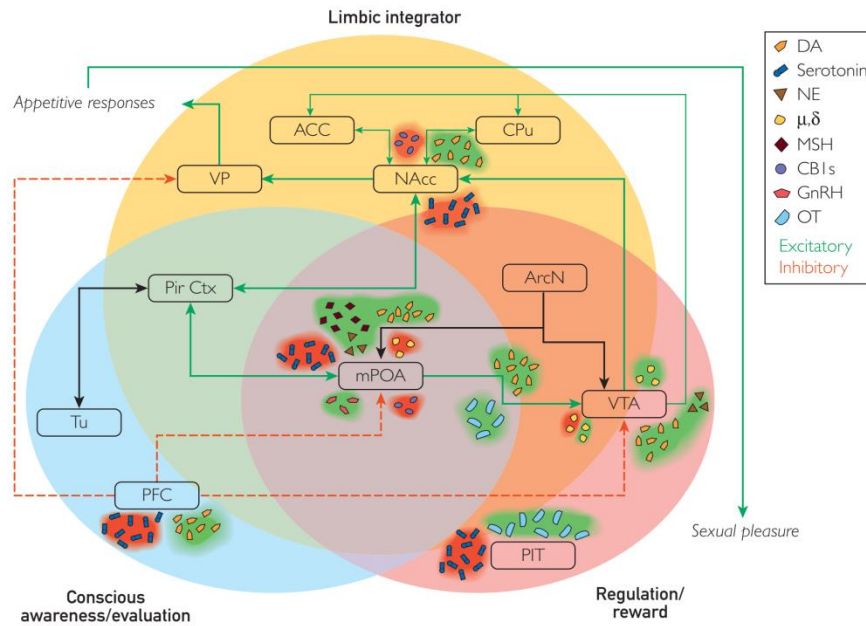


图 1. 大脑中调节性欲的神经通路<sup>[17]</sup>

Fig 1. Neural pathways regulating sexual desire in the brain.

注：主要的兴奋（绿色实线）和抑制（红色虚线）路径的关键脑区的描绘。神经递质及其大致作用部位如图所示。每一种神经递质都用图标显示，以表示特定通路或特定部位的兴奋性（绿色）或抑制性（红色）效应，图标的数量表示特定神经递质影响的相对强度。ACC:前扣带回皮质；下丘脑弓状核；CB1s:大麻素 1 型受体；CPu:尾壳核； $\mu, \delta$  阿片受体；DA:多巴胺；GnRH:促性腺激素释放激素；mPOA:内侧视前区；MSH:黑素细胞刺激素；NAcc:伏隔核；NE:去甲肾上腺素；OT:催产素；PFC:前额叶皮质；Pir Ctx:梨状皮质；PIT:垂体；Tu:嗅结节；VP:腹侧苍白球；VTA:腹侧被盖区。

HSDD 的治疗包括心理和生物策略。治疗可能包括诊室内的咨询或性治疗推荐、解决潜在的可变致病因素、心理治疗、中枢神经系统药物及激素治疗<sup>[24]</sup>。如图 2 所示，所有的治疗方式都试图通过经验刺激学习或神经递质水平的调节来改变图 1 中总结的功能性神经通路。目前正在积极评估和筛选能够选择性激活性刺激途径或减少抑制途径的药物用于治疗 HSDD，其中，氟班色林（flibanserin, 5HT1A 激动剂和 5HT2A 拮抗剂）和布美诺肽（bremelanotide, 黑皮质素受体-4 激动剂）目前已被美国食品药品监督管理局（FDA）的批准用于绝经前获得性 HSDD 的治疗<sup>[25]</sup>。

总之，HSDD 是一种非常普遍但通常不敏感的疾病，可以有效地由非专科医生通过适当的评估和个体化治疗进行管理。尽管关于性功能障碍和 HSDD 的流行

病学和实验室研究已广泛开展，但目前临床医生尤其是国内医生仍然缺少足够的专业知识去为患者提供相关治疗服务。此外，关于 HSDD 的发病机制探索及新药开发仍然是国际上研究的热点。

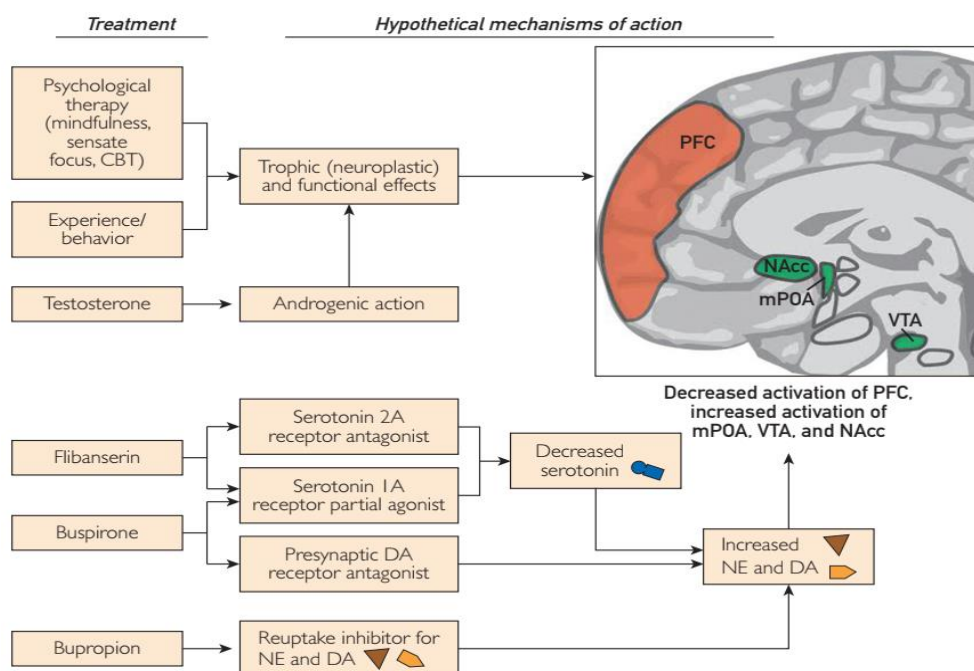


图 2. HSDD 的治疗现状及其作用机制<sup>[17, 24]</sup>

Fig 2. Current treatments for HSDD and their hypothetical mechanisms of action.

注：CBT:认知行为疗法；DA:多巴胺激动剂；mPOA:内侧视前区；NAcc:伏隔核；NE:去甲肾上腺素；PFC:前额叶皮质；VTA:腹侧被盖区。

## 1.2 肠道微生物与精神神经疾病相关性简介

人体各部位普遍分布着大量微生物，包括胃肠道、皮肤、口鼻及呼吸道、生殖道、泌尿系统等。这些微生物的组成除了大量细菌外，还有少量真菌、病毒、藻类等<sup>[26]</sup>。肠道不仅作为消化和吸收场所，也同时是重要的免疫器官，发挥着重要的免疫防御功能<sup>[27]</sup>。肠道为多种微生物提供了适宜的生存环境，因此肠道内的微生物种类及数量巨大，并在人体多种生理代谢功能中发挥重要作用<sup>[28, 29]</sup>。旨在描述与健康 and 疾病相关的人类共生微生物的物种多样性的人类微生物组基因组计

划,对来自多个身体部位的微生物基因组进行了全面测序,发现人类肠道微生物的种类从门水平上来说主要依次为厚壁菌门(Firmicutes),拟杆菌门(Bacteroidetes),变形菌门(Proteobacteria)及放线菌门(Actinobacteria)等<sup>[30]</sup>。

研究表明,肠道菌群与大脑的认知、情绪和行为等存在密切联系。脑-肠轴(brain-gut-axis, BGA)是神经系统和胃肠道之间信号沟通网络的双向调节系统,由中枢神经系统、肠神经系统和胃肠道中的微生物群形成。已经发现脑-肠轴交流的机制包括神经、免疫、代谢以及内分泌等方面<sup>[31, 32]</sup>。抑郁、焦虑、自闭症、精神分裂症、帕金森症及阿尔兹海默症等神经精神疾病,已经被大量临床和实验室研究证明与肠道菌群的构成和功能有着密切联系<sup>[33]</sup>。

抑郁症是最常见的精神疾病之一,与不良身心健康状况、多种合并症和高死亡率有关<sup>[34]</sup>。一系列研究揭示了肠道微生物与抑郁症之间的潜在联系<sup>[35]</sup>。肠道菌群失衡作用于抑郁症发病机制中的病理生理通路已经被证明<sup>[36, 37]</sup>。孤独症谱系障碍(Autistic Spectrum Disorder, ASD),作为一种常见的复杂性的神经发展障碍性疾病,主要表现为患者的社交障碍、语言交流障碍及重复刻板行为。来自美国自闭症和发育障碍监测网络的数据表明 ASD 在美国青少年、儿童中的患病率为 1/59<sup>[38]</sup>。肠道微生物在孤独症谱系障碍发生、发展中起的作用已被部分揭示。研究表明,肠道微生物在自闭症患者和正常对照者之间存在构成差异<sup>[39]</sup>。而在 ASD 动物模型的相关实验中,包括罗伊氏乳杆菌在内的特异性肠道微生物展现出了对抗 ASD 相关的社会功能障碍的潜力,使用非侵入性的微生物途径干预 ASD 的方案前景广阔<sup>[40, 41]</sup>。在精神分裂症(Schizophrenia, SCZ)方面,研究发现 SCZ 患者肠道微生物组与健康对照组相比  $\alpha$ -多样性指数下降,微生物构成和功能存在差异。多种特异性肠道微生物与 SCZ 的病情轻重存在关联<sup>[42, 43]</sup>。使用 SCZ 患者的粪便进行粪菌移植实验发现肠道微生物群可以通过调节小鼠的谷氨酸-谷氨酰胺-GABA 代谢通路参与大脑神经化学和功能的改变,这种脑-肠轴机制在 SCZ 发生发展的病理生理中扮演了重要角色。

综上,肠道菌群在研究精神神经疾病的生物学和生理学基础的领域中越来越受到关注,包括自闭症,精神分裂症,焦虑症,帕金森氏病和阿尔茨海默氏病等。

人们已经认识到独特的微生物-肠-脑轴的重要性，肠道菌群目前被认为是肠道和大脑之间双向对话的关键调节器<sup>[44]</sup>。微生物-肠-脑轴通过各种途径相互沟通，包括免疫系统，色氨酸代谢，迷走神经，肠神经系统，以及短链脂肪酸，支链氨基酸和肽聚糖等微生物代谢产物<sup>[45]</sup>。研究发现，许多因素可以影响生命早期的微生物群组成，包括感染，分娩方式，抗生素药物的使用，营养提供，环境，压力和宿主遗传学等。现今，关于微生物-肠-脑轴的动物模型研究和临床研究仍在进行中，这将促进该领域的持续不断发展。

### 1.3 本课题研究简介

对于人类来说，性欲是由大脑的关键区域通过各种神经递质的作用来调节的<sup>[14, 15]</sup>。去甲肾上腺素、多巴胺、黑皮质素、催产素和加压素介导性兴奋，而 5-羟色胺、阿片类药物、催乳素和内源性大麻素系统介导性抑制。HSDD 可能与抑制增加或兴奋减少的神经心理状态有关，或两者皆有<sup>[17, 46]</sup>。因此，中枢神经系统中的神经递质水平及代谢活性是改善人类性欲的治疗目标靶点。目前，主要的治疗策略是降低 5-羟色胺的作用，增强多巴胺的作用，或两者兼有<sup>[16]</sup>。

人类与肠道微生物群以互利共生的关系存在，肠道微生物群是一种高度多样和复杂的微生物生态系统，与各种表型和疾病密切相关<sup>[47, 48]</sup>。肠道微生物丰富度和多样性的变化影响大脑中 5-羟色胺、去甲肾上腺素、 $\gamma$ -氨基丁酸能和多巴胺能神经系统的功能<sup>[49-51]</sup>。需要注意的是，这些途径和分子已被证明与人类性欲的水平密切相关。

尽管以上列出的证据表明，多种精神神经疾病与肠道微生物之间存在密切相关性，肠道微生物群与性欲低下之间可能也存在联系。但目前学术界对肠道微生物群在性欲低下乃至 HSDD 发生发展中的作用的了解是有限的。在这里，我们假设 HSDD 患者的肠道微生物和粪便代谢物构成与性欲正常人群存在差异，而神经递质系统是肠道微生物和性欲调节系统之间作用的桥梁。

为了研究 HSDD 女性肠道微生物和粪便代谢物的组成，增加对性欲低下与肠道微生物群之间可能联系的理解，我们设计了研究一：病例对照研究，基于 16S

rRNA 测序及代谢组学技术的肠道微生物与女性性欲减退障碍相关性研究。通过招募、诊断 HSDD 女性，完善肠道微生物 16S 测序、粪便代谢组学分析，旨在明确 HSDD 女性的肠道菌群及代谢产物特征，并分析是否与健康对照者存在差异。研究二：HSDD 女性的粪便菌群移植对雌性大鼠性欲水平及单胺神经递质系统的影响。主要是对雌性大鼠进行来自 HSDD 女性粪便的粪菌移植，并做性行为观察实验、粪便 16S rRNA 测序和雌性大鼠大脑前额皮质单胺类神经递质定量。旨在初步验证肠道微生物构成特征与 HSDD 发病的因果联系，并部分揭示其神经内分泌机制。本研究的总体思路和研究目标见图 3。

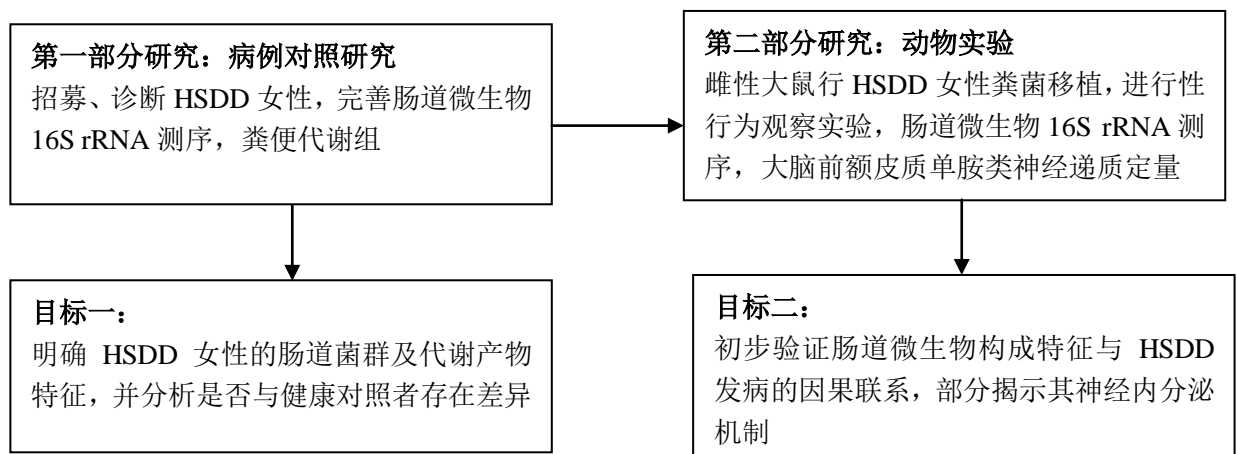


图 3. 本研究的总体思路

Fig 3. The general idea of this study.

## 第一部分

# 基于 16S rRNA 测序及代谢组学技术的肠道微生物与女性性欲减退障碍相关性研究

## 1 引言

### 1.1 女性性欲减退障碍简介

女性性欲减退障碍（HSDD）是一种常见的女性性功能障碍疾病。HSDD 被定义为“缺乏或明显减少从事性活动的欲望或动机，其核心特征是性欲低下和与此相关的痛苦。当前研究认为 HSDD 的发病机制归因于中枢性兴奋(多巴胺、去甲肾上腺素、黑皮质素和催产素)和性抑制(血清素、阿片样物质、内源性大麻素和催乳素)通路的失衡<sup>[17]</sup>。流行病学研究确定了部分可变致病因素，如心理状况、关系问题、医疗状况、药物和绝经等。

HSDD 的诊断策略包括使用性欲减退筛查器（DSDS, Decreased Sexual Desire Screener）和/或病史来确定 HSDD 的类型。DSDS 是明确女性全身性获得性 HSDD 诊断的有效工具<sup>[18]</sup>。DSDS 用于 HSDD 筛查和病因识别，它的优势是简短、有效、用户友好、无需特殊培训即可管理和解释<sup>[24, 52]</sup>。HSDD 的评估还应包括筛查与性唤起、性高潮和性交疼痛等相关的性问题，以便通过评估这些主诉的发生与低欲望的发生之间的关系来确定主要和次要问题<sup>[53]</sup>。此外，患者的病史（包括生殖史）、共病情况（包括内分泌、神经、心血管和精神疾病）、处方药和非处方药的使用情况等也应审查，以确定可能存在的可变致病因素<sup>[13, 54-57]</sup>。

### 1.2 16S rRNA 测序简介

随着分子生物学实验技术的不断发展和进步，微生物研究的新技术不断取得突破。肠道菌群研究最开始依赖于传统的细菌分离培养和表型分析，这种方法可以获得菌株用于后期继续研究，但细菌培养费时、费力、效率低，且人类肠道微

生物本身厌氧菌和兼性厌氧菌比例高，培养困难，且无法确定肠道的初始菌种比例。部分容易死亡细菌及不能培养的细菌无法进行研究，不能完整的反映肠道细菌的真实状态<sup>[58]</sup>。

随着分子生物学的发展，通过以聚合酶链式反应(PCR, Polymerase Chain Reaction)为基础的各种分子生物学技术可直接从样品中提取细菌基因组并进行菌种分离、鉴定和绝对定量，这些技术可以相对准确的分析肠道微生物的丰度和构成。早期的分子生物学方法受限于通量低的缺陷，例如实时荧光定量 PCR 单次只可研究一种/一类肠道细菌<sup>[59]</sup>。而最常用的非靶向的研究方法梯度变形凝胶电泳 (DGGE, Denaturing gradient gel electrophoresis) 灵敏度受限，多用于丰度较高的肠道微生物<sup>[60]</sup>。

近年来，快速、高效的 16Sr RNA 测序技术已被广泛应用于肠道微生物种属鉴定。16Sr RNA 测序最早在 2006 年被应用于海洋深处的微生物群落构成分析。美国国立卫生研究院在 2007 年启动的人类微生物基因组计划中，将 16Sr RNA 测序作为主要技术手段运用<sup>[30]</sup>。16Sr RNA 位于原核细胞核糖体小亚基上，包括高变区域 (Hypervariable Regions) 9 个，保守区域 (Conserved Regions) 10 个，其中保守区域在不同细菌间差异不大，而高变区域在属或种间具有特异性，随细菌的亲缘关系不同而存在差异。基于此原理，16Sr RNA 可作为特征性核酸序列来区别物种，通过 16Sr RNA 序列信息的同源性分析，并与数据库中信息进行对比，可以实现样本中的微生物的种属分类鉴定和定量。相比于传统的生物学手段，16Sr RNA 测序技术实现了大规模的平行测序，价格不高且可对样本微生物构成做出全面分析，在对于难于分类、难以培养和数据量大的微生物种属研究上有明显优势。

### 1.3 代谢组学技术简介

自 1999 年代谢组学概念被首次提出以来，代谢组学技术在基因组学基因组学、转录组学和蛋白质组学兴起之后得到了快速发展<sup>[61]</sup>。不同于微生物基因组学测序提供的菌群构成、基因丰度和功能预测，代谢组学技术主要反映机体小分子代谢物的变化，是更接近于表型的组学，能够更直接和准确的揭示生理机制<sup>[62]</sup>。

目前广泛应用的代谢组学分析方法包括核磁共振技术 (Nuclear Magnetic Resonance, NMR)、气相色谱质谱联用技术 (Gas Chromatography-Mass Spectrometry, GC-MS)、液相色谱质谱联用技术 (Liquid Chromatography-Mass Spectrometer, LC-MS) 等<sup>[63]</sup>。可供代谢组学分析的有包括组织、血浆/血清、唾液、尿液、粪便在内的多种生物学样本。代谢组学的研究策略可以通过靶向或非靶向的检测方式进行。靶向代谢组学多应用于对已知的代谢物进行准确定量, 而非靶向的检测策略可以大面积覆盖尽可能多的代谢物分子, 多用于探索性研究。作为代谢组学技术的基础, 核磁共振技术 (Nuclear Magnetic Resonance, NMR) 和质谱技术 (Mass Spectrometer, MS) 各有特点<sup>[64]</sup>。NMR 技术的检测无偏向, 且具有强大的结构解析能力。对跨越时间长的大样本量分析, NMR 技术的检测灵敏度较稳定<sup>[65]</sup>。MS 技术相比于 NMR 灵敏度高且特异性强, 在单次检测分析中可以全面覆盖生物样本内成千上万的分子的定性及定量信息。液相色谱 (Liquid Chromatography, LC) 和气相色谱 (Gas Chromatography, GC) 与 MS 的联合运用技术, 已成为当前代谢组学研究中最常用的工具<sup>[66]</sup>。

代谢组学技术, 尤其是 LC-MS 及 GC-MS 等检测手段, 作为对生物样本中小分子代谢物定性和定量研究的有效工具, 已成为明确代谢途径、注释基因功能特征、寻找生物标记物、揭示微观生理机制的重要手段, 被广泛应用于包括毒理学、环境科学、生命科学、临床医学、营养学等科学领域<sup>[67]</sup>。

#### 1.4 短链脂肪酸在微生物群-肠-脑交流中的作用简介

随着当前学术界对肠道菌群相关研究的深入, 研究人员关注的焦点已不仅仅局限于肠道菌群本身。短链脂肪酸 (short chain fatty acids, SCFAs) 和其他肠道菌群代谢产物已被报道是肠脑沟通的关键介质<sup>[68]</sup>。短链脂肪酸是一种饱和脂肪酸, 链长从 1 到 6 个碳原子不等, 是膳食纤维在大肠中发酵的主要产物<sup>[69]</sup>。根据饮食中的纤维含量, 正常成人每天肠道中大约产生 500-600mmol 的短链脂肪酸, 包括乙酸 (acetic acid)、丙酸 (propionic acid)、丁酸 (butyric acid)、异丁酸 (isobutyric acid)、戊酸 (valeric acid) 及异戊酸 (isovaleric acid) 等<sup>[70]</sup>。SCFAs 已被证明是肠



上皮细胞的主要能量来源，对维持肠道的健康和稳态具有重要作用。

虽然目前对脑内 SCFAs 的生理浓度的研究较少，但在人脑脊液中可以检测到乙酸、丙酸和丁酸。在无菌小鼠模型，血脑屏障(Blood Brain Barrier, BBB)的紧密连接蛋白表达降低，血脑屏障通透性增加。然而，将微生物群整群的移植或者移植单克隆的产生 SCFAs 的菌株到无菌小鼠肠道后，无菌小鼠可以恢复血脑屏障的完整性，这表明 SCFAs 具有保护血脑屏障完整性的重要作用<sup>[71]</sup>。此外，大量研究表明包括丁酸盐在内的 SCFAs 能够穿过血脑屏障进入中枢神经系统，并在多种神经精神疾病和普通心理功能中发挥作用<sup>[72]</sup>。

研究表明，SCFAs 参与宿主的免疫反应调节，并与中枢神经系统、周围神经系统的功能密切相关<sup>[73]</sup>。机制上，短链脂肪酸可以通过影响血脑屏障、刺激迷走神经、调节 5-羟色胺/多巴胺/去甲肾上腺素/ $\gamma$ -氨基丁酸的生物合成以及促进抑制途径转录物的转录而直接影响大脑<sup>[74]</sup>。小胶质细胞作为脑内重要的免疫细胞之一，在包括精神分裂症在内的神经精神疾病的病理生理机制中起重要作用。研究表明，SCFAs 不仅可以调节小胶质细胞的形态和功能，从而影响神经系统炎症反应，还可以通过影响神经营养因子的水平来调节神经元功能和稳态<sup>[75]</sup>。已有大量研究报道了大脑中 SCFAs 水平在帕金森病、自闭症、抑郁症等一系列神经精神疾病中发生显著变化，进一步证明了 SCFAs 在神经精神疾病的病理生理机制中起重要作用<sup>[76-78]</sup>。

综上，短链脂肪酸在微生物群-肠-脑交流中起重要作用，SCFAs 和肠道微生物与一系列神经精神疾病密切相关。但目前还没有关于 SCFAs 和性欲望水平的研究，可能的相关性和机制有待进一步研究。

本研究的第一部分旨在通过病例对照研究，完善肠道微生物 16S rRNA 基因测序和粪便代谢组学分析，探讨和评估 HSDD 女性和对照组之间肠道微生物和粪便代谢物组成的差异。以期增加对人类性欲减低障碍与肠道微生物群之间可能的联系的理解。

## 2 实验材料与方法

### 2.1 实验仪器

实验中使用的主要仪器如表 1 所示。

表 1. 实验中使用的主要仪器及设备列表

Tab 1. The list of main instruments and equipment used in the experiment.

试剂/耗材名称	产地	生产公司
Thermo QE 系列质谱仪	美国	Thermo Fisher 公司
Vanquish UHPLC 液相色谱仪	美国	Thermo Fisher 公司
6890N 气相色谱质谱联用仪	美国	Agilent 公司
Hyperil Gold column 色谱柱	美国	Thermo Fisher 公司
OPTIMA WAX 色谱柱	德国	MACHE REY-NAGEL 公司
Thermo ST16R 离心机	美国	Thermo Fisher 公司
超低温冰箱 (-80℃)	日本	日本三洋公司
Haier -20℃冰箱	中国	海尔公司
Illumina Mi Seq 测序仪	美国	Illumina 公司
PCR 仪	美国	Applied Biosystems 公司
Nano Drop2000 分光光度计	美国	Thermo Fisher 公司
生物分析仪	美国	Agilent 公司
涡旋混合器	美国	Beckman 公司
电热恒温水浴锅	中国	上海长安仪器厂

### 2.2 实验试剂

实验中使用的主要试剂如表 2 所示。

表 2. 实验中使用的主要试剂及耗材列表

Tab 2. The list of main reagents and consumables used in the experiment.

试剂/耗材名称	产地	生产公司
纯甲醇（质谱级）	美国	Thermo Fisher 公司
甲酸（质谱级）	美国	Thermo Fisher 公司
醋酸铵	美国	Thermo Fisher 公司
无水乙醇	中国	国药集团
超纯水	美国	Thermo Fisher 公司
Phusion 缓冲液	美国	New England Biolabs 公司
TruSeq 建库试剂盒	美国	Illumina 公司
DNA 凝胶回收试剂盒	德国	Qiagen 公司

乙酸、丙酸、丁酸	中国	阿拉丁生化科技公司
异丁酸、戊酸、异戊酸	中国	阿拉丁生化科技公司
乙醚	中国	阿拉丁生化科技公司
粪便收集器	中国	华大基因公司
灭菌冻存管	中国	华大基因公司
一次性采血管	中国	沈阳宝康公司
离心管	美国	Axygen 公司
枪头	美国	Axygen 公司

## 2.3 研究对象

### 2.3.1 研究对象招募

(1) 招募对象：有性生活的绝经前女性，年龄 20-45 岁，自觉性欲下降或者性欲正常。

(2) 志愿者来源：1) 通过即时通讯软件广告招募（微信）；2) 在安徽医科大学第一附属医院医务人员、住院患者家属中招募。

### 2.3.2 HSDD 组女性的纳入和排除

(1) 纳入标准：

- 1) 年龄 20-45 岁，有性生活的绝经前女性；
- 2) 女性性功能指数欲望域（Female Sexual Function Index Desire domain, FSFI-D）得分为 5 分或更低，且符合 DSDS 对获得性 HSDD 的诊断；
- 3) 研究知情同意，愿意提供合格生物样本。

(2) 排除标准：

- 1) 目前处于妊娠、哺乳状态；
- 2) 一个月内使用抗生素、益生菌、益生元或其他影响肠道微生物或性功能的药物；
- 3) 特定饮食(如纯素食)，或近期异常饮食（绝食、暴饮暴食等）；
- 4) 存在酗酒、吸毒、药物成瘾、吸烟；
- 5) 存在任何神经或精神疾病，包括流行病学研究中心抑郁量表筛查有抑郁症状（得分大于等于 16）；
- 6) 合并其他严重系统性疾病，如心血管疾病、消化疾病、内分泌疾病、皮肤病、

自身免疫性疾病、肿瘤等。

### 2.3.3 NHSD 组女性的纳入和排除

没有性功能障碍史 (No History of Sexual Dysfunction, NHSD) 组的纳入标准: 20-45 岁的绝经前妇女, 性功能正常, 与 HSDD 组年龄匹配。NHSD 组的排除标准与 HSDD 组相同。

### 2.3.4 伦理审批与知情同意

实验由安徽医科大学第一附属医院伦理委员会审查并同意实施。研究过程中, 已经告知每位参与研究的志愿者此次研究的基本设计和目的, 并获得知情同意。临床试验注册号: ChiCTR1800020321。

## 2.4 研究方法

### 2.4.1 临床信息收集

通过资料收集表收集包括姓名、种族、婚姻状况、收入情况、教育水平、体重、饮食等信息, 并收集生殖史、性伴侣关系、性交频率、性功能障碍及其他相关疾病等信息。符合纳入排除的志愿者进一步完善血液常规检查, 并在月经周期第 2 至 5 天完善性激素检查。

### 2.4.2 HSDD 女性的诊断

由经过培训的研究人员严格根据 DSM-IV 诊断标准进行。评估中使用三种经过验证的工具: 性欲减退筛查仪(DSDS), 用于诊断获得性 HSDD; 女性性功能指数(Female Sexual Function Index, FSFI), 用于评估女性性功能; 流行病学研究中心抑郁量表 (Center for Epidemiological Studies Depression, CES-D), 用于筛查患者的抑郁症状。

DSDS 是一个简短、有效的工具, 用于女性获得性 HSDD 的诊断。在一系列验证试验中, DSDS 在多个女性人群中具有高敏感性和特异性<sup>[18, 52]</sup>。它由五个“是/否”问题组成, 前四个问题评估 HSDD 的症状, 包括缺乏欲望和于此相关的痛苦, 如表 3 所示。对于对前四个问题回答“是”的参与者, 第五个多项目问题用于评估相关的医学共病和药物的潜在不良影响。对前四个问题回答“是”, 第五个问题

回答“否”的女性，即考虑诊断为获得性 HSDD。对前四个问题回答“是”，第五个问题也回答“是”的女性，研究者根据具体病史区分主次及因果关系对获得性 HSDD 的诊断是否合适进行了判断。性欲减退筛选器的使用见表 3。

表 3.性欲减退筛选器的使用<sup>[18]</sup>

Tab 3. Decreased Sexual Desire Screener.

1. In the past, was your level of sexual desire or interest good and satisfying to you?	Yes	No
1. 在以前，您的性欲或兴趣水平，是否曾经对您来说，是合适的且令你满意的吗？		
2. Has there been a decrease in your level of sexual desire or interest?	Yes	No
2. 在过去或最近，您的性欲或兴趣水平下降了吗？		
3. Are you bothered by your decreased level of sexual desire or interest?	Yes	No
3. 您是否为您性欲或兴趣的下降而烦恼？		
4. Would you like your level of sexual desire or interest to increase?	Yes	No
4. 您希望您目前的性欲或兴趣水平提高吗？		
5. Please check all the factors that you feel may be contributing to your current decrease in sexual desire or interest:	Yes	No
5. 您认为导致您目前性欲或兴趣下降的原因有：		
A. An operation, depression, injuries, or other medical condition		
A. 我经历了手术、抑郁、受伤或其他医疗问题		
B. Medications, drugs, or alcohol you are currently taking		
B. 我目前正在服用的药物、药物或酒精影响了性功能		
C. Pregnancy, recent childbirth, menopausal symptoms		
C. 我处于怀孕，近期分娩，或更年期		
D. Other sexual issues you may be having (pain, decreased arousal or orgasm)		
D. 我存在性交痛，无法高潮等其他性问题		
E. Your partner's sexual problems		
E. 我的性伴侣存在一些性问题		
F. Dissatisfaction with your relationship or partner		
F. 我对我目前的性伴侣不满，或关系糟糕		
G. Stress or fatigue		
G. 处于高压或疲劳状态		
6. 如果患者对问题 1-4 中的任何一个回答是否定的，那么她就没有资格被诊断为获得性低活动性性欲障碍（HSDD）。		
7. 如果患者对所有问题 1-4 的回答都是肯定的，而对问题 5 中的所有因素都没有回答，那么她符合获得性 HSDD 的诊断。		
8. 如果患者对所有问题 1-4 回答“是”，对问题 5 中的任何因素回答“是”，则根据具体病史区分主次或因果关系来判断问题 5 的回答是否表明获得性 HSDD 外存在其他的主要诊断。共病情况，包		

括觉醒或性高潮障碍的存在不排除同时诊断 HSDD。

FSFI 由 19 个项目组成,在临床实践和科学研究中广泛应用于评估女性性功能。它已经被验证,可以可靠的区分和诊断患有多种类型性功能障碍的女性<sup>[79]</sup>。中文版的 FSFI 筛查问卷是一个可靠的、结构良好的筛查问卷,已于 2011 年被中国学者验证<sup>[80]</sup>。每个 FSFI 域的原始得分从 0 到 5 或 1 到 5 不等。本研究中使用 FSFI 的欲望域得分 FSFI-D 来评估女性性欲的频率和程度,得分为 5 分或更低被认为是性欲低下。FSFI 的具体内容见附表 1。

CES-D 量表由 20 个项目组成,由美国国立精神卫生研究所编制,被广泛应用于抑郁症状的流行病学调查<sup>[81]</sup>。本研究中为了筛查受试者目前可能存在的抑郁症状,将 CES-D 评分为 16 分或更高的参与者认为是伴随抑郁症状,并被排除在研究之外。CES-D 量表的内容见附表 2。

#### 2.4.3 粪便样本的收集和处理

提前告知志愿者关于粪便样本采集的方式和注意事项。建议受试者留取粪便标本前排空小便,避免标本中混入尿液。具体方法为将粪便排在灭菌保鲜膜上,用一次性粪便采集勺子取新鲜中段粪便 10g 以上,置于无菌粪便储存盒内。2 小时内由接受过培训的研究者将样本进行分管分装并保存在冻存管内,标记信息后旋紧盖子并用封口膜封口,即时转移至-80℃冰箱中冷冻保存以备后续分析。

#### 2.4.4 粪便样本 16S rRNA 基因测序

使用 16S rRNA 基因 V4 可变区测序分析技术对粪便样本中的微生物进行种属分类和定量。测序流程如图 4 所示。

##### (1) 基因组 DNA 提取

用 CTAB 方法从样品中提取基因组 DNA。在 1%琼脂糖凝胶上检测 DNA 浓度和纯度,用无菌水将样本 DNA 稀释至 1ng/μl。

##### (2) PCR 扩增

以稀释后的基因组 DNA 为模板,根据测序的区域选择,使用 Phusion®

High-Fidelity PCR Master Mix with GC 缓冲液 (New England Biolabs 公司)、带 Barcode 的特异引物、高效高保真酶进行 PCR。引物: 515F (5' -GTGCCAGCMGCCGCGGTAA-3' ) 及 806R (5' -GGACTACHVGGGTWTCTAAT-3')。

### (3) 所得 PCR 产物的混样及纯化

聚合酶链反应的产物使用 2% 琼脂糖凝胶进行电泳检测。根据 PCR 产物浓度行等量混样处理, 混匀充分后用 2% 琼脂糖凝胶电泳检测产物, 对所得目的条带使用胶回收试剂盒 (Qiagen 公司, 德国) 回收。

### (4) 文库构建及上机测序

使用 TruSeq® DNA PCR-Free Sample Preparation Kit 建库试剂盒 (Illumina, 美国) 构建测序文库, 使用 Qubit 和 Q-PCR 对构建好的文库进行定量, 确定文库合格后, 使用 Illumina NovaSeq 对文库进行上机测序。

### (5) 测序数据处理

根据 PCR 扩增引物序列及 Barcode 序列从下机的数据中拆分得出各样本数据, 截去引物及 Barcode 序列后, 使用 FLASH (1.2.7 版) 对样本的 reads 进行拼接处理, 所得的拼接序列即为 Raw Tags (原始 Tags 数据), 通过严格过滤处理产生 Clean Tags 数据<sup>[82, 83]</sup>。Tags 质量控制按照 Qiime (1.9.1 版) 的流程, 规范进行 Tags 截取和长度过滤, 连续高质量碱基长度小于 Tags 长度 75% 的 Tags 被过滤掉<sup>[84]</sup>。处理后所得 Tags 序列与物种注释数据库进行比对检测并最终去除嵌合体序列, 获得 Effective Tags (有效数据)<sup>[85]</sup>。

### (6) OTU (Operational Taxonomic Unit) 聚类及物种注释

对所得的 Effective Tags, 使用 Uparse 软件 (Uparse v7.0.1001) 进行聚类分析<sup>[86]</sup>。以 97% 的 Identity (一致性) 将 Effective Tags 聚类成为 OTUs (Operational Taxonomic Units), 代表序列为在 OTUs 中出现频数最高的序列。使用 Mothur 方法与 SILVA138 的 SSUrRNA 数据库对所得 OTUs 序列进行物种注释分析 (阈值设定为 0.8~1), 获得各个分类水平的分类学信息<sup>[87, 88]</sup>。分析各样本在 kingdom (界), phylum (门), class (纲), order (目), family (科), genus (属), species (种)

水平上的群落组成。OTUs 代表序列的系统发生关系由 MUSCLE (3.8.31 版本) 进行多序列比对获得<sup>[89]</sup>。

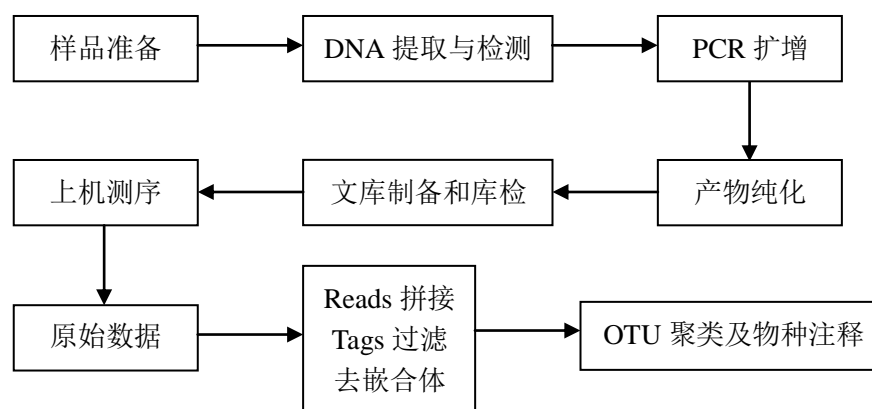


Fig 4. 16S rRNA 基因测序流程  
图 4. 16S rRNA gene sequencing process.

#### 2.4.5 粪便样本非靶向代谢组学检测

应用液相色谱质谱联用 (LC-MS) 的方法对粪便样本中的小分子代谢物进行定量。

##### (1) 代谢物提取

EP 管中置入 100mg 液氮研磨后的粪便样本，加入 80% 甲醇水溶液 (含 0.1% 甲酸) 500  $\mu$  L，涡旋震荡后在冰浴静置 5 分钟，15000rpm、4℃ 离心 10 分钟，取上清一定量加纯水 (质谱级) 稀释至甲醇含量 53%，15000rpm、4℃ 离心 10 分钟，收集上清，准备行 LC-MS 分析。QC 样本来自每个样本中所取得等体积样本混匀。使用 53% 甲醇水溶液 (含 0.1% 甲酸) 代替实验样本作为 blank 样本，前处理与实验样本处理过程相同。

##### (2) 实验仪器参数

色谱条件：使用 Hyperil Gold column(C18)色谱柱，柱温 40℃，流速 0.2mL/分钟，正模式流动相 A: 0.1% 甲酸流动相，正模式流动相 B: 甲醇，负模式流动相 A: 5mM 醋酸铵，pH9.0，负模式流动相 B: 甲醇。实验中的色谱梯度洗脱程序如表 4



所示。

表 4. 非靶向 LC-MS 代谢组学检测中的色谱梯度洗脱程序

Tab 4. Chromatographic gradient elution procedures in non-targeted LC-MS metabonomics.

时间	A%	B%
0	98	2
1.5	98	2
12	0	100
14	0	100
14.1	98	2
17.0	98	2

质谱条件：扫描的范围： $m/z$ 70-1050；ESI 源的设置：Spray Voltage: 3.2kV; Capillary Temp: 320℃. Polarity: positive; negative; Sheath gas flow rate: 35arb; Aux Gas flow rate: 10arb; MS/MS 二级扫描为 data-dependent scans.

代谢物鉴定：在 CD 搜库软件中导入所得下机数据文件，进行质荷比及保留时间等参数的筛选，对不同样品进行峰对齐（质量偏差 5ppm，保留时间偏差 0.2 分钟）。峰提取按照质量偏差 5ppm、信噪比 3、信号强度偏差 30%、最小信号强度 100000、加和离子等信息进行，并对峰面积定量后整合目标离子。分子式的预测通过碎片离子及分子离子峰进行，与 mzCloud、MassList 及 mzVault 数据库执行比对。使用 blank 样本（53% 甲醇水溶液，含 0.1% 甲酸）去除背景离子干扰，对定量结果归一化后得到最后的鉴定及定量结果。

#### 2.4.6 粪便样本非靶向 SCFAS 定量分析

应用气相色谱质谱联用（GC-MS）的方法对粪便样本中的短链脂肪酸（SCFAs），包括乙酸（acetic acid）、丙酸（propionic acid）、丁酸（butyric acid）、异丁酸（isobutyric acid）、戊酸（valeric acid）及异戊酸（isovaleric acid）进行定量。

##### （1）粪便提取液制备

在 beater 管中置入 0.6g 粪便样，加水 600uL，vortex 混匀。置入 Tissuelyser II 适配器中，震荡 90s，20hz/s 后离心 15 分钟，取出上清液，加入 2ml 的 EP 管。再加加水 600uL，vortex 混匀。置入 Tissuelyser II 适配器中，震荡 90s，20hz/s 后离

心 15 分钟，取出所有上清液，加入 2ml 的 EP 管。上清液离心 10 分钟，再取上清至另外的 2ml 的 EP 管中。记录上清体积，采用 Millipore 过滤膜过滤上清液，得到粪便提取液 (Fecal water) 备用。粪便样品残渣烘干称量并计算粪便残渣的重量。

## (2) 气象色谱条件

使用 FFAP 弹性石英毛细管柱。载气为氮气，流速 1mL/分钟。梯度升温程序：初温 50℃，保持 1 分钟后 12℃/分钟升至 170℃，接着 20℃/分钟升至 230℃并保持 3 分钟。进样口温度为 250℃；进样方式：1/50 分流进样，3.0  $\mu$ L 进样量；FID 温度：230℃。

## (3) 标准曲线样品制备

精确吸取 50  $\mu$ L 的乙酸、丙酸、丁酸、异丁酸、异戊酸、戊酸共 6 种 SCFAs，加水定容至 10mL。吸取 1mL 上述水溶液再次稀释到 10mL 留作储液备用。从此储液中吸取 50  $\mu$ L、100  $\mu$ L、200  $\mu$ L、400  $\mu$ L 和 800  $\mu$ L 并分别定容至 10mL 作为标准曲线样品的不同浓度梯度。取制备好的 2mL 标准曲线样品和粪便提取液到 10mLEP 管中，加 50%硫酸 500  $\mu$ L 进行酸化，涡旋振荡 15 秒后，加乙醚 2mL，重复涡旋振荡 15 秒，静置萃取 2 分钟，4℃，12000 rpm 离心 5 分钟，将上层有机相转移至样品瓶，以备分析。依据标准曲线样本各种 SCFAs 的峰面积的结果来绘制标准曲线，并计算各个样本中每一种 SCFAs 的质量。根据 SCFAs 质量，Fecal water 的体积，粪便残渣干重，计算得到每克粪便中 SCFAs 的含量。

## 2.4.7 统计学分析

统计分析采用 SPSS 22.0 软件。以频数和百分比表示计数资料，以均数±标准差表示服从正态分布的计量资料。符合正态分布资料采用两独立样本 t 检验，不符合正态分布资料使用秩和检验。Spearman 秩相关检验用于计算肠道微生物、代谢物和临床特征之间的相关性。小于 0.05 的双尾 p 值被认为有统计学意义。

### 3 结 果

#### 3.1 参与者的临床信息

我们共收集了 157 名绝经前女性的临床信息。采用电子问卷填写和访谈相结合的方法,收集了包括种族、婚姻状况、收入、教育水平、生殖史、性伴侣关系、性频率、性功能障碍以及相关疾病等临床信息。拒绝进一步访谈或拒绝提供生物样本,以及不符合纳入排除标准的女性依次被排除。研究中的纳入和排除过程如图 5 所示。

最终,24 名患有 HSDD 的女性和 22 名没有性功能障碍(NHSD)病史的女性被纳入研究。HSDD 组和 NHSD 组的临床特征如表 5 所示。所有参与者都是来自合肥市及周边地区的汉族人,地理环境和饮食习惯相当。HSDD 组和 NHSD 组的临床病理变量具有可比性,只有 HSDD 组血小板计数略有增加(意义尚不清楚)。HSDD 组和 NHSD 组的女性性功能指数欲望域得分 FSFI-D 存在差异。

表 5. HSDD 组与 NHSD 组的临床信息  
Tab 5. The clinical information of HSDD group and NHSD group.

项目	HSDD 组(n=24) <sup>a</sup>	NHSD 组(n=22) <sup>a</sup>	P value
年龄 (years)	33.5 ±4.5	33.9 ±4.0	0.91
高中以上学历	17	16	0.89
FSFI-D 得分	3.2±0.9	8.6 ±1.0	0.01
CES-D 得分	10.3 ±4.9	10.9 ±4.6	0.55 <sup>a</sup>
RBC (×10 <sup>12</sup> /L)	4.3 ±0.7	4.1 ±0.4	0.06 <sup>b</sup>
WBC (×10 <sup>9</sup> /L)	6.9±1.7	6.5 ±1.7	0.28 <sup>b</sup>
PLT (×10 <sup>12</sup> /L)	169.4 ±44.8	154.0 ±35.9	0.04 <sup>b, c</sup>
FSH (mIU/mL)	6.3 ±3.0	6.3 ±2.9	0.93 <sup>b</sup>
LH (mIU/mL)	5.3 ±3.4	5.9 ±3.7	0.67 <sup>b</sup>
雌二醇 (pg/mL)	48.1 ±9.3	50.6 ±6.5	0.09 <sup>b</sup>
睾酮 (ng/mL)	0.5±0.3	0.5 ±0.2	0.86 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> HSDD 组和 NHSD 组的女性性功能指数欲望域得分存在差异。<sup>b</sup> 受试者数据缺失,实际血常规及性激素样本量 HSDD 组 n=20; NHSD 组 n=14。<sup>c</sup> HSDD 组和 NHSD 组的血小板计数存在差异。RBC:红细胞, WBC:白细胞, PLT:血小板, FSH:促卵泡激素, LH:促黄体生成素。

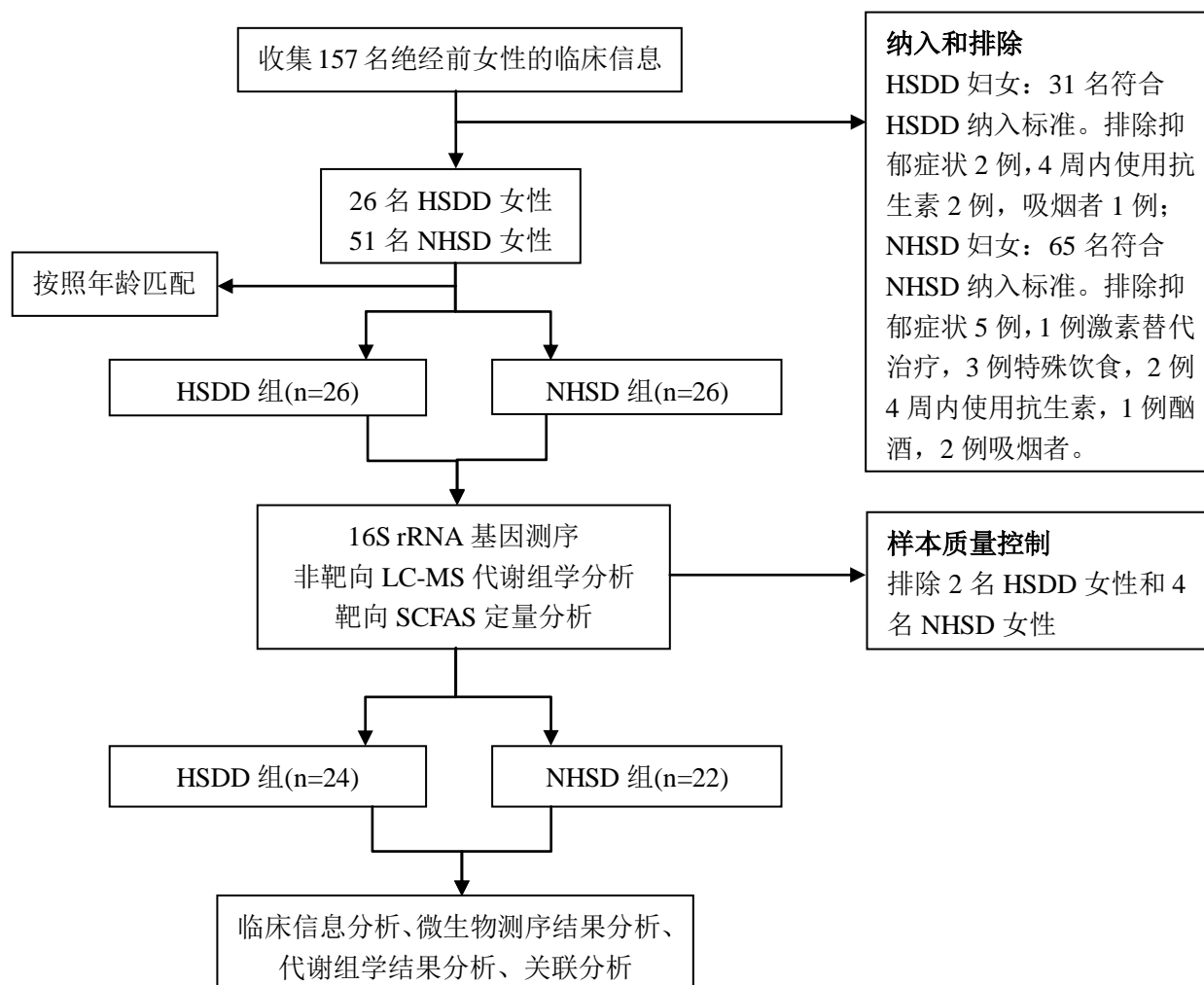


图 5. 当前研究中的纳入和排除过程的流程图

Fig 5. The flowchart displaying the inclusion and exclusion process in the current study.

### 3.2 粪便 16S rRNA 基因测序结果

对 46 份粪便样本(24 例 HSDD 女性和 22 例 NHSD 女性)进行基于 Illumina Nova 测序平台的 16S rRNA 基因测序后,平均每样品测得 89,670 条 tags,经过质控后平均得到有效序列 87,674 条,以 97%的一致将序列聚类为 1739 个 OTUs 操作分类单元。

物种累积箱形图主要反映随着测序样本量的增加,测序所得的物种多样性变化

情况的分析，目前可应用于对微生物测序样本中的物种丰富度的估计，以及样本量是否充足的判断。在本次研究中，无论 HSDD 组还是 NHSD 组，当样本数量不断增加时，物种累积箱形图位置趋于平缓，表明本次测序的样本量充分，继续增加样本量无法增加更多的物种数。如图 6 所示，当前样本量合理，可以进行进一步分析。

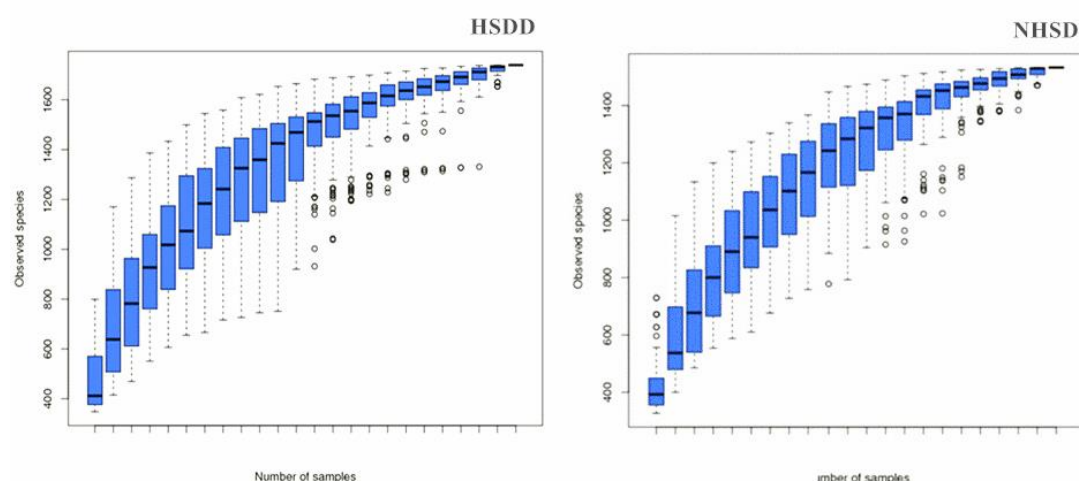
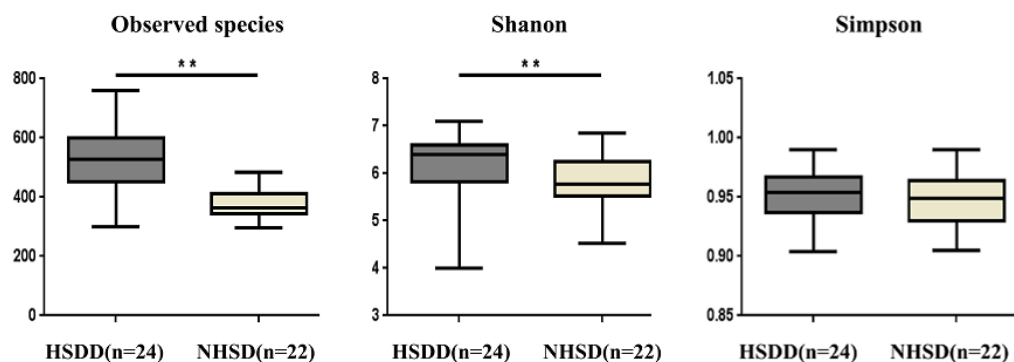


图 6. 本次研究的物种累积箱形图

Fig 6. The species accumulation box diagram of HSDD group and NHSD group.

### 3.2.1 肠道菌群多样性分析

根据测序结果，使用 Observed species, Shannon 指数和 Simpson 指数来分析 HSDD 女性和 NHSD 女性肠道菌群的构成，以评估两组间肠道菌群多样性和丰富度是否存在显著差异。结果如图 7 所示，HSDD 女性较 NHSD 女性肠道菌群丰富度和多样性有所增加。HSDD 组的肠道菌群 Observed species 显著高于 NHSD 组 ( $p<0.01$ )，提示 HSDD 粪便样本中的物种丰富度更高。同样地，HSDD 组的 Shannon 指数也高于 NHSD 组 ( $p<0.01$ )，提示 HSDD 组的肠道微生物群落多样性更高。而 HSDD 组和 NHSD 组的 Simpson 指数未发现统计学差异。

图 7. HSDD 组和 NHSD 组肠道微生物的  $\alpha$  多样性分析Fig 7. The  $\alpha$ -diversity of gut microorganism of HSDD group and NHSD group.

### 3.2.2 肠道菌群结构分析

使用主坐标分析 (Principal Co-ordinates Analysis, PCoA) 对 HSDD 和 NHSD 女性的肠道菌群结构进行分析。PCoA 分析通过特征值排序从多维数据中提取出最主要的元素和结构,是通过降维研究菌群结构的可视化方法。基于 Weighted Unifrac 距离和 Unweighted Unifrac 距离的分析结果如图 8 所示。HSDD 和 NHSD 女性的肠道菌群物种组成结构存在显著差异。

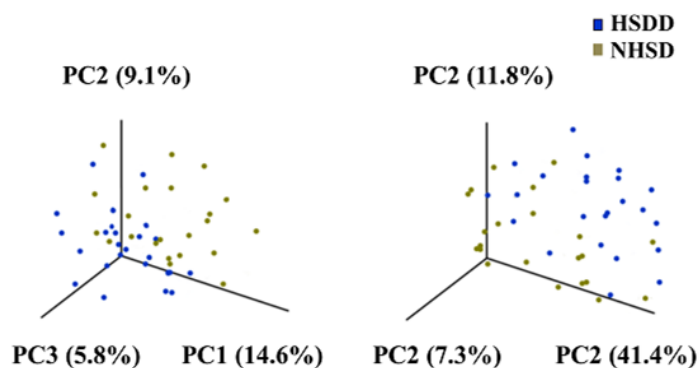


图 8. HSDD 组和 NHSD 组肠道菌群结构的 PCoA 分析

Fig 8. PCoA analysis of gut microbiota structure in HSDD and NHSD group.

### 3.2.3 肠道菌群组成分析

对 HSDD 组和 NHSD 组的肠道菌群组成进行分析,以寻找关键性差异的细菌组成。结果提示 HSDD 组和 NHSD 组女性的肠道菌群在各个物种分类水平上均存在一定差异。如图所示,在门水平上,HSDD 和 NHSD 组女性的肠道菌群均主要分属于厚壁菌门(Firmicutes),拟杆菌门(Bacteroidetes),其次是变形菌门(Proteobacteria)和放线菌门(Actinobacteria)。与 NHSD 组相比,HSDD 组的放线菌门显著富集(9.1% vs 3.3%,  $p<0.01$ )。如图 9 所示。

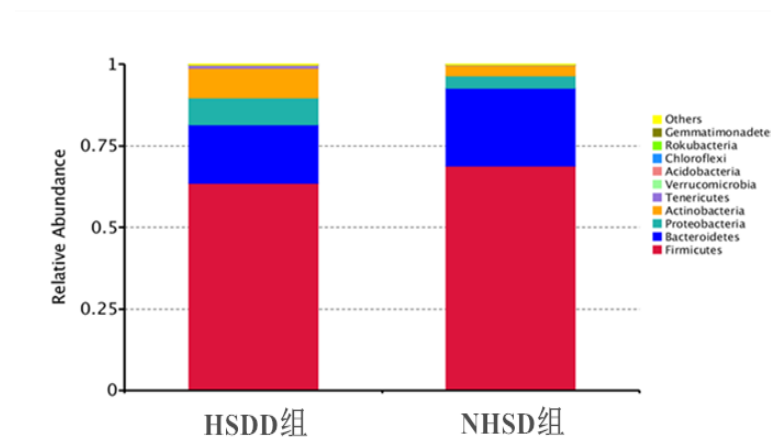


图 9. HSDD 组与 NHSD 组的肠道菌群在门水平上的丰度差异(相对丰度柱形累加图)

Fig 9. Differences in the abundance of gut flora at the phylum level between women in the HSDD group and NHSD group.

在属的水平上,9 个属的丰度在 HSDD 组和 NHSD 组之间存在显著差异。包括双歧杆菌属(Bifidobacterium),乳杆菌属(Lactobacillus),鞘氨醇单胞菌属(Sphingomonas),苯基杆菌属(Phenylobacterium),棒状杆菌属(Corynebacteriaceae),马赛菌属(Massilia),产卟啉杆菌属(Porphyrrobacter)及某未分类的放线菌属(Actinobacteria)在内的 8 个属在 HSDD 女性粪便中富集。而瘤胃菌属(Ruminococcaceae)在 NHSD 女性的粪便中富集。如图 10 所示。

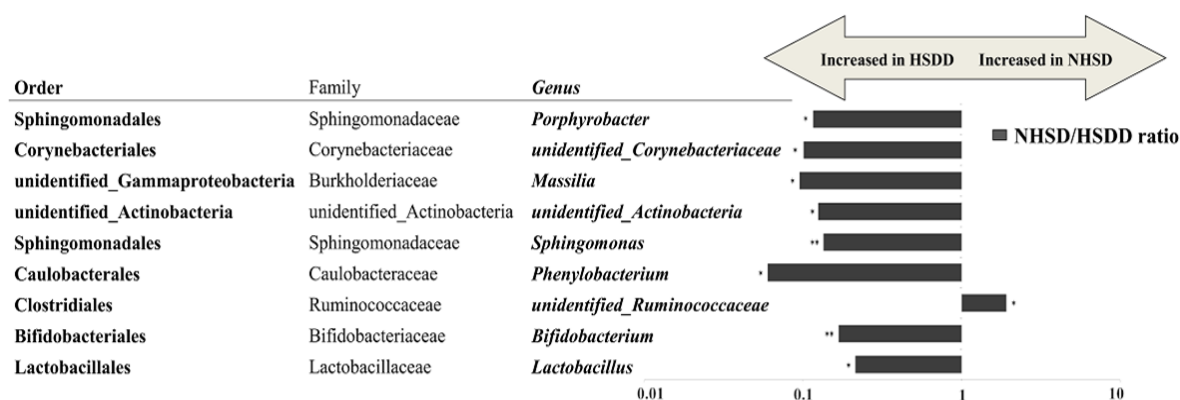


图 10. HSDD 组与 NHSD 组的肠道菌群在属水平上的丰度差异

Fig 10. Differences in the abundance of gut flora at the genus level between women in the HSDD group and NHSD group.

为了进一步确定与 HSDD 相关的特定细菌成分，寻找具有统计学差异的生物标志物，我们使用了一个标准的微生物群分析工具 LefSe 来评估差异物种。线性判别分析得分 LDA Score 绝对值大于 4 的细菌成分被认为组间具有统计学差异。八个分类群被鉴定为关键生物标志物( $p < 0.05$ , LDA Score  $> 4$ )。其中包括双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*) 丰度在 HSDD 妇女中明显升高，而瘤胃菌属 (*Ruminococcaceae*) 丰度在 NHSD 妇女中升高。如图 11 所示。

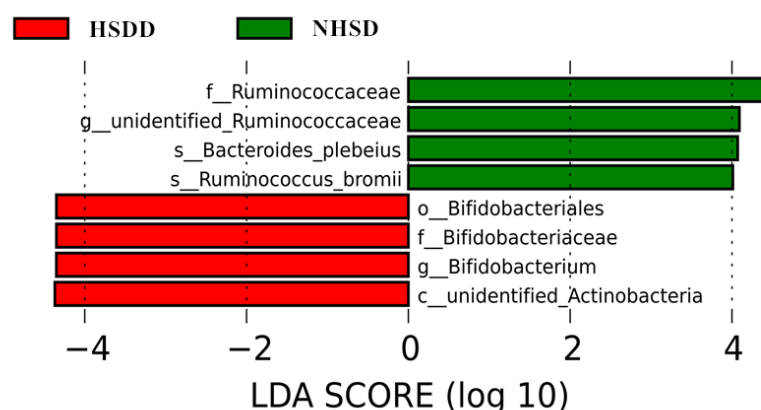


图 11. LDA 值分布柱状图 (展示了 LDA Score 大于 4 的标志物性细菌成分)

Fig 11. Histograms of the distribution of LDA values, demonstrating biomarkers with an LDA score greater than four.



### 3.2.4 肠道菌群功能预测

为了进一步分析 HSDD 组和 NHSD 组差异肠道微生物的功能，研究中使用 Tax4Fun 程序包预测了肠道微生物可能的功能差异。分析结果发现显著的差异通路包括 ABC 转运蛋白合成和功能，氨基酰 tRNA 合成，肽聚糖合成，氨基酸合成相关等，如图 12 所示。

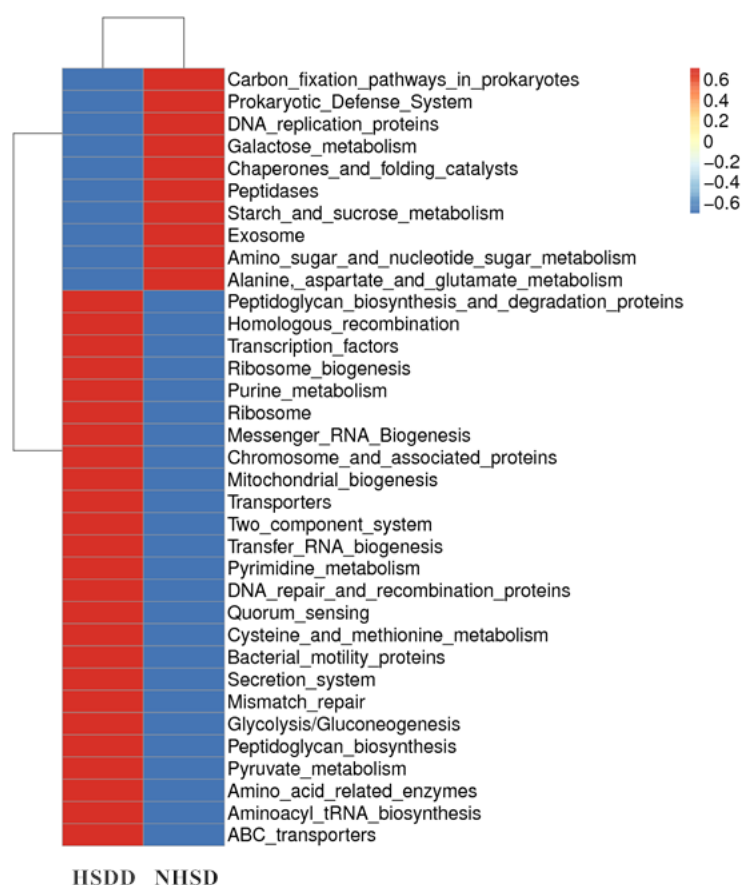


图 12. Tax4Fun 功能注释聚类热图

Fig 12. Tax4Fun features annotated clustering heat maps

### 3.3 粪便非靶向代谢组学检测结果

研究中使用液相色谱质谱联用（LC-MS）的方法对 HSDD 组和 NHSD 组的粪便样本中的小分子代谢物进行了定量。将质谱检测所得原始文件导入 Compound Discoverer 3.1 软件中，进行谱图处理、数据库搜库并质控后，得到代谢物的定性

及定量结果。研究中总共对 HSDD 组和 NHSD 组的粪便样本中的 1168 种代谢物进行了定量。

多元统计方法正交偏最小二乘判别分析(OPLS-DA)是针对多因变量和多自变量的回归建模的方法,可以使数据中的分类信息主要集中在主成分中,实现降维归类和分析。为了进一步分析 HSDD 女性的粪便代谢物变化,找到对两组分类贡献最大的粪便差异代谢分子,研究中采用 OPLS-DA 对 HSDD 组和 NHSD 组粪便样本进行了模式识别分析。在正离子模式下,HSDD 组的粪便样本与 NHSD 组在 OPLS-DA 得分图展现了明显不同的分布趋势( $Q^2=0.51$ ,  $R^2Y=0.93$ )。类似地,在负离子模式下,HSDD 女性粪便代谢谱与 NHSD 女性在 OPLS-DA 得分图上完全区分开( $Q^2=0.49$ ,  $R^2Y=0.93$ )。这表明 HSDD 女性粪便代谢表型与 NHSD 女性之间存在显著的差异,如图 13 所示。

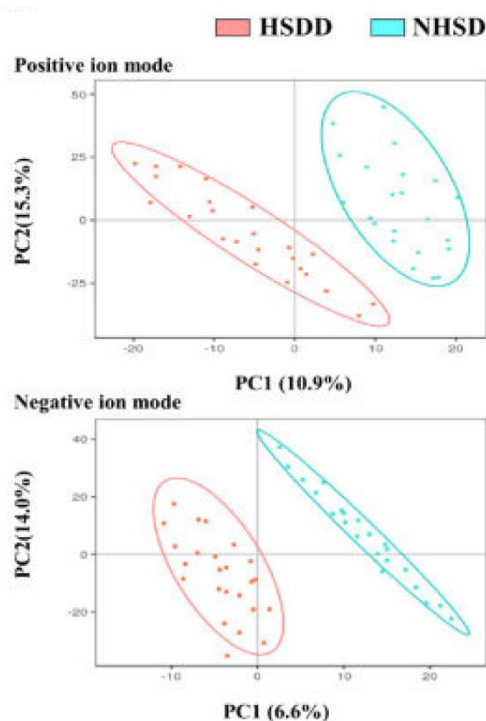


图 13. 正离子和负离子模式下 HSDD 组与 NHSD 组粪便代谢谱的 OPLS-DA 得分图  
Fig 13. The OPLS-DA score plots of fecal metabolic spectrum of HSDD group and NHSD group in positive and negative ion mode.

PLS-DA 模型第一主成分的变量投影重要度 (Variable Importance in the Projection, VIP 值)表示不同分组中代谢物差异的贡献率, 差异倍数(Fold Change, FC)为每个代谢物在比较组中所有生物重复定量值的均值的比值。设置阈值为  $VIP > 1.0$ , 差异倍数  $FC > 1.2$  或  $FC < 0.833$  (T-test 的 P 值  $< 0.05$ ), 筛选出的 HSDD 组与 NHSD 组粪便样本之间的差异代谢物共 39 种 (阳离子模式下 29 种, 阴离子模式下 10 种), 其中 HSDD 组中显著上调的代谢物有 27 种, 显著下调的代谢物数有 12 种。具体情况如表 6 所示。

使用代谢物在不同分组中的表达倍数变化( $\log_2$  Fold Change)为横坐标, 差异显著性水平( $-\log_{10}$  p 值)为纵坐标, 绘制火山图(Volcano Plot)来直观显示 HSDD 组与 NHSD 组的差异代谢物的整体分布情况。红色点表示显著上调的代谢物, 绿色点表示显著下调的代谢物, VIP 值用圆点的大小表示, 如图 14 所示。HSDD 组与 NHSD 组的差异代谢物主要包括组胺 (Histamine), 去氧皮质酮 (Desoxycortone), 色胺 (Tryptamine), 酪胺 (Tyramine), 四氢皮质酮 (Tetrahydrocorticosterone), 6-甲基喹啉 (6-Methylquinoline), 尿刊酸 (Urocanic acid) 等。

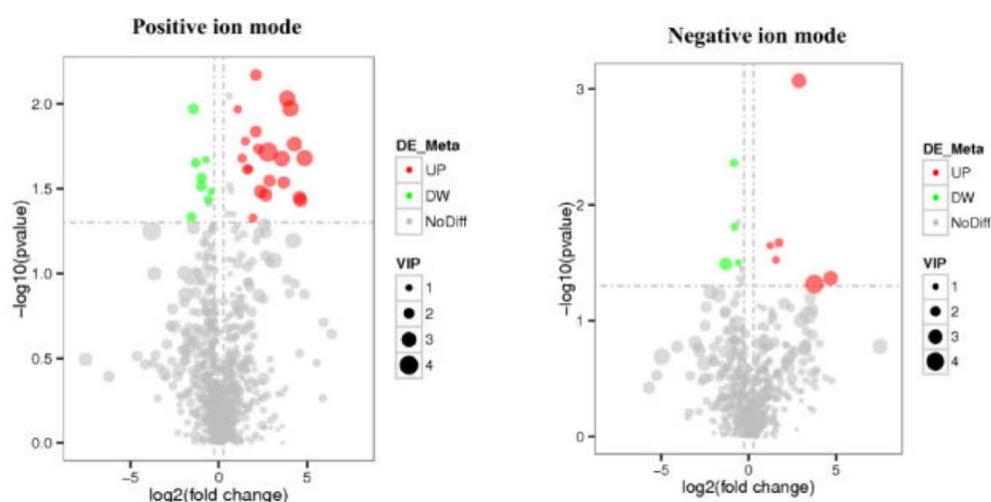


图 14. 正离子和负离子模式下 HSDD 组与 NHSD 组粪便差异代谢物的整体分布火山图  
Fig 14. The volcanic plots of fecal metabolic spectrum of HSDD group and NHSD group in positive and negative ion mode.

表 6. HSDD 组与 NHSD 组代谢物差异结果  
Tab 6. Metabolite difference between HSDD group and NHSD group.

名称	分子式	分子量	FC	log <sub>2</sub> FC	P	VIP	Up/Down
Histamine	C5 H9 N3	111.0799	2.106383	0.006752	0.809524	2.16245	up
ACar 12:0	C19 H38 N O4	343.2716	3.859523	0.009287	0.690476	3.277333	up
ACar 14:1	C21 H40 N O4	369.2872	4.053177	0.010625	0.666667	3.362422	up
AB-PINACA N-(2-fluoropentyl) isomer	C18 H25 F N4 O2	348.1929	-1.42803	0.010704	0.892857	1.988819	down
D-Carnitine	C7 H15 N O3	322.2103	1.07351	0.010768	0.785714	1.302943	up
(5-methyl-3-isoxazolyl)[4-(5-propyl-2-pyrimidinyl)piperazino]methanone	C16 H21 N5 O2	315.1677	2.09657	0.014569	0.75	2.197281	up
(6E,10E)-3,7,11,15-tetramethylhexadeca-1,6,10,14-tetraene-3,5,9-triol	C20 H34 O3	339.2767	1.502487	0.016588	0.77381	1.428308	up
N-Arachidonoyl-L-serine	C23 H37 N O4	391.2707	4.278281	0.017264	0.630952	2.986813	up
LPE 18:3	C23 H42 N O7 P	475.2693	2.22968	0.018411	0.75	1.80118	up
6-Methylquinoline	C10 H9 N	143.0734	2.779091	0.019234	0.797619	4.132768	up
ACar 9:0	C16 H32 N O4	301.2248	4.855778	0.020886	0.654762	3.309035	up
DL-Carnitine	C7 H15 N O3	161.105	1.329083	0.020962	0.821429	1.619003	up
ACar 12:3	C19 H32 N O4	337.2246	3.57026	0.021018	0.785714	3.209609	up
Urocanic acid	C6 H6 N2 O2	138.0428	-0.73191	0.021366	0.857143	1.101282	down
1-[2-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-4-nitrophenyl]-1H-imidazole	C15 H14 N4 O2	282.1074	-1.30071	0.022283	0.857143	1.728103	down
2-(2,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxy-4H-chromen-4-one	C15 H10 O7	302.0422	1.706595	0.024236	0.77381	1.394353	up
ACar 16:1	C23 H44 N O4	397.3186	1.60065	0.024326	0.75	1.807748	up
Desoxycortone	C21 H30 O3	330.2189	-0.9725	0.027358	0.821429	1.880268	down
LPE 18:2	C23 H44 N O7 P	477.2849	2.868069	0.028406	0.75	2.283235	up
Vincristine	C46 H56 N4 O10	846.3935	3.672076	0.029065	0.77381	2.354799	up
5-[(8Z,11Z)-pentadeca-8,11-dien-1-yl]benzene-1,3-diol	C21 H32 O2	316.2396	-0.98412	0.0307	0.77381	1.889838	down

Tryptamine	C10 H12 N2	160.0997	2.366688	0.032868	0.761905	2.553099	up
17 $\alpha$ -Ethinylestradiol	C20 H24 O2	296.1791	-0.43854	0.032872	0.845238	1.105259	down
Syringic acid	C9 H10 O5	198.0526	2.652407	0.034415	0.77381	2.626645	up
Acetophenone	C8 H8 O	120.0574	4.570689	0.035781	0.666667	2.580511	up
$\beta$ -Cortolone	C21 H34 O5	348.2293	-0.59751	0.036668	0.77381	1.382107	down
Tyramine	C8 H11 N O	137.0839	4.633406	0.037068	0.666667	2.601291	up
(5Z)-3-aminonon-5-enoic acid	C9 H17 N O2	171.1256	-1.54031	0.046438	0.880952	1.733202	down
Tetrahydrocorticosterone	C21 H34 O4	367.2714	1.927816	0.047235	0.654762	1.486508	up
2-Hydroxycaproic acid	C6 H12 O3	132.0785	7.389193	2.885417	0.000855	3.069621	up
FAHFA (18:2/20:4)	C38 H62 O4	582.4622	0.561361	-0.833	0.004369	1.598289	down
1,5-Anhydro-D-glucitol	C6 H12 O5	164.0684	0.573105	-0.80313	0.015501	1.372319	down
Ginkgoic acid	C22 H34 O3	346.2505	3.347777	1.743203	0.021342	1.622956	up
Hexanoylglycine	C8 H15 N O3	173.1051	2.361338	1.239605	0.022577	1.122802	up
2-chloro-4-(dimethylamino)benzaldehyde 1-(2-quinoxaliny)hydrazone	C17 H16 Cl N5	325.116	2.964894	1.567981	0.02994	1.244724	up
LPC 18:2	C26 H50 N O7 P	519.3327	0.666186	-0.586	0.031685	1.155329	down
3-Methylcrotonylglycine	C7 H11 N O3	157.0738	0.404131	-1.30711	0.032428	2.598155	down
FAHFA (3:0/22:0)	C25 H48 O4	412.3553	25.87331	4.693393	0.043147	3.04989	up
FAHFA (4:0/22:0)	C26 H50 O4	426.3712	13.56598	3.761921	0.048388	4.16739	up

注：在阳离子模式下，总共鉴定了代谢物 955 种，其中差异显著的代谢物总数 29 种，显著上调的代谢物总数 21 种（HSDD 组），显著下调的代谢物总数 8 种。在阴离子模式下，总共鉴定了代谢物 663 种，其中差异显著的代谢物总数 10 种，显著上调的代谢物总数 6 种（HSDD 组），显著下调的代谢物总数 4 种。

研究中使用 KEGG 作为代谢分析工具,将差异代谢物中注释到某个 KEGG 通路中来确定 HSDD 组与 NHSD 组粪便差异代谢物行使的主要生物学功能。分析结果显示的差异代谢物 KEGG 代谢通路富集结果见图 15。HSDD 组与 NHSD 组相比主要的差异代谢物参与的主要生化代谢途径和信号转导途径包括神经活性配体-受体相互作用、组氨酸代谢、类固醇激素生物合成和色氨酸代谢等。

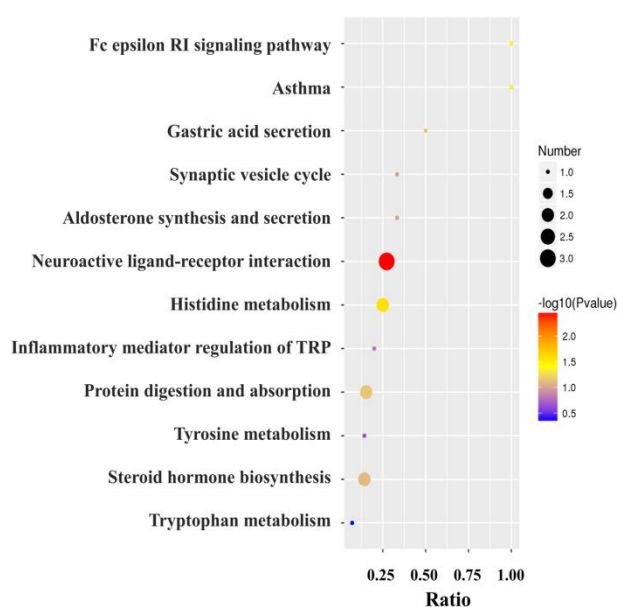


图 15. KEGG 富集图

Fig 15. KEGG enrichment diagram showed the main metabolic pathways involved by metabolically different metabolites in HSDD group compared with NHSD group.

注: KEGG 富集图显示了 HSDD 组与 NHSD 组组间差异代谢物参与的主要代谢通路。

为了更好的发掘和量化两组间差异微生物和代谢物作为生物标志物的潜力,我们应用二元 logistic 回归模型绘制 ROC 曲线(receiver operating characteristic curve, 受试者工作特征曲线)。将 LDA 分值最高的 2 个菌属,双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)和瘤胃菌属(*Ruminococcaceae*)和四种差异代谢物:组胺(Histamine)、去氧皮质酮(Desoxycortone)、6-甲基喹啉(6-Methylquinoline)和色胺(Tryptamine)联合作为生物标志物群来制作 ROC 曲线。从统计学角度来说,这组标志物的联合较好的区分了 HSDD 组和 NHSD 组(AUC=0.956,  $p<0.05$ )。

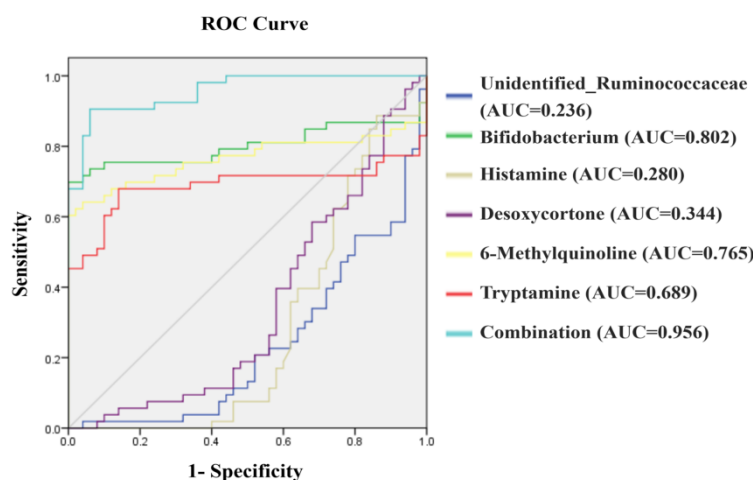


图 16. 联合双歧杆菌属、瘤胃菌属、组胺、去氧皮质酮、6-甲基喹啉、色胺 6 个生物标志物制作的 ROC 曲线

Fig 16. ROC curves produced by combining six biomarkers: Bifidobacterium, Ruminococcaceae, Histamine, Desoxycortone, 6-Methylquinoline and Tryptamine.

### 3.4 粪便靶向 SCFAs 定量分析结果

SCFAs 参与宿主的免疫反应调节，与中枢神经系统、周围神经系统的功能密切相关。前文所述发现的肠道微生物差异种属中，双歧杆菌属（*Bifidobacterium*），乳杆菌属（*Lactobacillus*），瘤胃菌属（*Ruminococcaceae*）等均与 SCFAs 的产生密切相关，而本研究在非靶向代谢组学分析中未获得 SCFAs 代谢差异的全面信息。

因此，应用气相色谱质谱联用（GC-MS）的方法对所有受试者粪便样本中的 SCFAs 进行了检测。与 NHSD 组女性相比，HSDD 组女性粪便中丁酸（butyric acid）含量显著增加（ $P<0.05$ ）。而乙酸（acetic acid）、丙酸（propionic acid）、异丁酸（isobutyric acid）、戊酸（valeric acid）及异戊酸（isovaleric acid）含量在两组间差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），如图 17 所示。

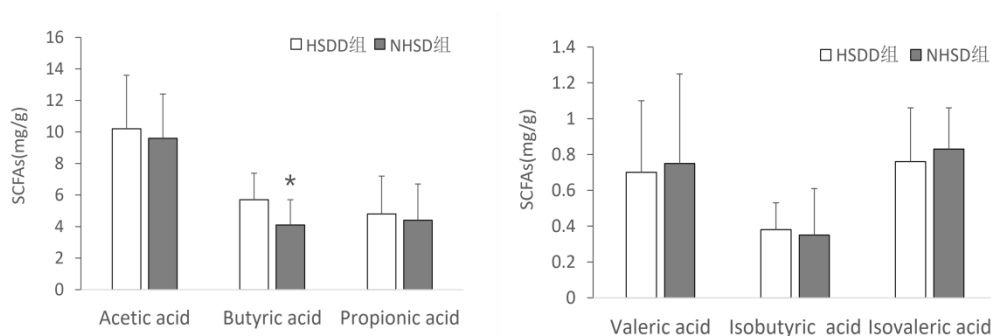


图 17. NHSD 组和 HSDD 组粪便样本中的 SCFAs 定量结果

Fig 17. Quantitative results of SCFAs in fecal samples of NHSD group and HSDD group.

### 3.5 肠道微生物群、代谢产物与临床特征的关系

使用斯皮尔曼相关检验探讨两组间差异肠道微生物与差异粪便代谢物的相关性。如图 18 所示, 包括双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*), 乳杆菌属 (*Lactobacillus*), 鞘氨醇单胞菌属 (*Sphingomonas*), 苯基杆菌属 (*Phenylobacterium*), 棒状杆菌属 (*Corynebacteriaceae*), 马赛菌属 (*Massilia*), 产卟啉杆菌属 (*Porphyrobacter*) 及某未分类的放线菌属 (*Actinobacteria*), 瘤胃菌属 (*Ruminococcaceae*) 在内, 所有的 HSDD 组和 NHSD 组组间存在差异的细菌属, 都显示出与多种粪便差异代谢物的显著相关性。此外, 棒状杆菌属 (*Corynebacteriaceae*), 产卟啉杆菌属 (*Porphyrobacter*) 的丰度与丁酸的含量正相关。

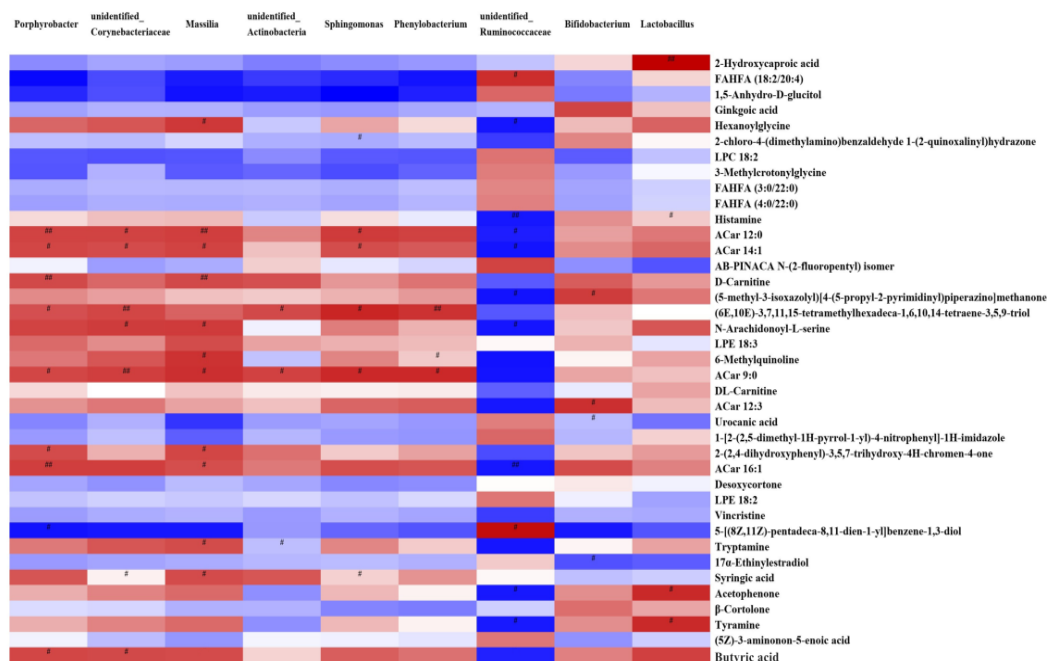


图 18. HSDD 组和 NHSD 组肠道菌群差异属与粪便样本差异代谢物的相关性热图

Fig 18. Heatmap of the correlation between differential genera of gut flora and differential metabolites in HSDD group and NHSD group.

注: \*代表  $p < 0.05$ , \*\*代表  $p < 0.01$ , 热图中红色代表正相关, 蓝色代表负相关



进一步进行斯皮尔曼相关分析表明, 两组间肠道菌群差异属、粪便差异代谢物与包括年龄、体重指数、CES-D 评分和血液指标等在内的临床特征指标存在关联(如图 19 所示)。其中, 包括双歧杆菌属 (*Bifidobacterium*), 瘤胃菌属 (*Ruminococcaceae*), 差异代谢物组胺(Histamine), 去氧皮质酮(Desoxycortone), 色胺(Tryptamine), 酪胺(Tyramine), 6-甲基喹啉(6-Methylquinoline), 丁酸(Butyric acid)等均与 FSFI-D 评分显著相关, 这为性欲和肠道微生物和代谢物之间存在相关性提供了有力证据。

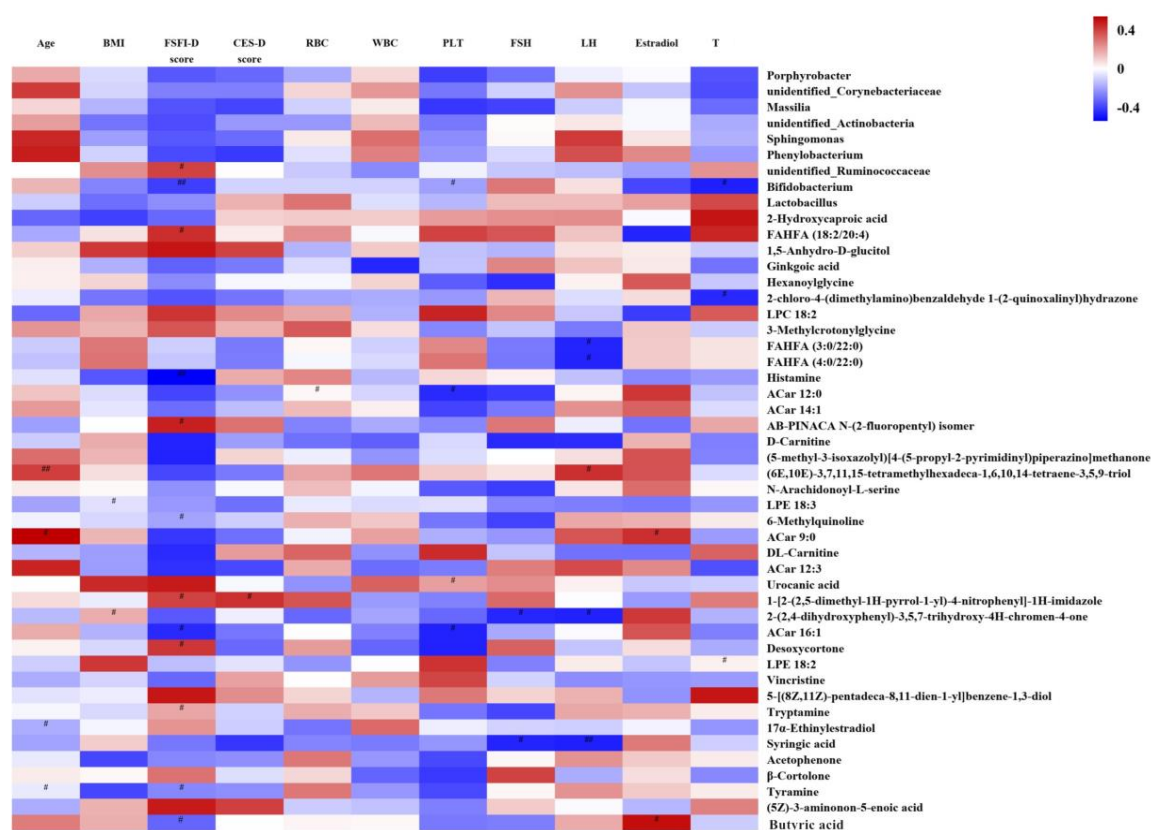


图 19. HSDD 组和 NHSD 组肠道菌群差异属、差异代谢物与临床特征的相关性热图  
Fig 19. Heatmap of the correlation between the differential genera and differential metabolites of gut microbiota and clinical characteristics in HSDD group and NHSD group.

注: \*代表  $p<0.05$ , \*\*代表  $p<0.01$ , 热图中红色代表正相关, 蓝色代表负相关。

## 4 讨 论

第一部分研究通过对 HSDD 女性及 NHSD 女性的粪便微生物进行 16Sr RNA 基因 V4 区高通量测序,发现 HSDD 女性的肠道微生物群组成与健康人群肠道菌群存在差异,并鉴定出了包括双歧杆菌属、乳杆菌属、瘤胃菌属等在内的一系列与 HSDD 相关的细菌种属。此外,利用液相色谱质谱联用 (LC-MS) 和气相色谱质谱联用 (GC-MS) 的方法对粪便样本中的小分子代谢物及短链脂肪酸进行了定量,筛选出与 HSDD 密切相关的差异代谢物。这一部分研究从肠道微生态的角度初步揭示了 HSDD 病理生理机制涉及的相关代谢通路变化。

### 4.1 HSDD 女性及 NHSD 女性肠道菌群构成的测序结果总结

本研究采用高通量测序方法对 HSDD 女性及 NHSD 女性肠道菌群构成特征进行了全面分析。我们观察到,与 NHSD 女性相比,包括双歧杆菌属、乳杆菌属、瘤胃菌属在内的几个细菌属的丰度改变是 HSDD 女性独特的肠道微生物特征。相关分析也表明,双歧杆菌属和乳酸杆菌属丰度增加与性欲下降有关。有趣的是,先前的研究已报道双歧杆菌和乳酸杆菌菌群是人体有益菌。此外,较高的微生物多样性也对人体有益,双歧杆菌和乳酸杆菌水平的升高与愤怒、烦躁情绪、攻击性思维和自我报告的悲伤感的减少有关<sup>[90, 91]</sup>。这些观察结果的一个可能解释是,这些情绪和人类的性欲在生理上是相互关联的,涉及多种神经递质和大脑生物化学的其他变化。值得注意的是,愤怒、恐惧或压力可能是性的前奏,特别是因为这些情绪状态会产生热情或兴奋,从而导致“兴奋转移”到性欲和性唤起<sup>[92]</sup>。此外,大量证据表明,肠道微生物调节大脑中多巴胺、5-HT 和去甲肾上腺素的代谢<sup>[51, 93, 94]</sup>。这些分子通常被认为是调节性欲的主要神经递质<sup>[15]</sup>。一项动物实验表明,与对照组相比,双歧杆菌治疗 14 天的 Sprague-Dawley 大鼠的犬尿酸和色氨酸 (5-羟色胺前体) 的血浆浓度显著升高。双歧杆菌治疗还导致额叶皮质中 5-羟基吲哚乙酸浓度和杏仁核中二羟苯乙酸浓度降低<sup>[95]</sup>。在另一项大鼠口服双歧杆菌的研究中,双歧杆菌通过谷氨酸脱羧酶产生  $\gamma$ -氨基丁酸<sup>[96]</sup>。据此,可以假设肠-脑-性欲轴存在,即肠道微生物可能通过包括影响大脑神经递质代谢在内的多种途径,在人类性欲调控机制中发挥作用。

## 4.2 HSDD 女性及 NHSD 女性粪便非靶向代谢组学检测情况

研究中分析 24 例 HSDD 女性与 22 例 NHSD 女性的粪便样本，基于液相色谱质谱联用（LC-MS）的方法对粪便样本中的 1168 种代谢物小分子代谢物进行了定量。结果提示 HSDD 组与 NHSD 组相比，显著上调的代谢物有 27 种，显著下调的代谢物数有 12 种。差异代谢物主要包括组胺（Histamine），去氧皮质酮（Desoxycortone），色胺（Tryptamine），酪胺（Tyramine），四氢皮质酮（Tetrahydrocorticosterone），6-甲基喹啉（6-Methylquinoline），尿刊酸（Urocanic acid）等。通过对差异代谢物所在的代谢通路进行分析，发现在 HSDD 女性的粪便样本中，代谢的异常主要表现在包括神经活性配体-受体相互作用、组氨酸代谢、类固醇激素生物合成和色氨酸代谢等途径。此外，基于二元 logistic 回归模型绘制了以 2 个差异菌属和 4 个差异代谢物代谢物作为生物标志物群来构建的 ROC 曲线，其 AUC 达到 0.956。这从另外的侧面为 HSDD 的病理生理机制提供了新的理解，同时也为开发新的诊断手段和治疗靶点提供了指引。

粪便代谢物可以视作宿主及其肠道菌群的共同代谢产物。当前，粪便作为一种无创的生物样本受到了广泛关注，因为这些代谢物分子综合了遗传和环境的影响，连接了宿主健康及共生微生物健康，整体反映了特定条件下的代谢状况<sup>[97]</sup>。当前科学研究和临床实践中广泛使用的代谢组学模式主要为非靶向性代谢组学（Untargeted metabolomic）和靶向性代谢组学（Targeted metabolomics）。靶向性代谢组学分析具有充分利用先验知识、定量准确、描述精细的特点，可实现对生物标志物和特定代谢途径的精准分析。但其往往只关注某一类或某一种代谢产物，不关注其他代谢信息，因而不具有整体性，分析主要依赖于基于先验知识对目标分析物认识的合理性。相对的，非靶向性代谢组学是一种非歧视性的整体表征方法，它不需要预先设定目标分析物，在检测中可以探索 and 发现未知的生物标志物。非靶向性代谢组学模式不使用先验知识，因而检测程序没有针对特定的目标分析物进行优化，很难实现准确的定量分析，低丰度和对质谱信号反应差的代谢物的检测可能不准确，一些重要的低丰度代谢特征信息可能丢失或无法敏感体现<sup>[98]</sup>。在方法标准化方面，目前关于脑脊液、尿液、细胞样本及实体组织的代谢组学分析

规范操作规程已陆续发表，但包括粪便在内的卵泡液、精液、羊水、粪便、头发等重要生物样本，还未出现公认的高标准操作规程<sup>[99-101]</sup>。因此，还需要进一步研究和改进检测和分析方法，使得非靶向测定的代谢物更加全面和精准，尤其是在做好强极性、低丰度等难以检测的化合物的分离和分析方面。在实际应用中，例如本次研究中，面对复杂系统的代谢表征，可以将非靶向代谢组学模式与靶向性代谢组学定量分析结合使用，更好的表征样本反应的整体和局部的代谢特征<sup>[102]</sup>。这种结合的方法既可以以全局的视野对样本代谢轮廓进行整体把握，又实现了对生物标志物和特定代谢途径的精准分析，因而在研究复杂多因素疾病方面具有广阔的应用前景。

组胺（HA）是一种多效性单胺，在大脑中发挥重要的神经递质功能。全脑各个区域均有组胺能神经元的广泛投射。脑内组胺可能与神经生理功能，神经免疫调节等密切相关，HA 及其受体在阿尔茨海默病、癫痫及缺血疾病中都发挥了重要作用，但目前为止脑 HA 以组织特异性方式发挥双重作用（神经营养与神经毒性）的机制尚未阐明<sup>[103]</sup>。色胺是微量胺相关受体-1 激动剂，非选择性的 5-羟色胺受体激动剂和 5-羟色胺去甲肾上腺素多巴胺释放剂（SNDRA），相比于甲肾上腺素释放，色胺更易引起多巴胺及 5-羟色胺释放。色胺已被证明是 5-羟色胺 N-乙酰基转移酶（可催化 5-羟色胺的合成代谢）的非竞争性抑制剂。在中枢神经系统中，色胺通过对微量胺相关受体的作用，在 5-HT 的抑制反应中发挥作用，并可能调节食欲和情绪<sup>[104]</sup>。色胺对性欲的直接调节暂时未见报道。6-甲基喹啉（6-Methylquinoline）是一种化学物质，在一般作为香料或添加剂，亦可用于合成 c-Met 抑制剂。相关报道文献很少，但有文献指出喹啉及其衍生物可抑制大脑中 tau 蛋白聚集形成神经原纤维缠结结构，这与认知功能障碍及阿尔茨海默病的神经病理学有关。关于 6-甲基喹啉与大脑性欲通路未见文献报道<sup>[105]</sup>。

#### 4.3 HSDD 女性及 NHSD 女性粪便靶向 SCFAs 定量分析情况

研究中采用气相色谱质谱联用（GC-MS）的方法对 HSDD 女性及 NHSD 女性的粪便样本中的 SCFAs 进行了定量。与 NHSD 组女性相比，HSDD 组女性粪便中丁酸含量显著增加。

SCFAs 是一种主要的微生物代谢产物,是由肠道中食物成分发酵而成。乙酸、丙酸和丁酸含量最丰富,占结肠内 SCFA 的 90-95%。多种肠道微生物参与发酵和分解不可消化的膳食纤维等,并产生代谢产物 SCFAs,如乙酸、丙酸及丁酸等。肠道微生物与 SCFAs 的相关性已经被大量报道。关于短链脂肪酸与肠道微生物的相关性已经有学者进行了研究。主要具有发酵产生 SCFAs 功能的细菌属包括拟杆菌属,罗氏菌属、粪杆菌属、瘤胃球菌属、梭菌属、布劳特氏菌属、考拉杆菌属等<sup>[106]</sup>。此外,双歧杆菌和乳酸杆菌不直接产生丁酸盐,但通过交叉喂养其他共生菌群,导致肠道中丁酸盐和其他 SCFAs 的含量增加<sup>[107, 108]</sup>。在本次研究中,相关分析发现棒状杆菌属 (*Corynebacteriaceae*),产卟啉杆菌属 (*Porphyrobacter*) 的丰度与丁酸的含量正相关,未发现瘤胃球菌属与丁酸含量的相关性。这可能与人体内 SCFAs 的生成受到肠道菌群复杂种类性和饮食差异导致的,这也从侧面反映了,包括丁酸合成在内的肠道微生物群的功能,往往可能是由微生物群落整体相互作用的综合变化引起的,而不是由单一的特定的微生物决定的。

SCFAs 参与宿主的免疫反应调节及,与中枢神经系统、周围神经系统的功能密切相关<sup>[73]</sup>。大量研究表明,包括丁酸盐在内的 SCFAs 能够穿过血脑屏障进入中枢神经系统,并在多种神经精神疾病和一般心理功能中发挥作用<sup>[72]</sup>。机制上,SCFAs 可能通过影响血脑屏障、刺激迷走神经、调节神经营养因子的分泌、调节 5-羟色胺/多巴胺/去甲肾上腺素/ $\gamma$ -氨基丁酸的生物合成以及促进抑制途径转录物的转录而直接影响大脑<sup>[74]</sup>。在当前的研究中,粪便样本中的丁酸 (*Butyric acid*) 含量与 FSFI-D 评分显著相关,这为性欲和肠道微生物和代谢物之间存在相关性提供了有力证据。这些理论背景结合我们的研究结果,可以假设,短链脂肪酸可能通过包括影响大脑神经递质代谢在内的多种途径,在肠道微生物对性欲的调节中起着至关重要的作用。

## 第二部分

# HSDD 女性的菌群移植对大鼠性欲水平及单胺神经递质系统的影响

## 1 引言

### 1.1 粪菌移植治疗简介

粪菌移植(Fecal microbiota Transplantation, FMT)是指将供体(包括人或动物)的粪便进行标准化处理后,通过多种技术手段将粪便提取物中的功能菌群移植到受体(包括人或动物)的胃肠道中,实现功能菌群移植定值以达到实验或疾病治疗目的。粪菌移植相关研究历史悠久,现代医学中对 FMT 的最早报道是 1958 年,有学者使用粪菌移植的方法来治疗伪膜性肠炎<sup>[109]</sup>。随着近年来肠道微生态与健康及疾病的关系的不断报道,粪菌移植也受到了更多基础和临床研究人员的重视。粪菌移植治疗的机制是基于调整或重建受体的肠道微生态,从而对免疫状态、炎症反应及能量代谢异常等进行调节,从而实现疾病治疗目的。

使用粪菌移植的办法来治疗以艰难梭菌感染(Clostridium difficile infection, CDI)为首的多种疾病已经得到了广泛的研究探索和应用实践,包括炎症性肠病、肠易激综合征、代谢综合征、肝性脑病等,已经让大量与肠道菌群生态失调相关的疾病的患者从中获益<sup>[109-111]</sup>。

### 1.2 交配实验模型大鼠及性行为观察研究简介

近年来,包括男女性功能障碍在内的性健康的临床和实验研究成为许多学者关注的热点之一,而在动物的性行为学实验中,规范的性行为学评估尤为重要。目前,对大鼠性行为的研究方法各异,采用雌性大鼠去势后,使用激素处理诱导雌鼠发情,再与雄鼠进行交配的实验方法简单、感染率低且操作成功率高,已被广泛应用于性行为学研究中。这种方法构建的雌性交配实验模型大鼠可在同一时间内,实现多只大鼠同时发情且状态良好,为高效的开展性行为学实验提供了可能<sup>[112, 113]</sup>。

此外，在一系列雌鼠发情的性动机及欲望研究中，包括 **Solicitations**（招揽或性引诱，指主动靠近雄鼠后逃跑，引诱雄鼠追逐）；**Hops, darts**（雄鼠靠近时，雌鼠在附近跳跃，猛冲）；**Mounting by the female rat**（雌鼠主动爬背行为）；**Lordosis**（弓背，即雌鼠脊柱下弯，颈部昂起，臀部翘起）在内的交配行为和反应的丰富组合，可以在大鼠与人类性欲同源或相似的行为相类比。这些指标被广泛用于在精神药理学研究中模拟女性性行为时性欲望的自然表现，并量化、类比于女性的性欲望反应<sup>[114-116]</sup>。

### 1.3 单胺神经递质简介

单胺神经递质主要包括儿茶酚胺和吲哚胺两大类，包括儿茶酚胺类的多巴胺、去甲肾上腺素和肾上腺素，以及吲哚胺类的 5-羟色胺在内的多种神经递质。单胺神经递质是机体内主要的神经递质，在中枢神经系统中发挥重要作用<sup>[117]</sup>。大量研究已经证明，性欲是由大脑的关键区域通过各种神经递质的作用来调节的<sup>[14, 15]</sup>。单胺神经递质中的去甲肾上腺素、多巴胺介导性兴奋，而 5-羟色胺介导性抑制。当前，中枢神经系统中的神经递质已经被作为改善人类性欲的治疗目标，主要的治疗策略是降低 5-羟色胺的作用，增强多巴胺的作用，或两者兼有<sup>[16]</sup>。

对大脑内单胺类神经递质进行准确定量，是神经递质系统基础和临床研究应用的基础。高效液相色谱法(High Performance Liquid Chromatography, HPLC)因其具有高分离能力、耗时短、检测简单有效的特点，在单胺类神经递质检测和定量中被广泛应用<sup>[118]</sup>。

在第一部分研究中已经使用 16S rRNA 测序技术和代谢组学的方法发现了 HSDD 女性的肠道菌群组成与 NHSD 女性存在差异。与肠道菌群差异相关的包括丁酸盐在内的多种肠内代谢物的差异，可能在 HSDD 的发病机制中起重要作用。这些结果提示肠道菌群与性欲低下的病理生理机制密切相关。目前的临床和基础和研究中均无干预肠道微生态与性欲望水平的报道，干预肠道菌群是否能直接导致性欲水平改变？这是当前进一步思考的问题。已知可用的干预肠道菌群的方法包括粪菌移植、饮食、使用药物、环境因素等<sup>[119]</sup>。在第二部分研究中，采用了粪菌移植的方法来干预大鼠的肠道菌群，将 HSDD 女性及 NHSD 女性的肠道菌群移

植到雌性交配实验模型大鼠中，建立 HSDD 女性的菌群移植大鼠模型。通过性行为观察及对模型大鼠的大脑前额皮质组织中的主要神经递质及其代谢产物浓度进行定量，来研究接受 HSDD 菌群移植对大鼠性欲望水平的影响并初步探索其机制，为通过干预肠道微生态调节性欲望水平的思路提供理论基础。

## 2 实验材料与方法

### 2.1 实验仪器

实验中使用的主要仪器如表 7 所示。

表 7. 实验中使用的主要仪器及设备列表

Tab 7. The list of main instruments and equipment used in the experiment.

试剂/耗材名称	产地	生产公司
超高效液相色谱仪和 5041A	美国	Thermo Fisher 公司
Acclaim C18 色谱柱	美国	戴安公司
Sorvall RC 5C plus 冷冻离心机	美国	Du Pont 公司
超低温冰箱 (-80°C)	日本	日本三洋公司
Haier -20°C 冰箱	中国	海尔公司
Illumina Mi Seq 测序仪	美国	Illumina 公司
PCR 仪	美国	Applied Biosystems 公司
生物分析仪	美国	Agilent 公司
涡旋混合器	美国	Beckman 公司
电热恒温水浴锅	中国	上海长安仪器厂
artorius BS 110S 电子天平	中国	北京赛多利斯公司
录像监控系统	中国	杭州海康威视公司

### 2.2 实验试剂

实验中使用的主要试剂如表 8 所示

表 8. 实验中使用的主要试剂及耗材列表

Tab 8. The list of main reagents and consumables used in the experiment.

试剂/耗材名称	产地	生产公司
甲醇（质谱级）	德国	默克公司
乙腈（质谱级）	德国	默克公司
5-HT 标准品	美国	SIGMA 公司



NE 标准品	美国	SIGMA 公司
DOPAC 标准品	美国	SIGMA 公司
DA 标准品	美国	SIGMA 公司
5-HIAA 标准品	美国	SIGMA 公司
HVA 标准品	美国	SIGMA 公司
HClO <sub>4</sub> 和 Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	美国	SIGMA 公司
辛烷磺酸钠	中国	山东禹王公司
黄体酮注射液	中国	上海通用药业公司
苯甲酸雌二醇注射液	中国	上海通用药业公司
TruSeq 建库试剂盒	美国	Illumina 公司
DNA 凝胶回收试剂盒	德国	Qiagen 公司
粪便收集器	中国	华大基因公司
灭菌冻存管	中国	华大基因公司
一次性采血管	中国	沈阳宝康公司
离心管	美国	Axygen 公司
枪头	美国	Axygen 公司

## 2.3 实验动物

(1) 使用 SPF 级 SD 大鼠雌性 3 月龄，平均体重为  $230 \pm 15$ g，共 40 只；SPF 级雄性 SD 大鼠 3.5 月龄共 40 只，平均体重  $(310 \pm 15)$  g (购自浙江省医学科学院)。所有大鼠分笼饲养于标准动物房，规律光照昼夜 12h 循环，室内湿度 50%~60%，室温  $(22 \pm 2)$  摄氏度，充足食物自由饮食。

(2) 大鼠性行为测试和训练：在实验开始前 1 周，对实验所用的雄性大鼠进行筛选，确保所有雄鼠有正常的交配能力。测试在性行为实验前一周每晚 19:00~21:00 进行，在昏暗的红灯照射下把雌鼠和实验用雄鼠合笼。雌性大鼠和雄性大鼠至少进行 3 次交配训练。有性行为并出现射精的雄鼠作为合格的实验对象，排除连续 3 次实验无性行为表现的雄鼠及不允许插入性行为的雌鼠。

(3) 雌鼠去势手术和伪无菌处理：采用背部单切口的手术方式对雌鼠进行去势手术。使用戊巴比妥钠腹腔麻醉 ( $35\text{mg/kg}$ ) 大鼠并取腹卧位，去除手术区毛发并清洁消毒，在两大腿根部与最后肋骨的连线中点处切纵行切口 (约 1cm)，分离皮下组织并向左牵拉切口 1cm 后，夹起肌肉层，剪纵行切口 (约 0.5cm)，轻挤压即可见内含大鼠卵巢的脂肪团。拖出卵巢并结扎切除，塞回脂肪组织并用缝合肌

层。同理，向右侧牵拉切口并找到右侧卵巢，拖出卵巢并结扎切除。逐层间断缝合肌层和皮肤。术后休息康复，并连续2周灌胃给与氨苄西林和甲硝唑混合物 1g/L、万古霉素 250mg/L、庆大霉素 240mg/L，剂量为 2.5ml/kg，并在粪菌移植前2天停药。这样一方面预防术后感染，一方面可在较大程度上清除肠道微生物。

(4) 雌鼠分组：去势并休息2周后的雌性大鼠，选择一般情况正常大鼠24只，随机分为 HSDD-FMT（接受 HSDD 女性粪便移植的大鼠）组，NHSD-FMT（接受 NHSD 女性粪便移植的大鼠）组和模型对照组，各8只。

## 2.4 粪菌移植所用菌液的制备和保存

收集 HSDD 女性及 NHSD 女性的新鲜粪便各3份，每份留取粪便10g，分别置于预先配置的20%的甘油溶液40ml中，涡旋均匀后使用滤网滤去残渣，冻存管收集悬液并在-80摄氏度冰箱中保存备用。

## 2.5 粪菌移植

取前述冷冻的滤液解冻，离心去除甘油，下层沉淀物加入无菌生理盐水涡旋混合均匀制成菌液备用。在抗生素处理停药后两天，HSDD-FMT组和NHSD-FMT组分别给予HSDD女性及NHSD女性的粪菌液隔天灌胃，每次0.5ml，一共灌胃3次。模型对照组大鼠每次给与0.5ml生理盐水灌胃。最后一次菌群移植后两组大鼠继续常规饲养3天后进行性行为学实验。

## 2.6 大鼠性行为学观察实验

在交配实验前依次于大鼠48h皮下注射苯甲酸雌二醇 20  $\mu$ g，交配实验前4h皮下注射黄体酮 500  $\mu$ g（分别溶解于0.1ml的玉米油）诱导大鼠发情。在发生性行为之前，雌性大鼠和雄性大鼠分别放入笼内进行两次每次15min的适应训练来适应环境。实验在19:00~20:00之间进行，在昏暗的红灯照射下，先将雄性大鼠放进观察笼内适应环境5min，之后引入一只雌性大鼠进行30分钟的交配行为观察和录像。观察的行为学指标包括：包括 Solicitations（招揽或性引诱，指主动靠近雄鼠后逃跑，引诱雄鼠追逐）；Hops, darts（雄鼠靠近时，雌鼠在附近跳跃，猛冲）；Mounting by the female rat（雌鼠主动爬背行为）；Lordosis：（弓背，即雌鼠脊柱下弯，颈部昂起，臀部翘起）。

## 2.7 标本采集及处理

行为学测试后将雌性大鼠处死，断头取出脑组织，置入提前预冷处理的 PBS 缓冲液浸泡，5min 后在冰面上快速前额叶（PFC）并分装于冻存管内，放入液氮保存备用。打开腹腔后，收集大鼠结肠内粪便并冻存于-80 摄氏度冰箱中备用。

## 2.8 大鼠肠道微生物 16S rRNA 基因 V4 区高通量测序

使用 16S rRNA 基因 V4 区高通量测序对 HSDD-FMT 组和 NHSD-FMT 组大鼠肠道微生物进行对比分析。按照基因组 DNA 提取，PCR 扩增，所得 PCR 产物的混样及纯化，文库构建及上机测序，测序数据处理，OTU 聚类及物种注释的顺序，具体测序流程及数据分析同第一部分研究中的微生物测序过程。使用 Fisher 精确检验比较各组之间微生物分类群的相对丰度。

## 2.9 高效液相色谱法对单胺神经递质及其代谢物定量

使用高效液相色谱法(HPLC)对 HSDD-FMT 组和 NHSD-FMT 组大鼠的大脑前额皮质组织中的主要单胺神经递质及其代谢产物浓度进行定量。

制备标准品：精密称取 5-HT、DA、NE、5-HIAA、DOPAC、HVA 的标准品适量，以超纯水按照浓度为 100  $\mu$ g/mL 定容并分装作为标准品储备液备用。使用 0.4mol/L 高氯酸混合溶液(含  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  及 EDTA)作为蛋白沉淀工作液。

脑组织匀浆：按照每 100mg 脑组织加入 1mL 工作液，在冰浴环境下破碎匀浆，4℃13000rpm 离心 15 分钟后取上清液，过滤后取 10  $\mu$ L 上清液上样检测。

HPLC 测定：电化学检测使用 Thermo Scientific 公司的超高效液相色谱仪和 5041A 安培池检测器，单胺神经递质是通过标准注射之后其特有的保留时间来区分，浓度的计算方法为内标峰高比，结果换算成 ng 神经递质/g 新鲜组织重量。

流动相的配制:乙腈和磷酸盐缓冲液按 90:10(体积比)配成磷酸盐缓冲溶液，加入 50  $\mu$ mol/L EDTA 及 1.7mmol/L 辛烷磺酸钠。PH: 3; 流速: 0.2mL/min; 柱温: 38 摄氏度; 工作电压: 300mV。

## 2.10 统计学分析

统计分析采用 SPSS 22.0 软件。以频数和百分比表示计数资料，以均数±标准差表示服从正态分布的计量资料。符合正态分布资料采用两独立样本 *t* 检验和重复测量的方差分析，不符合正态分布资料使用 Wilcoxon 秩和检验和 Kruskal-wallis 检验，事后检验进行多重矫正。小于 0.05 的双尾 *p* 值被认为有统计学意义。

## 2.11 第二部分研究总体流程

第二部分的研究流程如图 20 所示。

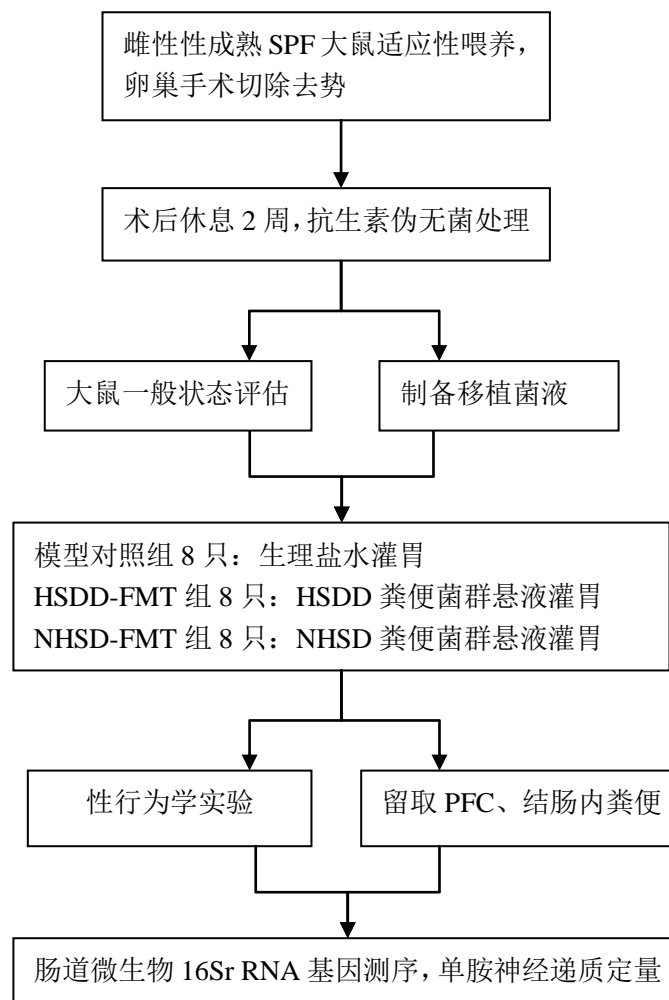


图 20. 第二部分研究的流程图

Fig 20. The flow chart of the second part of the study.

### 3 结 果

#### 3.1 实验大鼠一般情况

去势手术后，雌鼠均在 1~3h 后苏醒，持续喂养观察，大鼠伤口无裂开无感染，无死亡。三组大鼠一般情况良好，饮食、排便均正常。如图 21 所示，整个实验期间，大鼠体重略有增长，但三组间的体重变化没有明显差异。

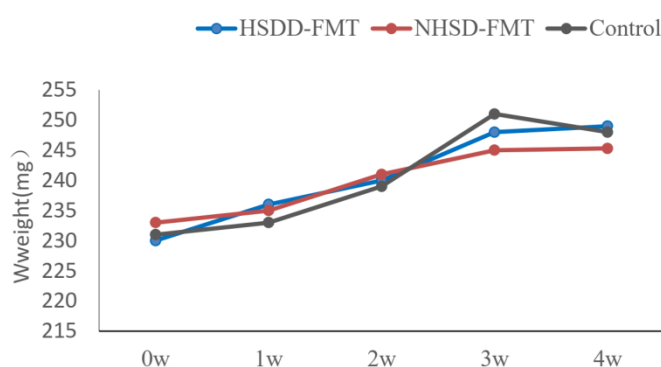


图 21. 实验过程中 HSDD-FMT 组，NHSD-FMT 组和模型对照组大鼠的体重变化

Fig 21. Weight changes of rats in HSDD-FMT group, NHSD-FMT group and model control group during the experiment.

#### 3.2 HSDD-FMT 组和 NHSD-FMT 组大鼠粪便微生物测序结果

研究使用 16Sr RNA 基因 V4 区高通量测序对 HSDD-FMT 组和 NHSD-FMT 组大鼠结肠内的粪便微生物进行对比分析。使用 Observed species, Shannon 指数和 Simpson 指数来评估 HSDD-FMT 组和 NHSD-FMT 组大鼠肠道菌群的构成。结果表明 HSDD-FMT 组大鼠较 NHSD-FMT 大鼠肠道菌群丰富度和多样性有所增加。如图 22 所示，结果显示 HSDD-FMT 组的肠道菌群 Observed species 显著高于 NHSD-FMT 组大鼠 ( $p<0.01$ )；同样地，HSDD-FMT 组大鼠的 Shannon 指数也高于 NHSD-FMT 组大鼠 ( $p<0.01$ )，而 HSDD-FMT 组和 NHSD-FMT 组大鼠的 Simpson 指数无统计学差异。

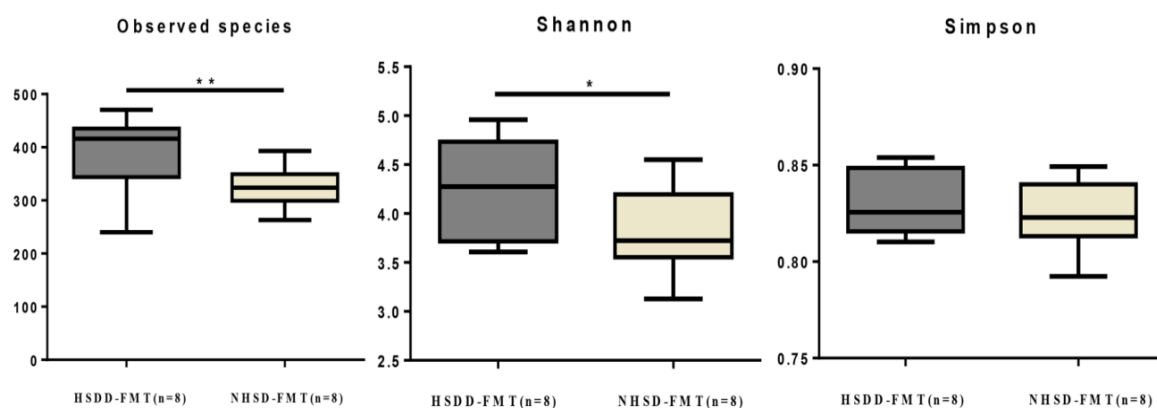


图 22. HSDD-FMT 组和 NHSD-FMT 组大鼠肠道微生物的  $\alpha$ -多样性分析

Fig 22. The  $\alpha$ -diversity of gut microorganism of HSDD-FMT group and NHSD-FMT group.

如图 23 所示，在属水平上，HSDD-FMT 组大鼠和 NHSD-FMT 组大鼠的肠道菌群都主要分属与拟杆菌属(Bacteroides)，罗氏菌属(Roseburia)，乳酸杆菌属(Lactobacillus)，副杆菌属(Parabacteroides)等。

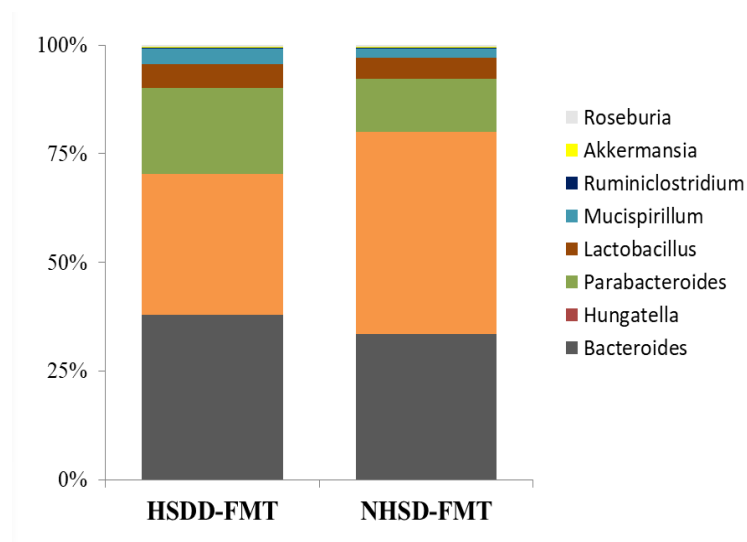


图 23. HSDD 组与 NHSD 组大鼠的肠道菌群在属水平上的丰度

Fig 23. The abundance of gut microflora of rats in HSDD group and NHSD group at genus level.

在属的水平上, 瘤胃球菌属(*Ruminococcus*)和葡萄球菌属(*Staphylococcus*)这 2 个属的丰度在 HSDD-FMT 组大鼠和 NHSD-FMT 组大鼠之间存在显著差异。NHSD-FMT 组大鼠瘤胃球菌属( $P=0.031$ ,  $Z=2.108$ )丰度较 HSDD-FMT 组大鼠高, 而葡萄球菌属( $P=0.329$ ,  $Z=2.236$ )丰度较 HSDD-FMT 组大鼠低。如图 24 示。值得注意的是, 瘤胃球菌属(*Ruminococcus*)在第一部分研究中已被发现在 NHSD 女性的粪便中丰度较在 HSDD 女性中高。

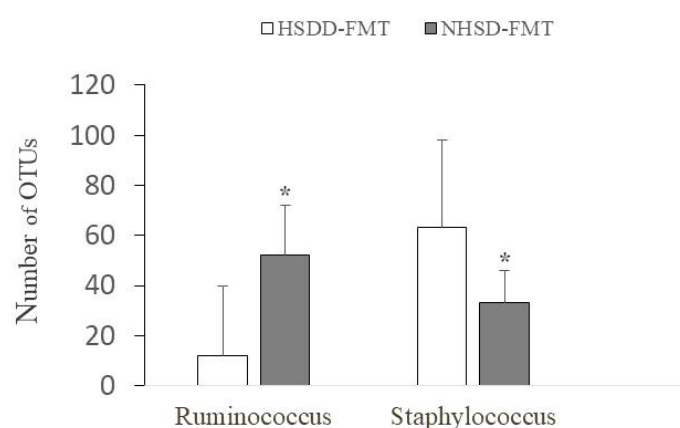


图 24. HSDD-FMT 组大鼠和 NHSD-FMT 组大鼠在属水平的 OTUs 数量

Fig 24. The number of OTUs in rats of HSDD-FMT group and NHSD-FMT group at genus level.

### 3.3 大鼠性行为学观察实验结果

研究中, 每组雌性大鼠各 8 只, 主要评估指标包括: Solicitations (招揽或性引诱, 指主动靠近雄鼠后逃跑, 引诱雄鼠追逐); Hops, darts (雄鼠靠近时, 雌鼠在附近跳跃, 猛冲); Mounting by the female rat (雌鼠主动爬背行为); Lordosis: (弓背, 即雌鼠脊柱下弯, 颈部昂起, 臀部翘起)。结果发现 HSDD-FMT 与 NHSD-FMT 大鼠, HSDD-FMT 与模型对照组大鼠间 Lordosis、Solicitations 存在统计学差异。NHSD-FMT 大鼠与模型对照组大鼠间各性行为学指标间无统计学差异。如表 9 所示。

表 9. 实验大鼠性行为学实验评价结果

Tab 9. Results of sexual behavior evaluation in experimental rats.

组别	n	性行为评价指标			
		Hops,darts	Mounting	Solicitations	Lordosis
HSDD-FMT	8	8.6±1.6	2.0±0.6	4.1±1.3* <sup>#</sup>	2.1±0.8** <sup>#</sup>
NHSD-FMT	8	8.3±1.8	2.4±0.8	4.8±1.3	3.1±0.9
模型对照组	8	7.9±1.9	2.3±1.1	4.9±1.2	2.8±0.9

注: HSDD-FMT 组与 NHSD-FMT 组间比较\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , HSDD-FMT 与模型对照组间比较<sup>#</sup>  $P < 0.05$ 。

### 3.4 单胺类神经递质及其代谢产物的定量结果

研究中使用了高效液相色谱法对实验大鼠大脑 PFC 区的单胺类神经递质及其代谢产物进行了定量, 结果如表 10 和表 11 所示。与模型对照组相比, HSDD-FMT 组大鼠脑 PFC 区的 DA, 5-HT 和 5-HIAA 的浓度增加, NE 和 DOPAC 浓度减少, 差异有统计学意义。与 NHSD-FMT 组相比, HSDD-FMT 组大鼠脑 PFC 区的 5-HT 和 5-HIAA 的浓度增加, NE 浓度减少, 差异具有统计学意义。此外, 与 NHSD-FMT 组相比, HSDD-FMT 组大鼠脑 5-HIAA/5-HT 比值升高, 提示 5-HT 转化率升高。

表 10. 各组实验大鼠前额叶皮质单胺类神经递质的浓度

Tab 10. Concentration of monoamine neurotransmitter in prefrontal cortex of experimental rats.

Group	n	单胺类神经递质		
		DA(ng/ml)	5-HT(ng/ml)	NE(ng/ml)
HSDD-FMT	8	185.5±31.1 <sup>#</sup>	218.7±20.5* <sup>#</sup>	214.2±37.6** <sup>##</sup>
NHSD-FMT	8	186.2±37.3	201.2±28.0	251.9±38.3
模型对照组	8	160.1±40.6	194.7±23.8	255.6±45.9

注: HSDD-FMT 组与 NHSD-FMT 组间比较\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , HSDD-FMT 组与模型对照组间比较<sup>#</sup> $P < 0.05$ , <sup>##</sup> $P < 0.01$ 。



表 11. 各组实验大鼠前额叶皮质单胺类神经递质代谢物的浓度

Tab 11. Concentration of monoamine neurotransmitter metabolites in prefrontal cortex of experimental rats.

Group	n	单胺类神经递质代谢物		
		DOPAC(ng/ml)	5-HIAA(ng/ml)	HVA(ng/ml)
HSDD-FMT	8	92.1 ± 7.6 <sup>#</sup>	331.4 ± 28.0 <sup>**#</sup>	90.6 ± 15.9
NHSD-FMT	8	99.4 ± 15.3	286.1 ± 25.3	82.7 ± 21.3
模型对照组	8	105.6 ± 14.4	301.8 ± 30.0	85.4 ± 15.2

注: HSDD-FMT 组与 NHSD-FMT 组间比较\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , HSDD-FMT 组与模型对照组间比较<sup>#</sup> $P < 0.05$ , <sup>##</sup> $P < 0.01$ 。

## 4 讨 论

### 4.1 大鼠性行为学观察实验结果分析

与模型对照组大鼠及 NHSD-FMT 组大鼠对比,接受了 HSDD 女性粪便菌群移植的 NHSD-FMT 组大鼠在性行为学观察中表现为 Solicitations (招揽或性引诱,指主动靠近雄鼠后逃跑,引诱雄鼠追逐)和 Lordosis (雌鼠脊柱下弯,颈部昂起,臀部翘起)行为的减少,这反映了雌性大鼠在接受了 HSDD 女性粪便菌群移植后性欲水平降低。

性动机与饥饿和口渴等其他动机明显不同,因为它缺乏体内平衡的驱动力。性动机不会对身体健康构成威胁;个人的生存也不会受到威胁。然而,性动机是一种强大的驱动力,对物种的生存至关重要<sup>[114]</sup>。了解性动机的复杂性有可能促进我们对其他动机的理解,甚至是病理性动机,比如那些与药物滥用有关的动机。女性特有的动机研究往往被忽视。除了测量 Lordosis,脊柱前凸反射之外,在一系列雌鼠发情的性动机及欲望研究中,包括 Solicitations, Hops 等交配行为和反应被广泛用于模拟女性性欲的表现并作为性欲反应的量化<sup>[116]</sup>。在一项氟班色林(5-HT1A 激动剂和 5-HT2A 拮抗剂)的药物研究中,研究者使用去势卵巢大鼠模型研究氟班丝林对性欲和交配行为的影响。研究者通过性行为观察实验证明了氟班色林治疗可提高去势雌性大鼠的性欲水平。其研究结论结合氟班色林临床实验的结果,也证实了使用雌性大鼠的性欲来模拟人类女性性欲的动物模型的科学性<sup>[115]</sup>。但是需要注意,虽然使用雌性大鼠作为女性性欲的有效预测模型的研究已经广泛开展,仍有许多机制需要进一步去深入探讨。人类性行为背后存在复杂深刻的社会学及生理学问题,大鼠在性行为过程中的系列行为实际上并不能与人类性行为完全对应,把动物模型结论推及人类临床需谨慎。

### 4.2 粪菌移植后的大鼠结肠内粪便 16S rRNA 基因测序结果分析

研究使用 16S rRNA 基因 V4 区高通量测序对 HSDD-FMT 组和 NHSD-FMT 组大鼠结肠内的粪便微生物进行了对比分析。我们观察到,与 NHSD-FMT 组大鼠相比,HSDD-FMT 组大鼠的肠道菌群丰富度和多样性有所增加。HSDD-FMT 组大鼠结肠内的粪便葡萄球菌属相对丰度较高,而瘤胃球菌属相对降低。值得注意的是,

在分别比较移植了 3 位 HSDD 女性和 NHSD 女性的粪便菌群进行干预后, HSDD-FMT 组和 NHSD-FMT 组大鼠的菌群总丰度的差异与 HSDD 女性和 NHSD 女性差异的方向是一致的,即 HSDD 组女性和 HSDD-FMT 组大鼠的肠道菌群丰富度和多样性较对照组都相对较高。此外, HSDD 组女性和 HSDD-FMT 组大鼠的瘤胃球菌属丰度较对照组都相对较低。总之, 人类 HSDD 女性和 NHSD 女性的肠道菌群总体多样性差异及部分差异菌群在受体大鼠中体现。

瘤胃球菌属(*Ruminococcus*)包括白色瘤胃球菌和黄化瘤胃球菌, 广泛存在于人和动物的胃肠道中, 可以起到纤维素降解的功能。黄化瘤胃球菌主要发酵产生琥珀酸、甲酸和乙酸, 而白色瘤胃球菌主要产生氢气和乙醇。值得注意的是, 瘤胃球菌属多次被报道与抗抑郁药物有关, 补充黄化瘤胃球菌可以减弱多种抗抑郁药物的作用<sup>[120, 121]</sup>。此外, 有报道发现, 补充具有抗抑郁作用的益生元也减少了瘤胃球菌属的丰度<sup>[122]</sup>。实际上, 抗抑郁药物导致的性功能障碍并不少见, 其机制尚不完全清楚, 瘤胃球菌在其中扮演的角色还需进一步研究。目前情况下, 从治疗上实现双歧杆菌或乳杆菌的细菌减少似乎比补充瘤胃球菌更难, 且双歧杆菌或乳杆菌是重要的有益菌。因此, 补充瘤胃球菌或刺激细菌生长的低聚果糖和低聚半乳糖等, 可能是通过调节肠道微生物群来对抗抗抑郁药物导致的性功能障碍, 改善性欲望的潜在方法。

粪菌移植是指将供体(包括人或动物)的粪便进行标准化处理后, 通过多种技术手段将粪便提取物中的功能菌群移植到受体(包括人或动物)的胃肠道中, 实现功能菌群移植定值以达到实验或疾病治疗目的。既往的研究已经证明粪菌移植可以作为调节人类或实验动物复杂的肠道微生态的有效手段, 但目前为止除了在复发性艰难梭菌感染的治疗中, 大部分粪菌移植研究还局限于动物实验中。但因其可实践性和非侵入性, 未来粪菌移植仍是有待进一步研究的重要治疗手段。

本研究中将粪菌移植模型运用到性行为学相关研究中, 人类 HSDD 女性和 NHSD 女性的差异菌群在受体大鼠中部分体现, 且受体大鼠出现了性欲低下的表现。这为研究性欲低下发病中肠道菌群结构和作用提供新的角度。但是研究中的样本量不大, 存在局限性。粪菌移植只是间接模拟证明了肠道菌群结构特征可对

性欲望产生影响，但具体作用的机制有待进一步研究。

#### 4.3 大鼠 PFC 单胺类神经递质定量结果分析

本研究使用了高效液相色谱法对实验大鼠大脑 PFC 区的单胺类神经递质及其代谢产物进行了定量。结果发现 HSDD-FMT 组大鼠脑 PFC 区 5-HT 和 5-HIAA 的水平相比 NHSD-FMT 组增加，而 NE 的浓度减少。此外，我们发现在 HSDD-FMT 组大鼠 5-HIAA/5-HT 比值升高，而高周转率可能会对单胺神经递质的功能和稳态水平产生影响。

肠道微生物群与神经递质的关系现在受到特别关注，因为研究表明肠道微生物群可以调节神经递质的产量，并且特定的肠道微生物可以从头合成神经递质<sup>[123-125]</sup>。血清素（即 5-羟色胺，5-HT）来源于色氨酸，在中枢神经系统和周围发挥重要的神经递质的作用。人体内超过 90% 的 5-羟色胺是在胃肠道的肠嗜铬细胞中合成的，它调节胃肠道的多种功能，如运动和分泌反射等<sup>[126]</sup>。最近已经证明，微生物产生的 SCFAs 能够通过肠嗜铬细胞在体外和动物体内诱导 5-HT 的产生<sup>[123, 124]</sup>。此外，尽管 5-羟色胺很难穿过血脑屏障，但通过改变 5-羟色胺前体水平，微生物群可以参与控制大脑中 5-羟色胺转化<sup>[127]</sup>。特别是，必需氨基酸色氨酸是 5-HT 合成的主要前体，色氨酸本身是由肠道微生物群产生的，且微生物可通过色氨酸脱羧酶（以及其他酶）将饮食中的色氨酸转化为色胺和其他分子。存在于外围的色氨酸能够穿过血脑屏障，参与中枢系统中 5-HT 合成<sup>[128]</sup>。微生物来源的色氨酸代谢物可以通过减少可利用的色氨酸，干扰中枢神经系统血清素的产生，进而干扰行为。此外，色氨酸代谢很大程度上受肠道细菌的影响，因为肠道中的细菌将食物来源的色氨酸分解成一系列神经活性的分解代谢物，如犬尿酸（Kyn）、犬尿氨酸（Kyna）、喹啉酸（Quia）<sup>[129]</sup>。这些小分解代谢物能够通过减少可利用的色氨酸，进而干扰血清素的产生，远程影响中枢谷氨酸盐和血清素系统，进而干扰行为<sup>[130-132]</sup>。5-HT 并不是唯一一种浓度受微生物影响的神经递质，肠道微生物群还调节大脑中去甲肾上腺素、多巴胺和血清素的代谢<sup>[51, 93]</sup>。一个极特殊的例子，无菌小鼠模型在没有肠道菌群的情况下，其多种神经递质的血清水平也降低，包括多巴胺和 GABA 及其前体和代谢物也在肠道中也被改变<sup>[133, 134]</sup>。

第二部分研究通过建立 HSDD 女性的菌群移植大鼠模型，发现移植 HSDD 女性的肠道菌群后雌性大鼠性欲望表现降低。受体大鼠 PFC 中包括 5-HT 在内的单胺神经递质及其代谢产物的水平改变可能是导致实验大鼠性行为学改变的部分机制。

## 结 论

(1) 本研究发现 HSDD 女性的肠道菌群组成与 NHSD 女性存在差异。包括双歧杆菌属、乳杆菌属等菌群的丰度增加，瘤胃菌属的丰度减少可能是 HSDD 的标志性菌群特征。

(2) 本研究发现 HSDD 患者粪便中包括组胺、去氧皮质酮、6-甲基喹啉、色胺、丁酸在内的多种肠内代谢物水平与 NHSD 女性存在差异。这些代谢差异与肠道菌群构成差异相关，且可能在 HSDD 的发病机制中起重要作用，机制可能涉及色氨酸代谢、组氨酸代谢、神经活性配体-受体相互作用等代谢通路。

(3) 本研究建立了 HSDD 女性的菌群移植大鼠模型，发现接受 HSDD 菌群移植后雌性受体大鼠的性欲望水平降低。人类 HSDD 女性和 NHSD 女性的肠道菌群总体多样性差异及部分差异菌群在受体大鼠中体现。特征性菌群及代谢产物对大脑单胺神经递质系统功能的影响可能是导致 HSDD 发病的部分机制。

## 研究的创新性、局限性及下一步研究方向

本课题结合使用 16S rRNA 高通量测序技术、代谢组学、行为学、粪菌移植干预等多种实验方法，对性欲减退障碍女性的肠道菌群构成特征和代谢表型做了初步探索，为揭示性欲低下及 HSDD 的病理生理机制提供了新的探索角度。我们的结果支持肠道微生物紊乱与人类性欲水平密切相关的假说。这提示改善饮食结构、调节肠道菌群的方法，可能对 HSDD 女性性欲改善有一定作用，为开发 HSDD 的诊断手段和治疗靶点提供了新的方向。我们相信微生物与性欲通路的进一步研究可能会带来全新的微生物-肠-脑-性欲轴理论，作为神经系统和胃肠道之间双向信号沟通和调节系统的新组成部分。

我们的研究存在一些局限性。首先，我们的招募受试者的方法依赖于便利样本，一方面，肠道微生物及其代谢物受到多种因素的影响，包括地理、日常饮食和遗传变异等<sup>[135]</sup>。另一方面，种族和民族文化也与性文化和性健康问题有重大关联<sup>[136]</sup>。因此，受试者人群的局限性限制了我们调查结果的外部有效性。由于所有参与者都来自同一个种族，在全球人群中确定肠道微生物与性欲之间的特定相关性可能需要再做大量工作。

其次，没有标准化的方法来调整受试者的饮食。我们的研究中通过排除所有报告饮食变化的人来解决的，例如暴饮暴食或绝食，素食等。然而，不能排除微妙的，未探明的饮食因素可能会影响结果。此外，我们的发现仅是肠道微生物群和 HSDD 之间的联系和初步的机制探讨。肠道微生物群作用于 HSDD 的机制，还有待进一步深入探索和验证。

另外，虽然我们考虑了流行病学研究中心的抑郁量表、雌二醇、睾酮和性激素检查等结果，但事实上，HSDD 的病因是多因素和可变的；激素的变化、心理、压力、现在的性经历、过去的虐待史、总体幸福感、生殖系统功能、性伴侣的性状况等也可能是性欲障碍的重要原因<sup>[137, 138]</sup>。因此，我们的发现是否是所有 HSDD 女性的特异性结果，能否反映多种发病因素相关的性欲低下的普遍变化规律，需要在未来的大样本研究中进一步探讨。

在动物实验部分，雌雄鼠的性行为观察指标不可避免的会受到环境因素及生

理状态的影响，代表性可能有不足。因此，如何更好的设计实验来控制 and 观察性行为需要进一步探索。此外，虽然 PFC 区域是性抑制途径的核心区域之一，但性欲的神经通路中的性兴奋途径和性抑制途径涉及多个关键的大脑区域，还包括 mPOA, NAcc 和 VTA 等。DA、5-HT、NE 等神经递质的合成、释放、发挥作用及分解代谢也是一个连续过程。我们只检测了大脑组织 PFC 内的 5-HT 水平，其他脑区的神经递质水平及神经递质的受体表达情况没有检测，这使得我们的实验结论说服力有限。最后，雌雄鼠的性行为观察实验已经成为研究人类性欲望的重要动物方法，为研究人类性行为的精神神经科学做出了重要贡献。但是，正如前文所述，人类性健康问题是复杂深刻的社会学及生理学问题，将大鼠等动物性行为学模型所得结论推及人类临床还需谨慎分析和验证。



## 参考文献

- [1]Shifren J. L., Monz B. U., Russo P. A., et al. Sexual problems and distress in United States women: prevalence and correlates [J]. *Obstet Gynecol*, 2008,112(5): 970-978.
- [2]Clayton A. H., Kingsberg S. A., Goldstein I. Evaluation and Management of Hypoactive Sexual Desire Disorder [J]. *Sex Med*, 2018,6(2): 59-74.
- [3]Kingsberg S. A. Attitudinal survey of women living with low sexual desire [J]. *J Womens Health (Larchmt)*, 2014,23(10): 817-823.
- [4]Foley K., Foley D., Johnson B. H. Healthcare resource utilization and expenditures of women diagnosed with hypoactive sexual desire disorder [J]. *J Med Econ*, 2010,13(4): 583-590.
- [5]Biddle A. K., West S. L., D'aloisio A. A., et al. Hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women: quality of life and health burden [J]. *Value Health*, 2009,12(5): 763-772.
- [6]West S. L., D'aloisio A. A., Agans R. P., et al. Prevalence of low sexual desire and hypoactive sexual desire disorder in a nationally representative sample of US women [J]. *Arch Intern Med*, 2008,168(13): 1441-1449.
- [7]Zelege B. M., Bell R. J., Billah B., et al. Hypoactive sexual desire dysfunction in community-dwelling older women [J]. *Menopause*, 2017,24(4): 391-399.
- [8]Hayes R. D., Dennerstein L., Bennett C. M., et al. Relationship between hypoactive sexual desire disorder and aging [J]. *Fertil Steril*, 2007,87(1): 107-112.
- [9]Leiblum S. R., Koochaki P. E., Rodenberg C. A., et al. Hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women: US results from the Women's International Study of Health and Sexuality (WISHeS) [J]. *Menopause*, 2006,13(1): 46-56.
- [10]Shifren J. L., Johannes C. B., Monz B. U., et al. Help-seeking behavior of women with self-reported distressing sexual problems [J]. *J Womens Health (Larchmt)*,

2009,18(4): 461-468.

[11]Parish S. J., Hahn S. R. Hypoactive Sexual Desire Disorder: A Review of Epidemiology, Biopsychology, Diagnosis, and Treatment [J]. Sex Med Rev, 2016,4(2): 103-120.

[12]Bancroft J., Graham C. A., Janssen E., et al. The dual control model: current status and future directions [J]. J Sex Res, 2009,46(2-3): 121-142.

[13]Bitzer J., Giraldi A., Pfaus J. Sexual desire and hypoactive sexual desire disorder in women. Introduction and overview. Standard operating procedure (SOP Part 1) [J]. J Sex Med, 2013,10(1): 36-49.

[14]Georgiadis J. R., Kringelbach M. L., Pfaus J. G. Sex for fun: a synthesis of human and animal neurobiology [J]. Nat Rev Urol, 2012,9(9): 486-498.

[15]Pfaus J. G. Pathways of sexual desire [J]. J Sex Med, 2009,6(6): 1506-1533.

[16]Stahl S. M. Targeting circuits of sexual desire as a treatment strategy for hypoactive sexual desire disorder [J]. J Clin Psychiatry, 2010,71(7): 821-822.

[17]Goldstein I., Kim N. N., Clayton A. H., et al. Hypoactive Sexual Desire Disorder: International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) Expert Consensus Panel Review [J]. Mayo Clin Proc, 2017,92(1): 114-128.

[18]Clayton A. H., Goldfischer E. R., Goldstein I., et al. Validation of the decreased sexual desire screener (DSDS): a brief diagnostic instrument for generalized acquired female hypoactive sexual desire disorder (HSDD) [J]. J Sex Med, 2009,6(3): 730-738.

[19]Worsley R., Santoro N., Miller K. K., et al. Hormones and Female Sexual Dysfunction: Beyond Estrogens and Androgens--Findings from the Fourth International Consultation on Sexual Medicine [J]. J Sex Med, 2016,13(3): 283-290.

[20]Melmed S., Casanueva F. F., Hoffman A. R., et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011,96(2): 273-288.

[21]Roberts C. G., Ladenson P. W. Hypothyroidism [J]. Lancet, 2004,363(9411):

793-803.

[22]Cooper D. S. Hyperthyroidism [J]. *Lancet*, 2003,362(9382): 459-468.

[23]Klein D. A., Poth M. A. Amenorrhea: an approach to diagnosis and management [J]. *Am Fam Physician*, 2013,87(11): 781-788.

[24]Clayton A. H., Goldstein I., Kim N. N., et al. The International Society for the Study of Women's Sexual Health Process of Care for Management of Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women [J]. *Mayo Clin Proc*, 2018,93(4): 467-487.

[25]Dhillon S., Keam S. J. Bremelanotide: First Approval [J]. *Drugs*, 2019,79(14): 1599-1606.

[26]Adak A., Khan M. R. An insight into gut microbiota and its functionalities [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019,76(3): 473-493.

[27]Spencer S. P., Fragiadakis G. K., Sonnenburg J. L. Pursuing Human-Relevant Gut Microbiota-Immune Interactions [J]. *Immunity*, 2019,51(2): 225-239.

[28]Gomes A. C., Hoffmann C., Mota J. F. The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity [J]. *Gut Microbes*, 2018,9(4): 308-325.

[29]Sender R., Fuchs S., Milo R. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans [J]. *Cell*, 2016,164(3): 337-340.

[30]Human Microbiome Jumpstart Reference Strains Consortium, Nelson K. E., Weinstock G. M., et al. A catalog of reference genomes from the human microbiome [J]. *Science*, 2010,328(5981): 994-999.

[31]Rhee S. H., Pothoulakis C., Mayer E. A. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2009,6(5): 306-314.

[32]Collins S. M., Bercik P. The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system in normal gastrointestinal function and disease [J]. *Gastroenterology*, 2009,136(6): 2003-2014.

[33]Osadchiy V., Martin C. R., Mayer E. A. The Gut-Brain Axis and the Microbiome:

Mechanisms and Clinical Implications [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2019,17(2): 322-332.

[34]Meng R., Yu C., Liu N., et al. Association of Depression With All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality Among Adults in China [J]. JAMA Netw Open, 2020,3(2): e1921043.

[35]Dinan T. G., Cryan J. F. Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression? [J]. Neurogastroenterol Motil, 2013,25(9): 713-719.

[36]Zheng P., Zeng B., Zhou C., et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism [J]. Mol Psychiatry, 2016,21(6): 786-796.

[37]Jiang H., Ling Z., Zhang Y., et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder [J]. Brain Behav Immun, 2015,48: 186-194.

[38]Correction and Republication: Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012 [J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2018,67(45): 1279.

[39]Coretti L., Paparo L., Riccio M. P., et al. Gut Microbiota Features in Young Children With Autism Spectrum Disorders [J]. Front Microbiol, 2018,9: 3146.

[40]Tabouy L., Getselter D., Ziv O., et al. Dysbiosis of microbiome and probiotic treatment in a genetic model of autism spectrum disorders [J]. Brain Behav Immun, 2018,73: 310-319.

[41]Sgritta M., Dooling S. W., Buffington S. A., et al. Mechanisms Underlying Microbial-Mediated Changes in Social Behavior in Mouse Models of Autism Spectrum Disorder [J]. Neuron, 2019,101(2): 246-259 e246.

[42]Zheng P., Zeng B., Liu M., et al. The gut microbiome from patients with schizophrenia modulates the glutamate-glutamine-GABA cycle and schizophrenia-relevant behaviors in mice [J]. Sci Adv, 2019,5(2): eaau8317.

- [43]Shen Y., Xu J., Li Z., et al. Analysis of gut microbiota diversity and auxiliary diagnosis as a biomarker in patients with schizophrenia: A cross-sectional study [J]. *Schizophr Res*, 2018,197: 470-477.
- [44]Cenit M. C., Sanz Y., Codoner-Franch P. Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders [J]. *World J Gastroenterol*, 2017,23(30): 5486-5498.
- [45]Cryan J. F., O'riordan K. J., Cowan C. S. M., et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis [J]. *Physiol Rev*, 2019,99(4): 1877-2013.
- [46]Toates F. An integrative theoretical framework for understanding sexual motivation, arousal, and behavior [J]. *J Sex Res*, 2009,46(2-3): 168-193.
- [47]Uittenbogaart M., Leclercq W. K., Bonouvrie D., et al. Diet-Induced Alteration of Microbiota and Development of Obesity, Nonalcoholic Fatty Liver Disease, and Diabetes: Study Protocol of a Prospective Study [J]. *JMIR Res Protoc*, 2019,8(6): e11553.
- [48]Kindleysides S., Kruger R., Douwes J., et al. Predictors Linking Obesity and the Gut Microbiome (the PROMISE Study): Protocol and Recruitment Strategy for a Cross-Sectional Study on Pathways That Affect the Gut Microbiome and Its Impact on Obesity [J]. *JMIR Res Protoc*, 2019,8(8): e14529.
- [49]Mayer E. A., Tillisch K., Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota [J]. *J Clin Invest*, 2015,125(3): 926-938.
- [50]Gonzalez-Arancibia C., Urrutia-Pinones J., Illanes-Gonzalez J., et al. Do your gut microbes affect your brain dopamine? [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2019,236(5): 1611-1622.
- [51]Clarke G., Grenham S., Scully P., et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner [J]. *Mol Psychiatry*, 2013,18(6): 666-673.
- [52]Clayton A. H., Goldfischer E., Goldstein I., et al. Validity of the decreased sexual desire screener for diagnosing hypoactive sexual desire disorder [J]. *J Sex Marital Ther*,

2013,39(2): 132-143.

[53]Parish S. J., Goldstein A. T., Goldstein S. W., et al. Toward a More Evidence-Based Nosology and Nomenclature for Female Sexual Dysfunctions-Part II [J]. J Sex Med, 2016,13(12): 1888-1906.

[54]Kingsberg S. A., Rezaee R. L. Hypoactive sexual desire in women [J]. Menopause, 2013,20(12): 1284-1300.

[55]Alvisi S., Baldassarre M., Lambertini M., et al. Sexuality and psychopathological aspects in premenopausal women with metabolic syndrome [J]. J Sex Med, 2014,11(8): 2020-2028.

[56]Faubion S. S., Rullo J. E. Sexual Dysfunction in Women: A Practical Approach [J]. Am Fam Physician, 2015,92(4): 281-288.

[57]Buster J. E. Managing female sexual dysfunction [J]. Fertil Steril, 2013,100(4): 905-915.

[58]Ito T., Sekizuka T., Kishi N., et al. Conventional culture methods with commercially available media unveil the presence of novel culturable bacteria [J]. Gut Microbes, 2019,10(1): 77-91.

[59]Murri M., Leiva I., Gomez-Zumaquero J. M., et al. Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: a case-control study [J]. BMC Med, 2013,11: 46.

[60]Hoyles L., Clear J. A., McCartney A. L. Use of denaturing gradient gel electrophoresis to detect Actinobacteria associated with the human faecal microbiota [J]. Anaerobe, 2013,22: 90-96.

[61]Nicholson J. K., Lindon J. C., Holmes E. 'Metabonomics': understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data [J]. Xenobiotica, 1999,29(11): 1181-1189.

[62]Smirnov K. S., Maier T. V., Walker A., et al. Challenges of metabolomics in human

- gut microbiota research [J]. *Int J Med Microbiol*, 2016,306(5): 266-279.
- [63]Weckwerth W., Morgenthal K. Metabolomics: from pattern recognition to biological interpretation [J]. *Drug Discov Today*, 2005,10(22): 1551-1558.
- [64]Tian H., Lam S. M., Shui G. Metabolomics, a Powerful Tool for Agricultural Research [J]. *Int J Mol Sci*, 2016,17(11).
- [65]Crook A. A., Powers R. Quantitative NMR-Based Biomedical Metabolomics: Current Status and Applications [J]. *Molecules*, 2020,25(21).
- [66]Siddiqui M. A., Pandey S., Azim A., et al. Metabolomics: An emerging potential approach to decipher critical illnesses [J]. *Biophys Chem*, 2020,267: 106462.
- [67]Barrett D. Advances in metabolic profiling [J]. *Bioanalysis*, 2012,4(6): 643-644.
- [68]Dalile B., Van Oudenhove L., Vervliet B., et al. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019,16(8): 461-478.
- [69]Miller T. L., Wolin M. J. Pathways of acetate, propionate, and butyrate formation by the human fecal microbial flora [J]. *Appl Environ Microbiol*, 1996,62(5): 1589-1592.
- [70]Macfarlane S., Macfarlane G. T. Regulation of short-chain fatty acid production [J]. *Proc Nutr Soc*, 2003,62(1): 67-72.
- [71]Braniste V., Al-Asmakh M., Kowal C., et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice [J]. *Sci Transl Med*, 2014,6(263): 263ra158.
- [72]Puertollano E., Kolida S., Yaqoob P. Biological significance of short-chain fatty acid metabolism by the intestinal microbiome [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2014,17(2): 139-144.
- [73]Meng X., Zhou H. Y., Shen H. H., et al. Microbe-metabolite-host axis, two-way action in the pathogenesis and treatment of human autoimmunity [J]. *Autoimmun Rev*, 2019,18(5): 455-475.
- [74]Kratsman N., Getselter D., Elliott E. Sodium butyrate attenuates social behavior deficits and modifies the transcription of inhibitory/excitatory genes in the frontal cortex

of an autism model [J]. *Neuropharmacology*, 2016,102: 136-145.

[75]Thion M. S., Low D., Silvin A., et al. Microbiome Influences Prenatal and Adult Microglia in a Sex-Specific Manner [J]. *Cell*, 2018,172(3): 500-516 e516.

[76]Sharon G., Cruz N. J., Kang D. W., et al. Human Gut Microbiota from Autism Spectrum Disorder Promote Behavioral Symptoms in Mice [J]. *Cell*, 2019,177(6): 1600-1618 e1617.

[77]Estes M. L., Mcallister A. K. Immune mediators in the brain and peripheral tissues in autism spectrum disorder [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2015,16(8): 469-486.

[78]Deng F. L., Pan J. X., Zheng P., et al. Metabonomics reveals peripheral and central short-chain fatty acid and amino acid dysfunction in a naturally occurring depressive model of macaques [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2019,15: 1077-1088.

[79]Rosen R., Brown C., Heiman J., et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function [J]. *J Sex Marital Ther*, 2000,26(2): 191-208.

[80]Sun X., Li C., Jin L., et al. Development and validation of Chinese version of female sexual function index in a Chinese population-a pilot study [J]. *J Sex Med*, 2011,8(4): 1101-1111.

[81]Radloff L. S. The use of the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale in adolescents and young adults [J]. *J Youth Adolesc*, 1991,20(2): 149-166.

[82]Magoc T., Salzberg S. L. FLASH: fast length adjustment of short reads to improve genome assemblies [J]. *Bioinformatics*, 2011,27(21): 2957-2963.

[83]Bokulich N. A., Subramanian S., Faith J. J., et al. Quality-filtering vastly improves diversity estimates from Illumina amplicon sequencing [J]. *Nat Methods*, 2013,10(1): 57-59.

[84]Caporaso J. G., Kuczynski J., Stombaugh J., et al. QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data [J]. *Nat Methods*, 2010,7(5): 335-336.

[85]Rognes T., Flouri T., Nichols B., et al. VSEARCH: a versatile open source tool for



metagenomics [J]. PeerJ, 2016,4: e2584.

[86]Haas B. J., Gevers D., Earl A. M., et al. Chimeric 16S rRNA sequence formation and detection in Sanger and 454-pyrosequenced PCR amplicons [J]. Genome Res, 2011,21(3): 494-504.

[87]Edgar R. C. UPARSE: highly accurate OTU sequences from microbial amplicon reads [J]. Nat Methods, 2013,10(10): 996-998.

[88]Wang Q., Garrity G. M., Tiedje J. M., et al. Naive Bayesian classifier for rapid assignment of rRNA sequences into the new bacterial taxonomy [J]. Appl Environ Microbiol, 2007,73(16): 5261-5267.

[89]Quast C., Pruesse E., Yilmaz P., et al. The SILVA ribosomal RNA gene database project: improved data processing and web-based tools [J]. Nucleic Acids Res, 2013,41(Database issue): D590-596.

[90]Messaoudi M., Lalonde R., Violle N., et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects [J]. Br J Nutr, 2011,105(5): 755-764.

[91]Steenbergen L., Sellaro R., Van Hemert S., et al. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood [J]. Brain Behav Immun, 2015,48: 258-264.

[92]Bancroft J., Janssen E., Strong D., et al. The relation between mood and sexuality in heterosexual men [J]. Arch Sex Behav, 2003,32(3): 217-230.

[93]Diaz Heijtz R., Wang S., Anuar F., et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011,108(7): 3047-3052.

[94]Cryan J. F., Dinan T. G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour [J]. Nat Rev Neurosci, 2012,13(10): 701-712.

[95]Desbonnet L., Garrett L., Clarke G., et al. The probiotic *Bifidobacteria infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat [J]. J Psychiatr Res,

2008,43(2): 164-174.

[96]Pokusaeva K., Johnson C., Luk B., et al. GABA-producing *Bifidobacterium dentium* modulates visceral sensitivity in the intestine [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2017,29(1).

[97]Weir T. L., Manter D. K., Sheflin A. M., et al. Stool microbiome and metabolome differences between colorectal cancer patients and healthy adults [J]. *PLoS One*, 2013,8(8): e70803.

[98]Cui L., Lu H., Lee Y. H. Challenges and emergent solutions for LC-MS/MS based untargeted metabolomics in diseases [J]. *Mass Spectrom Rev*, 2018,37(6): 772-792.

[99]Yuan M., Breitkopf S. B., Yang X., et al. A positive/negative ion-switching, targeted mass spectrometry-based metabolomics platform for bodily fluids, cells, and fresh and fixed tissue [J]. *Nat Protoc*, 2012,7(5): 872-881.

[100]Want E. J., Masson P., Michopoulos F., et al. Global metabolic profiling of animal and human tissues via UPLC-MS [J]. *Nat Protoc*, 2013,8(1): 17-32.

[101]Chan E. C., Pasikanti K. K., Nicholson J. K. Global urinary metabolic profiling procedures using gas chromatography-mass spectrometry [J]. *Nat Protoc*, 2011,6(10): 1483-1499.

[102]Cheung P. K., Ma M. H., Tse H. F., et al. The applications of metabolomics in the molecular diagnostics of cancer [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2019,19(9): 785-793.

[103]Cacabelos R., Torrellas C., Fernandez-Novoa L., et al. Histamine and Immune Biomarkers in CNS Disorders [J]. *Mediators Inflamm*, 2016,2016: 1924603.

[104]Zucchi R., Chiellini G., Scanlan T. S., et al. Trace amine-associated receptors and their ligands [J]. *Br J Pharmacol*, 2006,149(8): 967-978.

[105]Navarrete L. P., Guzman L., San Martin A., et al. Molecules of the quinoline family block tau self-aggregation: implications toward a therapeutic approach for Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2012,29(1): 79-88.

[106]Zhang J., Guo Z., Xue Z., et al. A phylo-functional core of gut microbiota in

healthy young Chinese cohorts across lifestyles, geography and ethnicities [J]. *ISME J*, 2015,9(9): 1979-1990.

[107]Flint H. J., Duncan S. H., Scott K. P., et al. Links between diet, gut microbiota composition and gut metabolism [J]. *Proc Nutr Soc*, 2015,74(1): 13-22.

[108]Rios-Covian D., Ruas-Madiedo P., Margolles A., et al. Intestinal Short Chain Fatty Acids and their Link with Diet and Human Health [J]. *Front Microbiol*, 2016,7: 185.

[109]Schwan A., Sjolín S., Trottestam U., et al. Relapsing *clostridium difficile* enterocolitis cured by rectal infusion of homologous faeces [J]. *Lancet*, 1983,2(8354): 845.

[110]Pinn D. M., Aroniadis O. C., Brandt L. J. Is fecal microbiota transplantation the answer for irritable bowel syndrome? A single-center experience [J]. *Am J Gastroenterol*, 2014,109(11): 1831-1832.

[111]Vrieze A., Van Nood E., Holleman F., et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome [J]. *Gastroenterology*, 2012,143(4): 913-916 e917.

[112]Jones S. L., Rosenbaum S., Gardner Gregory J., et al. Aromatization Is Not Required for the Facilitation of Appetitive Sexual Behaviors in Ovariectomized Rats Treated With Estradiol and Testosterone [J]. *Front Neurosci*, 2019,13: 798.

[113]Maseroli E., Santangelo A., Lara-Fontes B., et al. The non-aromatizable androgen dihydrotestosterone (DHT) facilitates sexual behavior in ovariectomized female rats primed with estradiol [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2020,115: 104606.

[114]Guarraci F. A., Frohardt R. J. "What a Girl Wants": What Can We Learn From Animal Models of Female Sexual Motivation? [J]. *Front Behav Neurosci*, 2019,13: 216.

[115]Gelez H., Greggain-Mohr J., Pfaus J. G., et al. Flibanserin treatment increases appetitive sexual motivation in the female rat [J]. *J Sex Med*, 2013,10(5): 1231-1239.

[116]Mondino A., Fernandez S., Garcia-Carnelli C., et al. Vaporized Cannabis differentially modulates sexual behavior of female rats according to the dose [J].

Pharmacol Biochem Behav, 2019,187: 172814.

[117]Meeusen R., De Meirleir K. Exercise and brain neurotransmission [J]. Sports Med, 1995,20(3): 160-188.

[118]Alburses M. E., Narang N., Wamsley J. K. A sensitive and rapid HPLC-ECD method for the simultaneous analysis of norepinephrine, dopamine, serotonin and their primary metabolites in brain tissue [J]. Biomed Chromatogr, 1993,7(6): 306-310.

[119]Lynch S. V., Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease [J]. N Engl J Med, 2016,375(24): 2369-2379.

[120]Lukic I., Getselter D., Ziv O., et al. Antidepressants affect gut microbiota and *Ruminococcus flavefaciens* is able to abolish their effects on depressive-like behavior [J]. Transl Psychiatry, 2019,9(1): 133.

[121]Davis D. J., Hecht P. M., Jasarevic E., et al. Sex-specific effects of docosahexaenoic acid (DHA) on the microbiome and behavior of socially-isolated mice [J]. Brain Behav Immun, 2017,59: 38-48.

[122]Burokas A., Arbolea S., Moloney R. D., et al. Targeting the Microbiota-Gut-Brain Axis: Prebiotics Have Anxiolytic and Antidepressant-like Effects and Reverse the Impact of Chronic Stress in Mice [J]. Biol Psychiatry, 2017,82(7): 472-487.

[123]Reigstad C. S., Salmonson C. E., Rainey J. F., 3rd, et al. Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells [J]. FASEB J, 2015,29(4): 1395-1403.

[124]Yano J. M., Yu K., Donaldson G. P., et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis [J]. Cell, 2015,161(2): 264-276.

[125]Lyte M. Microbial endocrinology in the microbiome-gut-brain axis: how bacterial production and utilization of neurochemicals influence behavior [J]. PLoS Pathog, 2013,9(11): e1003726.

[126]Gershon M. D. 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract [J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2013,20(1): 14-21.

- [127]O'mahony S. M., Clarke G., Borre Y. E., et al. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis [J]. *Behav Brain Res*, 2015,277: 32-48.
- [128]O'Neill C. A., Monteleone G., McLaughlin J. T., et al. The gut-skin axis in health and disease: A paradigm with therapeutic implications [J]. *Bioessays*, 2016,38(11): 1167-1176.
- [129]Rothhammer V., Mascalfroni I. D., Bunse L., et al. Type I interferons and microbial metabolites of tryptophan modulate astrocyte activity and central nervous system inflammation via the aryl hydrocarbon receptor [J]. *Nat Med*, 2016,22(6): 586-597.
- [130]Williams B. B., Van Benschoten A. H., Cimerancic P., et al. Discovery and characterization of gut microbiota decarboxylases that can produce the neurotransmitter tryptamine [J]. *Cell Host Microbe*, 2014,16(4): 495-503.
- [131]Agus A., Planchais J., Sokol H. Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease [J]. *Cell Host Microbe*, 2018,23(6): 716-724.
- [132]Morris G., Berk M., Carvalho A., et al. The Role of the Microbial Metabolites Including Tryptophan Catabolites and Short Chain Fatty Acids in the Pathophysiology of Immune-Inflammatory and Neuroimmune Disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2017,54(6): 4432-4451.
- [133]Matsumoto M., Kibe R., Ooga T., et al. Impact of intestinal microbiota on intestinal luminal metabolome [J]. *Sci Rep*, 2012,2: 233.
- [134]Vandvik P. O., Wilhelmsen I., Ihlebaek C., et al. Comorbidity of irritable bowel syndrome in general practice: a striking feature with clinical implications [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2004,20(10): 1195-1203.
- [135]He Y., Wu W., Zheng H. M., et al. Regional variation limits applications of healthy gut microbiome reference ranges and disease models [J]. *Nat Med*, 2018,24(10): 1532-1535.
- [136]Graziottin A. Prevalence and evaluation of sexual health problems--HSDD in

Europe [J]. J Sex Med, 2007,4 Suppl 3: 211-219.

[137]Varfi N., Rothen S., Jasiowka K., et al. Sexual Desire, Mood, Attachment Style, Impulsivity, and Self-Esteem as Predictive Factors for Addictive Cybersex [J]. JMIR Ment Health, 2019,6(1): e9978.

[138]Edmonds M. R., Hadjistavropoulos H. D., Gullickson K. M., et al. Understanding Problems With Sleep, Sexual Functioning, Energy, and Appetite Among Patients Who Access Transdiagnostic Internet-Delivered Cognitive Behavioral Therapy for Anxiety and Depression: Qualitative Exploratory Study [J]. JMIR Form Res, 2020,4(10): e15037.

## 附 录

### 个人简历

李关键，男，1990 年 10 月生，安徽合肥长丰县人

2018 年 9 月至今 安徽医科大学第一附属医院生殖医学中心 博士研究生

2015 年 9 月-2018 年 6 月 新疆医科大学第二附属医院泌尿外科 硕士

2009 年 9 月-2014 年 6 月 山东大学医学院 临床医学 学士

### 在读期间获奖励情况

获 2019-2020 年度研究生国家奖学金

获 2018-2019 年度、2019-2020 年度安徽医科大学学业奖学金

### 参加的主要科研项目

参与国家自然科学基金面上项目（82071701）《ZMYND15基因的突变导致严重少弱畸形精子症的分子机制研究》

### 参加学术会议

2018 年 10 月 上海 中国医师协会医学遗传医师分会 2018 年会

2019 年 9 月 武汉 第六届中国医师协会男科医师分会学术年会、第三届世界华人男科医师学术大会

2019 年 7 月 合肥 安徽省医学会妇产科学术年会

2020 年 9 月 合肥 安徽省医学会生殖医学分会学术年会

2020 年 10 月 合肥 妇幼健康研究会生殖内分泌专业委员会第五届学术年会

2021 年 2 月 阿姆斯特丹 国际性医学会妊娠与性行为研讨会（在线参加）

在读期间发表文章

1. **Li G**, Li W, Bing S, Wang C, Shen Q, Li B, Tang D, Xu C, Geng H, Gao Y, Wang G, Wu H, Zhang Z, Xu X, Zhou P, Wei Z, He X, Cao Y\*. Differences in the Gut Microbiome of Women With and Without Hypoactive Sexual Desire Disorder: Case Control Study. *J Med Internet Res*. (2021, IF=5.034) [article]
2. **Li G**, Wang C, Song B, Zhang R, Zhang D, He X, Cao Y\*. Knowledge, Attitudes, and Practice Patterns Relating to Female Sexual Health Among Obstetricians and Gynecologists in China. *JAMA Network Open* (2021, IF=5.032) [research letter]
3. **Li G**, Li W, He X, Cao Y\*. Asymptomatic and Presymptomatic Infectors: Hidden Sources of COVID-19 Disease. *Clinical Infectious Diseases* (2020, IF=8.313) [letter]
4. **Li G**, Tang D, Song B, Wang C, Qunshan S, Xu C, Geng H, Wu H, He X, Cao Y\*. Impact of the COVID-19 Pandemic on Partner Relationships and Sexual and Reproductive Health. *Journal of Medical Internet Research* (2020, IF=5.034) [article]
5. **Li G**, Li W, Song B, Wu H, Tang D, Wang C, He X, Cao Y\*. SARS-CoV-2 and the reproductive system: assessment of risk and considerations for infection control in reproductive departments. *Systems Biology in Reproductive Medicine* (2020, IF=1.946) [article]



## 致 谢

三年的时光转眼过去，回首充满意义的博士学习阶段，自感非常有幸能来到安医生殖这个温暖的大家庭。三年的求学时光，我获得了无比珍贵的获取知识、实践科研想法的机会。这三年时光非常有意义，我在导师和科室各位老师的指导下成长。一方面学习到更多的临床专业知识和技能，另一方面，学习到更多最新的科研思维和严谨的科学态度。回首博士求学生活的点点滴滴，不禁感慨万分，此刻，借此机会在此表达诚挚的感激之情！

我首先要感谢我的导师，尊敬的曹云霞教授。曹老师是妇产科生殖医学领域的知名专家，师从曹老师是我的荣光。非常感谢恩师给予我继续求学的机会，恩师给予学生的不仅仅是科研上的悉心指导，还有生活和工作上的关心和照顾。从博士课题的选题、开题到修正、执行，曹老师给予了密切关注并提出了很多建设性的指导意见，帮助我推进了这个全新课题的进行和初步完成。恩师对包括我在内的每个学生的成长成才付出了很多的汗水和心血，让学生肃然起敬、万分感谢。

感谢尊敬的贺小进教授对我的学习和生活上的帮助。贺教授对我的关怀无微不至，在学生进步的时候时常鼓励，懒惰的时候时常鞭策。他严谨的科研态度，认真的学术钻研精神，是我们的榜样。还要感谢师兄吴欢博士、汤冬冬博士、宋兵博士的关心和帮助，他们是我在生殖医学临床和科研工作中的领路人。此外，还要感谢陪伴和帮我学习、工作的其他师兄弟，包括沈群山、王超、高阳、张俊强、王冠雄等，我们一起前进，一起奋斗，相互扶持，同甘共苦，共同进步。不管将来去哪里，这段时光和兄弟情义永存心底，此生难忘！

感谢我的父母、家人和妻子。漫漫求学路，他们默默为我付出，一直是我求学路上最坚实的后盾。他们的支持让我在多年的求学生涯中，虽然困难重重，但一直幸福、无忧。愿你们平安健康，感谢你们！

再次感谢在我求学期间给予我支持和帮助的师长、同学、朋友，谢谢你们！

李关健

2021 年 03 月

## 综 述

# 女性性欲减退障碍研究进展

**摘要** 性欲减退障碍(hypoactive sexual desire disorder, HSDD)是指女性的性幻想或性活动的欲望持续缺失,伴有明显的个人痛苦,或对伴侣关系产生困扰,是一种常见的女性性健康问题。目前,对性欲发生的神经中枢内分泌机制的研究使人们对这种生物-心理-社会疾病的潜在发病机制有了更深入的了解。本文现将 HSDD 的流行病学、生理学机制、诊断和治疗策略等方面的研究进展进行综述。

**关键词** 性欲减退障碍 流行病学 发病机制 诊治

## Research progress of hypoactive sexual desire disorder

**Abstract** Hypoactive sexual desire disorder (HSDD) is a common female sexual health problem, which refers to women's persistent lack of sexual fantasy or desire for sexual activities, accompanied by obvious personal pain or disturbance to the partnership. At present, the study of neuroendocrine central mechanism of sexual desire makes people have a deeper understanding of the potential pathogenesis of this bio psycho social disease. In this article, we will review the research progress of epidemiology, physiological mechanism, diagnosis and treatment strategy of HSDD.

**Keywords** hypoactive sexual desire disorder / pathogenesis / diagnosis and treat

性欲减退障碍(HSDD)是一种常见的女性性健康问题<sup>[1]</sup>。主要指女性的性幻想或性活动的欲望持续缺失,伴有明显的个人痛苦,或对伴侣关系产生困扰。该性

功能障碍不能用其他非性功能的精神障碍更好地解释,或作为严重的关系困扰(例如,性伴侣暴力)或其他显著的应激源的结果,也不能直接归因于某种物质/药物的效应或躯体疾病。HSDD 可以分为终身的、获得性的、广泛性的、情境的<sup>[2]</sup>。终身性 HSDD 自个体有性活动起持续存在,而获得性 HSDD 开始于一段时间相对正常的性功能之后。广泛性 HSDD 不局限于特定类型的刺激、情境或伴侣,而情境性 HSDD 仅出现于特定类型的刺激、情境或伴侣。

研究发现,患有 HSDD 的女性的身体形象、自信和自我价值都受到了损害,而且与伴侣的联系也更少<sup>[3]</sup>。与对照组相比,患有 HSDD 病的妇女的保健费用和健康负担支出更高<sup>[4,5]</sup>。

对性欲神经中枢内分泌机制的研究使人们对这种生物-心理-社会疾病的潜在发病机制有了更深入的了解。尽管关于 HSDD 的外文文献有许多,但很多临床医生对 HSDD 了解不多,很少有医生认为自己有能力去为患者提供咨询或治疗服务。此外,目前国内尚缺少关于 HSDD 的中文文献和诊疗规范,无法帮助我国临床医生(内科医生/初级保健医生、妇科医生、泌尿科医生和性医学专家)更规范的筛查 HSDD 患者,并对患者提供适当治疗指导。

现将 HSDD 的流行病学、生理学机制、诊断和治疗策略等方面的研究进展综述如下。

## 1 HSDD 的流行病学研究

美国的两项基于人群的研究表明,约 36%至 39%的美国女性报告性欲低下,其中 8%至 10%的女性符合 HSDD 的诊断标准<sup>[1,6]</sup>。一项对 1548 名 65 至 79 岁的澳大利亚妇女进行的基于问卷的横断面研究显示,低性欲、低性欲相关的个人痛苦和 HSDD 的发生率分别为 88.0%、15.5%和 13.6%<sup>[7]</sup>。在女性中,低性欲的发生率通常随年龄增长而增加,但性相关的痛苦减少。因此总体来说,在整个成年期内,女性的 HSDD 患病率较为稳定<sup>[8]</sup>。

性欲低下会对妇女的健康和生活质量产生严重的负面影响<sup>[9]</sup>。然而,对自述性欲低下和存在性相关痛苦的妇女进行调查研究显示,高达 80%的妇女没有向卫生

保健提供者提及过这个问题,至少有 50%的人报告说,不适或尴尬导致他们不愿意向医生寻求治疗<sup>[3, 10]</sup>。总之, HSDD 在女性中很常见,但往往得不到足够的关注和解决<sup>[11]</sup>。

## 2 HSDD 的发病机制

### 2.1 调节性欲的生理机制

关于性欲发生的一些研究已经在临床和实验室中开展。经过验证的患者自我报告的工具(如女性性功能指数)能够对性欲的变化进行较为敏感的临床评估。在动物研究中,性欲可以从性行为或其他表明性欲望的行为中相对可靠地推断出来。这些性及性相关行为背后的潜在认知和情感的调节过程,由参与性兴奋和性抑制的大脑系统控制<sup>[12-16]</sup>。

#### 2.1.1 神经调节

大脑中调节性欲的关键区域包括前额叶皮层,内侧视前区,室旁核,以及腹侧被盖区和伏隔核的奖赏中心等<sup>[12-16]</sup>。性兴奋涉及脑多巴胺,黑皮质素,催产素,加压素和去甲肾上腺素等。这些神经递质协调下丘脑,边缘系统和皮质中的通路,以处理和响应性刺激。性抑制涉及脑阿片样物质,血清素和内源性大麻素系统,其在性不应期期间正常激活或产生厌恶、回避的功能,这些抑制系统可以削弱兴奋系统被激活的能力。关于性动机和愿望的精神药理学的大量动物和人类文献报道<sup>[15, 16]</sup>,性欲可以被以下药物或条件抑制:(1)降低脑多巴胺水平(2)通过增加作用于血清素 2A 受体,或  $\mu$  受体的阿片样物质来增强脑 5-羟色胺的作用。相应的,性欲可以通过以下药物或条件刺激:增加下丘脑和中脑边缘多巴胺或减少 5-羟色胺释放或抑制前额叶皮质中的突触后结合。基于以上研究,目前正在积极评估和筛选能够选择性激活这些刺激途径或减少抑制途径的药物用于治疗 HSDD。

#### 2.1.2 激素调节

人类女性和雌性哺乳动物的性动机和欲望在排卵期达到顶峰<sup>[17-20]</sup>。这个峰值是由卵巢激素作用驱动的,卵巢激素作用激发大脑和周围的兴奋性系统<sup>[21]</sup>。然而,在 20 世纪的大部分时间里,人们普遍认为女性的性欲不受卵巢激素的影响<sup>[22]</sup>。虽

然早期的一些可疑研究表明肾上腺雄激素对女性的性欲至关重要，但卵巢切除术降低或消除女性性欲的证据直到 20 世纪 80 年代才公布<sup>[23-26]</sup>。因为这些去卵巢的女性有正常的肾上腺皮质，这些发现排除了肾上腺雄激素对女性性欲至关重要的观点。因此，焦点转移到卵巢皮质类固醇，包括雌二醇和睾酮，作为女性性欲的调节剂。

尽管睾酮测定的准确性和不同的实验设计方面仍然存在很多问题，但激素治疗研究发现，睾酮增加了手术和自然绝经后妇女以及绝经前妇女的性欲<sup>[27, 28]</sup>。在这些研究中，血浆总睾酮水平均处于正常或超生理范围，尽管这并不一定能代表生物可利用睾酮及游离睾酮的水平<sup>[22]</sup>。实际上，在对自然绝经妇女的研究中，性欲的下降是通过雌二醇水平的下降而不是睾酮水平的下降来预测的<sup>[29]</sup>。在针对绝经前妇女的研究中，性欲变化与整个月经周期中卵巢激素水平变化之间的关系研究的结果很大程度上各不相同，其原因可能是由于方法的不同，包括卵巢激素测量间隔时间不同，以及使用性交频率作为性欲的代用指标等<sup>[22, 30]</sup>。当每天测量性欲和卵巢激素水平时，雌二醇与性欲呈正相关，孕酮与性欲降低相关，睾酮水平并不能预测女性性欲的任何方面<sup>[29]</sup>。然而，最近的临床共识并不支持使用雌激素作为治疗 HSDD 的干预措施<sup>[31]</sup>。此外，卵巢睾酮水平在排卵期间短期内呈上升趋势，这种上升可能直接通过雄激素作用或通过芳香化酶转化为雌激素间接激活性欲的兴奋性机制。另外，分泌的雄激素可能与血液中的皮质类固醇激素结合球蛋白结合，从而使更多的雌二醇进入大脑，刺激兴奋性机制。总体来说，激素是性欲的调节者之一，也是大脑中兴奋和抑制途径中整合的无数其他因素之一。

## 2.2 HSDD 的发病机制

导致 HSDD 发生的确切的生物学机制仍不完全清楚。临床上，性欲正常的绝经前妇女与患有 HSDD 的妇女之间没有可识别的激素水平差异。绝经后妇女的性欲水平通常较低，但性相关的痛苦发生率较低<sup>[32]</sup>。

虽然较低的睾酮水平可能与性欲降低有关，但睾酮水平无法预测 HSDD 的发生<sup>[33]</sup>。同样，低性欲也与雌二醇水平降低有关，但 HSDD 妇女的总体雌二醇水平不低于性欲正常的女性。实际上，尽管卵巢皮质类固醇可以调节女性的性欲，但

它们在 HSDD 中的确切作用仍不清楚。无论激素水平的变化是否起到了致病作用，原发性和继发性的 HSDD 很可能涉及大脑中抑制途径的增加<sup>[34]</sup>，或者这些系统中的功能性和结构性神经适应导致了兴奋降低、抑制增加，或两者混合。这种大脑功能和结构的动态变化可能会受到经验和行为的额外调节或加强，从而进一步导致 HSDD 的发生。这种基于经验的神经可塑性的变化过程并非 HSDD 独有，它将行为与细胞机制（神经元回路）、突触机制（突触强度的增强或抑制）和分子机制（离子通道、细胞表面受体、转录和翻译事件）以及表观遗传修饰联系起来<sup>[35, 36]</sup>。在机制上，基于经验的神经可塑性可以解释多种心理及医学治疗方式如何通过调节大脑中潜在的性抑制和兴奋机制使 HSDD 患者受益。

### 3 HSDD 的诊断

#### 3.1 HSDD 定义

在国际疾病分类（ICD-10）中 HSDD 的诊断代码为 F52.0，其核心特征是性欲低下和与此相关的痛苦。HSDD 被定义为“缺乏或明显减少从事性活动的欲望或动机，表现为：1）减少或缺乏自发的性想法或幻想；2）减少或缺乏对性暗示和刺激的反应性欲望；3）在性活动中无法维持欲望或兴趣。这种模式在至少 6 个月的时间内持续或反复出现，严重程度可能有所波动。这些症状需与具有临床意义的痛苦有关，但不是继发于性交疼痛障碍<sup>[37]</sup>。国际妇女性健康研究学会给出了一个类似的宽泛定义，但也注意到 HSDD 在本质上不是情境性的（即不是继发于身体和/或情感虐待、对伴侣的不满，或受到心理和/或生活方式改变、生活压力的影响）<sup>[2, 38]</sup>。需要注意的是，低性欲以及相关的行为和造成的痛苦可能会影响伴侣关系，或者伴侣关系中的问题可能导致低性欲。总之，在诊断 HSDD 之前，应排除关系问题（如严重的伴侣关系冲突）作为主要的导致性欲减低的致病因素<sup>[38]</sup>。

#### 3.2 性欲减退筛查仪 (DSDS)

推荐的诊断策略包括使用性欲减退筛查仪(DSDS)和/或病史来确定 HSDD 的类型。DSDS 是明确女性全身性获得性 HSDD 诊断的有效工具<sup>[39]</sup>。DSDS 用于 HSDD 筛查和病因识别，它的优势是简短、有效、用户友好、无需特殊培训即可管理和

解释<sup>[40, 41]</sup>。

DSDS 包括 5 个简单的“是/否”问题。前 4 项纳入了诊断一般获得性 HSDD 的先决条件：(1) 先前的性欲/兴趣的满意程度，(2) 性欲/兴趣的满意程度有所下降，(3) 因性欲下降而烦恼，(4) 希望性欲得到改善<sup>[38, 39]</sup>。在第五个问题中，患者被要求确认“是/否”存在以下情况，如果有的话，选择出所列出的 7 组因素中的哪些可能适用于她的情况。这些情况可能对她的性欲/兴趣产生不利影响<sup>[39]</sup>。如果女性对前 4 个问题中的至少 1 个回答为“否”，则她不符合一般获得性 HSDD 的标准，但可以满足情境性或终身性低欲望/兴趣的标准。如果患者对问题 1 至 4 的回答为“是”，对问题 5 中的所有因素的回答为“否”，则可考虑为获得性 HSDD。问题 5 的目的是帮助确定 HSDD 的病因是原发性还是继发性。在继发性 HSDD 的情况下，重要的是治疗根本原因。

如果存在问题 5 中的任何因素，医务人员必须评估和考虑鉴别诊断，包括低性欲的生物学病因，并决定对问题 5 的回答是否表明一般获得性 HSDD 或情境性低性欲/兴趣。情境性的欲望丧失可能发生在对暂时的紧张的生活情境的反应中。终生无性兴趣/性兴趣低且不痛苦的个体可能是始终无性欲的，因此不符合 HSDD 的标准，也往往不需要干预<sup>[42]</sup>。精神病和医疗状况、女性或其伴侣的其他性问题、药物/药物的使用或关系问题可能是导致欲望减弱的原因，这些都符合继发性 HSDD 的诊断。性唤醒障碍和性高潮障碍等共病条件的存在不排除同时诊断为 HSDD。

总之，DSDS 为医务人员提供了一种快速、友好的方法，可在临床环境中筛查和诊断 HSDD，并初步识别可变的致病因素<sup>[39]</sup>。

### 3.3 体检和实验室检查

尽管诊断 HSDD 不需要体检，但根据病史，排除其他可能导致性兴趣低下的因素可能是合适的，如性活动疼痛或激素不足状态。实验室和影像学检查由妇女的病史和体检结果决定。由于目前尚无明确诊断或者排除 HSDD 的特异性生物标志物，故不应采用性激素测定进行诊断。如果担心导致低欲望的共病条件的存在，则可考虑进行额外的激素测定（如测量甲状腺激素和催乳素水平），尽管这些检查

不推荐在临床工作中应用<sup>[11, 31, 43-46]</sup>。睾酮和性激素结合球蛋白水平也不是诊断 HSDD 所必需的, 但如果考虑激素治疗, 可考虑检测<sup>[38]</sup>。这些测试主要是为了确定特定的病因或评估伴随的医疗条件的可能作用。如果需要更专业的体检、测试或治疗, 可以考虑转诊给性医学专家。转诊的原因可能包括终生性和/或情境性低欲望、人际关系问题、生理或心理创伤、内分泌疾病、复杂的医疗问题或初步治疗失败等<sup>[47]</sup>。

### 3.4 HSDD 的可变致病因素

HSDD 的评估应包括筛查与性唤起、性高潮和性交疼痛等相关的性问题<sup>[2]</sup>, 以便通过评估这些主诉的发生与低欲望的发生之间的时间关系来确定主要和次要问题。还需要确定 HSDD 是终生的还是后天的, 是一般的(发生在所有伙伴的所有环境中)还是情境性的。其他关键的调查领域应包括先前的性功能和伴侣关系、人际关系问题<sup>[48-51]</sup>。当女性出现 HSDD 时, 没有任何潜在的因果共病或人际关系冲突, 无可变致病因素的 HSDD 诊断是可以确定的。需要注意的是, 与伴侣有规律的性行为并不一定意味着女性没有 HSDD, 因为患有 HSDD 的女性可能会由于许多与性欲无关的原因发生的性行为(例如, 性胁迫或出于恐惧或责任等)。此外, 没有伴侣或有多个不稳定伴侣的女性也可能经历 HSDD<sup>[7]</sup>。

对于 HSDD 患者, 应向患者征集他们低欲望经历的更详细信息, 包括发病、持续时间、性行为适应和回避以及痛苦程度。密切评估患者的病史(包括生殖史)、共病情况(包括内分泌、神经、心血管和精神疾病)、处方药和非处方药的使用情况等<sup>[13, 52-55]</sup>评估应包括医疗、心理和社会史, 以确定可能存在的可变致病因素。

医务人员应特别询问可能加剧性欲低下或影响治疗效果的其他性相关问题。在针对女性低性欲障碍的研究中, 在临床诊断为全身性获得性 HSDD 女性中, 性唤醒障碍、润滑问题或两者兼有的报告率分别为 50.2%、42.5% 和 39%<sup>[56, 57]</sup>。获得详细的妇科病史非常重要。尤其注意绝经前妇女的月经周期; 绝经期妇女的泌尿生殖系统相关症状<sup>[58]</sup>; 盆底疾病, 如尿失禁、大便失禁、盆底功能障碍等。这些因素都可能与性欲降低有关<sup>[7, 59-61]</sup>。自然绝经前双侧输卵管、卵巢切除手术与 HSDD 的可能性增加有关<sup>[32]</sup>。此外, 应询问其他盆腔手术、创伤或放疗历史, 因



为这些因素可能与盆腔疼痛和卵巢功能改变有关。其他与雄激素水平降低和潜在性欲减退相关的疾病包括高催乳素血症、垂体功能减退、下丘脑闭经、肾上腺功能不全、原发性卵巢功能不全和化学性卵巢抑制等<sup>[62, 63]</sup>。

此外,可能增加性激素结合球蛋白(SHBG)水平,从而降低游离睾酮水平的疾病包括甲状腺机能亢进症和人类免疫缺陷病毒感染<sup>[64]</sup>。亚临床甲状腺机能减退症<sup>[65, 66]</sup>和甲状腺机能亢进症<sup>[67, 68]</sup>也可能与性欲降低有关。患有多囊卵巢综合征的女性往往雄激素水平高,有或没有少排卵或无排卵。患者常存在心理(感觉自己没有魅力、不那么女性化、更抑郁)和生物(肥胖和不孕)因素,这些因素可能会对她们的性欲产生负面影响<sup>[69]</sup>。

抑郁症状与 HSDD 独立且双向相关,伴随抑郁症的出现,性功能障碍的风险增加了 50%到 70%;而性功能障碍的发生,也使抑郁风险随之增加 130%到 210%的<sup>[7, 70]</sup>。更复杂的是,大多数抗抑郁药与性欲望的降低有关<sup>[71-74]</sup>;使用抗抑郁药物实际上是 HSDD 的一个重要可变致病因素。在针对女性的低性欲障碍研究中,34%的一般获得性 HSDD 患者被发现同时出现的抑郁症状或正在接受抗抑郁药物治疗<sup>[75]</sup>。鉴于这种显著的共病,每一位 HSDD 患者都应该进行抑郁症状筛查,因为抑郁障碍本身或抗抑郁药物治疗是 HSDD 的可变致病因素。

## 4 HSDD 的治疗

因为性欲包括生理、心理、社会和环境因素,有必要采用生物-心理-社会方法来治疗 HSDD 妇女<sup>[13, 52, 76]</sup>。

### 4.1 诊室内的交流和咨询

最初的方法可能是以诊室内的交流和咨询,以提供关于纠正咨询者对性行为的误解的基础教育,以及关于行为或生活方式改变的建议,以提高患者的自尊、自信和增加性兴趣<sup>[77]</sup>。在患者决定参与心理治疗和/或药物治疗之前,这种方法可能会有所帮助<sup>[52]</sup>。PLISSIT (Permission, Limited Information, Specific Suggestions, Intensive Therapy, 即许可、有限信息、具体建议、强化治疗)模式是一种渐进式的办公室咨询方法,对 HSDD 治疗来说可能是一种有用的方法<sup>[37]</sup>。在 PLISSIT 模

型中，女性被允许（P）讨论她们的问题和情绪，并探索解决方案。然后，从业者提供有限的信息（LI），包括基本的性功能教育和/或资源（例如，文献、视频和色情），以及以指令和建议的形式解决问题的具体建议（SS）。如果患者需要更为密集的治疗（IT），那么医生可以推荐她进行个体或夫妻共同治疗。

#### 4.2 心理干预治疗

一旦基于诊室内的交流和咨询被证明效果不充分，或者在咨询过程中，创伤史、虐待史或严重精神问题的存在被曝光，心理干预治疗通常是下一步<sup>[77]</sup>。心理治疗主要关注导致痛苦的低性欲的心理和社会文化因素。针对女性性功能障碍的干预措施包括认知行为治疗<sup>[78, 79]</sup>、正念训练<sup>[80, 81]</sup>、和夫妻练习，包括感官集中练习<sup>[37]</sup>、阅读治疗<sup>[37, 82, 83]</sup>和使用色情材料（如果患者接受）<sup>[37]</sup>。尽管这些干预措施据报道对 HSDD 患者有益，但来自精心设计的对照试验的结果有限<sup>[84, 85]</sup>。

#### 4.3 循证药物治疗

在 HSDD 的随机对照临床试验中，使用经验证的患者报告结果评估治疗的效果。女性性功能指数（FSFI）是经过验证的 19 项问卷，评估性功能的主要维度：欲望、唤醒、润滑、性高潮、总体满意度和性交疼痛<sup>[86]</sup>。欲望域（FSFI-D）评估欲望的频率和程度。女性性困扰量表修订版（FSDS-R）是一份问卷，允许使用第 13 项（FSDS-R-13）测量与性功能障碍相关的困扰，特别是低欲望<sup>[87]</sup>。尽管在一些研究中满足性事件（SSEs）被视为共同主要终点，但缺乏 SSEs 不是 HSDD 诊断的标准。相反，SSEs 可视为性欲和性相关痛苦改善的下游指标。

氟班色林（Flibanserin）是美国食品和药物管理局（FDA）批准的两种治疗 HSDD 的药物中的第一种<sup>[88]</sup>，用于绝经前妇女的一般获得性 HSDD<sup>[89]</sup>。氟班色林（突触后 5-羟色胺 1A 激动剂和 2A 拮抗剂）降低 5-羟色胺水平，增加多巴胺和去甲肾上腺素水平，通过增强兴奋性成分和减少抑制反应而对大脑功能起作用<sup>[90, 91]</sup>。对绝经前 HSDD 妇女进行的 3 项随机安慰剂对照试验的结果表明，100mg 氟班色林（每天睡前服用）与对照组相比，在统计学上有显著改善性欲（根据 FSFI-d 评分）和与欲望相关的痛苦（根据 FSDS-R-13 评分）<sup>[92-94]</sup>。绝经前妇女睡前服用 100 mg 氟班色林最常见的不良反应是头晕、嗜睡、恶心、疲劳、失眠和口干和同时进

行酒精消费时的安全问题<sup>[37]</sup>。

布美兰肽（Bremelanotide）是一种皮下注射的黑素皮质素受体-4 激动剂，通过激活大脑中的内源性途径来调节性欲和性反应，于 2019 年上市成为第二款获得 FDA 批准的 HSDD 治疗药物<sup>[95]</sup>。在对患有 HSDD 和性唤起障碍的女性进行的随机对照研究中，布美兰肽（1.25 和 1.75 毫克）在提高性欲和性唤起以及 SSEs 数量方面表现出显著的疗效<sup>[37, 96]</sup>。布美兰肽常见的不良事件包括恶心，潮红和头痛，相比氟班色林有很大优势，不需要禁酒，极少有低血压、眩晕等不良反应<sup>[97]</sup>。布美兰肽起效迅速，疗效持续 8 个小时，相对于佛班色林的按时服药，布美兰肽是按需服药。但皮下注射给药的方式相比口服的佛班色林可能较难接受。

睾酮是参与性欲调节的重要性激素<sup>[76]</sup>。尽管缺乏对绝经前妇女的高质量研究，但对于绝经后 HSDD 妇女，众多证据支持经皮睾酮的疗效，其可以增加雄激素水平，改善绝经后 HSDD 妇女的性欲和性满意度<sup>[98-103]</sup>。最近的一项系统综述分析包括 7 项关于经皮睾酮的随机对照研究，发现经皮睾酮贴片治疗使绝经后妇女的性欲、性活动、SSEs 和性高潮显著增加，个人痛苦显著减少<sup>[99, 100]</sup>。然而，FDA 没有批准用于治疗绝经后 HSDD 妇女的经皮睾酮贴片，FDA 咨询委员会投票认为长期安全性数据不足以支持批准<sup>[104]</sup>。因此女性经皮睾酮的可用性目前仅限于不受管制的配方和核准标示外使用。合成的口服活性类固醇替勃龙（tibolone）可降低 SHBG，导致内源性游离睾酮增加<sup>[105]</sup>。尽管一项针对性功能障碍妇女的小型随机临床试验发现，替勃龙对性欲低下的疗效略高于经皮激素治疗<sup>[106]</sup>，最近的荟萃分析未能证实替勃龙对绝经后妇女性欲的益处<sup>[107]</sup>。关于口服脱氢表雄酮（DHEA），系统综述和荟萃分析没有发现 DHEA 对女性性功能障碍有统计学意义的益处<sup>[108]</sup>。

雌激素水平下降，通常发生在更年期过渡期，与外阴阴道萎缩和性功能障碍有关<sup>[109]</sup>。86 对随机对照试验的系统回顾和荟萃分析发现，激素治疗与更年期症状妇女或早期更年期妇女性功能改善之间存在正相关。然而，激素治疗的有益效果主要是针对性活动引起的疼痛，缺乏针对性欲的证据<sup>[107]</sup>。国际性医学学会共识建议的最新结论认为，尽管局部阴道雌激素是外阴阴道萎缩的一线治疗方法，现有证据不支持对女性性功能障碍（如 HSDD）使用系统性雌激素治疗<sup>[110]</sup>。

在对重度抑郁症患者的研究中，观察到使用安非他酮（多巴胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂）的患者性功能障碍发生率较其他药物低<sup>[111-115]</sup>。尽管疗效和安全性数据有限，但已批准安非他酮用于 HSDD 病的核准标示外治疗<sup>[116, 117]</sup>。丁螺环酮可降低血清素抑制，是另一种用于抗抑郁药物相关的性功能障碍的标示外治疗药物<sup>[91, 118]</sup>。

## 5 总结

HSDD 是妇女的一个常见性健康问题，妇产科医生、性医学专家等医务工作者在识别和解决这种情况方面处于独特的地位。对 HSDD 妇女的诊断评估主要基于病史，且涉及生物心理社会的视角。性欲减退筛查器是一种有效的工具，有助于 HSDD 诊断。应审查患者的病史和共病情况(包括抑郁、焦虑和其他导致性欲低下的情况)，药物也应审查，因为许多药物与性欲低下有关。体格检查和实验室检查可能会发现对性功能有负面影响，但仅在需要时。

HSDD 的治疗包括心理和生物策略。治疗可能包括诊室内的咨询或性治疗推荐、解决潜在的可变致病因素、心理治疗、中枢神经系统药物或激素治疗。管理原则包括考虑风险收益比、侵入程度和成本，以提供个性化护理。关于治疗的最终决定通常取决于患者(和伴侣)的偏好和目标。氟班色林和布美兰肽是 FDA 已经批准的两种治疗绝经前获得性 HSDD 妇女的药物，在多项随机双盲对照试验中被报道具有临床意义的治疗效果。安非他酮或丁螺环酮可用于 HSDD 的核准标示外治疗。患有 HSDD 症的绝经后女性可能会受益于标示外的经皮睾酮治疗。总之，HSDD 病是一种非常普遍但通常不敏感的疾病，可以有效地由非专科医生通过适当的评估和个体化治疗进行管理。

鉴于 HSDD 妇女的治疗需求未得到很好的满足，开发新的安全有效的治疗方法的努力仍在继续。应该强调的是，任何药物疗法的影响都不是为了规避通常占主导地位的对性欲的抑制性影响。相反，神经内分泌系统的调节可以促进当生理刺激和社会环境都足够和适当时的性欲途径。

## 6 结论

HSDD 是一种常见的女性性功能障碍疾病。当前研究认为 HSDD 的发病机制归因于中枢性兴奋(多巴胺、去甲肾上腺素、黑皮质素和催产素)和性抑制(血清素、阿片样物质、内源性大麻素和催乳素)通路的失衡。流行病学研究确定了部分可变致病因素,如心理状况、关系问题、医疗状况、药物和绝经等。由于患者和医务工作者往往不会就性问题展开讨论,HSDD 通常无法确诊。HSDD 的药物治疗目前仅限于 FDA 批准的氟班色林和布美兰肽,以及部分核准标示外的药物使用,其他药物正在开发中。

## 参考文献

- [1]Shifren J. L., Monz B. U., Russo P. A., et al. Sexual problems and distress in United States women: prevalence and correlates [J]. Obstet Gynecol, 2008,112(5): 970-978.
- [2]Parish S. J., Goldstein A. T., Goldstein S. W., et al. Toward a More Evidence-Based Nosology and Nomenclature for Female Sexual Dysfunctions-Part II [J]. J Sex Med, 2016,13(12): 1888-1906.
- [3]Kingsberg S. A. Attitudinal survey of women living with low sexual desire [J]. J Womens Health (Larchmt), 2014,23(10): 817-823.
- [4]Foley K., Foley D., Johnson B. H. Healthcare resource utilization and expenditures of women diagnosed with hypoactive sexual desire disorder [J]. J Med Econ, 2010,13(4): 583-590.
- [5]Biddle A. K., West S. L., D'aloisio A. A., et al. Hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women: quality of life and health burden [J]. Value Health, 2009,12(5): 763-772.
- [6]West S. L., D'aloisio A. A., Agans R. P., et al. Prevalence of low sexual desire and hypoactive sexual desire disorder in a nationally representative sample of US women [J]. Arch Intern Med, 2008,168(13): 1441-1449.
- [7]Zelege B. M., Bell R. J., Billah B., et al. Hypoactive sexual desire dysfunction in

- community-dwelling older women [J]. *Menopause*, 2017,24(4): 391-399.
- [8]Hayes R. D., Dennerstein L., Bennett C. M., et al. Relationship between hypoactive sexual desire disorder and aging [J]. *Fertil Steril*, 2007,87(1): 107-112.
- [9]Leiblum S. R., Koochaki P. E., Rodenberg C. A., et al. Hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women: US results from the Women's International Study of Health and Sexuality (WISHeS) [J]. *Menopause*, 2006,13(1): 46-56.
- [10]Shifren J. L., Johannes C. B., Monz B. U., et al. Help-seeking behavior of women with self-reported distressing sexual problems [J]. *J Womens Health (Larchmt)*, 2009,18(4): 461-468.
- [11]Parish S. J., Hahn S. R. Hypoactive Sexual Desire Disorder: A Review of Epidemiology, Biopsychology, Diagnosis, and Treatment [J]. *Sex Med Rev*, 2016,4(2): 103-120.
- [12]Bancroft J., Graham C. A., Janssen E., et al. The dual control model: current status and future directions [J]. *J Sex Res*, 2009,46(2-3): 121-142.
- [13]Bitzer J., Giraldi A., Pfaus J. Sexual desire and hypoactive sexual desire disorder in women. Introduction and overview. Standard operating procedure (SOP Part 1) [J]. *J Sex Med*, 2013,10(1): 36-49.
- [14]Georgiadis J. R., Kringelbach M. L., Pfaus J. G. Sex for fun: a synthesis of human and animal neurobiology [J]. *Nat Rev Urol*, 2012,9(9): 486-498.
- [15]Pfaus J. G. Pathways of sexual desire [J]. *J Sex Med*, 2009,6(6): 1506-1533.
- [16]Stahl S. M. Targeting circuits of sexual desire as a treatment strategy for hypoactive sexual desire disorder [J]. *J Clin Psychiatry*, 2010,71(7): 821-822.
- [17]Graham M. D., Gardner Gregory J., Hussain D., et al. Ovarian steroids alter dopamine receptor populations in the medial preoptic area of female rats: implications for sexual motivation, desire, and behaviour [J]. *Eur J Neurosci*, 2015,42(12): 3138-3148.
- [18]Grebe N. M., Emery Thompson M., Gangestad S. W. Hormonal predictors of

women's extra-pair vs. in-pair sexual attraction in natural cycles: Implications for extended sexuality [J]. *Horm Behav*, 2016,78: 211-219.

[19]Stanislaw H., Rice F. J. Correlation between sexual desire and menstrual cycle characteristics [J]. *Arch Sex Behav*, 1988,17(6): 499-508.

[20]Wallen K., Tannenbaum P. L. Hormonal modulation of sexual behavior and affiliation in rhesus monkeys [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1997,807: 185-202.

[21]Krebs C. J., Jarvis E. D., Pfaff D. W. The 70-kDa heat shock cognate protein (Hsc73) gene is enhanced by ovarian hormones in the ventromedial hypothalamus [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999,96(4): 1686-1691.

[22]Cappelletti M., Wallen K. Increasing women's sexual desire: The comparative effectiveness of estrogens and androgens [J]. *Horm Behav*, 2016,78: 178-193.

[23]Waxenberg S. E., Drellich M. G., Sutherland A. M. The role of hormones in human behavior. I. Changes in female sexuality after adrenalectomy [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1959,19(2): 193-202.

[24]Dennerstein L., Burrows G. D., Wood C., et al. Hormones and sexuality: effect of estrogen and progestogen [J]. *Obstet Gynecol*, 1980,56(3): 316-322.

[25]Sherwin B. B., Gelfand M. M., Brender W. Androgen enhances sexual motivation in females: a prospective, crossover study of sex steroid administration in the surgical menopause [J]. *Psychosom Med*, 1985,47(4): 339-351.

[26]Sherwin B. B., Gelfand M. M. The role of androgen in the maintenance of sexual functioning in oophorectomized women [J]. *Psychosom Med*, 1987,49(4): 397-409.

[27]Reis S. L., Abdo C. H. Benefits and risks of testosterone treatment for hypoactive sexual desire disorder in women: a critical review of studies published in the decades preceding and succeeding the advent of phosphodiesterase type 5 inhibitors [J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2014,69(4): 294-303.

[28]Wahlin-Jacobsen S., Pedersen A. T., Kristensen E., et al. Is there a correlation between androgens and sexual desire in women? [J]. *J Sex Med*, 2015,12(2): 358-373.

- [29]Dennerstein L., Randolph J., Taffe J., et al. Hormones, mood, sexuality, and the menopausal transition [J]. *Fertil Steril*, 2002,77 Suppl 4: S42-48.
- [30]Roney J. R., Simmons Z. L. Hormonal predictors of sexual motivation in natural menstrual cycles [J]. *Horm Behav*, 2013,63(4): 636-645.
- [31]Worsley R., Santoro N., Miller K. K., et al. Hormones and Female Sexual Dysfunction: Beyond Estrogens and Androgens--Findings from the Fourth International Consultation on Sexual Medicine [J]. *J Sex Med*, 2016,13(3): 283-290.
- [32]Dennerstein L., Koochaki P., Barton I., et al. Hypoactive sexual desire disorder in menopausal women: a survey of Western European women [J]. *J Sex Med*, 2006,3(2): 212-222.
- [33]Davis S. R., Davison S. L., Donath S., et al. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women [J]. *JAMA*, 2005,294(1): 91-96.
- [34]Toates F. An integrative theoretical framework for understanding sexual motivation, arousal, and behavior [J]. *J Sex Res*, 2009,46(2-3): 168-193.
- [35]Sweatt J. D. Neural plasticity and behavior - sixty years of conceptual advances [J]. *J Neurochem*, 2016,139 Suppl 2: 179-199.
- [36]Sale A., Berardi N., Maffei L. Environment and brain plasticity: towards an endogenous pharmacotherapy [J]. *Physiol Rev*, 2014,94(1): 189-234.
- [37]Clayton A. H., Kingsberg S. A., Goldstein I. Evaluation and Management of Hypoactive Sexual Desire Disorder [J]. *Sex Med*, 2018,6(2): 59-74.
- [38]Goldstein I., Kim N. N., Clayton A. H., et al. Hypoactive Sexual Desire Disorder: International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) Expert Consensus Panel Review [J]. *Mayo Clin Proc*, 2017,92(1): 114-128.
- [39]Clayton A. H., Goldfischer E. R., Goldstein I., et al. Validation of the decreased sexual desire screener (DSDS): a brief diagnostic instrument for generalized acquired female hypoactive sexual desire disorder (HSDD) [J]. *J Sex Med*, 2009,6(3): 730-738.
- [40]Clayton A. H., Goldfischer E., Goldstein I., et al. Validity of the decreased sexual



desire screener for diagnosing hypoactive sexual desire disorder [J]. *J Sex Marital Ther*, 2013,39(2): 132-143.

[41]Clayton A. H., Goldstein I., Kim N. N., et al. The International Society for the Study of Women's Sexual Health Process of Care for Management of Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women [J]. *Mayo Clin Proc*, 2018,93(4): 467-487.

[42]Brotto L. A., Yule M. Asexuality: Sexual Orientation, Paraphilia, Sexual Dysfunction, or None of the Above? [J]. *Arch Sex Behav*, 2017,46(3): 619-627.

[43]Melmed S., Casanueva F. F., Hoffman A. R., et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011,96(2): 273-288.

[44]Roberts C. G., Ladenson P. W. Hypothyroidism [J]. *Lancet*, 2004,363(9411): 793-803.

[45]Cooper D. S. Hyperthyroidism [J]. *Lancet*, 2003,362(9382): 459-468.

[46]Klein D. A., Poth M. A. Amenorrhea: an approach to diagnosis and management [J]. *Am Fam Physician*, 2013,87(11): 781-788.

[47]Hatzichristou D., Rosen R. C., Derogatis L. R., et al. Recommendations for the clinical evaluation of men and women with sexual dysfunction [J]. *J Sex Med*, 2010,7(1 Pt 2): 337-348.

[48]Oberg K., Sjogren Fugl-Meyer K. On Swedish women's distressing sexual dysfunctions: some concomitant conditions and life satisfaction [J]. *J Sex Med*, 2005,2(2): 169-180.

[49]Schloredt K. A., Heiman J. R. Perceptions of sexuality as related to sexual functioning and sexual risk in women with different types of childhood abuse histories [J]. *J Trauma Stress*, 2003,16(3): 275-284.

[50]Kilimnik C. D., Meston C. M. Role of Body Esteem in the Sexual Excitation and Inhibition Responses of Women With and Without a History of Childhood Sexual Abuse [J]. *J Sex Med*, 2016,13(11): 1718-1728.

- [51]Seal B. N., Bradford A., Meston C. M. The association between body esteem and sexual desire among college women [J]. Arch Sex Behav, 2009,38(5): 866-872.
- [52]Kingsberg S. A., Rezaee R. L. Hypoactive sexual desire in women [J]. Menopause, 2013,20(12): 1284-1300.
- [53]Alvisi S., Baldassarre M., Lambertini M., et al. Sexuality and psychopathological aspects in premenopausal women with metabolic syndrome [J]. J Sex Med, 2014,11(8): 2020-2028.
- [54]Faubion S. S., Rullo J. E. Sexual Dysfunction in Women: A Practical Approach [J]. Am Fam Physician, 2015,92(4): 281-288.
- [55]Buster J. E. Managing female sexual dysfunction [J]. Fertil Steril, 2013,100(4): 905-915.
- [56]Rosen R. C., Maserejian N. N., Connor M. K., et al. Characteristics of premenopausal and postmenopausal women with acquired, generalized hypoactive sexual desire disorder: the Hypoactive Sexual Desire Disorder Registry for women [J]. Menopause, 2012,19(4): 396-405.
- [57]Maserejian N. N., Shifren J., Parish S. J., et al. Sexual arousal and lubrication problems in women with clinically diagnosed hypoactive sexual desire disorder: preliminary findings from the hypoactive sexual desire disorder registry for women [J]. J Sex Marital Ther, 2012,38(1): 41-62.
- [58]Portman D. J., Gass M. L., Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society [J]. Menopause, 2014,21(10): 1063-1068.
- [59]Osborn M., Hawton K., Gath D. Sexual dysfunction among middle aged women in the community [J]. Br Med J (Clin Res Ed), 1988,296(6627): 959-962.
- [60]Woods N. F., Mitchell E. S. Consequences of incontinence for women during the

menopausal transition and early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study [J]. *Menopause*, 2013,20(9): 915-921.

[61]Salonia A., Zanni G., Nappi R. E., et al. Sexual dysfunction is common in women with lower urinary tract symptoms and urinary incontinence: results of a cross-sectional study [J]. *Eur Urol*, 2004,45(5): 642-648; discussion 648.

[62]Lundberg P. O., Hulter B. Sexual dysfunction in patients with hypothalamo-pituitary disorders [J]. *Exp Clin Endocrinol*, 1991,98(2): 81-88.

[63]Kadioglu P., Yalin A. S., Tiryakioglu O., et al. Sexual dysfunction in women with hyperprolactinemia: a pilot study report [J]. *J Urol*, 2005,174(5): 1921-1925.

[64]Davis S. R., Worsley R., Miller K. K., et al. Androgens and Female Sexual Function and Dysfunction--Findings From the Fourth International Consultation of Sexual Medicine [J]. *J Sex Med*, 2016,13(2): 168-178.

[65]Atis G., Dalkilinc A., Altuntas Y., et al. Sexual dysfunction in women with clinical hypothyroidism and subclinical hypothyroidism [J]. *J Sex Med*, 2010,7(7): 2583-2590.

[66]Krysiak R., Drosdzol-Cop A., Skrzypulec-Plinta V., et al. Sexual function and depressive symptoms in young women with thyroid autoimmunity and subclinical hypothyroidism [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2016,84(6): 925-931.

[67]Pasquali D., Maiorino M. I., Renzullo A., et al. Female sexual dysfunction in women with thyroid disorders [J]. *J Endocrinol Invest*, 2013,36(9): 729-733.

[68]Atis G., Dalkilinc A., Altuntas Y., et al. Hyperthyroidism: a risk factor for female sexual dysfunction [J]. *J Sex Med*, 2011,8(8): 2327-2333.

[69]Janssen O. E., Hahn S., Tan S., et al. Mood and sexual function in polycystic ovary syndrome [J]. *Semin Reprod Med*, 2008,26(1): 45-52.

[70]Atlantis E., Sullivan T. Bidirectional association between depression and sexual dysfunction: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Sex Med*, 2012,9(6): 1497-1507.

[71]Clayton A. H. Female sexual dysfunction related to depression and antidepressant

- medications [J]. *Curr Womens Health Rep*, 2002,2(3): 182-187.
- [72]Stimmel G. L., Gutierrez M. A. Sexual dysfunction and psychotropic medications [J]. *CNS Spectr*, 2006,11(8 Suppl 9): 24-30.
- [73]Serretti A., Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2009,29(3): 259-266.
- [74]Clayton A. H., El Haddad S., Iluonakhamhe J. P., et al. Sexual dysfunction associated with major depressive disorder and antidepressant treatment [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2014,13(10): 1361-1374.
- [75]Clayton A. H., Maserejian N. N., Connor M. K., et al. Depression in premenopausal women with HSDD: baseline findings from the HSDD Registry for Women [J]. *Psychosom Med*, 2012,74(3): 305-311.
- [76]Clayton A. H. The pathophysiology of hypoactive sexual desire disorder in women [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2010,110(1): 7-11.
- [77]Kingsberg S. A., Woodard T. Female sexual dysfunction: focus on low desire [J]. *Obstet Gynecol*, 2015,125(2): 477-486.
- [78]Ter Kuile M. M., Both S., Van Lankveld J. J. Cognitive behavioral therapy for sexual dysfunctions in women [J]. *Psychiatr Clin North Am*, 2010,33(3): 595-610.
- [79]McCabe M. P. Evaluation of a cognitive behavior therapy program for people with sexual dysfunction [J]. *J Sex Marital Ther*, 2001,27(3): 259-271.
- [80]Brotto L. A., Erskine Y., Carey M., et al. A brief mindfulness-based cognitive behavioral intervention improves sexual functioning versus wait-list control in women treated for gynecologic cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2012,125(2): 320-325.
- [81]Brotto L. A., Basson R. Group mindfulness-based therapy significantly improves sexual desire in women [J]. *Behav Res Ther*, 2014,57: 43-54.
- [82]Van Lankveld J. J. Bibliotherapy in the treatment of sexual dysfunctions: a meta-analysis [J]. *J Consult Clin Psychol*, 1998,66(4): 702-708.
- [83]Mintz L. B., Balzer A. M., Zhao X., et al. Bibliotherapy for low sexual desire:

evidence for effectiveness [J]. *J Couns Psychol*, 2012,59(3): 471-478.

[84]Pyke R. E., Clayton A. H. Psychological Treatment Trials for Hypoactive Sexual Desire Disorder: A Sexual Medicine Critique and Perspective [J]. *J Sex Med*, 2015,12(12): 2451-2458.

[85]Pereira V. M., Arias-Carrion O., Machado S., et al. Sex therapy for female sexual dysfunction [J]. *Int Arch Med*, 2013,6(1): 37.

[86]Rosen R., Brown C., Heiman J., et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function [J]. *J Sex Marital Ther*, 2000,26(2): 191-208.

[87]Derogatis L., Clayton A., Lewis-D'agostino D., et al. Validation of the female sexual distress scale-revised for assessing distress in women with hypoactive sexual desire disorder [J]. *J Sex Med*, 2008,5(2): 357-364.

[88]Joffe H. V., Chang C., Sewell C., et al. FDA Approval of Flibanserin--Treating Hypoactive Sexual Desire Disorder [J]. *N Engl J Med*, 2016,374(2): 101-104.

[89]Dooley E. M., Miller M. K., Clayton A. H. Flibanserin: From Bench to Bedside [J]. *Sex Med Rev*, 2017,5(4): 461-469.

[90]Stahl S. M., Sommer B., Allers K. A. Multifunctional pharmacology of flibanserin: possible mechanism of therapeutic action in hypoactive sexual desire disorder [J]. *J Sex Med*, 2011,8(1): 15-27.

[91]Kingsberg S. A., Clayton A. H., Pfaus J. G. The Female Sexual Response: Current Models, Neurobiological Underpinnings and Agents Currently Approved or Under Investigation for the Treatment of Hypoactive Sexual Desire Disorder [J]. *CNS Drugs*, 2015,29(11): 915-933.

[92]Derogatis L. R., Komer L., Katz M., et al. Treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women: efficacy of flibanserin in the VIOLET Study [J]. *J Sex Med*, 2012,9(4): 1074-1085.

[93]Thorp J., Simon J., Dattani D., et al. Treatment of hypoactive sexual desire disorder

in premenopausal women: efficacy of flibanserin in the DAISY study [J]. *J Sex Med*, 2012,9(3): 793-804.

[94]Katz M., Derogatis L. R., Ackerman R., et al. Efficacy of flibanserin in women with hypoactive sexual desire disorder: results from the BEGONIA trial [J]. *J Sex Med*, 2013,10(7): 1807-1815.

[95]Dhillon S., Keam S. J. Bremelanotide: First Approval [J]. *Drugs*, 2019,79(14): 1599-1606.

[96]Clayton A. H., Althof S. E., Kingsberg S., et al. Bremelanotide for female sexual dysfunctions in premenopausal women: a randomized, placebo-controlled dose-finding trial [J]. *Womens Health (Lond)*, 2016,12(3): 325-337.

[97]Zorzon M., Zivadinov R., Bosco A., et al. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a case-control study. I. Frequency and comparison of groups [J]. *Mult Scler*, 1999,5(6): 418-427.

[98]Braunstein G. D., Sundwall D. A., Katz M., et al. Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial [J]. *Arch Intern Med*, 2005,165(14): 1582-1589.

[99]Buster J. E., Kingsberg S. A., Aguirre O., et al. Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial [J]. *Obstet Gynecol*, 2005,105(5 Pt 1): 944-952.

[100]Simon J., Braunstein G., Nachtigall L., et al. Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005,90(9): 5226-5233.

[101]Davis S. R., Van Der Mooren M. J., Van Lunsen R. H., et al. Efficacy and safety of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial [J]. *Menopause*, 2006,13(3): 387-396.

- [102]Davis S. R., Moreau M., Kroll R., et al. Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen [J]. *N Engl J Med*, 2008,359(19): 2005-2017.
- [103]Panay N., Al-Azzawi F., Bouchard C., et al. Testosterone treatment of HSDD in naturally menopausal women: the ADORE study [J]. *Climacteric*, 2010,13(2): 121-131.
- [104]Kingsberg S. A. The testosterone patch for women [J]. *Int J Impot Res*, 2005,17(5): 465-466.
- [105]Doren M., Rubig A., Coelingh Bennink H. J., et al. Differential effects on the androgen status of postmenopausal women treated with tibolone and continuous combined estradiol and norethindrone acetate replacement therapy [J]. *Fertil Steril*, 2001,75(3): 554-559.
- [106]Nijland E. A., Weijmar Schultz W. C., Nathorst-Boos J., et al. Tibolone and transdermal E2/NETA for the treatment of female sexual dysfunction in naturally menopausal women: results of a randomized active-controlled trial [J]. *J Sex Med*, 2008,5(3): 646-656.
- [107]Nastri C. O., Lara L. A., Ferriani R. A., et al. Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(6): CD009672.
- [108]Elraiyah T., Sonbol M. B., Wang Z., et al. Clinical review: The benefits and harms of systemic dehydroepiandrosterone (DHEA) in postmenopausal women with normal adrenal function: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014,99(10): 3536-3542.
- [109]Clayton A. H., Hamilton D. V. Female sexual dysfunction [J]. *Psychiatr Clin North Am*, 2010,33(2): 323-338.
- [110]Santoro N., Worsley R., Miller K. K., et al. Role of Estrogens and Estrogen-Like Compounds in Female Sexual Function and Dysfunction [J]. *J Sex Med*, 2016,13(3): 305-316.

- [111]Segraves R. T., Kavoussi R., Hughes A. R., et al. Evaluation of sexual functioning in depressed outpatients: a double-blind comparison of sustained-release bupropion and sertraline treatment [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2000,20(2): 122-128.
- [112]Dobkin R. D., Menza M., Marin H., et al. Bupropion improves sexual functioning in depressed minority women: an open-label switch study [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2006,26(1): 21-26.
- [113]Clayton A. H., Croft H. A., Horrigan J. P., et al. Bupropion extended release compared with escitalopram: effects on sexual functioning and antidepressant efficacy in 2 randomized, double-blind, placebo-controlled studies [J]. *J Clin Psychiatry*, 2006,67(5): 736-746.
- [114]Clayton A. H., Pradko J. F., Croft H. A., et al. Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants [J]. *J Clin Psychiatry*, 2002,63(4): 357-366.
- [115]Thase M. E., Clayton A. H., Haight B. R., et al. A double-blind comparison between bupropion XL and venlafaxine XR: sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2006,26(5): 482-488.
- [116]Taylor M. J., Rudkin L., Bullemor-Day P., et al. Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(5): CD003382.
- [117]Segraves R. T., Clayton A., Croft H., et al. Bupropion sustained release for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2004,24(3): 339-342.
- [118]Landen M., Eriksson E., Agren H., et al. Effect of buspirone on sexual dysfunction in depressed patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 1999,19(3): 268-271.



### 附表一：女性性功能指数调查量表（FSFI）

1.在过去的 4 周里，您是否经常感到性需要或对性感兴趣？

- 1) 总是
- 2) 多数时间（多半时间）
- 3) 有时（约一半时间）
- 4) 少数时间（少于一半时间）
- 5) 几乎没有或没有

2.在过去的 4 周里，您会如何评价您的性欲望或性兴趣的水平？

- 1) 很高
- 2) 高
- 3) 一般
- 4) 低
- 5) 很低或全无

3.在过去的 4 周里，在性生活中，您有多经常感到性冲动？

- 1) 没有性生活
- 2) 几乎总是或总是
- 3) 大多数（大于一半）
- 4) 有时（大约一半）
- 5) 一些时候（小于一半）
- 6) 几乎从不或从不

4.在过去的 4 周里，在性活动和性交中，您如何评价您的性兴奋水平？

- 1) 没有性行为
- 2) 非常高
- 3) 高
- 4) 温和的
- 5) 低
- 6) 非常低或根本没有

5.在过去的 4 周里，您在性活动时对于获得性冲动有多少信心？

- 1) 没有性行为
- 2) 信心很高
- 3) 信心高
- 4) 一般
- 5) 信心低
- 6) 低信心或没有信心

6.在过去的 4 周里，您在性活动时您有多经常感到满足？

- 1) 没有性生活
- 2) 几乎经常
- 3) 绝大多数（多于一半）
- 4) 有时（大约一半）
- 5) 很少数（小于一半）
- 6) 几乎从不或从不

7.在过去的 4 周里，在性活动中您经常感到阴道湿润吗？

- 1) 没有性生活
- 2) 几乎经常
- 3) 绝大多数（多于一半）
- 4) 有时（大约一半）
- 5) 很少数（小于一半）
- 6) 几乎从不或从不

8.在过去 4 周里，您在性活动中使阴道润滑困难吗？

- 1) 没有性生活
- 2) 非常困难或根本不可能
- 3) 非常困难
- 4) 困难
- 5) 轻微的困难
- 6) 没困难

9.在过去的 4 周里，在性活动中您有多少次能保持润滑直到性活动结束？

- 1) 没有性生活
- 2) 几乎经常或经常
- 3) 绝大多数（多于一半）
- 4) 有时（大约一半）
- 5) 很少数（小于一半）
- 6) 几乎没有或没有

10.在过去 4 周里，在性活动时您保持全程润滑有多困难？

- 1) 没有性生活
- 2) 非常困难或根本不可能
- 3) 非常困难
- 4) 困难
- 5) 轻微的困难
- 6) 没困难

11.在过去 4 周里，您在性活动时，多少次能达到高潮？

- 1) 没有性生活
- 2) 几乎经常或经常
- 3) 大多数（多于一半）
- 4) 有时（大约一半）
- 5) 少数（小于一半）
- 6) 几乎没有或没有

12. 在过去 4 周里，当您有性活动时，使您达到高潮困难吗？

- 1) 没有性行为
- 2) 非常困难或根本不可能
- 3) 非常困难
- 4) 困难
- 5) 轻微的困难
- 6) 没困难

13. 在过去 4 周里，您对您在性活动中达到性高潮的能力满意吗？

- 1) 没有性行为
- 2) 非常满意
- 3) 比较满意
- 4) 一半满意一半不满意
- 5) 有点不满意
- 6) 非常不满意

14. 在过去 4 周里，在您与您性伴侣间进行性活动时，您对你们感情亲密度感到满意吗？

- 1) 没有性行为
- 2) 非常满意
- 3) 比较满意
- 4) 一半满意一半不满意
- 5) 有点不满意
- 6) 非常不满意

15. 在过去 4 周里，您对您与您伴侣性关系有多满意？

- 1) 非常满意
- 2) 比较满意
- 3) 一半满意一半不满意
- 4) 有点不满意
- 5) 非常不满意

16. 在过去 4 周里，您对您整体的性生活满意吗？

- 1) 非常满意
- 2) 比较满意

- 3) 一半满意一半不满意
- 4) 有点不满意
- 5) 非常不满意

17.在过去 4 周里，在阴茎插入阴道时您有多少次疼痛或不舒服？

- 1) 从没有尝试插入
- 2) 几乎经常或经常
- 3) 大多数时候（多于一半）
- 4) 有时（大约一半）
- 5) 有些时候（小于一半）
- 6) 几乎没有或没有

18.在过去 4 周里，在阴茎插入阴道后您有多经常感到疼痛或不舒服？

- 1) 从没有尝试插入
- 2) 几乎经常或经常
- 3) 大多数时候（多于一半）
- 4) 有时（大约一半）
- 5) 有些时候（小于一半）
- 6) 几乎没有或没有

19.在过去的 4 周里，您在阴茎插入阴道时或之后您不舒服或疼痛的程度如何？

- 1) 没有性生活
- 2) 很高
- 3) 高
- 4) 一般
- 5) 低
- 6) 很低或没有

## 附表二：流行病学研究中心抑郁量表(CES-D)

- 1.我因一些小事而烦恼；
- 2.我不想吃东西，我胃口不好；
- 3.即使家人和朋友帮助我，我仍然无法摆脱心中苦闷；
- 4.我觉得不如多数人好；
- 5.我在做事时无法集中注意力；
- 6.我感到情绪低落；
- 7.我感到做任何事都很费力；
- 8.我感到前途没有希望；
- 9.我觉得我的生活是失败的；
- 10.我感到害怕；
- 11.我的睡眠不好；
- 12.我感到不高兴；
- 13.我比平时说话要少；
- 14.我感到孤单；
- 15.我觉得人们对我不太友好；
- 16.我觉得生活没有意思；
- 17.我曾哭泣；
- 18.我感到忧愁；
- 19.我感到人们不喜欢我；
- 20.我觉得我无法继续我的生活。

以过去一周来计算。每项不足 1 天的为“0”分；有 1-2 天的为“1”分；有 3-4 天的为“2”分；有 5-7 天为“3”分。