

· 学术探讨 ·

雷公藤、瘤可宁对肾病患者性腺功能的远期影响

张维真 王淑华

雷公藤多甙片(T II)、瘤可宁(chlorambucil, CB)是治疗小儿难治性肾病较为有效的药物,但由于某些副作用而影响性腺功能,往往使临床应用时受到一定限制。为了解这两种药物对小儿性腺远期有何影响,怎样把握剂量。我们对 1979~1987 年因对激素依赖、耐药或病情反复而先后加用 T II、CB 治疗的 20 例肾病患者进行了 6~13 年追踪观察,并以同期单用强的松治疗 18 例肾病患者作对照观察,现报道如下。

资料与方法

1 临床资料 所有病例为 1979~1987 年住院及出院后肾专科门诊随访患者,均符合全国小儿肾脏病科研协作组制定的肾病综合征诊断标准^①。除强的松、T II、CB 外未用过任何性腺功能损害的药物。其 T II 是泰州制药厂生产,主要成份为雷公藤去皮根芯木质部水-氯仿提取物,含有多种甙类化合物。CB 是上海第十一制药厂生产。观察组 20 例,男 12 例,女 8 例;现年龄:男 16~28 岁,女 14~21 岁;用药年龄:男 4~14 岁,平均 8.9 岁,女 5~12 岁,平均 8.1 岁;日用药量:强的松(诱导期)1.5 mg/kg, T II 1~1.7 mg/kg, CB 0.1~0.2 mg/kg;累积量:强的松 218~271 mg/kg, 平均 253 mg/kg, T II 60~1224 mg/kg, 平均 284.4 mg/kg, CB 4~43 mg/kg, 平均 14.7 mg/kg;疗程:强的松 330~365 天, 平均 362 天; T II 67~710 天, 平均 191 天;

CB 27~260 天, 平均 98 天;药物应用间隔时间:强的松治疗 6~8 周无效或病情反复,激素依赖者加用 T II, 再无效者换用 CB; T II 与 CB 间隔时间 0~10 个月, 平均 2.2 个月;停药时间:6~13 年, 平均 8.9 年。对照组 18 例,男 10 例,女 8 例;现年龄:男 16~19 岁,女 14~22 岁;单用强的松治疗,日用量:1.5 mg/kg(诱导期),累积量:222~270 mg/kg, 平均 248.6 mg/kg;疗程:332~365 天, 平均 359 天;停药时间:6~12.5 年, 平均 7.5 年。

2 检查内容及方法 38 例均作第二性征、外生殖器检查。除观察组 1 例已生育外,37 例均作血清性激素水平测定,用放射免疫方法测定血清促卵泡刺激素(FSH)、促黄体生成素(LH);女性加测血清雌二醇(E₂),女性采血时间为月经周期 4~10 天。男性加测血清睾酮(T),并进行精液检查,其精液异常诊断标准:(1)精液量<1.5 ml;(2)离体精液 0.5 h 后未液化或液化不全;(3)精子活动率<40%;(4)精子密度<6×10⁶/ml,畸形精子>20%^②。

结果

1 第二性征及外生殖器 两组女性患者第二性征、外生殖器发育正常,月经初潮年龄 11~14 岁,周期规则。男性对照组第二性征、外生殖器发育正常。观察组除 4 例阴茎、睾丸未发育外,其余发育正常。

2 性激素水平 见附表。两组比较,经 t 检验,除 FSH 观察组与对照组比较有显著性差异($P <$

附表 两组不同性别患者血清性激素水平的比较 ($\bar{x} \pm S$)

组别	例数	FSH	LH	T	E ₂
		(IU/L)		(mmol/L)	(pmol/L)
观察 男	11	33.7±5.5*	11.6±5.8	21.9±17.4	—
女	8	37.2±18.0*	13.5±12.9	—	197.5±162.3
对照 男	10	9.9±5.1	7.8±2.6	18.2±2.4	—
女	8	7.4±2.2	13.6±6.9	—	250.9±140.2

注:与对照组同性别组比较,* $P < 0.01$

0.01)外,其余各项均无显著性差异($P > 0.05$)。

3 精液检查 观察组 10/11 例精液检查异常,

主要表现为精子数量减少或无精,在累积量 T II > 135 mg/kg、CB > 9 mg/kg,只要其中一种药物累积量超过此值均有精液异常,严重可导致不育,2 例婚后 2~4 年未育患者,精液检查示无精,其累积量均超

南京市儿童医院(南京 210008)

过此值。而 1 例已生育(其子 18 个月,智力、体格发育正常)和 1 例精液检查正常患者,两种药物累积量均小于此值。用药年龄 ≤ 6 岁精液异常者 4/5 例, > 6 岁者为 6/6 例,经直接概率检验无显著性差异($P>0.05$)。两药应用间隔时间 0~10 个月之间,均有精液异常发生。对照组 10 例检查正常,两组对比直接概率检验差异显著($P<0.01$)。

讨 论

关于 T II、CB 对性腺影响已有报道^[3,4]。认为 CB 对小儿性腺可能有影响,T II 对成人性腺有可逆性影响,而对小儿性腺远期以及先后应用这两类药物对青春性腺发育有何影响,尚未见报道。

通过本组资料追踪观察使我们体会到:(1)T II、CB 对小儿性腺远期影响具有性别差异,虽与对照组比较,男女患者血清 FSH 增高示性腺可能有受抑现象,但女性患者第二性征、外生殖器、月经周期均未见异常,能否影响以后妊娠,因本组患者年龄尚小,需进一步追踪观察。而男性患者 4/12 例外生殖器发育不良,10/11 精液检查异常,2 例不育,说明 T II、CB 对男性患儿性腺影响比女性患儿明显,推测这可能是增殖活跃的精子细胞比增殖相对慢的卵细胞对药物更敏感有关。因此男性患者在应用该类药物时须慎重。(2)与用药年龄关系不明显,一般说来细胞毒类药物对青春前期增殖活跃生殖细胞损伤较重^[4],而 CB 属细胞毒类药物。但本组资料中无论 ≤ 6 岁用药,还是 > 6 岁用药均有精液异常发生,经统计处理无显著性差异($P>0.05$)。这可能与短期内两种药物先后

应用产生协同作用毒性增强有关。因为 T II 不仅可影响生精细胞,还可抑制附睾功能,使精子成熟障碍^[3]。推测其对婴幼儿附睾内某些代谢过程可能有影响,故各个年龄组在先后应用该两种药物时均需注意。(3)性腺损伤与药物剂量有关,与 10 个月内两药应用间隔时间长短关系不明显。在 10 个月内无论相继应用,还是间隔 10 个月,只要其中一种药物累积量即 T II > 135 mg/kg, CB > 9 mg/kg 均可造成男性患儿青春性腺发育障碍,严重者导致不育,这可能是大剂量应用时性腺毒性作用叠加造成难以修复损伤缘故。然而如果两种药物用药间隔 > 1 年,是否对性腺损伤轻些,有待进一步临床观察。因而我们建议小儿时期应用该类药物治疗时,剂量不宜过大,时间不宜过长,尤其是在同年内两类药物相继应用时剂量更不宜过大,控制在日用量 T II 1 mg/kg, CB 0.1 mg/kg,累积量 T II ≤ 135 mg/kg, CB ≤ 9 mg/kg 为宜。

参 考 文 献

1. 儿科肾脏疾病科研协作组. 关于小儿肾小球疾病临床分类和治疗的建议. 中华儿科杂志 1979; 17(4): 248.
2. 王淑娟主编. 实验诊断学. 第 1 版. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1991: 168.
3. 李瑞琳, 舒达夫主编. 雷公藤的研究与临床应用. 第 1 版. 北京: 中国科学技术出版社, 1989: 104—109, 221—226.
4. 白克敏. 肾病综合征治疗中的几个问题. 实用儿科杂志 1990; 5(1): 11.

(收稿: 1995—07—25 修回: 1995—10—25)

· 征文通知 ·

▲第四届全国中医药生化暨养生保健学术研讨会定于 1996 年 9 月在山东省威海市召开。大会并组织专家对到会论文进行评选,颁发优秀论文证书,现将征文事宜通知如下。

征文内容: (1)中药在衰老、动脉粥样硬化、内分泌疾病、代谢性疾病、肿瘤等的实验及临床作用的研究; (2)生化保健药物的开发及应用; (3)中医药生化研究的新思路新方法; (4)生化与中医基础理论研究; (5)中医药院校生化教学的特点及经验; (6)与中医药生化及养生保健有关的其它内容。

征文要求: 交流论文需未曾公开发表,参与优秀论文评选者寄 1000 字以内摘要,请注明“参评优秀论文”字样,并准备 3000 字以内的全文。截稿时间: 1996 年 5 月底,论文请寄: 济南市山东中医学院生

化教研室王浩收(邮编: 250014)。

▲中国中医研究院科技合作中心定于 1996 年 10 月在北京召开'95 自身免疫性疾病与肿瘤学术研讨会,现征文如下。

征文内容: (1)防治类风湿性关节炎、红斑狼疮和肿瘤等的基础与实验研究; (2)中医临床用药心得、体会和经验; (3)中医、中西医结合治疗新进展,新方法; (4)非药物疗法; (5)新药研究与临床应用。

征文要求: 来稿请用 400 字稿纸,要求 1000~1500 字以内的摘要一份,请写明作者姓名、单位、详细通讯地址及邮编,征文截止日期: 1996 年 8 月 15 日,征文请寄: (100700)北京东直门内北新仓 18 号中国中医研究院科技合作中心宋娜小姐收。