

论著·临床研究

帕罗西汀联合叶酸与单用帕罗西汀治疗原发性早泄疗效
及血浆 5-HT 水平的对比研究*

胥 艳¹,袁 丹¹,陈昌珍¹,刘东亮¹,张 超²,朱蜀侠¹,龙家才^{2△}

(1.成都市 363 医院泌尿外科,成都 610000;2.四川省巴中市中心医院泌尿外科,四川巴中 636000)

摘要:目的 对比单用帕罗西汀及联合叶酸治疗原发性早泄的有效性并比较两组患者治疗前后血浆 5-羟色胺(5-HT)水平变化。**方法** 筛选成都市 363 医院泌尿外科门诊原发性早泄患者 126 例,将入选样本随机分为 A、B 两组,A 组单用帕罗西汀治疗(20 mg/d);B 组帕罗西汀(20 mg/d)联合叶酸(0.4 mg/d)治疗,治疗周期为 8 周。治疗前后以患者阴道内射精潜伏时间(IELT)及原发性早泄简表(PEP)来评价治疗效果;同时检测两组患者治疗前后血浆 5-HT 水平,并用 SPSS16.0 软件统计分析结果。**结果** 两组经过治疗后,A、B 组平均 IELT 分别由 1.21、1.18 min 提高到 8.04、9.42 min。B 组平均 IELT 的提高明显高于 A 组,差异有统计学意义($P<0.05$);B 组 PEP 中各项评分及治疗后 5-HT 水平明显高于 A 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 帕罗西汀联合叶酸治疗原发性早泄比单用帕罗西汀取得了明显好的效果,并且其平均血浆 5-HT 水平提升更明显,叶酸可辅助帕罗西汀提升血浆 5-HT 水平并改善原发性早泄症状。

关键词:原发性早泄; 帕罗西汀; 叶酸; 5-羟色胺

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.13.014 **中图法分类号:**R749.4

文章编号:1673-4130(2018)13-1586-04 **文献标识码:**A

Comparative study on paroxetine combined with folic acid and paroxetine in the
treatment of primary premature ejaculation and plasma 5-HT level*

XU Yan¹,YUAN Dan¹,CHEN Changzhen¹,LIU Dongliang¹,
ZHANG Chao²,ZHU Shuxia¹,LONG Jiakai^{2△}

(1. Department of Urology, 363 Hospital of Chengdu, Chengdu, Sichuan 610000, China;
2. Department of Urology, Bazhong Central Hospital, Bazhong, Sichuan 636000, China)

Abstract:**Objective** To compare the efficacy and safety of paroxetine alone and combined with folic acid in patients complaining of premature ejaculation, and measured the 5-hydroxyptamine(5-HT) concentration in two groups before and after treatment and compared the differences. **Methods** 126 cases of PE were included from department of Urology of 363 Hospital of Chengdu. Subjects were randomly divided into 2 groups, group A were given paroxetine hydrochloride 20 mg/d, group B were given paroxetine hydrochloride 20 mg/d and folic acid 0.4 mg/d, study duration was 8 weeks. Blood sample got from the candidates both in screening period and after 8 weeks of treatment. The efficiency after treatment was measured by IELT and PEP, the plasma 5-HT level was measured too. SPSS16.0 statistical analysis was used. **Results** After treatment, IELT of group A and group B was improved from 1.21, 1.18 min to 8.04, 9.42 min. The improvement of average IELT in group B was significantly higher than that in group A, the difference was statistically significant($P<0.05$); The PEP score and 5-HT level in group B were significantly higher than that in group A, the difference was statistically significant($P<0.05$). **Conclusion** Paroxetine combined with folic acid in the treatment of primary premature ejaculation has a significant effect, compared to paroxetine alone. The average plasma level of 5-HT increased significantly, and folic acid could assist paroxetine in elevating plasma levels of 5-HT and improving primary premature ejaculation symptoms.

Key words: primary premature ejaculation; paroxetine; folic acid; 5-hydroxyptamine

* 基金项目:四川医学青年科研创新课题(Q150)。

作者简介:胥艳,女,主治医师,主要从事泌尿外科疾病临床研究。△ 通信作者,E-mail:herezcis@163.com。

本文引用格式:胥艳,袁丹,陈昌珍,等.帕罗西汀联合叶酸与单用帕罗西汀治疗原发性早泄疗效及血浆 5-HT 水平的对比研究[J].国际检验医学杂志,2018,39(13):1586-1589.

近年来,选择性五羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)已经作为原发性早泄的一线治疗。但 SSRIs 并非对所有患者都有作用。有一部分患者治疗效果差,甚至没有任何治疗效果^[1]。尤其是血浆叶酸水平低的患者^[2],相关研究也表明,叶酸的缺乏将导致五羟色胺(5-HT)的生成的代谢活动低下而进一步导致患者对 SSRIs 的治疗反应不佳^[3]。口服叶酸能够提高脑脊液内羟基吲哚乙酸(5HIAA)水平并产生类似抗抑郁药物的效果^[4-5]。因此,本研究选用帕罗西汀联合叶酸治疗原发性早泄,了解联合治疗与单用帕罗西汀治疗原发性早泄的疗效,并检测两组患者血浆 5-HT 水平的变化。

1 资料与方法

1.1 一般资料 根据国际性学会(ISSM)2010 年制定的原发性早泄的诊断标准:“射精往往或总是在插入阴道 1 min 左右发生;大多数或每次插入阴道后,没有延长射精的能力;有消极的后果,例如苦恼、痛苦、沮丧或/和逃避亲密接触等”^[6]作为本研究原发性早泄的诊断标准。排除标准:(1)近半年无稳定性伴侣;(2)有各种慢性疾病;(3)正在服用其他药物;(4)性生活少于 1 周 1 次的患者。由此标准筛选成都市 363 医院泌尿外科门诊 18~60 岁原发性早泄患者 126 例,按照就诊的先后随机分成 A、B 两组,其中 A 组 63 例,B 组 63 例。本研究经过了伦理委员会批准,且患者在进入研究前均签署了知情同意书。

1.2 仪器与试剂 聚苯乙烯塑料板 96 孔,酶联免疫吸附试验(ELISA)检测仪(Multiskan™),50、100 μL

加样器。上海意杰生物提供的牛血清清蛋白(BSA);使用液;5-HT ELISA 试剂盒(美国 clound-clone corporation,批号:DSI511Ca03)。

1.3 方法 所有样本在接受药物治疗前进行血样采集,阴道内射精潜伏时间(IELT)反馈及填写原发性早泄简表(PEP),以此作为研究的基础值。采集血样为患者空腹时上肢静脉血,离心,分离血浆并冻存;IELT 指从插入阴道到射精所持续的时间,需患者自行计时并记录回馈,并根据主观感受填写 PEP,并以此作为研究的终点值。分别予以 A 组帕罗西汀(20 mg/d);B 组帕罗西汀(20 mg/d)联合叶酸(0.4 mg/d),治疗 8 周后再次填写 PEP 并反馈 IELT,并同法提取血浆冻存。

1.4 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计学软件,IELT 均值的改变为绝对值的改变(终点 ILET 的几何均数减去基线 IELT 的几何均数,终点 ILET 的几何均数是离研究终点最近的 3 次性生活 IELT 的几何均数,研究初始的 IELT 的几何均数是研究初始连续 3 次性生活 IELT 的几何均值)。组内比较使用方差分析,组间比较运用秩和检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床数据特征比较 两组性交较差满意度、控制射精能力较差、射精相关两性沟通困难均有较高的比例,其平均年龄、体质量指数(BMI)、吸烟及酗酒等基础数据特征见表 1。两组间临床数据特征比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 两组临床数据特征比较

组别	<i>n</i>	平均年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	BMI≥30 kg/m ² [<i>n</i> (%)]	性交较差满意度 [<i>n</i> (%)]	控制射精能力较差 [<i>n</i> (%)]	射精相关两性 沟通困难[<i>n</i> (%)]	射精快相关苦恼 [<i>n</i> (%)]
A 组	63	26.7±10.4	6(9.5)	44(70.3)	53(84.0)	48(76.2)	36(58.0)
B 组	63	24.1±11.9	5(7.9)	41(65.1)	55(87.6)	51(80.9)	32(51.0)

2.2 两组 IELT 比较 两组 IELT 都获得了明显的增加,差异有统计学意义($P<0.05$)。与 A 组相比,B 组增加更加显著,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组患者的 IELT 情况

组别	基础值 (min)	终点值 (min)	IELT 增加 的倍数	IELT 增加 的绝对值
A 组	1.21	8.04*	6.64	6.83
B 组	1.18	9.42*	7.98▲	8.24▲

2.3 两组 PEP 各项评分比较 两组患者 PEP 中射精控制能力、性交满意度、抑郁及夫妻沟通困难四项指标评分的平均值较治疗前有显著提高,见表 3。B 组较 A 组各项指标均值提升更为明显。治疗后 B 组控制射精能力得分均值为 2.42 分,明显高于 A 组(2.21分),差异有统计学意义($P<0.05$);B 组性交满意度得分均值为 2.44 分,明显高于 A 组(2.25分),差异有统计学意义($P<0.05$);B 组射精相关苦恼得分为 3.05 分,明显高于 A 组(2.67 分),差异有统计学意义($P<0.05$)。B 组射精相关沟通困难得分(3.36分)也明显高于 A 组(3.22 分),差异有统计学

注:与基础值比较,* $P<0.05$;与 A 组比较,▲ $P<0.05$

意义($P<0.05$)。

表 3 两组 PEP 各项评分均值比较(分)

组别	n	控制射精能力		性交满意度		射精相关苦恼		射精相关沟两性通困难	
		基础值	终点值	基础值	终点值	基础值	终点值	基础值	终点值
A 组	57	0.91	2.21	0.92	2.25 [*]	1.63	2.67	2.54	3.22
B 组	56	0.85	2.42	0.95	2.44	1.66	3.05	2.57	3.36

注:患者根据自身情况可选择 0~4 分任意分值选项,得分越高表示自身感觉越好

2.4 两组血浆 5-HT 水平比较 研究开始时,两组患者血浆 5-HT 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,A、B 组患者血浆 5-HT 平均有较大的提升,且 B 组较 A 组提高更为明显,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 4 两组血浆 5-HT 水平比较(ng/mL)

组别	n	基础值	终点值	均值的改变	P
A 组	57	81.0	126.4 [*]	45.4	<0.05
B 组	56	74.4	134.3 [*]	59.9 [▲]	<0.05

注:与基础值比较,^{*} $P<0.05$;与 A 组比较,[▲] $P<0.05$

3 讨 论

SSRIs 最初用作抑郁症的治疗,后来发现其有延迟射精的副作用,而被广泛地运用于原发性早泄的“非适应证性”治疗。SSRIs 用于原发性早泄的非适应证性治疗已接近 10 年,相关 meta 分析显示帕罗西汀可以使患者平均 IELT 提高 8.8 倍左右^[7]。但是 SSRIs 并非对所有原发性早泄患者都有作用。有一部分患者治疗效果差,甚至没有任何治疗效果。有研究表明,叶酸水平低下的患者对于达泊西汀及 SSRIs 类其他药物治疗反应效果较差^[1,3]。

叶酸是 5-HT、多巴胺(DA)等多种神经活性物质的合成原料,它为甲硫氨酸转变为 S-腺苷酸甲硫氨酸(SAM)提供甲基,因此而起到影响 5-HT 代谢的作用。同时,叶酸在四氢生物蝶呤的合成过程中扮演着重要的角色,这个过程也是 DA、去甲肾上腺素(NA)及 5-HT 等物质合成的限速步骤^[8]。叶酸的活性代谢产物 5-甲基四氢叶酸(5-MTHF)参与了氨基酸的代谢产物同型半胱氨酸的再次甲基化而产生甲硫氨酸,甲硫氨酸再形成 S-活性腺苷甲硫氨酸(SAMe)。它是体内许多重要的生化反应的甲基供体,其中包括单胺类神经递质。如果缺乏了 5-MTHF 参与此代谢过程,那么 SAMe 和单胺类神经递质的水平将会降低,从而直接或者间接地导致了疾病的发生。

相关研究证实血清叶酸水平低下与 IELT 呈正相关,那些叶酸水平低的 IELT 显著低于叶酸水平高的人^[9]。此外,大脑内 5-MTHF 和 5-HT 的分布区域具有高度的一致性^[10-11]。而叶酸的缺乏将会导致 5-

HT 活动的降低。在对患有抑郁症患者进行叶酸补充后将会使脑脊液内 5-HT 最重要的代谢产物 5HIAA 水平增高并且同 SSRIs 类药物氟氯西汀、帕罗西汀一样产生抗抑郁的作用^[12]。

JANSSEN 等^[13]首先报道了口服叶酸可以产生抗抑郁的作用并且证实这种作用通过 5-HT 能系统和去甲肾上腺素能系统而发挥作用。相关研究也表明,叶酸的缺乏将导致与 5-HT 相关的代谢活动低下而进一步导致患者对 SSRIs 的治疗反应不佳^[14],而叶酸低下患者在补充叶酸之后,脑脊液中 5-HT 最主要的代谢物 5HIAA 水平将会增加^[15],因此,相关研究证明,补充叶酸可以产生同 SSRIs 一样的抗抑郁及延迟射精的作用。

本研究结果发现,B 组较 A 组取得了明显好的治疗效果,B 组平均 IELT 由 1.18 min 增加至 9.42 min,A 组由 1.21 min 增加至 6.83 min,并且,B 组 PEP 中各项评分均优于 A 组。两组 PPE 患者治疗后血浆 5-HT 水平显著上升,但 B 组 5-HT 水平上升更加明显。两组患者 IELT 值的上升与 5-HT 水平的增加呈正相关,即较高的 5-HT 水平的上升将对对应较长时间的 IELT 的提升。由此可见,5-HT 水平的提高与患者原发性早泄症状的改善之间具有一致性。

4 结 论

本研究不足之处为未单独设置口服叶酸组,无法了解叶酸单独运用治疗原发性早泄的效果及其对血浆 5-HT 水平的改变,此外本研究样本量较小,还需要在接下来的研究中进一步验证。

参考文献

[1] WALDINGER M D,ZWINDERMAN A H,SCHWEITZER D H,et al. Relevance of methodological design for the interpretation of efficacy of drug treatment of premature ejaculation:a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Impot Res,2004,16(1):369-381.

[2] BROCARD P S,BUDNI J,KASTER M P,et al. Folic acid administration produces an antidepressant-like effect in mice:evidence for the involvement of the serotonergic and noradrenergic systems[J]. Neuroph,2008,54(1):

- 464-473.
- [3] BOTEZ M I, YOUNG S N, GAUTHIER S, et al. Folate deficiency and decreased brain 5-hydroxytryptamine synthesis in man and rat[J]. *Nature*, 2009, 278(1): 182-183.
- [4] CAI T, VERZE P, MASSENIO P, et al. folic acid, zinc and biotin is able to improve ejaculatory control in patients affected by lifelong premature ejaculation: Results from a phase I-II study[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(4): 2083-2087.
- [5] YAN W J, YU N, YIN T L, et al. A new potential risk factor in patients with erectile dysfunction and premature ejaculation: folate deficiency[J]. *Asian J Androl*, 2014, 16(6): 902-906.
- [6] ALTHOF S E, ABDO C N, DEAN J, et al. International Society for Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation[J]. *J Sex Med*, 2010, 7(1): 2957-2969.
- [7] MCMAHON C G. Clinical trial methodology in premature ejaculation observational, interventional, and treatment preference studies-Part I-defining and selecting the study population[J]. *J Sex Med*, 2008, 5(5): 1805-1816.
- [8] KOREVAAR W C, GEYER M A, KNAPP S, et al. Regional distribution of 5-methyltetrahydrofolic acid in brain[J]. *Nat New Biol*, 1973, 245(1): 244-245.
- [9] YIN T L, YANG J, ZHANG B, et al. Folic acid supplementation as adjunctive treatment premature ejaculation[J]. *Med Hypotheses*, 2011, 76(3): 414-416.
- [10] BERENDSEN H H, JENCK F, BROEKKAMP C L, et al. Involvement of 5-HT_{1C}-receptors in drug-induced penile erections in rats[J]. *Psychoph*, 1990, 101(1): 57-61.
- [11] 罗兵, 龙家才, 李炜, 等. 帕罗西汀治疗原发性早泄后血浆五羟色胺浓度的变化[J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36(14): 2056-2058.
- [12] WALDINGER M D, BERENDSEN H G, BLOK F M, et al. Premature ejaculation and serotonergic antidepressants-induced delayed ejaculation: the involvement of the serotonergic system[J]. *Behav Brain Res*, 1998, 92(1): 111-118.
- [13] JANSSEN P K, BAKKER S C, RETHELYI J, et al. Serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism is associated with the intravaginal ejaculation latency time in Dutch men with lifelong premature ejaculation[J]. *J Sex Med*, 2009, 6(1): 276-284.
- [14] BROCARDO P S, BUDNI J, KASTER M P, et al. Folic acid administration produces an antidepressant-like effect in mice: evidence for the involvement of the serotonergic and noradrenergic systems[J]. *Neuroph*, 2008, 54(1): 464-473.
- [15] MCMAHON C G, MCMAHON C N, LEOW L J, et al. Efficacy of type-5 phosphodiesterase inhibitors in the drug treatment of premature ejaculation: a systematic review[J]. *BJU Int*, 2006, 98(1): 259-272.

(收稿日期: 2017-11-20 修回日期: 2018-02-19)

(上接第 1585 页)

- 检测在胰腺癌诊断中的临床意义研究[J]. *现代预防医学*, 2014, 41(3): 531-533.
- [12] BROOK O R, BROOK A, VOLLMER C M, et al. Structured reporting of multiphasic CT for pancreatic cancer: potential effect on staging and surgical planning[J]. *Radiology*, 2015, 274(2): 464-472.
- [13] 林文科, 吴吉芳, 郑志昂. 多种肿瘤标志物在胰腺癌中的诊断价值及相关性研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2017, 33(1): 120-125.
- [14] NAKAI Y E, ISAYAMA H, SASAKI T, et al. A retrospective analysis of early CA19-9 change in salvage chemotherapy for refractory pancreatic cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 72(6): 1291-1297.
- [15] 么国旺, 卢洪军, 张大鹏, 等. 血清 CA199、CA242、CEA 联合螺旋 CT 检查在胰腺癌诊断中的应用价值[J]. *山东医药*, 2014, 54(32): 64-65.
- [16] 高勇, 李治国. 血清肿瘤标志物在老年胰腺癌患者诊断中的应用[J]. *中华老年医学杂志*, 2013, 32(8): 840-842.
- [17] 曹圆圆, 张坚. 糖类抗原 CA50 和 CA242 在 101 例胰腺癌诊断中的临床应用评价[J]. *肿瘤学杂志*, 2016, 22(5): 430-432.
- [18] LEI X F, JIA S Z, YE J, et al. Application values of detection of serum CA199, CA242 and CA50 in the diagnosis of pancreatic cancer[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2017, 31(2): 383-388.
- [19] 耿云平, 尤国庆, 任悠悠, 等. 胰腺癌多层螺旋 CT 征象与临床病理特征的关系[J]. *中国老年学*, 2017, 37(6): 1424-1426.
- [20] SUN Y N, DUAN Q Y, WANG S L, et al. Diagnosis of pancreatic cancer using ¹⁸F-FDG PET/CT and CA19-9 with SUVmax association to clinical characteristics[J]. *J BUON*, 2015, 20(2): 452-459.
- [21] 刘琨. 多排螺旋 CT 联合血清 CA19-9 检测在老年胰腺癌诊断中价值分析[J]. *医学综述*, 2014, 20(22): 4206-4207.
- [22] 任东栋, 楼岑, 牟达, 等. ¹⁸F-FDG PET/CT 显像在血清 CA19-9 升高者中筛查恶性肿瘤的应用价值[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2016, 36(2): 186-187.

(收稿日期: 2017-11-25 修回日期: 2018-02-16)