

LH在多囊卵巢综合征患者行IVF-ET中的研究进展

侯美艳^{1,2}, 王流林¹, 胥琴^{1,2}, 转黎^{1,2*}

¹昆明理工大学附属医院, 云南 昆明

²云南省第一人民医院生殖医学中心, 云南 昆明

收稿日期: 2024年2月12日; 录用日期: 2024年3月8日; 发布日期: 2024年3月14日

摘要

多囊卵巢综合征(PCOS)是一种常见的内分泌紊乱性疾病, 常发生在育龄期女性中。PCOS可以引起排卵障碍、卵巢多囊样改变等, 是女性不孕的主要原因之一, 严重影响女性的生殖健康。PCOS患者主要通过促排卵治疗, 而对于反复促排卵失败的患者, 往往需要辅助生殖技术助孕治疗。黄体生成素(LH)可以调节卵泡发育, 促进卵子成熟, 是衡量卵巢功能的重要指标。现就LH在PCOS患者行体外受精-胚胎移植(IVF-ET)中的应用作一综述。

关键词

多囊卵巢综合征(PCOS), 促黄体生成素(LH), 体外受精-胚胎移植(IVF-ET)

Research Progress of LH in Patients with Polycystic Ovary Syndrome Undergoing IVF-ET

Meiyan Hou^{1,2}, Liulin Wang¹, Qin Xu^{1,2}, Li Zhuan^{1,2*}

¹The Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology, Kunming Yunnan

²Reproductive Medicine Center, The First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming Yunnan

Received: Feb. 12th, 2024; accepted: Mar. 8th, 2024; published: Mar. 14th, 2024

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrine disorder that often occurs in women of

*通讯作者。

文章引用: 侯美艳, 王流林, 胥琴, 转黎. LH 在多囊卵巢综合征患者行 IVF-ET 中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 354-359. DOI: 10.12677/acm.2024.143709

reproductive age. PCOS can cause ovulation disorder and polycystic ovary change, which is one of the main causes of female infertility and seriously affects female reproductive health. PCOS patients are mainly treated by ovulation induction, and for patients with repeated ovulation failure, assisted reproductive technology is often needed to assist pregnancy treatment. Luteinizing hormone (LH) can regulate follicle development, promote egg maturation, and is an important indicator of ovarian function. This article reviews the application of LH in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) in PCOS patients.

Keywords

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), Luteinizing Hormone (LH), *In Vitro* Fertilization-Embryo Transfer (IVF-ET)

Copyright © 2024 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 ovary syndrome, PCOS)是一种常见的妇科内分泌紊乱性疾病,其典型症状包括:排卵障碍、卵巢多囊样改变、高雄激素血症等,同时常伴有肥胖、代谢综合征和胰岛素抵抗。目前,PCOS 的病因和发病机理尚未完全清楚,但多数研究表明,它可能是由于下丘脑-垂体-卵巢轴功能失调及内分泌代谢紊乱所导致的[1]。对于 PCOS 患者的治疗目前最主要的方法是通过药物促排卵治疗,大多数患者可以有效地促进卵泡发育,获得优势卵泡[2] [3]。但仍有一部分患者对促排效果不佳,因此,这部分患者需要借助辅助生殖技术(assisted reproductive technologies, ART)来助孕治疗。以往研究发现,PCOS 患者雄激素升高多是由于促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)上升所致[4],提示 LH 水平的变化可能会对促排卵产生一定影响,从而改变妊娠结局。

2. LH 与 PCOS 的关系

2.1. LH 在 PCOS 患者中高表达

LH 和卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)是糖蛋白类促性腺激素,由垂体前叶在促性腺激素释放激素(gonadotrophin releasing hormone, GnRH)的刺激下合成,由 α 和 β 两个非共价连接的肽亚单位组成[5]。二者的 α 亚基结构相同,而 β 亚基结构不同。LH 的 β 亚基具有生物学特异性,可分别与相应受体结合发挥生物学功能。LH 可促进卵泡生长和促进排卵,并可随着月经周期的变化而发生改变[6] [7];正常月经周期中,在卵泡破裂前 24 小时左右 LH 值达高峰,在 LH 峰的作用下卵泡破裂并排出卵子,LH 峰在促进卵母细胞恢复减数分裂及颗粒细胞分化中起着重要作用,同时抑制颗粒细胞增殖并诱导排卵;排卵后 LH 水平逐渐下降,至下一月经周期排卵前再次达高峰。LH 水平升高可影响卵泡的发育成熟,使卵巢颗粒细胞减少,同时减少芳香化酶的表达,致雌激素水平降低,从而抑制 FSH 分泌,导致排卵障碍的发生。Wang 等[8]研究发现,PCOS 患者血中 LH、雌二醇、睾酮、催乳素以及抗缪勒管激素水平明显高于健康女性,这一差异具有显著的临床意义。邓海花等[9]的研究也发现 PCOS 患者较健康女性而言,其血清 LH 水平明显升高,并且 LH/FSH 水平明显上调。国内外研究结果表明[10] [11] [12],PCOS 患者 LH 水平及 LH/FSH 比值显著高于正常女性。

2.2. LH 可预测 PCOS 患者的卵巢反应性

获得高质量的卵子、降低 PCOS 患者在促排卵过程中过度刺激综合征的发生,是辅助生殖技术取得成功的关键。然而,由于 PCOS 患者在促排过程中可能出现卵巢反应过度刺激或不敏感的情况,因此,为了确保治疗效果,在治疗前对 PCOS 患者的卵巢反应性进行全面评估,对制定治疗方案十分重要。

王大琳等[13]通过对 1305 名行 IVF/ICSI-ET 患者的临床数据进行分析,研究发现,LH 在预测卵巢高反应方面的表现最佳,受试者曲线下面积(ROC)为 0.589,高于 FSH (0.361)、FSH/LH (0.337)及年龄(0.021)的水平。然而,在预测卵巢低反应方面,LH 不及 FSH (0.652)、FSH/LH (0.635)及年龄(0.671),ROC 值仅为 0.429。表明 LH 水平可以单独用于预测卵巢高反应,而将其与 FSH/LH 比值相结合,则可以更准确地预测卵巢的反应性。Sunkara 等[14]还研究了不同卵巢反应性患者的妊娠结局,结果提示高反应组卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)发生率明显高于正常组和低反应组。近年来研究发现,外源性添加 LH 能够提高获卵数及优胚数,在一定程度上能够改善卵巢低反应及妊娠结局,但关于 LH 添加时机尚未达成一致[15] [16]。美国的一项病例对照研究表明,LH 水平能够反应机体的卵巢储备功能[17]。

3. LH 在 PCOS 患者行 IVF-ET 中的应用

3.1. LH 在 PCOS 患者控制性超促排卵(COH)中的价值

在体外受精-胚胎移植(*In vitro* fertilization-Embryo transfer, IVF-ET)过程中如何选择控制性超促排卵(controlled ovarian hyperstimulation, COH)方法以及如何调整促排卵药物的剂量,对妊娠结局的影响至关重要。LH 水平与基础窦卵泡数及卵巢的体积呈正相关,PCOS 患者 LH 脉冲性分泌的频率及幅度均显著上升,导致其血清 LH 水平显著升高。LH 升高是 PCOS 患者体内雄激素水平升高的主要原因之一。LH 在促排卵过程中的变化对于预测 PCOS 患者的卵巢反应性,进一步指导辅助生殖过程的用药剂量具有重要价值。

唐静等[18]通过对常规行长方案降调节治疗的 PCOS 患者共 158 个周期进行研究发现,早卵泡期外源性添加 LH 组获卵数高于整个 COH 过程中未加 LH 组,可利用胚胎数、植入率、临床妊娠率明显高于未加组、晚卵泡期添加 LH 组,表明早卵泡期适当的补充外源性 LH 可以改善 PCOS 患者的临床结局。许多研究已显示[19] [20] [21],中卵泡期 LH 水平过低的患者添加重组 LH 或尿促性腺激素(human menopausal gonadotrophin, HMG)有利于卵子成熟、受精,提高获卵数、可移植胚胎数及临床妊娠率,降低早期流产率。阎梦等[22]根据绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotrophin, HCG)日与 D6-8 天血清 LH 水平将 314 例行 IVF 长方案的 PCOS 患者分为中-晚卵泡期降低组(HCG 日 LH/D6-8 LH \leq 1)与中-晚卵泡期升高组(HCG 日 LH/D6-8 LH $>$ 1),中-晚卵泡期 LH 呈上升趋势组较下降趋势组有更高的正常受精率、胚胎种植率、临床妊娠率、持续妊娠率以及更低的早期流产率。Nakagawa 等[23]通过对使用长方案促排卵的正常促性腺激素水平患者进行研究,其晚卵泡期/中卵泡期 LH 比值 \geq 1 组的妊娠率及种植率高于 $<$ 1 组,差异有统计学意义($<$ 0.05),也证明了上述研究结果。由此可见,经过垂体降调的 PCOS 患者,超促排卵过程中 LH 变化趋势对结局有着与正常促性腺激素水平人群相似的影响。

3.2. LH 与 PCOS 患者 COH 过程中发生 OHSS 的关系

ART 技术给不孕症患者带来了希望,但是它也伴随着一系列的并发症,这些并发症在生殖医学领域中构成了一个严峻的挑战。OHSS 是 IVF-ET 的一种严重并发症,它的发病率一直受到广泛的关注。根据相关文献[24]的研究结果显示,PCOS 患者在 COH 治疗过程中,约 1%~5%患者发生中至重度 OHSS。

根据 Fischer 等[25]的研究结果显示,在促排卵期间使用适当剂量的促性腺激素(gonadotropin, Gn)刺激卵巢,并不会导致 OHSS 的发生率增加,因此可以通过降低 Gn 的用量来降低 OHSS 的风险。赵伟娥

等[26]通过对 784 例 PCOS 患者行 IVF/ICSI-ET 的 784 个周期的临床资料进行分析发现,使用拮抗剂方案前 LH 升高组(LH > 10 U/L)的 Gn 天数、Gn 总量均显著低于正常组(LH < 10 U/L),获卵数、扳机日 LH 水平升高率、与取消新鲜周期移植率显著高于正常组,预防 OHSS 取消移植率亦显著高于正常组。

关于 OHSS 的发病机制还没有特别清楚,目前还没有可靠的预防和治疗 OHSS 的策略。但是近年来越来越多的研究表明,PCOS 患者由于其卵巢高反应,发生 OHSS 风险较大。而 LH 可以作为一种重要的指标来评估其卵巢功能紊乱的程度,近年来也被更多学者用于研究与 PCOS 患者发生 OHSS 的关系。

4. LH 对 PCOS 患者行 IVF-ET 妊娠结局的预测价值

随着 ART 技术的不断发展,越来越多的不孕症女性得以成功妊娠,但如何有效地提高妊娠率依旧是当前生殖医学领域的焦点和挑战。PCOS 患者因其在促排卵过程中易发生卵巢过度刺激或低反应而成为临床工作的难点。目前,就 LH 能否通过对 PCOS 患者进行 IVF-ET 来预测其妊娠结局已有较多研究,但其预测价值仍存在争议。

Barroso 等[27]通过 186 名生育年龄的妇女行 IVF 治疗结局进行分析,结果显示在基础 FSH 水平无明显差异的情况下,基础 LH 水平与临床妊娠率呈正相关;同时显示 FSH/LH 水平升高的患者其胚胎种植率和临床妊娠率显著降低。Pezzuto 等[20]通过在垂体降调节促排卵过程中添加外源性 LH 发现可显著改善胚胎实验室结局及临床结局。然而, Kolibianakis 等[28]通过 Meta 分析对比降调节条件下单用重组人 FSH 组和重组人 FSH 添加外源性 LH 组的 IVF 结局,发现两组胚胎实验室结局及妊娠结局均并无显著差异。目前的研究认为, LH 水平对 PCOS 患者的妊娠结局有一定预测价值。但由于多种因素会对妊娠的结果产生重大影响,包括但不限于胚胎质量、子宫内膜容受性和移植技术等,因此不能单一的用 LH 水平来预测妊娠结局。

PCOS 患者由于其卵泡发育较多,以及在 COH 中卵巢反应性较难控制,往往导致促排失败而需要 ART 助孕治疗。而 LH 是评估女性卵巢功能的一个有效参考指标,在调控卵泡生长发育、促进卵母细胞成熟等方面发挥着重要作用。LH 对卵巢反应性以及 OHSS 的预测有一定的价值,但其在 PCOS 患者 COH 中的变化以及与 IVF-ET 结局的关系仍不明确,需要大样本的临床资料,对 LH 的进一步研究有望成为 PCOS 患者助孕治疗的新靶点。

参考文献

- [1] 杨弘旺, 石永乾, 王茜怡, 等. 多囊卵巢综合征患者 INH-B、Leptin、AMH 与性激素相关性分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2020, 28(7): 1018-1021.
- [2] 多囊卵巢综合征诊治路径专家共识编写组. 多囊卵巢综合征诊治路径专家共识[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2023, 43(4): 337-345.
- [3] Kadoura, S., Alhalabi, M. and Nattouf, A.H. (2022) Conventional GnRH Antagonist Protocols versus Long GnRH Agonist Protocol in IVF/ICSI Cycles of Polycystic Ovary Syndrome Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 4456. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08400-z>
- [4] Singh, R., Kaur, S., Yadav, S. and Bhatia, S. (2023) Gonadotropins as Pharmacological Agents in Assisted Reproductive Technology and Polycystic Ovary Syndrome. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **34**, 194-215. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2023.02.002>
- [5] Barbotin, A.L., Mimouni, N.E.H., Kuchcinski, G., et al. (2023) Hypothalamic Neuroglial Plasticity Is Regulated by Anti-Müllerian Hormone and Disrupted in Polycystic Ovary Syndrome. *eBioMedicine*, **90**, Article ID: 104535. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104535>
- [6] Oduwole, O.O., Huhtaniemi, I.T. and Misrahi, M. (2021) The Roles of Luteinizing Hormone, Follicle-Stimulating Hormone and Testosterone in Spermatogenesis and Folliculogenesis Revisited. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 12735. <https://doi.org/10.3390/ijms222312735>
- [7] Su, N.J., Huang, C.Y., Liu, J., et al. (2021) Association between Baseline LH/FSH and Live-Birth Rate after

- Fresh-Embryo Transfer in Polycystic Ovary Syndrome Women. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 20490. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99850-4>
- [8] Wang, L., Fan, H., Zou, Y., *et al.* (2021) Aberrant Expression of Long Non-Coding RNAs in Exosomes in Follicle Fluid from PCOS Patients. *Frontiers in Genetics*, **11**, Article 608178. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.608178>
- [9] 邓海花, 莫武宁, 陈美佳, 李炎梅, 柳青, 何敏. 血清抗米勒管激素联合黄体生成素与卵泡刺激素比值对多囊卵巢综合征的诊断价值[J]. 妇儿健康导刊, 2022, 1(6): 7-10.
- [10] Hendriks, M.L., Brouwer, J., Hompes, P.G., *et al.* (2008) LH as a Diagnostic Criterion for Polycystic Ovary Syndrome in Patients with WHO II Oligo/Amenorrhoea. *Reproductive BioMedicine Online*, **16**, 765-771. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60140-X](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60140-X)
- [11] Le, M.T., Le, V.N.S., Le, D.D., *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>
- [12] 熊伟, 葛军, 况兆忠, 赵芙光. 多囊卵巢综合征患者血清黄体生成素睾酮及抗苗勒管激素表达水平分析[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(11): 2022-2024.
- [13] 王大琳, 范东青, 陈芳, 胡艳秋. 辅助生殖中预测卵巢反应性指标的探讨[J]. 中国生育健康杂志, 2019, 30(2): 172-176.
- [14] Sunkara, S.K., Rittenberg, V., Raine, Fenning, N., Bhattacharya, S., Zamora, J. and Coomarasamy, A. (2011) Association between the Number of Eggs and Live Birth in IVF Treatment: An Analysis of 400 135 Treatment Cycles. *Human Reproduction*, **26**, 1768-1774. <https://doi.org/10.1093/humrep/der106>
- [15] 刘姗, 马帅, 李媛. GnRH 拮抗剂方案促排卵过程中平均 LH 水平对妊娠结局的影响[J]. 生殖医学杂志, 2022, 31(5): 591-597.
- [16] 王小飞, 胡文惠, 涂铨素, 刘蓉. IVF-ET 控制性卵巢刺激周期 HCG 注射日血清 LH 水平对治疗周期及妊娠结局影响[J]. 中国计划生育学杂志, 2023, 31(1): 148-152, 158.
- [17] Malini, N.A. and Roy George, K. (2018) Evaluation of Different Ranges of LH: FSH Ratios in Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS)—Clinical Based Case Control Study. *General and Comparative Endocrinology*, **260**, 51-57. <https://doi.org/10.1016/j.yggen.2017.12.007>
- [18] 唐静, 赵梓彤, 李玉梅, 刘冬娥. 不同时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]. 湖南师范大学学报(医学版), 2018, 15(4): 56-60.
- [19] O’dea, L., O’Brien, F., Currie, K., *et al.* (2008) 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. *Current Medical Research and Opinion*, **24**, 2785-2793. <https://doi.org/10.1185/03007990802374815>
- [20] Pezzuto, A., Ferrari, B., Coppola, F., *et al.* (2010) LH Supplementation in Down-Regulated Women Undergoing Assisted Reproduction With Baseline Low Serum LH Levels. *Gynecological Endocrinology*, **26**, 118-124. <https://doi.org/10.3109/09513590903215516>
- [21] Westergaard, L.G., Laursen, S.B., Andersen, C.Y., *et al.* (2000) Increased Risk of Early Pregnancy Loss by Profound Suppression of Luteinizing Hormone during Ovarian Stimulation in Normogonadotrophic Women Undergoing Assisted Reproduction. *Human Reproduction*, **15**, 1003-1008. <https://doi.org/10.1093/humrep/15.5.1003>
- [22] 阎梦, 华芮, 周瑶, 聂庆文, 李红. 长方案控制性超促排卵过程中黄体生成素水平对多囊卵巢综合征患者 IVF-ET 结局的影响[J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(3): 381-385.
- [23] Nakagawa, K., Ohgi, S., Nakashima, A., *et al.* (2008) The Ratio of Latefollicular to Mid-Follicular Phase LH Concentrations Efficiently Predicts ART Outcomes in Women Undergoing ART Treatment with GnRH-Agonist Long Protocol and Stimulation With Recombinant FSH. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, **25**, 359-364. <https://doi.org/10.1007/s10815-008-9243-0>
- [24] Sun, B., Ma, Y., Li, L., *et al.* (2021) Factors Associated with Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) Severity in Women with Polycystic Ovary Syndrome Undergoing IVF/ICSI. *Frontiers in Endocrinology*, **11**, Article 615957. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.615957>
- [25] Fischer, D., Reisenbüchler, C., Rösner, S., Haussmann, J., Wimberger, P. and Goeckenjan, M. (2016) Avoiding OHSS: Controlled Ovarian Low-Dose Stimulation in Women with PCOS. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, **76**, 718-726. <https://doi.org/10.1055/s-0042-100206>
- [26] 赵伟娥, 刘晓婷, 陈攀宇, 梁晓燕, 李晶洁. 多囊卵巢综合征患者基础 LH 升高对 IVF-ET 结局影响[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2023, 44(1): 78-84.
- [27] Barroso, G., Oehninger, S., Monzo, A., Kolm, P., Gibbons, W.E. and Muasher, S.J. (2001) High FSH: LH Ratio and Low LH Levels in Basal Cycle Day 3: Impact on Follicular Development and IVF Outcome. *Journal of Assisted Re-*

production and Genetics, **18**, 499-505. <https://doi.org/10.1023/A:1016601110424>

- [28] Kolibianakis, EM., Kalogeropoulou, L., Griesinger, G., *et al.* (2007) Among Patients Treated with FSH and GnRH Analogues for *in Vitro* Fertilization, Is the Addition of Recombinant LH Associated with the Probability of Live Birth? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Human Reproduction Update*, **13**, 445-452. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmm008>