

· 综述 ·

## 硫酸普拉睾酮钠治疗阴道萎缩的临床研究进展

覃金玲, 孙德友, 丁明和, 刘蔚, 范彦博, 夏军 (马应龙药业集团股份有限公司, 湖北武汉 430064)

**[摘要]** 硫酸普拉睾酮钠(dehydroepiandrosterone sulfate, sodium prasterone sulfate, DHEAS)和普拉睾酮(dehydroepiandrosterone, prasterone, DHEA)是人体肾上腺合成分泌的内源性物质,亦是转化为甾体激素包括性激素的前体。按照胞内分泌学说,绝经后女性大多数会产生由于缺乏DHEAS或DHEA引起的内源性性激素缺乏而导致的阴道萎缩性疾病,因此适度补充DHEAS能缓解阴道萎缩的相关症状。多项研究表明,DHEAS能有效缓解阴道萎缩的相关症状,长期使用后患者体内的雄激素和雌激素水平仍可维持在正常的生理浓度范围内,因此DHEAS可能会成为未来治疗阴道萎缩症的临床首选药物。

**[关键词]** 普拉睾酮;硫酸普拉睾酮钠;阴道萎缩

**[中图分类号]** R977.1

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1006-0111(2017)03-0205-04

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.03.004

## Progress in research of sodium prasterone sulfate in vaginal atrophy

QIN Jinling, SUN Deyou, DING Minghe, LIU Wei, FAN Yanbo, XIA Jun (Mayinglong Pharmaceutical Group Co., Ltd., Wuhan 430064, China)

**[Abstract]** Sodium prasterone sulfate (DHEAS) and dehydroepiandrosterone (DHEA) are endogenous steroid compounds, which are synthesized and secreted by adrenal gland. They are the precursors of steroid hormones, including sex hormone. Based on intracrine theory, the majority of postmenopausal women will have vaginal atrophy, which is caused by the absence of endogenous hormones, DHEAS or DHEA. Moderate supplementation of DHEAS can relieve the associated symptoms of vaginal atrophy. Many clinical researches have demonstrated that DHEAS can efficiently alleviate the related symptoms of vaginal atrophy. The concentration of androgen and estrogen in patients with long term use of DHEAS are still in the normal intracrine physiological range. Therefore, DHEAS may become the first drug for the treatment of vaginal atrophy in the future.

**[Key words]** dehydroepiandrosterone; sodium prasterone sulfate; vaginal atrophy

自从1935年科学家Butenandt和Dannenbaum从尿液中分离出普拉睾酮(又名脱氢表雄酮, dehydroepiandrosterone, prasterone, DHEA)以后,人类对DHEA的探索和研究从未停止,关于DHEA在人类衰老、认知、精神、免疫、代谢、骨骼、肾功能不全等方面的研究成果被不断公诸于世或服务于人类。1981年,日本Kanebo公司开发硫酸普拉睾酮钠(dehydroepiandrosterone sulfate, sodium prasterone sulfate, DHEAS)注射液用于促进宫颈成熟,1994年江苏扬州制药厂开发同类产品上市。作为临床应用多年的老药,DHEAS不断有新的适应证进行临床研究报告<sup>[1]</sup>,如抗老化、全身性红斑狼疮、卵巢功能萎缩导致女性不孕、肾上腺机能不全、

绝经后妇女更年期综合症、性欲下降、潮热、阴道萎缩、呼吸道肺动脉高压、乳腺癌手术后的治疗、干燥综合症、恶性疟疾、男性勃起功能障碍、老年人健康锻炼等,其中阴道萎缩症是近年来临床研究中报道较多的适应证。

### 1 阴道萎缩症

阴道萎缩症<sup>[2]</sup>(vaginal atrophy)是衰老的一种症状,特别是女性绝经后,体内雌激素低落,生殖泌尿道等组织老化而表现出来的一系列症状,包括阴道干涩、刺痛、性交痛及反复泌尿系统感染。临床检查中阴道萎缩症的典型表现为阴道皱襞减少;黏膜变得苍白、干燥;上皮组织脆弱,可见黏膜下点状出血<sup>[3]</sup>。实验室检查表现为阴道pH值大于5.0;阴道细胞成熟指数改变,趋向以底层细胞为主;阴道细菌培养可发现一些少见的致病菌。

据van Geelen等的研究报告<sup>[4]</sup>,阴道萎缩症的

**[作者简介]** 覃金玲, 硕士, 高级工程师. 研究方向: 新药开发. Email: 694106733@qq.com

**[通讯作者]** 夏军, 硕士, 高级工程师. 研究方向: 新药开发. Tel: 13807172997; Email: 526564523@qq.com

发生率远高于临床所见,只有 1/3 的患者(中重度症状)因此就医,在阴道萎缩症的症状表现中<sup>[5]</sup>,妇女阴道干涩的发生率为 27%~55%,性交疼痛的发生率为 32%~41%,绝经后妇女泌尿道感染的发生率为 4%~15%。

## 2 阴道萎缩症的治疗方式

目前对阴道萎缩症有症状妇女的治疗主要有 3 种方式<sup>[6]</sup>:

**2.1 生活方式的调整** 避免加速雌激素降低的生活方式,如戒烟。

**2.2 非激素治疗** 包括使用阴道润滑剂和湿润剂、中药制剂,以缓解阴道瘙痒、刺激及性交疼痛等症状,治疗时副作用较少,但对症状只是改善而非治疗。代表性治疗药物有润滑剂及黑升麻制剂,如希明婷片、莉芙敏片。

**2.3 全身或局部的激素治疗** 激素替代疗法(hormone replacement therapy, HRT)应用较为普遍<sup>[7]</sup>, HRT 能够补充机体降低的雌激素,促进阴道上皮细胞增殖,增加阴道黏膜上皮厚度、弹性,改进皱襞结构,有效缓解绝经后雌激素缺乏引起的外阴阴道不适等一系列症状。但 HRT 可能会增加患心血管疾病和乳腺癌的危险,具有潜在的全身性副作用, HRT 对有雌激素依赖性疾病的患者禁用。代表性治疗药物有普罗雌烯阴道胶囊(更宝芬)、雌三醇乳膏(欧维婷)、结合雌激素软膏(倍美力)、苯甲酸雌二醇软膏(意泰丽)、雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片(芬吗通)、替勃龙片(利维爱)等。

## 3 硫酸普拉睾酮的作用机制

作为临产前促宫颈成熟且临床应用多年的药物, DHEAS 在阴道萎缩症的治疗方面取得了可喜的临床研究进展,其在治疗阴道萎缩症方面的作用机制已基本阐明。

据 Labrie 的研究报道<sup>[8]</sup>, DHEAS 和 DHEA 是人体肾上腺合成分泌的内源性物质,亦是转化为甾体激素包括性激素的前体。绝经后女性随着肾上腺功能的减退,其分泌的 DHEAS 和 DHEA 逐渐减少,血液 DHEAS 和 DHEA 水平检测表明, 50~60 岁相比 20~30 岁年龄组, DHEAS 和 DHEA 水平下降了 70%<sup>[9]</sup>。由于绝经后周边组织的性激素主要由 DHEAS、DHEA 合成,因此大多数绝经后女性会产生由于缺乏 DHEAS 或 DHEA 引起的内源性性激素缺乏而导致的阴道萎缩性疾病。

按照胞内分泌学说<sup>[9]</sup>理论,当外源性的 DHE-

AS 被吸收入血后,在体循环中并无生物活性,进入外周靶组织后被转化成 DHEA,在多种特异性酶的作用下,转换成有活性的雄激素和/或雌激素,其转换成的雄激素和/或雌激素与靶细胞特异受体结合,产生物理效应。在阴道靶细胞内,所产生的雄激素使阴道上皮细胞由底层向中层生成增加,阴道细胞成熟指数增高;部分由雄激素转化产生的雌激素,使阴道黏膜增殖变厚,阴道黏膜苍白和干燥、性交痛、性交困难等症状得到明显改善。DHEAS 治疗阴道萎缩症的作用机制如下图所示:

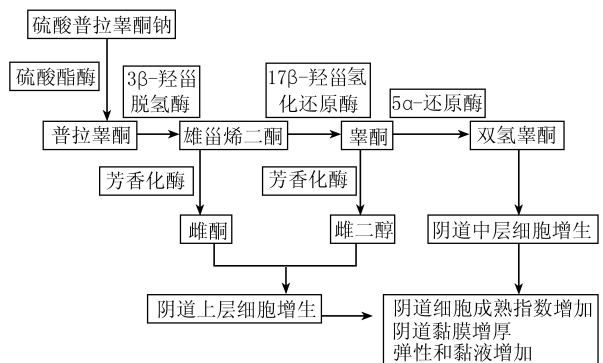


图 1 DHEAS 治疗阴道萎缩症的作用机制

## 4 硫酸普拉睾酮治疗阴道萎缩症的临床研究进展

以 Labrie 博士为核心的 EndoCeutics 公司,从 1983 年起逐渐意识到 DHEA 的重要作用,即 DHEA 作为性激素的前体,随着年龄增长逐渐降低,进而影响人体相关机能,便开展了 DHEAS 在阴道萎缩症方面的应用开发<sup>[1]</sup>。

1997 年 Labrie 发表了 DHEAS 替代疗法对妇女骨、阴道和子宫内膜的疗效观察结果<sup>[10]</sup>。方法是对 14 名妇女每天局部给予 10% DHEA 霜剂 3~5 g,连续给药 12 个月。给药前后测定血清 DHEA、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、促卵泡激素(follicle stimulating hormone, FSH)、骨钙素等情况,并做骨密度、骨形成、转化参数、阴道涂片和子宫内膜活检等检查。试验结果表明:给药前,10 名妇女阴道上皮组织完全退化,只有基底细胞;给药后,形成典型的月经周期样细胞形态,10 例中 8 例出现成熟的阴道上皮细胞,另有 3 例治疗前成熟指数为中间值的患者也均有作用;DHEA 对子宫内膜未见有雌激素样的刺激作用,所有妇女的子宫内膜仍保持萎缩。

2006 年, EndoCeutics 公司开展 DHEAS 的剂量(0.0%、0.5%、1.0%、1.8%)和生物利用度研究<sup>[11]</sup>。研究结果表明,每日一次,连续使用 7 d,所

有剂量组均显示,阴道上皮细胞的成熟值显著增加,pH值显著降低,雌二醇和睾酮的血药浓度仍在绝经妇女的正常值范围内;除1.8%剂量组中研究对象的DHEA水平比绝经后女性的正常值高外,所有剂量组中研究对象的血清雄烯二酮、雌酮、雌酮硫酸盐、DHEAS水平仍在正常值范围内。研究结论认为,使用DHEAS能快速改善阴道萎缩症的局部症状,而血中雌激素水平却没有显著变化,可以避免因使用局部或系统性的雌激素处方所引起的乳腺癌增加的风险。

从2007年至2015年,EndoCeutics公司多次组织开展关于局部使用DHEAS的有效性和安全性临床研究<sup>[1]</sup>。按照FDA临床研究要求,采用国际多中心、前瞻、随机、双盲、安慰剂对照的方式开展的最新临床研究结果如下:

**4.1 DHEAS局部使用没有产生全身系统性性激素暴露** 采用液质联用色谱对血液中相关类固醇、睾酮、二氢睾酮、雄烯二酮、雌酮、雌二醇、雌酮硫酸盐、雄甾酮葡萄糖苷酸等进行检测分析<sup>[12]</sup>。实验结果与胞内分泌学机制一致,每周使用0.5% DHEAS(6.5 mg),连续12周后所有血浆中的性激素和其代谢物的浓度仍然同正常绝经后妇女一样,雌二醇检测值比正常绝经后妇女平均值(3.26 vs 4.17 pg/ml)下降了22%,雌激素活性指标雌酮硫酸盐的血药浓度与正常绝经后妇女的观察值叠加(219 vs 220 pg/ml),雄激素的主要代谢物雄甾酮葡萄糖苷酸也在正常值范围内,表明DHEAS在阴道细胞内代谢产生局部治疗作用而没有产生全身系统性的性激素暴露。

**4.2 DHEAS对女性性功能的积极影响** 采用女性性功能调查表(female sexual function index,FSFI)对DHEAS改善绝经后妇女的性功能进行研究<sup>[13]</sup>。使用协方差分析(治疗作为主要因素,基线值作为协变量)对DHEA治疗组和安慰剂组从基线至12周时的变化进行分析比较。女性性功能(FSFI)的6个症状:渴望感相比安慰剂组增加0.24单元(+49.0%, $P=0.0105$ ),觉醒感增加0.42单元(+56.8%, $P=0.0022$ ),润滑作用增加0.57单元(+36.1%, $P=0.0005$ ),性高潮增加0.32单元(+33.0%, $P=0.047$ ),性满足感增加0.44单元(+48.3%, $P=0.0012$ ),性交疼痛增加0.62单元(+39.2%, $P=0.001$ ),总的FSFI分数相比安慰剂组,增加2.59单元(+41.3%, $P=0.0006$ )。该次研究进一步证实了DHEAS对女性性功能产生积极作用,而血浆中激素水平没有生理上的显著

变化。

**4.3 DHEAS能改善更年期症状** 采用协方差统计分析法对DHEAS治疗更年期引起的阴道萎缩症状或更年期引发的泌尿生殖系统的综合症状进行研究<sup>[14]</sup>。按照FDA要求,连续12周,每日使用0.5% DHEAS,给药组与安慰剂组相比,下列4个主要参数表明具有显著的临床和统计学上的有效性:①旁基底细胞的百分比下降至27.7%( $P<0.0001$ );②表皮细胞增加至8.44%( $P<0.0001$ );③阴道pH值降低0.66( $P<0.0001$ );④性交疼痛的严重度分数相比基准状态下降1.42单元,相比安慰剂组下降0.36单元( $P=0.0002$ )。另一方面,中到重度阴道干燥症状的严重度分数相比基准状态改善1.44单元,相比安慰剂组改善了0.27单元( $P=0.004$ );妇科检查项(阴道分泌物、上皮完整性、上皮表面厚度、颜色)与安慰剂组相比改善了86%至121%(总 $P$ 值=0.004);而血液中激素水平仍然在绝经后的正常值范围内,与胞内分泌学机制相符。没有明显的与药物相关的不良反应事件,因此表明基于新的对女性性激素的理解,使用该药的治疗使用收益远大于风险。

**4.4 DHEAS的研究结果受到男性的关注** 采用调查表的方式,对女性使用0.5% DHEA治疗阴道萎缩相关症状时男性参与者的感受进行研究<sup>[15]</sup>。调查表分析表明,男性参与者对他们的女性伴侣有一个非常积极的治疗评估,具体为女性伴侣的阴道干燥感严重分数在DHEA治疗后改善了81%(0.76单元, $P=0.0347$ );相比安慰剂组的7.8%,DHEA组中36%的男性参与者在治疗终点时没有感觉到伴侣的阴道干燥;治疗12周终点与基准相比,DHEA组有1.09单元的改进(安慰剂组0.76单元, $P=0.05$ ),即相比安慰剂组的18%,DHEA组有38%的改进且没有不良反应事件发生。

## 5 总结

硫酸普拉睾酮钠(DHEAS)作为一个临床应用多年的老药,由EndoCeutics公司组织开展的局部使用DHEAS的研究表明其能够有效改善阴道萎缩症的相关症状;据未公开资料,我国已于2001年开始了口服DHEAS片在阴道萎缩症方面的临床应用研究,研究结果也展示出积极的临床效果,因此国内外开发DHEAS应用于治疗阴道萎缩症的安全性和有效性已得到足够样本量的临床数据支撑和证实。患者使用DHEAS治疗阴道萎缩症时,根据胞内分

(下转第274页)

