

黄体生成素、卵泡刺激素及LH/FSH比值在多囊卵巢综合征中的研究进展

刘清, 刘东方*

重庆医科大学附属第二医院内分泌与代谢病科, 重庆

收稿日期: 2023年3月17日; 录用日期: 2023年4月12日; 发布日期: 2023年4月20日

摘要

多囊卵巢综合征(PCOS)是一种由于糖代谢异常与内分泌失调引发的以高雄激素血症、稀发排卵或无排卵、胰岛素抵抗、超重或肥胖、月经不规则等为特征的一种生殖内分泌性疾病,是困扰育龄期女性难孕难育、不孕不育的重要原因之一;其中黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)作为性激素轴中与卵巢功能密切相关的激素,在多囊卵巢综合征(PCOS)中有异于生理状态的改变,可能呈现出黄体生成素(LH)水平升高、卵泡刺激素(FSH)水平不变或降低及LH/FSH比值升高的情况;所以目前大部分研究看来黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)及LH/FSH比值是研究甚至是诊断多囊卵巢综合征(PCOS)的重要指标,此综述总结了目前多囊卵巢综合征(PCOS)中黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)及LH/FSH比值等指标的研究进展。

关键词

多囊卵巢综合征(PCOS), 黄体生成素(LH), 卵泡刺激素(FSH), LH/FSH比值

Research Progress of Luteinizing Hormone, Follicle-Stimulating Hormone and LH/FSH Ratio in Polycystic Ovary Syndrome

Qing Liu, Dongfang Liu*

Department of Endocrinology and Metabolism, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Mar. 17th, 2023; accepted: Apr. 12th, 2023; published: Apr. 20th, 2023

*通讯作者。

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a reproductive endocrine disease caused by abnormal glucose metabolism and endocrine disorders, which is characterized by hyperandrogenism, rare ovulation or anovulation, insulin resistance, overweight or obesity, irregular menstruation, etc. It is one of the important reasons that plague women of childbearing age who are difficult to conceive, have children and have infertility. Among them, Luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH), which are closely related to ovarian function in the sex hormone axis, have different changes from the physiological state in polycystic ovary syndrome (PCOS), which may show the situation that the level of luteinizing hormone (LH) is increased, the level of follicle stimulating hormone (FSH) is unchanged or decreased, and the ratio of LH/FSH is increased. Therefore, it seems that luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH) and LH/FSH ratio are important indicators for studying and even diagnosing polycystic ovary syndrome (PCOS). This review summarizes the research progress of luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH) and LH/FSH ratio in polycystic ovary syndrome (PCOS).

Keywords

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), Luteinizing Hormone (LH), Follicle Stimulating Hormone (FSH), LH/FSH Ratio

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)是一种由于糖代谢异常与内分泌失调引发的以高雄激素血症、无排卵、胰岛素抵抗为特征的内分泌性疾病[1], 患有多囊卵巢综合征(PCOS)的患者可能出现月经紊乱、肥胖、排卵异常、多毛、痤疮及不孕等临床表现, 在育龄期女性中发病率较高, 是困扰育龄期女性生育和生活的重要疾病之一。多囊卵巢综合征(PCOS)的一种较为特征性表现为排卵异常, 包括稀发排卵、优势卵泡减少、卵泡质量下降、无排卵等异常。黄体生成素(luteinizing hormone, LH)和卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)通过下丘脑、垂体前叶、生殖器官和卵母细胞中的复杂相互作用, 在卵泡发育和排卵中发挥互补作用。促性腺激素的产生或作用受损导致相对或绝对黄体生成素(LH)和卵泡刺激素(FSH)缺乏, 从而损害配子生成和性腺类固醇的产生, 从而影响生育能力[2] [3]。由于黄体生成素(LH), 卵泡刺激素(FSH)在生殖过程中的重要作用, 黄体生成素(LH), 卵泡刺激素(FSH)及 LH/FSH 比值等指标是研究多囊卵巢综合征的重要指标。

2. 多囊卵巢综合征(PCOS)中黄体生成素(LH), 卵泡刺激素(FSH)发生改变的基础

黄体生成素(LH), 卵泡刺激素(FSH)属于垂体性腺激素, 其主要生理作用是在下丘脑 - 垂体 - 卵巢性腺轴中调节卵泡生成和影响排卵周期, 影响月经周期及规律, 影响生殖功能。多囊卵巢综合征(PCOS)的一个很重要的神经内分泌标志是持续快速的促性腺激素释放激素(GnRH)脉冲[4], GnRH 脉冲的频率部分决定了优先合成和分泌哪种促性腺激素, 快速 GnRH 脉冲有利于 LH, 而较慢 GnRH 有利于 FSH 的分泌[5], 所以多囊卵巢综合征中的持续快速 GnRH 脉冲有利于垂体合成黄体生成素而不是卵泡刺激素, 并导致多囊

卵巢综合征(PCOS)典型的黄体生成素浓度和黄体生成素: 卵泡刺激素比率增加[4]。下丘脑 - 垂体 - 卵巢轴失调为多囊卵巢综合征(PCOS)发生的重要机制[6] [7], 因此性腺激素水平分泌失常是多囊卵巢综合征(PCOS)较为特征的表现。LH/FSH 比值的升高是多囊卵巢综合征患者重要的内分泌特点, 然而对于这一比值的升高, 因为种族等原因的不同, 升高的比例由 30%~90%不等。欧美国家的比例相对较低, 日本多囊卵巢综合征(PCOS)患者中增高的比例最多, 同时日本将 $LH/FSH \geq 1$ 作为该病的诊断标准之一[8] [9]。目前看来, 多囊卵巢综合征中的促性腺激素改变与神经内分泌改变相关, 这是促性腺激素变化的基础。

3. 黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)及 LH/FSH 比值在多囊卵巢综合征中的改变

多囊卵巢综合征通常伴有高雄激素血症表现, 而高雄激素血症会影响下丘脑 - 垂体 - 卵巢轴的功能, 表现为患有多囊卵巢综合征的成年女性, 通常 LH 水平高于正常或升高, 卵巢类固醇水平升高, 这与快速的 LH 脉冲分泌有关, 在患有多囊卵巢综合征的女性中, LH 的脉冲频率始终处于高水平[10] [11], 这使得 LH 水平升高, 从而使得 LH/FSH 比值升高。杨元松、岑振考、陈进萍等不同研究者观察的多囊卵巢综合征患者中性激素水平变化均得出多囊卵巢综合征患者血清激素中 FSH 水平较低, 血清中多见睾酮(TSTO)、LH 的改变, 尤其以 LH 升高较明显的结论[12] [13] [14]。而在 2016 年胡艳军等人的研究对比了多囊卵巢综合征组和健康女性, 在有多囊卵巢综合征组共检测出 65.5% 的 FSH、LH、T 值异常, 观察组的 LH、T、LH/FSH 显著高于对照组[15]。2016 年刘红霞等进行的一项多囊卵巢综合征患者和健康人群的随机对照研究中显示, 观察组即 PCOS 组中 $LH/FSH \geq 1$ 的人数约占 83.13%, 并且大部分多囊卵巢综合征患者的 LH/FSH 水平升高明显, 近 50% 的患者 $LH/FSH \geq 2$; 而对照组健康人群的 LH/FSH、LH 水平则呈现出比较明显的低水平、低分布趋势, 提示与健康人群相比, 多囊卵巢综合征患者的 LH/FSH 比值明显较高[16]。我们知道, 多囊卵巢综合征的一个较为明显的特征是不孕, 但多囊卵巢综合征患者同其他不孕患者的性激素等指标仍有不同。在 2018 年潘丽娜等人将 PCOM (卵巢多囊样改变)组和无 PCOM 的不孕患者比较, PCOM 组较对照组患者年龄偏小、窦卵泡数明显增多, 睾酮值增加; 将 LH/FSH 比值进行分组比较, 当 $LH/FSH \geq 1$ 时, 睾酮值和窦卵泡数较 $LH/FSH < 1$ 组明显增加, 而随着 LH/FSH 比值的增高, 携带易患高雄激素血症(HA)AR 基因 rs6152A 基因型的患者人数增加[17]。这些研究均得出了在有多囊卵巢综合征患者中黄体生成素(LH)水平升高及睾酮水平升高, LH/FSH 比值升高的结论。由此看来: 黄体生成素(LH)水平、LH/FSH 比值、睾酮水平升高是多囊卵巢综合征(PCOS)生殖内分泌及代谢紊乱的一个重要特征, 目前睾酮水平已经作为多囊卵巢综合征的一个诊断标准, 而黄体生成素(LH)水平、LH/FSH 比值对 PCOS 诊断则具有重要参考价值。

4. 黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)及 LH/FSH 比值在多囊卵巢综合征临床表现中的相关性

多囊卵巢综合征常合并肥胖、胰岛素抵抗、高雄激素血症、不孕、心脏代谢危险因素及不良心理健康等表现[5] [9]。目前有研究探讨了 LH、FSH 及 LH/FSH 比值与多囊卵巢综合征(PCOS)代谢特征的关系, 包括超重、肥胖及胰岛素抵抗等。梅园园等人的一项 94 例多囊卵巢综合征患者代谢特征观察研究中发现, 多囊卵巢综合征(PCOS)患者存在个体差异性, 根据体质量的不同其激素水平改变不同, 肥胖者以 T (总睾酮)水平升高为主, 同时多伴有不同程度的胰岛素抵抗; 非肥胖者则以 LH 升高为主要变化[18]。刘雪莲等人的研究表明肥胖型多囊卵巢综合征患者的血清 T (总睾酮)、E2 (雌二醇)、FSH (卵泡刺激素)、LH (黄体生成素)、PRL (催乳素)水平明显要比正常人组高[19], 而 Kumar 等人的一项观察肥胖和非肥胖 PCOS 患者的临床、生化和放射性特征差异的研究中发现, 与对照组相比, 病例中的 LH/FSH 比率更高。与非肥胖 PCOS 病例相比, 肥胖 PCOS 患者的血清 LH 和总睾酮水平更高[20]。肥胖会引起多种内分泌水平发生变化, 也会在多囊卵巢综合征中出现性激素水平的差异, 二者具有相关性。而多囊卵巢综合征导致的

肥胖会更容易引起患者生理上的一些改变, 例如患者随着时间的延长, 容易出现高血压、糖尿病等一系列的代谢综合征[21]。Marcondes 及其同事观察用二甲双胍治疗多囊卵巢综合征(PCOS)妇女后, 改善胰岛素敏感性后, 对照组出现 LH 降低和 FSH 水平升高的表现[9]。EliranMor 等人的研究也观察到胰岛素抵抗患者 LH 和 LH/FSH 比值的平均水平明显较低, 这可能解释了与非胰岛素抵抗患者相比, 这些患者的睾酮水平较低[22]。在周小静等人的研究中发现 LH/FSH 水平与身高、体重、体重指数、腰围、臀围具有相关性, 其中 LH/FSH 比值与身高呈正相关, 与体重、体重指数、腰围、臀围呈负相关。在性激素水平中: LH/FSH 与睾酮、泌乳素、雌二醇、AMH 具有相关性, 且均呈正相关; 在糖代谢指标中: LH/FSH 比值与 FPG、FINS、HOMA-IR 具有相关性, 且均呈正相关。在脂代谢指标中: LH/FSH 与 TG、TC、HDL、LDL 均具有相关性, 其中 LH/FSH 水平与 HDL 呈正相关, 与 TG、TC、LDL 呈负相关[23]。在王芳等人的研究中发现 FSH 水平与 TG、LDL-C 存在正相关关系; LH 水平与 TC、TG、LDL-C 存在正相关关系[24]。以上研究均体现了 LH、FSH 及 LH/FSH 比值在多囊卵巢综合征(PCOS)患者中对于肥胖、胰岛素抵抗、高雄激素血症等临床表现的相关性。

5. LH/FSH 比值在诊断多囊卵巢综合征的局限性

多囊卵巢综合征(PCOS)患者可能表现为 LH 升高, LH/FSH 比值增加; 然而, 国际上目前公认的多囊卵巢综合征(PCOS)诊断标准却并未将 LH/FSH 比值水平作为诊断标准。究其原因, 由于 LH、FSH 等指标受到性腺轴上游功能、月经周期、卵巢功能、检验技术等影响, 使得 LH/FSH 比值在多囊卵巢综合征(PCOS)中的诊断效能不高, 有些研究会得出 LH、FSH 及 LH/FSH 比值在多囊卵巢综合征(PCOS)患者中并无统计学差异的结论, 或者是研究得出与目前大部分认识相反的结论。Banaszewska 等人的研究表明 LH/FSH 比值不是所有 PCOS 女性的特征属性, 其研究中发现, LH/FSH 比值升高在小于 50%的亚群中发现, 而大多数高胰岛素血症和肥胖症的 PCOS 女性的 LH/FSH 比值是正常的[25]。在 Saadia 的研究中发现肥胖组 PCOS 和非肥胖组 PCOS 之间的 LH/FSH 比值并无差异性[26]。Esmailzadeh 等人的回顾性研究发现多囊卵巢综合征妇女的黄体生成素、卵泡刺激素和 LH/FSH 比值与身体质量指数之间没有显著相关性, 甚至得出结论黄体生成素水平、卵泡刺激素水平和 LH/FSH 比值大小与月经过少、痤疮、多毛症和多囊卵巢声像图之间没有显著相关性[27]。而目前相对于 LH/FSH 比值, 抗缪勒氏管激素在 PCOS 诊断中似乎更具有特异性和敏感度。在葛蕾、谭健等人的一些比较 AMH(抗缪勒氏管激素)和 LH/FSH 比值在多囊卵巢综合征(PCOS)中的诊断价值研究中得出结论: AMH 对多囊卵巢综合征(PCOS)诊断准确率、特异度、敏感度均高于 LH/FSH 比值[28] [29]。综上所述, 虽然目前多认为 LH/FSH 比值在多囊卵巢综合征(PCOS)研究中具有重要价值, 但由于 LH、FSH 及 LH/FSH 比值受到干扰因素的影响, 目前并未将其认为是多囊卵巢综合征(PCOS)的诊断标准之一。此外, 由于 LH/FSH 比值是计算指标, 目前多数认为 LH/FSH > 2 是诊断多囊卵巢综合征(PCOS)的截断值, 但仍有一些国家或者研究对诊断多囊卵巢综合征(PCOS)的 LH/FSH 比值截断值有不同的定义。如日本研究就认为 LH/FSH 比值 ≥ 1 为多囊卵巢综合征(PCOS)有效诊断标准[30]。

6. 小结

多囊卵巢综合征, 一种重要的生殖内分泌疾病, 对于育龄期女性的生育生活都有重要影响, 是目前生殖内分泌和妇产科学研究的热门领域之一。黄体生成素(LH)、卵泡生成素(FSH)及 LH/FSH 比值在多囊卵巢综合征的诊断和临床表现中有一定相关性, 这对于后续多囊卵巢综合征(PCOS)的研究提供了更多方向。虽然黄体生成素与卵泡刺激素(LH/FSH)的比值是一个有争议的标准, 但在 PCOS 病例中经常观察到 LH/FSH 比值升高[31]。目前需要更多的研究来确定是否可将 LH/FSH 比值列为多囊卵巢综合征(PCOS)诊断标准之一及制定合理的 LH/FSH 比值截断值来诊断多囊卵巢综合征(PCOS)。

参考文献

- [1] 张蓓, 魏薇, 杨璨. AMH、DHEA-S、LH、FSH 在多囊卵巢综合征患者血清中的表达及临床意义[J]. 贵州医药, 2022, 46(1): 126-127.
- [2] Bosch, E., et al. (2021) Reduced FSH and LH Action: Implications for Medically Assisted Reproduction. *Human Reproduction*, **36**, 1469-1480. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab065>
- [3] Le, M.T., et al. (2019) Exploration of the Role of Anti-Mullerian Hormone and LH/FSH Ratio in Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome. *Clinical Endocrinology*, **90**, 579-585. <https://doi.org/10.1111/cen.13934>
- [4] Blank, S.K., McCartney, C.R. and Marshall, J.C. (2006) The Origins and Sequelae of Abnormal Neuroendocrine Function in Polycystic Ovary Syndrome. *Human Reproduction Update*, **12**, 351-361. <https://doi.org/10.1093/humupd/dml017>
- [5] Gross, K.M., Matsumoto, A.M. and Bremner, W.J. (1987) Differential Control of Luteinizing Hormone and Follicle-Stimulating Hormone Secretion by Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Pulse Frequency in Man. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **64**, 675-680. <https://doi.org/10.1210/jcem-64-4-675>
- [6] 张红阳, 侯雨辉. 多囊卵巢综合征患者 LH/FSH 比值与临床及生化水平的相关性[J]. 医学研究杂志, 2019, 48(6): 64-67.
- [7] 宋美杉, 连方. 基础 LH/FSH 比值对多囊卵巢综合征患者 IVF-ET 妊娠结局的影响[J]. 中国临床研究, 2021, 34(6): 774-776.
- [8] 杨明明, 马生秀. 多囊卵巢综合征 LH/FSH 的特点以及其他临床指标的相关性[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(68): 64-65.
- [9] Marcondes, J.A., et al. (2007) Metformin in Normal-Weight Hirsute Women with Polycystic Ovary Syndrome with Normal Insulin Sensitivity. *Gynecological Endocrinology*, **23**, 273-278. <https://doi.org/10.1080/09513590701192529>
- [10] Dumesic, D.A., et al. (2015) Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrine Reviews*, **36**, 487-525. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1018>
- [11] Woo, I., et al. (2015) Predictive Value of Elevated LH/FSH Ratio for Ovulation Induction in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Reproductive Medicine*, **60**, 495-500.
- [12] 杨元松. 血清 FSH、LH、TSTO 在多囊卵巢综合征患者中的表达及意义[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2015, 2(3): 32-33.
- [13] 岑振考, 叶恒君. 探讨多囊卵巢综合征患者检测血清 LH、FSH、TSTO 的意义[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(12): 29-30.
- [14] 陈进萍. 血清 FSH、LH、TSTO 水平变化对多囊卵巢综合征不孕患者的临床价值[J]. 临床医学工程, 2017, 24(6): 811-812.
- [15] 胡艳军, 杨永妮. 多囊卵巢综合征患者血清 FSH、LH、睾酮检测的临床意义[J]. 包头医学院学报, 2016, 32(7): 92-93.
- [16] 刘红霞. LH/FSH 比值对多囊卵巢综合征的诊断价值分析[J]. 深圳中西医结合杂志, 2016, 26(8): 60-61.
- [17] 潘莉娜. 血清黄体生成素与卵泡刺激素比值及雄激素受体基因多态性与多囊卵巢关系的探讨[J]. 贵州医药, 2018, 42(7): 774-776.
- [18] 梅园园, 彭璇, 张小芬. 94 例多囊卵巢综合征患者代谢特征观察[J]. 南昌大学学报(医学版), 2010, 50(7): 55-57.
- [19] 刘雪连. 多囊卵巢综合征患者血浆 leptin 和血清 T、E2、FSH、LH、PRL 水平检测的临床意义[J]. 医学信息(中旬刊), 2011, 24(8): 3912-3913.
- [20] Kumar, N. and Agarwal, H. (2022) Early Clinical, Biochemical and Radiological Features in Obese and Non-Obese Young Women with Polycystic Ovarian Syndrome: A Comparative Study. *Hormone and Metabolic Research*, **54**, 620-624. <https://doi.org/10.1055/a-1880-1264>
- [21] Souza Dos Santos, A. (2015) The Impact of Body Mass on Inflammatory Markers and Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome. *Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, **31**, 225-228. <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.976546>
- [22] Mor, E., et al. (2004) The Insulin Resistant Subphenotype of Polycystic Ovary Syndrome: Clinical Parameters and Pathogenesis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **190**, 1654-1660. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.02.052>
- [23] 周小静. 不同 LH/FSH 水平下 PCOS 患者的糖脂代谢特点及其中医证候分布规律的研究[D]: [硕士学位论文]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2022.

-
- [24] 王芳. 多囊卵巢综合征不孕患者血清 HSP70、FSH、LH 水平及与脂代谢关系[J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(7): 1617-1620.
- [25] Banaszewska, B., *et al.* (2003) Incidence of Elevated LH/FSH Ratio in Polycystic Ovary Syndrome Women with Normo-and Hyperinsulinemia. *Roczniki Akademii Medycznej w Białymstoku*, **48**, 131-134.
- [26] Saadia, Z. (2020) Follicle Stimulating Hormone (LH:FSH) Ratio in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)—Obese vs. Non-Obese Women. *Medical Archives*, **74**, 289-293. <https://doi.org/10.5455/medarh.2020.74.289-293>
- [27] Esmailzadeh, S., *et al.* (2014) Body Mass Index and Gonadotropin Hormones (LH & FSH) Associate with Clinical Symptoms among Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Global Journal of Health Science*, **7**, 101-106. <https://doi.org/10.5539/gjhs.v7n2p101>
- [28] 葛蕾. AMH、LH/FSH 对多囊卵巢综合征患者的预测价值[J]. 中外医学研究, 2021, 19(2): 88-90.
- [29] 谭健. AMH、LH、FSH 对多囊卵巢综合征的诊断价值[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2020, 7(6): 122-130.
- [30] Yanagihara, R. (2023) Compatible Cut-Off Values for Luteinizing Hormone and the Luteinizing Hormone/Follicle-Stimulating Hormone Ratio in Diagnostic Criteria of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology for Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, **49**, 253-264. <https://doi.org/10.1111/jog.15423>
- [31] Beydoun, H.A., *et al.* (2012) Relationship of Obesity-Related Disturbances with LH/FSH Ratio among Post-Menopausal Women in the United States. *Maturitas*, **71**, 55-61. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.10.010>