

不同时间窗复方甘菊利多卡因凝胶治疗早泄的 前瞻性、单中心、随机对照研究

蔡彪¹, 蔡鸿财¹, 庄锦涛¹, 杨璧铖¹, 万子¹, 杨其运¹, 涂响安¹,
孙祥宙¹, 邓春华¹, 张亚东^{1,2}

(中山大学附属第一医院, 1. 男科, 2. 老年病科, 广东广州 510080)

【摘要】 目的: 探讨不同时间窗复方甘菊利多卡因凝胶(甘美达[®])对早泄(PE)的疗效与安全性。方法: 将中山大学附属第一医院2021年2月至10月就诊的PE患者根据给药时间,随机分为性生活插入前5 min组、15 min组,比较两组使用复方甘菊利多卡因凝胶治疗前、治疗1周后及2周后的射精潜伏期(IELT)、PEDT评分及男性生活质量评分,同时评估其安全性。结果: 在治疗期间,62例完成随访的患者中,5 min组和15 min组在治疗PE 1周后、2周后,IELT较基线水平均有显著提升($P < 0.001$),PEDT评分较基线均改善($P < 0.05$);而两组间在各时间点IELT、PEDT的差异均无统计学意义。所有患者均未发生涂药部位红肿等过敏反应;61例勃起硬度未受显著不良影响,6例勃起硬度反而增加;57例无明显阴茎麻木感或不影响性体验,全部患者均能成功完成性生活。结论: 不同时间窗复方甘菊利多卡因凝胶均能有效治疗PE,且性生活前5 min使用即可起效,安全性较高。

【关键词】 早泄; 复方甘菊利多卡因; 时间窗; 疗效评估; 安全性

中图分类号: R698+.3 文献标志码: A doi: 10.13263/j.cnki.nja.2022.02.008^①

Compound Chamomile and Lidocaine Hydrochloride Gel applied at different time-windows for premature ejaculation: A prospective single-center randomized controlled study

CAI Biao¹, CAI Hong-cai¹, ZHUANG Jin-tao¹, YANG Bi-cheng¹, WAN Zi¹, YANG Qi-yun¹,
TU Xiang-an¹, SUN Xiang-zhou¹, DENG Chun-hua¹, ZHANG Ya-dong^{1,2}

1. Department of Andrology, 2. Department of Geriatrics, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510080, China

【Abstract】 Objective: To investigate the efficacy and safety of Compound Chamomile and Lidocaine Hydrochloride Gel (CCLH) (Kamistad[®]) applied at different time-windows on premature ejaculation (PE). **Methods:** This prospective study included 72 PE patients treated by application of CCLH to the glans and penile body in our hospital from February to October 2021. According to the time of drug administration before insertion into the vagina, we randomly divided the patients into a 5-minute group ($n = 39$) and a 15-minute group ($n = 33$). Before and after 1 and 2 weeks of treatment, we compared the intravaginal ejaculation latency time (IELT), PE diagnostic tool (PEDT) score, quality of life, and adverse reactions between the two groups of patients. **Results:** Totally 62 of the patients completed the follow-up, 35 in the 5-minute group and 27 in the 15-minute group, and all showed significant improvement in IELT ($P < 0.01$) and PEDT score ($P < 0.05$) after treatment compared with the baseline. No allergic reactions, such as redness and swelling, developed at the application site in any of the patients, and no adverse significant effect was observed on the erectile hardness in 61 of the cases. Six cases showed increased erectile hardness instead. Fifty-seven of the patients experienced

^① 作者简介: 蔡彪(1992-),男,四川德阳市人,医师,博士研究生,从事泌尿男科专业。Email: caib26@mail.sysu.edu.cn
通讯作者: 张亚东,Email: zydyd@163.com

no obvious penile numbness or reduced sexual satisfaction, and all could complete their sexual activities. **Conclusion:** Compound Chamomile and Lidocaine Hydrochloride Gel applied at different time-windows is effective on PE, with a 5-minute rapid onset of action before intercourse, and no obvious adverse effects.

【Key words】 premature ejaculation; Compound Chamomile and Lidocaine Hydrochloride Gel; time-window; efficacy; safety

Correspondence to: ZHANG Ya-long, email: zydyd@163.com

Received: December 5, 2021; accepted: January 20, 2022

早泄 (premature ejaculation, PE) 是最常见的男性性功能障碍之一, 发病率在总人群中约为 20% ~ 30%, 严重影响患者的生活质量^[1]。外用局部麻醉剂具有较好的耐受性, 被多国相关指南或专家共识推荐用于 PE 治疗^[2-3]。然而, 常见外用局部麻醉剂麻醉强度较高, 易造成生殖器感觉减退等。复方甘菊利多卡因凝胶麻醉效力适中, 且具抗炎、抗菌活性, 在临床上已经应用于 PE。药物起效时间具有重要的临床意义, 能够影响患者的疗效和依从性等多方面, 然而既往局部麻醉剂的应用多为经验用药, 缺乏循证依据。本研究旨在探究复方甘菊利多卡因凝胶不同时间窗 (插入女性伴侣阴道前 5 min 或 15 min) 对于 PE 疗效的影响, 以便为临床选择安全、高效的外用局部麻醉剂治疗 PE 提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究设计与研究对象 本研究是由研究者发起的前瞻性、开放、随机、对照的单中心临床试验, 研究对象是 2021 年 2 月至 10 月在中山大学附属第一医院就诊的 PE 患者。本研究通过中山大学附属第一医院临床科研和实验动物伦理委员会审查 (批件号: 伦审 [2020] 421 号), 并在中国临床试验注册中心注册 (注册号: ChiCTR2100049583)。

1.1.1 纳入标准 ①男性, 18 岁以上; ②符合国际性学会 (ISSM) PE 诊断标准的原发性 PE 患者或继发性 PE 患者^[4]; ③性伴侣稳定、唯一; ④每周不低于 1 次性生活; ⑤患者无严重的全身性疾病, 包括心、肝、肾功能不全等; ⑥近 3 ~ 6 个月内无生育要求。

1.1.2 排除标准 ①勃起硬度 < 3 级或经勃起功能障碍 (erectile dysfunction, ED) 药物治疗后勃起硬度仍 < 3 级的患者; ②使用 ED 治疗药物治疗后, PE 症状明显缓解的患者; ③伴有影响阴道内射精潜伏时间 (intravaginal ejaculation latency time, IELT) 的其它器质性疾病; ④需同时使用抗抑郁药物治疗的患者; ⑤需要同时接受其他 PE 治疗药物治疗的患者; ⑥吸烟、嗜酒或有吸毒史的患者; ⑦已知对复方甘菊利多卡因凝胶各种成分 (盐酸利多卡因、麝香

草酚、洋甘菊花酊、苯扎氯胺等) 过敏的患者; ⑧心律失常患者; ⑨高铁血红蛋白血症患者。

1.2 研究方法

1.2.1 随机化与治疗方案 根据纳入与排除标准筛选入组患者, 按照随机表将入组 PE 患者分为 5 min 给药组和 15 min 给药组。入组患者性生活插入前 5 min 或 15 min 挤出约 0.2 ml 复方甘菊利多卡因凝胶完整涂布于阴茎头及阴茎体, 性生活前洗去。性交过程采用男上女下的体位。治疗期间按需使用, 每日使用不超过 3 次, 每周性交次数不少于 1 次, 治疗时间不少于 2 周。存在 ED 的患者, 需同时使用 ED 治疗药物。治疗 1 周后及 2 周后随访, 评价治疗方案的疗效和安全性。

1.2.2 疗效及安全性评价 主要疗效指标为 IELT, 次要疗效指标为 PEDT 评分、男性生活质量评分, 同时对患者勃起硬度及用药后涂药部位是否发生红肿、麻木等反应进行安全性评价。

1.3 统计学分析 连续性指标采用 $\bar{x} \pm s$ 描述, 组间差异性检验符合正态分布的采用独立样本 *t* 检验, 不符合正态分布的用 Mann-Whitney *U* 检验。分类变量采用个数和百分比描述, 组间差异比较采用 Fisher 精确概率法检验。组内不同时点的 IELT、PEDT 评分及男性生活质量评分的比较采用配对 *t* 检验或配对 Wilcoxon 秩和检验。采用广义估计方程估计时间、分组因素及时间和分组因素的交互作用对 IELT 和评分的影响, 并校正年龄和文化程度的影响。所有分析采用 Stata/MP 14.0 和 R-3.6.1 进行, 所有检验均为双侧, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料 共 72 例符合标准的患者进入随机化, 其中 5 min 组共 39 例, 15 min 组 33 例, 两组年龄和文化程度的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。由于疫情等影响脱落 10 例, 最终共 62 例纳入后续分析, 其中 5 min 组共 35 例, 15 min 组 27 例。

2.2 两组治疗前后 IELT 变化的比较 结果分析显

示 不同组别内 经过 1 周及 2 周治疗后 ,IELT 较基线水平均有显著提升 ($P < 0.05$) ,其中 5 min 组治疗 2 周后较基线提升 (215.23 ± 218.53) s ,15 min 组治疗 2 周后较基线提升 (179.70 ± 134.27) s。两组组内治疗 2 周后相比治疗 1 周后 IELT 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组之间在各时间点 IELT 的差异均无统计学意义 (P 分别为 0.664 ,0.789 ,0.837)。见图 1 及表 2。

广义估计方程分析结果显示 ,时间对 IELT 的影响有统计学意义 ($P < 0.001$) ,分组因素对其的影响无统计学意义 ($P = 0.346$) ,时间与分组因素无显著交互作用 ($P = 0.410$)。

表 1 两组基线特征比较

Table 1. Age and education of the PE patients in the 5-minute and 15-minute groups

	5 min (n = 39)	15 min (n = 33)
Age (yr)	29.54 ± 5.96	31.61 ± 3.76
Education, n (%)		
High school or below	16 (41.03)	9 (27.27)
College or above	23 (58.97)	24 (72.73)

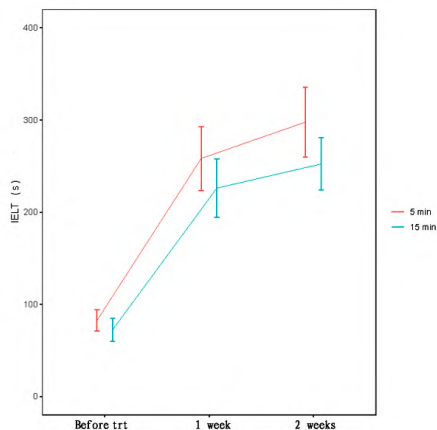


图 1 两组治疗前后 IELT 变化

Figure 1. Intravaginal ejaculation latency time (IELT) of the PE patients in the 5-minute and 15-minute groups before and after treatment

2.3 两组治疗前后 PEDT 评分变化的比较 不同组别内 ,经过 1 周及 2 周治疗后 PEDT 评分较基线均有显著下降 ($P < 0.05$)。15 min 组内治疗 2 周相比治疗 1 周的 PEDT 评分有显著降低 ($P < 0.05$) ,而 5 min 组内该差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组之间在各时间点 PEDT 评分差异均无统计学意义 (P 分别为 0.932 ,0.275 ,0.602)。见图 2 及表 3。

广义估计方程分析结果显示 ,时间对 PEDT 评

分的影响有统计学意义 ($P < 0.001$) ,分组因素对其的影响无统计学意义 ($P = 0.480$) ,时间与分组因素无显著交互作用 ($P = 0.649$)。

表 2 两组治疗前后 IELT 比较

Table 2. Intravaginal ejaculation latency time (IELT) of the PE patients in the 5-minute and 15-minute groups before and after treatment

Variable	IELT (s)	
	5 min (n = 35)	15 min (n = 27)
Before trt	82.54 ± 67.21	72.56 ± 64.70
After 1-wk trt	258.34 ± 205.14*	226.22 ± 165.21*
Increase after 1-wk trt	175.80 ± 180.34	153.67 ± 144.48
After 2-wk trt	297.77 ± 225.15*	252.26 ± 147.07*
Increase after 2-wk trt	215.23 ± 218.53	179.70 ± 134.27

与治疗前比较 ,* : $P < 0.05$

* : $P < 0.05$ versus before treatment.

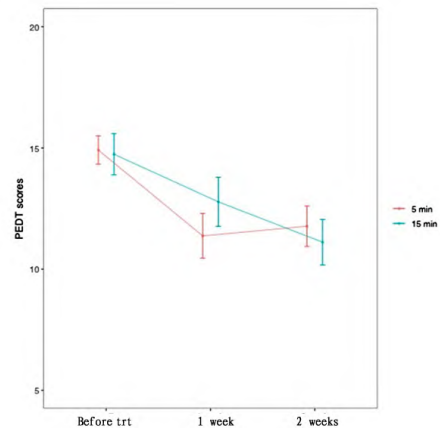


图 2 两组治疗前后 PEDT 评分变化

Figure 2. Premature ejaculation diagnostic tool (PEDT) scores of the PE patients in the 5-minute and 15-minute groups before and after treatment

2.4 两组治疗前后男性生活质量评分变化的比较 5 min 组内 经过 1 周及 2 周治疗后 ,生活质量评分较基线的提升无统计学意义 [(2.54 ± 0.95) 分 vs (2.77 ± 1.46) 分、(2.80 ± 1.26) 分, $P > 0.05$]。15 min 组内 ,治疗 1 周后生活质量评分较基线的提升无统计学意义 [(2.19 ± 0.68) 分 vs (2.37 ± 0.84) 分, $P > 0.05$] ,而治疗 2 周后较基线有显著提升 [(2.19 ± 0.68) 分 vs (2.81 ± 1.27) 分, $P < 0.05$]。两组之间在各时间点生活质量评分的差异均无统计学意义 (P 分别为 0.103 ,0.439 ,0.964)。见图 3。

广义估计方程分析结果显示 ,时间(治疗 2 周)

对生活质量评分的影响有统计学意义 ($P = 0.006$), 分组因素对其的影响无统计学意义 ($P = 0.613$), 时间与分组因素无显著交互作用 ($P = 0.221$)。

表3 两组治疗前后 PEDT 评分比较

Table 3. Premature ejaculation diagnostic tool (PEDT) scores of the PE patients in the 5-minute and 15-minute groups before and after treatment

Variable	PEDT score	
	5 min ($n = 35$)	15 min ($n = 27$)
Before trt	14.91 ± 3.43	14.74 ± 4.42
After 1-wk trt	11.37 ± 5.46*	12.78 ± 5.26*
Increase after 1-wk trt	-3.54 ± 4.71	-1.96 ± 3.81
After 2-wk trt	11.77 ± 4.94*	11.11 ± 4.88* #
Increase after 2-wk trt	-3.14 ± 4.54	-3.63 ± 4.66

与治疗前比较, * : $P < 0.05$; 与治疗1周比较, # : $P < 0.05$
* : $P < 0.05$ versus before treatment; #: $P < 0.05$ versus after 1-wk treatment;

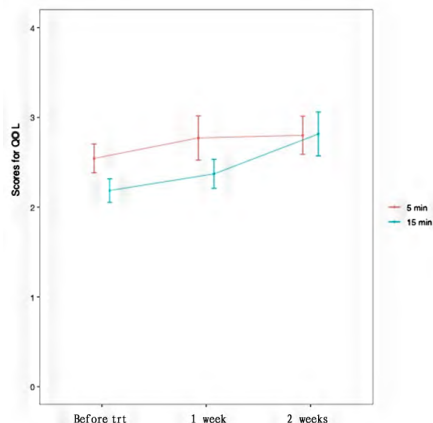


图3 两组生活质量评分变化

Figure 3. Quality of life (QOL) scores of the PE patients in the 5-minute and 15-minute groups before and after treatment

2.5 安全性评价 治疗期间,所有患者均未发生涂药部位红肿等过敏反应。两组共有6例勃起硬度提升1级,共有9例下降1级,仅15 min组有1例下降2级,其余大部分患者勃起硬度均未因使用复方甘菊利多卡因凝胶有所改变。多数患者无明显阴茎麻木感或者不影响性体检,极少数(5/62)虽对性体验造成明显不良影响,但仍能完成性生活。

3 讨论

PE发病率高,严重影响患者及其伴侣生活质量。目前PE疗法主要包括心理/行为治疗、药物及

手术治疗,其中药物治疗是PE疗法的基石^[5]。药物治疗主要以选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)为代表,但存在一定的剂量依赖的不良反应,包括恶心、腹泻、头痛和头晕等^[6]。由于外用局部麻醉剂具有较好的耐受性,应用便利,能够降低阴茎头的敏感度,延迟射精潜伏期,被中国、美国、欧洲及国际性学会多个指南或专家共识推荐用于PE的治疗。

目前临床上应用的外用局部麻醉剂存在凝胶、乳膏、喷剂等多种剂型,成分包括利多卡因、丙胺卡因或与其他药物配伍构成的不同组合,多为经验用药。一方面,外用局部麻醉剂如复方利多卡因乳膏等,由于是针对外科手术设计的给药剂型,麻醉强度过高,容易造成性伴侣双方生殖器感觉明显减退,甚至引发男性勃起功能障碍^[2]。另一方面,外用局部麻醉剂起效时间研究缺乏高效循证医学证据,存在较多争议,给临床应用带来困扰^[12]。

复方甘菊利多卡因凝胶是由盐酸利多卡因、麝香草酚、洋甘菊花酊及苯扎氯胺等组成的复方制剂,麻醉效力适中,具有安全、有效、方便、无油腻感等优势,目前广泛应用于皮肤/口腔黏膜病及泌尿男科(包皮环切术、尿道下裂、隐匿性阴茎、PE)等方面^[7-9]。此外,还具有抗炎^[10]、抗菌^[11]活性,对包皮龟头炎等男性外生殖器炎症有疗效。

复方甘菊利多卡因凝胶在口腔疾病中起效时间为3~8 min,而目前应用于早泄的利多卡因乳膏起效时间一般为15~30 min。由于阴茎角化的上皮相较口腔黏膜中非角化的上皮渗透性低,故本试验探究了性生活前5 min及15 min使用复方甘菊利多卡因凝胶对于治疗PE的疗效影响,以便为临床合理使用该药物治疗PE提供依据。本研究中,与基线水平相比,在插入女性伴侣阴道前5 min或15 min用药均能有效延长IELT[治疗1周分别平均延长(175.80 ± 180.34) s及(153.67 ± 144.48) s,治疗2周分别平均延长(215.23 ± 218.53) s及(179.70 ± 134.27) s],改善患者PEDT评分,说明局部使用复方甘菊利多卡因凝胶是治疗PE的有效方法,且治疗1周即能产生明显效果。此外,本研究中,15 min组治疗2周相比治疗1周的PEDT评分仍有降低,且生活质量评分治疗2周后较基线有所提升,而5 min组该差异无统计学意义,可能与样本量不足有关。

既往研究中,口服达泊西汀平均延长IELT 70.8 s(30 mg: 67.8 s; 60 mg 97.2 s),且需要4~24周的治疗时间^[13];而复方利多卡因乳膏在性交前

15 min 使用平均延长 IELT 225.6 s(20 次为 1 个疗程)^[14]。与达泊西汀及复方利多卡因乳膏相比,复方甘菊利多卡因凝胶对 IELT 的延长同样有效,且性交前 5 min 使用即可起效,无需较长时间等待。

在药物安全性方面,口服药物存在恶心、腹泻等不良反应,而复方利多卡因乳膏等局部麻醉剂容易造成伴侣双方生殖器感觉明显减退,甚至引发男性勃起功能障碍。本研究中,所有患者均未发生涂药部位红肿等过敏反应;大部分患者(61/62)勃起硬度未因使用复方甘菊利多卡因凝胶而受显著不良影响,仅 1 例降级明显,6 例硬度反而增加,可能与其抗炎作用有关;大部分患者(57/62)无明显阴茎麻木感或不影响性体检,5 例患者虽有不适但仍能完成性生活,可能与使用剂量较多有关。在整体安全性方面,此研究显示复方甘菊利多卡因凝胶治疗 PE 的局部不良反应较少,安全性较高,可能与复方甘菊利多卡因凝胶含有的麻醉成分低于复方利多卡因乳膏,且具有洋甘菊花酊、麝香草酚等舒缓成分有关。

综上所述,本研究明确了不同时间窗复方甘菊利多卡因凝胶均能够有效治疗 PE,显著延长 IELT、改善 PEDT 评分,且具有起效迅速(插入阴道前 5 min)、安全性高的优点,同时,其相较于口服药物价格低廉,便于临床推广。需要注意的是,在排除标准里对勃起硬度低于 3 级和 ED 治疗即能缓解的 PE 做了限定,但本研究没有区分不同的 PE 分型^[15];此外,本研究也只随访了 2 周,未来还需要多中心、大样本和更长随访时间来进一步深化该研究。

参考文献

- [1] El-Hamd MA, Saleh R, Majzoub A. Premature ejaculation: An update on definition and pathophysiology. *Asian J Androl*, 2019, 21(5): 425-432.
- [2] 张亚东,郭军,张春影,等. 勃起功能障碍合并早泄诊治的医患沟通专家共识. *中国男科学杂志*, 2016, 30(9): 58-62.
- [3] Salonia A, Bettocchi C, Boeri L, et al. European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health—2021 Update: Male Sexual Dysfunction. *Eur Urol*, 2021, 80(3): 333-357.
- [4] Althof SE, McMahon CG, Waldinger MD, et al. An update of the International Society of Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation (PE). *Sex Med*, 2014, 2(2): 60-90.
- [5] Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, et al. Guidelines on male sexual dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation. *Eur Urol*, 2010, 57(5): 804-814.
- [6] Sahan A, Cubuk A, Ozkaptan O, et al. Comparison of the safety and efficacy of the on-demand use of sertraline, dapoxetine, and daily use of sertraline in the treatment of patients with lifelong premature ejaculation: A prospective randomised study. *Andrologia*, 2020, 52(11): e13854.
- [7] 张媛,赵扬,周辉霞,等. 复方甘菊利多卡因凝胶应用于小儿包皮环切术的疗效评估. *发育医学电子杂志*, 2021, 9(3): 228-232.
- [8] 程英杰,高昕,汪苑苑,等. 复方甘菊利多卡因对兔口腔溃疡愈合的影响及相关药理机制研究. *口腔医学研究*, 2020, 36(11): 1045-1049.
- [9] 李宁,孙旭,张晓,等. 复方甘菊利多卡因凝胶治疗智齿冠周炎的临床疗效分析. *口腔医学研究*, 2021, 37(10): 914-918.
- [10] Bhaskaran N, Shukla S, Srivastava JK, et al. Chamomile: An anti-inflammatory agent inhibits inducible nitric oxide synthase expression by blocking RelA/p65 activity. *Int J Mol Med*, 2010, 26(6): 935-940.
- [11] Matthew IE, Zhurenko DS, Strilets OP, et al. Study of antimicrobial activity of "Aloedental" gel for treatment of periodontal diseases. *Medicines of Ukraine plus*, 2016, 28(3): 34-36.
- [12] Martyn-St James M, Cooper K, Ren K, et al. Topical anaesthetics for premature ejaculation: A systematic review and meta-analysis. *Sex Health*, 2016, 13(2): 114-123.
- [13] Li J, Liu D, Wu J, et al. Dapoxetine for the treatment of premature ejaculation: A meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis. *Ann Saudi Med*, 2018, 38(5): 366-375.
- [14] 朱成彬,秦兆江,李归宿,等. 复方利多卡因乳膏治疗早泄的临床研究. *中国性科学*, 2008, 17(4): 12-14.
- [15] Parnham A, Serefoglu EC. Classification and definition of premature ejaculation. *Transl Androl Urol*, 2016, 5(4): 416-423.

(收稿日期: 2021-12-05; 接受日期: 2022-01-20)

(本文编辑: 潘连军)