

促性腺激素释放激素激动剂类药物在白血病患者造血干细胞移植中对卵巢功能保护作用的研究

曹鸿梅¹, 黄晓兵^{2a}, 杨曦^{2a}, 王滢^{1,2b}, 唐蕾^{2b}, 杨旭^{2b}

1. 西南医科大学附属医院妇产科, 四川 泸州 646000; 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) a. 血液科, b. 妇产科, 四川 成都 610072

【摘要】 目的 探讨促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)类药物对女性白血病患者卵巢功能的保护作用。**方法** 选取 2018~2022 年四川省人民医院收治的有卵巢功能保护需求的白血病患者 36 例, 根据治疗方案不同分为治疗组 15 例(GnRH-a 组)和对照组 21 例(未使用 GnRH-a), 观察两组患者造血干细胞移植术后半年、1 年、2 年的性激素和月经情况。**结果** 两组患者造血干细胞移植术后半年、1 年 POI 发生率为 100%, 移植 2 年后闭经患者发生率为 100%; 诱导缓解治疗阶段未发现 POI 发生, 但仍有 16.7% 的患者发生卵巢储备功能减退; 不同类型白血病在诱导缓解治疗阶段 AMH 和 FSH 比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 在造血干细胞移植移植阶段 GnRH-a 类药物对女性白血病患者卵巢功能的保护作用并不明显; 诱导缓解治疗阶段发生 POI 的风险较小, 此阶段发生卵巢储备功能减退的原因可能与用药方案有关。

【关键词】 异基因造血干细胞移植; 促性腺激素释放激素激动剂; 清髓预处理; 诱导缓解治疗; 早发性卵巢功能不全

【中图分类号】 R457.7; R711.75

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2025)05-0096-05

Study on the protective effect of gonadotropin-releasing hormone agonists on ovarian function in leukemia patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation CAO Hong-mei¹, HUANG Xiao-bing^{2a}, YANG Xi^{2a}, WANG Yan^{1,2b}, TANG Lei^{2b}, YANG Xu^{2b} 1. Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China; 2a. Department of Hematology, 2b. Department of Obstetrics and Gynecology, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital (Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China), Chengdu 610072, China

【Corresponding author】 WANG Yan

【Abstract】 Objective To investigate the protective effect of gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRH-a) on ovarian function in female patients with leukemia. **Methods** Thirty-six leukemia patients with ovarian function protection needs admitted to Sichuan Provincial People's Hospital from 2018 to 2022 were selected. The patients were divided into a treatment group ($n=15$) and a control group ($n=21$) according to different treatment plans. The treatment group was treated with GnRH-a. The control group was treated without GnRH-a. Sex hormones and menstruation were observed after six months, one year and two years of hematopoietic stem cell transplantation. **Results** The incidence of premature ovarian insufficiency (POI) was 100% after 6 months and 1 year of hematopoietic stem cell transplantation. The incidence of amenorrhea was 100% after two years of transplantation. Induction remission therapy had little effect on ovarian function, and no POI was found in this stage. However, there were still 16.7% patients with diminished ovarian reserve. There was no significant difference in AMH and FSH levels between different types of leukemia during the remission induction treatment phase ($P>0.05$). **Conclusions** At the stage of hematopoietic stem cell transplantation, GnRH-a has no obvious protective effect on ovarian function in female leukemia patients. The risk of POI in the induced remission phase is low. The cause of ovarian dysfunction in this phase may be related to the medication regimen.

【Key words】 Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Gonadotropin releasing hormone agonists; Myeloablative pre-treatment; Induced remission therapy; Premature ovarian insufficiency

造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)是血液科常用的重要治疗手段,随着该技术的不断进步,患者的生存率得到了显著提升。据研究报道,接受 HSCT 治疗后的血液疾病患者的五年存活率可达 80%^[1]。生存期限的延长,使女性白血病患者对生活质量的追求也越来越高。HSCT 后导致早发性卵巢功能不全对女性生活质量

有着严重影响。国外研究发现,女性患者接受清髓造血干细胞移植后,出现卵巢早衰(premature ovarian failure, POF)的发生率为 65%~84%,国内一小样本研究发现 HSCT 后早发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency, POI)发生率为 100%。POI 不仅影响患者的生育功能,还影响了患者肌肉骨骼健康、心理、心血管健康及性生活质量。如何保存患者的生育能力和保护生殖健康越来越多的受到临床工作者的关注。2018 年美国临床肿瘤学会起草了“癌症患者保留生育能力临床实践指南更新”^[2],为肿瘤患者生育能力的保留提供了最

【基金项目】四川省科技厅重大研发项目(编号:2020YFS0407)

【通讯作者】王滢

新推荐建议,如卵巢组织冷冻、胚胎/卵母细胞冷冻保存、促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin releasing hormone agonists, GnRH-a)等。然而这些方案的临床应用仍面临诸多挑战,如胚胎/卵母细胞冷冻保存需促排的时间长,可能延误原疾病的治疗;卵巢组织冷冻再植对原疾病复发的影响尚存争议。相比之下, GnRH-a 是一种简单、方便、副作用小的卵巢功能保护手段,在乳腺癌患者中应用多,但在白血病患者中 GnRH-a 的应用少,且数据不一致。本研究通过对白血病患者在 HSCT 预处理前应用 GnRH-a 的治疗方法,评估该方法对卵巢功能保护作用的有效性,为该类药物卵巢功能保护措施的选择提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2018~2022 年在接受 HSCT 前于四川省人民医院就诊并要求卵巢功能保护的女性白血病患者,纳入标准:①已有月经初潮,年龄 14~40 岁;②期望进行卵巢功能保护的患者。排除标准:①属于 GnRH-a 药物说明书禁忌证范畴或对该药过敏的患者;②早卵泡期性激素提示促卵泡激素(follicle-stimulating hormone, FSH) >25 mIU/ml,或一级亲属有卵巢早衰情况的患者;③2 年内有卵巢或子宫切除计划的患者;④选择其他卵巢功能保护方法的患者。脱落标准:①患者死亡;②要求退出研究的患者;③病情恶化,需调整治疗方案的患者;④发生严重药物不良反应的患者。该研究经四川省人民医院伦理委员会批准(2020 418-1),所有患者或家属均签署知情同意书。在研究开始前,详尽向参与者介绍研究内容,涵盖卵巢功能保护的多种措施,如卵细胞/胚胎冷冻保存,卵巢组织冷冻以及 GnRH-a 治疗等,根据患者及监护人意愿进行分组。最终纳入 36 例,选择行 GnRH-a 治疗的患者作为治疗组 15 例,选择行卵巢功能相关检查但拒绝采取任何卵巢功能保护措施的患者作为对照组 21 例。

1.2 方法 所有患者在 HSCT 前后均进行早卵泡期(月经第 2~5 天)性激素和抗缪勒氏管激素(AMH)的测定,月经情况的记录。为确保研究结果的客观性和避免 GnRH-a 的点火效应,在移植前 10~14 天,治疗组注射了首次戈舍瑞林(厂家: Astrazeneca, 国药准字 HJ20160259),药物剂量为 3.6 mg,随后每隔 4 周注射一次相同剂量的戈舍瑞林,直至化疗结束后两周内完成最后一次相同剂量戈舍瑞林的注射;对照组不做任何处理。所有患者均进行 1 年以上的随访,首次随访为移植后 6 月左右,第二次随访为移植后 1 年左右,之后保持每年一次的随访频率,随访内容包括月经情况(电话随访或

来院随访)、性激素、AMH,恢复月经者行超声监测排卵情况,不能完成来院随访者行电话随访。

1.3 观察指标 ①HSCT 女性患者使用 GnRH-a 类药物后早发性卵巢功能不全发生率;②HSCT 前的诱导缓解阶段对卵巢功能的影响。诊断标准:异常子宫出血:与正常月经周期的频率、规律性、出血时间和出血量中任何一项不符,来自子宫腔的出血。闭经指在正常月经建立后,月经停止超过 6 个月,或按照自身原有月经周期计算停止超过 3 个周期。POI^[3]:临床症状主要为月经异常(包括闭经、月经稀发或频发)、实验室检查提示促性腺激素水平升高(FSH >25 U/L)和雌激素水平波动下降。POF 是 POI 的终末阶段,本研究选取 POI 作为卵巢功能受损的指标,旨在更早识别卵巢功能损害。

1.4 统计学方法 应 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,组间比较采用 t 检验或重复测量数据的方差分析;不符合正态分布的以中位数(Q1, Q3)表示,采用非参数检验;计数资料以例数(%)表示,比较采用 Fisher 确切概率法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线特征比较 36 例白血病女性患者,年龄 16~39 岁[(25.47 $\pm$ 6.52)岁],预处理方案包括 BU/CY+Flu+Ara-c(氟达拉滨 30 mg/m² $\times$ 5 天、白舒非 3.2 mg/kg $\times$ 3 天、阿糖胞苷 4 g/m² $\times$ 2 天、环磷酰胺 1.6 g/m² $\times$ 2 天)、BU/Mel+Flu+Ara-c(氟达拉滨 30 mg/m² $\times$ 5 天、白舒非 3.2 mg/kg $\times$ 3 天、阿糖胞苷 4 g/m² $\times$ 2 天、美法仑 140 mg/m² $\times$ 1 天)、BU/CY+Flu(氟达拉滨 30 mg/m² $\times$ 5 天、白舒非 3.2 mg/kg $\times$ 3 天、环磷酰胺 1.6 g/m² $\times$ 2 天)。所有患者的供体均为同种异体,均接受同种异体造血干细胞移植,两组患者一般情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者移植前后 FSH 比较 两组移植前 FSH 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),移植后 6 月和 1 年两组患者 FSH 均较移植前明显升高($P<0.05$),但两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。移植后 2 年治疗组和对照组共有 6 例完成相关检查,FSH 值均大于 25 mIU/ml。

2.3 两组患者移植前后月经情况比较 两组移植前异常子宫出血率比较差异无统计学意义($P>0.05$),移植后 6 月及移植后 1 年、2 年两组患者均全部发生闭经,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 1 两组患者一般情况比较

项目		对照组(<i>n</i> =21)	治疗组(<i>n</i> =15)
年龄(岁)		27.76±7.20	22.27±3.65
婚育史(<i>n</i>)	未婚	10	14
	已婚已育	7	0
	已婚未育	4	1
疾病类型(<i>n</i>)	急性淋巴细胞白血病	11	9
	急性髓细胞白血病	10	6
预处理方案(<i>n</i>)	BU/Mel+Flu+Ara-c	5	4
	BU/CY+Flu	2	1
	BU/CY+Flu+Ara-c	14	10
激素相关检查失访(<i>n</i>)	移植术后半年	1	0
	移植术后 1 年	1	0
	移植术后 2 年	18	12
移植术后死亡(<i>n</i>)		2	1

表 2 两组患者移植前后 FSH 比较 (mIU/ml)

时间	治疗组	对照组	<i>Z</i>	<i>P</i>
移植前	3.94(3.00,5.35)	4.33(3.35,5.62)	-0.786	0.432
移植后 6 月	81.79(64.64,89.58)	76.62(65.44,95.04)	-0.266	0.790
移植后 1 年	75.83(60.66,92.32)	78.72(61.70,97.38)	-0.583	0.560

表 3 两组患者移植前后月经情况的比较 [*n*(%)]

指标	对照组	治疗组
移植前异常子宫出血率	8/21(38.1)	6/15(40.0)
移植后 6 月闭经率	19/19(100.0)	14/14(100.0)
移植后 1 年闭经率	19/19(100.0)	14/14(100.0)
移植后 2 年闭经率	19/19(100.0)	14/14(100.0)

2.4 两组患者移植前 AMH 比较 两组患者移植预处理前对照组 AMH 水平为(2.32±2.23) ng/ml, 治疗组 AMH 为(2.87±4.01) ng/ml, 两组比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。36 例患者中仅有 6 例在移植 2 年后行 AMH 检测, 结果均低于试剂盒可检测数据的低限(小于 0.01 ng/ml)。

2.5 两组患者 POI 发生情况 根据“早发性卵巢功能不全的临床诊疗专家共识(2023 版)”中 POI 的诊断, 在 HSCT 预处理前即诱导缓解治疗后未发现患者发生 POI, 在 HSCT 后半年、1 年治疗组和对照组患者 POI 发生率为 100%。

表 4 不同类型白血病患者诱导缓解治疗后 AMH 和 FSH 比较

指标	ALL	AML	<i>Z</i>	<i>P</i>
AMH (ng/ml)	1.80(0.75,2.24)	2.12(1.71,3.26)	-1.736	0.083
FSH (mIU/ml)	3.47(2.97,5.40)	4.46(3.81,5.41)	-0.923	0.356

3 讨论

3.1 GnRH-a 对女性异基因 HSCT 患者卵巢功能保护的作用 对于 GnRH-a 在血液病患者中的应

2.6 HSCT 预处理前的治疗对卵巢功能的影响 36 例患者中, HSCT 预处理前 FSH 的平均值为(4.86±3.84) mIU/ml, AMH 的平均值为(2.59±3.06) ng/ml。有 6 例(6/36, 16.7%) 患者的 AMH 小于 1.1 ng/ml, 在诱导缓解阶段, 6 例卵巢储备功能减退患者中有 5 例进行了与其他患者类似的环磷酰胺、柔红霉素、长春地辛、培门冬酶、糖皮质激素 VP-16、甲氨蝶呤、阿糖胞苷的治疗, 其中 1 例加用了伊马替尼, 另 1 例加用了 6-巯基嘌呤。1 例仅接受了柔红霉素及阿糖胞苷的治疗。

2.7 不同类型白血病患者诱导缓解治疗阶段 AMH 和 FSH 比较 急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL) 和急性髓细胞性白血病(acute myeloid leukemia, AML) 患者经诱导缓解治疗后 AMH 和 FSH 比较差异均无统计学意义(*P*>0.05)。见表 4。

用, 已有研究证明在移植过程中 GnRH-a 可以推迟月经来潮, 降低因血小板减少引起子宫大出血的风险。但在卵巢功能保护方面, 目前的研究较少且存

在争议:一纳入 12 项 RCT 的系统评价^[4]认为在化疗期间应用 GnRH 激动剂对维持和恢复月经、对治疗引起的卵巢早衰方面有保护作用。Wang 等回顾了 311 例在骨髓造血干细胞移植前应用 GnRH-a 药物患者的临床信息,发现 GnRH-a 的联合治疗可能减轻围绝经期症状,但可能不会降低 HSCT 幸存者 POI 的发生率^[5]。一篇纳入 129 例淋巴瘤患者的前瞻性研究中,在化疗前随机分为使用 GnRH-a 和未使用组,其中 GnRH-a 组的平均年龄为(25.84±1.00)岁,POF 的诊断标准为 FSH>40 IU/L,随访至化疗结束后 7 年发现两组患者化疗后的 AMH 以及 FSH 并无明显差异^[6]。本文的研究结论与 Wang 等、Isabelle 等的研究结论一致。研究结论的差异可能与入组时患者的年龄、卵巢功能损伤的诊断标准、随访时长有关。根据目前的研究发现,在 HSCT 预处理开始前已有部分女性卵巢功能受到影响,本研究注射 GnRH-a 类似物的时间是否为最佳时机,以及注射药物的量是否为最适剂量,仍需后续进一步研究。

3.2 不同治疗方案对卵巢功能的影响 大部分抗癌药物可影响细胞分裂,诱导卵母细胞凋亡或破坏颗粒细胞功能。化疗药物中以烷化剂类药物对卵巢功能损伤最为显著^[7]。而 Ashizawa 等^[8]的研究发现,全身照射联合阿糖胞苷或环磷酰胺的预处理方案,同时给予卵巢屏障保护,患者 6 个月和 1 年累计月经恢复率分别为 42% 和 78%,月经恢复后 AMH 水平逐渐呈上升趋势。目前对于白血病患者 HSCT 预处理前的治疗方案以及不同预处理方案对女性卵巢功能的影响的研究非常有限。本研究中三种移植预处理方案在移植后患者均发生了 POI,此研究结果与既往的研究结论存在差异,本研究预处理方案中环磷酰胺用量为 1.6g/m²,小于文献报道的导致女性闭经的 5g/m² 的剂量,是否是人种的差异或不同药物累加的结果所致,需要后续更多的针对于中国人群的研究来证实。

本研究在分析造血干细胞预处理前的治疗对卵巢功能影响中发现有 6 例患者发生卵巢储备功能减退,其中有 1 例加用了伊马替尼,1 例加用了 6-巯基嘌呤。有动物研究对小鼠使用伊马替尼发现,使用伊马替尼显著降低原始卵泡计数,认为伊马替尼可能通过凋亡过程发挥卵巢毒性^[9]。但仍有研究报道在伊马替尼治疗后妊娠并分娩的案例^[10],然而关于伊马替尼对卵巢功能具体产生何种影响,目前仍不清楚。对于 6-巯基嘌呤对卵巢功能的影响,有文章发现使用硫唑嘌呤比使用环磷酰胺发生 POF 的风险低^[11]。本研究中 6 例患者发生卵巢储备功

能减退的原因可能与用药方案及剂量有关。

本研究同时还进行了不同类型白血病诱导缓解治疗后 AMH 和 FSH 的比较,发现不同类型白血病在诱导缓解治疗对卵巢功能的影响是相似的。目前较多的研究认为白血病治疗后发生卵巢功能损伤主要与年龄、化疗药物、造血干细胞移植等相关,仅有少数病例报告报道了白血病以卵巢肿块为表现的髓外表现^[12],该类患者的卵巢功能是否受损害尚不清楚。本研究未进行不同类型亚型的白血病对卵巢功能影响的分析,未来还需更多研究探讨白血病疾病本身对卵巢功能的影响。

本研究通过对有卵巢功能保护需求的女性白血病患者在异基因造血干细胞前使用 GnRH-a 和未使用 GnRH-a 者移植后卵巢功能的比较,发现 HSCT 前接受 GnRH-a 治疗者和未接受治疗者移植后均发生了 POI,推断 GnRH-a 类药物对 HSCT 女性白血病患者卵巢功能的保护作用并不明显;在诱导缓解阶段的用药对女性卵巢功能的影响较小,此阶段未发生 POI,仍有 16.7% 的患者发生卵巢储备功能减退,其原因可能与诱导缓解治疗阶段用药方案有关,不同类型白血病在诱导缓解治疗阶段对卵巢功能的影响是相似的。

卵巢功能的保护越来越受到临床医生的关注,在血液系统疾病治疗的各个阶段找到对原疾病治疗疗效好、对卵巢功能影响小的方案,以及寻找更有效、损伤小、不延误原发疾病治疗的卵巢功能保护方案,也是妇科医生及血液内科医生在今后的工作中需要不断探索和研究的问题。本研究的不足之处在于观察时间较短,纳入病例数较少,未记录诱导缓解治疗之前的抗缪勒氏管激素和性激素,在后续的研究中我们将获取更多的相关资料,探究各治疗方案对卵巢功能的影响,寻找卵巢功能保护的最佳时机。

【参考文献】

- [1] 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.
- [2] Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, et al. Fertility preservation patients with cancer:ASCO clinical practice guideline Update[J]. J Clin Oncol,2018,36(19):1994-2001.
- [3] 中华医学会妇产科学分会绝经学组,吴洁,任慕兰,等.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.
- [4] Chen H, Xiao L, Li J, et al. Adjuvant gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in premenopausal women[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019,3(3):CD008018.
- [5] Wang Z, An J, Wang C. Gonadotropin-releasing hormone agonist for