

- epoetin beta: a review of its use in the management of anaemia associated with chronic kidney disease[J]. *Drugs*, 2008, 68(8): 1139-1156.
- [11] MACDOUGALL I C, ROBSON R, OPATRNA S, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and subcutaneous continuous erythropoietin receptor activator (C. E. R. A. ) in patients with chronic kidney disease[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006, 1(6): 1211-1215.
- [12] SCHMID H. Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta for the treatment of anemia associated with chronic renal failure[J]. *Expert Rev Hematol*, 2016, 9(1): 5-20.
- [13] JARSCH M, BRANDT M, LANZENDORFER M, et al. Comparative erythropoietin receptor binding kinetics of C. E. R. A. and epoetin-beta determined by surface plasmon resonance and competition binding assay[J]. *Pharmacology*, 2008, 81(1): 63-69.
- [14] KLINGER M, ARIAS M, VARGEMEZIS V, et al. Efficacy of intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta administered every 2 weeks compared with epoetin administered 3 times weekly in patients treated by hemodialysis or peritoneal dialysis: a randomized trial[J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 50(6): 989-1000.
- [15] AZMANDIAN J, ABBASI M R, POURFARZIANI V, et al. Comparing therapeutic efficacy and safety of epoetin beta and epoetin alfa in the treatment of anemia in end-stage renal disease hemodialysis patients[J]. *Am J Nephrol*, 2018, 48(4): 251-259.
- [16] PALMER S C, SAGLIMBENE V, MAVRIDIS D, et al. Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(12): CD010590.
- [17] RORT R E, KIEPE D, GUILDER M V, et al. Recombinant human erythropoietin for the treatment of renal anaemia in Children[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2004, 43(1): 57-70.
- [18] ATKINSON M A, FURTH S L. Anemia in children with chronic kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2011, 7(11): 635-641.
- [19] 中国医师协会肾脏内科医师分会肾性贫血指南工作组. 中国肾性贫血诊治临床实践指南[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(20): 1463-1502.
- [20] KOSHY S M, GEARY D F. Anemia in children with chronic kidney disease[J]. *Pediatric Nephrol*, 2008, 23(2): 209-219.
- [21] NICHOLAS J C. A study of the response of elderly patients with end-stage renal disease to epoetin alfa or beta[J]. *Drugs Aging*, 2004, 21(3): 187-201.
- [22] MUSIO F. Kidney disease and anemia in elderly patients[J]. *Clin Geriatr Med*, 2019, 35(3): 327-337.
- [23] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会. 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 中国肿瘤化疗相关贫血诊治专家共识(2019年版)[J]. *中国肿瘤临床*, 2019, 46(17): 869-875.
- [24] CSCO 肿瘤相关性贫血专家委员会. EPO 治疗肿瘤相关性贫血中国专家共识[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2010, 15(10): 925-936.
- [25] 国家卫生和计划生育委员会公益性行业科研专项《关节置换术安全性与效果评价》项目组. 中华医学会骨科学分会关节外科学组, 中国医疗保健国际交流促进会骨科分会关节外科委员会. 中国髌、膝关节置换术加速康复——围术期贫血诊治专家共识[J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2016, 9(1): 10-15.
- [26] 周宗科, 翁习生, 孙天胜等. 中国骨科手术加速康复——围术期血液管理专家共识[J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2017, 10(1): 1-7.
- [27] 北京医学会输血医学分会, 北京医师协会输血专业专家委员会. 患者血液管理——术前贫血诊疗专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(30): 2386-2392.
- [28] 中华医学会血液学分会红细胞学组. 重组人促红细胞生成素治疗骨髓衰竭性疾病贫血专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(42): 3396-4000.
- [29] KD O Q I. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease[J]. *Am J Kidney Dis*, 2006, 47( Suppl 3): S11-S145.
- [30] HAHN D, ESEZOBOR C I, ELSERAFY N, et al. Short-acting erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in predialysis patients[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 1(1): CD011690.
- [31] BENNETT C L, SILVER S M, DJULBEGOVIC B, et al. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia[J]. *JAMA*, 2008, 299(8): 914-924.
- [32] TONIA T, METTLER A, ROBERT N, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 12(12): CD003407.
- [33] MACDOUGALL I C, ROGER S D, DE FRANCISCO A, et al. Antibody-mediated pure red cell aplasia in chronic kidney disease patients receiving erythropoiesis-stimulating agents: new insights[J]. *Kid Int*, 2012, 81(8): 727-732.
- [34] SCHELLEKENS H. Biosimilar therapeutics-what do we need to consider? [J]. *NDT Plus*, 2009, 2(Suppl\_1): i27-i36.
- [35] KOREN E, ZUCKERMAN L A, MIRE-SLUI S A R. Immune responses to therapeutic proteins in humans--clinical significance, assessment and prediction[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2002, 3(4): 349-360.
- [36] BENNETT C L, COURNOYER D, CARSON K R, et al. Long-term outcome of individuals with pure red cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant epoetin: a follow-up report from the research on adverse drug events and reports (RADAR) project[J]. *Blood*, 2005, 106(10): 3343-3347.
- [37] LOUGHNAN A, ALI G R, ABEYGUNASEKARA S C. Comparison of the therapeutic efficacy of epoetin beta and epoetin alfa in maintenance phase hemodialysis patients[J]. *Renal failure*, 2011, 33(3): 373-375.
- [38] MORRIS K P, HUGHES C, HARDY S P, et al. Pain after subcutaneous injection of recombinant human erythropoietin: does Emla cream help? [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1994, 9(9): 1299-1301.

收稿日期: 2022-07-01; 修回日期: 2022-07-13  
(本文编辑: 王丽)

## 造血干细胞移植女童患者生育力保护中国专家共识

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分会

**关键词:** 造血干细胞移植; 生育力保护; 卵巢组织冻存; 专家共识

中图分类号: R457.7; R711.75 文献标识码: A 文章编号: 2095-8552 ( 2022 ) 09-1027-06

doi:10.3969/j.issn.2095-8552.2022.09.006

造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 是通过超大剂量放疗或化疗, 清除体内的肿瘤细胞、异常克隆细胞, 同时摧毁受者的免疫系统, 减少或消除受者对供者造血干细胞的排斥反应, 然后再回输自身 (自体) 或他人

(异基因) 的造血干细胞, 重建正常造血和免疫功能的一种治疗手段。

### 1 造血干细胞移植现状

HSCT 最常见的适应证是血液系统疾病, 包括血液系统恶性肿瘤, 如白血病、淋巴瘤、多发性骨

髓瘤等,以及血液系统非恶性疾病,如再生障碍性贫血、地中海贫血、范可尼贫血等。此外,一些先天性免疫缺陷病、遗传性骨髓衰竭以及先天代谢遗传病也可以通过 HSCT 进行根治。随着 HSCT 的适应证不断扩大,HSCT 量逐年增多,全球每年 HSCT 量超过 5 万例<sup>[1]</sup>。据中国骨髓移植登记处报告<sup>[2]</sup>,2008—2019 年,国内 HSCT 58914 例,且持续增长,2019 年 HSCT 量达到 12323 例,其中 18 岁以下患者比例高达 31%。在 18 岁以下儿童中,进行 HSCT 最常见的疾病依次为急性淋巴细胞白血病(23%),急性髓系白血病(22%),再生障碍性贫血(18%),地中海贫血(15%),非霍奇金淋巴瘤(5%)。与此同时,HSCT 患者 5 年存活率也不断提升,某些疾病可高达 90%<sup>[3-4]</sup>。

## 2 造血干细胞移植对女童生育力的损伤

HSCT 患儿大幅增加,且由于技术的发展与成熟,HSCT 后远期存活率提升,使得患儿 HSCT 后的远期生存质量成为需要关注的重点,而女童存活后的生育力也因此倍受重视。由于 HSCT 预处理在杀灭患者病变细胞、摧毁患者免疫系统的同时,也对患儿的卵巢产生了不可逆转的损伤,造成成年后生育力明显降低或丧失。国内 HSCT 后生育情况未见研究报告。2016 年欧洲血液和骨髓移植学会报告了 406 例患者或其配偶怀孕的病例,同期登记的首次 HSCT 时 < 18 岁患者 62988 例,尽管在随访终止和死亡时 75% 患者不到 17 岁不应该列入评估,而且育龄已婚并有生育愿望的患者比例不详,仍可以看出移植后患者或其配偶怀孕的比例很低<sup>[5]</sup>。有报道显示,HSCT 后妊娠率不足 5%<sup>[6]</sup>。

早发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency, POI)指女性在 40 岁之前卵巢活动衰退的临床综合征,以月经紊乱(如停经或月经稀发),伴有高促性腺激素和低雌激素为特征<sup>[7]</sup>。值得注意的是,HSCT 后月经恢复并不等同于有正常的生育能力。HSCT 后卵巢功能不一定立即彻底丧失,但 HSCT 前的大剂量放、化疗预处理会严重损伤卵巢,在减少卵巢储备的同时加速卵泡池的耗竭,使得绝经年龄提前,70%~100% 女性患者在 40 岁前发生 POI<sup>[8]</sup>。HSCT 主要通过超大剂量化疗、放疗损伤卵巢。

**2.1 化疗损伤** 环磷酰胺、白消安、美法仑等烷化剂类化疗药是 HSCT 清髓预处理最常用的药物,也是对卵巢功能损伤最明显的一类化疗药,属性腺毒性高风险类化疗药物。其中环磷酰胺清髓预处理的剂量高达 3.6g/m<sup>2</sup>,远高于血液病诱导缓解治疗中约 750mg/m<sup>2</sup> 的剂量<sup>[9]</sup>。烷化剂对卵巢的损伤是细胞周期非特异性的,不仅损伤分裂活跃的细胞,如成熟期卵泡与颗粒细胞,而且可以激活更多的始基卵泡,使其变为生长卵泡而遭受细胞毒性损伤,加速卵泡

池的耗竭,从而导致 POI。

**2.2 放疗损伤** 2Gy 的腹部盆腔放疗剂量可导致超过 50% 的卵子死亡<sup>[10]</sup>。在 HSCT 清髓预处理方案中,全身照射(total body irradiation, TBI)的剂量高达 12Gy,骨髓移植的患者,TBI 后 POI 的发生率高达 72%~100%<sup>[11]</sup>。目前一般不推荐儿童 HSCT 预处理采用 TBI。

一旦发生 POI,很难逆转,目前尚无有效的治疗方法。这种情况不仅导致女性生育力明显降低或丧失,而且对女性心理健康、生活质量及性功能产生严重影响,各种慢性病提早出现,早死的风险明显增加<sup>[7]</sup>。POI 患者仅有 5%~10% 自然妊娠的机会。POI 是缺血性心脏病和冠状动脉疾病的独立危险因素,绝经年龄每提前 1 年,发生心血管疾病的风险就增加 3%<sup>[12]</sup>。HSCT 后 POI 影响峰值骨量的形成并加速骨质流失,18 岁以下女童 HSCT 后骨密度几乎都低于正常值<sup>[13]</sup>。儿童 HSCT 后幸存者容易发生焦虑、抑郁、创伤后应激障碍等心理问题,而 HSCT 后卵巢功能衰竭导致的闭经、无青春发育(青春发育延迟)也不利于 HSCT 后无血液病存活女童的心理健康。

鉴于 HSCT 预处理导致 POI 的高风险,以及 POI 对生育、生理和心理健康的严重危害,HSCT 预处理前对女童进行生育力保护迫在眉睫。

## 3 造血干细胞移植女童的生育力保护方法

目前,女性生育力保护的方法主要有胚胎冻存、卵母细胞冻存、卵巢组织冻存、卵巢移位手术等,但能用于女童的生育力保护方法主要是卵巢组织冻存,胚胎冻存仅适用于已婚育龄期女性,卵母细胞冻存适用于育龄期女性。

**3.1 卵巢组织冻存与移植** 卵巢组织冻存与移植技术是在性腺毒性治疗前通过手术将部分卵巢组织取出,利用低温生物学原理使卵巢组织处于休眠状态<sup>[14]</sup>,待患者原发病治疗结束,临床缓解,体内存留的卵巢功能已衰退,经多学科会诊评估,可以移植时,再将冻存的卵巢组织复苏移植回体内,以恢复患者卵巢功能与生育能力。卵母细胞冻存和胚胎冻存只能为患者提供一次生育机会,而卵巢组织冻存的是卵巢皮质,含有成千上万,甚至数十万颗卵细胞,具有巨大生殖与内分泌潜能<sup>[15]</sup>,且在冻存前不需要进行促排卵,所以卵巢组织的取材可在患儿能耐受手术的任何时间进行,或在原发疾病手术治疗的同时进行取材,不推迟患者原发疾病的治疗,是青春期前女童和放化疗无法延迟的女性生育力保护的唯一方法<sup>[16]</sup>。目前在首都医科大学附属北京妇产医院冻存卵巢的 14 岁以下女童平均年龄为 7 岁,最小的仅 1 岁<sup>[17]</sup>,2021 年阮祥燕团队实现中国冻存卵巢组织自体移植后首例活产<sup>[18]</sup>。从目前卵巢组织冻存后活产的数据来看,卵巢组织冻存并未增加子代先天

性畸形的风险<sup>[19-20]</sup>，其用于生育力保护的有效性和安全性已得到证实，美国生殖医学学会于2019年声明指出卵巢组织冻存技术不再是试验性技术<sup>[21]</sup>。2021年8月，随着阮祥燕团队卵巢组织冻存移植后首例健康婴儿的诞生，也实现了卵巢组织冻存移植技术从临床试验到临床常规的重大转化<sup>[18]</sup>。

**3.1.1 冻存前卵巢功能评估** 卵巢组织取材前要进行多学科会诊，首先评估患儿原发病的预后，如果预后较好，则生育力保护专家评估患儿卵巢储备功能。卵巢储备功能主要根据卵泡刺激素（follicle stimulating hormone, FSH）高低、妇科超声检查卵巢大小、及有无化疗情况进行综合判断；对于儿童，抗苗勒管激素（anti-müllerian hormone, AMH）可作为参考。FSH、AMH、窦卵泡计数是女性卵巢储备的常用评估指标，其中AMH是成年女性最可靠的卵巢储备标志物<sup>[22]</sup>。但这些卵巢储备指标都不能直接反映原始卵泡总数和卵泡密度。一般FSH间隔至少4周，2次检测 $> 25$  IU/L提示POI，原则上，不建议冻存。但也不能仅凭FSH高水平 and AMH低水平而断定无冻存价值，应在充分知情同意后根据患者的具体情况决定是否冻存。

**3.1.2 卵巢组织取材手术** 儿童冻存卵巢组织取材，可以采用传统开放手术或腹腔镜手术方式，后者创伤小、恢复快，一般术后1~2d即可出院，不会延迟患儿的后续治疗。有条件的单位可采用单孔腹腔镜手术，切口更隐蔽和美观，创伤更小。一般建议，卵巢组织取材后3d可以进行后续治疗，但近年有中心报道62%患者在取材术后24h内便开始进行HSCT预处理，且未发生术后并发症<sup>[23]</sup>。考虑到女童卵巢体积较小，建议切除单侧卵巢进行皮质片冻存。观察性研究发现，切除单侧卵巢，绝经时间只提前1~2年<sup>[24-25]</sup>；动物实验研究发现，切除大鼠一侧卵巢及对侧一半卵巢，不影响血中雌二醇和孕酮的水平<sup>[26]</sup>，故切除一侧卵巢一般不会影响卵巢正常功能。

95%原始卵泡储备位于卵巢皮质，术中应尽量减少对卵巢皮质的钳夹，用冷刀或剪刀切取卵巢组织，在安全距离足够的情况下，也可以考虑用能量设备切取卵巢，但要防止能量设备的热损伤，以免损伤卵泡<sup>[27]</sup>。为减少卵巢组织缺血时间，切断卵巢动脉后，尽快切取卵巢组织，立即装入4~8℃转移液瓶中，减少卵泡凋亡。

考虑到化疗药物对卵巢的性腺毒性损伤，对于非恶性血液病的患儿，建议在性腺毒性治疗开始前进行取材。有些拟行HSCT的女童，在骨髓预处理前已经接受过化疗，但这种化疗剂量相对较低，尚未对卵巢卵泡造成致命性破坏，一般仍有冻存价值。国际上新的建议，对于恶性血液病患儿，由于卵巢

受侵犯的风险相对较高，化疗达完全缓解期后再进行卵巢组织取材更安全，这有助于降低卵巢携带恶性细胞的风险<sup>[28-29]</sup>。

除烷化剂外，诱导缓解治疗的其他化疗药物性腺毒性相对较低，对卵泡密度<sup>[17]</sup>及卵巢组织冻存移植的结局未见明显不良影响<sup>[30-33]</sup>。卵巢组织冻存前有过化疗者其卵巢组织移植后卵巢功能的恢复时间、恢复率、累计妊娠率与卵巢组织冻存前未进行化疗的患者相似。故卵巢组织冻存前已经接受化疗不应成为卵巢组织冻存的限制<sup>[33]</sup>。欧洲人类生殖和胚胎学会（European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE）建议：“已经接受过化疗的患者，若卵巢功能尚未衰退，可进行卵巢组织冻存”<sup>[29]</sup>。

**3.1.3 冻存卵巢组织移植** 2004年通过卵巢组织冻存移植，诞生了全球首例冻存婴儿<sup>[34]</sup>，通过此技术，目前全球已诞生200多例健康婴儿<sup>[35]</sup>。对于儿童冻存卵巢组织移植的报道还比较少。2012年首次报道了1例10岁青春期前女童因镰状细胞贫血，在异基因造血干细胞移植（allo-HSCT）前冻存右侧卵巢，allo-HSCT后27个月，FSH 71.7IU/L，黄体生成素（luteinizing hormone, LH）24.1IU/L，雌二醇（estradiol, E<sub>2</sub>） $< 73$  pmol/L，为诱导青春发育进行了冻存卵巢组织移植。卵巢组织移植后2个月乳房开始发育，移植后4个月阴毛和腋毛萌出，移植后8个月月经初潮<sup>[36]</sup>。2013年报道了1例9岁女童因尤文氏肉瘤在放化疗前行单侧卵巢组织冻存，该女童在13.6岁时FSH达绝经水平，无青春期第二性征的发育，进行了冻存卵巢组织移植后成功诱导出青春期第二性征发育，冻存卵巢组织移植后出现初潮，建立了规律月经<sup>[37]</sup>。2015年，首例初潮前冻存卵巢组织成年后移植活产的报道证明了卵巢组织冻存保留女童生育力的有效性。1例13岁11个月的纯合型镰刀细胞贫血病女童在HSCT预处理前行卵巢组织冻存，在腹腔镜下进行了右侧卵巢取材，HSCT后发生POI，通过雌孕激素诱导于15.5岁时月经初潮，卵巢组织冻存10年后，患者有生育需求，中断激素替代治疗后停经，FSH达绝经后水平，行卵巢组织移植，4个月后激素水平达到育龄期正常水平（FSH 5IU/L，LH 6U/L，E<sub>2</sub> 166pg/ml）；卵巢组织移植后5个月月经复潮，随后月经规律，移植后2年多，患者自然受孕，自娩一健康男婴（出生体重3140g）<sup>[38]</sup>。此后，在多病种移植后女童患者中实现了冻存卵巢组织移植后卵巢功能的恢复。越来越多的临床证据表明，在18岁前冻存的卵巢组织与18岁后进行冻存相比，两者移植后的卵巢皮质与下丘脑垂体的相互作用类似，卵泡对促性腺激素的刺激同样敏感。18岁之前冻存的卵巢其功能的恢复率、妊娠率和活产率并不

低于18岁以后冻存的卵巢组织<sup>[35]</sup>。冻存卵巢组织的移植,既可用于女童的青春发育诱导,也可在成年后有生育需求时进行移植。卵巢组织移植的具体时机,需要根据患儿冻存卵巢皮质的数量、卵泡密度及患儿的需求综合考虑,进行个体化处理。对于冻存皮质片数多,卵泡密度高,希望进行卵巢组织自体移植诱导青春发育的患儿可考虑青春移植;对于冻存皮质片数少,卵泡密度小的患儿,考虑到女童未来的育龄期很长,为尽可能保证有足够的组织用于满足生育所需,建议通过激素替代治疗诱导青春发育,在成年后有生育需求时再进行移植。

**3.1.4 冻存卵巢组织移植安全性问题** 恶性血液病患者卵巢虽然有携带恶性细胞的风险,但不能因此将这类患者列为卵巢组织冻存的禁忌证。在欧洲,所有卵巢组织冻存的患者中,最多的是血液病患者(35%),其中最常见的是霍奇金淋巴瘤(57%),其次是非霍奇金淋巴瘤(24%),慢性粒细胞白血病、急性髓系白血病、急性淋巴细胞白血病、骨髓增生异常综合征和骨髓发育不良共占6%<sup>[20]</sup>。在首都医科大学附属北京妇产医院冻存的14岁以下女童的卵巢组织,63.2%因血液系统疾病冻存,其中恶性血液系统疾病占16.3%,非恶性血液系统疾病占46.9%<sup>[17]</sup>。

白血病属于卵巢侵犯高风险的疾病类型,卵巢组织移植时需要考虑引入癌细胞的风险<sup>[14]</sup>。自2017年首次报道1例急性髓系白血病患者在完全缓解期进行卵巢组织冻存<sup>[39]</sup>,自体移植后获得活产报道以来,陆续又报道了4例白血病患者通过卵巢组织冻存移植后活产<sup>[40-42]</sup>。在报道的这些病例中,报道时距卵巢组织移植最长61个月,最短也超过24个月,但均未发生原发疾病复发。在对白血病患者应用最大限度的安全措施后,或许可以放宽白血病患者卵巢组织移植的标准<sup>[43]</sup>。随着原始卵泡体外激活、原始卵泡体外生长和成熟及人工卵巢等技术的发展,对于这些卵巢有侵犯风险的患儿先通过卵巢组织冻存保留卵细胞,有望通过这些技术在避免将恶性细胞再移回体内的同时获得成熟配子并实现生育的目的。

本共识主要聚焦于HSCT预处理前女童的生育力保护,关于卵巢组织冻存适应证,卵巢组织转运、处理、冻存、移植的规范,可参考2018年发布的《卵巢组织冻存与移植中国专家共识》<sup>[14]</sup>。

**3.2 卵巢组织冻存联合卵母细胞体外成熟** 卵母细胞体外成熟(in vitro maturation, IVM)是指将未成熟的卵丘卵母细胞复合体在体外培养至第二次减数分裂中期<sup>[44]</sup>。1991年报道全球首例通过IVM技术活产的健康婴儿,2014年开始又陆续有了从切除的卵巢中通过IVM获取成熟卵母细胞后行体外受精(in vitro fertilization, IVF)技术获得活产的报道<sup>[45]</sup>,证

明了卵巢组织冻存联合IVM的可行性。

对于进行卵巢组织冻存的患儿,未成熟卵泡可从卵巢表面可见的窦卵泡中穿刺分离<sup>[46]</sup>,或从卵巢皮质片制备过程中用的培养液中提取<sup>[47]</sup>,以及从卵巢髓质组织中收集<sup>[48]</sup>,再通过IVM获得成熟卵并玻璃化冻存,待有生育需求时,进行体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET),进一步增大患儿的生育潜力,使患儿获得额外受益,尤其对于有卵巢携癌风险的血液系统恶性疾病患者可通过此方法获得安全的配子。IVM取卵前可不进行促排卵,可在卵泡期或黄体期获卵,其卵泡成熟率无差异,因而卵巢组织冻存技术联合IVM在最大程度上能保留患儿生育潜能,且不延误患者的后续治疗。但IVM用于女童生育力保护仍存在一些问题。首先,IVM获卵数十分有限,且体外成熟率不高,初潮后女性中IVM成熟率约28%,在初潮前儿童中更低,仅10%~15%,在5岁以下女童中仅有4.6%的成熟率<sup>[47,49]</sup>;其次与新鲜IVM周期成熟卵母细胞相比,经玻璃化冷冻-解冻的卵母细胞其受精率和卵裂率,临床妊娠率和活产率显著降低,提示玻璃化冷冻-解冻过程可能损害IVM卵母细胞的生殖潜能<sup>[50]</sup>。女童因为无配偶,无法利用IVM获得的新鲜成熟卵母细胞进行体外受精,单独应用IVM并不能有效保留女童的生育能力。IVM应是卵巢组织冻存保护生育力的一种拓展。

**3.3 卵子冻存与胚胎冻存** 卵子冻存和胚胎冻存同样也不适用于HSCT女童的生育力保护。对于尚未初潮的女童,卵巢对促性腺激素无反应,无法获得成熟配子。对于已经初潮后的女童,虽然卵巢对于促性腺激素有反应,但在HSCT预处理前,患儿多已经接受过化疗,导致生长卵泡的丢失,而残留的原始卵泡对促排卵药物反应差,且化疗期或化疗后短时间内行卵母细胞采集,采集的卵母细胞染色体畸变的风险增高<sup>[6]</sup>;另外尚无配偶,需要经阴道取卵,各种因素均提示卵子冻存同样不适用于初潮后女童。

**3.4 促性腺激素释放激素激动剂** 促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin releasing hormone agonist, GnRHa)用于生育力保护存在争议。ESHRE指出,对于乳腺癌以外的其他恶性肿瘤,在没有确定益处情况下,不应将GnRHa作为卵巢功能保护和生育力保护的常规选择<sup>[29]</sup>。GnRHa用于生育力保护,其理论在于抑制卵泡发育,使卵泡处于静止状态,提高卵泡对于性腺毒性的耐受性。然而,青春期前女童下丘脑-垂体-卵巢轴尚未启动,GnRHa无法提高卵巢对性腺毒性的耐受性,且目前尚无GnRHa用于青春期前女童生育力保护的报道,因此不应将GnRHa作为HSCT女童的生育力保护方法。

**3.5 原始卵泡体外激活** 原始卵泡体外激活(in

vitro activation, IVA)是指体外激活休眠期的原始卵泡,使其发展至可接受促性腺激素刺激阶段,结合促排卵获得成熟卵泡,最终通过IVF-ET受孕。该技术目前主要用于卵巢内仍有残存原始卵泡的POI及卵巢低反应患者。尽管2013年全球首例IVA婴儿诞生,但该技术目前妊娠率和活产率均较低,报道的活产不到20例<sup>[51]</sup>,因此尚不能作为常规的生育力保护技术。

**3.6 原始卵泡体外生长和成熟** 原始卵泡体外生长和成熟(in vitro growth and maturation, IVGM)是指将原始卵泡在体外激活并培养至第二次减数分裂中期卵母细胞。IVGM目前在小鼠中已经可以实现原始卵泡通过IVGM后获得成熟卵子并活产。人原始卵泡也可通过IVGM发育到窦前卵泡和窦卵泡,并获得第二次减数分裂中期卵母细胞,但还未实现活产<sup>[52]</sup>。

**3.7 人工卵巢** 将分离的卵泡、卵巢基质细胞种植在生物材料中构建人工卵巢并植入体内,不仅可实现生育力的恢复,还可实现卵巢内分泌功能的恢复<sup>[53]</sup>。人工卵巢现已在小鼠中成功实现活产,未来进一步研究将有望应用于临床<sup>[52]</sup>。

## 4 总结

HSCT前的超大剂量化疗等预处理严重影响女童的卵巢功能与生育能力,卵巢组织冻存与移植技术是女童最主要或唯一的生育力保护方法,故HSCT预处理前对女童进行生育力保护非常重要。对于卵巢侵犯高风险的白血病患者,在血液病完全缓解后进行卵巢组织冻存,移植安全性也比较高。另一方面,卵巢组织冻存可为其保留卵细胞,随着IVA、IVGM及人工卵巢的发展,有望通过辅助生殖技术获得生育机会。

参与制定本共识的专家:阮祥燕(执笔专家和通信作者, E-mail: ruanxiangyan@ccmu.edu.cn, 首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院妇科内分泌科);张建(首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院);刘嵘(首都儿科研究所附属儿童医院);许兰平(北京大学人民医院北京大学血液病研究所);许良智(四川大学华西第二医院);孙媛(北京京都儿童医院);武玉睿(首都儿科研究所附属儿童医院);秦茂权(国家儿童医学中心首都医科大学附属北京儿童医院血液病中心);杨骏(国家儿童医学中心首都医科大学附属北京儿童医院);王煥民(首都医科大学附属北京儿童医院);师晓东(首都儿科研究所附属儿童医院);郝敏(山西医科大学第二医院);巩纯秀(国家儿童医学中心首都医科大学附属北京儿童医院);孙莉颖(国家儿童健康与疾病临床医学研究中心浙江大学医学院附属儿童医院小儿青少年妇科);代荫梅(首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院);胡琛瑛(重庆医科大学附属第一医院);李晓冬(河北医科大学第一医院);柳静(国家儿童医学中心首都医科大学附属北京儿童医院);何红华(广东医科大学附属医

院);邹琳(广东医科大学附属第一医院);王悦(河南省人民医院);闵爱萍(四川省乐山市人民医院);朱天垣(甘肃省妇幼保健院/甘肃省中心医院);陈友国(苏州大学附属第一医院);孙瑞娟(河北燕达陆道培医院);程翼飞(北京大学人民医院北京大学血液病研究所);王福玲(青岛大学附属医院);黄艳红(西北大学附属西安国际医学中心医院);叶喜阳(深圳市人民医院暨南大学第二临床医学院南方科技大学第一附属医院);罗穗豫(河南省人民医院);竺晓凡(实验血液学国家重点实验室国家血液系统疾病临床研究中心中国医学科学院北京协和医学院血液病医院中国医学科学院北京协和医学院血液学研究所);鞠蕊(首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院);杨瑜(首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院);谷牧青(首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院);杜娟(首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院);金凤羽(首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院);程姣姣(首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院);李妍秋(首都医科大学附属北京妇产医院/北京妇幼保健院)。

## 参考文献:

- [1] ALJURF M, WEISDORF D, ALFRAIH F, et al. "Worldwide network for blood & marrow transplantation (wbmt) special article, challenges facing emerging alternate donor registries" [J]. Bone Marrow Transplantation, 2019, 54(8): 1179-1188.
- [2] XU L P, LU P H, WU D P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation activity in China 2019: a report from the Chinese Blood and Marrow Transplantation Registry Group[J]. Bone Marrow Transplant, 2021, 56(12): 2940-2947.
- [3] LOREN A W, SENAPATI S. Fertility preservation in patients with hematologic malignancies and recipients of hematopoietic cell transplants[J]. Blood, 2019, 134(9): 746-760.
- [4] XU L, XU Z, WANG S, et al. Long-term follow-up of haploidentical transplantation in relapsed/refractory severe aplastic anemia: a multicenter prospective study[J]. Science Bulletin, 2022, 67(9): 963-970.
- [5] DIESCH-FURLANETTO T, ROVÓ A, GALIMARD J E, 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]. Human Reproduction, 2021, 36(11): 2871-2882.
- [6] BALDUZZI A, DALLE J H, JAHNUKAINEN K, et al. Fertility preservation issues in pediatric hematopoietic stem cell transplantation: practical approaches from the consensus of the Pediatric Diseases Working Party of the EBMT and the International BFM Study Group[J]. Bone Marrow Transplant, 2017, 52(10): 1406-1415.
- [7] 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.
- [8] JADOUL P, DONNEZ J. How does bone marrow transplantation affect ovarian function and fertility?[J]. Current Opinion in Obstetrics & Gynecology, 2012, 24(3): 164-171.
- [9] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识(1)——适应证、预处理方案及供者选择(2014年版)[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(8): 775-780.
- [10] ANDERSON R A, MITCHELL R T, KELSEY T W, et al. Cancer treatment and gonadal function: experimental and established strategies for fertility preservation in children and young adults[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2015, 3(7): 556-567.
- [11] DE BRUIN M L, HUISBRINK J, HAUPTMANN M, et al. Treatment-related risk factors for premature menopause following Hodgkin lymphoma[J]. Blood, 2008, 111(1): 101-108.
- [12] ZHU D, CHUNG H, DOBSON A J, et al. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled

- analysis of individual patient data[J]. *The Lancet Public Health*, 2019, 4(11): e553-e564.
- [13] KODAMA M, KOMURA H, SHIMIZU S, et al. Efficacy of hormone therapy for osteoporosis in adolescent girls after hematopoietic stem cell transplantation: a longitudinal study[J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(2): 731-735.
- [14] 国际妇科内分泌学会中国妇科内分泌学会及共识专家. 卵巢组织冻存与移植中国专家共识[J]. *中国临床医生杂志*, 2018, 46(4): 496-500.
- [15] RUAN X, CHENG J, KORELL M, et al. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation prevents iatrogenic premature ovarian insufficiency: first 10 cases in China[J]. *Climacteric: the journal of the International Menopause Society*, 2020, 23(6): 574-580.
- [16] DONNEZ J, DOLMANS M M. Fertility preservation in women[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(17): 1657-1665.
- [17] RUAN X, CHENG J, DU J, et al. Analysis of fertility preservation by ovarian tissue cryopreservation in pediatric children in china[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022(13): 930786.
- [18] 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.
- [19] PACHECO F, OKTAY K. Current success and efficiency of autologous ovarian transplantation: a meta-analysis[J]. *Reproductive Sciences*, 2017, 24(8): 1111-1120.
- [20] GELLERT S E, PORS S E, KRISTENSEN S G, et al. Transplantation of frozen-thawed ovarian tissue: an update on worldwide activity published in peer-reviewed papers and on the Danish cohort[J]. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2018, 35(4): 561-570.
- [21] PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE. Fertility preservation in patients undergoing gonadotoxic therapy or gonadectomy: a committee opinion[J]. *Fertil Steril*, 2019, 112(6): 1022-1033.
- [22] LIEBENTHON J, REINSBERG J, VAN DER VEN K, et al. Serum anti-Müllerian hormone concentration and follicle density throughout reproductive life and in different diseases-implications in fertility preservation[J]. *Hum Reprod*, 2019, 34(12): 2513-2522.
- [23] BRODIGAN K, KAPADIA M, FRAZIER A L, et al. Safety of surgical fertility preservation procedures in children prior to hematopoietic stem cell transplant[J]. *Transplantation and Cellular Therapy*, 2021, 27(8): 691-696.
- [24] BJELLAND E K, WILKOSZ P, TANBO T G, et al. Is unilateral oophorectomy associated with age at menopause? A population study (the HUNT2 Survey)[J]. *Human Reproduction*, 2014, 29(4): 835-841.
- [25] WILKOSZ P, GREGGAINS G D, TANBO T G, et al. Female reproductive decline is determined by remaining ovarian reserve and age[J]. *PloS one*, 2014, 9(10): e108343.
- [26] CHENG J, RUAN X, ZHOU Q, et al. How much total ovarian tissue can be removed without compromising ovarian function? An animal study[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2021, 37(3): 240-245.
- [27] ROWELL E E, CORKUM K S, LAUTZ T B, et al. Laparoscopic unilateral oophorectomy for ovarian tissue cryopreservation in children[J]. *J Pediatr Surg*, 2019, 54(3): 543-549.
- [28] GREVE T, CLASEN-LINDE E, ANDERSEN M T, et al. Cryopreserved ovarian cortex from patients with leukemia in complete remission contains no apparent viable malignant cells[J]. *Blood*, 2012, 120(22): 4311-4316.
- [29] ESHRE GUIDELINE GROUP ON FEMALE FERTILITY PRESERVATION, ANDERSON R A, AMANT F, et al. ESHRE guideline: female fertility preservation[J]. *Hum Reprod Open*, 2020, 2020(4): hoaa052.
- [30] DOLMANS M, VON WOLFF M, POIROT C, et al. Transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a series of 285 women: a review of five leading European centers[J]. *Fertility and Sterility*, 2021, 115(5): 1102-1115.
- [31] POIROT C, FORTIN A, DHEDIN N, et al. Post-transplant outcome of ovarian tissue cryopreserved after chemotherapy in hematologic malignancies[J]. *Haematologica*, 2019, 104(8): e360-e363.
- [32] POIROT C, FORTIN A, LACORTE J M, et al. Impact of cancer chemotherapy before ovarian cortex cryopreservation on ovarian tissue transplantation[J]. *Hum Reprod*, 2019, 34(6): 1083-1094.
- [33] SHAPIRA M, DOLMANS M, SILBER S, et al. Evaluation of ovarian tissue transplantation: results from three clinical centers[J]. *Fertility and Sterility*, 2020, 114(2): 388-397.
- [34] DONNEZ J, DOLMANS M M, DEMYILLE D, et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue[J]. *Lancet*, 2004, 364(9443): 1405-1410.
- [35] DOLMANS M, HOSSAY C, NGUYEN T Y T, et al. Fertility preservation: how to preserve ovarian function in children, adolescents and adults[J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2021, 10(22): 5247.
- [36] POIROT C, ABIRACHED F, PRADES M, et al. Induction of puberty by autograft of cryopreserved ovarian tissue[J]. *Lancet*, 2012, 379(9815): 588.
- [37] ANDERSON R A, HINDMARSH P C, WALLACE W H. Induction of puberty by autograft of cryopreserved ovarian tissue in a patient previously treated for Ewing sarcoma[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(13): 2960-2961.
- [38] DEMEESTERE I, SIMON P, DEDEKEN L, et al. Live birth after autograft of ovarian tissue cryopreserved during childhood: Figure 1[J]. *Human Reproduction*, 2015, 30(9): 2107-2109.
- [39] SHAPIRA M, RAANANI H, BARSHACK I, et al. First delivery in a leukemia survivor after transplantation of cryopreserved ovarian tissue, evaluated for leukemia cells contamination[J]. *Fertil Steril*, 2018, 109(1): 48-53.
- [40] SONMEZER M, OZKAVUKCU S, SUKUR Y E, et al. First pregnancy and live birth in Turkey following frozen-thawed ovarian tissue transplantation in a patient with acute lymphoblastic leukemia who underwent cord blood transplantation[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2020, 37(8): 2033-2043.
- [41] SILBER S J, DEROSA M, GOLDSMITH S, et al. Cryopreservation and transplantation of ovarian tissue: results from one center in the USA[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2018, 35(12): 2205-2213.
- [42] RODRIGUEZ-WALLBERG K A, MILENKOVIC M, PAPAIONOMOU K, et al. Successful pregnancies after transplantation of ovarian tissue retrieved and cryopreserved at time of childhood acute lymphoblastic leukemia-A case report[J]. *Haematologica*, 2021, 106(10): 2783-2787.
- [43] MEIROW D, RA'ANANI H, SHAPIRA M, et al. Transplantations of frozen-thawed ovarian tissue demonstrate high reproductive performance and the need to revise restrictive criteria[J]. *Fertility and Sterility*, 2016, 106(2): 467-474.
- [44] PRACTICE COMMITTEES OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE, THE SOCIETY OF REPRODUCTIVE BIOLOGISTS AND TECHNOLOGISTS, SOCIETY FOR ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY. In vitro maturation: a committee opinion[J]. *Fertil Steril*, 2021, 115(2): 298-304.
- [45] PRASATH E B, CHAN M L H, WONG W H W, et al. First pregnancy and live birth resulting from cryopreserved embryos obtained from in vitro matured oocytes after oophorectomy in an ovarian cancer patient[J]. *Human Reproduction*, 2014, 29(2): 276-278.
- [46] SEGERS I, BARDHI E, MATEIZEL I, et al. Live births following fertility preservation using in-vitro maturation of ovarian tissue oocytes[J]. *Hum Reprod*, 2020, 35(9): 2026-2036.
- [47] KARAVANI G, WASSERZUG-PASH P, MORDECHAI-DANIEL T, et al. Age-dependent *in vitro* maturation efficacy of human oocytes-is there an optimal age?[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021(9): 667682.
- [48] YIN H, JIANG H, KRISTENSEN S G, et al. Vitrification of in vitro matured oocytes collected from surplus ovarian medulla tissue resulting from fertility preservation of ovarian cortex tissue[J]. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2016, 33(6): 741-746.
- [49] KARAVANI G, SCHACHTER-SAFRAI N, REVEL A, et al. In vitro maturation rates in young premenarche patients[J]. *Fertility and Sterility*, 2019, 112(2): 315-322.
- [50] COHEN Y, ST-ONGE-ST-HILAIRE A, TANNUS S, et al. Decreased pregnancy and live birth rates after vitrification of in vitro matured oocytes[J]. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2018, 35(9): 1683-1689.
- [51] 张雅梦, 王建业, 周平, 等. 原始卵泡体外激活技术的研究进展[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2021, 41(11): 1045-1051.
- [52] 程姣姣, 阮祥燕, 杜娟, 等. 卵巢组织冻存移植安全性的研究进展[J]. *首都医科大学学报*, 2021, 42(4): 505-510.
- [53] CHO E, KIM Y Y, NOH K, et al. A new possibility in fertility preservation: The artificial ovary[J]. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 2019, 13(8): 1294-1315.

收稿日期: 2022-07-15; 修回日期: 2022-07-20  
(本文编辑: 习秋云)