

• 论 著 •

帕罗西汀治疗原发性早泄后血浆 5-羟色胺浓度的变化

罗 兵, 龙家才, 李 炜, 朱 科, 刘三荣, 张 超, 李 昕[△]

(巴中市中心医院泌尿外科, 四川 636000)

摘 要:目的 了解帕罗西汀治疗原发性早泄后血浆 5-HT 浓度的变化以及此种变化和临床症状改善程度之间的可能关系。
方法 筛选本院门诊原发性早泄患者 81 例, 根据患者近 3 次性生活阴道内射精潜伏期 (intra-vaginal ejaculation latency time, IELT) 的平均值将入选样本分为两组: A 组 (IELT $\leq$ 30 s), B 组 (30 s<IELT $\leq$ 60 s)。同时对每一个患者予以提取血浆冻存。两组患者均口服帕罗西汀 20 mg/d, 连用 8 周。治疗 8 周后再次予以同样的方法记录 IELT, 提取患者血浆。采用 5-HT ELISA 试剂盒测定所收集的 plasma 样本。运用 SPSS16.0 软件统计分析所得数据。**结果** 研究初始, 研究终点时, 共计 125 例患者获得了可靠随访数据及血样信息, 其中 A 组 41 例, B 组 40 例。研究发现, 研究初始时, A 组患者血浆 5-HT 浓度显著低于 B 组 ($P<0.001$), 治疗后, 血浆 5-HT 浓度及 IELT 均显著增加 ($P<0.001$), A 组 IELT 均值的增加以及 5-HT 浓度的增加均显著高于 B 组, ($P<0.001$)。**结论** 原发性早泄患者血浆 5-HT 浓度越低的患者表现出了越严重的早泄症状。原发性早泄患者在通过帕罗西汀治疗后 5-HT 浓度显著增高且治疗前 5-HT 浓度越低的患者治疗后其 5-HT 浓度增高越明显, 且其临床症状改善越明显, 5-HT 浓度的提高与患者早泄症状的改善之间具有明显的一致性。

关键词: 原发性早泄; 五羟色胺再摄取抑制剂; 5-羟色胺

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.14.046

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)14-2056-03

The concentration change of serum 5-Hydroxy tryptamine and clinical symptoms improvement in primary premature ejaculation with the treatment of paroxetine

Luo Bing, Long Jiakai, Li Wei, Zhu Ke, Liu Sanrong, Zhang Chao, Li Xin[△]

(Department of Urology, Bazhong Center Hospital, Sichuan 636000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between concentration change of serum 5-hydroxy tryptamine and clinical symptoms improvement in primary premature ejaculation with the treatment of paroxetine. **Methods** 81 cases of lifelong PE and an intra-vaginal ejaculation latency time (IELT) $\leq$ 60 s were included in this study. Subjects were divided into 2 groups according to the IELT, group A (IELT $\leq$ 30 s) and group B (30 s<IELT $\leq$ 60 s). Patients of two groups were given paroxetine hydrochloride 20 mg/d for 8 weeks. Blood sample got from the candidates both in screening period and after 8 weeks of treatment. The plasma concentration of 5-HT was measured by ELISA. All the data were statistically analyzed. **Results** The IELT and serum 5-HT concentration was significantly improved in both groups ($P<0.001$); The change of mean IELT and serum 5-HT concentration of group A was significantly higher than group B ($P<0.001$). **Conclusion** The improvement of serum 5-HT concentration has the obvious uniformity with the clinical benefits in primary premature patients.

Key words: primary premature ejaculation; selective serotonin reuptake inhibitors; 5-hydroxy tryptamine

原发性早泄 (primary premature ejaculation, PPE) 原发性早泄是一种最常见的男性性功能障碍疾病, 近年来, 选择性五羟色胺再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs) 如达泊西汀, 帕罗西汀已经作为 PPE 的一线治疗。尽管 SSRIs 治疗的机制仍然不够清楚, 但 5-HT 水平在射精控制中扮演着重要的角色已毋庸置疑。目前, 关于 SSRIs 治疗早泄后血浆 5-HT 浓度的改变情况与早泄症状改善程度之间关系的研究还暂缺乏, 本研究调查了帕罗西汀治疗 PPE 后血浆 5-HT 浓度的改变情况和其相应的临床症状的改善情况, 并分析了治疗前后血浆 5-HT 浓度和早泄症状严重程度之间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 筛选前来本院门诊就诊的符合国际性医学会 (International society for sexual medicine, ISSM) 2010 年提出的原发性早泄诊断标准^[1] 的 18~65 岁健康成年男性。并排除

由于环境变化引起的偶然性早泄者, 有各种慢性疾病者, 有其他精神障碍疾病者, 正在服药者, 性交次数少于 1 周 1 次者, 最近服用过可能导致性功能障碍的相关药物者。通过筛选者, 告知其配偶在记录接下来的 3 次性生活 IELT, 3 次性生活平均 IELT 在 60 s 内者作为最终纳入样本。入选患者根据 3 次 IELT 的均值按照就诊先后顺序随机分为两组, A 组 (IELT $\leq$ 30 s), B 组 (30 s<IELT $\leq$ 120 s)。按此方法, 在 2013 年 5 月 13 日至 2014 年 2 月 30 日间于本院男科门诊共收集原发性早泄患者 93 例病例, 年龄在 18~43 岁之间, 平均年龄为 31.5 岁, 其中 A 组 47 例, B 组 46 例。

1.2 方法 试验组 93 例 PPE 患者在接受药物治疗前进行血样采集。采集血样为患者空腹时上肢静脉血, 通常采集血液 3 mL, 立即在 3 000 r/min 离心 10 min, 吸取上层血浆置于 1 mL EP 管中, -80℃ 冻存。分别予以 A、B 两组患者口服帕罗

西汀 20 mg/d, 治疗 8 周后随访, 再次填写近 3 次 IELT, 并同法提取血浆冻存。采用美国 Cloud-Clone Corporation 生产的 5-HT ELISA 试剂盒检测血浆 5-HT 浓度。

1.3 统计学处理 运用 SPSS16.0 软件进行统计分析, 终点 ILET 均数是离研究终点最近的 3 次性生活 IELT 的几何均值, 基线 IELT 均数是样本筛选时连续 3 次性生活 IELT 的几何均值。组内研究终点和研究初始的差异使用方差分析模型比较, 组间差异运用 Wilcoxon rank-sum 检验和 chi-square 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 IELT 共获得了 81 例有效数据, 与研究初始相比, 两组 IELT 的均值在研究终点时都明显提高 ($P<0.001$)。A 组 IELT 的均值提高明显高于 B 组 ($P<0.001$) 见表 1。

表 1 两组患者治疗前后的 IELT 的均值

项目	A 组 (n=41)	B 组 (n=40)
几何均值[IELT(SE)]		
基线值	0.32(0.11)	0.77(0.58)
终点值	12.13(6.18)*	6.78(4.15)*
平均 IELT 的增加	11.81	6.01#

*: 与研究初始相比, $P<0.001$; #: 与 A 组相比, $P<0.001$; SE: 标准差。

2.2 血浆 5-HT 浓度 研究基线时, A 组血浆 5-HT 平均浓度水平低于 B 组; 治疗后, 两组患者血浆 5-HT 平均浓度均显著提升 ($P<0.001$), 且 A 组均值的提高显著高于 B 组 ($P<0.001$) (表 2)。

表 2 两组患者治疗前后血浆 5-HT 浓度 (ng/mL)

类别	A 组 (n=41)	B 组 (n=40)
基线 5-HT 平均浓度 (SE)	74.5(32.44)	81.2(36.72)
终点 5-HT 平均浓度 (SE)	134.3(75.41)*	125.6(58.54)*
均值的改变 (SE)	59.8(35.12)	44.4(23.11)#

*: 与研究初始相比, $P<0.001$; #: 与 A 组相比, $P<0.001$; SE: 标准差。

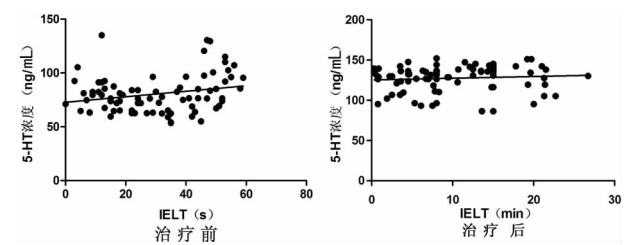


图 1 研究初始及研究终点所有样本血浆 5-HT 浓度与平均 IELT 相关性分析

2.3 血浆 5-HT 浓度与 IELT 相关性分析 研究初始时, IELT 均值和血浆 5-HT 平均浓度 A 组小于 B 组。治疗后, 两组 IELT 以及血浆 5-HT 浓度的提高程度为 A 组大于 B 组; 且终点 IELT 和血浆 5-HT 均值为 A 组大于 B 组。可见原发性早泄患者早泄症状越严重 (IELT 值越低) 其血浆 5-HT 浓度呈现出了越低的现象, 经过 SSRIs 治疗后, 症状越严重的患者血浆 5-HT 浓度提高也更明显且临床改善也更加明显 (IELT 有

较大幅度的提升)。血浆 5-HT 浓度的提高和早泄症状的改善之间具有明显的一致性; 同时, 将治疗前和治疗后两组患者所有样本的血浆 5-HT 浓度和 IELT 进行相关分析显示, 治疗前患者血浆 5-HT 水平、平均 IELT 呈正相关, 相关系数 (r) 分别为 0.51。治疗后 PE 患者血浆 5-HT 与 IELT 也呈正相关, r 为 0.37 (图 1)。可见, 血浆 5-HT 浓度和早泄症状的严重程度有明显的相关性。

3 讨 论

近年来, 5-HT 已经逐渐成为 PE 病因学研究的焦点, 目前的研究认为 5-HT 是最广泛的调控射精的神经递质, 也是与早泄最具相关性的神经递质^[2]。相关研究已经证实至少有 3 种 5-HT 受体的亚型在射精过程中扮演着重要的作用: 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} 以及 5-HT_{2C} 受体。并且这 3 种 5-HT 受体亚型在胸腰骶髓, 输精管和精囊中呈现出高浓度的聚集^[3-4]。5-HT 在众多与控制射精相关的神经核团中呈高浓度的集聚。包括内侧视前区 (the MPOA), 中脑导水管周围灰质 (PAG) 以及旁巨细胞核 (nPGi) 等, 5-HT 参与了上述所有的射精调控过程^[5-7]。此外, 研究证实刺激 5-HT_{1A} 受体将导致射精, 抑制载体介导的再摄取而增加突触内 5-HT 浓度将会增加突出后 5-HT 受体的活动而抑制射精^[8-10]。可见, 5-HT 的浓度水平对于射精的调控起着非常重要的作用。

在已有的相关研究中, 发现高浓度的 5-HT 具有延长 PE 患者的 IELT 和降低阴茎头敏感性从而改善患者症状的作用^[11]。研究发现 PE 患者血浆 5-HT 浓度远低于健康人^[12]。随后该研究者对 PE 患者进行 8 周的选择性 SSRIs 治疗, 结果发现患者症状缓解的同时, 其血浆 5-HT 水平明显上升, 也证实了血浆 5-HT 浓度水平与 IELT 的相关性^[13]。在本研究中, A、B 组的初始 5-HT 平均浓度分别为 74.5、81.2 ng/mL, 经过治疗以后, 两组 5-HT 浓度均明显提升, 分别上升至 134.5 ng/mL, 125.2 ng/mL, 这与 Yong Z 等的研究具有一定的异同, 在其研究中, 血浆 5-HT 浓度由治疗初始的 62.74 ng/mL 上升至治疗后的 106.69, 其治疗药物为舍曲林^[14]。虽然与本研究都表明血浆 5-HT 浓度在治疗前后明显的提升, 但是其提升的值以及初始浓度都有不同, 这可能与入选样本, 样本处理及检测以及治疗药物不同的而有所差异。

本研究发现, 治疗前两组患者血浆 5-HT 平均浓度有明显差异, 平均 IELT 越低的组表现出了越低的平均 IELT 浓度。治疗后各组 PE 患者的 IELT 均大幅提高, 这也证实帕罗西汀使 PPE 患者血浆 5-HT 水平提高的同时提升患者 IELT, 即改善患者临床症状。并且较高的 5-HT 浓度的上升将对应较长的 IELT 的提升。其次, 初始 IELT 越低的组表现出了更高的 5-HT 浓度的提升以及更明显的 IELT 的提高。这说明初始症状越严重的早泄患者具有更好的治疗预后, 这进一步提示了血浆 5-HT 浓度可作为 PE 治疗效果评估的考量指标。

由此可见, 检测患者血浆 5-HT 浓度对于评价患者病情严重程度以及判断预后意义重大。这对临床医师诊断 PE、判断早泄治疗的预后以及早泄的个性化治疗提供了可量化的依据。本研究也发现少数患者经过治疗后, 血浆 5-HT 浓度虽也有大幅度提高, 但是 IELT 值却并无相应幅度的改善, 这一现象提示除 5-HT 参与射精的调节外, 可能尚有其他机制和环节也参

与了射精的调节。

参考文献

[1] Waldinger MD. Introduction:primary premature ejaculation,when seconds count,selective serotonin reuptake inhibitors and ejaculation[J]. Utrecht,1997,26(1):11-27.

[2] Dunn KM,Croft PR,Hackett GI. Sexual problems;a study of the prevalence and need for health care in the general population[J]. Fam Pract,1998,15(5):519-524.

[3] Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB. Sexual problems among women and men aged 40-80 y:prevalence and correlates identified in the global study of sexual attitudes and behaviors[J]. Int J Impot Res,2005,17(1):39-57.

[4] Waldinger MD. Lifelong premature ejaculation:from authority-based to evidencebased medicine[J]. Brit J Urol Int,2004,93(2):201-207.

[5] De Montigny C,Blier P,Caille G. Pre- and postsynaptic effects of zimelidine and norzimelidine on the serotonergic system:single cell studies in the rat[J]. Acta Psychiat Scand,2013,63(Suppl 1):79-90.

[6] Waldinger MD,Berendsen HHG,Blok BFM. Holstege G premature ejaculation and serotonergic antidepressants-induced delayed ejaculation;the involvement of the serotonergic system[J]. Behav Brain Res,1998,92(10):111-118.

[7] Waldinger MD,Rietschel M,Nothen MM. Familial occurrence of primary premature ejaculation[J]. Psychiatr Gen,2008,8(1):37-40.

(上接第 2055 页)

参考性依据。

参考文献

[1] Isik T,Uyarel H,Tanboga IH,et al. Relation of red cell distribution width with the presence,severity,and complexity of coronary artery disease[J]. Coron Artery Dis,2012,23(1):51-56.

[2] Taglier N,Koenig W,Kaski JC. Cystatin C and cardiovascular risk[J]. Ann Biol Clin,2010,68(5):517-529.

[3] Emerging Risk Factors Collaboration,Erqou S,Kaptoge S,et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease,stroke,and nonvascular mortality[J]. JAMA,2009,302(4):412-423.

[4] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. Am J Cardiol,1983,51(3):606.

[5] 陈俊华,董先杰,刘勇. 慢性心力衰竭患者中红细胞分布宽度与心功能的关系[J]. 临床心血管病杂志,2009,25(2):155-156.

[6] Zalawadiya SK,Veeranna V,Niraj A,et al. Red cell distribution width and risk of coronary heart disease events[J]. Am J Cardiol,2010,106(7):988-993.

[7] 彭强,苏海,徐劲松,等. 高血压和冠心病患者的红细胞分布宽度[J]. 中华高血压杂志,2009,17(11):1029-1032.

[8] Kampoli AM,Tousoulis D,Papageorgiou N,et al. Clinical utility of biomarkers in premature atherosclerosis[J]. Curr Med Chem,

[8] Carani C. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypoand hyperthyroid patients[J]. J Clin Endocrinol Metab,2005,90(12):6472-6479.

[9] Adson DE,Kotlyar M. Premature ejaculation associated with citalopram withdrawal[J]. Ann Pharmacother,2003,37(12):1804-1806.

[10] De Jong TR,Snaphaan LJ,Pattij T,et al. Effects of chronic treatment with fluvoxamine and paroxetine during adolescence on serotonin-related behavior in adult male rats[J]. Eur Neuropsychopharmacol,2006,16(1):39-48.

[11] Oury F,Kraenty G. Towards a serotonin-dependent leptin roadmap in the brain[J]. Trends endocrinol metab,2011,22(3):382-387.

[12] Atmacam K,Tezcan E. Serum leptin levels in patients with premature ejaculation before and after citalopram treatment [J]. BJU Int,2003,91(3):252-254.

[13] Bar-Or D,Salottolo M,Alessandro O,et al. A Randomized double-blind,placebo-controlled multicenter study to evaluate the efficacy and safety of two doses of the tramadol orally disintegrating tablet for the treatment of premature ejaculation within less than 2 minutes[J]. European Urology,2012,61(7):736-743.

[14] Yong Z,Black K,Shea C,et al. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome:proposed diagnostic criteria[J]. J Psychiatry Neurosc,2000,25(2):255-261.

(收稿日期:2015-03-10)

2012,19(16):2521-2533.

[9] 葛长江,任芳,吕树铮,等. 血浆胱抑素 C 对冠心病的临床预测价值[J]. 中华急诊医学杂志,2010,19(3):273-276.

[10] Doganer YC,Aydogan U,Aydogdu A,et al. Relationship of cystatin C with coronary artery disease and its severity[J]. Coron Artery Dis,2013,24(2):119-126.

[11] Choe JY,Park SH,Kims K. Serum cystatin C is a potential endogenous marker for the estimation of renal function in male gout patients with renal impairment[J]. J Korean Med Sci,2010,25(1):42-48.

[12] 贺涛,唐艺加,李刚,等. 胱抑素 C 水平与冠心病的相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2012,14(3):264-267.

[13] Jacobson TA. Lipoprotein(a),cardiovascular disease,and contemporary management [J]. Mayo Clin Proc,2013,88(11):1294-1311.

[14] 顾秀玉,张霞,张国平. 冠心病同型半胱氨酸、脂蛋白(a)联合检测的价值[J]. 中华全科医学,2011,9(12):1951-1952.

[15] 江丽霞,钟星明,施少华,等. 同型半胱氨酸和脂蛋白 a 联合检测与冠心病的相关性研究[J]. 检验医学,2012,27(11):924-928.

[16] Nestel PJ,Barnes EH,Tonkin AM,et al. Plasma lipoprotein(a) concentration predicts future coronary and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2013,33(12):2902-2908.

(收稿日期:2015-02-22)