

促黄体生成素在辅助生殖技术的应用研究进展

杨蕾¹ 韩宝生¹ 秦玉宁²

1 华北理工大学附属唐山市妇幼保健院 2 华北理工大学附属医院

DOI:10.12238/bmtr.v4i2.5001

[摘要] 近年来辅助生殖技术(Assisted Reproductive Technology,ART)发展迅速,控制性超促排卵(COH)治疗得到广泛应用。国内外众多实验和临床经验表明,卵泡生长不需要黄体生成素,但促黄体生成素(LH)对卵泡正常发育及卵母细胞成熟具有重要作用^[1]。因此,在卵泡发育过程中恰当地应用LH、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中的应用予以综述。

[关键词] 促黄体生成素; 辅助生殖技术; 控制性超促排卵

中图分类号: R322.6+4 **文献标识码:** A

Research progress on the application of luteinizing hormone in assisted reproductive technology

Lei Yang¹ Baosheng Han¹ Yuning Qin²

1 Tangshan maternal and Child Health Hospital Affiliated to North China University of technology

2 Affiliated Hospital of North China University of Technology

[Abstract] In recent years, assisted reproductive technology (ART) has developed rapidly, and controlled ovarian hyperstimulation (COH) therapy has been widely used. Many experiments and clinical experiences at home and abroad have shown that follicular growth does not need luteinizing hormone, but luteinizing hormone (LH) plays an important role in normal follicular development and oocyte maturation. Therefore, it has become a research hotspot to properly apply LH and solve the problems related to its addition in the process of follicular development. In this paper, the role of LH and its application in assisted reproductive technology are reviewed.

[Key words] luteinizing hormone; assisted reproductive technology; controlled ovarian hyperstimulation

随着我国三胎政策开放及夫妻双方个人因素,有生育需求、需要辅助生殖技术(Assisted Reproductive Technology, ART)助孕的患者数量逐年增加。在女性月经周期中,促性腺激素(gonadotropic hormone, Gn)的周期变化对卵泡发育起到了决定性的直接作用,促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)和卵泡刺激素(folliclestimulating hormone, FSH)在促进卵泡发育和排卵中存在互补作用,也是性腺类固醇激素产生的关键。目前外源性FSH作为经典的促排卵药物在控制性超促排卵(controlled ovarian hyperstimulation, COH)中的应用方案已比较成熟,而COH过程中外源性LH是否应该添加、添加时机等问题,尚未达成共识。本文对近年来 LH在辅助生殖技术中的作用研究进展做一综述。

1 LH的概述

1.1 LH的分子结构

促黄体生成素是垂体前叶在促性腺激素释放激素(Gonadotropin-releasing hormone, GnRH)刺激下合成的一种

糖蛋白激素,它是由 α 和 β 两个非共价连接肽亚基组成的复杂蛋白复合体^[1]。 β 亚基是决定激素抗原特异性及其独特生理功能的部分,但其必须与 α 亚基结合形成异源二聚体才能发挥其作用^[1]。LH所结合的LH/hCG受体(LHCG-R)属于G蛋白偶联受体家族,具有7个跨膜结构域和一个大的N端细胞外结构域。LHCG-Rs位于卵巢膜、颗粒细胞和黄体细胞上。其同时也存在于筋膜外组织,并可能对着床、调节输卵管和宫颈功能、调节子宫内膜血管生成和生长、大脑发育和性行为发挥相关作用^[1]。

1.2 LH的生理作用

1959年Falck^[2]提出雌激素合成的“两细胞-两促性腺激素”学说(two cell-two gonadotropin theory),是卵巢生理学中的一个基本概念,它确立了LH和FSH在激素产生中的作用,解释了卵巢雌激素的合成是由卵泡膜细胞和颗粒细胞在FSH与LH的共同作用下完成的。适度的LH刺激对卵泡和卵母细胞的最佳发育具有重要作用。关于LH的生理作用,其基本要点为:卵泡早期,LH促进睾酮和雄烯二酮的生成,为雌二醇(Estradiol, E2)合

成提供底物^[3]。卵泡中晚期, LH进一步促进卵泡生长和E2合成, 进而促进优势卵泡的发育。卵泡发育末期, 高浓度的LH促进卵泡最终成熟和排卵。排卵后, LH又起到了促进黄体功能, 刺激黄体颗粒细胞分泌孕激素(P)的作用, 且促进了E2和抑制素A的合成及分泌^[1]。

2 LH应用的理论基础——“LH治疗窗”

Balasz、Shoham 等人^{[4][5]}于20世纪初提出了“LH治疗窗”(LH window)的假说, 即在卵泡发育至卵泡发育成熟至排卵的过程中, 血清LH水平存在一个最适范围, LH维持在此范围内对卵泡发育和子宫内膜生长具有重要意义。如果体内LH的水平降低到一定程度, 血清E2的浓度将不能满足子宫内膜增厚和卵丘形成的需要, 会影响卵泡正常发育和子宫内膜生长, 这一低限水平称为LH阈值。国外一项研究^[6]发现卵泡中期LH<1.0U/L时, 血清E2水平降低, 妊娠率下降。若LH水平高于一定程度, 则会导致卵泡提前闭锁和黄素化, 卵母细胞及胚胎质量不良, 从而使胚胎着床率下降以及流产率增高, 这一高限水平称为LH的“天花板”(LH ceiling)。过高及过低的LH基础水平对自然受孕都存在一定程度的负面影响^[6]。对于LH水平的阈值目前尚无统一标准, 被大多数学者认可的LH治疗窗为1.2U/L≤LH≤5.0U/L。

3 添加 LH 制剂的时机及剂量

3.1 LH制剂的添加时机

在COH过程中补充外源性黄体生成素的时间, 目前尚无统一标准。首次出现卵巢慢反应的患者, 从Gn启动第7-10天开始添加LH制剂可以改善卵巢刺激效果^[7]。对于卵巢低反应患者, 从Gn启动第1天或第7天补充LH制剂能达到更好的效果^[8]。高龄患者在卵泡早期开始补充LH制剂比卵泡晚期补充LH制剂能得到更好的临床结局^[9]。降调节后Gn启动日血清LH<1IU/L时, 应尽早早添加LH制剂^[10]。对多囊卵巢综合征(Polycystic ovarian syndrome PCOS)患者在GnRH-a方案出现卵巢慢反应^[11], 在卵泡早期即补充适量的LH制剂能够有效改善PCOS患者的妊娠结局。

3.2 LH制剂的添加剂量

在LH的用药剂量方面, 目前临床上尚无统一标准, COH治疗中添加LH的常用剂量为75IU/d~150IU/d。包括HH患者在内的大多数IVF-ET患者, 75IU/d的LH即可满足卵泡生长、激素合成和子宫内膜发育需求^[3]。而对于卵巢慢反应患者和POR患者, 适当增加LH剂量至150IU/d可促进卵母细胞成熟, 增加获卵数^[12]。早期国外一项^[13]前瞻性研究按照给予r-LH剂量不同, 把患者随机分为4组, 研究结果显示添加r-LH 0IU/d及25IU/d组卵泡发育数量少、雌激素水平低, 添加r-LH 75IU/d和225IU/d组其排卵率显著高于0IU/d组及25IU/d组。但也有学者指出LH剂量超过225IU/d将影响卵泡发育, 因此LH添加剂量不宜过大。

因为LH治疗窗阈值较小, 所以LH添加剂量的精确度就显得尤为重要。由于个体差异, 患者可能获得最佳卵巢刺激效果所需的LH水平也就存在差异, 因此在COH治疗过程中, 应根据患者的卵泡生长情况、血清E2水平、子宫内膜厚度等指标, 个体化调整LH制剂的添加剂量。适宜剂量的添加LH是有积极意义的, 否则将

产生不利影响。

4 LH添加在ART中的临床应用

目前外源性LH制剂常用药物有人重组黄体生成素(r-LH)和人绝经期尿促性腺激素(HMG)。r-LH是采用基因工程所获得的一种糖蛋白, 每支含LH75IU。HMG是从绝经期妇女尿液中所提取处的促性腺激素, 主要含卵泡刺激素和黄体生成素, 内含75IU的FSH和75IU的LH。LH能与位于卵巢膜及睾丸间质细胞膜上的促黄体生成素及绒毛膜促性腺激素受体结合并发挥作用。r-LH与HMG不同之处为r-LH不含FSH, 为单一制剂。近年来发表的研究结果^[14]显示, 使用FSH的基础上补充r-LH, 对临床妊娠结局有益处。Bulent Berker等人^[15]研究发现, 在超促排卵中适量添加HMG不仅可以增加雌激素水平, 还可增加患者的获卵数、胚胎数, 提高胚胎着床率。

4.1 在非选择性人群中的应用

目前外源性FSH作为经典的促排卵药物在控制性超排卵中的应用已比较成熟, 然而, 在控制性超促排卵中LH的作用依然存在很大的争议。在COH中哪些人群从LH中获益、LH制剂的选择、添加LH时机及添加剂量等问题均尚未达成共识。GnRH-a降调节后, 可能出现LH水平下降, 有研究显示, 在未经选择人群中添加LH能够提高妊娠率^[16]。然而, 也有研究认为在这类人群中补充LH并不能获益^[17]。一项Meta分析显示, 添加r-hLH虽然可以缩短Gn用药时间, 减少FSH用量并提高扳机日E2水平, 但这些差异并没有使获卵数、妊娠率提高^[18]。由此可知, 添加外源性LH并非对所有患者有益, 部分患者虽然经过了垂体降调节, 但其体内剩余的内源性LH水平可能已足够满足卵泡的正常发育。但在一些特定的人群中添加LH值仍值得被考虑。

4.2 在卵巢低反应及慢反应患者中的应用

在COH过程中, 卵巢对Gn反应不敏感的病理状态称为卵巢低反应(POR)。一项纳入41例患者的前瞻性研究^[19]结果显示在非预期低反应患者中添加LH可影响类固醇生成, 有助于改善卵巢反应。但2017年一项多中心RCT研究^[20]中得到的结果认为添加r-LH不能提高获卵数。对于POR患者在促排卵过程中更倾向于添加LH, 但仍存在争议。卵巢慢反应有别于低反应, 卵巢慢反应是指在COH的前几日卵泡生长正常, 之后卵泡发育呈现平台, 直径不再增长, E2水平亦无明显升高。对慢反应人群添加LH可以增加卵巢对FSH的反应性, 得到更多的卵子, 增加受孕率^[21]。Yaz Ylmaz等^[22]研究发现, 在垂体降调节后发生卵巢慢反应时补充r-hLH组相比单用r-FSH组, 显著提高了种植率和临床妊娠率。因此, 针对卵巢慢反应患者适量添加LH可使其获益。

4.3 在高龄患者中的应用

高龄产妇的定义为女性>35周岁分娩。高龄生育其中包括了母亲的健康风险和生育畸形儿的风险增加。引起高龄妇女生育力下降的主要影响因素包括卵巢储备功能下降, 卵母细胞的数量减少、质量下降, 内分泌功能下降。在实施IVF-ET的过程中, 由于高龄导致卵巢生理功能下降, 卵巢对促排卵药物反应差, 在进行垂体降调节中更容易发生LH相对不足, 从而导致妊娠率低, 自

然流产风险高。辅助性应用LH制剂有助于改善患者妊娠结局。在2018年发表的一项回顾性研究中,补充外源性黄体生成素40岁及以上的患者获得更多的卵母细胞(5.60vs3.97)和优质胚胎(3.07vs1.93)。由此可认为对于40岁以上的高龄妇女,在GnRH-a使用后周期中补充LH有利于获得更多的卵母细胞和优质胚胎^[23]。最近Wang, YN等学者发表的一篇纳入9项研究共2767例患者的荟萃分析^[24]结果表明:在年龄>30岁的IUI患者中,r-FSH和r-LH联合用药在临床妊娠率和子宫内膜厚度方面均优于单独使用HMG。在年龄>30岁接受IVF的患者中,在临床妊娠率和每个开始周期的活产率方面r-FSH和r-LH联合使用的效果也优于单独使用HMG。综上所述,添加r-LH对高龄患者是有益的。

4.4在血清LH过低患者中的应用

应用GnRH-a后,约7%~48%卵巢功能正常的患者出现血清LH水平显著降低^[25]。在刺激周期中,通过GnRH-ant或GnRH-a阻断GnRH受体来实现垂体的下调,这意味着生长卵泡是在一个非常低甚至没有LH的环境中发育的。

最近国内一项^[26]研究显示低LH水平组在触发日血清E2水平较低,FSH消耗量较高,且获得卵母细胞较少。Gn启动日LH<1IU/L时,添加r-LH 75IU/d患者的受精率、临床妊娠率等指标均高于黄体期方案未添加r-LH的患者。HH患者由于同时缺乏内源性的FSH和LH,所以在辅助生殖治疗时需外源性添加。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。所以,HH患者的治疗过程中适当添加LH是必要的。总之,目前证据表明,GnRH-a降调节后血清LH水平过低可能影响卵泡的发育潜能,在这种情况下添加LH制剂在一定程度上能改善临床结局。

5 总结与展望

LH在卵泡生长、发育和成熟过程中发挥着举足轻重的作用,但有关外源性LH的相关问题,如:在COH过程中是否应该添加LH,何时添加,添加剂量,添加种类,哪些人群添加LH更加受益以及不同促排方案如何添加等问题尚未达成共识。目前研究表明,并非所有人群补充LH后均能受益。临床亟需多中心大样本的前瞻性随机对照研究来得出更可靠的数据,指导LH在临床的应用。医生应对患者进行个性化管理,调整治疗方案,以改善ART的治疗结局。

[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 oestrogen 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 develop-

ment 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 Oct;24(10):2785-93.

[4]Balasch J,Fábregues F.Is luteinizing hormone needed for optimal ovulation induction? Curr Opin Obstet Gynecol. 2002Jun;14(3):265-74.

[5]Shoham Z.The clinical therapeutic window for luteinizing hormone in controlled ovarian stimulation. Fertil Steril. 2002Jun;77(6):1170-7.

[6]Johnson S,Schiffner J,Freundl G,et al. Luteinizing hormone profiles in conception and non-conception natural cycles. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2019 Apr;24(2): 140-147.

[7]Ferraretti AP,Gianaroli L, Magli MC,et al. Exogenous luteinizing hormone in controlled ovarian hyperstimulation for assisted reproduction techniques[J].Fertility and Sterility,2004,82(6):1521-1526.

[8]Levi-Setti Paolo Emanuele,Zerbetto Irene, Baggiani Annamaria,et al. An Observational Retrospective Cohort Trial on 4,828 IVF Cycles Evaluating Different Low Prognosis Patients Following the POSEIDON Criteria[J]. Front Endocrinol (Lausanne),2019(10):282.

[9]Bosch E, Labarta E, Crespo J, et al. Impact of luteinizing hormone administration on gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles: an age-adjusted analysis[J]. Fertility and sterility,2011,95(3):1031-1036.

[10]骆丽华,刘雨生,季静娟,等.长方案卵巢刺激启动日黄体生成素水平作为黄体生成激素添加指标的价值[J].中国实用妇科与产科杂志,2012,28(8):64-68.

[11]梁秀霞,刘丽,贾玲玲.早卵泡期和晚卵泡期添加黄体生成素对多囊卵巢综合征GnRH-a长方案卵巢慢反应患者临床结局的影响[J].临床和实验医学杂志,2020,19(04):397-399.

[12]Bordewijk EM,Mol F,van der Veen F,Van Wely M.Required amount of rFSH, HP-hMG and HP-FSH to reach a live birth: a systematic review and meta-analysis[J].Hum Reprod Open. 2019,1(3):1-12.

[13]The European Recombinant Human LH Study Group. Recombinant human luteinizing hormone (LH) to support recombinant human follicle-stimulating hormone (FSH)-induced follicular development in LH-and FSH-deficient anovulatory women:a dose-finding study[J].J Clin Endocrinol Metab, 1998,83:1507-1514.

[14]周志明.重组人促黄体生成素在体外受精促排卵治疗中的应用[J].淮海医药,2021,39(1):69-71.

[15]Berker B, Şukür YE, Ozdemir EU,et al. Human Menopa-

usa] Gonadotropin Commenced on Early Follicular Period Increases Live Birth Rates in POSEIDON Group 3 and 4 Poor Responders[J]. *Reprod Sci*, 2021,28(2):488-494.

[16]Younis JS,Laufer N.Recombinant luteinizing hormone supplementation to recombinant follicle stimulating hormone therapy in gonadotropin releasing hormone analogue cycles: what is the evidence? *Curr Med Res Opin*. 2018 May;34(5):881-886.

[17]Lahoud R,Ryan J,Iltingworth P,et al. Recombinant LH supplementation in patients with a relative reduction in LH levels during IVF/ICSI cycles: A prospective randomized controlled trial[J].*Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*,2017,210:300-305.

[18]Oliveira JB,Mauri AL,Petemen CG,et al. Recombinant luteinizing hormone supplementation to recombinant follicle-stimulation hormone during induced ovarian stimulation in the GnRH-agonist protocol:a Meta-analysis[J].*J Assist Reprod Genet*,2007,24:67-75.

[19]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 Feb 20;12:17.

[20]Humaidan P,Chin W,Rogoff D,et al. Efficacy and safety of follitropin alfa/lutropin alfa in ART: a randomized controlled trial in poor ovarian responders. *Hum Reprod*. 2017 Mar 1;32(3):544-555.

[21]李红真,龚斐,蔡素芬,等.卵巢刺激慢反应患者补充重组黄体生成素的疗效评价[J].*生殖医学杂志*,2013,22(02):92-96.

[22]YazcYlamz F,Grkemli H,Olakolu MC,et al. The evaluation of recombination LH supplementation in patients with suboptimal response to recombinant FSH undergoing IVF treatment with GnRH agonist down-regulation[J].*Gynecol Endocrinol*,2015,31:141-144.

[23]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 Jun;34(6):513-517.

[24]Wang Y,Li L,Deng K,et al. Comparison of the combination of recombinant follicle-stimulating hormone and recombinant luteinizing hormone protocol versus human menopausal gonadotropin protocol in controlled ovarian stimulation: A systematic review and meta-analysis[J].*J Evid Based Med*, 2020,13(3):215-226.

[25]Humaidan P,Bungum L, Bungum M,et al. Ovarian response and pregnancy outcome related to mid-follicular LH levels in women undergoing assisted reproduction with GnRH agonist down-regulation and recombinant FSH stimulation[J]. *Human Reproduction*,2002,17(8):2016-2021.

[26]Yu-Ting,Wan,Shan,Liu,Shan-Ke,et al.Effect of luteinizing hormone concentration on transcriptome and subcellular organelle phenotype of ovarian granulosa cells.[J].*Journal of assisted reproduction and genetics*,2021,38(4):809-824.

通讯作者:

韩宝生(1963--),男,汉族,河北唐山人,硕士研究生,主任医师,研究方向:人类辅助生殖技术。

作者简介:

杨蕾(1994--),女,汉族,河北唐山人,硕士研究生,研究方向:人类辅助生殖技术。