

氨磺必利对男性精神分裂症患者性功能和催乳素的影响

程 林¹, 李泽爱^{1,2}, 朱春燕¹, 潘 多²

摘要 目的 探讨氨磺必利对男性精神分裂症患者性功能与催乳素的影响。方法 将 60 例精神分裂症患者随机分为氨磺必利组 30 例和阿立哌唑组 30 例,治疗 8 周,分别于治疗前,治疗后第 8 周采用亚利桑那性体验量表(ASEX)自评,同时评定阳性与阴性症状量表(PANSS)及治疗时出现的症状量表(TESS),检查血清催乳素。结果 治疗第 8 周末,氨磺必利组 ASEX 总分及性冲动因子分、性唤起因子分、性高潮满意度因子分、血浆催乳素均较治疗前升高($P < 0.05$),阿立哌唑组无明显变化($P > 0.05$);两组患者疗效相当,副反应均较轻;血浆催乳素与第 8 周末全体患者与氨磺必利组患者 ASEX 总分呈显著正相关($P < 0.05$),氨磺必利剂量与性功能和催乳素水平无显著相关性($P > 0.05$)。结论 氨磺必利对男性精神分裂症患者性功能及催乳素影响较大。

关键词 氨磺必利;阿立哌唑;精神分裂症;性功能障碍;催乳素

中图分类号 R 971.41

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2014)10-1465-04

氨磺必利因为具有独特的药理作用,对精神分裂症患者的阴性症状和阳性症状都有治疗效果,近几年在临床上使用增多。但虽为新型抗精神病药物,氨磺必利对催乳素水平却有明显升高作用,而高催乳素血症可导致男性性欲下降、阳痿等性功能障碍。国内外目前对经典抗精神病药物和非经典抗精神病药物中利培酮、阿立哌唑等药物对患者性功能水平的影响的报道较多,而氨磺必利对男性患者性功能影响的研究却少见。该研究旨在以氨磺必利与阿立哌唑对照研究。

1 材料与方法

1.1 病例资料 随机选择 2012 年 10 月 1 日~2013 年 2 月 1 日在安徽省精神卫生中心门诊就诊的患者。符合疾病和有关健康问题的国际统计分类(International Classification of Disease, ICD-10)精神

分裂症的诊断标准,年龄 25~45(28.21 ± 5.29)岁的已婚患者;患者法定监护人及本人知情同意,阳性与阴性症状量表评分(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) > 60 分。排除酒、药物依赖患者和严重躯体疾病,排除亚利桑那性体验量表(Arizona Sexual Experience Scale, ASEX)评分 > 19 分的患者,排除夫妻感情不和,共入组 60 例,随机平分为氨磺必利组与阿立哌唑组。两组间年龄、职业、文化程度、病程与治疗前 PANSS 评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 研究方法

1.2.1 治疗方法 两组入组前均 1 周内未服用抗精神病药物,或 1 个月内未应用精神科长效药物。氨磺必利起始剂量 100 mg/d,1 周内加到 400~800 mg/d,阿立哌唑起始剂量 10 mg/d,1 周内加至 20~30 mg/d,治疗过程中可酌情短期加入抗胆碱能药物或苯二氮卓类药物,但严禁更换抗精神病药物,否则视为此病例脱落。患者分别于治疗前、治疗后 8 周自评 ASEX,评定 PANSS,副反应量表(Treatment Emergent Symptom Scale, TESS),检查血清催乳素。

1.2.2 血清催乳素检测 患者抽取晨起空腹静脉血 5 ml,离心 10 min($2\ 500\ r/min$),去上清液,分离血清,采取化学发光免疫分析法测血清催乳素,每个样本测两次,取平均值。

1.2.3 患者性功能评估 ASEX 量表分为男性量表及女性量表,内容包括性冲动、性欲唤起、勃起(阴道润滑)功能、性高潮及高潮满意度 5 个项目因子,全面评价了患者性反应周期的 3 个阶段(性欲、性唤起、性高潮),每个项目依照从性功能亢进到功能低下分别设定为 1~6 个分数维度。其中高于 19 分被判断为存在性功能障碍^[1]。本研究选择男性量表。自评结果得到患者妻子确认。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 13.0 软件进行分析。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。相关性分析采用线性分析法。

2 结果

2.1 两组病例治疗前后 ASEX 评分比较 ASEX 评分总分和 5 个因子分在两组治疗前差异无统计学

2014-05-06 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:31100812)

作者单位:¹安徽医科大学医学心理系,合肥 230032

²合肥市第四人民医院,合肥 230022

作者简介:程 林,男,硕士研究生;

李泽爱,男,教授,主任医师,硕士生导师,责任作者,E-mail:lizeaiahmc@126.com

意义。氨磺必利组在治疗前和治疗后 8 周 ASEX 总分和性冲动因子、性欲唤起因子及高潮满意度因子均有明显升高,差异有统计学意义($t = 2.347$ 、 2.214 、 2.297 、 2.158 , $P < 0.05$)。治疗后 8 周两组患者比较 ASEX 总分和性冲动因子、性欲唤起因子及高潮满意度因子差异有统计学意义($t = 2.303$ 、 2.365 、 2.287 、 2.129 , $P < 0.05$)。阿立哌唑组治疗前后 ASEX 总分和 5 个因子分差异无统计学意义。结果表明阿立哌唑对性功能影响小,氨磺必利对性功能影响较大。见表 1。

表 1 两组患者治疗前后 ASEX 评分比较($n = 30, \bar{x} \pm s$)

项目	氨磺必利组		阿立哌唑组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
ASEX 总分	12.7 ± 6.4	18.3 ± 5.4 [*]	13.5 ± 7.2	14.5 ± 5.9 ^Δ
性冲动	2.3 ± 1.0	4.9 ± 0.9 [*]	2.2 ± 1.1	2.5 ± 0.8 ^Δ
性欲唤起	2.2 ± 1.0	4.3 ± 1.1 [*]	2.5 ± 0.9	2.0 ± 1.3 ^Δ
勃起功能	2.7 ± 1.7	2.9 ± 1.0	2.9 ± 1.5	3.1 ± 1.4
性高潮	2.0 ± 1.0	2.4 ± 1.0	2.2 ± 1.3	2.7 ± 1.0
高潮满意度	3.0 ± 1.3	5.2 ± 1.3 [*]	3.2 ± 1.1	3.5 ± 1.3 ^Δ

与治疗前比较:^{*} $P < 0.05$;与氨磺必利组比较:^Δ $P < 0.05$

2.2 两组病例 PANSS 总分比较 结果表明,两组病例 PANSS 评分在治疗后第 8 周 PANSS 总分显著性降低($t = 15.987$ 、 13.763 , $P < 0.01$)。而两组间治疗前后差异无统计学意义。见表 2。

2.3 两组病例 TESS 总分比较 两组患者在治疗第 8 周 TESS 评分与治疗前差异均有统计学意义($t = 2.247$ 、 2.414 , $P < 0.05$)。而两组间在治疗前后差异无统计学意义。表明两组治疗副反应程度相仿,且副反应较小。见表 2。

2.4 两组病例血清催乳素水平比较 氨磺必利组治疗后 8 周与治疗前比较血清催乳素水平有明显升高,差异有统计学意义($t = 2.674$, $P < 0.01$),阿立哌唑组治疗前后差异无统计学意义($t = 1.845$, $P > 0.05$)。两组间比较,治疗前催乳素水平差异无统计学意义,治疗后 8 周氨磺必利组催乳素水平明显高于阿立哌唑组,差异有统计学意义($t = 2.943$, $P < 0.01$)。见表 2。

2.5 催乳素水平和性功能相关性分析 因治疗前两组 ASEX 评分和催乳素水平差异无统计学意义,故将治疗前合并为一组。且阿立哌唑组治疗前后催乳素水平和 ASEX 评分差异无统计学意义,故将阿立哌唑组治疗前后合并为一组。分析显示治疗后 8 周全体患者和氨磺必利组 ASEX 总分与血清催乳素浓度呈正相关性($r = 0.366$ 、 0.418 , $P = 0.040$ 、 0.013),其余组别无相关性。

表 2 两组患者治疗前后催乳素水平、PANSS 评分、TESS 评分比较($n = 30, \bar{x} \pm s$)

项目	氨磺必利组		阿立哌唑组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
催乳素($\mu\text{g/L}$)	12.72 ± 10.11	99.17 ± 50.43 ^{**}	14.89 ± 9.90	11.73 ± 10.23 ^{ΔΔ}
PANSS(分)	88.90 ± 18.80	40.70 ± 10.12 ^{**}	81.70 ± 20.60	43.70 ± 13.20 ^{**}
TESS(分)	1.30 ± 1.20	8.80 ± 2.00 [*]	1.70 ± 1.20	10.80 ± 3.10 [*]

与治疗前比较:^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$;与氨磺必利组比较:^{ΔΔ} $P < 0.01$

2.6 氨磺必利剂量与催乳素水平和性功能相关性分析 氨磺必利剂量与催乳素水平和 ASEX 总分无显著相关性。

3 讨论

本研究中氨磺必利组治疗后患者血清催乳素水平明显高于治疗前,而阿立哌唑组治疗前后无显著相关性。两药治疗前后 PANSS 评分均明显下降,结果显示两组间抗精神病疗效无显著相关性。本研究表明:两组药物不良反应评分相仿,效果均较轻,治疗期间无 1 人因药物副作用退出治疗,耐受性较好。两组药物治疗过程中均轻微出现锥体外系反应,在合并使用抗胆碱能药物或苯二氮卓类药物迅速消除,对治疗影响小。故认为两药均可作为一线抗精神病药物。

本研究结果显示,氨磺必利在治疗精神分裂症患者 8 周后对患者性功能的影响较明显,尤其治疗后有明显的性冲动、性欲唤起和高潮满意度下降,而勃起功能和性高潮功能无明显变化。药源性功能障碍的基础,是抗精神病药物对多巴胺能、胆碱能、肾上腺素能等受体的拮抗效应。首先,抗精神病药物阻断多巴胺受体,多巴胺功能下降可引起性欲减退。其次,经典抗精神病药物和利培酮等可致精神分裂症患者血清催乳素水平显著升高,从而使男性患者性欲^[2]和性唤起能力下降。最后,胆碱能和肾上腺素能受体的拮抗可能与患者勃起障碍和射精、性高潮能力相关。氨磺必利的药理作用只阻断多巴胺受体和 5 羟色胺受体,且对 5 羟色胺受体拮抗力弱,对胆碱能、肾上腺素能等无阻断作用。而勃起功能和性高潮功能主要与肾上腺素能、胆碱能相关,与催乳素水平无显著相关性,故氨磺必利治疗前后此 2 个因子分无显著相关性,而性欲、性唤起、性高潮满意度明显下降。有研究^[3]显示使用卡麦角林降低服用氨磺必利等抗精神病药物所致催乳素水平升高的同时,患者的 ASEX 总分和各因子分都有明显改善。研究^[4]显示将利培酮、氨磺必利、奥氮平等

药物换为阿立哌唑治疗,患者的性功能水平显著改善,特别是性唤起和勃起功能改善明显,且催乳素水平明显下降。

本研究未显示氨磺必利剂量与催乳素水平有相关性,这与国外研究^[5]显示氨磺必利所致催乳素水平升高无剂量依赖性一致,而氨磺必利剂量与性功能状况亦未发现相关性,这与氨磺必利对性功能障碍的影响主要由催乳素介导一致。治疗后8周全体患者和氨磺必利组患者的性功能障碍与血清催乳素水平呈正相关性。有研究^[6-7]显示性功能障碍与泌乳素水平之间呈正相关性,但是,有学者^[8-9]并不支持高催乳素血症与性功能障碍相关。有学者^[10]发现仅在严重的高催乳素血症($35\text{ }\mu\text{g/L}$ 以上)才与性功能障碍存在相关性。朱荣鑫等^[11]在对氯丙嗪、氯氮平、利培酮3种药物单一治疗的病例研究中,仅在利培酮组发现性功能障碍与催乳素水平的相关性,而利培酮组患者血清催乳素水平显著高于氯丙嗪和氯氮平组。本研究中治疗后8周氨磺必利组催乳素水平也显著高于阿立哌唑组。有研究^[12]显示,在男性精神分裂症患者治疗过程中,利培酮长效针剂治疗时,有36.4%的患者ASEX评分符合性功能障碍标准,换用帕利哌酮棕榈酸酯治疗3个月后,性功能障碍发生率仅有9.1%,且性功能改善的患者都伴有催乳素水平的下降,存在性功能障碍的患者换药前后催乳素水平并无变化。

参考文献

- [1] McGahuey C A, Gelenberg A J, Laukes C A, et al. The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): reliability and validity [J]. *J Sex Marital Ther*, 2000, 26(1): 25-40.
- [2] Baltzar M T, Anholm C, Petersen C D. Hyperprolactin as cause of hypoactive sexual desire in men [J]. *Ugeskr Laeger*, 2012, 174

(25):1745-6.

- [3] Kalkavroua C S, Michopoulos I, Arvanitakis P, et al. Effects of cabergoline on hyperprolactinemia, psychopathology, and sexual functioning in schizophrenic patients [J]. *Exp Clin Psychopharmacol*, 2013, 21(4):332-41.
- [4] Jeong H G, Lee M S, Lee H Y, et al. Changes in sexual function and gonadal axis hormones after switching to aripiprazole in male schizophrenia patients: a prospective pilot study [J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2012, 27(4):177-83.
- [5] Thomas P, John L, Elias T, et al. Amisulpride-induced hyperprolactinemia is reversible following discontinuation [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007, 31(1):92-6.
- [6] Henderiskus K, Rob B, Stynke C, et al. Are sexual side effects of prolactin-raising antipsychotics reducible to serum prolactin? [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2008, 33(6):711-7.
- [7] Rettenbacher M A, Hofer A, Ebenbichler C, et al. Prolactin levels and sexual adverse effects in patients with schizophrenia during antipsychotic treatment [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2010, 30(6):711-5.
- [8] Tsutomu K, Kunihiro I, Kazumi S, et al. Sexual dysfunction and hyperprolactinemia in Japanese schizophrenic patients taking antipsychotics [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2012, 37(1):26-32.
- [9] Yasui-Furukori N, Fujii A, Sugawara N, et al. No association between hormonal abnormality and sexual dysfunction in Japanese schizophrenia patients treated with antipsychotics [J]. *Hum Psychopharmacol*, 2012, 27(1):82-9.
- [10] Corona G, Mannucci E, Fisher A D, et al. Effects of hyperprolactinemia in male patients consulting for sexual dysfunction [J]. *J Sex Med*, 2007, 4(5):1485-93.
- [11] 朱荣鑫, 候钢. 抗精神病药物对男性精神分裂症患者性功能与催乳素的影响 [J]. *临床精神医学杂志*, 2010, 20(5):322-4.
- [12] Itziar M, Laura O, Xavi L, et al. Changes in prolactin levels and sexual function in young psychotic patients after switching from long-acting injectable risperidone to paliperidone palmitate [J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2013, 28(1):46-9.

Effects of amisulpride on sexual function and prolactin secretion in male patients with schizophrenia

Cheng Lin¹, Li Ze'ai^{1,2}, Zhu Chunyan¹, et al

(¹Dept of Medical Psychology, Anhui Medical University, Hefei 230032;

²The Fourth People's Hospital of Hefei City, Hefei 230022)

Abstract Objective To investigate the influence of amisulpride treatment on sexual function and prolactin secretion in male schizophrenia. **Methods** 60 patients of schizophrenia were randomly divided into two groups, each of which received either amisulpride (30 cases) or aripiprazole (30 cases) treatment for 8 weeks. The Arizona sexual experience scale (ASEX) was self-evaluated before and after 8 weeks treatment, respectively. The positive and

女性胚胎肛提肌及其运动终板分布的研究

杨 芳,王文艳,卫 兵

摘要 目的 探讨不同孕周女性胚胎肛提肌内运动终板的分布状态。方法 将孕 20~24 周女性胚胎作为 A 组,孕 24~28 周女性胚胎作为 B 组,用 Karnovsky-Roots 铁氰化铜染色法研究两组胚胎的平均体重、肛提肌上运动终板的形态、分布特点及运动终板数量的变化。结果 孕 20~28 周女性胚胎其运动终板形态及分布特点基本一致且为椭圆形,均呈曲线分布于肛提肌纤维中外 1/3 处,A 组胎儿体重及运动终板的数量均少于 B 组。结论 孕 20~28 周女性胚胎肛提肌上均可见运动终板,形态无明显差别,且沿肌纤维呈曲线分布,肛提肌上运动终板数量随孕周的增加而增加。

关键词 女性胚胎;运动终板;乙酰胆碱受体;肛提肌

中图分类号 Q 132.8;Ts 193.5;R 322.7+4

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2014)10-1468-04

慢性盆腔痛(chronic pelvic pain, CPP)是一种持续 6 个月以上的非周期性盆腔疼痛^[1]。在众多病因中由于肌肉受神经支配或由于肛提肌痉挛引起的 CPP 是研究的热点和难点。肌肉的正常收缩功能需要神经发放冲动通过运动终板将乙酰胆碱传递给所支配的肌肉,外周神经对肌肉的影响是通过运动终板实现的^[2]。运动终板上保持正常分布的乙酰胆碱与肌肉完成正常收缩功能密切相关^[3]。Karnovsky et al^[4]发现通铁氰化铜染色法可以很好

的观察哺乳动物骨骼肌上运动终板的形态及特点,该方法显示乙酰胆碱酯酶有效、简单、经济、直观。故该研究观察女性胎儿肛提肌上运动终板的形态和分布,并观察不同孕周运动终板的数量,旨在为明确肛提肌神经末梢分布规律、提高注射部位准确性和治疗疗效提供一定的实验依据。

1 材料与方法

1.1 药物及试剂 碘化乙酰硫代胆碱 5 g:美国 Sigma 公司;硫酸铜 500 g:无锡市浓浓化工试剂厂;醋酸钠 500 g(柠檬酸三钠,枸橼酸钠):上海中试化工总公司;铁氰化钾 500 g(含量 > 99.5%):天津恒兴化学试剂制造有限公司;苏木精-伊红:苏州天可贸易有限公司。

1.2 仪器设备 冰冻切片机(莱卡 CM 1900);水浴锅(电热恒温水槽 SG-4055 上海硕光电子科技有限公司);显微相机(莱卡 DM 2000);摄片软件:QCapture Pro 6.0;摄片镜头:Cool SNAP。

1.3 标本来源 死胎标本均符合《中华人民共和国人口与计划生育法》正规引产,入选实验引产标本引产前均经患者及家属同意并签署知情同意书,并经安徽医科大学伦理委员会讨论同意。

1.4 试剂配制 0.1 mol/L 醋酸盐溶液(pH 5.5):9.0 ml 0.2 mol/L 醋酸钠溶液与 1.0 ml 0.2 mol/L 醋酸溶液混和,并用 pH 计微调至 pH 为 5.5;0.1 mol/L 枸橼酸钠溶液:枸橼酸钠 194 mg,蒸馏水:10 ml;硫酸铜溶液:硫酸铜 75 mg,蒸馏水:10 ml;铁氰化钾溶液:铁氰化钾 16.5 mg,蒸馏水 10 ml;孵育液

2014-06-13

基金项目:国家自然科学基金(编号:81100412);安徽省高等学校省级优秀青年人才基金项目(编号:2011SQRL088)

作者单位:安徽医科大学第二附属医院妇产科,合肥 230601

作者简介:杨 芳,女,硕士研究生;

卫 兵,男,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail:

weibing1965@hotmail.com

negative symptom scales (PANSS) were used to evaluate treatment efficacy while side effects were assessed by treatment emergent symptom scale (TESS) and prolactin levels were measured in the same time. **Results** After 8 weeks treatment, ASEX scores, sex drive scores, sexually aroused scores, orgasms satisfying scores, prolactin levels were significantly higher than before in the patients receiving amisulpride. No significant difference was in aripiprazole group. The therapeutic effects were nearly equivalent; and the side effects of both were weak. Prolactin levels had significantly positive correlation with ASEX scores within the whole patients and amisulpride group after 8 weeks treatment. No significant correlation was detected between amisulpride dosage and either sex function or prolactin levels. **Conclusion** Amisulpride has stronger effects in sexual function and serum prolactin of male schizophrenia patients.

Key words amisulpride; aripiprazole; schizophrenia; sexual dysfunction; prolactin levels