

# 促黄体生成素在控制性促排卵中的应用研究进展

邓超群 韩宝生\*

(华北理工大学附属唐山市妇幼保健院)

摘要：随着辅助生殖技术（Assisted Reproductive Technology, ART）的不断发展的和日趋完善，辅助生殖技术现已成为世界上公认的治疗不孕症的可靠方法。迄今为止国内外针对 LH 的添加已做出多项研究，但并无统一的建议。有学者提出内源性 LH 已足够支持卵泡的发育，无需额外添加 LH，而另一些学者则认为血清 LH 水平（免疫活性）与其生物活性不成正比。因此在卵泡发育的过程应用黄体生成素的必要性以及解决其添加的相关问题成为研究热点。本文将针对 LH 的作用及其在辅助生殖技术控制性促排卵中的应用予以综述。

关键词：促黄体生成素；辅助生殖技术；体外受精胚胎移植；控制性促排卵

随着社会的发展及生育观念的改变，许多女性因各种原因推迟生育，同时伴随我国三胎政策的出台，导致越来越多的女性期望通过辅助生殖技术（Assisted Reproductive Technology, ART）来获得下一代。在这些人群中，体外受精-胚胎移植（In Vitro Fertilization and Embryo Transfer, IVF-ET）技术成为大部分人的选择，而控制性促排卵（controlled ovarian stimulation, COS）是 IVF-ET 中的关键步骤。在女性的月经周期中，依据“两种细胞，两种促性腺激素”学说，卵泡刺激素（follicle stimulating hormone, FSH）和黄体生成素（luteinizing hormone, LH）调控卵泡的生长发育。现如今外源性 FSH 在 COS 中的应用已比较成熟，而对于 LH 是否应该使用，应该在什么样的人群中添加等问题目前尚无统一论。本文将对于促黄体生成素在控制性促排卵中的应用予以综述。

## 1 LH 的概述

### 1.1 LH 的分子结构

促黄体生成素是由腺垂体细胞分泌的一种糖蛋白类促性腺激素，它是由  $\alpha$  和  $\beta$  两个非共价连接肽亚基组成的复杂蛋白复合体<sup>[1]</sup>。 $\beta$  亚基决定激素特异性抗原性和特异功能，但需与  $\alpha$  亚基结合成完整分子才具有活性。 $\alpha$  亚单位基因位于第 6 号染色体， $\beta$  亚单位基因位于第 19 号染色体。 $\alpha$  亚单有种属差异，但无激素差异， $\beta$  亚单是决定激素特异的抗原性及生理功能的部分， $\alpha$  和  $\beta$  单位合成后各自释放入血液循环，结合后方能发挥其生物活性。

### 1.2 LH 的生理作用

1959 年 Falck<sup>[2]</sup>提出雌激素合成的“两细胞-两促性腺激素”学说（two cell-two gonadotropin theory）解释了卵巢合成雌激素的过程是由两种促性腺激素以及卵泡膜细胞和颗粒细胞两种卵巢细胞共同协调完成的。卵泡早期，LH 刺激卵泡膜细胞合成雄激素，为雌二醇（Estradiol, E2）合成提供底物<sup>[3]</sup>。卵泡中晚期，LH 作用于颗粒细胞，进一步促进卵泡生长和 E2 合成，促进优势卵泡继续发育，促进卵泡最终成熟和排卵。黄体期低水平 LH 能支持卵巢黄体功

能，促进孕激素（P）和 E2 分泌，还可促进抑制素 A 的合成和分泌<sup>[4]</sup>。

## 2 “LH 治疗窗”理论

“LH 治疗窗”（LH window）这一理论最初是由 Balasch 和 Shoham<sup>[5]</sup>在 2002 年提出的。他们认为，血清中的 LH 水平过高或过低都不利于卵泡的正常发育，并且对 COS 周期的最终结果也是不利的。因此，确保血清中的 LH 水平维持在一个合适的区间，对于卵泡和子宫内膜的生长是有益的。无论是基础研究还是临床实验，都证明了有一个被称为 LH 阈值的水平，这是卵泡成熟所必需的最低 LH 水平。根据国外的一项研究<sup>[7]</sup>，当卵泡中期 LH 低于 1.0U/L 时，血清中的 E2 水平会下降，从而导致妊娠率的降低。LH 水平达到上限值使卵泡发育终止，小、中卵泡上限值较低，优势卵泡上限值较高。虽然 LH 对雌激素合成和维持优势卵泡具有重要意义，但临床研究发现过量的 LH 会影响正常卵泡发育。LH 的高浓度可能会引发颗粒细胞的死亡和卵泡的闭锁发育。过多的 LH 可能导致卵母细胞的过度成熟。在排卵前的初期，LH 峰可能会引发颗粒细胞的黄素化，这不仅会降低卵母细胞的整体质量，还可能进一步损害胚胎的健康，并妨碍子宫内膜的完全成熟。这种 LH 的上限被誉为 LH 的“天花板”<sup>[8]</sup>。目前对于 LH “治疗窗”范围尚无统一标准，有研究认为 LH 治疗窗为  $1.2\text{U/L} \leq \text{LH} \leq 5.0\text{U/L}$ <sup>[10]</sup>。

## 3 LH 与控制性促排卵

IVF-ET 现今已成为大部分不孕群体的选择，被认为是治疗不孕症最有效的方法之一。而 COS 是其中最主要的环节，旨在通过促性腺激素（Gn）刺激，募集足量的卵泡和卵母细胞，从而获得高质量的受精卵，并提高胚胎移植的成功概率。在 COS 的过程中，如何获取高品质的卵子并最终达到理想的怀孕效果，已经成为生殖医学领域专家们深度关心和不懈追求的中心议题。LH 在其中有着至关重要的作用，因此它被广大人群视为一个高度重要的检测标准。近几年的多项研究报告指出，LH 水平的过高或过低都不利于卵泡的

正常发育和 IVF-ET 治疗的最终结果。然而, 也有大量的研究持有相反的看法, 即 LH 水平并不会对治疗的最终结果产生影响。从理论角度看, LH 水平偏低可能会降低雌激素的合成, 从而可能导致治疗效果不佳。然而, 也存在一些持不同看法的人。TANBO 等人<sup>[11]</sup>的研究发现, 在进行降调后, LH 水平比以前减少了 35%, 但患者体内的雄激素水平依然偏高。王丽蔓等<sup>[12]</sup>的研究指出, 如果 LH 水平过低, 理论上 Gn 的用量会增加, 同时 Gn 的天数也会延长。研究还发现, 当 LH 低于 1IU/L 时, Gn 的时间会延长, 而 Gn 的总量则会增加。然而, 也存在对 DENG 等<sup>[13]</sup>研究结果的不同看法, 这些研究表明, 在 LH<1IU/L 的条件下, Gn 的时间和用量与对照组相比, 并没有统计学上的显著差异。有研究表明当 LH 水平偏低时, 可能会导致染色体的异常、卵母细胞的受精能力减弱以及胚胎在早期的发育受阻<sup>[14]</sup>, 但有些研究则认为当 LH 低于 1IU/L 时, 卵母细胞并不会受到影响<sup>[13]</sup>。过高的 LH 水平可能导致不良的治疗效果, 沈舒然等人<sup>[15]</sup>的研究指出, HCG 的日常升高可能会降低妊娠率并增加流产率。尽管如此, 仍有部分研究表明, LH 的高水平并不会对 IVF-ET 治疗的最后效果造成任何影响<sup>[16]</sup>。

#### 4 添加 LH 的必要性

众所周知, LH 在卵泡的生长和发育中起到了关键作用。但在 COS 治疗方案中, 由于垂体调节后外源性 LH 的缺失, 可能会引发内源性 LH 的缺失, 这进一步会对卵泡的成长、子宫内膜的蜕膜化以及胚胎的着床产生不良影响。目前, 大家对于在 COS 过程中加入 FSH 已经达成了一致的看法, 但关于在 COS 过程中是否应该加入 LH 制剂, 目前还没有一个统一的结论。目前, 外源性 LH 的常用药物包括人重组黄体生成素 (r-LH) 和人绝经期尿促性腺激素 (human menopausal gonadotropin HMG)。HMG 是从绝经期妇女尿液中所提取出的促性腺激素。国外一研究报道<sup>[17]</sup>, 长方案降调后添加 LH 组较未添加组, MII 卵子数、受精率、累计妊娠率等得到了明显的提高。一项研究<sup>[18]</sup>表明使用 HMG 和只使用 FSH 相比虽然获卵数量减少了, 但是成熟卵泡中 E2 水平得到提升, 而孕酮 (progesterone, P) 水平降低, 提示 LH 可提高卵母细胞的质量和生殖潜力。然而, 一项涉及随机、多中心和前瞻性研究的对照实验表明, LH 的加入对持续妊娠率并没有产生明显的影响<sup>[19]</sup>。

#### 5 添加 LH 的适宜人群

##### 5.1 卵巢慢反应患者

2011 年亚太共识对于卵巢慢反应的定义为促排卵第 6-8 天卵泡直径 <10mm, 雌二醇 <180ng/L, 卵泡发育迟缓, 卵泡直径从每天增长 1-2mm 降至 3 天内增长 <2mm, 其推荐对这样的患者添加外源性黄体生成素可以改善对排卵药物的反应<sup>[20]</sup>。还有研究表明卵

巢慢反应的患者卵泡募集正常, 但在 FSH 促排卵周期的 7-10 天, 卵泡无明显增长, 当添加外源性黄体生成素后优质胚胎的获得率得到了提升<sup>[21]</sup>。还有一项前瞻性研究显示, 对卵巢慢反应的患者添加外源性黄体生成素可以提高获卵率及临床妊娠率<sup>[22]</sup>。

##### 5.2 卵巢低反应患者

2011 年欧洲人类生殖与胚胎学会 (European Society for Human Reproduction and Embryology, ESHRE) 提出的 Bologna 标准用于鉴别 POR: ①高龄产妇 (≥40 岁) 或存在其他 POR 的风险因素; ②有 POR 的既往史 (使用常规刺激方案获得 ≤3 个卵母细胞); ③卵巢储备测试异常 [即窦卵泡计数 (antral follicle count, AFC) <5-7 或抗苗勒管激素 (anti-Müllerian hormone, AMH) <0.7-1.3 μg/L], (符合其中两条标准就可诊断 POR)。此外, 连续 2 次最大刺激方案后获卵数 ≤3 个, 亦可诊断为 POR<sup>[23][24]</sup>。一项 meta 分析表示对卵巢低反应人群添加外源性黄体生成素可以使临床妊娠率得到提升<sup>[25]</sup>。

##### 5.3 使用 GnRH-a 降调垂体抑制过深患者

GnRH-a 降调技术是通过使用长效的促性腺激素释放激素激动剂 (GnRH-a) 来抑制垂体的功能并进行调节, 从而避免垂体分泌的激素 LH 达到峰值, 这有助于防止卵泡在未完全成熟时进行排卵和黄素化, 有效地防止卵泡过早排出。但由于不同的患者对于 GnRH-a 的敏感性不同, 导致一些患者医源性垂体抑制过深, 卵巢反应性下降。现在的普遍观点是, 血清中的 LH 水平 ≤0.5 U/L 被视为过度调节<sup>[26]</sup>。一项前瞻性的实验研究<sup>[27]</sup>表明, 在卵巢刺激的第 6 天, 将 80 名血清 LH 水平低于 0.5 U/L 的女性分为两组。实验结果显示, 添加外源性黄体生成素的女性组比未添加外源性黄体生成素的女性组有更好的获卵结局, 而且外源性黄体生成素的添加有助于卵母细胞的发育。

##### 5.4 高龄患者

1958 年, 国际妇产科联合会 (FIGO) 将年龄超过 35 岁的产妇定义为高龄产妇, 而年龄 ≥35 岁则被视为妊娠的高风险因素。随着女性年龄的增加, 卵巢生理机能、储备功能不可避免地发生减退现象, 其在行垂体降调过程中更容易发生 LH 相对不足。在 2018 年发布的 HE.W 关于 320 周期的回顾性研究中, 我们比较了仅使用 r-FSH 组和和 r-FSH 上加入 LH 组的效果。研究结果显示, 对于年龄在 40 岁以上的高龄妇女, 在使用 GnRH-a 后的周期中加入 LH 可以有效地提高卵母细胞和高质量胚胎的数量<sup>[28]</sup>。Fábregues 的一项前沿研究持有与此不同的看法, 特别是针对年龄超过 35 岁的女性进行的外源性黄体补充研究显示, 加入 LH 并不会提高胚胎的植入成功率<sup>[29]</sup>。关于高龄患者是否应该增加外源性黄体生成素的问题,

目前仍存在不少争议。一些学者持有观点,认为在高龄人群中添加 r-LH 是否具有积极的意义尚未得到明确的解答。

### 5.5 低促性腺激素功能减退症人群

低促性腺激素性腺功能减退症(hypogonadotropic hypogonadism, HH)是由于下丘脑或垂体的病变导致 GnRH 或 FSH/LH 生成和分泌减少,导致青春期无法启动,生殖系统始终停留在青春期的状态。男性患者通常表现为雄激素水平偏低,出现少精或无精的情况,而女性患者则表现为雌孕激素水平偏低,没有排卵现象,也没有月经周期。由于第二性征不能发育,最终导致不孕不育。对于那些希望生育的 HH 患者,辅助生殖技术被视为首选的治疗方法,而在治疗过程中,还需要加入外源性 LH 和 FSH。一项跨多个研究机构的研究<sup>[30]</sup>指出,1.2mIU/mL 可以被视为 HH 患者对 LH 的依赖阈值,当低于这一阈值时,仅有 FSH 刺激卵泡不会增长。Balasch<sup>[31]</sup>等通过自身对照研究发现,添加 r-hLH 能使 HH 患者的 FSH 阈值下降,小剂量的 FSH 便可引起卵巢反应,而且 E2 水平和内膜厚度也呈现增长趋势。因此,在 HH 患者的治疗中,适量地加入 LH 是非常必要的。

### 6 总结与展望

血清中的促黄体生成素(LH)水平在调控垂体激素的生成以及推动卵泡成熟和发育方面起着至关重要的作用。在执行促排卵计划时,有些患者可能因缺乏足够的内源性 LH 而面临卵巢反应不足的风险,因此在 COS 治疗过程中需要加入 LH 制剂以改善卵巢反应和改善妊娠结果。目前研究表明,除了 HH 患者外,卵巢慢反应患者、POR 患者和高龄患者在 COS 治疗中应添加 LH 制剂,而在血清 LH 水平过低的患者中添加 LH 制剂的必要性尚不明确,需要更多的大样本临床前瞻性随机对照研究来得出更可靠的结论。在实际的临床实践中,当加入 LH 制剂时,应依据患者的年纪、BMI、卵巢的储备能力等因素进行灵活的调节,以进一步增加 IVF-ET 的成功概率,从而更好地服务于人类的生殖健康。

#### 参考文献:

- [1]Alvigi, Carlo, Ferraretti, Anna Pia, Conforti, et al. Recombinant luteinizing hormone supplementation in assisted reproductive technology: a systematic review[J].Fertility and Sterility: Official Journal of the American Fertility Society, Pacific Coast Fertility Society, and the Canadian Fertility and Andrology Society,2018,109 (4) :644-664.
- [2]FALCK B. Site of production of estrogen in rat ovary as studied in micro-transplants. Acta Physiol Scand Suppl. 1959;47(163):1-101.
- [3]O'Dea L, O'Brien F, Currie K, Hemsey G.Follicular development induced by recombinant luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) in anovulatory women with LH and FSH deficiency: evidence of a threshold effect. Curr Med Res Opin. 2008
- [4]李媛,外源性黄体生成素补充治疗在超排卵中的应用[J].生殖医学杂志,2013,22(10):738-742.
- [5]Balasch J, Fábregues F.Is luteinizing hormone needed for optimal ovulation induction? Curr Opin Obstet Gynecol. 2002 Jun;14(3):265-74.
- [6]Shoham Z.The clinical therapeutic window for luteinizing hormone in controlled ovarian stimulation. Fertil Steril. 2002 Jun;77(6):1170-7.
- [7]Johnson S, Schiffner J, Freundl G, et al. Luteinising hormone profiles in conception and non-conception natural cycles. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2019 Apr;24(2):140-147.
- [8]Mihm M, Evans AC. Mechanism for dominant follicle selection in monovulatory species: a comparison of morphological, endocrine and intraovarian events in cows, mares and women.Reprod Domest Anim,2008,43 Suppl 2:48-56.
- [9]Ho JY, Hwang JL, Chen MJ, et al.What is the LH ceiling level for follicular growth arrest in late follicular phase.Hum Reprod,2004,19 (2) :463-4; author reply 464.
- [10]KULKE MH, ANTHONY LB, BUSHNELL DL, et al.NANETS treatment guidelines:well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas[J].Pancreas,2010,39(6):735-752.
- [11]YAMAGUCHI T, MACHIDA N, MORIZANE C, et al.Multicenter retrospective analysis of systemic chemotherapy for advanced neuroendocrine carcinoma of the digestive system[J].Cancer Sci,2014, 105 (9) :1176-1181.
- [12]BERRUTI A, FAZIO N, FERRERO A, et al.Bevacizumab plus oxaliplatin and metronomic capecitabine in patients with metastatic well-to-moderately differentiated neuroendocrine tumors: the BELLE - voct study[J].BMC Cancer,2014,14 (1) :184.
- [13]DENG Y, YIN MN, LIANG PL, et al.Effects of luteinizing hormone supplementation on outcomes of in vitro fertilization and embryo transfer in patients undergoing GnRH-agonist long protocol[J].Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao,2017,37 (11) :1501-1505.
- [14]CHOUHAN VS, DANGI SS, BABITHA V, et al.Stimulatory effect of Luteinizing hormone, insulin-like growth factor-1, and epidermal growth factor on vascular endothelial growth factor production in cultured bubaline luteal cells[J].Theriogenology,2015,84(7):1212-1223.

- [15]ITO T, HONMA Y, HIJIOKA S, et al. Phase II study of lanreotide autogenic Japanese patients with unrespectable or metastatic well-differentiated neuroendocrine tumors[J]. Invest New Drugs, 2017, 35 (4) :499-508.
- [16]HANFORD Y, MUSTAFA K, QUINN SL, et al. Octreotide long-acting repeatable in the treatment of neuroendocrine tumors: patient selection and perspectives[J]. Biologics, 2017, 11:115-122.
- [17]Franco J G Jr, Baruffi R L, Oliveira J B, et al. Effects of recombinant LH supplementation to recombinant FSH during induced ovarian stimulation in the GnRH-agonist protocol: a matched case-control study[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2009, 4 (7) :58.
- [18]Bosch E, Vidal C, Labarta E, et al. Highly purified hMG versus recombinant FSH in ovarian hyperstimulation with GnRH antagonists—a randomized study[J]. Hum. Reprod. 2008, 23(10):2346-2351.
- [19]Nyboe Andersen A, Humaidan P, Fried G, et al. Recombinant LH supplementation to recombinant FSH during the final days of controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization. A multicentre, prospective, randomized, controlled trial[J]. Hum Reprod. 2008 Feb, 23 (2) :427-34.
- [20]Wong PC, Qiao J, Ho C, et al. Current opinion on use of luteinizing hormone supplementation in assisted reproduction therapy: an Asian perspective[J]. Reprod Biomed Online, 2011, 23 (1): 81-90. DOI: 10.1016/j.rbmo.2011.03.023.
- [21]Ferraretti AP, Gianaroli L, Magli MC, et al. Exogenous luteinizing hormone in controlled ovarian hyperstimulation for assisted reproduction techniques. Fertil Steril, 2004, 82(6):1521-6.
- [22]De Placido G, Alviggi C, Perino A, et al. Recombinant human LH supplementation versus recombinant human FSH (rFSH) step-up protocol during controlled ovarian stimulation in normogonadotrophic women with initial inadequate ovarian response to rFSH. A multicentre, prospective, randomized controlled trial. Hum Reprod, 2005, 20(2):390-6.
- [23]Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, et al. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria[J]. Hum Reprod, 2011, 26(7): 1616-1624. DOI: 10.1093/humrep/der092.
- [24]Ferraretti AP, Gianaroli L. The Bologna criteria for the definition of poor ovarian responders: is there a need for revision[J]. Hum Reprod, 2014, 29(9): 1842-1845. DOI: 10.1093/humrep/deu139.
- [25]Lehert P, Kolibianakis EM, Venetis CA, et al. Recombinant human follicle-stimulating hormone (r-hFSH) plus recombinant luteinizing hormone versus r-hFSH alone for ovarian stimulation during assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis. Reprod Biol Endocrinol, 2014, 12:17.
- [26]田莉峰, 伍琼芳, 谭俊等. 早卵泡期长方案血清 LH 低的患者添加 r-LH 的临床结局分析. 生殖医学杂志, 2018, 27(04):310-315.
- [27]Pezzuto A, Ferrari B, Coppola F, et al. LH supplementation in down-regulated women undergoing assisted reproduction with baseline low serum LH levels. Gynecol Endocrinol, 2010, 26(2):118-24.
- [28]He W, Lin H, Lv J, et al. The impact of luteinizing hormone supplementation in gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles: a retrospective cohort study. Gynecol Endocrinol, 2018, 34(6):513-517.
- [29]Fábregues F, Creus M, Peñarubia J, et al. Effects of recombinant human luteinizing hormone supplementation on ovarian stimulation and the implantation rate in down-regulated women of advanced reproductive age. Fertil Steril, 2006, 85(4):925-31.
- [30]Shoham Z, Smith H, Yeko T, et al. Recombinant LH (lutropin alfa) for the treatment of hypogonadotrophic women with profound LH deficiency: a randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-efficacy study[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2008, 69 (3) :471-478.
- [31]Balasch J, Fabregues F, Carmona F, et al. Ovarian luteinizing hormone priming preceding follicle-stimulating hormone stimulation: clinical and endocrine effects in women with long-term hypogonadotrophic hypogonadism. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94 (7) :2367-73.

第一作者简介: 姓名: 邓超群, 性别: 女, 民族: 汉族, 出生年月: 1998年4月, 籍贯: 四川成都, 学历: 硕士研究生, 妇产科学。

通讯作者简介: 姓名: 韩宝生, 性别: 男, 民族: 汉族, 出生年月: 1963年12月, 籍贯: 河北唐山, 学历: 硕士研究生, 研究方向: 人类辅助生殖技术, 职称: 主任医师。