

·临床研究·

## 多囊卵巢综合征患者基础LH升高对IVF-ET结局影响

赵伟娥, 刘晓娉, 陈攀宇, 梁晓燕, 李晶洁

(中山大学附属第六医院生殖医学研究中心 // 广东省生育力保存工程技术研究中心, 广东 广州 510000)

**摘要:**【目的】比较应用拮抗剂方案对多囊卵巢综合征(PCOS)不孕患者进行IVF-ET助孕治疗中,血清基础黄体生成素(LH)升高与LH正常两组患者的操作性促排卵结果及新鲜周期胚胎移植后妊娠结局的差异。【方法】回顾性分析2015年1月至2021年12月在中山大学附属第六医院生殖医学研究中心,行体外受精胚胎移植治疗的PCOS不孕患者的临床资料,根据其基础LH水平,将其分为LH升高组( $LH \geq 10$  U/L)与LH正常组( $LH < 10$  U/L),其中升高组236例,正常组548例。比较两组患者的促排卵结果和新鲜周期胚胎移植的妊娠结局,包括:促性腺激素(Gn)启动剂量、Gn天数、Gn总量、获卵数、两原核(PN)率、可利用胚胎率、优质胚胎率、囊胚形成率、HCG阳性率、临床妊娠率、流产率、持续妊娠率和活产率;并分析两组促排卵过程中激素变化趋势的差异。【结果】与LH正常组比较,升高组Gn总剂量显著低于LH正常组( $P < 0.001$ )。两组获卵数、2PN率、可利用胚胎率、优质胚胎率与囊胚形成率均无显著差异( $P$ 均 $> 0.05$ );LH升高组的取消新鲜周期移植率及因预防OHSS而取消移植率与LH正常组比较差异无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ )。在新鲜移植周期中,LH升高组的HCG阳性率、临床妊娠率、流产率、持续妊娠率与活产率与LH正常组比较,均差异无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ )。【结论】PCOS不孕患者中,基础LH水平升高并不影响促排结果与新鲜胚胎移植的妊娠结局,促排卵治疗前是否需降低LH水平及基础LH水平升高患者是否需行全胚冷冻,还需要进一步研究。

**关键词:**多囊卵巢综合征;黄体生成素;拮抗剂方案

中图分类号:R771.6

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2023)01-0078-07

DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).20221113.001

## Effect of Elevated Basal LH on IVF-ET Outcomes in Patients with Polycystic Ovary Syndrome

ZHAO Wei-e, LIU Xiao-ping, CHEN Pan-yu, LIANG Xiao-yan, LI Jing-jie

(Reproductive Medicine Research Center, The Sixth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University // Guangdong Engineering Technology Research Center of Fertility Preservation, Guangzhou 510000, China)

Correspondence to: LI Jing-jie; E-mail: lijie3@mail.sysu.edu.cn

**Abstract:**【Objective】To compare the outcomes in controlled ovarian stimulation (COH) and fresh embryo transfer between women with and those without a high basal luteinizing hormone (bLH) level in polycystic ovary syndrome (PCOS).【Methods】The clinical data of PCOS patients at the Reproductive Medicine Center of the Sixth Hospital of Sun Yat-sen University from January 2015 to December 2021 were retrospectively analyzed. They were divided into the high group ( $LH \geq 10$  U/L) and normal group ( $LH < 10$  U/L) according to the bLH levels. The results of COH and pregnancy outcomes after fresh transfer were compared, including gonadotropin (Gn) initiation dose, Gn duration, total Gn dose, number of oocytes obtained, two pronuclei (2PN) rate, available embryos rate, high-quality embryos rate, blastocyst formation rate, human chorionic gonadotrophin (HCG) positive rate, clinical pregnancy rate (CPR), spontaneous abortion rate (SAR), ongoing pregnancy rate (OPR) and live birth rate (LBR). The differences in hormonal trends during COH were also analyzed.【Re-

收稿日期:2022-08-03

基金项目:国家自然科学基金(82071713);国家重点研发计划(2021YFC 2700400)

作者简介:赵伟娥,博士,医师,研究方向:生殖内分泌,E-mail: zhaoweie3@mail.sysu.edu.cn;李晶洁,通信作者,E-mail:lijie3@mail.sysu.edu.cn

sults】 There were no statistically significant differences in age, body mass index, anti-Mullerian hormone, and type of infertility between the two groups. Compared with the normal group, the Gn initiation dose and Gn duration were not statistically significant ( $P>0.05$ ), while the total Gn dose was significantly lower ( $P<0.001$ ) in the high group. The number of oocytes retrieved, 2PN rate, available embryos rate, high-quality embryos rate, and blastocyst formation rate were comparable between the two groups (all  $P>0.05$ ). After fresh embryo transfer, they had similar pregnancy outcomes in the HCG positive rate, CPR, SAR, OPR and LBR (all  $P>0.05$ ).【Conclusions】 In patients with PCOS, high bLH levels do not affect COH or pregnancy outcomes in fresh transfer cycles. Further studies are needed to determine whether LH levels need to be lowered prior to COH and whether frozen-all strategy is required in patients with elevated bLH levels.

**Key words:** polycystic ovary syndrome; luteinizing hormone; gonadotropin-releasing hormone antagonist

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2023, 44(1):78-84]

基础黄体生成素(luteinizing hormone, LH)水平升高主要聚集于两类人群,一类为卵巢功能低下或衰竭患者,一类为多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)患者<sup>[1-2]</sup>。PCOS患者中,LH升高的发生率达35%~90%<sup>[3]</sup>。高LH促使卵泡膜细胞分泌睾酮,导致卵泡发育障碍及卵子质量下降,增加流产风险<sup>[4]</sup>。但是,迄今为止,关于基础LH水平是否影响促排卵效果及助孕治疗临床结局的研究尚少<sup>[5-8]</sup>,在体外受精胚胎移植周期中,基础LH升高是否需要预先处理,尚未形成定论。因此,本研究根据PCOS患者的基础LH水平,将其分为LH升高组(LH $\geq$ 10 U/L)与LH正常组(LH $<$ 10 U/L),比较两组促排卵及妊娠结局的差异,探讨基础LH水平对PCOS患者助孕治疗的影响。

## 1 材料与方 法

### 1.1 研究对象与分组

回顾性分析2015年1月至2021年12月于我院生殖医学研究中心行体外受精-胚胎移植(*In vitro* fertilization-embryo transfer, IVF-ET)或卵胞浆内单精子注射(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)患者的临床资料。本研究已获得患者知情同意,并通过中山大学附属第六医院伦理委员会批准(伦理号:2017ZSLYEC-016S)。

纳入标准包括:①年龄 $\leq$ 40岁;②第1次行IVF/ICSI治疗;③PCOS患者,PCOS的诊断标准参考2003年鹿特丹标准<sup>[9]</sup>;④促排卵方案均为拮抗剂(Gonadotropin releasing hormone-antagonist, GnRH-A)方案,拮抗剂添加时机为促排卵第5天或第6天(固定方案)。排除标准包括:①卵子冷冻或胚胎植入前遗传学诊断周期或生育力保存周期;②合并子宫或生殖道畸形;③既往有反复流产病史;④夫妇一方或双方存在染色体异常;⑤促排卵治疗前3个月内有任何激素使用史。

所有患者于月经2~3天完善性激素检查,LH $\geq$ 10 U/L定义为基础LH升高。根据LH水平将其分为两组,A组为LH升高组(LH $\geq$ 10 U/L,  $n=236$ 例);B组为LH正常组(LH $<$ 10

U/L,  $n=548$ 例)。

### 1.2 促排卵方案与胚胎移植

所有患者的促排卵方案均为固定拮抗剂方案。月经第2~3日,根据患者的年龄、抗苗勒管激素(anti-mullerian hormone, AMH)水平、窦卵泡(antral follicle count, AFC)数目以及体质量指数(body mass index, BMI),每日使用100~225 U重组促卵泡生成素(follicle-stimulating hormone, FSH;果纳芬,默克雪兰诺,瑞士或普丽康,默沙东,美国)。第5天或第6天起,每日加用0.25 mg GnRH-A(加尼瑞克,默沙东,美国或西曲瑞克,默克雪兰诺,瑞士),直至扳机日。促排过程中根据卵泡发育情况和血清雌激素水平,调整Gn用量。当至少2个卵泡直径 $\geq$ 18 mm或有3个卵泡直径 $\geq$ 17 mm时,给予重组人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotrophin, HCG)250  $\mu$ g(艾泽,默克雪兰诺,瑞士)扳机;若存在卵巢过度刺激风险,则采用GnRH激动剂(GnRH agonist, GnRH-a)(达必佳,益普生,法国)0.2 mg扳机,36 h后经阴道B超引导下取卵术。

根据男方精液情况,行IVF或ICSI受精,18~20 h后观察受精情况,出现两个原核(two pronuclei, 2PN)为正常受精。取卵后第3天或第5天行胚胎移植,当获卵数 $\geq$ 20枚或扳机日雌二醇(estradiol,  $E_2$ ) $\geq$ 5 000 pg/mL或患者诉明显腹胀腹水等卵巢过度刺激综合征症状,或扳机日孕酮(progesterone, P) $\geq$ 1.5 ng/mL等不适宜新鲜胚胎移植等情况时,则采取全胚冷冻。

### 1.3 观察指标

患者基本资料,包括年龄、BMI、AMH、基础FSH、基础 $E_2$ 、基础催乳素(prolactin, PRL)、基础睾酮(testosterone, T)、不孕类型等。促排卵结局,包括Gn启动剂量、Gn天数、Gn总量、促排卵过程中的激素水平、获卵数、2PN率、可利用胚胎率、优质胚胎率、囊胚形成率等。促排卵过程中,若LH $\geq$ 10 U/L,则定义为LH提前升高。2PN率=2PN数/获卵数或MII卵子数(ICSI周期);D3胚胎达4细胞以上,胚胎分级1~2级,定义为可利用胚胎,可利用胚胎率=可利用胚胎数/2PN数。D3胚胎为7~9细胞,评分1~2级则视为优质胚胎,优质

胚胎率=优质胚胎数/2PN数。囊胚形成率=囊胚形成数/囊胚培养的胚胎数。新鲜周期胚胎移植后14天检测血HCG,若HCG>5 U/L,则定义为HCG阳性;移植后35天经阴道B超为宫内妊娠且有胎心搏动,则诊断为临床妊娠。若超声检查发现宫内孕囊但后续发生妊娠丢失,则定义为自然流产。至少有一个活胎出生则认为是活产。

#### 1.4 统计学分析

采用SPSS26.0统计软件进行数据分析。连续变量采用Shapiro-Wilk检验是否符合正态分布时,差异有统计学意义,但我们参考直方图和P-P图结果,提示数据分布并未过

于偏态,结合临床实际情况,我们参照正态分布对数据进行分析,结果以平均值±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示。两组间均数比较,采用独立样本 $t$ 检验;计数资料用率(%)表示,使用卡方检验。采用线性回归分析明确影响获卵数的因素,并在方程中纳入年龄、AMH、BMI、基础FSH、基础LH、基础E<sub>2</sub>、基础T与PRL,拮抗剂日与扳机日的雌激素与LH水平。采用二元Logistics回归分析明确影响活产率的因素,并在方程中纳入年龄、AMH、BMI、基础FSH、基础LH、基础T与PRL,扳机日的雌激素与LH水平、受精方式、移植胚胎数目与胚胎发育阶段等。 $P<0.05$ 认为差异具有统计学意义。

表1 基础LH升高组和正常组患者临床资料比较

Items	LH $\geq$ 10 U/L	LH<10 U/L	$t/\chi^2$	$P$
No. of patients	236	548		
Age/years	29.95 $\pm$ 3.62	30.03 $\pm$ 3.81	-0.274	0.784
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	23.17 $\pm$ 3.67	23.29 $\pm$ 3.49	-0.427	0.670
AMH/(ng/mL)	9.77 $\pm$ 4.37	9.18 $\pm$ 5.09	1.572	0.116
Basal FSH/(U/L)	6.59 $\pm$ 1.32	5.53 $\pm$ 1.20	10.921	<0.001
Basal LH/(U/L)	15.03 $\pm$ 4.64	6.15 $\pm$ 1.99	28.23	<0.001
Basal E <sub>2</sub> /(pg/mL)	47.70 $\pm$ 35.46	38.27 $\pm$ 25.80	4.172	<0.001
Basal PRL/(ng/mL)	18.28 $\pm$ 13.85	18.04 $\pm$ 11.32	0.223	0.824
Basal T/(ng/mL)	0.42 $\pm$ 0.19	0.37 $\pm$ 0.19	2.814	0.005
Infertility type			0.000	0.999
Primary/%	146/236(61.86)	339/548(61.86)		
Secondary/%	90/236(38.14)	209/548(38.14)		

LH: luteinizing hormone; BMI: body mass index; AMH: anti-Mullerian hormone; FSH: follicle-stimulating hormone; E<sub>2</sub>: estradiol; PRL: prolactin; T: testosterone.

## 2 结果

### 2.1 一般临床资料

本研究共纳入784例患者,其中LH升高组236例,LH正常组548例。两组患者年龄、BMI、AMH、基础PRL、不孕类型等差异无统计学意义( $P>0.05$ )。LH升高组的基础FSH[(6.59 $\pm$ 1.32) vs. (5.53 $\pm$ 1.20) U/L,  $P<0.001$ ]、E<sub>2</sub>[(47.7 $\pm$ 35.46) vs. (38.27 $\pm$ 25.80) pg/mL,  $P<0.001$ ]与T[(0.42 $\pm$ 0.19) vs. (0.37 $\pm$ 0.19) ng/mL,  $P=0.005$ ]高于正常组,差异有统计学意义(表1)。

### 2.2 促排卵及胚胎结局

与LH正常组比较,LH升高组的Gn启动剂量、Gn天数差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),但Gn总量则显著低于正常组[(1 293.9 $\pm$ 441.6)U vs. (1 423.9 $\pm$ 473.1)U,  $P<0.001$ ]。两

组获卵数[(17.5 $\pm$ 9.3) vs. (17.2 $\pm$ 8.5),  $P=0.675$ ]、2PN率(62.53% vs. 61.53%,  $P=0.283$ )、可利用胚胎率(79.90% vs. 81.40%,  $P=0.120$ )、优质胚胎率(66.83% vs. 67.90%,  $P=0.349$ )与囊胚形成率(60.49% vs. 60.29%,  $P=0.896$ )差异均无统计学意义(表2)。

### 2.3 两组患者促排卵过程中激素变化

促排卵过程中,LH水平呈下降趋势,E<sub>2</sub>水平逐渐升高。拮抗剂添加日和HCG日,升高组的LH值与E<sub>2</sub>值均显著高于正常组( $P<0.001$ ;图1);LH升高患者所占的比例也显著高于LH正常组( $P<0.001$ ;表2)。两组HCG日孕酮水平及 $P>1.5$  ng/mL的患者比例差异均无统计学意义(图1和表2)

### 2.4 新鲜胚胎移植后临床结局比较

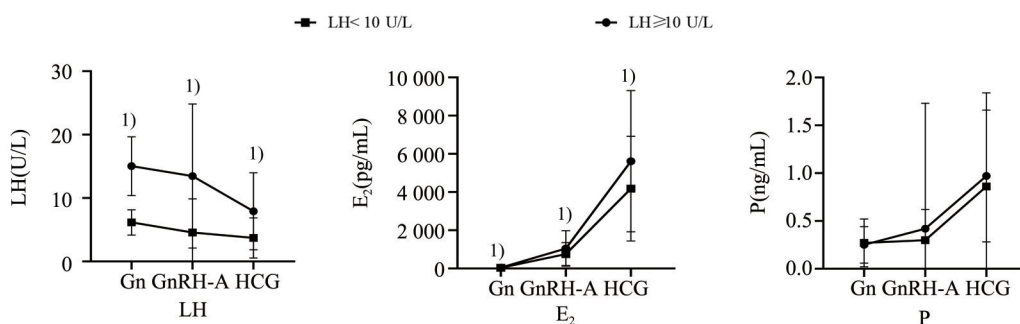
LH升高组的新鲜周期取消移植率(70.76% vs. 69.89%,  $P=0.807$ )及因预防OHSS而取消移植率(51.27%

表 2 基础 LH 升高组和正常组患者促排卵情况比较

Table 2 Comparison of stimulation parameter during COH between women with and those without a high basal LH level

Items	LH $\geq$ 10 U/L	LH<10 U/L	$t/\chi^2$	$P$
No. of patients	236	548		
Gn initiation dose/U	144.86 $\pm$ 20.54	147.88 $\pm$ 22.29	-1.779	0.076
Duration of Gn/d	8.93 $\pm$ 1.65	9.19 $\pm$ 1.83	-1.865	0.063
Total Gn dose/U	1 293.94 $\pm$ 441.58	1 423.95 $\pm$ 473.09	-3.600	<0.001
Time of GnRH-A	5.09 $\pm$ 0.28	5.12 $\pm$ 0.33	-1.240	0.216
LH $\geq$ 10 U/L on GnRH-A day/%	113/236(47.88)	34/548(6.20)	188.081	<0.001
E <sub>2</sub> in LH $\geq$ 10 U/L group on GnRH-A day/(pg/mL)	1 454.09 $\pm$ 655.43	1 413.08 $\pm$ 924.41	-0.241	0.810
E <sub>2</sub> in LH<10 U/L group on GnRH-A day/(pg/mL)	707.56 $\pm$ 566.41	713.81 $\pm$ 807.72	0.101	0.929
Premature LH rise on HCG day/%	66/236(27.97)	29/548(5.29)	79.639	<0.001
P >1.5 ng/mL on HCG day/%	39/236(16.52)	64/548(11.68)	3.395	0.065
No. of oocytes retrieved	17.48 $\pm$ 9.31	17.20 $\pm$ 8.47	0.419	0.675
Fertilization methods			0.296	0.587
IVF/%	188/236(79.66)	427/548(77.92)		
ICSI/%	48/236(20.34)	121/548(22.08)		
2PN rate/%	2 439/3 900(62.53)	5 467/8 884(61.53)	1.151	0.283
Variable embryos rate/%	1 949/2 439(79.90)	4 450/5 467(81.40)	2.419	0.120
High-quality embryos rate/%	1630/2 439(66.83)	3 712/5 467(67.90)	0.877	0.349
Blastocyst formation rate/%	934/1 544(60.49)	2 108/3 496(60.29)	0.017	0.896

Gn: gonadotropin; LH: luteinizing hormone; GnRH-A: gonadotropin releasing hormone antagonist; P: Progesterone; HCG: human chorionic gonadotropin; PN: pronucleus; IVF: *in-vitro* fertilization; ICSI: intracytoplasmic sperm injection.



LH: luteinizing hormone; E<sub>2</sub>: estradiol; P: Progesterone; High group: LH $\geq$ 10 U/L; Normal group: LH<10 U/L; <sup>1)</sup>  $P < 0.001$ ;  $n_{High} = 236$ ;  $n_{Normal} = 548$ .

图 1 基础 LH 升高组和正常组促排卵过程中 LH 与雌激素变化趋势

Fig. 1 Trends of hormone during COH between women with and those without a high basal LH level

vs. 51.82%,  $P=0.887$ )与正常组比较差异无统计学意义(表 3)。在新鲜移植周期中 LH 升高组的 HCG 阳性率(75.39% vs. 64.24%,  $P=0.098$ )、临床妊娠率(60.87% vs. 52.12%,  $P=0.220$ )、自然流产率(14.49% vs. 12.72%,  $P=0.716$ )、持续妊娠率(59.42% vs. 49.70%,  $P=0.174$ )、活产率(53.62% vs. 46.06%,  $P=0.291$ )与 LH 正常组比较,均差异无统计学意义

(表 3)。在排除年龄、BMI、AMH、基础 FSH、基础 E<sub>2</sub>、基础 T 以及拮抗剂日与 HCG 日激素水平等因素影响外,基础 LH 水平对获卵数无显著影响(表 4);排除年龄、BMI、AMH、基础 FSH、基础 E<sub>2</sub>、基础 T 与拮抗剂日与 HCG 日激素水平、受精方式、移植胚胎情况等影响外,基础 LH 水平对活产率的影响无统计学意义(表 5)。

表3 基础LH升高组和正常组患者新鲜移植后临床结局比较

Table 3 Comparison of clinical outcomes between women with and those without a basal LH level

Items	LH $\geq$ 10 U/L	LH<10 U/L	$t/\chi^2$	$P$
No. of patients	236	548		
Fresh ET cancel rate/%	167/236(70.76)	383/548(69.89)	0.060	0.807
Fresh ET cancel rate avoiding OHSS/%	121/236(51.27)	284/548(51.82)	0.020	0.887
No. embryo transferred	1.6 $\pm$ 0.5	1.7 $\pm$ 0.7	-1.081	0.281
HCG positive rate/%	52/69(75.39)	106/165(64.24)	2.743	0.098
Clinical pregnancy rate/%	42/69(60.87)	86/165(52.12.)	1.503	0.220
Spontaneous abortion rate/%	10/69(14.49)	21/165(12.72)	0.132	0.716
Ongoing pregnancy rate/%	41/69(59.42)	82/165(49.70)	1.845	0.174
Live birth rate/%	37/69(53.62)	76/165(46.06)	1.114	0.291

ET: embryo transfer; OHSS: ovarian hyper-stimulation syndrome; HCG: human chorionic gonadotropin.

表4 基础LH水平对获卵数影响的多重线性回归分析

Table 4 Linear regression analysis of the effect of basal LH levels on the retrieved oocytes

Variable	$b$	$S_b$	$t$	$P$
Intercept	17.382	3.455	5.031	<0.001
Basal LH	0.055	0.075	0.736	0.462

LH: luteinizing hormone.

表5 基础LH对妊娠结局影响的logistic回归分析

Table 5 Logistic regression analysis of the effect of basal LH levels on the retrieved oocytes and live-birth rate

Variable	$b$	$S_b$	Wald $\chi^2$	$P$	$\widehat{OR}$	OR 95% CI
Constant	-2.070	2.522	0.674	0.412	0.126	-
Basal LH	0.025	0.052	0.239	0.625	1.026	0.927~1.135

LH: luteinizing hormone.

### 3 讨论

PCOS患者常伴随LH分泌增加,LH升高可导致雄激素分泌增多,芳香化酶活性下降,卵巢局部雄激素过量与雌激素相对不足,进而卵泡发育障碍,表现为无排卵或稀发排卵,是引起不孕的主要原因<sup>[10]</sup>。然而,促排卵期间的最佳LH值存在争议,LH水平升高的患者预先降低LH能否真的获益,尚存争议。

有研究认为,高LH影响卵母细胞成熟与受精,导致妊娠率下降、流产率升高<sup>[11-13]</sup>。另一些研究则认为,LH水平

对卵母细胞成熟、胚胎质量与种植等并无负面影响<sup>[6]</sup>。存在争议的原因可能是:这些研究均采用LH/FSH比率而非LH值作为判断LH水平的指标;LH/FSH比值升高的界定值无统一标准,LH/FSH值大于1或1.5或2或3均在研究中被采用过<sup>[5-8]</sup>;研究的样本量小;促排卵方案多样,包括长方案<sup>[6]</sup>、拮抗剂方案<sup>[5]</sup>、IVM<sup>[14]</sup>及黄体酮方案<sup>[15]</sup>等。与上述将LH/FSH作为判断LH升高标准的研究不同,在采用LH水平作为判断标准的研究中,均认为LH水平不影响IVF/LCSI的临床结局<sup>[5,16-17]</sup>。在拮抗剂方案中,PCOS患者的基础LH水平不影响IVF/ICSI的临床结局;在排除OHSS或孕酮升高等情况后,采用新鲜移植是可行和有效的<sup>[12]</sup>。但在该研究中,因LH升高组样本量太少,研究者将LH>9 U/L定义为LH升高<sup>[12]</sup>。Wang<sup>[16]</sup>与Sun<sup>[17]</sup>等分别研究了在拮抗剂方案与黄体酮方案中,基础LH $\geq$ 10 U/L患者的妊娠结局,结果均提示,在冻融周期中,LH升高并不影响妊娠结局,这与我们新鲜周期胚胎移植妊娠结局的研究结果一致。

有多篇文献报道,在GnRH拮抗剂方案中,使用口服避孕药(oral contraceptives, OC) 3~6个月,可有效降低基础LH水平,但并未改善妊娠结局,反而降低活产率,增加流产率<sup>[18-19]</sup>,可能原因是OC影响子宫内膜容受性。林海燕等<sup>[20]</sup>尝试在促排卵过程中全程添加拮抗剂,并未提高临床妊娠率及保守活产率(已活产周期数/移植周期数)。因此,综合我们与既往研究结果,暂不能认为基础LH水平升高对助孕治疗结局产生不良影响,但由于这些研究纳入的样本量不大,后续还需要更多研究明确PCOS患者的LH水平对临床结局的影响与是否需要预处理以及如何进行预处理。

$E_2$ 对LH存在双相作用,表现为负反馈和正反馈效应。促排卵4~5 d后,体内多个卵泡发育, $E_2$ 逐渐升高,负反馈作用于LH,使其下降;当雌激素超过一定水平后,则诱导LH释放,表现为正反馈效应。本研究中,LH升高组拮抗剂日

E<sub>2</sub>显著高于正常组,47.88%的患者当日LH≥10 U/L;LH正常组中,这一比例仅为6.2%。我们推测,这些患者的LH值经历了先降低(负反馈)后升高(正反馈)的变化。基础LH升高患者由于E<sub>2</sub>增长更快更高,使得更多周期因为正反馈效应出现早期LH峰。Geng等报道,在卵巢高反应患者采用固定拮抗剂方案中,当雌激素水平高于669 pg/mL,易出现早发LH峰<sup>[21]</sup>。我们的研究也有一致的发现,在基础LH升高与正常患者中,拮抗剂日LH正常患者的E<sub>2</sub>水平均显著低于拮抗剂日LH升高患者(表2)。

正常情况下,0.15%~15%的LH受体被占用,为了合成更多的类固醇激素,需占用的LH受体应达15%~25%。因此,更高浓度的LH可以更有效的刺激甾体激素合成。PCOS患者由于LH升高及雄激素分泌增多,使得FSH分泌受限,芳香化酶活性下降,卵巢局部雄激素过量与雌激素不足。外源性FSH作用下,诱导LH受体合成;升高的LH一方面刺激雄激素合成,一方面能诱导自身受体的合成。同时,芳香化酶活性在FSH与LH的作用下得到增强,使得雌激素合成增加;雌激素协同FSH促进LH合成,形成正向循环。因此,在LH升高组,拮抗剂日的雌激素水平显著高于正常组,促排第五天的雌激素水平与月经第二天LH水平呈正相关<sup>[22]</sup>。

作为回顾性研究,本项工作难以避免一些局限性,如:纳入指标受临床操作常规限制。雄激素升高是PCOS的主要临床表现,且高雄激素血症增加PCOS患者新鲜胚胎移植的早期流产及早产风险,降低活产率<sup>[23]</sup>。但本研究中,虽然高LH组的雄激素水平显著高于正常组,但两组的新鲜胚胎移植周期的活产率差异无统计学意义,这可能与临床上常用的睾酮检测方法并不能完全反映雄激素的活性与功能。部分资料缺失,如OHSS的发生率,尤其是未行胚胎移植患者的OHSS情况未能进行追踪;部分指标的样本量少,在本研究中,新鲜移植周期数少。故此,我们采取了措施来改善研究的可信性:①只纳入固定拮抗剂方案,避免促排卵方案的影响;②数据来自于同一中心,具有专门的激素检测实验室,减少了操作人员和技术操作相关的偏差。③本项工作共纳入884个周期,其中,LH升高组为236个周期,样本量大,可以反映基础LH水平对促排卵结局影响的实际情况,但由于新鲜移植周期数少,对妊娠结局影响还需要进一步更大样本的研究。

综上所述,在PCOS患者中,基础LH水平升高并不影响促排治疗结果与新鲜周期胚胎移植的妊娠结局,对于是否需要降低LH后在启动促排卵治疗以及如何治疗,还需要进一步研究。

#### 参考文献

- [1] Dovey S, McIntyre K, Jacobson D, et al. Is a premature rise in luteinizing hormone in the absence of increased progesterone levels detrimental to pregnancy outcome in GnRH antagonist in vitro fertilization cycles [J]. *Fertil Steril*, 2011, 96(3): 585-589.
- [2] Reichman DE, Zakarin L, Chao K, et al. Diminished ovarian reserve is the predominant risk factor for gonadotropin-releasing hormone antagonist failure resulting in breakthrough luteinizing hormone surges in in vitro fertilization cycles [J]. *Fertil Steril*, 2014, 102(1): 99-102.
- [3] Barontini M, Garcia-Rudaz MC, Veldhuis JD. Mechanisms of hypothalamic-pituitary-gonadal disruption in polycystic ovarian syndrome [J]. *Arch Med Res*, 2001, 32(6): 544-552.
- [4] Shoham Z. The clinical therapeutic window for luteinizing hormone in controlled ovarian stimulation [J]. *Fertil Steril*, 2002, 77(6): 1170-1177.
- [5] Su NJ, Huang CY, Liu J, et al. Association between baseline LH/FSH and live-birth rate after fresh-embryo transfer in polycystic ovary syndrome women [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 20490.
- [6] Ganor-Paz Y, Friedler-Mashiach Y, Ghetler Y, et al. What is the best treatment for women with polycystic ovarian syndrome and high LH/FSH ratio? A comparison among in vitro fertilization with GnRH agonist, GnRH antagonist and in vitro maturation [J]. *J Endocrinol Invest*, 2016, 39(7): 799-803.
- [7] Tarlatzis BC, Grimbizis G, Pournaropoulos F, et al. The prognostic value of basal luteinizing hormone: follicle-stimulating hormone ratio in the treatment of patients with polycystic ovarian syndrome by assisted reproduction techniques [J]. *Hum Reprod*, 1995, 10(10): 2545-2549.
- [8] Orvieto R, Meltzer S, Liberty G, et al. Does day-3 LH/FSH ratio influence in vitro fertilization outcome in PCOS patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation with different GnRH-analogue? [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2012, 28(6): 422-424.
- [9] Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome [J]. *Fertil Steril*, 2004; 81(1): 19-25.

- [10] Regan L, Owen EJ, Jacobs HS. Hypersecretion of luteinising hormone, infertility, and miscarriage [J]. *Lancet*, 1990, 336(8724): 1141-1144.
- [11] Homburg R, Armar NA, Eshel A, et al. Influence of serum luteinising hormone concentrations on ovulation, conception, and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome [J]. *BMJ*, 1988, 297 (6655): 1024-1026.
- [12] Neeta S, Neha M, Yogita D. Do Basal Luteinizing hormone and luteinizing hormone/ follicle-stimulating hormone ratio have significance in prognosticating the outcome of in vitro fertilization cycles in polycystic ovary syndrome? [J]. *J Hum Reprod Sci*, 2021, 14 (3): 326.
- [13] Tarlatzis BC, Grimbizis G. The significance of high follicular-phase luteinizing hormone levels in the treatment of women with polycystic ovarian syndrome by in vitro fertilization [J]. *J Assist Reprod Genet*, 1997, 14(1): 1-4.
- [14] 陈攀宇, 李满超, 孙鹏, 等. 小儿腹腔镜在青春期及青春期前重型地中海贫血患儿生育力保存中的应用及可行性分析[J]. *中山大学学报(医学科学版)*, 2022, 43(5): 764-771.  
Chen PY, Li MC, Sun P, et al. Feasibility analysis and application of pediatric laparoscopy in the fertility preservation in pubertal and prepubertal patients with thalassemia major[J]. *J Sun Yat-sen Univ (Med Sci)*, 2022, 43(5): 764-771.
- [15] 郭映纯, 李婷婷, 朱婉珊, 等. 卵巢刺激和卵母细胞体外成熟在女性肿瘤患者生育力保存中的应用[J]. *中山大学学报(医学版)*, 2019, 40(1): 70-75.  
Guo YC, Li TT, Zhu WS, et al. Ovarian stimulation and in vitro maturation for fertility preservation in female cancer patients [J]. *J Sun Yat-sen Univ (Med Sci)*, 2019, 40(1): 70-75.
- [16] Wang J, Ding J, Qu B, et al. Does serum LH level influence IVF outcomes in women with PCOS undergoing GnRH-antagonist stimulation: a novel indicator [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(16):4670.
- [17] Sun L, Ye J, Wang Y, et al. Elevated basal luteinizing hormone does not impair the outcome of human menopausal gonadotropin and medroxyprogesterone acetate treatment cycles [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 13835.
- [18] Wei D, Shi Y, Li J, et al. Effect of pretreatment with oral contraceptives and progestins on IVF outcomes in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Hum Reprod*, 2017, 32(2): 354-361.
- [19] Song SY, Yang JB, Song MS, et al. Effect of pretreatment with combined oral contraceptives on outcomes of assisted reproductive technology for women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2019, 300(3): 737-750.
- [20] 林海燕, 李予, 焦雪丹, 等. 基础LH水平过高患者拮抗剂方案中全程使用拮抗剂的效果观察[J]. *生殖医学杂志*, 2020, 29(11): 1403-1409.  
Lin HY, Li Y, Jiao XD, et al. Effect of using GnRH antagonist throughout course for antagonist protocol for patients with high basic LH level [J]. *J Reprod Med*, 2020, 29(11): 1403-1409.
- [21] Geng Y, Lai Q, Xun Y, et al. The effect of premature luteinizing hormone increases among high ovarian responders undergoing a gonadotropin-releasing hormone antagonist ovarian stimulation protocol [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2018, 142(1): 97-103.
- [22] Kolibianakis EM, Albano C, Camus M, et al. Relationship between LH and oestradiol in IVF cycles before GnRH antagonist initiation [J]. *Reprod Biomed Online*, 2003, 7(2): 190-193.
- [23] 李卓, 杨纨, 杨蕊, 等. 高雄激素血症对PCOS患者新鲜周期胚胎移植妊娠结局的影响[J/OL]. *中华生殖与避孕杂志*, 2022, 42: 网络预发表. DOI: 10.3760/cma.j.cn101441-20220124-00037.  
Li Z, Yang W, Yang R, et al. Effect of hyperandrogenism on pregnancy outcomes of fresh cycle embryo transfer in patients with polycystic ovary syndrome [J/OL]. *Chin J Reprod Contracep*, 2022, 42: Epub ahead of print. DOI: 10.3760/cma.j.cn101441-20220124-00037.

(编辑 余菁)