

造血干细胞移植的女性血液系统疾病患者卵巢功能不全的发生及治疗研究进展

Research progress on the occurrence and treatment of ovarian dysfunction in female patients
with hematological disorders undergoing hematopoietic stem cell transplantation

刁良平^{1,2}, 王 滢^{2△}, 曹鸿梅²

DIAO Liang-ping, WANG Yan, CAO Hong-mei

1. 成都中医药大学医学与生命科学学院, 四川 成都 610032; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)妇产科,
四川 成都 610072

【摘要】 随着造血干细胞移植在血液系统疾病中得到广泛的应用及快速的发展,血液系统疾病死亡率明显下降,生存率明显提高,但在女性血液系统疾病患者中,造血干细胞移植前的诱导缓解化疗和预处理均会对女性患者的卵巢功能造成较大的影响,在常规化疗中早发性卵巢功能不全的发生率为 65%~84%,清髓方案中发生早发性卵巢功能不全可达 100%,对患者的健康及生存质量造成显著的危害,因此排除禁忌可尽早使用激素替代治疗来缓解相关症状。

【关键词】 造血干细胞移植;早发性卵巢功能不全;诱导缓解化疗;预处理;发病率;激素替代治疗

【中图分类号】 R711.4

【文献标志码】 B

【文章编号】 1672-6170(2024)03-0189-05

血液系统疾病是原发于造血系统的疾病,或主要累及血液及造血器官的疾病,包括白血病、淋巴瘤、再生障碍性贫血、血小板减少、多发性骨髓瘤、骨髓异常增生综合征等。目前造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)是治疗血液系统疾病的常用方法^[1], HSCT 是通过大剂量放化疗等预处理方案,清除患者体内疾病异常细胞,并移植自体或异体的造血干细胞,使之重建正

常的造血和免疫功能,从而根治多种血液系统疾病。我国血液系统疾病在儿童和 35 岁以下人群肿瘤发病和死亡首位,随着接受造血干细胞移植患者越来越多,明显提高生存率,降低死亡率。但诱导缓解化疗和预处理阶段是造血干细胞移植之前的关键环节,其中大剂量放化疗药物对女性患者卵巢功能有较大影响,易导致卵巢功能严重损害,在发生卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency,

- [4] 刘莉. 牙骨质骨结构不良临床及影像研究[C]//中华口腔医学会口腔颌面放射专业委员会. 2020 年中华口腔医学会口腔颌面放射专业委员会第十八次全国口腔颌面医学影像学专题研讨会论文汇编, 2020: 95.
- [5] 黄剑浩, 韩奇秀, 周光新. 骨纤维结构不良的发病机制及治疗进展[J]. 中国骨与关节杂志, 2022, 11(8): 630-635.
- [6] Boyce AM, Collins MT. Fibrous dysplasia/mccune-albright syndrome: a rare, mosaic disease of Gαs activation[J]. Endocrine Reviews, 2020, 41(2): 345-370.
- [7] Szymczuk V, Taylor J, Boyce AM. Craniofacial fibrous dysplasia: clinical and therapeutic implications[J]. Current Osteoporosis Reports, 2023, 21(2): 147-153.
- [8] De Castro LF, Michel Z, Pan K, et al. Safety and efficacy of denosumab for fibrous dysplasia of bone[J]. New England Journal of Medicine, 2023, 388(8): 766-768.
- [9] Titinchi F. Juvenile ossifying fibroma of the maxillofacial region: analysis of clinico-pathological features and management[J]. Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal, 2021, 26(5): e590-e597.
- [10] Pick E, Schäfer T, Al-Haj Husain A, et al. Clinical, radiological, and pathological diagnosis of fibro-osseous lesions of the oral and maxillofacial region: a retrospective study[J]. Diagnostics, 2022, 12(2): 238.
- [11] Han J, Hu L, Zhang C, et al. Juvenile ossifying fibroma of the jaw:

a retrospective study of 15 cases[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2016, 45(3): 368-376.

- [12] 黄国辉, 陈焕波, 刘燕萍. 青少年沙漏样骨化纤维瘤 1 例并文献复习[J]. 岭南现代临床外科, 2021, 21(2): 226-228.
- [13] 周明辉, 赵玉林, 张玉杰, 等. 18 例鼻窦骨化纤维瘤的手术治疗探讨[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2018, 24(4): 366-369.
- [14] 李欣, 王周阳, 秦兴军. 家族性巨大型牙骨质瘤家系致病基因新发突变和临床表型分析[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2022, 20(4): 360-365.
- [15] Prasad C, Kumar KA, Balaji J, et al. A family of familial gigantiform cementoma: clinical study[J]. J Maxillofac Oral Surg, 2022, 21(1): 44-50.
- [16] 丁梦坤, 柳英, 单小峰, 等. 儿童下颌骨缺损修复: 家族性巨大牙骨质细胞瘤一例[C]//中华口腔医学会口腔颌面修复专业委员会. 2019 年中华口腔医学会口腔颌面修复专业委员会第四次全国口腔颌面修复学学术年会论文集, 2019.
- [17] Arunkumar K, Prasad C, Balaji J, et al. Familial gigantiform cementoma: life-saving total midface resection and reconstruction using virtual surgical planning and 3D Printed Patient-Specific Implant-A clinical study[J]. J Maxillofac Oral Surg, 2023, 22(Suppl 1): 145-150.

(收稿日期: 2023-06-15; 修回日期: 2023-12-02)

(本文编辑: 侯晓林)

POI)的患者中,由 POI 引起的血管舒缩症状、躯体症状、心理症状、泌尿生殖系症状及骨质疏松等将严重影响女性患者的生活质量。本综述旨在对分析国内外血液系统疾病发病率及造血干细胞移植的生存率和死亡率,探讨造血干细胞移植前不同预处理方案的女性血液系统疾病患者早发性卵巢功能不全的发生率及相关治疗方案。

1 血液系统疾病发病率、生存率及死亡率

全球疾病负担研究(The Global Burden of Disease, GBD)中提取了 1990~2019 年 21 个地区和 204 个国家血液系统疾病发病的数据。在全球范围内,从 1990 至 2019 年间,血液系统疾病发病率大部分地区呈下降趋势,由 1990 年的 9.6/10 万人降至 2019 年的 8.2/10 万人年,其中仍以亚洲地区血液系统疾病病例人数最多^[2]。2014 年中国恶性肿瘤登记中心数据显示我国急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)的发病率约为 1.62/10 万,急性淋巴细胞白血病(acute lymphocytic leukemia, ALL)则约为 0.69/10 万^[3]。有研究表明,2019 年与 1990 年相比,中国人群血液系统疾病发病率逐年下降^[4],但仍然占儿童和 35 岁以下人群恶性肿瘤发病首位,中国有血液系统疾病患儿 200 多万,并且每年以 3~4 万的速度上升^[5]。ALL 主要发生在儿童,AML 发生在儿童和成人^[2]。虽然大部分地区发病率下降,也有文献报道西欧和高收入亚太地区发病率有所上升,这部分地区发病率增加可能与不同地区白血病流行趋势、研究时期以及其他危险因素暴露水平不同有关,其中危险因素包括吸烟、喝酒、高体质指数、职业接触苯、职业接触甲醛、不良生活方式及社会心理压力等。

目前血液系统疾病的发病率虽有下降趋势,但仍占儿童和 35 岁以下人群肿瘤发病和死亡首位,随着放化疗、造血干细胞移植、细胞免疫治疗及支持治疗的逐步成熟,血液系统疾病患者获得了较高的缓解率与较长的无病生存期。GBD 中提取了 1990~2019 年 21 个地区和 204 个国家血液系统疾病死亡的数据,在全球范围内,死亡率由 1990 年的 5.8/10 万人降至 2019 年的 4.3/10 万人,2019 年亚洲地区血液系统疾病死亡人数最多^[2],中国肿瘤登记地区白血病死亡率第 1 个高峰在 0~1 岁组(2.89/10 万),第 2 个高峰在 80~84 岁组(20.11/10 万)^[5],但 2019 年与 1990 年相比,中国人群血液系统疾病

死亡率逐年下降^[4]。

目前 HSCT 已经成为血液系统疾病的重要治疗手段,治疗范围包括白血病、骨髓增生异常综合征、重型再生障碍性贫血等多种恶性血液系统疾病及难治性血液系统疾病^[1]。近年来在中国 HSCT 也得到了广泛的应用,2008~2020 年 169 家移植中心向中国血液和骨髓移植登记组(CBMTRG)报告了 72329 例 HSCT,与 2008 年的 1062 例相比,2020 年的同种异体移植数量为 10042 例,在 2008 年至 2020 年间,接受 HSCT 患者数量持续增长,增长率超过 800%^[6]。

在过去的几十年里,更多接受 HSCT 患者成为长期存活者^[7],全世界每年有约超过 5 万人接受造血干细胞移植治疗,目前研究报道化疗延迟缓解患者的 5 年总生存率为 35%^[8]。而 HSCT 治疗后 5 年存活率高达 80%左右^[9],儿童 5 年生存率可高达 90%^[2],与化疗相比,接受异基因 HSCT 或自体 HSCT 治疗的患者的无复发生存期及总生存期明显优于化疗者^[10]。由此可见 HSCT 与提高该类患者的生存率、降低死亡率密切相关,因此 HSCT 得到了广泛普及和应用。

2 血液系统疾病 POI 原因及发生率

随着 HSCT 在治疗血液系统疾病的普及,HSCT 对女性卵巢功能的影响及 POI 的发生也越来越受到临床医生的关注,HSCT 前需要大剂量放化疗进行预处理,会对卵巢产生不可逆的损伤,导致卵巢功能严重衰退,从而发生早发性卵巢功能不全^[11],早发性卵巢功能不全是指女性在 40 岁之前出现的卵巢功能减退,主要表现为月经异常(闭经、月经稀发)、卵泡刺激素>25 U/L、雌激素水平波动性下降^[12]。目前导致卵巢功能不全的常见因素包括遗传因素、医源性因素、免疫因素及环境因素等^[13]。HSCT 患者造成卵巢功能损伤的原因主要是医源性因素中的放化疗因素^[14]。

2.1 化疗药物对卵巢功能损害

2.1.1 化疗药物引起卵巢功能损害的分子生物学机制^[14] 化疗药物引起卵巢功能损害主要机制包括细胞凋亡、原始卵泡过度激活以及卵巢微血管损伤:①抗肿瘤药物往往会引起 DNA 损伤,而停留在减速分裂双线期的卵母细胞对化疗药物引起的 DNA 损伤尤为敏感,当 DNA 损伤发生后,卵母细胞便会启动 DNA 修复,但是与发育中的卵泡相比,原始卵泡中的 DNA 修复较少,未修复的原始卵泡则通过 TP53 介导的凋亡调控因子 PUMA 和 NOXA 而发生凋亡。②调节原始卵泡过度激活 PIK3/PTEN/AKT 信号通路和 Hippo 信号通路,其中蛋白激酶 B

在 POI 的发生过程中起到关键作用,活化的 AKT 通过调节下游分子 FOXO3a,其从细胞核移位到细胞质标志着原始卵泡的活化,一些抑制因子如抗缪勒管激素 (anti-Müllerian hormone, AMH) 对原始卵泡激活起到抑制作用,AMH 主要由直径小于 4mm 的小生长卵泡分泌,由于化疗损害发育中的生长卵泡,原始卵泡抑制剂的分泌减少,加速了原始卵泡的激活和卵巢储备的减少,导致“耗竭”效应。③微血管的损伤和血液供应的减少,进而引起缺血、缺氧、炎症等应激反映,导致 DNA 损伤和细胞凋亡。

2.1.2 化疗药物对性腺毒性作用 血液系统疾病的造血干细胞移植前包括诱导缓解化疗和预处理两个阶段,两个阶段均涉及化疗药物的使用,依据美国 Jerome 等编著的《第七版生殖内分泌学》^[15] 根据化疗药物对性腺毒性作用分为:①高风险:任何烷化剂方案(环磷酰胺、白消安、美法仑、卡莫司汀、洛莫司汀),含甲基苄肼方案(MVPP、COPP、MOPP/ABVD、COPP/ABVD 等),40 岁以上女性行 6 周期的 CMF、CEF 或 CAF 方案化疗;②中度风险:40 岁以上 AC 方案化疗,30~39 岁女性行 6 周期的 CMF、CEF 或 CAF 方案化疗;③低风险:非烷化剂化疗(ABVD、CHOP 及 COP 方案),30~39 岁 AC 方案化疗,<30 岁女性行 6 周期的 CMF、CEF 或 CAF 方案化疗。

2.1.3 诱导缓解阶段对卵巢功能影响 在诱导缓解阶段主要使用的是化疗药物,如蒽环类的柔红霉素、阿糖胞苷、环磷酰胺、长春地辛、甲氨蝶呤等。血液系统疾病的治疗中多为多种化疗药物联合、多周期使用,因此即便性腺毒性小,但仍会有损伤或加重损伤性腺的风险。AML^[16] 的标准化方案为标准剂量阿糖胞苷(Ara-C)联合去甲氧柔红霉素(IDA)或柔红霉素(DNR),ALL^[17] 的标准化方案为长春新碱(VCR)或长春地辛、蒽环/蒽醌类药物(如柔红霉素(DNR)、去甲氧柔红霉素(IDA)、阿霉素、米托蒽醌等)。非霍奇金淋巴瘤(NHL)的 CHOP 方案和 R-CHOP 方案发生医源性 POI 的风险小于 20%;霍奇金淋巴瘤(HL)的 ABVD 方案导致 POI 的风险小于 20%,HL 的 MOPP 方案导致 POI 的风险是 10%~50%,HL 的 BEACOPP 方案导致 POI 的风险是 50%~95%,急性淋巴细胞白血病和急性髓系白血病的化疗方案导致 POI 的风险认为小于 20%(大多数标准化疗方案不包括促性腺毒性药物)^[18]。对于儿童血液系统疾病中诱导缓解化疗发生 POI 无文献明确提及。由此可见,在诱导缓解阶段,绝大多数治疗方案引起卵巢损伤的概率较小。而在陈婉玲对白血病化疗及造血干细胞移植对卵

巢功能的影响的观察中发现,2/3 的患者在诱导缓解阶段闭经,造血干细胞移植后的卵巢功能损伤主要与移植前化疗或放疗有关^[19]。

2.1.4 预处理阶段对卵巢功能影响 在预处理阶段,目前常用的预处理方法有清髓预处理方案^[20] (myeloablative preconditioning, MAC)、降低强度预处理方案(reduced-intensity conditioning, RIC)和非清髓预处理方案(non-myeloablative conditioning, NMAC)。我国大多数移植患者接受了 MAC^[6], MAC 由烷化剂和全身照射组成,可以最大限度地清除受者的造血细胞,所以通常会产生严重的不可逆转的全血细胞减少,目前常用的主要有四种方案: Cy/TBI、Bu4/Cy、Flu/Bu4、BEAM。不符合清髓性或非清髓性条件定义的治疗方案被归类为 RIC,它减少与方案相关的毒性,发生可逆性的骨髓抑制,可自体血液学恢复,同时导致潜在的血细胞减少症时间延长,并且需要造血干细胞的支持,目前常用的主要有四种方案: Flu/Mel、Flu/Bu2、Flu/Cy、Flu/Bu/TT。NMAC 不能根除宿主造血,允许相对快速的自体造血恢复,因此无需移植,目前常用的 NMAC 方案包括: TLI/ATG、Flu/TBI^[21]。对于 MAC 及 RIC 对于卵巢功能的损害,目前有研究表明 MAC 较 RIC 出现 POI 风险高,Cheng 等研究表明 37.5% 的女性在接受 RIC 方案后出现 POI,而接受 MAC 方案的女性为 79%。川野等^[23] 研究表明 RIC 后有 14.8% 的女性出现 POI,而 MAC 后为 85.7%,且年龄越小卵巢功能障碍的风险越低。Toro 等^[24] 亦发现 RIC 组 POI 的发生率较低。此外,Forgeard 等^[22] 研究发现在 RIC 方案中女性发生 POI 占 43%,而 MAC 方案为 95%^[25]。也有研究报道^[26] 在 <40 岁年轻女性患者接受 MAC 方案 100% 会出现 POI。在 Chabut 的回顾性研究中提及根据既往儿童血液系统疾病 POI 的发生率为 44%~100%,在该研究中 178 例女性在青春前期接受 MAC 方案,其中 106 例(59.6%)需要使用激素替代疗法诱导青春期,72 例(40.4%)出现自发性初潮,72 例患者中有 33 例继发 POI^[27]。在 Fujino 证明在 11 例(91%)接受以 RIC 方案的儿童患者中,有 10 名儿童患者恢复或开始月经,FSH 水平正常,其中 4 名恢复正常性腺功能^[28]。而 NMAC 方案中 POI 的发生率尚未见报道,但一般化疗 POI 发生率 40%~70%,血液系统疾病患者常规化疗 POI 的发生率为 65%~84%,可以合理预测其与单纯接受常规化疗的患者相似^[29]。

2.2 放疗对卵巢功能的损害 放疗引起卵巢功能损害机制:大剂量放疗致卵巢原始卵泡全部耗竭,而较低剂量放疗致原始卵泡部分耗竭,早在 1998 年

Thibaud^[30]等就已证实在青春期前 $\geq 10\text{Gy}$ 的全身照射可致较高的卵巢衰竭率(55%~80%),若全身照射剂量偏高但分次照射时,其对卵巢的损害作用会减弱,分次照射 $\geq 15\text{Gy}$ 可发生卵巢衰竭。依据《第七版生殖内分泌学》^[15]依据放疗对性腺毒性作用分为:①高风险:成年女性全腹或盆腔辐射剂量 $>6\text{Gy}$,青春期后女性全腹或盆腔辐射剂量 $>10\text{Gy}$,全身辐射(TBI),颅/脑辐射 $>40\text{Gy}$;②中度风险:青春期后女性全腹或盆腔辐射剂量 $5\sim 10\text{Gy}$,30~39岁女性脊柱辐射剂量 $>25\text{Gy}$;③无低风险放疗剂量。

综上,血液系统疾病患者中接受造血干细胞移植前大剂量放化疗药物均会严重损害卵巢功能。在MAC方案中包括了烷化剂及全身照射,因此MAC方案POI发生率高于RIC方案和NMAC方案。从几项实验中我们可大致推断RIC预处理方案较MAC方案对卵巢功能的影响小,但是上述数据均为国外研究,降低剂量预处理方案和清髓性方案对我国女性卵巢功能的影响是否和以上研究结果一致,还需更多临床研究进行观察。

3 POI 的治疗

由于血液系统疾病患者的远期生存率有所提高,对于远期生存质量越来越关注,但POI引起的血管舒缩症状、躯体症状、心理症状、泌尿生殖系症状^[31]、骨质疏松^[32]、心血管及神经功能等问题严重影响年轻女性生活质量,因此改善远期生存质量也是改善血液系统疾病预后重要的一环。在普通POI患者可以采用激素补充治疗(hormone replacement therapy, HRT),不仅可以缓解低雌激素症状,而且对心血管疾病和骨质疏松可起到预防作用。

在《早发性卵巢功能不全的临床诊疗专家共识》^[33]中指出,若无禁忌证,POI患者均应给予HRT^[31],针对继发性POI,因较早缺乏雌激素的保护作用,故建议POI患者长期用药,在无禁忌证、评估慎用情况的基础上,尽早开始HRT可持续治疗至平均自然绝经年龄。HRT常用方案包括:单纯雌激素治疗、雌孕激素序贯治疗、雌孕激素连续联合用药、阴道局部应用雌激素等。常用HRT药物及给药途径:①雌激素:a.口服途径:17 β -雌二醇、戊酸雌二醇、结合雌激素等天然雌激素;b.经皮途径:半水合雌二醇贴、雌二醇凝胶;c.经阴道途径:雌三醇乳膏、结合雌激素软膏、普罗雌烯阴道胶囊或乳膏、氯喹那多-普罗雌烯阴道片。②孕激素:天然孕激素包括微粒化黄体酮胶丸和胶囊,合成孕激素包括孕酮衍生物、17 α -羟孕酮衍生物和19-去甲睾酮衍生物。

根据2022年《造血干细胞移植患者的妇产科管理专家共识》^[11]的指导意见,针对育龄期女性:

HRT的目的是缓解低雌激素的相关症状,对于无明显潮热等绝经症状的HSCT女性患者,也推荐HRT以维持骨骼、心血管系统、认知功能及泌尿生殖系统的健康。HRT启动时机建议待原发疾病情况稳定后再开始。有子宫的女性患者应选择雌孕激素的连续联合或序贯治疗(希望有周期性撤退出血者),以防止子宫内膜病变;已切除子宫的女性患者可选择单纯雌激素治疗。针对儿童(青春期前)患者:青春期诱导建议从12~13岁开始,从小剂量雌激素(成人剂量的1/8~1/4)开始进行口服补充;根据其骨龄和身高的变化,当达到理想身高时,转为标准剂量雌孕激素序贯治疗,由于HSCT患者的基础病和移植后罹患肿瘤的风险,生长激素应慎重使用。

针对血液系统疾病POI患者的有效性及安全性,仅有少数几篇研究表明^[34],血液系统疾病POI患者使用HRT可明显缓解雌激素缺乏症状及预防骨质疏松^[32],且使用HRT对肝肾功能、血脂无明显影响^[31],24%的HSCT患者在周期序贯或连续序贯治疗后无撤退性出血,提示子宫内膜可能受到损伤(失去接受赠卵妊娠的可能);对于原疾病复发情况仅有两篇小样本相关研究表明,针对无癌症病史的绝经后妇女(55~69岁)使用HRT并不会增加患白血病的风险^[35],针对POI女性使用HRT无原血液系统复发^[31]。考虑到HRT对原发疾病影响不明确,在HRT期间需密切监测相关指标,当出现原发疾病复发迹象需要治疗时,应暂停HRT,以避免干扰原发疾病治疗。血液系统疾病POI患者中使用HRT治疗的有效性、安全性、卵巢功能是否改善及原血液系统疾病复发仍需更多研究进行佐证。

4 小结

随着HSCT在国内外的广泛应用及快速发展,不仅提高了血液系统疾病患者的生存率,还降低了死亡率。诱导缓解化疗和预处理是血液系统疾病患者接受造血干细胞移植前两个重要阶段,其中大剂量化疗药物及放疗均会对女性患者卵巢功能造成影响,导致在接受造血干细胞移植的血液系统疾病患者中发生早发性POI,严重影响患者健康及生存质量。诱导缓解化疗对卵巢功能有不同程度的损害,预处理阶段中的MAC与RIC及NMAC相比,发生POI风险更高。POI患者可选择HRT改善低雌激素症状,但HRT对于该类患者的有效性、安全性、原疾病复发及使用启动时间等,仍需进一步研究证实。

【参考文献】

[1] Xu L, Chen H, Chen J, et al. The consensus on indications,

- conditioning regimen, and donor selection of allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematological diseases in China; recommendations from the Chinese Society of Hematology [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1):33.
- [2] Sharma R, Jani C. Mapping incidence and mortality of leukemia and its subtypes in 21 world regions in last three decades and projections to 2030 [J]. *Ann Hematol*, 2022, 101(7):1523-1534.
- [3] 陈万青, 李贺, 孙可欣, 等. 2014 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(01):5-13.
- [4] 喻静, 姜海虹, 刘欢, 等. 1990-2019 年中国白血病疾病负担变化趋势及危险因素分析 [J]. *公共卫生与预防医学*, 2022, 33(5):23-28.
- [5] 陈万青, 单保恩, 郑荣寿等. 2003-2007 年中国肿瘤登记地区白血病发病与死亡分析 [J]. *肿瘤*, 2012, 32(4):251-255.
- [6] Chang YJ, Pei XY, Huang XJ. Haematopoietic stem-cell transplantation in China in the era of targeted therapies: current advances, challenges, and future directions [J]. *Lancet Haematol*, 2022, 9(12):919-929.
- [7] Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29:2230-2239.
- [8] Ciftçiler R, Demiroglu H, Haznedaroğlu IC, et al. Impact of Time Between Induction Chemotherapy and Complete Remission on Survival Outcomes in Patients With Acute Myeloid Leukemia [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2019, 19(11):729-734.
- [9] 杨欣, 孙晓婉, 王朝华. 造血干细胞移植女性患者的若干问题 [J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(6):1-5.
- [10] Duarte RF, Labopin M, Bader P, et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019 [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54(10):1525-1552.
- [11] 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 造血干细胞移植患者的妇产科管理专家共识专家组. 造血干细胞移植患者的妇产科管理专家共识 [J]. *中华妇产科杂志*, 2022, 57(6):401-406.
- [12] European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency [J]. *Hum Reprod*, 2016, 31(5):926-937.
- [13] De Vos M, Devroey P, Fauser BC. Primary ovarian insufficiency [J]. *Lancet*, 2010, 376(9744):911-921.
- [14] 杨开锋, 陈镇, 成绍武, 等. 化疗源性卵巢早衰的发生机制及中医药防治的研究进展 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2022, 42(2):332-336.
- [15] Jerome F, Strauss III, Robert L. 乔杰主译. 生殖内分泌学 [M]. 第 7 版. 北京: 科学出版社, 2019.
- [16] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)诊疗指南(2021 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(8):617-623.
- [17] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2021 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(9):705-716.
- [18] Cho HW, Lee S, Min KJ, et al. Advances in the Treatment and Prevention of Chemotherapy-Induced Ovarian Toxicity [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20):7792.
- [19] 陈琬玲, 侯开宇, 李真. 白血病化疗及造血干细胞移植对卵巢功能的影响 [J]. *中国全科医学*, 2005, 8(18):1492-1493, 1495.
- [20] 王健民. 异基因造血干细胞移植预处理方案选择 [J]. *中国实用内科杂志*, 2014, 34(2):106-110.
- [21] 赖耿良, 叶中绿. 造血干细胞移植的概述 [J]. *中国医学创新*, 2022, 19(20):179-184.
- [22] Cheng YC, Saliba RM, Rondón G, et al. Low prevalence of premature ovarian failure in women given reduced - intensity conditioning regimens for hematopoietic stem - cell transplantation [J]. *Haematologica*, 2005, 90(12):1725-1726.
- [23] Kawano M, Komura H, Kawaguchi H, et al. Ovarian insufficiency following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2017, 33:156-159.
- [24] Toro HO, del, Howell JC, Badia P, et al. Reduced fertility potential in young patients following hematopoietic stem cell transplantation despite reduced - intensity conditioning [J]. *Biol Blood Marrow Transpl*, 2018, 24:S89-S90.
- [25] Forgeard N, Jestin M, Vexiau D, et al. Sexuality - and fertility - related issues in women after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Transpl Cell Ther*, 2021, 27:432-432.
- [26] 王滢, 黄晓兵. 异基因造血干细胞移植对女性卵巢功能的影响及促性腺激素释放激素激动剂保护效果的研究 [J]. *实用医院临床杂志*, 2022, 19(6):28-30.
- [27] Chabut M, Schneider P, Courbiere B, et al. Ovarian Function and Spontaneous Pregnancy After Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Leukemia Before Puberty: An L. E. A. Cohort Study [J]. *Transplant Cell Ther*, 2023, 29(6):378.
- [28] Fujino H, Ishida H, Iguchi A, et al. High rates of ovarian function preservation after hematopoietic cell transplantation with melphalan-based reduced intensity conditioning for pediatric acute leukemia: an analysis from the Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) [J]. *Int J Hematol*, 2019, 109(5):578-583.
- [29] 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.
- [30] Thibaud E, Rodriguez-Macias K, Trivin C, et al. Ovarian function after bone marrow transplantation during childhood [J]. *Bone Marrow Transplant*, 1998, 21:287-290.
- [31] Yang X, Wang C, He, X, et al. Hormone therapy for premature ovarian insufficiency patients with malignant hematologic diseases [J]. *Climacteric: the journal of the International Menopause Society*, 2017, 20(3):268-273.
- [32] Jeonhoo HA. Effect of Hormone Replacement Therapy on Bone Mass after Allogeneic Hematopoietic Stem cell Transplantation [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, September, 2020, 105(9):3267-3276.
- [33] 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临床诊疗专家共识(2023 版) [J]. *中华妇产科杂志*, 2023, 58(10):721-728.
- [34] "The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society [J]. *Menopause*, 2022, 29(7):767-794.
- [35] Ross JA, Sinner PJ, Blair CK, et al. (2005). Hormone replacement therapy is not associated with an increased risk of leukemia (United States) [J]. *Cancer Causes & Control*, 2005, 16(5):483-488.

(收稿日期:2023-11-02;修回日期:2024-01-05)

(本文编辑:彭羽)