

·论著·

造血干细胞移植后女性性激素水平与预后随访分析

徐倩文 杜园园 吕康康 徐蜜蜜 顾骋圆 康慧珠 冯尚龙 刘跃均 吴德沛
韩悦

苏州大学附属第一医院血液科 江苏省血液研究所 国家血液系统疾病临床医学研究中心 苏州大学造血干细胞移植研究所血液学协同创新中心, 苏州 215006

通信作者: 韩悦, Email: hanyue@suda.edu.cn

【摘要】 目的 初步探索造血干细胞移植后女性性激素水平及生育情况, 及其与预处理方案的相关性, 并分析移植后年轻女性激素替代治疗的效果。**方法** 回顾性病例系列研究。选取 2010 年 1 月至 2021 年 1 月在苏州大学附属第一医院接受造血干细胞移植后进行性激素水平检测随访的 147 例女性患者的临床资料, 分析随访患者的生存、月经及生育情况, 激素替代治疗情况, 检测移植后患者性激素水平, 评估患者卵巢功能。采用独立样本 t 检验、 χ^2 检验等进行组间比较。**结果** 147 例患者年龄 10~45 岁, 中位年龄 26 岁, 异基因造血干细胞移植 135 例, 自体造血干细胞移植 12 例; 129 例接受清髓性预处理, 18 例接受减低剂量预处理。随访 18~134 个月, 中位数为 50 个月, 5 例患者因疾病复发而死亡。54 例预处理前使用醋酸戈舍瑞林的患者中 3 例移植后自行恢复月经, 均为清髓性预处理患者; 1 例通过辅助生殖技术分娩双胞胎。93 例预处理前未使用醋酸戈舍瑞林的患者中 2 例自行恢复月经, 均为再生障碍性贫血非清髓性预处理, 并自然受孕。接受清髓性预处理的患者移植后卵泡刺激素水平显著高于接受减低剂量预处理的患者 [(95.28±3.94) U/L 比 (71.85±10.72) U/L, $P=0.039$]。147 例患者中, 122 例发生卵巢功能早衰, 83 例患者移植后采用性激素补充治疗, 76 例恢复月经, 改善内分泌功能。**结论** 造血干细胞移植后女性卵巢早衰发生率高, 患者有自然受孕可能; 减低预处理剂量及移植前应用醋酸戈舍瑞林可减少预处理药物的卵巢毒性。移植后采用激素替代治疗可改善患者的部分内分泌功能。

【关键词】 造血干细胞移植; 卵泡刺激素; 卵巢早衰; 激素替代治疗

基金项目: 国家自然科学基金青年基金 (81500146); 江苏省自然科学基金青年基金 (BK20150356); 国家血液系统疾病临床医学研究中心转化研究课题 (2020WSC05); 苏州大学横向课题 (P112204622)

Follow-up analysis of sex hormone levels and prognosis in women after hematopoietic stem cell transplantation

Xu Qianwen, Du Yuanyuan, Lyu Kangkang, Xu Mimi, Gu Chengyuan, Kang Huizhu, Feng Shanglong, Liu Yuejun, Wu Depei, Han Yue

Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Institute of Hematology, National Clinical Research Center for Hematologic Diseases, Institute of Blood and Marrow Transplantation, Collaborative Innovation Center of Hematology, Soochow University, Suzhou 215006, China

Corresponding author: Han Yue, Email: hanyue@suda.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20230526-00272

收稿日期 2023-05-26 本文编辑 赵景辉

引用本文: 徐倩文, 杜园园, 吕康康, 等. 造血干细胞移植后女性性激素水平与预后随访分析[J]. 中华内科杂志, 2023, 62(11): 1303-1310. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20230526-00272.



【Abstract】 Objective To investigate the levels of sex hormone and fertility in female patients after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), as well as their correlation with conditioning regimens, and analyse the effect of hormone replacement therapy (HRT) in young women after HSCT. **Methods** Retrospective case series study. The clinical data of 147 women who underwent HSCT in the First Affiliated Hospital of Soochow University from January 2010 to January 2021 were retrospectively analyzed. The sex hormone levels were measured and followed-up, and the survival, menstrual fertility and the use of HRT of the patients were also followed-up. The sex hormone levels were measured after transplantation, and the ovarian function was evaluated. Independent sample *t* test and χ^2 test were used for comparison between the two groups. **Results** The median age of the 147 patients was 26 (range, 10–45) years. Of them, 135 patients received allogeneic HSCT and 12 patients received autologous HSCT. Furthermore, 129 patients received myeloablative conditioning, and 18 patients received reduced conditioning dose. The median follow-up time was 50 months (range, 18–134 months). Five patients died of disease recurrence during follow-up. Of the 54 patients with subcutaneous injection of zoladex, three recovered menstruation spontaneously after transplantation, and all of them were myeloablative conditioning patients, one patient gave birth to twins through assisted reproductive technology. Ninety-three patients did not use zoladex before conditioning, two patients with aplastic anemia with non-myeloablative transplantation resumed menstruation spontaneously, and conceived naturally. The level of follicle stimulating hormone after transplantation in patients receiving myeloablative conditioning regimen was significantly higher than that in patients receiving reduced-dose conditioning regimen [(95.28±3.94) U/L vs. (71.85±10.72) U/L, *P*=0.039]. Among 147 patients, 122 patients developed premature ovarian failure, 83 patients received sex hormone replacement therapy after transplantation, and 76 patients recovered menstruation and improved endocrine function. **Conclusions** The incidence of premature ovarian failure is high in female patients after HSCT, and patients have a chance at natural conception. Reducing the dose of conditioning regimen and the application of zoladex before transplantation can reduce ovarian of conditioning drugs. HRT after transplantation can partially improve the endocrine function of patients.

【Key words】 Hematopoietic stem cell transplantation; Follicle stimulating hormone; Premature ovarian failure; Hormone replacement therapy

Fund programs: National Natural Science Foundation of China Youth Fund Project (81500146); Youth Fund Project of Jiangsu Natural Science Foundation (BK20150356); Translational Research Project of National Clinical Medicine Research Center for Blood System Diseases (2020WSC05); Horizontal Project of Soochow University (P112204622)

造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 是治疗多种恶性血液系统疾病的有效方法^[1]。近年来,随着每年 HSCT 的数量增加以及患者长期生存率改善,患者移植后的生活质量成为人们日益关注的话题。卵巢储备功能下降及卵巢早衰 (premature ovarian failure, POF) 是育龄期女性患者 HSCT 后期并发症。一项由美国西雅图弗雷德·哈钦森癌症研究中心开展的临床研究中,39% 的女性在 HSCT 后 1 年内没有性生活,性功能低下与患者移植后恢复及抑郁症状相关^[2]。Cheng 等^[3]研究表明,经过清髓性预处理方案预处理的 HSCT 患者卵巢早衰发生率高达 70%~100%。临床上通过监测雌、孕激素水平来判断患者移植后卵巢功能。卵巢储备功能下降常指双侧卵巢的窦卵泡数 <6 个,抗苗勒管激素 (antimüller's tube hormone, AMH) 水平低于 0.5~1.1 ng/ml。其中,AMH 水平可反映卵巢内的卵泡数量,是评价卵巢

储备能力更直接的一个指标。Socié 等^[4]收集 176 例异基因 HSCT 女性患者的临床资料,其中 73 例采用白消安联合环磷酰胺预处理方案,只有 1% 性腺功能恢复;另 103 例女性患者采用环磷酰胺单药预处理,54% 性腺功能恢复,这表明采用白消安联合环磷酰胺的清髓性预处理方案与女性卵巢功能衰竭密切相关。2016 年欧洲血液和骨髓移植协会随访了 1995 至 2016 年在小于 18 岁时接受 HSCT 的 62 988 例患者,共 406 例患者或其配偶妊娠,可见移植后患者或其配偶妊娠比例很低^[5]。国内少见 HSCT 后妊娠情况的研究。目前临床上针对 POF 的常用应对措施主要包括使用促性腺激素释放激素激动剂 (gonadotropin-releasing hormone analogues, GnRHa)、胚胎冻存、卵巢组织冻存、激素替代治疗等。关于 GnRHa 使用的临床效果仍存在激烈争议^[6],我国对育龄期女性血液病患者使用 GnRHa 的效果及安全性分析较少。因此,本研究

回顾性分析 147 例女性血液病患者的临床资料,探讨 HSCT 后女性性激素水平变化及可能的影响因素,并随访患者的月经生育情况,报道如下。

对象与方法

一、对象

回顾性病例系列研究。选取 2010 年 1 月至 2021 年 1 月在苏州大学附属第一医院行 HSCT 并定期监测性激素水平和临床回访的 147 例女性患者的临床资料。纳入标准:(1)年龄 ≥ 10 岁且 < 45 岁;(2)接受 HSCT;(3)移植前均有规律月经周期。排除移植前月经尚未来潮及化疗期间停经患者。该研究通过苏州大学附属第一医院伦理委员会批准[批文号:(2023)伦研批第 213 号],豁免签署知情同意书。

二、方法

1. 预处理方案:(1)清髓性预处理方案:改良白消安(Bu)/环磷酰胺(Cy)+抗胸腺细胞球蛋白(ATG)方案,具体为阿糖胞苷 $4\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ [移植前第 10 天(-10 d)、-9 d], Bu $3.2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ (-8~-6 d), Cy $1.8\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ (-5~-4 d), 司莫司汀 $250\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ (-3 d) 和 ATG $2.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ (-5~-2 d); 司莫司汀、依托泊苷、阿糖胞苷、马法兰(BEAM)方案,具体为司莫司汀 $250\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ (-6 d), 依托泊苷 $200\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ (-5~-2 d), 阿糖胞苷 $400\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ (-5~-2 d), 马法兰 $140\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ (-1 d)。(2)减低剂量预处理方案:改良 Bu/Cy+ATG 方案,具体为 Bu $3.2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}\times 2\text{ d}$, Cy $50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}\times 4\text{ d}$, ATG $2.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}\times 4\text{ d}$; 氟达拉滨+Cy+ATG(FC+ATG)方案,具体为氟达拉滨 $30\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}\times 6\text{ d}$, Cy $50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}\times 2\text{ d}$, ATG $2.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}\times 5\text{ d}$ 。

2. 移植抗宿主病(GVHD)的预防:接受同胞人类白细胞抗原(HLA)全相合移植的患者使用甲氨蝶呤联合环孢素 A 预防 GVHD,接受无关 HLA 全相合和单倍型移植的患者使用 ATG、甲氨蝶呤、环孢素 A 及霉酚酸酯预防 GVHD。

3. POF 诊断标准^[7]:(1)年龄 < 40 岁;(2)闭经时间 ≥ 6 个月(排除妊娠情况下);(3)2次(间隔1个月以上)血卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH) $> 40\text{ U/L}$ 。

4. POF 的预防和治疗:部分患者于预处理前皮下注射 3.6 mg 醋酸戈舍瑞林缓释植入剂。移植后发生 POF 的患者采用激素替代治疗(hormone

replacement therapy, HRT):雌、孕激素序贯治疗采用戊酸雌二醇片 1 mg/d ,连服 21 d,周期第 12 天加用地屈孕酮 10 mg ,每 12 小时 1 次,共 10 d;或采用雌二醇片/雌二醇地屈孕酮复合片,前 14 片每片含雌二醇 2 mg ,后 14 片每片含雌二醇 2 mg 和地屈孕酮 10 mg ,按序每日 1 片。疗程结束后于月经第 6 天开始服用下一疗程;月经未来潮者停药 14 d 后开始下一疗程。

5. 疗效判定及随访:随访患者生存、月经生育情况、性激素水平、药效及副作用。随访采用电话、门诊、住院复查方式。随访截止时间为 2022 年 6 月 30 日。

三、统计学处理

采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。对符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验。对非正态分布计量资料采用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示。对计数资料用例(%)表示,采用 χ^2 检验和 Fisher 确切概率法分析。生存分析采用 Kaplan-Meier 法。多因素分析采用 Cox 回归模型和二元 logistic 回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、一般资料

147 例患者中位年龄 26(10~45)岁,其中 10~19 岁 38 例、20~29 岁 58 例、30~39 岁 34 例、40~45 岁 17 例;急性髓系白血病 57 例,急性淋巴细胞白血病 37 例,骨髓增生异常综合征 16 例,急性混合细胞白血病 2 例,淋巴瘤 12 例,多发性骨髓瘤 3 例,骨髓纤维化 1 例,再生障碍性贫血 17 例,噬血细胞综合征 1 例,慢性粒单核细胞白血病 1 例。

147 例患者中,129 例接受清髓性预处理(125 例采用改良 Bu/Cy+ATG 方案、4 例采用 BEAM 方案),18 例接受减低剂量预处理(16 例采用改良 Bu/Cy+ATG 方案、2 例采用 FC+ATG 方案);异基因造血干细胞移植 135 例,其中 118 例采用清髓性预处理方案,17 例采用减低预处理剂量方案;自体造血干细胞移植 12 例,其中 11 例采用清髓性预处理方案,1 例采用减低预处理剂量方案。

二、移植后月经及生育情况

147 例移植患者中,54 例(清髓性预处理方案 49 例、减低预处理剂量方案 5 例)在预处理前 1 天使用醋酸戈舍瑞林保护卵巢,51 例仅使用 1 次;2 例

使用 2 次;1 例移植前使用 1 次,移植后每个月使用 1 次,共 6 次。54 例使用醋酸戈舍瑞林的患者中,3 例移植后自行恢复月经,均为清髓性预处理患者;34 例患者后续采用 HRT 改善内分泌功能,长期持续用药者均恢复月经(图 1)。1 例应用醋酸戈舍瑞林 6 次后通过辅助生殖技术分娩双胎。

93 例(清髓性预处理方案 80 例、减低预处理剂量方案 13 例)预处理前未使用醋酸戈舍瑞林,2 例自行恢复月经,均为再生障碍性贫血非清髓预处理移植患者,并自然受孕;49 例后续采用 HRT,其中 42 例 HRT 后恢复月经,改善内分泌功能(图 1)。

147 例患者中,共 3 例成功妊娠,妊娠距移植时间分别为 4、7、9 年,无生育早产儿、低体重儿、先天畸形儿。

三、生存及随访

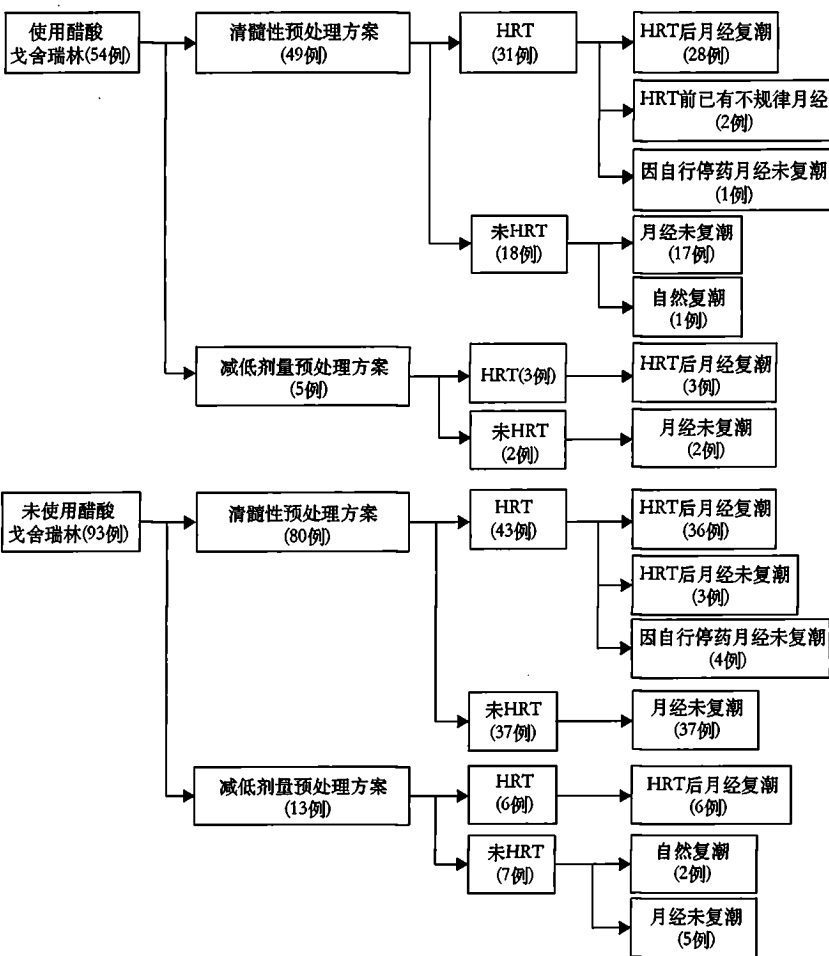
使用醋酸戈舍瑞林患者巨核系造血重建时间为(11.64±0.48)d,未使用患者为(13.86±0.68)d,二者差异有统计学意义($t=2.62, P=0.011$);使用醋酸戈舍瑞林患者粒系造血重建时间为(10.82±0.17)d,

未使用组粒系重建时间为(11.57±0.21)d,二者差异有统计学意义($t=2.72, P=0.008$)。147 例患者中,40 例(27.21%)在移植后出现急性 GVHD,44 例(29.93%)在移植后出现慢性 GVHD,其中 5/44(11.36%)出现生殖系统慢性 GVHD 表现。预处理前使用醋酸戈舍瑞林患者的慢性 GVHD 发生率为 35.19%(19/54),未使用患者的慢性 GVHD 发生率为 26.88%(25/93),二者间差异无统计学意义($\chi^2=0.75, P=0.386$)。二元 logistic 回归分析显示,是否使用醋酸戈舍瑞林与慢性 GVHD 的发生无相关性($OR:1.477, 95\%CI 0.717\sim3.041, P=0.290$)。

截至 2022 年 6 月,中位随访 50 个月(范围 18~134 个月),共 8 例复发,5 例死亡,患者累积总生存率、累积无复发生存率、累积复发率见图 2。使用醋酸戈舍瑞林患者的复发率为 7.41%(4/54)、死亡率为 1.85%(1/54);未使用醋酸戈舍瑞林患者的复发率为 4.30%(4/93)、死亡率为 4.30%(4/93),二者复发率及生存率差异均无统计学意义($\chi^2=2.96, P=0.085; \chi^2=1.47, P=0.226$)。单因素 Cox 回归分析显示,是否使用醋酸戈舍瑞林与累积总生存率($HR:0.457, 95\%CI 0.051\sim4.103, P=0.484$)及累计复发率($HR:1.493, 95\%CI 0.400\sim5.565, P=0.551$)均无相关性。

四、移植后性激素水平分析

移植后性激素检测结果见表 1。清髓性预处理方案患者 HRT 前 FSH 水平为(95.28±3.94) U/L,高于减低剂量预处理方案患者的(71.85±10.72) U/L,差异有统计学意义($t=2.08, P=0.039$);而黄体生成素、泌乳素、睾酮、雌二醇、AMH 二者差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。129 例清髓性预处理方案患者中,未使用 HRT 者黄体生成素、FSH 水平高于使用 HRT 者,雌二醇水平低于使用 HRT 者;18 例减低预处理方案患者中,未使用 HRT 者泌乳素水平高于使用 HRT 者,睾酮、雌二醇水平低于使用 HRT 者,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。预处理前使用醋酸戈舍瑞林患者移植后黄体生成素水平高于未使用醋酸戈舍瑞林患者,泌乳素水平低于未使用醋酸戈舍瑞林



注:HRT为激素替代治疗

图1 147例行造血干细胞移植的女性患者卵巢早衰预防、治疗及月经随访情况

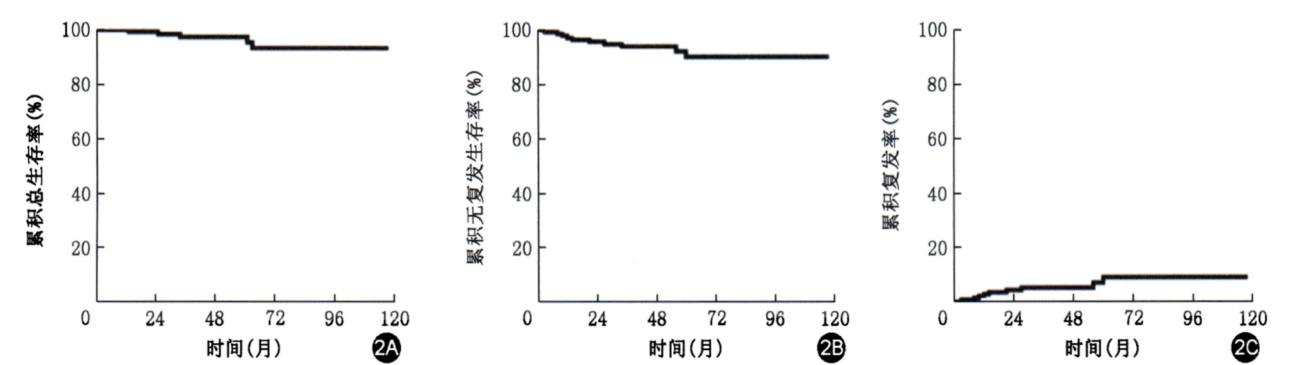


图2 147例造血干细胞移植的女性患者的生存及复发分析曲线 2A为累积总生存率;2B为累积无复发生存率;2C为累积复发率

患者,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);使用醋酸戈舍瑞林患者雌二醇水平略高于未使用醋酸戈舍瑞林患者,但差异无统计学意义($P=0.387$)。自体HSCT患者雌二醇高于异基因HSCT患者,但差异无统计学意义($P=0.303$)。使用白消安预处理患者与未使用白消安患者间各性激素水平差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

五、POF 患者治疗及随访情况

随访 40 岁及以下女性患者 138 例,122 例(88.40%)患者出现 POF。138 例患者中,121 例为采用清髓性预处理方案患者,其中 110 例(90.90%)出现 POF;17 例为采用减低预处理剂量方案患者,其中 12 例出现 POF;患者是否出现 POF 与预处理强度密切相关($\chi^2=6.01, P=0.014$)。138 例患者中,52 例患者使用醋酸戈舍瑞林,其中 46 例(88.46%)患者出现 POF;86 例未使用醋酸戈舍瑞林,其中

78 例(90.70%)患者出现 POF,二者差异无统计学意义($\chi^2=0.38, P=0.539$)。138 例患者中共 80 例患者采用 HRT,2 例患者因乳腺结节和肝功能受损停止治疗,1 例患者因巨核系造血重建不良停止治疗,4 例患者因其他原因停药,余 73 例患者在随访截止前均坚持 HRT,随访无乳腺癌发生。

讨 论

HSCT 前使用大剂量化疗药物预处理会对女性患者卵巢功能造成不可逆损伤,不仅表现为因雌激素缺乏所致潮热、盗汗、阴道干燥、乏力、内外生殖器官萎缩等症状,也对有生育愿望的患者造成严重心理影响。早期人为干预对女性患者的生育力恢复以及生活质量的改善有一定的帮助。HSCT 预处理采用的大剂量放化疗特别是 Cy、Bu 对卵巢颗粒

表1 147例造血干细胞移植的女性患者移植后的血清性激素水平分析(̄x±s)

性激素	预处理方式				清髓性预处理患者				减低剂量预处理患者			
	清髓性预处理 (129例)	减低剂量预处理 (18例)	t值	P值	使用HRT (74例)	未使用HRT (55例)	t值	P值	使用HRT (9例)	未使用HRT (9例)	t值	P值
LH(U/L)	46.43±2.10	37.50±6.23	1.47	0.144	33.04±2.82	48.70±2.66	4.01	<0.001	24.06±8.66	34.75±8.18	0.89	0.393
FSH(U/L)	95.28±3.94	71.85±10.72	2.08	0.039	71.26±5.61	99.44±4.96	3.76	<0.001	45.62±15.14	67.28±14.21	1.03	0.323
PRL(μg/L)	34.58±6.67	113.57±41.15	-1.90	0.074	36.71±9.43	35.55±8.54	-0.09	0.928	11.42±1.90	217.70±76.94	2.68	0.031
T(μg/L)	0.31±0.05	0.40±0.07	-0.68	0.496	0.73±0.45	0.44±0.10	-0.72	0.475	0.50±0.10	0.22±0.06	-2.46	0.030
E2(ng/L)	21.58±1.39	33.43±9.91	-1.19	0.252	27.90±2.22	18.75±1.41	-3.48	0.001	49.30±11.59	15.75±2.81	-2.81	0.033
AMH(μg/L)	0.10±0.07	1.85±1.47	-1.19	0.318	0.17±0.09	0.36±0.27	0.60	0.549	0.16±0.10	0.36±0.27	0.60	0.549

性激素	使用醋酸戈舍瑞林				移植类型				使用白消安			
	是 (54例)	否 (93例)	t值	P值	自体HSCT (12例)	异基因HSCT (135例)	t值	P值	是 (141例)	否 (6例)	t值	P值
LH(U/L)	50.57±3.42	40.75±3.25	-2.08	0.040	51.77±5.28	44.76±2.12	-0.96	0.339	45.47±2.04	42.55±10.68	-0.31	0.757
FSH(U/L)	93.94±6.22	87.29±6.23	-0.75	0.452	92.75±11.26	92.38±3.95	-0.03	0.978	93.90±3.81	62.48±15.86	-1.81	0.073
PRL(μg/L)	31.18±8.94	73.12±17.51	2.13	0.036	90.60±42.78	40.17±7.75	-1.16	0.269	38.62±7.35	157.35±70.78	1.67	0.145
T(μg/L)	0.28±0.03	0.37±0.10	0.85	0.396	0.26±0.07	0.33±0.05	0.45	0.653	0.32±0.10	0.36±0.10	0.21	0.834
E2(ng/L)	24.31±2.73	21.26±2.25	-0.87	0.387	37.48±14.51	21.75±1.37	-1.08	0.303	22.12±1.41	41.21±23.52	0.81	0.449
AMH(μg/L)	0.03±0.01	0.56±0.35	1.54	0.141	0.03±0.02	0.27±0.16	0.39	0.700	0.10±0.07	2.46±1.89	1.25	0.338

注:LH为黄体生成素;FSH为卵泡刺激素;PRL为泌乳素;T为睾酮;E为雌二醇;AMH为抗苗勒管激素;HRT为激素替代治疗;HSCT为造血干细胞移植

细胞或卵母细胞造成不可逆损伤,引起雌激素分泌减少,卵泡无法成熟,继而不能形成颗粒黄体细胞,导致孕激素释放减少。化疗药物也可直接损害卵巢周围组织,最终导致卵巢功能过早衰竭^[8]。本研究的 147 例患者中仅 5 例(3.40%)移植后自行恢复月经,进一步分析患者的激素水平,清髓性预处理患者 FSH 高于减低预处理剂量患者,说明卵巢损伤严重程度与预处理强度相关。Borgmann-Staudt 等^[9]对 2000 至 2005 年 7 个欧洲中心接受异基因 HSCT 共 133 例女性患者资料进行研究:接受 Bu 治疗患者,中位黄体生成素值及中位 FSH 值均显著高于未接受 Bu 者,同时接受 Bu 治疗后疑似不孕患者(50/51)也显著高于未接受 Bu 者(61/82),也说明接受 Bu 为基础的预处理方案患者,生育力受损比例较高。本研究对小于 40 岁的 138 例女性患者进一步分析,121 例患者采用清髓性预处理方案,POF 的发生率为 90.90%;17 例采用减低预处理剂量方案,POF 的发生率为 12/17,同样说明移植后患者 POF 的发生与移植时预处理方案的强度选择密切相关,与 Borgmann-Staudt 等^[9]的研究结果一致。

醋酸戈舍瑞林是一种目前临床广泛使用的 GnRHa,通过抑制下丘脑-垂体-性腺轴使卵巢组织血液灌注减少,减轻化疗药物对卵巢组织的不可逆损伤。Blumenfeld 等^[10]总结了 109 例 14~40 岁接受 HSCT 女性的临床资料,接受 GnRHa 治疗的淋巴瘤患者 POF 的比例为 33.3%(7/21),而未接受 GnRHa 患者 POF 高达 81.8%(9/11),因而认为预处理前使用 GnRHa 可显著减少淋巴瘤患者药物卵巢毒性及 POF。另一方面,Demeestere 等^[11]研究了接受烷化剂与自体 HSCT 淋巴瘤患者,治疗结束后每 3 个月随访 1 次性激素水平。使用 GnRHa 组患者 FSH 水平较未使用组显著降低,然而这种差异在随访 1 年之后不再显著,因而认为 GnRHa 没有显著减少淋巴瘤患者的 POF。本研究对 54 例 40 岁以下的年轻女性患者在移植预处理前 1 天皮下注射 GnRHa,结束注射 2 个月后检测患者 FSH 和黄体生成素以及雌二醇水平评估患者卵巢功能,仅 6 例(11.11%)未发生 POF,其中 1 例患者共使用 6 次 GnRHa 后成功试管婴儿双胞胎,这可能与部分患者 GnRHa 治疗疗程不足以及诱导化疗期间卵巢功能已受到不可逆损伤有关。然而本研究为单中心回顾性临床研究,纳入例数较少,仍需后续开展病例配对对照研究进一步探索。此外,本研究同样发现使用醋酸戈舍瑞林患者巨核系造血重建时间缩短。Meirow 等^[12]研

究表明:GnRHa 通过抑制卵巢功能导致月经量减少,从而能降低出血风险。有利于缩短造血重建时间;醋酸戈舍瑞林组患者月经量减少,与减少血小板消耗有关。

目前对异基因 HSCT 后 POF 的年轻女性常采用 HRT。通过口服补充雌、孕激素及阴道局部应用雌激素模拟卵巢正常激素水平状态,不仅可以缓解低雌激素症状,也可以预防骨质疏松及心血管疾病^[13]。本研究中 83 例患者采用 HRT,其中 <40 岁患者 71 例,69 例患者在治疗第 1 疗程后月经复潮,63 例患者长期 HRT 治疗。使用清髓性预处理方案患者,HRT 后黄体生成素、FSH 水平降低、雌二醇水平增高,提示 HRT 能明显改善患者激素水平,改善患者生活质量。Anderson 等^[14]研究表明,HRT 超过 4 年者,乳腺癌患病概率增高,HRT 过程中应定期完善乳腺超声或乳腺钼靶 X 线检查,若发现乳腺结节应及时停止治疗,本研究采用 HRT 患者随访无乳腺癌发生。

Forgeard 等^[15]对移植后的女性生育问题进行研究,异基因 HSCT 后存活 2 年的女性患者,性腺功能减退和不孕症是影响移植后患者生活质量的重要问题。异基因 HSCT 后生殖器官的 GVHD 影响卵巢内分泌功能,Tauchmanová 等^[16]报道了慢性 GVHD 患者卵巢及子宫大小显著小于无慢性 GVHD 者,慢性 GVHD 可进一步加重移植患者性腺损伤。Shimoji 等^[17]首次报道了慢性 GVHD 累及卵巢,影响卵巢内分泌功能及生育力。目前对异基因 HSCT 后长期生存的育龄女性生殖系统 GVHD 越来越引起临床医生的重视。本研究中共 5 例患者出现生殖系统慢性 GVHD,主要表现为阴道狭窄、粘连、外生殖器溃疡等,其中 3 例患者同时存在全身慢性 GVHD。

本研究 147 例 HSCT 后患者,仅 3 例患者成功妊娠,其中 2 例为采用减低剂量预处理方案患者,成功自然受孕;1 例行清髓性预处理方案患者完成 6 次 GnRHa 注射后成功人工妊娠双胞胎。说明目前移植后女性患者成功妊娠机会小,需要临床应用新的生育力保存方法。育龄期女性血液病患者若有强烈生育需求,胚胎冻存与卵母细胞冻存是一个合适的临床选择。根据目前我国最新专家共识^[18],对青春后期育龄期女性患者在治疗前可行超促排卵,行胚胎或卵母细胞冻存,但对恶性血液病患者化疗需延迟至少 10~12 d,需血液科医生、妇产科医生、患者及家属充分知情同意,并且对青少年女性不适

合,具有一定的局限性。对有生育力保护需求的青少年女性可考虑在化疗前行卵巢组织冷冻,无需进行超促排卵,且卵巢组织含数千至数十万颗卵细胞,未来可改善生殖与内分泌功能。Van der Ven 等^[19]收集了 2008 至 2015 年 6 月接受卵巢组织移植患者临床资料,74 名女性共接收 95 次卵巢组织移植手术,共 21 例妊娠和 17 例分娩。证实了卵巢组织冻存的有效性。2021 年阮祥燕团队成功实现了中国冻存卵巢组织移植后首例健康婴儿的诞生^[20]。但这同样会带来一些问题。白血病高风险侵犯卵巢,行卵巢组织移植可能存在将恶性细胞同卵巢组织一起重新植入的风险。Zver 等^[21]采用多色流式细胞术对白血病患者卵巢行微小残留病(minimal residual disease, MRD)检测,15 例白血病患者在卵巢组织冻存前均接受烷化剂和蒽环类药物等治疗,共 5 例卵巢 MRD 阳性,10 例卵巢组织 MRD 阴性患者的卵巢皮质组织移植入免疫缺陷小鼠未出现白血病细胞的证据。多色流式细胞术可在白血病患者卵巢组织移植前评估肿瘤种植风险。

综上所述,异基因 HSCT 前使用大剂量化疗药物预处理损伤卵巢功能,导致患者 POF,同时长期生存的患者性腺慢性 GVHD 也会影响卵巢内分泌功能,进一步加重性腺损伤。临床医生对性腺 GVHD 的早期识别并干预及性激素水平的监测就显得特别重要。HRT 可有效缓解患者低雌激素症状。化疗前采取卵母细胞冻存、卵巢组织冻存、使用 GnRHa 等措施,移植后行 HRT 及抗排异治疗,能最大限度改善患者激素水平从而改善性腺功能。目前临床上已明确卵巢冻存对有强烈生育愿望育龄期女性血液病患者的获益,但是对移植前卵巢组织冷冻时机、脏器功能评估以及卵巢组织移植时机和安全性评估的个体化、细节化仍需进一步探索和完善。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 徐倩文:设计和实施研究,数据分析及文稿撰写;杜园园、徐蜜蜜、顾骋圆、康慧珠、冯尚龙、吴德沛:提供病历资料、病例随访及文稿修改;吕康康、刘跃均:数据分析及文稿修改;韩悦:设计研究和文稿修改

参 考 文 献

- [1] Felfly H, Haddad GG. Hematopoietic stem cells: potential new applications for translational medicine[J]. J Stem Cells, 2014, 9(3): 163-197.
- [2] Syrjala KL, Schoemans H, Yi JC, et al. Sexual functioning in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation

- [J]. Transplant Cell Ther, 2021, 27(1): 80.e1-80.e12. DOI: 10.1016/j.bbmt.2020.09.027.
- [3] Cheng YC, Takagi M, Milbourne A, et al. Phase II study of gonadotropin-releasing hormone analog for ovarian function preservation in hematopoietic stem cell transplantation patients[J]. Oncologist, 2012, 17(2): 233-238. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0205.
- [4] Socié G, Salooja N, Cohen A, et al. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation[J]. Blood, 2003, 101(9): 3373-3385. DOI: 10.1182/blood-2002-07-2231.
- [5] Diesch-Furlanetto T, Rovó A, Galimard JE, et al. Pregnancy and pregnancy outcomes after hematopoietic stem cell transplantation in childhood: a cross-sectional survey of the EBMT Pediatric Diseases Working Party[J]. Hum Reprod, 2021, 36(11): 2871-2882. DOI: 10.1093/humrep/deab199.
- [6] Loren AW, Senapati S. Fertility preservation in patients with hematologic malignancies and recipients of hematopoietic cell transplants[J]. Blood, 2019, 134(9): 746-760. DOI: 10.1182/blood.2018846790.
- [7] 陈子江,田秦杰,乔杰,等.早发性卵巢功能不全的临床诊疗中国专家共识[J].中华妇产科杂志,2017,52(9): 577-581. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2017.09.001.
- [8] Kim S, Kim SW, Han SJ, et al. Molecular mechanism and prevention strategy of chemotherapy-and radiotherapy-induced ovarian damage[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(14): 7484. DOI: 10.3390/ijms22147484.
- [9] Borgmann-Staudt A, Rendtorff R, Reinmuth S, et al. Fertility after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence[J]. Bone Marrow Transplant, 2012, 47(2): 271-276. DOI: 10.1038/bmt.2011.78.
- [10] Blumenfeld Z, Patel B, Leiba R, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist may minimize premature ovarian failure in young women undergoing autologous stem cell transplantation[J]. Fertil Steril, 2012, 98(5): 1266-1270.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2012.07.1144.
- [11] Demeestere I, Brice P, Peccatori FA, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist for the prevention of chemotherapy-induced ovarian failure in patients with lymphoma: 1-year follow-up of a prospective randomized trial[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(7): 903-909. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.8185.
- [12] Meirou D, Rabinovici J, Katz D, et al. Prevention of severe menorrhagia in oncology patients with treatment-induced thrombocytopenia by luteinizing hormone-releasing hormone agonist and depo-medroxyprogesterone acetate[J]. Cancer, 2006, 107(7): 1634-1641. DOI: 10.1002/cncr.22199.
- [13] 中华医学会妇产科学分会绝经学组.早发性卵巢功能不全的激素补充治疗专家共识[J].中华妇产科杂志,2016,51(12): 881-886. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2016.12.001.
- [14] Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, et al. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2012, 13(5): 476-486. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70075-X.
- [15] Forgeard N, Jestin M, Vexiau D, et al. Sexuality-and fertility-related issues in women after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Transplant Cell Ther, 2021, 27(5): 432.e1-432.e6. DOI: 10.1016/j.

jtct.2021.02.003.

[16] Tauchmanová L, Selleri C, De Rosa G, et al. Gonadal status in reproductive age women after haematopoietic stem cell transplantation for haematological malignancies[J]. Hum Reprod, 2003, 18(7): 1410-1416. DOI: 10.1093/humrep/deg295.

[17] Shimoji S, Hashimoto D, Tsujigiwa H, et al. Graft-versus-host disease targets ovary and causes female infertility in mice[J]. Blood, 2017, 129(9): 1216-1225. DOI: 10.1182/blood-2016-07-728337.

[18] 中国人体健康科技促进会生育力保护与保存专业委员会, 国际妇科内分泌学会中国妇科内分泌学会. 造血干细胞移植女童患者生育力保护中国专家共识[J]. 中国临床医生杂志, 2022, 50(9): 1027-1032. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2022.09.006.

[19] Van der Ven H, Liebenthron J, Beckmann M, et al. Ninety-five orthotopic transplantations in 74 women of ovarian tissue after cytotoxic treatment in a fertility preservation network: tissue activity, pregnancy and delivery rates[J]. Hum Reprod, 2016, 31(9): 2031-2041. DOI: 10.1093/humrep/dew165.

[20] 阮祥燕, 杜娟, 卢丹, 等. 中国冻存卵巢组织自体移植后首例活产报道[J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(10): 1258-1260. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2021.10.037.

[21] Zver T, Frontczak S, Poirot C, et al. Minimal residual disease detection by multicolor flow cytometry in cryopreserved ovarian tissue from leukemia patients[J]. J Ovarian Res, 2022, 15(1): 9. DOI: 10.1186/s13048-021-00936-4.
