

# 促黄体生成素在辅助生殖技术应用中的研究进展

张艺鸥, 张砚宇\*

重庆医科大学附属第二医院妇产科, 重庆

收稿日期: 2023年12月23日; 录用日期: 2024年1月17日; 发布日期: 2024年1月23日

## 摘要

促黄体生成素是女性月经周期中的一种重要激素, 它由垂体前叶脉冲式分泌。近年来, 随着不孕症的发病率日益升高, LH在辅助生殖技术中的应用也颇为广泛, 它是辅助生殖技术中备受关注的一项激素指标。控制性超促排卵是辅助生殖技术中的关键一环, 促黄体生成素浓度过高或过低都可能导致不良的辅助生殖结局。国内外学者对黄体生成素的作用及其在辅助生殖技术的应用非常感兴趣, 就此我将近年来关于黄体生成素的相关研究进展做个综述。

## 关键词

促黄体生成素, 辅助生殖技术

# Research Progress on the Role of Luteinizing Hormone in Assisted Reproductive Technology

Yi'ou Zhang, Chanyu Zhang\*

Department of Obstetrics and Gynecology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Dec. 23<sup>rd</sup>, 2023; accepted: Jan. 17<sup>th</sup>, 2024; published: Jan. 23<sup>rd</sup>, 2024

## Abstract

Luteinizing hormone is an important hormone in a woman's menstrual cycle, and it is secreted by

\*通讯作者。

the anterior pituitary gland in a pulsatile manner. In recent years, with the increasing incidence of infertility, LH has been widely used in assisted reproductive technology, which is a hormonal indicator that has attracted much attention in assisted reproductive technology. Controlled ovulation stimulation is a key part of assisted reproductive technology, and high or low luteinizing hormone concentrations can lead to adverse assisted reproductive outcomes. Scholars at home and abroad are very interested in the role of luteinizing hormone and its application in assisted reproductive technology, so I will review the relevant research progress of luteinizing hormone in recent years.

## Keywords

### Luteinizing Hormone, Assisted Reproductive Technology

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. 促黄体生成素的概述

1) 促黄体生成素的生理结构: 促黄体生成素属于人促性腺激素家族, 人促性腺激素家族包括促卵泡激素(FSH)、促黄体生成素(LH)和绒毛膜促性腺激素(hCG); LH是由垂体前叶细胞合成和分泌, 它是一种分子量为 29,400 d 的异源二聚体糖, 由两个非共价连接的  $\alpha$  和  $\beta$  亚基组成,  $\alpha$  亚基由 92 个氨基酸组成, 分子量为 14,600 d,  $\beta$  亚基由 112~114 个氨基酸组成, 分子量为 14,800 d [1];  $\alpha$  亚基和  $\beta$  亚基分别由位于染色体 6 和 19 上的单个基因编码[2], LH 的  $\alpha$  亚基在免疫学上与促卵泡素(FSH)、促甲状腺素(TSH)和胎盘糖蛋白 hCG 的  $\alpha$  亚基难以区分,  $\beta$  亚基决定了 LH 的抗原特异性及其生理功能。LH 的分泌受促性腺激素释放激素(GnRH)和卵巢性激素的共同调节, 呈脉冲式分泌脉, 其频率和幅度在一个临界范围内, 导致黄体生成素的快速释放[3]; 垂体促黄体生成素的释放是通过一个正负反馈机制平衡维持的: 高浓度的雌激素对 LH 有正反馈作用, 月经周期的黄体期, 孕激素对 LH 的分泌具有负反馈作用。

2) 双细胞双促性腺激素理论: 根据 Falck 在 1959 年提出的“双细胞双促性腺激素”理论[4], 即两种细胞: 颗粒细胞和卵泡膜细胞; 两种激素: 促黄体生成素(LH)和卵泡刺激素(FSH)。根据该理论得出卵巢雌激素的合成是由卵泡膜细胞与颗粒细胞在促黄体生成素(LH)和卵泡刺激素(FSH)的共同作用下完成的, LH 与卵泡膜细胞 LH 受体结合后可使胆固醇形成睾酮和雄烯二酮, 后两者进入颗粒细胞内成为雌激素的前身物质; FSH 与颗粒细胞上的 FSH 受体结合后激活芳香化酶, 将睾酮和雄烯二酮分别转化为雌二醇和雌酮, 进入血液循环和卵泡液中, 这就是双细胞双促性腺激素理论。

3) 促黄体生成素的生理作用: a) 卵泡期: 刺激卵泡膜细胞合成雄激素, 主要是雄烯二酮, 为雌二醇的合成提供底物; b) 排卵前: 促使卵泡膜细胞成熟及完成排卵; c) 黄体期: 维持黄体功能, 促进孕激素、雌二醇、抑制素 A 的合成与分泌。

## 2. 促黄体生成素的治疗窗

根据 Hillier 在 1994 年提出 LH 阈值理论[5], 在 LH 阈值和上限值之间的 LH 水平称为 LH 的治疗窗。卵泡发育成熟、甾体激素合成分泌需要一个 LH 的最低值称为阈值, 但过高浓度的 LH 值会抑制颗粒芳香化酶活性进一步抑制卵泡生长, 导致卵泡闭锁; 不同时期卵泡的上限值不同, 中小卵泡的上限值较低, 当 LH 值超过其上限值时, 就会导致卵泡停止发育走向闭锁; 而优势卵泡上限值较高, 当 LH 值超过其上

限值时, 优势卵泡停止发育可能会出现排卵。黄体生成素上限值取决于月经周期时间, 但关于具体的 LH 治疗窗范围, 学者们各持己见, 有研究表明, 对于最佳卵泡发育, LH 的浓度为 1.2~5.0 IU/L [6]。根据 Balasch 和 O'Dea 等人的研究总结: 当  $LH < 1.2$  IU/l 时, ① 卵泡发育受损; ② 卵泡膜细胞内雄激素合成不足, 由此会减少颗粒细胞对雌激素的芳构化; ③ 卵母细胞未完全成熟; 当 LH 在治疗窗内即  $1.2 \leq LH \leq 5.0$  IU/l 时, 最佳卵泡生长发育, 卵母细胞完全成熟; 当  $LH > 5.0$  IU/l 时, ① LH 受体下调; ② 颗粒细胞增殖抑制; ③ 卵泡闭锁、黄体早衰[7]。

### 3. 促黄体生成素与无排卵疾病

1) 促性腺功能减退症 Hypohypo: 促性腺功能减退症(hypohypo)是指由先天性或获得性疾病导致垂体神经内分泌功能受损, 导致黄体生成素和卵泡刺激素生成和分泌减少, 这类患者通常表现为闭经, 且由于缺乏有效的下丘脑-垂体活动, 卵巢小, 卵泡发育受阻。欧洲重组人 LH 研究组进行了首个随机临床试验(RCT), 在促性腺功能减退症患者中使用固定剂量 150 IU 的 r-hFSH 联合安慰剂、25、75、225 IU 的 r-hLH 进行试验, 这项研究表明接受 r-hFSH 和 75 IU r-hLH 的患者与接受 r-hFSH 和安慰剂的患者相比, 卵泡数量明显更高[8]。并且表明 rLH 以剂量相关的方式促进雌二醇(E2)的分泌, 增强 FSH 对卵泡生长的影响, 并在暴露于 hCG 时允许卵泡成功的黄体化。当单独使用 FSH 来刺激卵泡发育时, E2 分泌很少, 导致子宫内膜生长不足[9]。后续的一项前瞻性、随机、平行组、多中心试验表明在大多数促性腺功能低下患者中, 每日剂量 75 IU 的 r-hLH 足以促进最佳的卵泡发育[6]。促性腺功能减退症患者可以通过补充 LH 来改善类固醇类激素的合成、卵泡发育。临床上也是这样治疗该类患者的。

2) 多囊卵巢综合征 PCOS: 多囊卵巢综合征 PCOS 又称 Stein-Leventhal 综合征, 是育龄期女性最常见的内分泌代谢疾病, 以雄激素过高, 内源性黄体生成素分泌过高、持续无排卵, 卵巢多囊样改变, 表现为多毛、痤疮、月经异常、不孕等, 常伴有胰岛素抵抗和肥胖。黄体生成素过高刺激卵泡细胞分泌过高的雄激素, 可能进而导致小卵泡闭锁。但相关研究表明似乎高胰岛素血症才是多囊卵巢综合征生殖系统功能障碍发病机制的关键因素。两项随机对照试验的 Cochrane 荟萃分析证明, 在有多囊卵巢综合征患者的促排卵过程中, 只给 FSH 而不给 hMG 对妊娠率没有明显改善[10] [11]。说明通过 hMG 给药不会给多囊卵巢综合征患者促排卵带来有利影响, 进一步说明了 LH 增高并不是多囊卵巢综合征生殖系统功能障碍的主要原因。

### 4. 促黄体生成素与控制性超促排卵

随着不孕症的发病率日益增高, 辅助生殖技术的应用也越来越广泛, 在辅助生殖技术中, 控制性超促排卵是其中非常重要的一环, 临床医生为了更好的胚胎质量, 更高的抱婴率, 首先就要有高质量的卵子质量。而黄体生成素是控制性排卵过程中非常重要的一项激素指标, 黄体生成素水平过高或者过低都将导致不良的辅助生殖结局。LH 水平过高或过低都可能造成不良的辅助生殖结局, 所以, 在控制性超促排卵过程中维持一定水平的 LH 对辅助生殖结局非常重要。

1) COH 中 LH 过早激增: 在控制性超促排卵过程中, 为了达到 LH 峰, 临床上通常使用 HCG 或 Gn 联合 HCG 进行扳机, 并且由于多个卵泡同时发育, 血清中雌激素水平远高于自然周期, 容易在卵泡发育成熟前就产生内源性 LH 峰, 即早发性 LH 峰。通常, 在满足 hCG 给药标准之前, LH 水平  $\geq 10$  mIU/mL, 黄体酮水平  $\geq 1.0$  ng/mL 被定义为 LH 过早激增。但也有相关研究表明该标准还有待商榷。相关研究表明, 卵巢刺激期间出现过早黄体生成素激增会导致较低的妊娠率[12]临床上为了防止黄体生成素过早激增, 辅助生殖技术中最常用的方案是每天注射重组人卵泡刺激素(r-hFSH)来刺激卵巢的同时, 并与每天注射促性腺激素释放激素(GnRH)激动剂或拮抗剂相结合。

2) LH 与不同的控制性超促排卵方案: 临床上, 通常用的促排卵方案有 GnRH 拮抗剂方案、GnRH 及激动剂方案(短方案、长方案、超长方案)、高孕激素状态下促排卵方案(PPOS)、微刺激方案。

a) GnRH 拮抗剂方案: 拮抗剂方案由于 GnRH-ant 可以竞争性结合内源性受体, 不需要进行垂体降调节, 不影响垂体促性腺激素的分泌, 可以抑制早发性 LH 峰, 防止卵泡过早出现黄素化或排卵, 所以拮抗剂方案在卵巢低反应及高反应患者中被广泛使用。拮抗剂方案分为固定拮抗剂方案与灵活拮抗剂方案, 有研究表明, 在固定与灵活方案相较之下, 发现相当多使用固定拮抗剂方案的患者在给药后第六天出现 LH 突然增加, 该研究认为灵活的 GnRH 拮抗剂方案更适合于卵巢反应正常的患者[13]。Tsong-Hsien 等人的研究表明, 在灵活拮抗剂方案, 使用 0.25 mg 醋酸西曲瑞克(cetrorelix)在 IUI 周期中能够预防过早的 LH 激增, 但并不是完全有效[12]。

b) GnRH 激动剂方案: GnRH 激动剂方案又包括短方案、长方案、超长方案; GnRH 激动剂长方案通过应用 GnRH-a 对垂体进行降调节, 能抑制早发 LH 峰, 促进卵泡发育的同步化, 为经典的促排卵方案。但由于 GnRH 激动剂会使垂体处于降调节状态, 某些患者会出现垂体过度抑制, 出现 LH 水平不足、E<sub>2</sub> 上升不理想的情况[14]。

c) 高孕激素状态下促排卵方案 PPOS 方案: 叶红娟等人回顾性分析 183 例 PCOS 患者采用高孕激素超促排卵方案行 IVF/ICSI 治疗, 研究表明, 高孕激素促排卵方案可有效预防 PCOS 患者行 IVF/ICSI 治疗的自发性 LH 峰发生, 并且基础高 LH 水平不会损害 PCOS 患者的卵子及胚胎质量, 对临床结局也无明显影响。有关 PPOS 方案中与 LH 水平对辅助生殖结局的相关研究目前还较少[15]。

d) 微刺激方案: 关于微刺激方案与 LH 水平对辅助生殖结局的相关研究目前也很少, 一些文献表明在使用微刺激方案促排卵时, 要密切关注 LH 值的动态变化, 为了预防 LH 过高, 可以采用口服避孕药等方式进行预处理。

### 3) 是否需要补充外源性促黄体生成素?

控制性促排卵(COH)中低 LH 是否需要添加重组人黄体生成素(r-hLH)一直广受争议, 许多学者对此态度并不统一, 但多数学者认为较低的黄体生成素可能会导致着床不成功、早期流产等可能性, 补充黄体生成素可能对辅助生殖技术中黄体生成素缺乏和卵巢反应不佳的妇女有一定好处。郑琪珍等研究表明在 COH 中只有部分人群能通过添加 r-hLH 改善辅助生殖结局, 证据比较充分的是卵巢低反应者、降调节垂体抑制过重以及高龄患者, 这几类患者添加 r-hLH 能明显改善 IVF 结局, 而其它患者及促排卵类型中添加 r-hLH 的证据暂不明确, 需要更多的研究来证明[14]。由此我们得知这是一个研究方向。

## 5. 总结与展望

综上所述, 患者的卵巢反应存在较大差异, 在辅助生殖技术中我们应该个体化制定促排卵方案, 这关乎到辅助生殖的结局, 这是临床医生及患者都关心的。虽然目前 LH 阈值窗暂无明确值界定, 但由于 LH 值在控制性超促排卵中的重要性, 生殖科医生应该在密切关注 COH 过程中 LH 值, 动态监测及调控 LH 值, 维持正常的激素分泌, 保证优势卵泡排卵, 才能为良好的辅助生殖结局提供基础。

## 参考文献

- [1] Howles, C.M. (2000) Role of LH and FSH in Ovarian Function. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **161**, 25-30. [https://doi.org/10.1016/S0303-7207\(99\)00219-1](https://doi.org/10.1016/S0303-7207(99)00219-1)
- [2] Naylor, S.L., Chin, W.W., Goodman, H.M., et al. (year) Chromosome Assignment of Genes Encoding the  $\alpha$  and  $\beta$  Subunits of Glycoprotein Hormones in Man and Mouse. *Somatic Cell Genetics*, **6**, 757-770.
- [3] Shoham, Z., Homburg, R. and Jacobs, H.S. (1990) 11 Induction of Ovulation with Pulsatile GnRH. *Baillière's Clinical Obstetrics and Gynaecology*, **4**, 589-608. [https://doi.org/10.1016/S0950-3552\(05\)80312-8](https://doi.org/10.1016/S0950-3552(05)80312-8)

- [4] Falck, B. (1960) Site of Production of Oestrogen in Rat Ovary as Studied in Micro-Transplants. *Acta Physiologica Scandinavica*, **47**, 1-101. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1960.tb01823.x>
- [5] Hillier, S.G. (1994) Current Concepts of the Roles of Follicle Stimulating Hormone and Luteinizing Hormone in Folliculogenesis. *Human Reproduction*, **9**, 188-191. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a138480>
- [6] 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>
- [7] Wong, P.C., Qiao, J., Ho, C., et al. (2011) Current Opinion on Use of Luteinizing Hormone Supplementation in Assisted Reproduction Therapy: An Asian Perspective. *Reproductive BioMedicine Online*, **23**, 81-90. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2011.03.023>
- [8] The European Recombinant Human LH Study Group (1998) 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. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **83**, Article 150714. <https://doi.org/10.1210/jc.83.5.1507>
- [9] Di Segni, N., Busnelli, A., Secchi, M., et al. (2022) Luteinizing Hormone Supplementation in Women with Hypogonadotropic Hypogonadism Seeking Fertility Care: Insights from a Narrative Review. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 907249. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.907249>
- [10] Nugent, D., Vanderkerchove, P., Hughes, E., et al. (2000) Gonadotrophin Therapy for Ovulation Induction in Subfertility Associated with Polycystic Ovary Syndrome. In *The Cochrane Collaboration. Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000410>
- [11] Hughes, E., Collins, J. and Vandekerckhove, P. (1996) Ovulation Induction with Urinary Follicle Stimulating Hormone versus Human Menopausal Gonadotropin for Clomiphene-Resistant Polycystic Ovary Syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **22**. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000087>
- [12] Lee, T.H., Lin, Y.H., Seow, K.M., et al. (2008) Effectiveness of Cetrorelix for the Prevention of Premature Luteinizing Hormone Surge during Controlled Ovarian Stimulation Using Letrozole and Gonadotropins: A Randomized Trial. *Fertility and Sterility*, **90**, 113-120. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.06.029>
- [13] Sönmezer, M., Cil, A.P., Atabeko, C., et al. (2009) Does Premature Luteinization or Early Surge of LH Impair Cycle Outcome? Report of Two Successful Outcomes. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, **26**, 159-163. <https://doi.org/10.1007/s10815-009-9299-5>
- [14] 郑琪珍. 控制性促排卵中特殊人群添加重组人黄体生成素的临床应用[J]. 生殖医学杂志, 2019(1): 95-99.
- [15] 叶红娟, 陈秋菊, 匡延平. 多囊卵巢综合征患者在高孕激素超促排卵中 LH 与 IVF/ICSI 临床结局的相关性分析[J]. 生殖与避孕, 2016, 36(3): 177-184.