

黄体生成素在控制性超排卵中的作用

钟依平, 周灿权, 庄广伦, 方丛, 梁晓燕, 李洁
(中山大学附属第一医院生殖医学中心, 广东 广州 510080)

摘要:【目的】探讨体外受精与胚胎移植(IVF-ET)程序中注射人绒毛膜促性腺激素(HCG)日血清黄体生成素(LH)对控制性超排卵及其IVF-ET治疗结局的影响。【方法】收集分析我院2000年2月至2001年3月因女性输卵管因素不孕行IVF-ET治疗的481个周期的资料。按注射HCG日血清LH水平由低到高分3组, A组: LH < 1 IU/L, B组: LH ≥ 1 ~ < 5 IU/L 和 C组: LH ≥ 5 IU/L。【结果】A组与其它两组比较, 其注射卵泡刺激素(FSH)剂量增加($P < 0.001$)、用药天数延长($P < 0.001$)、而获卵数较多($P < 0.05$), 但受精率较低($P < 0.05$), 差异有统计学意义, A、B、C组的注射HCG日的E₂水平、卵裂率、平均移植胚胎数、种植率、临床妊娠率及流产率的差异无统计学意义($P > 0.05$)。【结论】在控制性超排卵治疗中应维持适量的血清LH水平, 如LH水平过低, 应适当减少促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)用量或加用LH。

关键词: 受精, 体外; 胚泡移植; 黄体生成素; 排卵诱导; 妊娠

中图分类号: R711

文献标识码: A

文章编号: 1000-257X(2003)02-0164-04

The Role of Luteinizing Hormone on Controlled Ovarian Hyperstimulation

ZHONG Yi-ping, ZHOU Can-quan, ZHUANG Guang-lun, FANG Cong, LIANG Xiao-yan, LI Jie
(Reproductive Medical Center, The First Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou, 510080 China)

Abstract: 【Objective】 To evaluate the impact of serum luteinizing hormone(LH) levels during the day of human chorionic gonadotropin(HCG) administration on controlled ovarian hyperstimulation(COH) and its outcome of In Vitro Fertilization and Embryo Transfer(IVF-ET). 【Methods】 Data of 481 cycles with tubal factor infertility of IVF-ET performed in the Reproductive Medical Center of The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University from February 2000 to March 2001, were analyzed retrospectively. Patients were divided into three groups according to serum LH levels on the day of HCG administration(Group A: LH < 1 IU/L, Group B: LH ≥ 1 ~ < 5 IU/L and Group C: LH ≥ 5 IU/L). 【Results】 The amount of follicle stimulating hormone(FSH) used and the number of oocytes retrieved were significantly more and the duration of stimulation was significantly longer in Group A than in the other two groups. However fertilization rates were lower. There were no significant differences in serum E₂ levels on the day of HCG administration, cleavage rates, implantation rates, pregnancy rates and spontaneous abortion rates among different groups. 【Conclusion】 Low serum LH levels may adversely affect the outcome of controlled ovarian hyperstimulation of IVF-ET. Redution in the dosage of GnRH-a or addition of LH may be of clinical benefit when LH level is too low.

Key words: fertilization *in vitro*; embryo transfer; luteinizing hormone; ovulation-induction; pregnancy

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2003, 24(2): 164 ~ 167]

在体外受精 - 胚胎移植(*in vitro* fertilization and embryo transfer, IVF-ET)的治疗程序中注射人绒毛

膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin HCG)日的血清黄体生成素(luteinizing hormone, LH)水平

收稿日期: 2002-08-14

基金项目: 广东省卫生厅科研基金资助项目(A2001160)

作者简介: 钟依平(1963-), 男, 广东梅县人, 硕士, 副教授, 专长: 生殖医学。

与控制性超排卵(controlled ovarian hyperstimulation, COH)及IVF-ET结局的影响,国外报道结果不一,但国内鲜见报道,本研究探讨它们之间的关系。

1 资料和方法

1.1 研究对象

本研究收集自2000年2月至2001年3月因女性输卵管因素不孕(男方精液正常,并剔除输卵管积水病例)在中山大学附属第一医院生殖医学中心接受常规IVF-ET治疗的病人,共481个治疗周期(463例患者)资料。按注射HCG日血清LH水平由低到高分3组,A组:LH<1 IU/L,B组:LH \geq 1~<5 IU/L和C组:LH \geq 5 IU/L。各组病人的年龄、不孕年限、IVF-ET周期第次构成比经 χ^2 检验,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 控制性超排卵方案 应用垂体降调节长方案即在治疗前一个周期的黄体中期使用促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a),如布舍瑞林(buserelin)喷鼻(900 μ g/d)每次300 μ g,每8 h 1次,在本次月经周期的第3~5天开始给予高纯度卵泡刺激素(FSH)/基因重组卵泡刺激素(r-hFSH)进行控制性超排卵(COH),高纯度FSH/r-hFSH的用量依患者年龄及卵巢储备功能决定,一般每天肌肉注射150~225 U,至卵泡成熟(卵巢内有1个以上卵泡直径大于18 mm)时,当天使用HCG 5 000~10 000 U,在HCG使用后的36 h回收卵母细胞,取卵后培养4~6 h进行体外受精。

1.2.2 资料收集 分别在治疗前月经周期2~3 d(基础内分泌)、应用GnRH-a降调节后月经周期第3~5天、注射HCG日采集并测定血清FSH、LH、E₂浓度,用雅培测定系统(Abbott axsym system),以微粒酶标免疫分析方法(MEIA)进行测定。FSH测定的灵敏度为0.37 IU/L,批内变异3.65%~7.64%,批间变异2.13%~5.93%。LH测定的灵敏度为0.5 IU/L,批内变异4.28%~4.57%,批间变异<2.49%。E₂灵敏度为73.4 pmol/L(20 pg/mL),批内变异4.0%~10.9%,批间变异<6.40%。其它资料收集及结果判定见文献[1]。

1.3 统计学处理

组间均数的差别的检验采用方差分析(One-Way ANOVA),组间率的检验采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 一般结果

观察对象的年龄23~45(32.0 \pm 3.9)岁。不孕年限1~18(6.0 \pm 3.9)年。获卵数1~44(13.2 \pm 7.5)个。受精卵数1~37(10.4 \pm 5.9)个,平均受精率(80.5 \pm 19.9)%。卵裂数1~37(9.9 \pm 5.7)个,平均卵裂率(94.9 \pm 10.4)%。每周平均移植胚胎数3.4 \pm 0.8(1~5)个。发生种植的胚胎数333个,平均种植率20.5%。临床妊娠数206例,临床妊娠率42.8%。注射HCG日的E₂水平1 864~31 067 pmol/L(508~8 465 pg/mL),平均为(12 819 \pm 6 158)pmol/L[(3 493 \pm 1 678)pg/mL]。HCG日LH水平0.11~8.12 IU/L,平均(2.13 \pm 1.20) IU/L, A组:LH<1 IU/L组为73个IVF-ET周期(15.2%), B组:LH \geq 1~<5 IU/L组为386个周期(80.2%), C组:LH \geq 5 IU/L组为22个周期(4.6%)。

2.2 血清LH水平对COH的影响

注射HCG日LH<1 IU/L组的FSH用量增加、用药天数延长、获卵数较多,差异有统计学意义(表1)。

2.3 血清LH水平对IVF-ET的影响

A组受精率较其它两组低,差异有统计学意义,A、B、C组的卵裂率、平均移植胚胎数、种植率、临床妊娠率、流产率的差异无统计学意义(表2)。

3 讨论

3.1 LH水平过低与GnRH-a的使用

在IVF-ET的超排卵周期,早期使用CC-HMG-HCG及HMG-HCG方案,由于多个卵泡同时发育,雌二醇水平与自然周期相比迅速增高,约有20%病人在注射HCG之前,即诱发过早内源性LH峰,从而导致卵泡和卵母细胞过早黄素化。为了控制早发的LH峰,1984年Porter^[2]首先报道在IVF-ET的超排卵周期中使用GnRH-a控制内源性LH分泌并获得较高妊娠率。本生殖中心于1993年起在IVF-ET控制性超排卵中使用GnRH-a。一般认为使用GnRH-a的主要优点有:有效防止卵泡过早黄素化,可将IVF-ET周期的取消率降低;促进卵泡发育的同步化;降低卵巢局部的雄激素水平,改善卵细胞质量,提高妊娠率^[3]。但在长方案中如应用GnRH-a量过大或患者对GnRH-a过度敏感可出现血清LH水平过低,本文探讨在控制性超排卵治疗中血清LH应维持多少才是适量的LH水平。

3.2 LH对COH及IVF-ET结局的影响

正常卵泡发生、发育及卵母细胞成熟是复杂的

表 1 血清 LH 水平对 COH 的影响

Table 1 The role of LH on controlled ovarian hyperstimulation

	Group A	Group B	Group C	P
IVF-cycles	73	386	22	
Mean age(year)	32.5 ± 4.1	32.1 ± 4.0	30.1 ± 3.0	> 0.05
Cycle 2-3day serum FSH (basal FSH) level(IU/L)	6.7 ± 3.1	6.6 ± 3.2	6.4 ± 3.0	> 0.05
Cycle 2-3day serum LH (basal LH) level (IU/L)	5.2 ± 2.5	5.3 ± 2.6	5.5 ± 2.4	> 0.05
No. of ampules(FSH)	36.6 ± 14.4	29.5 ± 10.8	25.1 ± 9.6	< 0.001
No. of days of stimulation	11.2 ± 2.0	9.9 ± 1.7	8.9 ± 2.0	< 0.001
E ₂ level on day of HCG administration (pmol/L)	12 160 ± 6 193	12 931 ± 6 116	13 129 ± 6 933	> 0.05
Retrieved oocytes	15.6 ± 9.3	12.9 ± 6.9	11.4 ± 9.4	< 0.05

表 2 血清 LH 水平对 IVF-ET 的影响

Table 2 The role of LH on IVF-ET outcome

	Group A	Group B	Group C	P
IVF-cycles	73	386	22	
Fertilization rate (%)	77.6 ± 17.1	80.8 ± 20.4	84.5 ± 19.5	< 0.05
Cleavage rate (%)	95.2 ± 10.0	94.8 ± 10.7	96.4 ± 8.0	> 0.05
Transferred embryos	3.5 ± 0.7	3.4 ± 0.8	3.1 ± 0.9	> 0.05
Implantation rate (%)	19.7(50/254)	20.7(269/1 301)	20.6(14/68)	> 0.05
Pregnancy rate (%)	43.8(32/73)	44.8(165/386)	40.9(9/22)	> 0.05
Abortion rate (%)	18.7(6/32)	17.0(20/165)	11.1(1/9)	> 0.05

过程^[4], 卵泡膜细胞 (theca cells, TCs) 和颗粒细胞 (granulosa cells, GCs) 在 FSH 和 LH 的协同作用下促成卵巢甾体激素的合成和卵泡的生长、优势卵泡形成及卵母细胞成熟。在卵泡早期 FSH 水平升高, 刺激卵泡募集、生长、发育, FSH 通过诱导芳香化酶系统催化雄激素转化为 E₂, 在卵泡的中、晚期 FSH 诱导卵泡膜细胞及颗粒细胞上 LH 受体的合成。LH 与卵泡膜细胞的受体结合刺激其合成雄激素并转运入颗粒细胞经芳香化酶转化为雌激素。Fleming^[5] Yim 等^[6]报道认为在 IVF-ET 的 COH 中血清 LH 水平不应低于 1 IU/L, 否则, 对 COH 及 IVF-ET 有不利的影响。

本文资料显示在注射 HCG 日血清平均 LH 水平为 (2.13 ± 1.20) IU/L, 与 Esposito^[7]报道 166 个 IVF-ET 周期的注射 HCG 日血清 LH 水平为 (2.64 ± 1.34) IU/L 极为相似。但其中 73 个 IVF-ET 周期 LH < 1 IU/L, 其发生率为 15.2%。LH < 1 IU/L 组与 LH ≥ 1 ~ < 5 IU/L 和 LH ≥ 5 IU/L 组比较, 其注射 FSH 剂量增加 (P < 0.001)、用药天数延长 (P < 0.001)、而获卵数较多 (P < 0.05), 受精率较低 (P < 0.05), 差异有统计学意义, 注射

HCG 日的 E₂ 水平较低, 卵裂率、平均移植胚胎数、种植率、临床妊娠率及流产率的差异无统计学意义 (P > 0.05), 其结果与 Fleming^[5]、Esposito 等^[7]报道相似。Fleming^[5]、Yim 等^[6]认为在 IVF-ET 的超排卵周期中血清 LH 水平过低, 不利于卵泡生长、发育, 但可以减少卵泡发育的差异; 故其注射 FSH 剂量增加、用药天数延长, 而获卵数增多。Filicori^[4]认为在 IVF-ET 的超排卵中血清 LH 水平过低可影响雌激素的合成分泌, 有研究证明人卵母细胞有雌激素受体^[8], 雌激素通过旁分泌及自分泌作用参与了卵泡和卵母细胞的发育、成熟过程, 因此, 低 E₂ 水平可能导致卵泡发育障碍与卵子不成熟; Bertrand 等^[9]证实 E₂ 水平与卵母细胞透明带的厚度存在负相关, 在 IVF 治疗中, 卵母细胞的不成熟及透明带增厚是受精失败的常见原因。因此, LH 对产生足量的 E₂ 是必需的, 在血清 LH 水平 > 1 IU/L 时, 可改善卵泡液中 E 水平、成熟卵母细胞数及受精率。

而 Westergaard 等^[10]报道 200 个正常促性腺激素功能的妇女行 IVF/ICSI 时, r-FSH 刺激的第 8 天血清 LH 水平 < 0.5 IU/L 发生率为 49% (98/200), 虽然受精率、卵裂率、妊娠率和 LH > 0.5 I-

U/L 差异无统计学意义,但早期流产率(包括生化妊娠)是 LH > 0.5IU/L 的 5 倍。不同学者报道差异较大,一方面可能与使用的 GnRH-a 制剂、剂量不同有关,另一方面可能与 IVF-ET 术后的黄体支持方案、妊娠的诊断标准不同有关。

以上表明,在 IVF-ET 超排卵中使用 GnRH-a 降低 LH 水平、抑制隐匿 LH 峰的发生是必要的,但卵泡发生、发育、卵巢甾体激素的生成及卵母细胞成熟是复杂的过程,需要适量的 FSH 及 LH 协同作用,本研究显示在 IVF-ET 的 COH 中血清 LH 水平不应低于 1 IU/L,否则,对 COH 有不利的影响,如患者 LH 水平过低,应适当减少 GnRH-a 用量或加用 LH 或人绝经期促性腺激素(HMG),维持适当的 LH 水平。

参考文献:

- [1] 钟依平,周灿权,庄广伦,等. 输卵管积水造口术对体外受精与胚胎移植的影响[J]. 中山医科大学学报, 2002, 23(3): 215.
- [2] Porter R N, Smith W, Craft I L, *et al.* Induction of ovulation for in-vitro fertilization using busorelin and gonadotropins[J]. *Lancet*, 1984, 2(8414): 1284.
- [3] 周灿权,钟依平. 促性腺激素释放激素激动剂的临床应用[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 1999, 15(12): 754.
- [4] Filicori M. The role of luteinizing hormone in folliculogenesis and ovulation induction[J]. *Fertil Steril*, 1999, 71(3): 405.
- [5] Fleming R, Chung C C, Yates R W, *et al.* Purified urinary follicle stimulating hormone induces different hormone profiles compared with menotrophins, dependent upon the route of administration and endogenous luteinizing hormone activity[J]. *Hum Reprod*, 1996, 11(9): 1854.
- [6] Yim S F, Lok I H, Cheung L P, *et al.* Dose-finding study for the use of long-acting gonadotrophin-releasing hormone analogues prior to ovarian stimulation for IVF[J]. *Hum Reprod*, 2001; 16(3) 492.
- [7] Esposito M A, Barnhart K T, Coutifaris C, *et al.* Role of periovulatory luteinizing hormone concentrations during assisted reproductive technology cycles stimulated exclusively with recombinant follicle-stimulating hormone[J]. *Fertil Steril*, 2001; 75(3): 519.
- [8] Wu T C, Wang L, Wan Y J. Detection of estrogen receptor messenger ribonucleic acid in human oocytes and cumulus-oocyte complexes using reverse transcriptase-polymerase chain reaction[J]. *Fertil Steril*, 1993, 59(1): 54.
- [9] Bertrand E, Van-den-Bergh M, Englert Y. Clinical parameters influencing human zona pellucida thickness[J]. *Fertil Steril*, 1996, 66(3): 408.
- [10] Westergaard L G, Laursen S B, Andersen C Y. Increased risk of early pregnancy loss by profound suppression of luteinizing hormone during ovarian stimulation in normogonadotrophic women undergoing assisted reproduction[J]. *Hum Reprod*, 2000, 15(5): 1003.

(编辑 张思健)

(上接第 163 页 from page 163)

参考文献:

- [1] Bosari S, Delellis R A, Healtley G J. Microvessel quantitation and prognosis in invasive breast carcinoma[J]. *Hum Pathol*, 1992, 23(4): 755.
- [2] 郑丰平,袁世珍,王俊雅,等. 血管内皮生长因子表达与结肠癌血管生成、转移的关系[J]. 中山医科大学学报. 2002, 23(1), 73.
- [3] Smith B D, Smith G L, Carter D, *et al.* Prognostic significance of vascular endothelial growth factor protein levels in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(10): 2046.
- [4] Gorski D H, Beckett M A, Jaskowiak N T, *et al.* Blockade of the vascular endothelial growth factor stress response increases the antitumor effects of ionizing radiation[J]. *Cancer Res*, 1999, 59(15): 3374.
- [5] Scott P A, Gleadle J M, Bicknell R, *et al.* Role of the hypoxia sensing system, acidity and reproductive hormones in the variability of vascular endothelial growth factor induction in human breast carcinoma cell lines[J]. *Int J Cancer*. 1998, 75(5): 706.
- [6] Kamijo T, Yokose T, Hasebe T, *et al.* Potential role of microvessel density in predicting radiosensitivity of T1 and T2 stage laryngeal squamous cell carcinoma treated with radiotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(8): 3159.
- [7] Louvar E, Littrup P J, Goldstein A, *et al.* Correlation of color Doppler flow in the prostate with tissue microvasculature[J]. *Cancer*, 1998, 83(1): 135.
- [8] Skinner S A, Tutton P J, O'Brien P E. Microvascular architecture of experimental colon tumors in the rat[J]. *Cancer Res*, 1990, 50(8): 2411.

(编辑 黄小延)