

应用沙利度胺在 214 例育龄期女性风湿病患者中的 生殖系统安全性评价

李建斌, 池 强, 刘鹏程, 吴 锐

(南昌大学第一附属医院风湿免疫科, 南昌 330006)

[摘要] **目的:** 观察沙利度胺在治疗育龄期女性风湿免疫患者中月经紊乱及卵巢储备功能等生殖系统方面的不良反应, 为临床用药安全提供参考。**方法:** 回顾 2018 年 1 月—2023 年 6 月在南昌大学第一附属医院风湿免疫科就诊使用了沙利度胺具有完整资料的 18~45 岁女性患者, 观察沙利度胺使用期间的经期紊乱及抗缪勒管激素 (AMH) 水平, 分析其可能对生殖系统功能产生的不良影响及危险因素。**结果:** 纳入 214 例患者, 平均年龄 (34.81 ± 6.45) 岁, 服用沙利度胺剂量为 $25 \sim 75 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 累积剂量为 $750 \sim 81\,000 \text{ mg}$, 服用时间为 1~36 个月, 使用后育龄期女性周期紊乱率高达 79.59%, 其中闭经率 18.37%。单因素分析结果显示累积剂量和使用时间与 AMH 下降显著相关 ($P < 0.05$), 并且 $\text{AMH} \leq 2 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的患者停用沙利度胺后月经恢复率 62.5%, 而 $\text{AMH} > 2 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的患者停用沙利度胺后月经恢复率达 100%。两组月经恢复时间都在 1~2 个月内。Pearson 相关分析显示 AMH 与沙利度胺日剂量 ($r = -0.522, P < 0.05$)、累积剂量 ($r = -0.807, P < 0.05$) 和使用时间 ($r = -0.761, P < 0.05$) 呈负线性相关。Cox 回归分析显示沙利度胺累积剂量 $> 9 \text{ g}$ 是发生生殖系统不良事件的独立危险因素 ($\text{HR} = 19.014, P < 0.001$)。**结论:** 育龄期女性使用沙利度胺发生月经紊乱及卵巢储备功能下降的发生率高, 因此育龄期女性使用沙利度胺需要评估生育风险、监测卵巢储备功能, 防止卵巢功能丧失导致闭经, 影响生育能力和生活质量。

[关键词] 沙利度胺; 生殖系统; 卵巢储备功能减退; 育龄期; 风湿病; 月经不调; 回顾性研究

[中图分类号] R969.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)22-2270-05

Evaluation of reproductive system safety of thalidomide in 214 women of childbearing age with rheumatic diseases

LI Jian-bin, CHI Qiang, LIU Peng-cheng, WU Rui

(Department of Rheumatology and Immunology, The First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the adverse reactions of thalidomide in the reproductive system, such as menstrual disorders and ovarian reserve function, in women of childbearing age with rheumatic immune diseases and provide references for the safety of clinical medication. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on female patients aged 18~45 years with complete data who visited the Rheumatology and Immunology Department of the First Affiliated Hospital of Nanchang University and received thalidomide treatment from January 2018 to June 2023. The occurrence of menstrual disorders and levels of anti-Müllerian hormone (AMH) during thalidomide use were observed to analyze the potential adverse effects on reproductive system function and risk factors. **Results:** A total of 214 patients were included, with an average age of (34.81 ± 6.45) years. The dosage of thalidomide ranged from 25 to $75 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, with a cumulative dose ranging from 750 to 81 000 mg. The treatment duration

[作者简介] 李建斌, 男, 硕士研究生, 研究方向: 风湿免疫病发病机制及治疗。E-mail: 1610264527@qq.com。

[通讯作者] 吴锐, 女, 博士, 主任医师, 研究方向: 风湿免疫病发病机制及治疗。E-mail: tcclinic@163.com。

ranged from 1 to 36 months. The rate of menstrual cycle disorders in women of childbearing age during thalidomide use was as high as 79.59%, with a rate of amenorrhea of 18.37%. Univariate analysis showed a significant correlation between cumulative dose, treatment duration, and decreased AMH levels ($P < 0.05$). The menstrual recovery rate after discontinuation of thalidomide was 62.5% in patients with $AMH \leq 2 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, while it was 100% in patients with $AMH > 2 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$. The menstrual recovery time for both groups was within 1 ~ 2 months. Pearson correlation analysis showed a negative linear correlation between AMH and daily dose of thalidomide ($r = -0.522$, $P < 0.05$), cumulative dose ($r = -0.807$, $P < 0.05$), and treatment duration ($r = -0.761$, $P < 0.05$). Cox regression analysis showed that a cumulative dose of thalidomide $> 9 \text{ g}$ was an independent risk factor for adverse events in the reproductive system ($HR = 19.014$, $P < 0.001$). **Conclusion:** The incidence of menstrual disorders and decreased ovarian reserve function is high in women of childbearing age using thalidomide. Therefore, the reproductive risks should be evaluated, and ovarian reserve function should be monitored to prevent ovarian dysfunction leading to amenorrhea and affecting fertility and quality of life.

[Key words] thalidomide; reproductive system; diminished ovarian reserve; childbearing period; rheumatism; menstrual disorders; retrospective study

沙利度胺(thalidomide, THD)是一种在20世纪50年代末和60年代初引入市场、最初用于治疗早孕反应(晨吐)和妊娠瘙痒症的药物。后来发现它在妊娠期使用会导致胎儿出生缺陷,特别是四肢畸形等严重安全问题被迅速退市^[1]。然而,在之后的研究中发现沙利度胺对多发性骨髓瘤和一些皮肤病具有治疗潜力。因此,沙利度胺被重新研究和开发,并在更严格的限制条件下(特别是对于孕妇和潜在的生育能力人群)重新上市。而基于其在皮肤口腔黏膜方面的疗效及抗炎作用,沙利度胺也被广泛应用于多种风湿病^[2]。沙利度胺安全性报道中,除了致畸作用外,通常提及的不良反应包括嗜睡、乏力、便秘、外周神经病变、皮疹、水肿、血栓等,较少关注沙利度胺在生殖系统安全问题^[3],已有证据发现沙利度胺可能对性腺功能产生不良影响^[4]。尽管国内沙利度胺在风湿科的使用率远高于其他国家,但国内对其性腺毒性的观察研究非常有限,因此本研究对2018年以来应用沙利度胺的214例育龄期女性风湿病患者进行回顾性分析,观察沙利度胺对月经周期以及卵巢储备功能的影响,探讨沙利度胺在生殖系统方面的安全性。

材料和方法

1 研究对象

本研究收集了南昌大学第一附属医院风湿免疫科于2018年1月—2023年6月期间接受沙利度胺(常州制药厂有限公司生产,批号:22082631,规格:

25 mg * 20 片·瓶⁻¹,纯度:101.2%)治疗且具备完整资料的214例育龄期女性患者(年龄18~45岁)的临床数据。通过电话随访以及查阅病历等方式收集每位患者在服用沙利度胺期间的不良反应,以及用药及停药后(随访1年)月经周期改变等情况,联合用药情况并提取卵巢储备功能指标抗缪勒管激素(anti-Mullerian hormone, AMH, 化学发光免疫分析法)。

2 统计学分析

应用软件SPSS 26.0进行统计分析,数据整理和作图采用GraphPad Prism 8.0.2软件。计数资料采用例数(%)表示,计量资料采用均数±标准差(最小值,最大值)表示,数据相关性采用Pearson分析,采用logistics单因素回归分析AMH下降与沙利度胺日剂量、累积剂量、使用时间的关系,采用Cox多因素回归分析沙利度胺发生性腺毒性的相关危险因素, $P < 0.05$ 为差异有显著意义。

结 果

1 一般资料

本文共纳入214例服用了沙利度胺的育龄期女性风湿免疫疾病患者,年龄18~45岁,以系统性红斑狼疮(SLE, 37.85%)、强直性脊柱炎(AS, 20.09%)、白塞病(BD, 13.08%)、结缔组织病(CTD, 11.21%)和类风湿关节炎(RA, 5.14%)为主,服用沙利度胺剂量为25~75 mg·d⁻¹,累积剂量为750~81 000 mg,服用时间为1~36个月,使用后育龄期女性周期紊乱率高达79.59%,其中闭经率18.37%,具体见表1。

表1 214例育龄期女性风湿病患者基本信息

参数	数值	参数	数值
年龄/岁	34.81 ± 6.45 (18 ~ 45)	沙利度胺累积剂量/mg	21 006.12 ± 21 184.61 (750 ~ 81 000)
诊断/n (%)		服用时间/月	14.84 ± 13.59 (1 ~ 36)
系统性红斑狼疮(SLE)	81 (37.85)	使用后月经周期	
类风湿性关节炎(RA)	11 (5.14)	周期紊乱/n (%)	131 (61.22)
强直性脊柱炎(AS)	43 (20.09)	闭经/n (%)	40 (18.69)
白塞病(BD)	28 (13.08)	AMH/ng·mL ⁻¹	2.10 ± 1.58 (0.02 ~ 5.22)
皮炎(DM)	8 (3.74)	合并用药/n (%)	
血管炎(EN)	6 (2.80)	糖皮质激素(GC)	84 (39.25)
结缔组织病(CTD)	24 (11.21)	吗替麦考酚酯(MMF)	20 (9.34)
干燥综合征(PSS)	5 (2.34)	他克莫司(FK506)	20 (9.34)
成人斯蒂尔病(AOSD)	2 (0.93)	来氟米特(LEF)	6 (2.80)
口腔溃疡	4 (1.87)	甲氨蝶呤(MTX)	8 (3.74)
结节病	2 (0.93)	硫酸羟氯喹(HCQ)	104 (48.59)
沙利度胺日剂量/mg·d ⁻¹	45.7 ± 12.21 (25 ~ 75)		

2 AMH下降与沙利度胺使用剂量、累积剂量、使用时间的关系

以AMH水平2 ng·mL⁻¹为界分为两组,比较两组沙利度胺使用情况、停药后月经恢复情况,见表2。logistics单因素回归分析显示沙利度胺累积剂量、使用时间与AMH水平下降有显著相关性($P <$

0.05), AMH ≤ 2 ng·mL⁻¹组停用沙利度胺1年后月经恢复率62.5%,而AMH > 2 ng·mL⁻¹组停药后月经恢复率100%。Pearson相关分析显示AMH与沙利度胺日剂量($r = -0.522, P < 0.05$)、累积剂量($r = -0.807, P < 0.05$)和使用时间($r = -0.761, P < 0.05$)呈负线性相关,见图1。

表2 不同AMH水平下沙利度胺使用情况及月经周期改变的比较

分组	日剂量/mg	累积剂量/mg	使用时间/月	停药恢复率/%	恢复时间/月
AMH > 2 ng·mL ⁻¹ 组	45.00 ± 10.5 (25 ~ 50)	13 350.00 ± 9 910.85 (1 500 ~ 36 000)	10.20 ± 8.02 (2 ~ 24)	100	1.38 ± 0.52 (1 ~ 2)
AMH ≤ 2 ng·mL ⁻¹ 组	53.89 ± 8.58 (50 ~ 75) ^b	45 533.33 ± 18 440.72 (3 000 ~ 64 800) ^a	28.22 ± 11.42 (2 ~ 36) ^a	62.5	1 ^b

与AMH > 2 ng·mL⁻¹组比较, a: $P < 0.05$, b: $P \geq 0.05$

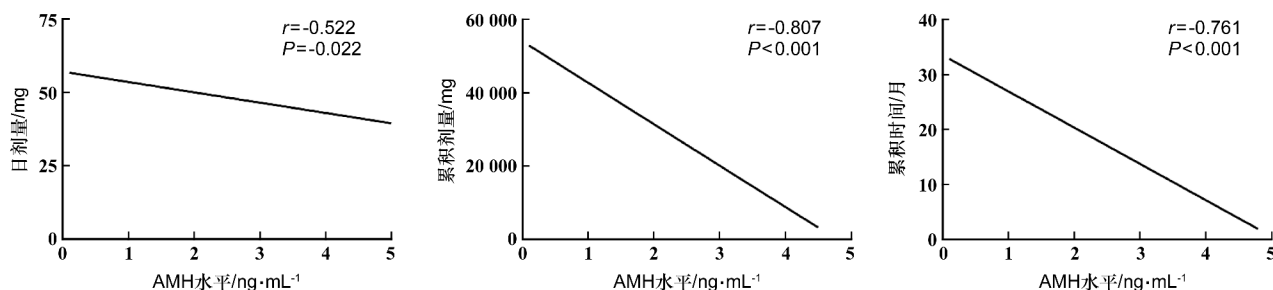


图1 AMH水平与各指标的线性相关性

3 使用沙利度胺发生生殖系统不良事件的危险因素分析

通过Cox回归分析月经紊乱及AMH水平下降的风险因素,结果见表3。数据显示,沙利度胺累积

剂量(9 g为界分组)是生殖系统不良事件的独立危险因素(HR = 19.014, $P < 0.001$)。而日剂量、年龄以及合并用药无统计学意义($P > 0.05$)。

表3 沙利度胺生殖系统不良事件的危险因素(Cox 比例风险回归分析)

项目	β	SE	Wald χ^2	P	HR(95CI)
年龄	-0.006	0.033	0.033	0.856	0.994(0.932 ~ 1.060)
日剂量	0.033	0.672	0.002	0.960	1.034(0.277 ~ 3.857)
累积剂量	2.945	0.778	14.314	<0.001	19.014(4.135 ~ 87.437)
糖皮质激素(GC)	-0.070	0.541	0.017	0.897	0.932(0.323 ~ 2.694)
硫酸羟氯喹(HCQ)	-0.354	0.510	0.482	0.488	0.702(0.258 ~ 1.908)
吗替麦考酚酯(MMF)	-0.542	0.657	0.681	0.409	0.581(0.160 ~ 1.502)
他克莫司(FK506)	-0.823	0.983	0.701	0.403	0.439(0.064 ~ 2.109)
来氟米特(LEF)	0.245	0.779	0.099	0.753	1.278(0.277 ~ 5.890)
甲氨蝶呤(MTX)	-0.206	0.781	0.069	0.792	0.814(0.176 ~ 3.761)

讨 论

沙利度胺是谷氨酸的合成衍生物,最初于20世纪50年代由德国制药公司赫克斯托克公司研发,并在1957年首次上市广泛用于治疗失眠和妊娠孕吐^[5]。到1960年,发现沙利度胺抑制血管生成的特性可影响其器官和肢体的正常发育,导致新生儿畸形被撤出市场^[6]。1965年,有效治疗结节性红斑后沙利度胺的免疫调节、抗炎和抗血管生成方面的作用再次受到重视^[7],并在许多国家及地区获得一些特定疾病的治疗批准^[8]。更多关于沙利度胺作用和潜在临床用途的信息被发现,如有效安全治疗难治性溃疡性结肠炎、用于遗传性出血性毛细血管扩张症^[9]、可能对新型冠状病毒肺炎有效等^[10]。研究发现沙利度胺具有抑制肿瘤坏死因子 α 、白介素1和白介素6等促炎性细胞因子,影响T细胞功能和增殖分化等免疫调节作用^[11-12],其在系统性红斑狼疮顽固性皮肤病、白塞病口腔溃疡、结节性红斑等具有独特效果被广泛应用于风湿科^[13]。

临床研究显示沙利度胺在非妊娠人群的安全性良好,相关的报道提及的常见不良反应如嗜睡(26%~75%)、便秘(50%~75%)、头晕乏力(32%~75%)、皮疹(1.4%~8%)等。需要关注的是沙利度胺致周围神经损害,发生率4%~25%,但大多数患者的症状是中度和可逆的^[14-16]。沙利度胺可以导致可逆的卵巢功能下降,引发闭经并对生殖系统功能产生影响^[17]。一项炎症性肠病临床研究显示沙利度胺的使用剂量、累积剂量和治疗时间与卵巢功能储备功能减退显著相关,但停用沙利度胺后,卵巢功能会逐渐恢复^[4]。

既往报道沙利度胺导致闭经发生率约24%~

65.56%^[18-19]。本研究显示服用沙利度胺后出现月经周期紊乱可高达61.22%,闭经发生率18.96%,而AMH下降程度个体化差异比较大。AMH主要由卵巢初级卵泡产生,其水平可以反映卵巢储备和生育能力,是监测卵巢储备功能的重要指标,在生殖生理中扮演重要角色^[20]。较高的AMH水平可能表明卵巢储备充足,预示着更多的初级卵泡,从而可能意味着生育能力较好。相反,较低的AMH水平提示卵巢储备减少,可能与减少的生育能力或不育相关。本研究显示15%的患者AMH严重下降到 $1\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 以下,其中2/3患者发生闭经。且与 $\text{AMH} > 2\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 组相比, $\text{AMH} < 2\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 停药月经恢复率低(62.5% vs 100%)。有意思的是,无论AMH水平降低严重与否,停药恢复都发生在1~2个月内,未恢复者之后进一步随访1年仍未缓解。

单因素logistics回归分析显示AMH下降与沙利度胺日剂量无关,而与累积剂量、使用时间显著相关($P < 0.05$)。Pearson线性相关分析显示了AMH水平与日剂量($r = -0.522, P < 0.05$)、累积剂量($r = -0.807, P < 0.05$)和使用时间($r = -0.761, P < 0.05$)呈负相关。Cox回归分析证实沙利度胺累积剂量 $> 9\text{ g}$ 是生殖系统不良事件的独立危险因素($\text{HR} = 19.014, P < 0.001$),因此当沙利度胺累积剂量大于 9 g 时,应仔细评估生育风险或改用对卵巢储备影响较小的其他药物,防止卵巢功能过早衰竭。

综上所述,本研究显示了沙利度胺对女性生殖功能不良影响的发生率高,沙利度胺累积剂量是导致月经紊乱和卵巢储备功能下降的重要危险因素。临床在育龄期女性患者使用沙利度胺时,应密切监测患者的卵巢储备功能,尤其是沙利度胺累积剂量 $> 9\text{ g}$ 时应评估风险,防止卵巢功能丧失导致闭经,

影响生育能力和生活质量。本研究样本量小,且为单中心回顾性研究,具有一定的局限性,今后仍需进一步深入探讨沙利度胺生殖系统毒性的具体机制和影响程度,为临床提供个体化的治疗策略。

[参 考 文 献]

- [1] VAREGESSON N. The teratogenic effects of thalidomide on limbs[J]. *J Hand Surg Eur*, 2019,44(1):88-95.
- [2] MILLRINE D, KISHIMOTO T. A Brighter Side to Thalidomide: Its Potential Use in Immunological Disorders[J]. *Trends Mol Med*, 2017,23(4):348-361.
- [3] WANG D, HU X, YIN X, et al. Effectiveness of thalidomide for ankylosing spondylitis: a meta-analysis of randomized controlled trials in China[J]. *Clin Rheumatol*, 2022,41(10):2929-2938.
- [4] PENG X, ZHI M, WEI M, et al. Thalidomide results in diminished ovarian reserve in reproductive age female IBD patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017,96(21):e6540.
- [5] GAO S, WANG S, FAN R, HU J. Recent advances in the molecular mechanism of thalidomide teratogenicity[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020,127:110114.
- [6] WIMMELBUCKER L, KAR A. A history of thalidomide in India[J]. *Med Hist*, 2023,67(3):228-246.
- [7] VARGRESSON N, HOOPER G, GIDDINS G, et al. Thalidomide upper limb embryopathy-pathogenesis, past and present management and future considerations[J]. *J Hand Surg Eur*, 2023,48(8):699-709.
- [8] KULIG P, MILCZAREK S, BAKINOWSKA E, et al. Lenalidomide in multiple myeloma: review of resistance mechanisms, current treatment strategies and future perspectives[J]. *Cancers (Basel)*, 2023,15(3):963.
- [9] BAYSAL M, UMIT EG, KIRKIZLAR HO, et al. Thalidomide for the management of bleeding episodes in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: effects on epistaxis severity score and quality of life[J]. *Turk J Haematol*, 2019,36(1):43-47.
- [10] LI Y, SHI K, QI F, et al. Thalidomide combined with short-term lowdose glucocorticoid therapy for the treatment of severe COVID-19: a case series study[J]. *Int J Infect Dis*, 2021,103:507-513.
- [11] AMARE GG, MEHARIE BG, BELAYNEH YM. A drug repositioning success: The repositioned therapeutic applications and mechanisms of action of thalidomide[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2021,27(3):673-678.
- [12] LU Y, ZHAO C, LEI L, et al. Effects of thalidomide on Th17, Treg cells and TGF- β 1/Smad3 pathway in a mouse model of systemic sclerosis[J]. *Int J Rheum Dis*, 2020,23(3):406-419.
- [13] MALARA G, VERDUCI C, ALTOMONTE M, et al. Thalidomide and discoid lupus erythematosus: case series and review of literature[J]. *Drugs Context*, 2022,11:2021-9-8.
- [14] SINGHAL S, MEHTA J. Thalidomide in cancer: potential uses and limitations[J]. *Bio Drugs*, 2001,15(3):163-172.
- [15] 胡久丽,肖旭,李代晓,等.沙利度胺致严重药品不良反应2例[J].*中国现代应用药学*, 2019,36(18):2334-2335.
- [16] WINES NY, COOPER AJ, WINES MP. Thalidomide in dermatology[J]. *Australas J Dermatol*, 2002,43(4):229-238, quiz 239-240.
- [17] PULIDO-PEREZ A, LAZARO-OCHAITA P, SUAREZ-FERUNANDZE R. Amenorrhea during thalidomide treatment: An unusual cause of ovarian failure? [J]. *Med Clin (Barc)*, 2017,149(3):135-136.
- [18] MUGLENSTEDT D, SCHWARZ M. Gynäkologisch-endokrinologische untersuchungen bei thalidomidgeschädigten mädchen [gynecological and endocrinological studies of thalidomide-damaged girls][J]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 1984,44(4):243-248.
- [19] FRANCES C, EL KHOURY S, GOMPEL A, et al. Transient secondary amenorrhea in women treated by thalidomide[J]. *Eur J Dermatol*, 2002,12(1):63-65.
- [20] MOOLHUIJSEN LME, VISSER JA. Anti-müllerian hormone and ovarian reserve: update on assessing ovarian function[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020,105(11):3361-3373.

编辑:杨青/接受日期:2023-09-20