

## 化疗对男性急性白血病患者精液质量的影响

王 婷<sup>1,2</sup>, 彭红梅<sup>1</sup>, 朱海燕<sup>1</sup>, 姚 盛<sup>1</sup>, 姚子龙<sup>1</sup>, 张茜非<sup>1</sup>, 于 力<sup>1</sup>, 靖 或<sup>1</sup>

<sup>1</sup>解放军总医院 血液科, 北京 100853; <sup>2</sup>泰山医学院附属山东省聊城市第二人民医院, 山东临清 252600

**摘要:** **目的** 探讨化疗对男性急性白血病患者精液质量的影响。**方法** 回顾 2012 年 1-12 月在解放军总医院生殖医学中心留取精液的化疗后男性急性白血病患者 14 例, 同期抽取同院生殖医学中心体检的正常生育力男性 40 例, 按《世界卫生组织人类精液检查与处理实验室手册》(第五版)进行精液常规检测, 评估精子浓度、前向运动 (progressive motility, PR) 精子百分率。**结果** 10 例精液未见精子, 4 例精子浓度均数及 PR 精子百分率均数较正常组明显降低, 化疗后男性组的精子浓度均数 ( $0.94 \times 10^6/\text{ml}$ )、PR 精子百分率均数 (4.07%) 与正常生育力男性组的精液参数间的差异有统计学意义 ( $P$  均  $< 0.01$ )。**结论** 化疗药物会导致精液中精子质量下降, 故在进行化疗之前应关注男性生殖力的保护。

**关键词:** 化疗; 急性白血病; 男性生育力; 生殖力储备

**中图分类号:** R 698 **文献标志码:** A **文章编号:** 2095-5227(2013)08-0805-03 **DOI:** 10.3969/j.issn.2095-5227.2013.08.004  
**网络出版时间:** 2013-05-03 14:55 **网络出版地址:** http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20130503.1455.001.html

### Effect of chemotherapy on semen quality in male acute leukemia patients

WANG Ting<sup>1,2</sup>, PENG Hong-mei<sup>1</sup>, ZHU Hai-yan<sup>1</sup>, YAO Sheng<sup>1</sup>, YAO Zi-long<sup>1</sup>, ZHANG Qian-fei<sup>1</sup>, YU Li<sup>1</sup>, JING Yu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Hematology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; <sup>2</sup>Second Affiliated Liaocheng People's Hospital of Taishan Medical College, Linqing 252600, Shandong Province, China

Corresponding author: JING Yu. Email: jingyu301@yahoo.com.cn

**Abstract: Objective** To study the effect of chemotherapy on semen quality in male acute leukemia patients. **Methods** Semen samples were taken from 14 acute leukemia patients who underwent chemotherapy in Chinese PLA General Hospital from January 2012 to December 2012 and from 40 male controls with normal fertility. The concentration and progressive motility rate of their sperms were measured according to the *WHO Laboratory Manual for Sperm Examination and Processing of Human Semen*. **Results** No sperm was detected in semen from 10 patients. The mean number and progressive motility rate of sperms were  $0.94 \times 10^6/\text{mL}$  and 4.07%, respectively, in 4 patients, which were significantly lower than those in male controls with normal fertility ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** Since chemotherapy can reduce the quality of sperms in semen of male acute leukemia patients, their fertility should thus be protected before chemotherapy.

**Key words:** chemotherapy; acute leukemia; male sperm; fertility preservation

化疗是急性白血病最重要而有效的治疗措施之一, 随着化疗及造血干细胞移植技术的提高, 更多的年轻男性急性白血病患者得以长期存活。而化疗药物在杀伤白血病细胞的同时, 对人体正常的组织细胞也具有毒性作用, 可对男性生精及精子发育产生直接和(或)间接影响, 导致患者不育。目前, 精液分析是对男性生育力评估的最简单、最直接和最重要的评估方法。精液分析主要包括精液常规分析和精子功能检查, 精液常规分析中的精子总数、精子浓度、精子活力等参数是评估精液质量的重要参数<sup>[1]</sup>。本文通过回顾分析诱导化疗后病情暂获稳定的男性急性白

血病患者的精子质量, 并与正常生育力男性组的精液质量进行对比, 研究化疗药物对男性生育力的影响。

### 资料和方法

**1 研究对象** 2012 年 1-12 月在解放军总医院血液科住院的男性急性白血病患者 14 例, 年龄 17~31 岁, 中位年龄为 22.5 岁。所有患者均为初治病人, 在 1~2 周期化疗后骨髓形态学均达完全缓解 (CR)。所有患者均未接受过造血干细胞移植、免疫抑制剂治疗及睾丸照射等其他有可能对精液质量产生影响的医疗措施。所有患者除血液系统疾病外无其他严重器质性疾患, 所有患者均无酗酒、嗜烟等不良嗜好。抽取 2011 年 1 月-2012 年 11 月我院生殖医学中心健康体检或行孕前检查的正常生育力男性 40 例为对照, 健康体检者无高血压、冠心病、糖尿病、肝脏病、泌尿生殖系统

收稿日期: 2013-01-28

基金项目: 301 医院临床扶持基金 (2012FC-TSYS-2014)

作者简介: 王婷, 女, 硕士, 住院医师。研究方向: 急性白血病的诊治。Email: wangtinglcey@163.com

通信作者: 靖或, 女, 博士, 副主任医师, 副教授。Email: jingyu301@yahoo.com.cn

疾病等全身性疾病和严重器质性疾病,无长期接触放射线和有毒有害物质等情况,无吸毒、酗酒等不良嗜好,无病毒性肝炎、梅毒、艾滋病等传染性疾 病,一般体格检查及生殖器检查无异常。有生育力的男性定义为那些使其女性伴侣在停用避孕措施后 12 个月内怀孕的男子。符合以上条件者取其精液参数进行分析。

**2 化疗方案** 1) 急性非淋巴细胞白血病患者采用伊达比星 + 阿糖胞苷 (IA) 或米托蒽醌 + 阿糖胞苷 (MA) 方案化疗,具体用药: IA 伊达比星 10mg/d VD d1-3+ 阿糖胞苷 50~75mg/m<sup>2</sup> 次 /12 h VD d1-7; MA 米托蒽醌 10~12 mg/m<sup>2</sup> VD d1-3+ 阿糖胞苷 50~75mg/m<sup>2</sup> 次 /12 h VD d1-7。2) 急性淋巴细胞白血病患者采用长春地辛 + 柔红霉素 + 环磷酰胺 + 泼尼松 + 左旋门冬酰胺酶方案化疗,具体用药: 长春地辛 4 mg VD d1、8、15、22+ 柔红霉素 50mg/m<sup>2</sup> VD d1、8、15、22+ 环磷酰胺 1 000~1 200 mg VD d1、15+ 泼尼松 1 mg/(kg·d) 口服 d1-14, d15-28 开始减量至停用 + 左旋门冬酰胺酶 6 000 U/m<sup>2</sup> VD d5、8、11、14、17、20、23、26。

**3 精液采集与分析** 所有患者在停用化疗 2 周后采集精液,精液标本采集与观察分析严格遵循 2011 年出版的《世界卫生组织人类精液检查与处理实验室手册》(第五版)<sup>[2]</sup> 要求。受试者应禁欲至少 2 d,最多 7 d 后采集精液标本。手淫法留取精液标本至清洁无毒性的广口专用容器中。标本容器置于室温摇床上,待液化后立即进行常规分析(最好在射精后 30 min 时,不要超过 1 h,以避免脱水或温度变化影响精液质量)。用称量法记量精液体积,精液常规分析采用室温下进行计算机辅

助精子分析,使用的精液分析系统为西班牙精子质量分析系统。

**4 精液参数** 由于化疗后男性组的精液体积未予记录,无法求得精子总数及前向运动 (progressive motility, PR) 精子总数。Slama 等<sup>[3]</sup> 在对 942 对自然受孕夫妇进行的一项调查研究中发现,在精子浓度 < 55 × 10<sup>6</sup>/ml 时,增加精子浓度可以缩短妊娠等待时间,Larsen 等<sup>[4]</sup> 亦经过单变量研究认为精子浓度是生育力潜能的一个观测值。另外,第五版世界卫生组织人类精液检查与处理实验室手册将精子分为前向运动(即四版手册的 a 级和 b 级)、非前向运动(即四版手册的 c 级)及不活动(即四版手册的 d 级),Zinaman 等<sup>[5]</sup> 指出精子活力与妊娠率相关,快速前向运动能力是人工授精及体外受精 - 胚胎移植 (in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET) 等辅助生殖技术成功的必备条件<sup>[6]</sup>。以下我们从精子浓度、前向运动精子百分率两方面进行对比。

**5 统计学分析** 采用 SPSS13.0 统计软件包进行统计分析,所有数据都以  $\bar{x} \pm s$  的形式表示。采用 *t* 检验比较特征参数, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 结 果

**1 化疗组精液参数** 14 例化疗后男性患者的精液中 10 例未见精子,4 例精子浓度及 PR 精子百分率明显降低,见表 1。

**2 两组精子浓度和百分率比较** 化疗后男性组的精子浓度均数、PR 精子百分率均数与正常生育力男性组的精液参数比较明显降低,差异有统计学意义 (*P* < 0.01),见表 2。

表 1 化疗后男性急性白血病患者精液参数

Tab. 1 Semen parameters of male acute leukemia patients after chemotherapy (n=14)

	Age(yrs)	Disease	Sperm concentration(× 10 <sup>6</sup> /ml)	Sperm movable motility(a-b-c-d)(%)	Sperm progressive motility(%)
1	18	AML-M4	1.4	22.0-13.0-15.0-50.0	35.0
2	17	T-ALL	3.9	0.5-2.5-3.0-94.0	3.0
3	18	AML-M4	7.1	10.0-2.0-4.0-84.0	12.0
4	18	AML-M3	0.7	10.5-6.5-7.0-76.0	17.0
5	20	AML	Semen no sperm		
6	27	ALL	Semen no sperm		
7	18	CML(BP)	Semen no sperm		
8	22	ALL	Semen no sperm		
9	24	AML-M1	Semen no sperm		
10	22	ALL	Semen no sperm		
11	30	CML(BP)	Semen no sperm		
12	23	ALL	Semen no sperm		
13	22	AML-M2b	Semen no sperm		
14	31	CMML	Semen no sperm		

表 2 化疗后男性组与健康捐精组的精液参数对比  
Tab. 2 Semen parameters of male acute leukemia patients and normal controls after chemotherapy ( $\bar{x} \pm s$ )

Group	Sperm concentration ( $\times 10^6/\text{ml}$ )	Sperm progressive motility (%)
Chemotherapy(n=14)	0.94 $\pm$ 1.99 <sup>a</sup>	4.78 $\pm$ 9.80 <sup>a</sup>
Healthy(n=40)	80.22 $\pm$ 0.53	58.32 $\pm$ 0.71

<sup>a</sup> $P < 0.05$ , vs healthy group

## 讨 论

临床上应用的化疗药物可能对精子产生直接和(或)间接影响,导致男性患者不育。治疗急性白血病的常用药物有烷化剂、植物生物碱类及抗代谢类等药物,其对男性生殖功能损伤的药物机制如下:1)常用烷化剂有环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)、异环磷酰胺(isophosphamide, IFO)等。动物实验证实,CTX主要作用于G1和S期的精母细胞,粗线期精母细胞对其不敏感<sup>[7]</sup>。该药对男性生殖功能的损害主要表现为睾丸精原干细胞被破坏,精子生成减少,出现精子数量减少或缺如。2)植物生物碱类药物有长春新碱(vincristine, VCR)、长春地辛(vindesine)、高三尖杉酯碱(homo-harringtonin)和依托泊苷(VP16)等,这类药物均可抑制细胞有丝分裂,尤其是妨害纺锤体的形成。VCR是主要作用于增殖细胞M期的细胞周期特异性药物,可能作用于男性的生精上皮,临床上可见用药患者精子生成减少。3)抗代谢药物有叶酸、嘌呤及嘧啶类的拮抗剂,如甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)、6-巯基嘌呤(6-mercaptopurine)、阿糖胞苷(cytarabine, Ara-C)、磷酸氟达拉滨(fludarabine, FDB)等,因其结构与DNA的前体分子如嘌呤、嘧啶以及它们的核酸辅因子-叶酸相似,所以可与代谢物竞争正常代谢所必需的酶,从而阻断核酸的生物合成,抑制肿瘤细胞生长增殖的同时,亦可引起生精障碍。

本研究结果显示,化疗后男性患者其精子质量较正常健康男性明显减低,不足之处为受条件所限,入组病例数过少,且缺乏患者首次化疗前的各项精液参数,无法进行化疗前后对照,故仍待进一步持续、深入的研究。

有学者认为,肿瘤会导致精子质量下降,故在开始化疗前可能已经对精子数量及质量产生负面影响<sup>[8]</sup>。另有资料显示,急性白血病联合化疗对生殖细胞的损伤主要在诱导CR早期,至CCR(持续缓解)6个月后各种损伤可得到逐步恢复<sup>[9]</sup>。

恶性肿瘤患者在进行放、化疗及手术之前进行生殖力储备是精子冷冻的主要适应情况之一<sup>[10]</sup>。1992

年,卵细胞胞质内单精子注射技术(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)的诞生给严重少、弱、畸精子症的患者带来了福音<sup>[11]</sup>。1993年Craft等<sup>[12]</sup>利用睾丸精子行ICSI助孕获得成功,使得无精子症的患者拥有遗传学后代成为可能。目前,男性生殖力储备主要有以下几种方式:冷冻精子;冷冻胚胎;冷冻睾丸组织。胚胎冷冻仅适合于已婚男性;睾丸组织冷冻后再复苏,移植技术本身尚不成熟,效果欠佳,并且对于肿瘤患者还有再次种植肿瘤的风险;而冷冻精子技术本身相对成熟,复苏后助孕的临床效果也相对肯定。因此,冷冻精子应该是生殖力储备的最主要方式。

由于医学的进步,许多白血病患者经过正规的治疗有很好的预后,完全能恢复正常人的工作、生活能力。所以,在进行化疗之前应该关注男性生殖力的保护,在有需求且病情允许的情况下,尽可能对其生殖细胞进行储备,而且储备生殖细胞后会增加白血病患者继续生存的勇气,有利于改善治疗预后。笔者认为,男性白血病患者在化疗前冷冻精子以储备其生殖力值得推广。

## 参考文献

- 李志广. 精液质量评估与男性生育力关系[J]. 中国计划生育和妇产科, 2012, 4(2): 73-77.
- World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen [M]. 5th ed. Geneva: World Health Organization, 2011: 7-10.
- Slama R, Eustache F, Ducot B, et al. Time to pregnancy and semen parameters: a cross-sectional study among fertile couples from four European cities [J]. Hum Reprod, 2002, 17(2): 503-515.
- Larsen L, Scheike T, Jensen TK, et al. Computer-assisted semen analysis parameters as predictors for fertility of men from the general population. The Danish First Pregnancy Planner Study Team [J]. Hum Reprod, 2000, 15(7): 1562-1567.
- Zinaman MJ, Brown CC, Selevan SG, et al. Semen quality and human fertility: a prospective study with healthy couples [J]. J Androl, 2000, 21(1): 145-153.
- Björndahl L. The usefulness and significance of assessing rapidly progressive spermatozoa [J]. Asian J Androl, 2010, 12(1): 33-35.
- 姜厚波, 蔡原. 环磷酰胺致小鼠早期精细胞微核效应的研究[J]. 卫生毒理学杂志, 1995, 9(3): 169-170.
- Radford J, Shalet S, Lieberman B. Fertility after treatment for cancer. Questions remain over ways of preserving ovarian and testicular tissue [J]. BMJ, 1999, 319(7215): 935-936.
- 熊承良, 吴明章, 刘继红, 等. 人类精子学[M]. 武汉: 湖北科学技术出版社, 2001: 218-219.
- Jahnukainen K, Ehmcke J, Hou M, et al. Testicular function and fertility preservation in male cancer patients [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2011, 25(2): 287-302.
- Palermo G, Joris H, Devroey P, et al. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte [J]. Lancet, 1992, 340(8810): 17-18.
- Craft I, Bennett V, Nicholson N. Fertilising ability of testicular spermatozoa [J]. Lancet, 1993, 342(8875): 864.