

治疗早泄的表面麻醉剂的研究进展

冯虹, 谭道鹏, 徐瑶青, 成龙*

遵义医科大学 药学院, 贵州 遵义 563006

摘要: 早泄是在男性群体中普遍存在的疾病, 其治疗药物主要分为局部外用药物和口服药物。表面麻醉剂具有良好的疗效、最小的全身副作用并且可以“按需”使用, 是治疗早泄的首选药物之一。局部共晶混合物利丙双卡因喷雾剂是用于早泄治疗的审批通过药物。表面麻醉剂治疗早泄的标签外使用药物包括利丙双卡因乳膏、Stud-100 喷雾剂、Promescent 喷雾剂和 SS 霜。通过表面麻醉剂联合 5 型磷酸二酯酶抑制剂、5-羟色胺再摄取抑制剂、中药制剂还可以提高临床疗效。总结了治疗早泄的表面麻醉剂的研究进展, 为临床用药和新药研发提供思路。

关键词: 表面麻醉剂; 早泄; 利丙双卡因喷雾剂; 利丙双卡因乳膏; Stud-100 喷雾剂; Promescent 喷雾剂; SS 霜

中图分类号: R977; R985 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)04-0901-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.04.041

Research progress on topical anesthetics for premature ejaculation

FENG Hong, TAN Dao-peng, XU Yao-qing, CHENG Long

School of Pharmacy, Zunyi Medical University, Zunyi 563006, China

Abstract: Premature ejaculation is a common disease in men, and its treatment drugs are mainly divided into topical drugs and oral drugs. Topical anesthetics have good efficacy, minimal systemic side effects, and can be used "on demand", and are one of the drugs of choice for treatment of premature ejaculation. Topical eutectic mixture Lidocaine and Prilocaine Spray is an approved medication for the treatment of premature ejaculation. Off-label topical anaesthetics for premature ejaculation include Lidocaine and Prilocaine Cream, Stud-100 Spray, Promescent Spray, and SS Cream. Topical anesthetics combined with phosphodiesterase type 5 inhibitors, serotonin reuptake inhibitors, and traditional Chinese medicine preparations can also improve clinical efficacy. This paper summarizes the research progress on topical anesthetics for the treatment of premature ejaculation, and provides ideas for clinical drug use and new drug development.

Key words: topical anesthetics; premature ejaculation; Lidocaine and Prilocaine Spray; Lidocaine and Prilocaine Cream; Stud-100 Spray; Promescent Spray; Severance-secret Cream

早泄是在男性群体中普遍存在的疾病, 在性交开始甚至尚未开始时就出现射精行为, 以不能进行正常性生活为主要表现^[1]。这些患者中, 大多数没有明确的病因, 可能受环境因素和神经生物学因素影响。早泄会对患者及其性伴侣的生活质量产生显著的不良影响, 可能会导致自尊心降低、焦虑、勃起功能障碍、性欲降低和人际关系不佳等问题。从 20 世纪 30 年代早期开始出现多种治疗早泄的药物, 主要分为局部外用药物和口服药物。目前只有盐酸达泊西汀片、利丙双卡因喷雾剂被正式批准用于原

发性和继发性早泄的治疗^[2]。

早泄最简单的治疗药物之一即脱敏喷雾剂, 通常由表面麻醉剂配比而成, 脱敏喷雾剂中最常用的两种药物成分是利多卡因和丙胺卡因。利多卡因在 1948 年被美国食品药品监督管理局批准, 作为一种安全有效的麻醉剂, 有很长的应用历史。局部用药的表面麻醉剂作用于阴茎皮肤、黏膜, 经吸收后阻滞局部末梢神经纤维的传导, 从而降低其神经敏感性, 以延长射精潜伏时间^[3]。表面麻醉剂已被证明可以延长射精潜伏期、控制射精和性满意度, 与全

收稿日期: 2022-01-11

基金项目: 国家科技重大专项课题重大新药创制项目 (2017ZX09301025); 贵州省科技计划项目 (黔科合支撑[2021]一般 476)

作者简介: 冯虹 (1998—), 女, 河北青县人, 硕士研究生, 研究方向为药物开发 (药物分析学)。E-mail: 15033968190@163.com

*通信作者: 成龙 (1977—), 男 湖北麻城人, 医学博士, 副主任药师, 高级工程师, 硕士研究生导师, 主要从事药理与药物代谢动力学研究及新药开发。E-mail: dr.ch@139.com

身治疗相比,表面麻醉剂具有多种优点,如无全身副作用、局部反应影响较小,且受早泄影响的夫妇不良事件发生率有限,因此表面麻醉剂是治疗早泄的首选药物之一。但是,大多数表面麻醉剂需要配合避孕套使用,在性交前冲洗或擦拭,会影响性交时的自发性。相较于其他早泄疗法的风险收益比,多数医生认为使用外用疗法是早泄治疗更谨慎的选择。利丙双卡因喷雾剂是 2013 年欧盟审批通过药物,用于早泄的治疗。利丙双卡因乳膏、Stud-100 喷雾剂、Promescent 喷雾剂和 SS 霜等表面麻醉剂为早泄治疗的标签外使用药物。另外表面麻醉剂可以联合 5 型磷酸二酯酶抑制剂、5-羟色胺再摄取抑制剂和中药制剂以提高临床疗效。在此背景下,本文总结了治疗早泄的表面麻醉剂的研究进展,为临床用药和新药研发提供思路。

1 审批通过药物

利丙双卡因喷雾剂(早泄局部用共晶混合物, TEMPE)于 2013 年首次获欧盟批准,并于 2016 年 11 月在英国上市^[4-5]。利丙双卡因喷雾剂是一种定量剂量型的喷雾制剂,含有纯碱性(不带电)局部麻醉剂利多卡因 150 mg/mL 和丙胺卡因 50 mg/mL,除喷雾推进剂(去氟醚)外,不含赋形剂^[5]。利多卡因和丙胺卡因在含氢氟烷基的非水溶液中配制,用作溶剂和喷射推进剂。与含有水作为溶剂的乳霜和凝胶不同,利丙双卡因喷雾剂是一种非水溶液,无法穿透完整的角化皮肤,包括阴茎干皮肤。该药物能够穿透阴茎的薄弱部位,如阴茎头。这使得药物递送更有针对性,并且可以维持阴茎干完全角化皮肤的敏感性。药物分布和给药特性可减少阴茎感觉减退,缩短起效时间。这种混合物不含酒精,可以避免在使用时产生刺痛感。利多卡因和丙胺卡因在室温下均为结晶固体,当形成低共熔混合物时呈油状液体^[5]。在定量给药系统推进剂的作用下低共熔混合物瞬间汽化,单剂量 7.5 mg 利多卡因和 2.5 mg 丙胺卡因输送到阴茎^[6],在龟头黏膜形成局部麻醉分子薄层,使用后 5~10 min 穿透阴茎头^[2]。根据原研说明书建议剂量喷 3 次为 1 剂,可以覆盖阴茎头表面。这种低共熔混合物和快速干燥的喷雾形式输送单一离子层的麻醉剂可以优化组织渗透,使得起效更快,得以在性交前按需使用。活性物质阻止神经冲动在阴茎头的传递,引起阴茎脱敏,然后转化为阴道内射精潜伏期(IELT)延迟,不会对射精和性高潮的感觉产生不利影响。欧洲药品管理局认

为,使用表面喷雾剂可最大限度地减少活性物质的吸收量,且共晶混合物穿透完整角质化皮肤的速度较慢,因此不太可能麻醉阴茎或手^[2],从而降低副作用影响整个身体的风险,并且对患者及其伴侣有积极的心理暗示,综合评估认为其收益大于风险,决定授权在欧盟使用。

Prost 等^[7]发现使用利丙双卡因喷雾剂治疗的原发性早泄患者射精潜伏期、控制能力和性满意度增加,表明使用该药物对患者及其伴侣都有显著收益。利丙双卡因喷雾剂的有效性在其他研究中也得到证实,是两项分别涉及 256 例^[8]、300 例^[9]患有早泄的异性恋成年男性的临床研究;两项研究都将该药物与安慰剂喷雾剂进行了为期 12 周的比较。有效性的主要衡量标准是渗透后的射精时间和对射精的控制、性满意度和痛苦。在第一项研究中,接受利丙双卡因喷雾剂治疗的患者平均射精时间为 2.6 min,而使用安慰剂的患者为 0.8 min;在第 2 项研究中,使用该药物的患者的平均射精时间为 3.8 min,而安慰剂组为 1.1 min。在这两项研究中,使用该药物的患者在对射精的控制、性满意度和痛苦方面比服用安慰剂的患者有更大的改善。另一项随机双盲对照试验研究结果显示,在性交前 15 min 使用利丙双卡因喷雾剂,利丙双卡因喷雾剂组的 IELT 平均变化为 3.8 min,而安慰剂组的 IELT 为 0.7 min ($P<0.01$)^[10]。

在一项横断面回顾性研究中评估利丙双卡因喷雾剂在现实生活按需治疗的依从性、有效性和安全性^[11]。研究发现 69.2%的患者在首次使用利丙双卡因喷雾剂 3 个月后至少使用过 1 次,50%患者经常使用。在 6 个月的随访评估中,分别有 184 (92.9%)、128 (66.4%) 名男性尝试并定期使用该药物。治疗出现的副作用与文献中先前报道的一致,分别为生殖器灼热感(7.0%)、局部感觉减退(3.9%)和勃起功能障碍(2.3%),实际上并未导致治疗中断。总体而言,利丙双卡因喷雾剂对于各种类型的早泄患者来说是一种安全有效的治疗选择,近 1/4 的患者在 12 个月后仍在接受治疗。

2 标签外使用药物

其他局部共晶混合物表面麻醉剂说明书上适用症并无早泄,被说明书适应症外使用。主要包括局部麻醉剂以及其他植物提取物所制成的外用药物,包括局部麻醉剂共晶混合物利丙双卡因乳膏、Stud-100 喷雾剂、Promescent 喷雾剂和 SS 霜,这些

药物仅在部分国家出售。

2.1 利丙双卡因乳膏

在一项研究中发现, 阴茎过敏与早泄具有关联性^[12]。在这个背景下, 利丙双卡因乳膏说明书适应症外使用用于治疗原发性和继发性早泄。利丙双卡因乳膏是 2.5%利多卡因和 2.5%丙胺卡因的共晶混合物, 配制成水包油乳剂^[13]。乳膏与单一成分结晶形式相比, 丙胺卡因和利多卡因的渗透力更强, 生殖器黏膜吸收快, 起效时间短 (5~10 min)。美国食品药品监督管理局批准其用于完整皮肤的局部止痛以及用于浅表小手术和浸润麻醉生殖器黏膜预处理, 治疗早泄属于标签外用药。1995 年, 首次利丙双卡因乳膏研究显示, 81.8% (11 名患者中的 9 名) 的受试者早泄状况有所改善, 100%的伴侣对治疗表示满意, 在延迟射精方面有显著疗效^[14]。随后, Atikeler 等^[15]在更大的队列研究了利丙双卡因乳膏的疗效, 观察到与安慰剂相比射精时间有统计学意义的增加, 从约 1 min 增加到 6~8 min。此外他们还通过改变性交前 20~45 min 用药, 证明了利丙双卡因乳膏应用的最佳时机是性交前 20 min。刘龙等^[16]和严健渝等^[17]分别在临床中将利丙双卡因用于治疗早泄患者, 结果发现用药后的 IELT 较用药前都有所延长, 且有统计学意义。

麻醉乳膏的剂型对原发性早泄和继发性早泄的治疗效果中等, 这些制剂对患者及其伴侣都有降低敏感性的风险, 这可能导致勃起功能障碍和皮肤刺激^[18]。此外, 治疗早泄的乳膏制剂是按需使用的, 这可能导致自发性丧失和随后的性唤起丧失^[19], 导致治疗中断和患者依从性差。

2.2 Stud-100 喷雾剂

1970 年推出的 Stud-100 喷雾剂 (Premjact) 是最早的局部麻醉喷雾剂, 在一些国家已在非处方药中销售超过 25 年, 并被用作标签外药物来延迟射精, 目前仍作为非处方药在市场上销售^[7]。Stud-100 喷雾剂含有 9.6%利多卡因, 每次喷雾剂的剂量为 7.7 mg 利多卡因。建议剂量为 3 次或更多次定量喷雾, 最大剂量为 8 次喷雾 (62 mg 利多卡因)。

Alghobary 等^[19]研究分析了原发性早泄患者的数据, 这些患者被随机分为口服达泊西汀 60 mg 或外用 10%利多卡因喷雾剂 12 周, 然后被要求再转为其他治疗 12 周。使用阿拉伯体育指数 (AIPE) 和男性性健康问卷 (SHIM) 对参与者进行评估。结果表明, 与基线评估相比, 这两种药物均显著提高

了 IELT 和 AIPE 分数, 但与口服达泊西汀相比, 外用利多卡因的结果明显更好。

2.3 Promescent 喷雾剂

Promescent 喷雾剂是一种计量给药系统中的利多卡因喷雾剂, 目前在美国作为非处方药提供。与利丙双卡因喷雾剂类似, Promescent 喷雾剂也采用共晶配方, 可增加皮肤对麻醉剂的吸收。该利多卡因纯共晶配方和成分已获得专利^[20]。Promescent 喷雾剂与利丙双卡因喷雾剂在每次喷雾剂的给药量上非常相似, Promescent 喷雾剂提供 10 mg 利多卡因, 而利丙双卡因喷雾剂提供 7.5 mg 利多卡因和 2.5 mg 丙胺卡因。Mark 等^[21]报道了一项关于催眠对性体验质量 (QSE) 影响的研究。来自 91 名参与者的研究结果表明, 使用 Promescent 喷雾剂可以显著改善 QSE 和对伴侣体验的感知, 并且随着使用时间的延长, 这种情况会改善; IELT 也由用药前的 6.81 min 延长到了用药后的 11.16 min。但由于开放标签研究设计的性质, 该研究的疗效结果可能存在偏差。

2.4 SS 霜

SS 霜是一种外用制剂, 从 9 种天然产物中提取, 包括白人参中的人参皂苷、金缕梅中的丁香酚、蟾蜍中的蟾蜍油和亚洲细辛中的甲基亮氨酸。SS 霜的作用机制是局部麻醉剂血管活性作用, 降低阴茎敏感性/高兴奋性, 恢复射精反射弧^[22]。

SS 霜在性交前 1 h 涂抹在阴茎头上, 具有剂量相关性脱敏效果。鉴于对海绵体组织的血管活性作用, SS 霜可能对勃起能力有增强作用。在一项开放性初步研究中^[23], 性交前 1 h 在阴茎头上涂抹 0.1 g SS 霜, 并在性交前冲洗掉。用药前平均 IELT 为 1.5 min。186 名患者中有 166 名 (89.2%) 报告他们对 SS 乳膏的应用感到满意, 平均 IELT 显著延长至 (10.89±5.60) min。合并轻度勃起障碍的患者平均 IELT 显著延长至 (9.85±3.58) min, 结果表明 SS 霜在治疗早泄和早泄合并轻度勃起功能障碍是有效的, 且副作用较少。

3 联合用药

关于早泄的发病机制有很多可能性的推断, 但大多没有得到具体的大规模研究证据支撑。以下早泄的影响因素被普遍接受, 包括中枢神经系统 5-羟色胺神经递质紊乱、阴茎头敏感性过高、遗传变异、勃起功能障碍、前列腺炎等。临床上针对这些影响因素多采用口服和局部治疗相结合的方案。

3.1 表面麻醉剂联合 5 型磷酸二酯酶抑制剂

临床研究发现有一部分患者使用利多卡因乳膏后,阴茎局部敏感度有所降低的同时阴茎勃起硬度也受到影响,更有自身早泄合并勃起障碍的患者联合使用西地那非时阴茎勃起、射精时间均能维持较好的状态^[24-25]。Atan 等^[26]在 84 例早泄患者中评估了西地那非与利丙双卡因乳膏联合治疗与单药和安慰剂治疗的效果,结果发现联合治疗的疗效(86.4%)高于安慰剂(40.0%)和任何一种单一治疗(西地那非 50 mg: 55%; 利丙双卡因乳膏: 77.3%)。在另一项包括 78 名原发性早泄患者的研究中,对他达拉非 5 mg/d 和他达拉非 5 mg/d 联合利多卡因喷雾剂 10 g/100 mL 在 3 个月内的疗效进行比较,结果 3 个月时,联合治疗组的平均 IELT 和满意度评分明显高于单药治疗组^[27]。

3.2 表面麻醉剂和联合 5-羟色胺再摄取抑制剂

文拉法辛是美国食品药品监督管理局于 2000 年批准上市的一种全新的抗抑郁药,文拉法辛及其活性代谢物 O-去甲基文拉法辛能有效地抑制 5-羟色胺和去甲肾上腺素的再摄取,对多巴胺的再摄取也有一定的抑制作用,因此作用范围比 5-羟色胺再摄取抑制剂更广^[28]。唐喜等^[28]研究结果显示:文拉法辛联合利多卡因胶浆以及文拉法辛单独使用后,IELT 比治疗前均明显延长($P<0.001$),IPE 评分均明显提高($P<0.001$),多数患者的性满意度改善($P<0.001$),但是上述指标两组之间比较差异无统计学意义,可见文拉法辛是否联合利多卡因对于疗效改善方面的差异不大。Metin 等^[29]研究了 46 名早泄患者在性交前约 4 h 服用 20 mg 按需氟西汀的效果,随后在性交前 30 min 服用氟西汀和利多卡因软膏(30 min 前使用)3 个月的联合治疗。结果早泄和 IELT 均有所提高,86.9%的患者报告早泄率总体上有显著和中等程度的改善。在另一个小型试验中,将氟西汀 20 mg/d 和氟西汀 40 mg/d 分别与氟西汀 20 mg/d 和局部利多卡因联合治疗 2 个月的结果进行比较,结果联合治疗组的早泄改善率高于单一治疗组^[30]。

3.3 表面麻醉剂联合中药制剂

中药固本强原,从整体层面调节人体,中西医结合治标且治本。姚佳沛^[31]将复方利多卡因乳膏联合还少胶囊治疗早泄,发现患者 IELT 明显延长,CIPE 评分明显升高,阴茎背神经体感诱发电位测定值较治疗前延长,而其诱发电位振幅降低,与治疗

前相比有统计学差异($P<0.05$)。张博智等^[32]将 90 例患者随机分为行为疗法组、复方玄驹胶囊组、复方玄驹胶囊联合复方利多卡因乳膏组。治疗后,复方玄驹胶囊联合复方利多卡因乳膏组的有效率高于行为疗法组和复方玄驹胶囊组,差异有统计学意义($P<0.01$);复方玄驹胶囊起效较慢,而患者治疗早泄的愿望比较迫切,刚开始治疗往往不能达到满意的效果;联合使用复方利多卡因乳膏可使阴茎头敏感度降低,加上长期服用复方玄驹胶囊可补肾壮阳、扶正固本,两者联合用药可提高治疗的有效率,可以作为早泄的有效治疗方法。

4 结语

早泄发病率高,就诊率低,诊治不规范等一系列问题给相当一部分成年男性造成了极大的困扰。目前在用药选择上有一定的自由度,其中表面麻醉剂的即时疗效可以帮助患者建立信心且无中枢毒性。在一项系统性综述和回顾性研究中提到,在早泄患者中,局部麻醉相较于比安慰剂、帕罗西汀和西地那非更有效^[33]。

表面麻醉剂具有良好的疗效、最小的全身副作用并且可以“按需”使用,但是仍然存在几个潜在的缺点,如使用不便、干扰自发性、阴茎感觉减退、勃起丧失和伴侣的阴道麻木。不同的产品之间存在一定的差异,SS 霜有难闻的气味和颜色,需要在性接触前 60 min 涂抹,而利丙双卡因乳膏需要在性接触前 20 min 涂抹,两者都必须配合安全套使用。相比之下,利丙双卡因喷雾剂使用方便,起效快,不良反应少,不需要使用安全套。

综合数据结果显示,表面麻醉剂的不良反应发生率明显高于安慰剂,但是多数不良反应为轻度或中度,并且是短暂的,其总体安全性良好。因此,表面麻醉剂有望作为口服早泄用药的替代疗法,而且由于其作用部位不同,还可以作为严重早泄患者口服用药的辅助疗法。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国中医药信息学会男科分会. 早泄中西医结合多学科诊疗指南(2021 版) [J]. 中国男科学杂志, 2021, 35(3): 66-72.
- [2] Henry R, Morales A. Topical lidocaine-prilocaine spray for the treatment of premature ejaculation: A proof of concept study [J]. *Int J Impotence Res*, 2003, 15(4): 277-281.

- [3] 刘锦志, 张敏建. 阴茎表面外用药治疗早泄现状 [J]. 福建中医学院学报, 2005(S1): 92-94.
- [4] European Medicines Agency. Fortacin: Summary of product characteristics. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002693/human_med_001704.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Accessed 11th April, 2017.
- [5] Ltd B. Lidocaine/prilocaine spray for premature ejaculation [J]. *Drug Ther Bull*, 2017, 55(4): 45-49.
- [6] McCarty E J, Dinsmore W W. Premature ejaculation: treatment update [J]. *Int J STD AIDS*, 2010, 21(2): 77-81.
- [7] Porst H, Burri A. Fortacin™ Spray for the treatment of premature ejaculation [J]. *Urologia*, 2017, 84: 1-10.
- [8] Dinsmore W W, Wyllie M G. PSD502 improves ejaculatory latency, control and sexual satisfaction when applied topically 5 min before intercourse in men with premature ejaculation: Results of a phase III, multicentre, double-blind, placebo-controlled study [J]. *BJU Int*, 2009, 103: 940-949.
- [9] Carson C C, Levine L A. Outcomes of surgical treatment of Peyronie's disease [J]. *BJU Int*, 2014, 113: 704-713.
- [10] Dinsmore W W, Hackett G, Goldmeier D, et al. Topical eutectic mixture for premature ejaculation (TEMPE): A novel aerosol-delivery form of lidocaine-prilocaine for treating premature ejaculation [J]. *BJU Int*, 2010, 99(2): 369-375.
- [11] Boeri L, Pozzi E, Fallara G, et al. Real-life use of the eutectic mixture lidocaine/prilocaine spray in men with premature ejaculation [J]. *Int J Impot Res*, 2021, doi: 10.1038/s41443-021-00424-9. Online ahead of print.
- [12] Salonia A, Sacc A, Briganti A, et al. Quantitative sensory testing of peripheral thresholds in patients with lifelong premature ejaculation: a case-controlled study [J]. *J Sexual Med*, 2010, 6(6): 1755-1762.
- [13] Hempstead M N, Lindquist T M, Shearer J K, et al. 305 Cortisol response of dairy goat kids administered lidocaine injections, topical EMLA cream or meloxicam prior to cautery disbudding [J]. *J Animal Sci*, 2019, 97 (Supplement_3): 3-4.
- [14] Berkovitch M, Keresteci A G, Koren G. Efficacy of prilocaine-lidocaine cream in the treatment of premature ejaculation [J]. *J Urol*, 1995, 154: 1360-1361.
- [15] Atikeler M K, Gecit I, Senol F A. Optimum usage of prilocaine-lidocaine cream in premature ejaculation [J]. *Andrologia*, 2002, 34: 356-359.
- [16] 刘龙, 王树义. 恩纳乳膏治疗早泄 36 例报告 [J]. 中国男科学杂志, 2004(1): 5.
- [17] 严健渝, 梁旺彩, 胡倩环, 等. 恩纳乳膏治疗早泄的临床疗效观察 [J]. 中国计划生育学杂志, 2004(10): 621-622.
- [18] James M S, Cooper K, Kaltenthaler E, et al. Tramadol for premature ejaculation: A systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Urol*, 2015, 15(1): 1-11.
- [19] Alghobary M, Gaballah M, El-Kamel M F, et al. Oral dapoxetine versus topical lidocaine as on-demand treatment for lifelong premature ejaculation: A randomised controlled trial [J]. *Andrologia*, 2020, 52(5): e13558.
- [20] Last visit: 5 March 2018; <http://patft.uspto.gov/netacgi/nphParser?Sec2=PTO1&Sec2=HITOFF7>
- [21] Mark K P, Kerner I. Event-level impact of Promescent on quality of sexual experience in men with subjective premature ejaculation [J]. *Int J Impot Res*, 2016, 28(6): 216-220.
- [22] Xin Z C, Choi Y D, Rha K H, et al. Somatosensory evoked potentials in patients with primary premature ejaculation [J]. *J Urol*, 1997, 158: 451-455.
- [23] Cheng X Z, Deuk C Y, Hyung L S, et al. Efficacy of a topical agent SS-cream in the treatment of premature ejaculation: preliminary clinical studies [J]. *Yonsei Med J*, 1997, 38(2): 91-95.
- [24] Rowland D L, Oosterhouse L B, Kneusel J A, et al. Comorbidities among sexual problems in men: Results from an internet convenience sample [J]. *Sexual Med*, 2021, 9(5): 100416.
- [25] Krishnappa P, Fernandez-Pascual E, Carballido J, et al. Sildenafil/viagra in the treatment of premature ejaculation [J]. *Int J Impot Res*, 2019, 31(2): 65-70.
- [26] Atan A, Basar M M, Tuncel A, et al. Comparison of efficacy of sildenafil-only, sildenafil plus topical EMLA cream, and topical EMLA-cream-only in treatment of premature ejaculation [J]. *Urology*, 2006, 67(2): 388-391.
- [27] Dell'Atti L, Galosi A B, Ippolito C. A randomized single-center study to compare the efficacy and tolerability of tadalafil once daily plus lidocaine anesthetic spray on premature ejaculation [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21: 1036-1040.
- [28] 唐喜, 梁季鸿. 文拉法辛联合利多卡因胶浆治疗原发性早泄的临床研究 [J]. 广西医学, 2011, 33(8): 988-990.
- [29] Metin A, Kayigil O, Ahmed S I. Does lidocaine ointment addition increase fluoxetine efficacy in the same group of patients with premature ejaculation? [J]. *Urol Int*, 2005, 75: 231-234.
- [30] Waldinger M D. Drug treatment options for premature ejaculation [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2018, 19(10): 1077-1085.

- [31] 姚佳沛. 复方利多卡因乳膏联合还少胶囊治疗早泄临床研究 [J]. 中华男科学杂志, 2009, 15(7): 656-657.
- [32] 张博智, 张瑞, 萨音白刚. 复方玄驹胶囊联合复方利多卡因乳膏治疗早泄的疗效观察 [J]. 包头医学院学报, 2013, 29(2): 71-72.
- [33] Martyn-St James M, Cooper K, Ren K, *et al.* Topical anaesthetics for premature ejaculation: A systematic review and meta-analysis [J]. *Sexual Health*, 2015, 13(2): 114-123.

【责任编辑 解学星】