|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **分类号：** |  | **密级：** |
| **U D C ：** |  | **编号：** |

**学** 位 论 文

**氨磺必利对男性精神分裂症患者性功能和催 乳素的影响及治疗措施**

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

**程 林**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| 指导教师姓名 | 李泽爱 教授 安徽医科大学医学心理学系 | | | |
| 申 请 学 位 级 别 | 硕 士 | 专 业 名 称 | 精神病与精神卫生 | |
| 提 交 论 文 日 期 | 2014-03 | 论文答辩日期 | 2014-05-07 | |
| 学位授予单位和日期 | 安徽医科大学 2014-07 | | | |
|  |  | 答辩委员会主席 | | 李晓驷 |
|  |  | 评 阅 人 | | 刘铁榜 |
|  |  |  | | 孙业桓 |

2014 年 5 月

**安** 徽 医 科 大 学

**AnHui Medical University**

**硕士学位论文**

**氨磺必利对男性精神分裂症患者性功能和催 乳素的影响及治疗措施**

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

**硕士研究生** 程林

**导** 师 李泽爱 教授

**学 科 专 业** 精神卫生与精神病 **研 究 方 向** 精神分裂症

**论文工作时间** 2012 年 06 月至 2014 年 03 月

2014 年 05 月

学位论文独创性声明

本人所呈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：

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： 导师签名：

日期： 日期：

目 录

[英文缩略词表](#_Toc68635986) 4

[摘 要](#_Toc68635987) 5

[Abstract](#_Toc68635988) 5

[前 言](#_Toc68635989) 6

[1 引言](#_Toc68635990) 6

[2 对象和方法](#_Toc68635991) 7

[3 结果](#_Toc68635992) 7

[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增高，差异有统](#_Toc68635993) 8

[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](#_Toc68635994) 8

[4 讨论](#_Toc68635995) 9

[研究二阿立哌唑治疗氨磺必利所致男性性功能障碍研究](#_Toc68635996) 9

[1 对象和方法](#_Toc68635997) 9

[2 结果](#_Toc68635998) 10

[3 讨论](#_Toc68635999) 11

[参考文献](#_Toc68636000) 12

[附表](#_Toc68636001) 13

[附录](#_Toc68636002) **[1](#_Toc68636002)** 22

[综述](#_Toc68636003) 23

[参考文献](#_Toc68636004) 24

# 英文缩略词表

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| APD | Antipsychotic drugs | 抗精神病药物 |
| PRL | Prolactin | 催乳素 |
| SD | Sexual dysfunction | 性功能障碍 |
| ASEX | Arizona Sexual Experience Scale | 亚利桑那性体验量表 |
| PANSS | Positive And Negative Symptom Scale | 阴性与阳性症状量表 |
| TESS | Treatment Emergent Symptom Scale | 副反应量表 |
| T | Testosterone | 睾酮 |
| LH | Luteotropic hormone | 促黄体生成素 |
| FSH | Follicle-stimulating hormone | 卵泡刺激素 |
| E2 | Estradiol | 雌二醇 |

摘 要

氨磺必利对男性精神分裂症患者性功能与催乳素的影响及治疗措施

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.及措施治疗方法 研究一：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)，查血清催乳素。研究二：将48名服用氨磺必利伴有性功能障碍的精神分裂症患者随机分为两组，氨磺必利剂量不变，分别加用小剂量阿立哌唑（24例）和安慰剂（24例）治疗8周。分别于治疗前、治疗后第8周采用亚利桑性体验量表（ASEX）自评，同时评定阳性与阴性症状量表（PANSS），查血清催乳素（PRL）、睾酮（T）、促黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、雌二醇水平(E2)。

结果研究一：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、PRL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周末全体患者和氨磺必利组患者ASEX总分显著正相关（P<0.05），氨磺必利剂量与性功能和催乳素水平相关性不显著（P> 0.05）。研究二：治疗后8周，治疗组ASEX 总分、PRL显著改善（P<0.05, P<0.001）。对照组第八周ASEX总分较治疗前改善（P<0.05），

PRL无变化。两组间比较第八周末ASEX总分和PRL有统计学意义（P> 0.05），基线ASEX评分、PRL差异无统计学意义（P> 0.05），两组间及治疗前后，T、LH、FSH、

E2、PANSS评分差异无统计学意义。

结论 氨磺必利对男性精神分裂症患者性功能和及催乳素影响较大，加用小剂量阿立哌唑可改善此问题。

关键词 氨磺必利； 阿立哌唑； 精神分裂症； 性功能障碍； 催乳素

Abstract

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

**Objective** To investigate the influence of amisulpride treatment on sexual function and prolactin secretion in male schizophrenia and treatment measures

**Methods** Research 1:. 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 negative symptom scale (PANSS) were used to evaluate treatment efficacy while side effects were assessed by treatment emergent symptom scale (TESS) and prolactin level

(PRL) were measured in the same time. Research 2: 48 patients of schizophrenia

Received amisulpride associated with sexual dysfunction were randomly divided into two groups, each of which received either aripiprazole (24 cases) or placebo(24 cases) treatment with the same dose of amisulpride for 8 weeks. The Arizona sexual experience scale (ASEX) was detected before and after 8 weeks treatment, respectively. PANSS, prolactin level(PRL), testosterone levels(T), luteotropic hormone levels(LH), follicle-stimulating hormone levels(FSH), Estradiol levels(E2), were measured in the same time.

**Results** Research 1 After 8 weeks treatment, ASEX scores, sex drive scores, sexually aroused scores, orgasms satisfying scores, PRL were significantly higher than before in the patients receiving amisulpride. No significant difference in aripiprozole 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. Research 2: After 8 weeks treatment, ASEX score and PRL were

Significantly improved in treatment group(p<0.05, p<0.001 ), ASEX score were improved and no changes in PRL in control group. There was statistical significance of ASEX scores and PRL between the two groups at the end of the eighth week. No statistical significance in ASEX scores and PRL between the 2 groups at baseline. PANSS scores, T, LH, FSH and E2 differences were no significant between before and after treatment in both groups.

**Conclusion** Amisulpride has stronger effects in sexual function and serum prolactin of male schizophrenia patients. Receiving low-dose aripiprazole can improve the

problem。

**Key words:** Amisulpride/Aripiprozole/Schizophrenia/Sexualdys; Function/Prolactin level

氨磺必利对男性精神分裂症患者性功能和催乳素的影响及治疗措施

前 言

1研究背景

几乎所有抗精神病药物（Antipsychotic drugs, APD）都会导致性功能障碍(Sexual dysfunction, SD)，抗精神病药物对机体多个系统产生影响：1.多巴胺功能拮抗作用。2.升高机体血清催乳素水平（继发于多巴胺拮抗）。3阻断a肾上腺素能受体作用（拮抗肾上腺素能）。4.乙酰胆碱受体阻断作用（抗胆碱能）5.5羟色胺拮抗作用6。组胺拮抗作用。抗精神病药物可与多巴胺、胆碱、组胺、a肾上腺素能受体结合，通过抑制激活和犒赏机制，增加镇静作用，减少外周血管扩张直接导致患者出现SD。

2研究现状

近几年精神分裂症患者SD的研究结果不一，Baggley[1]发现在精神分裂症的患者中，有30%-80%的女性和45%-80%的男性患者患有SD，而Macdonald et al[2]研究发现在82%的男性精神分裂症患者和96%的女性精神分裂症患者深受SD之苦。亚洲研究如日本学者[3]发现男性有49.1%患有SD，而女性达59.3%，高于男性。也有研究结果发现SD的患病率较低，如Knegtering et al[4]研究发现男性和女性中都只有10%的患有SD。

这些研究结果不一致可能和评估SD的方法不同有关，有研究者的数据来自患者的自发报告[4]，而性的话题一直是比较隐私以致很多人不愿谈及，此种方法得到的SD的发生率偏小，而通过问卷调查和结构化访谈能发现更多的SD发生率。

人的性功能分为三个阶段：性欲、性唤起和性高潮。Sthal[5]研究认为各种神

经递质对这三个阶段都有不同程度的影响，比如，第一阶段（性欲）：多巴胺产生积极的影响，多巴胺是维持性欲的重要神经递质，有研究[6]证实人和大鼠的性欲在补充多巴胺后有明显增强，拟多巴胺药物使用后可增强性欲，使用多巴胺拮抗剂可降低性欲。而5羟色胺有负面作用，第二阶段（性唤起），去甲肾上腺素、乙酰

胆碱、多巴胺都有促进性唤起的作用，而5羟色胺仍有负面影响，第三阶段（高潮），5羟色胺对其抑制而去甲肾上腺素有促进作用，多巴胺对高潮有弱的积极作用。

抗精神病药物多巴胺功能的拮抗作用导致催乳素水平升高，而高催乳素血症与SD的关系是近几年研究的一个热点。抗精神病药物在结节漏斗阻断多巴胺受体，抑制了垂体催乳素释放的负反馈机制，从而引起催乳素水平的升高。催乳素水平的升高会抑制促性腺激素释放激素的周期性分泌，降低血清性腺激素水平，从而降低患者性功能状况。SD多见于伴有高催乳素血症的精神分裂症患者，但什么程度的SD受到高催乳素血症的直接影响目前尚不清楚[7]。很多研究[8, 9, 10, 11, 12, 13]认为催乳素水平与性功能状况相关，而有些研究[14, 15, 16, 17]却发现两者之间的相关性并不明确。还有报导[18, 19]在催乳素水平正常的患者中发现患有SD：而这些病例中的

SD可能和躯体疾病（例如糖尿病）或心理因素（例如和性伴侣的关系）相关。具有多巴胺受体解离速度快和有较好的血脑屏障通过率的抗精神病药物对患

者催乳素水平影响较小。经典抗精神病药物与多巴胺D2受体的亲和力强，且与多巴胺受体结合后解离缓慢，从而对血清催乳素的水平升高程度维持时间久，而新型抗精神病药物与多巴胺受体的亲和力和解离速度不一，从而对催乳素水平升高的影响不同。

按抗精神病药物对催乳素水平影响大小，国外有学者[20]将抗精神病药物分为升高催乳素水平的药物和维持催乳素水平的药物，而经典抗精神病药物和新型抗精神病药物中利培酮和氨磺必利属于升高催乳素水平的药物，而其他新型药物如阿立哌唑、奥氮平、喹硫平、齐拉西酮等对催乳素水平的影响较小。

氨磺必利对精神分裂症患者有明显的血清催乳素升高作用在很多研究[21, 22]中得到证实，氨磺必利一方面具有多巴胺受体高亲和力，另外它与多巴胺受体的有

较快的解离速度。且氨磺必利在中枢神经系统具有高选择性，作用于中脑边缘系统。但氨磺必利血脑屏障通过率较低，在垂体的多巴胺受体的占有率明显高于边缘系统中部，这也加重了对患者血清催乳素的影响[22]。2007年一项研究[23]观察到服用氨磺必利的男性和女性患者中所有人都出现高催乳素血症，女性催乳素浓度明显高于男性，且氨磺必利的催乳素升高效果与药物剂量并无相关性，停用氨磺必利后不见血清催乳素水平可恢复到基线水平，这可能与氨磺必利与多巴胺受体解离速度快有关。

其他抗精神病药物：阿立哌唑具有多巴胺系统平衡拮抗作用，在多巴胺能亢进是拮抗多巴胺受体，在多巴胺能低下时有部分激动作用。所以阿立哌唑对催乳素水平影响小，且阿立哌唑能降低服用抗精神病药物导致的催乳素水平的升高[24]。而奥氮平与利培酮对多巴胺D2受体占有率相当，但结合的解离速度远远高于利培酮，从而很少引起高催乳素血症。有研究[25]发现伴有高催乳素血症的精神分裂症患者在换用奥氮平治疗后血清催乳素明显下降，男性患者睾酮水平升高而女性患者月经周期、溢乳问题明显改善，性功能在男女患者中都有显著提高。喹硫平与多巴胺受体有较快的解离速度，Bobes等[26]人发现喹硫平对精神分裂症患者的催乳素水平和性功能的影响与安慰剂无显著性差异。

APD所致SD可通过降低患者的血清催乳素水平来改善患者性功能状况，而降低精神分裂症患者的催乳素水平的最简单的治疗策略是APD药物的减量和停用，但可出现患者精神症状的复发和加重。另一种选择是换用对催乳素水平影响小的药物如奥氮平、阿立哌唑[27]、喹硫平等成为主要的治疗手段。国外研究显示奥氮平可明显改善经典抗精神病药物和利培酮所致的高催乳素血症和伴有的SD，研究发现利培酮和舒必利对催乳素水平的升高在换用阿立哌唑后明显缓解[28]，另一项研究发现换用阿立哌唑可改善利培酮和奥氮平对精神分裂症患者的催乳素水平升高作用[29]。

添加多巴胺D2受体激动剂如阿立哌唑、溴隐亭来改善患者血清催乳素水平是另一种治疗选择。有研究发现加用阿立哌唑可以明显降低利培酮、舒必利、氨磺必利三种药物对精神分裂症患者催乳素水平升高的影响[19]。溴隐亭、卡麦角林具

有选择性多巴胺激动作用，能明显改善高催乳素血症，但因为多巴胺拮抗作用较强可引起精神症状的加重，相比较而言，加用阿立哌唑改善患者的高催乳素血症治疗更为安全。

3研究假设和意义

氨磺必利上市时间较短，但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SD。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告较多，而氨磺必利对男性患者性功能影响的研究却罕有，为了更好的指导临床治疗，避免药物副反应，提高患者治疗依从性，而开展本研究。研究一调查服用氨磺必利对患者性功能及催乳素水平的影响，及验证氨磺必利剂量与性功能与催乳素水平之间的是否具有相关性，研究二假设氨磺必利所致患者SD与高催乳素血症有关，验证阿立哌唑对患者高催乳素血症的逆转是否可以改善患者的SD

。

研究一氨磺必利对男性精神分裂症患者性功能和催乳素的影响

# 1 引言

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告较多，而氨磺必利对男性患者性功能影响的研究却罕有。本研究旨在以氨磺必利与阿立哌唑对照研究。

# 2 对象和方法

2.1研究对象

选取两种药物作为本研究样本，它们分别是：氨磺必利片，商品名称：帕可，规格200mg/片，阿立哌唑片，商品名称：博思清，规格：5mg/片。

本研究病例随机选择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(ICD-10)精神分裂症的诊断标准，年龄为25-45岁的已婚患者；阳性与阴性症状量表评分（PANSS）> 60分。排除酒、药物依赖患者和严重躯体疾病，排除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、病程和治疗前PANSS评分差异无统计学意义。（P> 0.05）

2.2研究方法

两组入组前均一周内未服用抗精神病药物，或一个月内未应用精神科长效药物。氨磺必利起始剂量100mg/d，一周内加到400-800mg/d，阿立哌唑起始剂量

10mg/d，一周内加至20-30mg/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周自评亚利桑那性体验量表（ASEX），评定阳性与阴性症状量表

（PANSS），副反应量表（TESS），查血清催乳素。

一、血清催乳素检测：患者抽取晨起空腹静脉血5ml,离心去上清液分离血清，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。

二、亚利桑那性体验量表（ARIZONA SEXUAL EXPERIENCES SCALE (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五个项目因子，全面评价了患者性反应周期的三阶段

（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SD[30]。本研究选择男性量表。自评结果得到患者妻子确认。

2.3统计学方法

将所有数据输入计算机，并用SPSS13.0软件进行t检验，相关性分析采用线性分析法，检验水准P<0.05有统计学意义。

# 3 结果

3.1两组病例治疗前后ASEX评分比较

ASEX评分总分和5因子分在两组治疗前差异无统计学意义(*P*> 0.05)。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分因子分差异无统计学意义（*P*> 0.05）。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, *x*±s）

|  | 氨磺必利组 |  |  | 阿立哌唑组 |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 项目 | 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±5.9Δ |
| 性冲动 | 2.3±1.0 | 4.9±0.9\* |  | 2.2±1.1 | 2.5±0.8Δ |
| 性欲唤起 | 2.2±1.0 | 4.3±1.1\* |  | 2.5±0.9 | 2.0±1.3Δ |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 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±1.3Δ |

与治疗前比较\**P*<0.05，与氨磺必利组比较Δ*P*<0.05

3.2两组病例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（*t*=1.432,1.576,

*P*> 0.05). 见表2.

3.3两组病例TESS总分比较

两组患者在治疗后第8周TESS评分与治疗前差异均有显著性（*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（*t*=1.823,1.717, *P*> 0.05）。表明两组治疗副反应程度相仿，且副反应较小。见表2。

3.4两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增高，差异有统

计学意义(*t* =2.674, *P* <0.01)，阿立哌唑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（*t* =1.432,1.571, *P*> 0.05），治疗后8周有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。

表2 两组患者治疗前后催乳素水平(μg/L)、PANSS评分、TESS评分比较（*n*=30, *x*

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 氨磺必利组 |  |  | 阿立哌唑组 |  |
| 项目 | 治疗前 | 治疗后 |  | 治疗前 | 治疗后 |
| 催乳素 | 12.72±10.11 | 99.17±50.43\*\* |  | 14.89±9.90 | 11.73±10.23ΔΔ |
| PANSS | 88.9±18.8 | 40.7±10.12\*\* |  | 81.7±20.6 | 43.7±13.2\*\* |
| TESS | 1.3±1.2 | 8.8±2.0\* |  | 1.7±1.2 | 10.8±3.1\* |

±s）

与治疗后比较: \**P*<0.05, \*\**P*<0.01;与氨磺必利组比较：ΔΔ*P*<0.01

3.5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成正相关(*r*=0.366, 0.418, *P*=0.040,0.013)，其余组别未发现相关性。

3.6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（*r*=0.279, *P*> 0.05）和ASEX总分(*r*=-0.313, *P*> 0.05)

未发现显著相关性。

表3 患者ASEX评分与血清催乳素水平相关性分析(p<0.05)

|  | r | p |
| --- | --- | --- |
| 氨磺必利组治疗后 | 0.418 | 0.013\* |
| 阿立哌唑组 | 0.264 | 0.203 |
| 全体治疗前组 | 0.102 | 0.198 |
| 全体治疗后组 | 0.366 | 0.040\* |

\*p<0.05

# 4 讨论

氨磺必利具有多巴胺双重阻断作用，抑制了垂体催乳素释放的负反馈机制，从而引起血浆催乳素升高。而阿立哌唑是多巴胺受体的部分激动剂，在多巴胺功能低下时，可起刺激作用，故在治疗精神分裂症时不影响血清催乳素的水平。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性差异，支持了这一论点。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性差异，证明两药对精神分裂症治疗效果都很好。本研究显示：两组药物不良反应评分相仿，效果均较轻，病人治疗期间无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（即射精功能）无明显变化。药源性SD的基础，是抗精神病药物对多巴胺能、胆碱能、肾上腺素能等受体有拮抗效应。首先，抗精神病药物阻断多巴胺受体，而多巴胺是性欲维持的主要神经递质，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，而高催乳素血症可抑制性欲，抑制促性腺激素和性激素分泌，从而使男性患者性欲[31]和性唤起能力下降。其三，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相对单纯，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，与催乳素水平无明显相关性，故氨磺必利治疗前后此2因子分无显著性差异，而性欲、性唤起、性高潮满意度明显下降。有研究[32]发现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。阿立哌唑组治疗前后性功能无明显下降，因阿立哌唑具有多巴胺平衡拮抗作用和对患者血清催乳素水平影响小，甚至可改善抗精神病药物所致的催乳素水平升高。有研究[33]发现将利培酮、氨磺必利、奥氮平等药物换为阿立哌唑治疗，精神分裂症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，而患者勃起功能明显改善可能和阿立哌唑本身有多巴胺D2受体和5羟色胺1A受体激动作用相关，可直接通过多巴胺介导改善患者性功能水平，5羟色胺在外周系统具有调节血管扩张和收缩的作用，改善患者勃起功能。

本研究未发现氨磺必利剂量与催乳素水平有显著相关性，这与国外研究发现氨磺必利所致催乳素水平升高无剂量依赖性一致[23]，而氨磺必利剂量与性功能状况亦未发现显著相关，这与氨磺必利对性功能的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SD与血清催乳素水平正相关，而阿立哌唑组和治疗前组SD与血清催乳素水平未发现相关性。何种程度的SD受到高泌乳素血症的直接影响目前尚不清楚。有些研究指出SD与泌乳素水平之间的存在

正相关[9]，但是，其他尤其是最近的一些研究并不支持高催乳素血症与SD相关[16,34]。有学者发现仅在严重的高催乳素血症（35μg/L以上）才与SD存在相关性[35]。朱荣鑫等人在6个月对氯丙嗪、氯氮平、利培酮三种药物单一治疗的各60例病例研究中，仅在利培酮组发现SD与催乳素水平的相关性，而利培酮组患者血清催乳素显著的高于氯丙嗪和氯氮平组[36]。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，且氨磺必利治疗后组发现了高催乳素血症与SD相关。阿立哌唑组未发现SD与催乳素的相关性，从侧面验证了这一论点。而西班牙的一项研究发现，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SD标准，换用帕利哌酮棕榈酸酯治疗3月后，仅有9.1%SD发生率，且性功能改善的患者都伴有催乳素水平的下降，存在SD的患者催乳素水平未无变化[37]。

精神分裂症患者的SD常可造成心理、家庭、社会的严重负担。药源性的SD可严重影响患者治疗的依从性和生活水平。氨磺必利在临床治疗中疗效显著，副反应较小，但通过对催乳素水平升高的介导对患者的性功能影响较明显，也有研究指出氨磺必利所致高催乳素血症在停用14-50天内可迅速缓解[23]。故本人认为，在临床选用氨磺必利治疗时，应将患者治疗前催乳素水平纳入考虑范围，治疗过程中检测催乳素水平的变化，减少氨磺必利对患者性功能的影响，从而提高患者对治疗的依从性。

# 研究二阿立哌唑治疗氨磺必利所致男性性功能障碍研究

阿立哌唑是具有多巴胺系统平衡拮抗作用，可治疗利培酮、氨磺必利所致高催乳素血症，疗效确切，安全性较好。而高催乳素血症可通过下丘脑-垂体-性腺轴引起男性性功能障碍(sexual dysfunction, SD)，降低患者生活治疗和治疗依从性。国内有通过加用阿立哌唑治疗改善利培酮所致SD的报道[38]，而阿立哌唑对氨磺必利所致SD是否有改善作用国内外报道较少，相关研究如下。

# 1 对象和方法

1.1研究对象

选取两种药物作为本研究样本，它们分别是：氨磺必利片，商品名称：帕可，规格200mg/片，阿立哌唑片，商品名称：博思清，规格：5mg/片。

本研究病例为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(ICD-10)精神分裂症的诊断标准，年龄为25-45岁的已婚患者；近3月单一使用氨磺必利治疗，ASEX评分高于19分，PANSS治疗后减分率大于75%。排除酒、药物依赖患者和严重躯体疾病，排除夫妻感情不和，共入组48例，两组间年龄、职业、文化程度、病程和PANSS评分差异无显著性。（P> 0.05）

1.2研究方法

随机将患者平分两组，维持氨磺必利治疗剂量不变，一组加用阿立哌唑5mg/d，另一组予安慰剂。分别于治疗前、治疗后8周测血清催乳素水平(PRL)、睾酮水平

（T）、促黄体生成素(LH)、卵泡刺激素（FSH）、雌二醇（E2）、ASEX、PANSS。一、血清PRL、T、LH、FSH、E2检测：患者抽取晨起空腹静脉血5ml,离心去上清液分离血清，采取化学发光免疫分析法测PRL、T、LH、FSH、E2。

二、亚利桑那性体验量表（ARIZONA SEXUAL EXPERIENCES SCALE (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五个项目因子，全面评价了患者性反应周期的三阶段

（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SD[30]。本研究选择男性量表。自评结果得到患者妻子确认。

1.3统计分析

将所有数据输入计算机，并用SPSS13.0软件进行统计分析，数据均以（*x*±s）表示，用t检验。（a=0.05）

# 2 结果

2.1 ASEX评分比较

治疗组ASEX评分治疗后比基线有显著性改善（t=2.275, p<0.05），对照组治疗后ASEX评分与基线差异有统计学意义（t=2.039, p<0.05），两组间比较基线无统计学差异（t=1.264, p> 0.05），治疗后8周ASEX评分差异有统计学意义（t=2.142, p<0.05）。见表 1

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 表 1.两组病 | 例 ASEX 评分、 | 酮 | 平比较（n=23， | *x* | ±s） |
|  | ASEX |  |  | PANSS |  |  |
|  | 治疗前 | 治疗后 |  | 治疗前 |  | 治疗后 |
| 阿立哌唑 | 20.79±4.3 4 | 15.32±5.3 4\* |  | 21.7±13.1 |  | 19.1±12.3 |
| 对照组 | 21.81±3.9 1 | 18.22±4.2 4\*Δ |  | 22.4±14.5 |  | 20.3±12.5 |

睾水

注：两组病例前后比较\*p<0.05,两组间病例比较：Δp<0.05

2.2 T, LH, FSH, E2比较

治疗组治疗后睾酮水平较基线增高，但差异无统计学意义(t=1.747, p> 0.05)，对照组治疗前后睾酮水平差异无统计学意义。两组LH、FSH、E2水平治疗后与基线差异无统计学意义（p<0.05）。见表 1

表2 催乳素水平、性腺激素水平比较(n=23, x±s)

|  | 治疗组 |  |  | 对照组 |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 基线 | 治疗后 |  | 基线 | 治疗后 |
| PRL(ng/ml) | 103.1±47.8 | 60.7±43.9\* |  | 99.3±53.8 | 101.7±51.1Δ |
| T(ng/ml) | 3.69±2.37 | 4.83±2.51 |  | 3.89±2.53 | 3.82±2.66 |
| LH(mIU/ml) | 3.17±1.31 | 3.23±0.97 |  | 3.25±1.14 | 3.37±1.06 |
| FSH(mIU/ml) | 3.78±2.28 | 4.12±2.97 |  | 3.89±2.35 | 4.23±2.09 |
| E2(pg/ml) | 16.33±10.87 | 20.17±8.99 |  | 18.41±11.25 | 21.33±9.79 |

注：两组病例前后比较\*\*\*p<0.001,两组间病例比较：ΔΔΔp<0.001

2.3催乳素水平比较

治疗组催乳素水平治疗后较基线有显著性降低(t=17.832, p<0.001)，对照组催乳素水平治疗前后无显著性变化（t=1.339, p> 0.05）。两组间比较治疗组催乳素水平基线与对照组无明显差异（t=1.549, p> 0.05），治疗后8周治疗组与对照组催乳素水平差异

有显著性(t=13.142, p<0.001). 见表 2

2.4两组病例PANSS评分与副作用比较

两组病例PANSS评分治疗前后无显著性差异，两组间比较基线处于治疗后8周PANSS评分差异无统计学意义，见表1。副作用治疗组有1例因为尿储留退出治疗，对照组有1例因出现焦虑情绪而退出治疗。

# 3 讨论

国内有研究发现4周以上加用阿立哌唑的治疗可改善利培酮所致的SD，疗效确切，无明显不良反应[38]。希腊的一项研究发现使用多巴胺激动剂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[32]。本研究发现阿立哌唑治疗8周患者ASEX评分明显改善，提示阿立哌唑可以改善服用氨磺必利的精神分裂症患者的性功能。虽然对照组也发现了性功能状况的改善，但治疗后8周治疗组ASEX评分明显高于对照组，

提示阿立哌唑对性功能的改善要优于对照组。

既往普遍认为高催乳素血症引起SD的机制与睾酮水平下降相关。但本研究发现患者性功能改善和催乳素水平降低的同时，患者睾酮水平并无明显升高，且并没有发现性腺轴激素（T、LH、FSH、E2）的明显变化。Kelly et al[39].研究发现使用溴隐亭改善患者的性功能，在睾酮水平升高之前患者的性功能已经明显恢复。而韩国一项研究也发现将氨磺必利等升高催乳素水平的抗精神病药物换用阿立哌唑治疗，12周后性功能明显改善，但睾酮水平和性腺激素无明显变化[33]。这提示催乳素影响性功能状况不仅仅通过睾酮介导，也可通过其他机制对性功能产生影响，如在外周高催乳素血症可抑制睾酮5a还原酶，使睾酮不能转化成活性更强的二氢睾酮，在中枢催乳素可通过血脑屏障进入脑脊液，反馈性调节多巴胺的功能等。也有研究发现传统抗精神病药物和利培酮换用奥氮平后可改善伴发高催乳素血症的患者的性功能，同时患者游离睾酮明显水平增加而总睾酮水平并无明显改善[40]。对照组患者治疗前后催乳素水平、睾酮水平、LH、FSH、E2水平无明显变化，而性功能状况较前略有改善，考虑与心理因素相关。

本研究发现患者在基线处睾酮水平明显降低而LH、FSH、E2水平基本正常。这提示患者性腺功能减退可能与催乳素水平升高相关。加用阿立哌唑可降低患者血清催乳素水平可反馈性引起患者睾酮水平的升高。Mir A et al.[41]研究发现换用阿立哌唑治疗12周或加用阿立哌唑治疗26周后患者睾酮水平明显升高。而本研究未发现明显睾酮水平变化可能和观察时间不足有关。

本研究发现阿立哌唑可有效治疗因服用氨磺必利所致SD，且治疗过程中患者的PANSS评分无明显变化，对病情无不利影响，在临床上有一定的指导意义，可

提高患者治疗依从性。

参考文献

[1] Baggaley M. Sexual dysfunction in schizophrenia: focus on recent evidence[J]. Hum Psychopharmacol 2008, 23(3): 201– 9

[2] Macdonald S, Halliday J, MacEwan T, et al. Nithsdale schizophrenia surveys 24: sexual dysfunction Case-control study[J]. Br J Psychiatry 2003;182:50–6

[3] Fujii A, Yasui-Furukori N, Sugawara N, et al. Sexual dysfunction in Japanese patients with schizophrenia treated with antipsychotics[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2010,34 (2) 288–93

[4] Knegtering H, Blijd C, Boks MP M. Sexual dysfunction and prolactin levels in patients using classical antipsychotics, risperidone or olanzapine[J]. Schizophr Res 1999, 36(5),355– 6

[5] Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications [M]. (third edition). New York: Cambridge University Press; 2008

[6] Ryan W, Elaine H, Juan D. Influence of dopamine and glutamate in the medical preoptic area on male sexual behavior[J]. Pharmacol Biochem Behav. 2014, xxx: xxx-xxx

[7] Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management[J]. Drugs 2004,64(20),2291–4.

[8] Montejo L. Prolactin awareness: an essential consideration for physical health in schizophrenia[J]. Eur Neuropsychopharmacol,2008,18(2):S 108–14

[9] Rettenbacher 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

[10] Smith S M. The impact of hyperprolactinaemia on sexual function in patients with psychosis [J]. J Psychopharmacol 2008,22(2): 63– 9

[11] Deanna L. Kelly, Robert R. Conley, et al. A randomized double-blind 12-week

Study of quetiapine, risperidone or fluphenazine on sexual functioning in people with schizophrenia[J]. Psychoneuroendocrinology, 2006, 31(3),340-6.

[12] Liu-Seifert H, Kinon J, Tennant J, et al. Sexual dysfunction in patients with schizophrenia treated with conventional antipsychotics or risperidone. Neuropsychiatr

Dis Treat 2009;,5:47–54

[13] Henderikus K, Rob B, Stynke C, et al. Are sexual side effects of prolactin-raising antipsychotics reducible to serum prolactin[J]. Psychoneuroendocrinology2008,33(6): 711–7

[14] Howes D, Wheeler J, Pilowsky S, et al. Sexual function and gonadal hormones in patients taking antipsychotic treatment for schizophrenia or schizoaffective disorder [J]. J Clin Psychiatry 2007,68 (3): 361– 7

[15] Konarzewska B, Wolczynski S, Szulc A et al. Effect of risperidone and olanzapine on reproductive hormones, psychopathology and sexual functioning in male patients with schizophrenia[J]. Psychoneuroendocrinology 2009,34 (1): 129–39

[16] Kikuchi T, Iwamoto K, Sasada K, et al. Sexual dysfunction and hyperprolactinemia in Japanese schizophrenic patients taking antipsychotics[J]. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry,2012,37(1):26–32

[17] Van Bruggen M, Van Amelsvoort T, Wouters L, et al. Sexual dysfunction and

Hormonal changes in first episode psychosis patients on olanzapine or risperidone[J].

Psychoneuroendocrinology 2009; 34(7): 989–95

[18] Istikoglou C, Vlissides D, Michelidakis K, et, al. Quality of life: sexual dysfunction in young people with schizophrenia treated with ziprasidone[J]. Eur Neuropsychopharm 2009; 19(3): S511

[19] Montejo AL. Prolactin awareness: An essential consideration for physical health in schizophrenia[J]. European Neuropsychopharmacology,2008,18(2), S108–S14.

[20] Kopecek M, Bares M, Horacek J. Normalization of hyperprolactinaemia after withdrawal of a low dose of amisulpride. [J] Neuro Endocrinol Lett. 2005;26 (4):320.

[21] Bressan RA, Erlandsson K, Spencer EP, et, al. Prolactinemia is uncoupled from central D2/D3 dopamine receptor occupancy in amisulpride. treated patients. Psychopharmacology,2004;175(3):367–73.

[22] Sridhar N, Greg R, Karren B, et al. Amisulpride the 'atypical' atypical antipsychotic

—Comparison tohaloperidol, risperidone and clozapine[J]. Schizophrenia Research,2008,105(5): 224–35

[23] 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.

[24] Chih-Ken C, Yu-Shu H, Shao-C, et, al. Differential add-on effects of aripiprazole in

Resolving hyperprolactinemiainduced by risperidone in comparison to benzamide antipsychotics[J]. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2010,34(8) 1495-9

[25] Bruce K, Jonna A, Hong S, et al. Improvement in hyperprolactinemia and reproductive comorbidities in patients with schizophrenia switched from conventional antipsychotics or risperidone to olanzapine[J]. Psychoneuroendocrinology, 2006, 31(5):577-88.

[26] J. Bobes, K. Timdahl, et al. Quetiapine: Placebo-level prolactin and lowlevels of sexual dysfunction[J]. European Neuropsychopharmacology,2004,14(6),245-6.

[27] Kerwin, R, Millet, B, Herman, E, et al. A multicentre, randomized, naturalistic, open-label study between aripiprazole and standard of care in the man agement of community-treated schizophrenic patients. Schizophrenia Trial of Aripiprazole: (STAR)

Study. Eur. Psychiatry,2007,22(7),433-43

[28] Mong-Liang L, Winston S, Chun-Hsin C, et al. Time course of the changes in antipsychotic-induced hyperprolactinemia following the switch to aripiprazole[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry,2008,32(8):1978-81.

[29] Matthew B, Ronald M, Quynh-Van T, et al. Effects of aripiprazole on prolactin levels in subjects with schizophrenia during cross-titration with risperidone or olanzapine: Analysis of a randomized, open-label study[J]. Schizophrenia Research 2009,107(2-3): 218–22

[30]朱荣鑫张向荣候钢. 亚利桑那性体验量表（Arizona sexual experience scale

ASEX）评价精神分裂症患者的性功能障碍的信度、效度初步研究.中华医学会第十次全国精神病学术会议论文汇编，2012

[31] Baltzar MT, Anholm C, Petersen CD. Hyperprolactin as cause of hypoactive sexual desire in men[J]. Ugeskr Laeger2012,174(25):1745-6

[32] Kalkavoura CS, Michopoulos I, Arvanitakis P, et al. Effects of cabergoline on

Hyperprolactinemia, psychopathology, and sexual functioning in schizophrenic patients[J]. Experimental and Clinical Psychopharmacology,2013,21(4):332-41

[33] Jeong HG, Lee MS, Lee HY, et, al. Changes in sexual function and gonadal axis

Hormones after switching to aripiprazole in male schizophrenia patients: a prospective pilot study[J]. International Clinical Psychopharmacology 2012, 27(4):177–83

[34] Yasui-Furukori N, Fujii A, Sugawara N et al. No association between hormonal abnormality and sexual dysfunction in Japanese schizophrenia patients treated with

Antipsychotics. Hum Psychopharmacol 2012; 27(1):82–9

[35] Corona G, Mannucci E, Fisher AD, et, al. Effect of hyperprolactinemia in male patients consulting for sexual dysfunction. [J]. J Sex Med,2007,4(5):1485-93

[36]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

[37] 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]. International Clinical Psychopharmacology 2013,

28(1) 46–49.

[38]吴海龙，张振清.阿立哌唑治疗利培酮所致男性性功能障碍研究[J].中国民康医学，2011,23(17)：2166-7.

[39] Kelly DL, Conley RR. Sexuality and schizophrenia: a review[J]. Schizophr Bull,2004,.30(5):767–9.

[40] Kinon BJ, Ahl J, Liu-Seifert H, et al. Improvement in hyperprolactinemia and reproductive comorbidities in patients with schizophrenia switched from conventional

Antipsychotics or risperidone to olanzapine[J]. Psychoneuroendocrinology2006; 31(5):577-88

[41] Mir A, Shivakumar K, Williamson RJ, et al. Change in sexual dysfunction with aripiprazole: a switching or add-on study[J]. J Psychopharmacol 2008,22(3):244–53.

# 附表

**ASEX亚利桑那性体验量表**

亚利桑那性体验量表（ARIZONA SEXUAL EXPERIENCES SCALE (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五个项目因子，全面评价了患者性反应周期的三阶段（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。

请根据过去6个月内的情况评估

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 得分 |
| 1.你的性欲有多强？ | 非常强 | 很强 | 比较强 | 比较弱 | 很弱 | 没有性欲 |  |
| 2.你容易激起性欲吗？ | 非常容  易 | 很容易 | 比较容  易 | 比较难 | 很难 | 不能激  起性欲 |  |
| 3.你能轻松的勃起并保持住  吗？ | 非常轻  松 | 很轻松 | 比较轻  松 | 比较难 | 很难 | 不能勃  起 |  |
| 4.性交时，你能轻松到达高潮  吗？ | 非常轻  松 | 很轻松 | 比较轻  松 | 比较难 | 很难 | 不能高  潮 |  |
| 5.你对性高潮满意吗？ | 非常满意 | 很满意 | 比较满意 | 比较不满意 | 很不满意 | 从不满意 |  |

**阳性和阴性症状量表评分表（PANSS）**

姓名：性别：年龄：诊断：住院号：

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | 很轻 | 轻度 | 中度 | 偏重 | 重度 | 极重 |
| P1.妄想 |  |  |  |  |  |  |  |
| P2.联想散漫 |  |  |  |  |  |  |  |
| P3.幻觉行为 |  |  |  |  |  |  |  |
| P4.兴奋 |  |  |  |  |  |  |  |
| P5.夸大 |  |  |  |  |  |  |  |
| P6.猜疑/被害 |  |  |  |  |  |  |  |
| P7.敌对性 |  |  |  |  |  |  |  |
| 阳性量表分 | | | | | | | |
| N1.情感迟钝 |  |  |  |  |  |  |  |
| N2.情绪退化 |  |  |  |  |  |  |  |
| N3.情感交流障碍 |  |  |  |  |  |  |  |
| N4.被动/淡漠社交退缩 |  |  |  |  |  |  |  |
| N5.抽象思维困难 |  |  |  |  |  |  |  |
| N6.交谈缺乏自发性和流畅性 |  |  |  |  |  |  |  |
| N7.刻板思维 |  |  |  |  |  |  |  |
| 阴性量表分 | | | | | | | |
| G1.关注身体健康 |  |  |  |  |  |  |  |
| G2.焦虑 |  |  |  |  |  |  |  |
| G3.自罪感 |  |  |  |  |  |  |  |
| G4.紧张 |  |  |  |  |  |  |  |
| G5.装相和作态 |  |  |  |  |  |  |  |
| G6.抑郁 |  |  |  |  |  |  |  |

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| G7.动作迟缓 |  |  |  |  |  |  |  |
| G8.不合作 |  |  |  |  |  |  |  |
| G9.不寻常思维内容 |  |  |  |  |  |  |  |
| G10.定向障碍 |  |  |  |  |  |  |  |
| G11.注意障碍 |  |  |  |  |  |  |  |
| G12.判断和自知力缺乏 |  |  |  |  |  |  |  |
| G13.意志障碍 |  |  |  |  |  |  |  |
| G14.冲动控制缺乏 |  |  |  |  |  |  |  |
| G15.先占观念 |  |  |  |  |  |  |  |
| G16.主动回避社交 |  |  |  |  |  |  |  |
| 一般精神病理量表分 | | | | | | | |
| S1.愤怒 |  |  |  |  |  |  |  |
| S2.延迟满足困难 |  |  |  |  |  |  |  |
| S3.情感不稳 |  |  |  |  |  |  |  |
| 总分（前 30 项） |  |  |  |  |  |  |  |
| 评定时间 |  |  |  |  |  |  |  |
| 评定医师 |  |  |  |  |  |  |  |

阳性量表分（P1-P7）；阴性量表分（N1-N7）；一般精神病理量表分（G1-16）说明：1-无2-很轻3-轻度4-中度5-偏重6-重度7-极重度

**附录** **1**

**个人简历**

基本资料

姓名：程 林 性别：男出生年月：1983年2月 民族：汉族

政治面貌：中共党员英语水平：六级

籍贯：安徽合肥 专业：精神卫生与精神病培养方式：定向 导师：李泽爱 教授

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **教育背景** |  | |
| 2000. 9—2005. 7 | 安徽医科大学第一临床学院临床医学系 | 本科 |
| 2011. 9—2014. 7 | 安徽医科大学研究生学院医学心理学系 | 研究生 |
| 论文发表： |  |  |

氨磺必利对精神分裂症患者性功能和催乳素的影响，安徽医科大学学报

致 谢

不知不觉，三年的研究生生涯快结束了。站在学期的末尾，回首三年的经历，心中蕴藏无限感恩。

我的导师李泽爱教授是我首先要感谢的。李老师既是安徽医科大学的教授又身兼合肥市第四人民医院的院长，工作繁忙，每天都有做不完的事。但是他对我的学业却一点都没放松。他学识渊博，诲人不倦，对我保持良好的沟通，经常给我学术上的指导和热心的鼓励。很多时候研究工作遇到难题，我有畏难情绪，李老师都能及时给我意见和建议，带我走出困境。本篇文章的从选题、开题到草拟和定稿，每一个进步都与李老师的帮助分不开，他多次精心批阅，耐心细致的指出问题所在，每次都发人深省，令我有恍然大悟之感。可以说，没有李老师的指导，就没有这篇文章。

还要感谢安徽省精神卫生中心的刘寰忠主任，他在我的科研道路上提供很多帮助和指导，经常关键时刻“点”我一下，针对文章的方向、问题和难点都给了我很多启发，让我少走很多弯路。我想，没有他的无私帮助，本论文很难发表。

感谢安徽医科大学医学心理学系全体老师（朱春燕老师等），感谢安徽省精神卫生中心的潘多师姐，感谢你们三年来对我工作和学习的关心和帮助。

也衷心感谢同学们的默默支持，无私帮助，尤其要感谢方磊同学和张开元同学，感谢你们帮我处理数据，搜索文献。也要感谢为我提供病例的患者，感谢你们的耐心和理解。

还要感谢一直支持我的家人，有了你们的坚强后盾，我才会坚持一路走下去。感谢三年来我遇到的每一个人，感谢你们进入我的生活，为我留下美好回忆。

# 综述

抗精神病药物与性功能障碍研究进展

越来越多的研究表明，在服用抗精神病药物的精神分裂症患者中性功能障碍发生率较高。2008年，Baggley[1]在一篇综述中就提出，性功能障碍（Sexual

Dysfunction, SD）在精神分裂症的患者中非常普遍，有30%-80%的女性和45%-80%的男性患者深受其苦。其他一些研究[2]证明可能有更高的发生率：比如Macdonald et al(男性82%，女性96%), Fan et al[3]发现因测量工具不同男性和女性的SD发生率在65%至94%之间。另外有些研究SD的发生率要低一些，Ghadirian et al[4]

（男性58%，女性33%），Fujii et al[5]（男性49.1%，女性59.3%），而Knegtering et al[6]研究发现男性和女性中都只有10%的患有SD。

这些研究结果的不同主要与测量手段不同相关。比如有些研究仅依赖患者自发的报告SD，这些研究[7, 8]的结果SD的患病率较低，而通过结构化访谈和问卷调查研究发现SD的患病率明显增高。有些研究者[9]把医源性内分泌失调如闭经、溢乳、男性乳房女性化也包括在SD之内，但这些症状并不符合国际疾病诊断分类标准

（ICD-10或DSM-IV），这样扩大了SD的患病率，相反有些调查者[10]对SD的定义只有性欲减退和阳痿等，并未考虑SD的其他领域，这些都影响SD患病率的统计。

1抗精神病药物所致SD的作用机理

抗精神病药物对机体多个系统产生影响：1.多巴胺功能拮抗作用。2.升高机体血清催乳素水平（继发于多巴胺拮抗）。3阻断a肾上腺素能受体作用（拮抗肾上腺素能）4.乙酰胆碱受体阻断作用（抗胆碱能）5.5羟色胺拮抗作用6。组胺拮抗作用。抗精神病药物可与多巴胺、胆碱、组胺、a肾上腺素能受体结合，通过抑制激活和犒赏机制，增加镇静作用，减少外周血管扩张直接导致患者出现SD[11]。不过，各种神经递质如何参与抗精神病药物对性功能的影响的确切机制目前尚不清楚。

人的性功能分为三个阶段：性欲、性唤起和性高潮。Sthal[12]研究认为各种神经递质对这三个阶段都有不同程度的影响，比如，第一阶段（性欲）：多巴胺产生积极的影响，多巴胺是维持性欲的重要神经递质，有研究[13]证实人和大鼠的性欲在补充多巴胺后有明显增强，拟多巴胺药物使用后可增强性欲，使用多巴胺拮抗剂可降低性欲。而5羟色胺有负面作用，第二阶段（性唤起），去甲肾上腺素、乙

酰胆碱、多巴胺都有促进性唤起的作用，而5羟色胺仍有负面影响，第三阶段（高潮），5羟色胺对其抑制而去甲肾上腺素有促进作用，多巴胺对高潮有弱的积极作用。

抗精神病药物对受体亲和力不同，从而导致对性功能的副作用不一。比如具有a肾上腺素能拮抗作用的抗精神病药物可导致异常勃起[14]。而抗精神病药物对结节漏斗多巴胺功能的拮抗，抑制了垂体催乳素释放的负反馈机制，从而引起高催乳素血症。SD多见于伴有高催乳素血症的精神分裂症患者，很多研究[15, 16, 17]认为催乳素水平与性功能状况相关，而有些研究[18, 19]却发现两者之间的相关性并不明确。还有报导[20, 21]在催乳素水平正常的患者中发现患有SD：而这些病例中的SD可能和躯体疾病（例如糖尿病）或心理因素（例如和性伴侣的关系）相关。

高催乳素血症对患者的性功能状况的影响目前还不清楚。催乳素水平升高可抑制性腺激素的分泌。而性腺激素水平尤其是睾酮的水平与男性和女性性功能息息相关[22]，存在性功能减退的成年患者中常出现血睾酮水平低下。高催乳素血症可导致血睾酮浓度的降低和抑制睾酮5a-还原酶，使睾酮不能转化为活性更强的二氢睾酮。有研究[23]发现卡麦角林（多巴胺激动剂）在降低服用抗精神病药物所致催乳素水平升高的同时改善患者的SD。

长期使用经典抗精神病药物治疗过程中，女性催乳素水平升高幅度要明显高于男性[24]，且女性高催乳素血症的发生率也更多见[25]。例如Smith et al[26]发现，经过2年的抗精神病药物治疗，75%的女性和34%的男性出现高催乳素血症。

有些作者将抗精神病药物分为升高催乳素水平的药物和保催乳素水平的药物，而经典抗精神病药物和新型抗精神病药物中利培酮和氨磺必利属于升高催乳素水平的药物[27, 28]，而其他新型药物如阿立哌唑、奥氮平、喹硫平、齐拉西酮等对

催乳素水平的影响较小。值得注意的是，高催乳素血症并不总伴有临床症状（如闭经，男性乳房发育等）[24]。

除了直接的药理作用和内分泌的功能障碍外，其他药物副作用如过度镇静（主要与抗组胺作用相关）、锥体外系反应和体重增加都可间接影响性欲。因为叠加了疾病本身对性功能状况的影响，导致抗精神病药物对SD的影响很难评估[29]。在一项对照研究[30]中，将对象分为服用抗精神病药物的患者组、未服用抗精神病药物的患者组、健康人对照组，而在两个患者组中都发现很高的SD患病率。

2抗精神病药物与性功能障碍

抗精神病药物对性功能三个阶段都有影响。影响包括性欲降低、勃起困难、性高潮快感和性满意度下降以及射精障碍（延迟或抑制射精、逆行射精、无性刺激时自发射精等）。

到目前为止，大部分研究都是经典抗精神病药物与新型抗精神病药物的对照研究，而关注抗精神病药物引起SD的研究较少。相关研究结果总结如下：Serretti et al [7]在一项关系抗精神病药物和SD相关性的荟萃分析中指出，喹硫平，齐拉西酮，阿立哌唑与奋乃静有较低的SD发生率（16%-27%），而奥氮平，氟哌啶醇，利培酮，氯氮平和硫利达嗪的SD发生率较高（40%-60%）。

Kelly et al[31]在一项随机双盲的对照研究中发现（氟奋乃静、喹硫平、利培酮的药物副作用），三组药物治疗的患者都有很高的SD的患病率（氟奋乃静78%，喹硫平50%，利培酮42%）。且只有在单一服用喹硫平的患者中发现性功能的改善。作者认为喹硫平较其他两种药物对SD的影响小。Bruce K, et al[32]发现伴有高催乳素血症的精神分裂症患者在换用奥氮平治疗后血清催乳素明显下降，男性患者睾酮水平升高而女性患者月经周期、溢乳问题明显改善，性功能在男女患者中都有显著提高。

Knegtering H, et al[33]在一项随机比较研究中发现，46例服用经典抗精神病药物治疗的患者切换到利培酮或奥氮平治疗后，奥氮平组的SD发生率要小。Knegtering H, et al[34]在另一项针对199个病人的联合研究中发现，经典抗精神

病药物、利培酮（升高催乳素水平的药物）治疗的患者SD发生率高，而维持催乳素水平的药物（奥氮平、氯氮平、喹硫平）对SD影响较小。Bobes J, et al[35]在西班牙636例精神分裂症患者性功能状况的调查研究中发现，相比于奥氮平（35%）、氟哌啶醇（38%）、利培酮（43%），喹硫平SD发生率最低（18%）。在另一项调查研究[36]中Ucok A, et al.发现超过50%的精神分裂症患者患有SD，且联合用药治疗的患者的SD要比单一服用新型抗精神病药物的患者严重的多。

Byerly M, et al [37]使用亚利桑那性体验量表（ASEX）评估患者性功能状况，发现服用喹硫平的患者SD的要比服用奥氮平和利培酮的患者少，但差异无统计学意义。Nagaraj K, et al.使用性功能问卷评估性功能状况，发现喹硫平、利培酮、奥氮平对性功能的影响差异无统计学意义，其中喹硫平组88%的患者、奥氮平90%的患者、利培酮96%的患者都有性功能下降[38]。Byerly M, et al[39]在另一个研究中发现利培酮切换为喹硫平治疗后患者的性功能状况无明显变化。Dossenbach M, et

al[40]在一项包括3838名服用抗精神病药物的精神分裂症患者的调查研究中发现，氟哌啶醇、利培酮、喹硫平、奥氮平对患者性功能的影响无显著性差异。Montejo L, et al [41]对243名患者的研究中发现，46%的患者换用SD，而且服用利培酮和经典抗精神病药物治疗会显著增加SD发生的风险。

3抗精神病药物所致性功能障碍的治疗

抗精神病药物引起SD的推荐治疗方法如下：1.全面临床评估，排除躯体和心理因素所致的SD以及酒精、毒品或其他处方药物对性功能的影响，评估应包括患者血清催乳素水平，因高催乳素血症可对性功能的产生影响。2.避免风险因素（可能情况下避免使用使用影响性功能的其他药物，戒烟，戒酒，糖尿病患者要控制血糖，治疗高血压、高胆固醇血症）。3.药物治疗的早期阶段，可能的话，等待SD的自发改善。4.如不影响治疗效果，减少抗精神病药物的剂量。5.换用对SD影响小的药物（理论上认为换用不升高催乳素水平的抗精神病药物）。韩国一项研究[42]发现换用阿立哌唑治疗可改善伴有高催乳素血症的精神分裂症患者的性功能。6. 症状的靶向治疗，加用多巴胺激动剂（金刚烷胺、溴隐亭、卡麦角林），因阿立哌

唑在多巴胺功能低下时对多巴胺受体有激动作用，故加用小剂量的阿立哌唑也可以改善患者的SD。希腊的一项研究[23]发现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，患者的性功能明显改善。西地那非在抗精神病药物所致SD的治疗中也是一个有用的选择[43]。

4结论

SD是抗精神病药物常见的药物副反应，由不同研究人员得出的结论有很大差别，可能和使用评估性功能状况的方法不同有关，进一步的研究方向应该是不同性功能障碍类型的潜在原因，特别是关于催乳素水平和胆碱能、多巴胺能、肾上腺素能、组胺能之间的作用机制的研究。相对经典药物而言，新型抗精神病药物对性功能影响较少，而抗精神病药物所致SD影响生活质量，潜在影响患者治疗的依从性，在选择抗精神病药物治疗患者时，此点应该纳入考虑范围。同时，设计随机试验研究抗精神病药物对性功能不同阶段的影响和治疗措施是很有必要

参考文献

[1] Baggaley M. Sexual dysfunction in schizophrenia: focus on recent evidence[J]. Hum Psychopharmacol 2008 , 23(3): 201– 9

[2] Macdonald S, Halliday J, MacEwan T et al. Nithsdale schizophrenia surveys 24: sexual dysfunction Case-control study[J]. Br J Psychiatry 2003; 182: 50–6

[3] Fan X, Henderson D C, Chiang E et al. Sexual functioning, psychopatology and quality of life in patients with schizophrenia. Schizophr Res, 2007; 94(1-3): 119–27 [4] Ghadirian A M, Chouinard G, Annable L. Sexual dysfunction and plasma prolactin levels in neuroleptic-treated schizophrenic outpatients[J]. J Nerv Ment Dis 1982; 170(6): 453–67

[5] Fujii A, Yasui-Furukori N, Sugawara N, et al. Sexual dysfunction in Japanese patients with schizophrenia treated with antipsychotics[J]. Prog Neuropsychopharmacol

Biol Psychiatry 2010,34(2): 288–93

[6] Knegtering H, Blijd C, Boks MP M. Sexual dysfunction and prolactin levels in patients using classical antipsychotics, risperidone or olanzapine. Schizophr Res 1999; 36: 355–56

[7] Serretti A, Chiesa A. A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics. Int Clin Psychopharmacol 2011, 26(3): 130–40

[8] Serretti A, Chiesa A. Sexual side effects of pharmacological treatment of psychiatric diseases. Clin Pharmacol Ther 2011; 89(3): 142–47

[9] Brugnoli R, Novick D, Belger M, et al. Effectiveness of antipsychotic treatment for schizophrenia: Italian results of the pan-European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study after 12 months. Giornale Italiano di Psicopatologia 2006, 12(3): 283–92

[10] Haro J M, Salvador-Carulla L. The SOHO (Schizophrenia Outpatient Health Outcome) study. Implications for the treatment of schizophrenia[J]. CNS Drugs 2006; 20 (4): 293–301

[11] Haddad P M, Wieck A. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. Mechanisms, clinical features and management[J]. Drugs 2004; 64(20): 2291–314

[12] Stahl S M. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. (third edition). [M] Cambridge University Press; 2008

[13] Ryan W, Elaine H, Juan D. Influence of dopamine and glutamate in the medical preoptic area on male sexual behavior[J], Pharmacol Biochem Behav. 2014, xxx: xxx-xxx

[14] Andersohn F, Schmedt N, Weinmann S et al. Priapism associated with antipsychotics: role of alpha1 adrenoceptor affinity[J]. J Clin Psychopharmacol 2010; 30(1): 68–71

[15] Montejo A L. Prolactin awareness: an essential consideration for physical health in schizophrenia[J]. Eur Neuropsychopharmacol 2008, 18(2): S 108–14

[16] 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): 711–15

[17] Smith M. The impact of hyperprolactinaemia on sexual function in patients with psychosis [J]. J Psychopharmacol 2008; 22 (2): 63– 9

[18] Howes D, Wheeler J, Pilowsky S, et al. Sexual function and gonadal hormones in patients taking antipsychotic treatment for schizophrenia or schizoaffective disorder [J]. J Clin Psychiatry 2007; 68(3): 361–7

[19] Konarzewska B, Wolczyński S, Szulc A et al. Effect of risperidone and olanzapine on reproductive hormones, psychopathology and sexual functioning in male patients with schizophrenia[J]. Psychoneuroendocrinology 2009; 34(1): 129–39

[20] Van Bruggen M, Van Amelsvoort T, Wouters L et al. Sexual dysfunction and hormonal changes in fi rst episode psychosis patients on olanzapine or risperidone[J]. Psychoneuroendocrinology 2009 ; 34(7): 989–95

[21] Istikoglou C, Vlissides D, Michelidakis K et al. Quality of life: sexual dysfunction in young people with schizophrenia treated with ziprasidone[J]. Eur Neuropsychopharm 2009(7); 19: S511

[22] Monica A, Tathiana A, Renata M, et al. The association of testosterone, sleep, and sexual function in man and women[J]. Brian Research, 2011, 1416, 80-104

[23] Kalkavoura CS, Michopoulos I, Arvanitakis P, et al. Effects of cabergoline on

Hyperprolactinemia, psychopathology, and sexual functioning in schizophrenic patients[J]. Experimental and Clinical Psychopharmacology,2013,21(4):332-41. [24]Wieck A, Haddad M. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia in women: pathophysiology, severity and consequences. Selective literature review[J]. Br J Psychiatry 2003; 182: 199–204

[25] Marder R, Essock M, Miller L et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia[J]. Am J Psychiatry 2004; 161: 1334–49

[26] Smith S, Wheeler J, Murray R, et al. The eff ects of antipsychoticinduced hyperprolactinaemia on the hypotalamic-pituitary-gonadal axis[J]. J Clin Psychopharmacol, 2002; 22(2): 109–114

[27] 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.

[28] Conley R R, Mahmoud R. A randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder. Am J Psychiatry 2001; 158:765–74

[29] Cutler J. Sexual dysfunction and antipsychotics treatment[J].

Psychoneuroendocrinology, 2003; 28(4):69–82

[30] Aizenberg D, Zemishlany Z, Dorfman-Etrog P, et al. Sexual dysfunction in male schizophrenic patients [J]. Clin Psychiatry 1995; 56: 137–141

[31] Kelly D L, Conley R R. A randomized double-blind 12-week study of quietapine, risperidone or fl uphenazine on sexual functioning in people with schizophrenia[J] .

Psychoneuroendocrinology 2006, 31(3):340– 6

[32] Bruce K, Jonna A, Hong S, et al. Improvement in hyperprolactinemia and reproductive comorbidities in patients with schizophrenia switched from conventional antipsychotics or risperidone to olanzapine[J]. Psychoneuroendocrinology, 2006,31(5):577-88.

[33] Knegtering H, Boks M, Blijd C, et al. A randomized open-label comparison of the impact of olanzapine versus risperidone on sexual functioning[J]. J Sex Marital Ther 2006 32(4): 315–26

[34] Knegtering H, Van den Moolen A, Castelein S, et al. What are the effects of antipsychotics on sexual dysfunction and endocrine functioning[J]

Psychoneuroendocrinology 2003; 28(6): 109–23

[35] Bobes J, Garcia-Portilla M P, Rejas J et al. Frequency of sexual dysfunction and

Other reproductive side-effects in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine, or haloperidol: the results of the EIRE Study[J]. J Sex Marital Ther 2003; 29(2): 125–47

[36] Ucok A, Incensu C, Aker T, et al. Sexual dysfunction in patients with schizophrenia on antipsychotic medication[J]. Eur Psychiatry 2007; 22(3):328–33

[37] Byerly M, Nakonezny A, Bettcher M, et al. Sexual dysfunction associated with second-generation antipsychotics in outpatients with schizophrenia or schizoaff ective disorder: an empirical evaluation of olanzapine, risperidone, and quetiapine[J].

Schizophr Res 2006; 86(1-3):244–50

[38] Nagaraj K, Pai B, Rao S. A comparative study of sexual dysfunction involving risperidone, quetiapine, and olanzapine[J]. Indian J Psychiatry 2009; 51(4):265–71 [39] Byerly M, Nakonezny P A, Rush A J. Sexual functioning associated with quetiapine switch vs. risperidone continuation in outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder: A randomized double blind pilot trial[J]. Psychiatry Res 2008; 159: 115–20 [40] Dossenbach M, Dyachkova Y, Pirildar S et al. Effects of atypical and typical antypsichotic treatments on sexual function in patients with schizophrenia: 12-month results from the Intercontinental Schizophrenia Outpatients Health Outcomes (IC-SOHO) study[J]. Eur Psychiatry,2006; 21(4): 251–58

[41] Montejo L, Majadas S, Rico-Villademoros F, et al. Frequency of sexual dysfunction in patients with a psychotic disorder receiving antipsychotics[J]. J Sex Med 2010; 7(10): 3404–13

[42] Jeong HG, Lee MS, Lee HY, et, al. Changes in sexual function and gonadal axis

Hormones after switching to aripiprazole in male schizophrenia patients: a prospective pilot study[J]. International Clinical Psychopharmacology 2012, 27(4):177–83.

[43] Park YW, Kim Y, Lee JH. Antipsychotic-induced sexual dysfunction and its management[J]. World J Mens Health,2012;30(3):153-9.