

环磷酰胺导致的系统性红斑狼疮女性患者卵巢功能受损及闭经情况的分析

何雪春,张科,李文根,何春媚

(梅州市人民医院,广东 梅州 514031)

摘要:目的 分析环磷酰胺(CTX)导致系统性红斑狼疮(SLE)女性患者卵巢功能受损及闭经情况。**方法** 取2013年10月—2015年10月在该院治疗的SLE女性患者98例,均接受CTX治疗,观察患者卵巢功能受损及闭经发生的情况。**结果** 98例患者中有51.02%出现卵巢功能受损,出现闭经者18.37%;患者治疗后雌二醇(E2)为 $(19.33 \pm 1.54) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$,明显较治疗前降低($P < 0.05$);患者治疗后血清促卵泡刺激素(FSH)、补体C3和补体C4分别为 $(21.50 \pm 2.41) \text{ IU} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $(0.60 \pm 0.15) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $(0.16 \pm 0.10) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,明显高于治疗前($P < 0.05$); $>30 \sim 40$ 岁组和 $>20 \sim 30$ 岁组卵巢功能受损发生率分别为72.22%和52.38%,明显高于15~20岁组($P < 0.05$); $>30 \sim 40$ 岁组闭经发生率为38.89%,明显高于 $>20 \sim 30$ 岁组和15~20岁组($P < 0.05$); $>30 \sim 40$ 岁组出现卵巢功能受损和闭经时CTX累积剂量分别为 $(14.30 \pm 0.83) \text{ g}$ 和 $(20.34 \pm 1.43) \text{ g}$,明显低于 $>20 \sim 30$ 岁组($P < 0.05$)。**结论** CTX治疗SLE对卵巢功能有一定的损害作用,卵巢功能受损发生与患者年龄有一定关系,年龄大的患者出现卵巢功能受损时CTX累积剂量较低。

关键词:环磷酰胺;系统性红斑狼疮;卵巢功能受损;闭经

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.04.049

Analysis of CTX caused SLE female patients impaired ovarian function amenorrhea

HE Xuechun, ZHANG Ke, LI Wengen, HE Chunmei

(Meizhou People's Hospital, Meizhou, Guangdong 514031, China)

Abstract: Objective To investigate cyclophosphamide (CTX) impaired ovarian function and amenorrhea on female patients with systemic lupus erythematosus (SLE). **Methods** From October 2013 to October 2015, 98 SLE patients in our hospital were selected, treated with CTX, observed in patients with impaired ovarian function and the incidence of amenorrhea. **Results** In 98 patients, 51.02% were with ovarian dysfunction, 18.37% with amenorrhea. After treatment, E2 was $(19.33 \pm 1.54) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$, which was significantly lower than that before treatment ($P < 0.05$). After treatment, FSH, C3 and C4 were $(21.50 \pm 2.41) \text{ IU} \cdot \text{L}^{-1}$, $(0.60 \pm 0.15) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ and $(0.16 \pm 0.10) \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, which were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$); For $>30 \sim 40$ years old and $>20 \sim 30$ years old group, the incidence of impaired ovarian function was 72.22% and 52.38%, significantly higher than 15-20 years old group ($P < 0.05$). $>30 \sim 40$ years old group amenorrhea rate was 38.89%, significantly higher than $>20 \sim 30$ years old group and 15-20 years old group ($P < 0.05$). $>30 \sim 40$ years old group showed impaired ovarian function and amenorrhea when the cumulative dose of CTX were $(14.30 \pm 0.83) \text{ g}$ and $(20.34 \pm 1.43) \text{ g}$, significantly lower than the $>20 \sim 30$ years old group ($P < 0.05$). **Conclusion** Treatment of SLE with CTX has a certain damage on ovarian function. There is a certain relationship between the occurrence of impaired ovarian function and the age of the patient. The older patients is with lower cumulative CTX dose when impaired ovarian function.

Keywords: cyclophosphamide; systemic lupus erythematosus; impaired ovarian function; amenorrhea

系统性红斑狼疮(SLE)是一种以免疫性炎症为突出表现的弥漫性结缔组织病,多发于育龄妇女,可累及全身多个器官,严重影响患者的生活质量^[1-2]。目前临床上多采用环磷酰胺(CTX)与糖皮质激素联合治疗重症SLE,可有效控制疾病进展并改善患者的预后,但长期使用CTX也会造带来严重的不良反应,如卵巢功能受损等^[3]。卵巢功能受损

患者的临床表现多为月经紊乱、月经稀发或子宫不规则出血等,严重者还会出现闭经、不孕等^[4]。为了进一步分析CTX导致SLE女性患者卵巢功能受损及闭经情况,本研究对梅州市人民医院接受CTX治疗的SLE患者的临床资料进行了回顾性分析,并观察了患者卵巢功能受损及闭经发生情况,以期临床治疗提供一定的理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 10 月—2015 年 10 月在梅州市人民医院治疗的 SLE 患者 98 例,年龄 15~40 岁,平均年龄(27.12 ± 9.20)岁。纳入标准:(1)诊断符合美国风湿病学会 1997 年修订的标准;(2)均为初治患者;(3)接受 CTX 治疗,且治疗前月经规律;(4)患者及近亲属知情同意并签署同意书。排除标准:(1)治疗前已有卵巢功能受损者;(2)有子宫肌瘤、子宫全切术、盆腔放疗术、卵巢切除术史;(3)有性激素治疗史;(4)合并严重肾功能不全、恶性肿瘤者。本研究经院医学伦理委员会批准同意。

1.2 治疗方法 所有患者均在应用甲泼尼龙治疗的基础上联合 CTX 进行治疗,具体用法如下:住院期间静脉滴注注射用 CTX(江苏盛迪医药有限公司),每次 0.2 g,隔天一次;治疗过程应监测白细胞值,若低于 $3.5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 时停用,复查恢复正常后继续治疗。出院后改为口服复方环磷酰胺片(通化茂祥制药有限公司),每次 50 mg,每天一次,若出现月经异常后可停用 CTX。

1.3 检测方法 所有患者分别在治疗前后采取空腹静脉血约 5 mL,以 $3\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10min 后取上清液,采用放射免疫法测定血清中雌二醇(E2)和血清促卵泡刺激素(FSH)水平,采用免疫比浊法测定血清中补体 C3 和补体 C4 的水平,具体检测步骤严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.4 随访方法 住院期间应记录患者开始应用 CTX 时的年龄、用法用量及用药持续时间,出院后每 2 周随访一次,记录用药情况以及月经周期、月经量;若发生月经紊乱、月经量较前减少、子宫不规则出血或闭经等情况,则认为出现卵巢功能受损,记录受损出现时的 CTX 的治疗时间和累积剂量。所有资料均从患者住院病历、门诊病历及电话随访中获得。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 19.0 版统计软件进行数据分析。观测资料中的计量资料,采用 $\bar{x} \pm s$ 表

示,组间比较使用方差分析 + LSD-*t* 检验,组内前后比较为配对 *t* 检验;计数资料比较采用整体 + 分割 χ^2 检验(分割检验的比较次数较少,未考虑进行检验水准调整);以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者卵巢功能受损发生情况 所有患者进行为期一年的随访,截止随访结束,98 例患者中有 50 例(51.02%)出现卵巢功能受损,其中出现闭经者 18 例(18.37%)。卵巢功能受损出现时间在 CTX 治疗第 6~17 周,平均时间为(13.20 ± 4.29)周。

2.2 治疗前后 E2、FSH、补体 C3 及补体 C4 变化 患者治疗后 E2 为(19.33 ± 1.54) $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$,明显较治疗前降低($P < 0.05$);患者治疗后 FSH、补体 C3 和补体 C4 分别为(21.50 ± 2.41) $\text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$ 、(0.60 ± 0.15) $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 (0.16 ± 0.10) $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,明显高于治疗前($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 不同年龄患者卵巢功能受损发生情况比较 $>30 \sim 40$ 岁组和 $>20 \sim 30$ 岁组卵巢功能受损发生率分别为 72.22% 和 52.38%,明显高于 15~20 岁组($P < 0.05$); $>30 \sim 40$ 岁组闭经发生率为 38.89%,明显高于 $>20 \sim 30$ 岁组和 15~20 岁组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 各年龄段组卵巢功能受损发生情况比较/例(%)

年龄/岁	例数	卵巢功能受损	闭经
15~20	20	2(10.00)	0
>20~30	42	22(52.38) ^a	4(9.52)
>30~40	36	26(72.22) ^a	14(38.89) ^{ab}
χ^2 值		19.974	16.802
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05

注:与 15~20 岁组比较,^a $P < 0.05$;与 $>20 \sim 30$ 岁组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.4 不同年龄段出现卵巢功能受损时 CTX 累积剂量比较 $>30 \sim 40$ 岁组出现卵巢功能受损和闭经时 CTX 累积剂量分别为(14.30 ± 0.83) g 和 (20.34 ± 1.43) g,明显低于 $>20 \sim 30$ 组($P < 0.05$),见表 3,4。

表 1 SLE 98 例治疗前后 E2、FSH、补体 C3 及补体 C4 变化/($\bar{x} \pm s, n=98$)

时点	E2/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	FSH/ $\text{IU} \cdot \text{L}^{-1}$	补体 C3/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	补体 C4/ $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
治疗前	40.82 ± 1.40	6.20 ± 1.51	0.35 ± 0.12	0.12 ± 0.06
治疗 6 个月	19.33 ± 1.54	21.50 ± 2.41	0.60 ± 0.15	0.16 ± 0.10
<i>t</i> 值	34.193	8.238	41.652	9.683
<i>P</i> 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表3 不同年龄段出现卵巢功能受损时 CTX 累积剂量比较

年龄/岁	例数	卵巢功能受损时 CTX 累积剂量/ (g, $\bar{x} \pm s$)	F 值	P 值
15 ~ 20	2	30.50 ± 0.00		
> 20 ~ 30	22	25.22 ± 0.94 ^a	54.381	< 0.05
> 30 ~ 40	26	14.30 ± 0.83 ^{ab}		

注:与 15 ~ 20 岁组比较, ^a $P < 0.05$; 与 > 20 ~ 30 岁组比较, ^b $P < 0.05$ 。

表4 不同年龄段出现闭经时 CTX 累积剂量比较

年龄/岁	例数	闭经时 CTX 累积剂量/ (g, $\bar{x} \pm s$)	F 值	P 值
15 ~ 20	0	—		
> 20 ~ 30	4	35.01 ± 1.22 ^a	21.813	< 0.05
> 30 ~ 40	14	20.34 ± 1.43 ^{ab}		

注:与 15 ~ 20 岁组比较, ^a $P < 0.05$; 与 > 20 ~ 30 岁组比较, ^b $P < 0.05$ 。

3 讨论

SLE 是一种多发于育龄期女性的累及多脏器的自身免疫性炎症性结缔组织疾病,轻症患者可单独使用抗疟药或改善病情抗风湿药,也可联合小剂量糖皮质激素,但有重要脏器受累的重型患者在初始期需给予免疫抑制剂强化治疗^[5-6]。目前临床上治疗重型 SLE 的药物有很多,如抗疟药、糖皮质激素、免疫抑制剂等,其中糖皮质激素联合免疫抑制剂如 CTX 治疗是目前最为常用的治疗方案,其能有效缓解患者的病情,改善患者的预后^[7-8]。CTX 是一种烷化剂类抗肿瘤药物,属于细胞周期非特异性细胞毒性药物,可杀伤淋巴细胞,造成 T、B 淋巴细胞数目减少,进而抑制细胞免疫和体液免疫反应,是目前最为常用的免疫抑制剂之一^[9]。CTX 在 SLE 的治疗过程中得到了广泛的应用,但其在抑制免疫炎症的同时也影响人体正常细胞的功能,不良反应较为严重^[10]。生殖腺毒性是 CTX 的最为常见的不良反应之一,在女性患者中表现为卵巢功能损伤,其可导致患者出现月经紊乱、子宫出血、闭经等症状,严重影响患者的生活质量^[11-12]。

3.1 患者卵巢功能受损发生情况分析 CTX 导致患者卵巢功能受损的具体机制目前尚不完全清楚,多数认为与诱导细胞凋亡以及对生长期细胞的抑制有关。也有研究表明^[13],CTX 可促进颗粒细胞凋亡并诱导卵泡闭锁,进而影响卵母细胞的成熟和排卵过程,最终导致卵巢功能受损,SLE 患者卵巢功能受损总体发生率为 15.5% ~ 37.3%,月经异常发生率可高达 38%。本研究中,98 例患者在随访结

束时共有 50 例(51.02%)出现卵巢功能受损,其中出现闭经者 18 例(18.37%),卵巢功能受损的发生率略高于文献报道,这可能与本研究的研究样本较小有关。患者卵巢功能受损出现时间在 CTX 治疗第 6 ~ 17 周之间,平均时间为(13.20 ± 4.29)周,提示卵巢功能受损的发生率与 CTX 的累积量有一定的关系。患者治疗后 E2 明显较治疗前降低;FSH、补体 C3 和补体 C4 水平明显高于治疗前,提示治疗后患者的卵巢功能受损情况较为明显,性激素的分泌明显降低。

3.2 不同年龄患者卵巢功能受损发生情况分析

本研究对不同年龄组患者的卵巢功能受损发生情况进行对比分析发现,> 30 ~ 40 岁组和 > 20 ~ 30 岁组卵巢功能受损发生率分别为 72.22% 和 52.38%,明显高于 15 ~ 20 岁组;且 > 30 ~ 40 岁组闭经发生率为 38.89%,明显高于 > 20 ~ 30 岁组和 15 ~ 20 岁组,提示 SLE 患者经 CTX 治疗后卵巢功能受损的发生率与年龄有密切的关系,年龄越大,则发生卵巢功能受损和闭经的概率越大,其原因可能是卵巢功能对 CTX 的耐受性会随着年龄的增长而降低。

3.3 不同年龄段出现卵巢功能受损时 CTX 累积剂量分析 邢爽等^[14]的研究发现,CTX 的累积剂量与卵巢功能受损有着密切的关系,累积剂量越大则致卵巢功能受损的风险越高。本研究发现,> 30 ~ 40 岁组出现卵巢功能受损和闭经时 CTX 累积剂量分别为(14.30 ± 0.83) g 和(20.34 ± 1.43) g,明显低于 > 20 ~ 30 组,提示年龄较大患者出现卵巢功能受损和闭经时的 CTX 累积剂量明显更低,其较年轻患者更容易发生卵巢功能受损,原因可能与年龄大患者卵巢功能对 CTX 的耐受性较低有关。

本研究通过对 SLE 女性患者经 CTX 治疗后卵巢功能受损及闭经情况进行分析发现,CTX 对卵巢功能确有一定的损害作用,且年龄大的患者出现卵巢功能受损时 CTX 累积剂量较低,其在应用低剂量 CTX 治疗时即可发生卵巢功能受损,临床上应当给予高度重视。但本研究研究样本相对较少,对于 CTX 导致 SLE 女性患者卵巢功能受损的具体机制仍需作进一步的深入研究。

综上所述,CTX 治疗 SLE 对卵巢功能有一定的损害作用,卵巢功能受损发生与患者年龄有一定关系,年龄大的患者出现卵巢功能受损时 CTX 累积剂量较低。