

- sive therapy. J Clin Oncol, 2008, 26(15): 2505 - 2511
- 3 Motomura S, Motoji T, Dkutomi K, *et al.* Successful treatment of refractory anemia by high - dose methylprednisolone associated with an increment in CD68 - positive cells in bone marrow. Am J Hematol, 2001, 66(2): 80 - 84
- 4 Ferrero D, Darbesio A, Gai V, *et al.* Efficacy of a combination of human recombinant erythropoietin + 13 - cis - retinoic acid and dihydroxylated vitamin D3 to improve moderate to severe anaemia in low/intermediate risk myelodysplastic syndromes. Br J Haematol, 2009, 144(3): 342 - 349
- 5 Maiolo AT, Cortelezzi A, Calori R, *et al.* Recombinant gamma - interferon as first line therapy for high risk myelodysplastic syndromes. Leukemia, 1990, 4(7): 480 - 485
- 6 Cui X, Kobayashi Y, Akashi M, Okayasu R. Metabolism and the paradoxical effects of arsenic: carcinogenesis and anticancer. Curr Med Chem, 2008, 15(22): 2293 - 2304
- 7 Vey N, Bosly A, Guerci A, *et al.* Arsenic trioxide in patients with myelodysplastic syndromes: a phase II multicenter study. J Clin Oncol, 2006, 24(16): 2414 - 2416
- 8 张洪红, 林瑞祥, 王治, 等. 亚砷酸治疗骨髓增生异常综合征 16 例临床观察. 武警医学. 2006, 17(12): 915 - 916
- 9 Nezbedova P, Brtko J. I alpha, 25 dihydroxyvitamin D3 inducible transcription factor and its role in the vitamin D action. Endocr Res, 2004, 38: 29 - 38
- 10 周芙玲, 张王刚, 曹星梅, 等. 全反式维甲酸、活性维生素 D3 联合雄激素对 MDS - 难治性贫血的疗效追踪观察. 中国实验血液学杂志, 2005, 13(5): 861 - 866
- 11 刘文海, 庞辉, 杨慧华, 等. 小剂量阿糖胞苷治疗骨髓增生异常综合征的临床研究. 中国自然医学杂志, 2005, 7(4): 331 - 332
- 12 Kantarjian H, Beran M, Cortes J, *et al.* Long - term follow - up results of the combination of topotecan and cytarabine and other intensive chemotherapy regimens in myelodysplastic syndrome. Cancer, 2006, 106(5): 1099 - 1109
- 13 Lyons RM, Cosgriff TM, Modi SS, *et al.* Hematologic response to three alternative dosing schedules of azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol, 2009, 27(11): 1850 - 1856
- 14 Wijermans PW, Krulder JW, Huijgens P, *et al.* Continuous infusion of low - dose 5 - Aza - 2' - deoxycytidine in elderly patients with high - risk myelodysplastic syndrome. Leukemia, 1997, 11(1): 1 - 5
- 15 Yee KW, Jabbour E, Kantarjian HM, *et al.* Clinical experience with decitabine in North American patients with myelodysplastic syndrome. Ann Hematol, 2005, 84 Suppl 1: 18 - 24
- 16 Rüter B, Wijermans PW, Lübbert M. Superiority of prolonged low - dose azanucleoside administration? Results of 5 - aza - 2' - deoxycytidine retreatment in high - risk myelodysplasia patients. Cancer, 2006, 106(8): 1744 - 1150
- 17 Raza A, Meyer P, Dutt D, Zorat F, *et al.* Thalidomide produces transfusion independence in long - standing refractory anemias of patients with myelodysplastic syndromes. Blood, 2001, 98(4): 958 - 965
- 18 Lu L, Payvandi F, Wu L, *et al.* The anti - cancer drug lenalidomide inhibits angiogenesis and metastasis via multiple inhibitory effects on endothelial cell function in normoxic and hypoxic conditions. Microvasc Res, 2009, 77(2): 78 - 86
- 19 List A, Kurtin S, Roe DJ, *et al.* Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. N Engl J Med, 2005, 352(6): 549 - 557
- 20 Kurtin SE, List AF. Durable long - term responses in patients with myelodysplastic syndromes treated with lenalidomide. Clin Lymphoma Myeloma, 2009, 9(3): E10 - 13
- 21 Schanz J, Jung H, Wörmann B, *et al.* Amifostine has the potential to induce hematologic responses and decelerate disease progression in individual patients with low - and intermediate - 1 - risk myelodysplastic syndromes. Leuk Res, 2009, 33(9): 1183 - 1188
- 22 Tefferi A, Elliott MA, Steensma DP, *et al.* Amifostine alone and in combination with erythropoietin for the treatment of favorable myelodysplastic syndrome. Leuk Res, 2001, 25(2): 183 - 185
- 23 Feldman EJ, Cortes J, DeAngelo DJ, *et al.* On the use of lonafarnib in myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. Leukemia, 2008, 22(9): 1707 - 1711

(收稿: 2010 - 03 - 01)

黄体生成素在卵泡发育中的作用

柳发勇 雷小敏

黄体生成素(LH)为卵泡发育过程中的一种重要的促性腺激素,本文从生理、病理、人为干预条件下等方面,对其在不同条件下卵泡发育中的作用做一综

述。

一、LH 概述及其在自然周期中的作用

黄体生成素为促性腺激素(Gn)中的一种,相对分子质量为 28kDa,由蛋白及寡糖链组成,蛋白部分由 α 、 β 两个亚单位肽链以非共价键形式结合组成。 α 亚单位与 FSH、TSH α 亚单位结构相同,无激素间差异具有种属间差异; β 亚单位是决定激素抗原特异性

作者单位:443002 宜昌,三峡大学医学院(柳发勇);三峡大学第二临床医学院生殖中心(雷小敏)

通讯作者:雷小敏,电子信箱:llxm306@hotmail.com

及生理功能的部分,但是其必须与 α 亚单位结合形成完整的结构单位才具有生物活性。编码 LH α 、 β 亚单位的基因分别位于第 6、19 号染色体,它们分别进行转录、翻译、结构修饰,最后结合成生物活性激素。LH 由垂体的促性腺激素分泌细胞合成、分泌,该过程主要受下丘脑促性腺激素释放激素(GnRH)的调控。和其他激素一样,LH 必须与相应受体结合才能发挥生物作用。LH 受体(LH/hCGR)基因定位于 2 号染色体,它主要表达于女性的卵泡膜细胞。尽管在卵泡发育早期颗粒细胞缺乏 LH 受体,但是随着卵泡发育,卵泡颗粒细胞也出现 LH 受体^[1]。

根据两细胞两促性腺激素学说:LH 与卵泡膜细胞上相应受体结合后合成雄激素,为雌激素的合成提供底物;而卵泡刺激素(FSH)激活卵泡颗粒细胞内芳香化酶活性,将雄激素转化为雌激素。FSH 在卵泡的发育过程中发挥重要作用,卵巢局部因子在卵泡发育中的作用也不可忽视。胰岛素样生长因子(IGFs)能增加颗粒细胞上 LH 受体表达,增强芳香化酶活性,进而增加 E_2 的合成,对卵泡的正常募集、生长发育起重要作用。然而,IGFs 的生成受 LH、FSH、GH 及 E_2 的协同刺激。因此,LH 与 FSH 共同促进卵母细胞的成熟,提示 LH 可以分别作用于颗粒细胞和卵泡膜细胞参与旁分泌系统的诱发和维持。由于优势卵泡存在 LH 受体,在 FSH 下降的情况下,可在 FSH 和 LH 共同作用下继续发育;而其他卵泡由于没有形成 LH 受体,或对 Gn 反应阈值高,在 FSH 降低的情况下发育终止发生闭锁,该过程保证了每个周期只有 1 个卵泡发育成熟、排卵。同时 LH 对非优势卵泡又有负性选择作用,每个卵泡都有 LH 的上限值(ceiling),不同发育阶段、不同个体的卵泡发育的 LH-ceiling 水平不同。与未成熟卵泡相比,成熟卵泡更能耐受高浓度 LH。当 LH 超过上限值时,抑制颗粒细胞增生,导致卵泡退化闭锁或卵泡过早黄素化^[1,2]。排卵前,成熟卵泡分泌的雌激素高峰对下丘脑产生正反馈作用进而激发 LH 峰,促使卵母细胞重新恢复减数分裂。LH 峰超过 LH-ceiling 水平,促使颗粒细胞分裂增生停止而黄素化,产生少量孕酮。在 FSH、孕酮的协同作用下诱发卵泡破裂、排卵。在自然周期中,LH 不仅能在月经中期恢复卵母细胞的减数分裂、促发排卵,而且在卵泡发育过程中,对雌激素的合成、卵泡的发育、成熟、优势卵泡的选择等方面都具有重要的作用。HCG α 亚基与 LH α 亚基极其相似, β 亚基与 LH β 亚基相比有顺序相同的 89 个氨基酸,二者抗原性及生

理活性皆有相似之处。因此,在早期缺乏 LH 制剂情况下,长期以来一直应用其模拟 LH 峰促排卵。随着科学技术的进步,1993 年出现了基因重组的人促黄体激素(rLH),在经过严格的试验后于 2001 年最早在欧盟上市。尽管 HMG 作为最早的含 LH 的 Gn 制剂,但是由于其为 FSH 与 LH(1:1)的混合制剂,在临床、科研上的价值受限。rLH 的出现为更好的研究 Gn 生理作用、提高临床疗效提供了可能。

二、LH 在低促性腺素功能减退症(HH)治疗中的应用

低促性腺素功能减退症以促性腺激素分泌低、甚至难以检测为特征,具有卵泡生长停止,低雌激素等表现。主要原因为下丘脑 GnRH 的不正常分泌,仅少数由于垂体障碍。逆转这种状况的手段有 GnRH 制剂的脉冲刺激或利用促性腺激素制剂直接刺激卵巢,从而达到正常的卵巢功能,进而暂时获得排卵,赢得妊娠机会。以往研究明确显示:由于卵泡生长、卵母细胞成熟不足,中等大小卵泡数目增加,雌激素水平低,随后内膜评分低,因此,单用 FSH 刺激临床价值受影响。而且,HH 患者 LH 缺失程度与 FSH 用量增加显著相关。早期的以 HMG、HCG 作为 LH 活性来源的研究显示卵泡成熟依赖于 LH、FSH。随着 rLH 在临床使用,越来越多试验显示:对于 HH 妇女,LH 补充降低 FSH 使用剂量、降低中等大小卵泡数,正常卵泡发育比例升高、排卵率升高、排卵前雌激素升高、内膜评分升高,获得高的妊娠率。由于 LH-ceiling 的存在,LH 补充减轻卵巢过度反应,降低多胎妊娠。HH 妇女正常卵泡的发育依赖于特定(阈值)水平的 LH,有人将其定为 1.2U/L,但是由于受 LH 检测手段限制,不能得到广泛统一。通过临床实践,推荐对于基础 LH > 1U/L 的 HH 妇女,每日使用 75U 的 LH;对于基础 LH < 1U/L 的 HH 妇女,每日使用 LH 增加。尽管,该结论存有争议,但是对于 HH 妇女最好的刺激方案为 FSH 联合 LH,在刺激周期前半阶段 FSH:LH 剂量比应该超过 2:1,后半阶段该比率则应该反过来^[3-6]。

三、LH 在 IVF 治疗方案中的应用

超促排卵是体外受精(IVF)过程中的重要环节,单用 Gn 超促排卵,由于多卵泡发育激素环境的异常,使得卵泡期 LH 水平过高或内源性 LH 峰的过早出现,引起过早排卵和卵泡过早黄素化,使得取卵日取不到卵或取到黄素化的卵,进而降低了妊娠率。1984 年引入的 GnRH-a 降调节方案,有效抑制了

LH 峰,成为经典的促排卵方案而广泛地使用。一些研究认为辅助生殖中内源 LH 分泌的抑制,不影响大部分接受 rFSH 刺激的妇女;然而一些研究显示正常促性腺激素妇女降调节,单用 FSH 刺激可能发生低 LH,对 IVF 造成负面影响。因此,GnRH-a 降调节方案中 LH 补充与否的问题受到广泛关注。

有作者从血清 LH 水平方面,分析外源 LH 补充在 IVF 患者超促排卵治疗中的价值。Lahoud R 等^[6]通过对 560 名行 IVF/ICSI 的患者的分析发现:GnRH-a 长方案降调节 rFSH 刺激的 701 个治疗周期中,刺激第 7/8 天低 LH 组($LH < 1.2 U/L$)较高 LH 组($LH \geq 1.2 U/L$)晚卵泡期雌激素水平、回收卵子数、有用胚胎数显著降低,rFSH 总剂量显著增多(P 均 < 0.01),活产率没有明显差异。同时,对纳入研究对象按中、早卵泡期 LH 比值分为 ≤ 0.5 和 > 0.5 两组,分析发现中卵泡期 LH 降低 $\geq 50\%$ 与每个移植胚胎活产率、每个周期活产率降低显著相关,两指标两组相比分别为 27.3%:19.0% ($P < 0.05$);22.2%:15.8% ($P < 0.05$)。认为:中卵泡期低 LH 影响卵巢反应,不影响活产率;中卵泡期 LH 降低 $\geq 50\%$ 引起低活产率。Kolibanakis EM 等^[7]通过对既往研究分析发现:对于正常或稀发排卵的接受 GnRH 类似物降调节的 IVF 妇女,刺激周期低内源 LH 与超过 12 周的继续妊娠率降低不相关。Koji Nakagawa 等^[8]检测 86 名正常促性腺激素妇女中、晚卵泡期 LH 水平,分析其与妊娠结局关系,分别取 GnRH-a 长方案降调节 rFSH 刺激周期,刺激第 5 天、HCG 日病人血清进行检测。显示:中、晚卵泡期 LH 水平与 ART 结局没有显著相关性;将晚卵泡期 LH 与卵泡中期 LH 比值 < 1.0 定为 LH 相对降低组(RD 组), > 1.0 定为 LH 相对升高组(RI 组),分析发现两组间可用胚胎数相似,RD 组妊娠率、种植率分别为 9.7%、5.8%,显著低于 RI 组的 31.1%、17.2% (P 均 < 0.05)。认为 GnRH-a 长方案降调节 rFSH 刺激周期相对降低的 LH 浓度对 ART 结局具有负面影响,因此,中晚卵泡期 LH 比值可能是鉴定得益于 LH 补充的病患者的有效指标。Oliveira JB 等^[9]通过一项 Meta 分析发现:GnRH-a 长方案降调节 rFSH 刺激周期,刺激 6 天后 rLH 补充带来刺激周期缩短,周期 rFSH 用量减少,hCG 日雌激素水平升高。然而,回收卵子数、成熟卵子数、每个回收卵子临床妊娠率、种植率以及流产率没有差别。尽管,上述 Meta 分析不能提供 LH 补充改善卵巢刺激结局的证据,但是纳入的研究中 rLH 的补充开始于刺激 6 天

后。对于其他时期 LH 补充的结局,也有所研究。在动物实验中,雄激素显示出刺激早期卵泡发育的功能。由于卵泡内膜细胞结合 LH 产生雄激素,可能存在 LH 刺激卵泡对 FSH 反应性。基于这一假设 Durnerin CI 等^[10]将 146 名接受 GnRH-a 长方案降调节的拟行 IVF 妇女随机分为 rLH 组和非 rLH 组,rLH 组于降调 14 天后予固定剂量 rLH (300U/d,连用 7 天),随后与非 rLH 组一样接受标准 rFSH (150U/d)刺激。结果显示:rLH 预处理刺激过程中激素、卵泡超声评价等指标不受影响;rLH 处理后,rFSH 刺激前小窦卵泡数显著增多($P = 0.007$),正常受精胚胎数显著升高,与未处理组相比(7.0 个:5.5 个), $P = 0.03$ 。Franco JG Jr 等^[11]将 244 名年龄 < 40 岁无排卵障碍首次行 ICSI 的妇女,按年龄配对分为两组,每组 122 名。GnRH-a 降调节后,一组 rFSH 刺激;另外一组 rFSH 刺激同时加用 rLH,开始 75U,当出现 ≥ 1 个直径 $\geq 10mm$ 卵泡时,rLH 增加到 150U。无 rLH 组与 rLH 组相比,回收卵母细胞数分别为 9.3:10.9,MII 期卵母细胞数分别为 6.7:8.5,受精率分别为 66.2%:71.1%,两组相比具有显著差异, P 分别为 0.036、0.0014、0.017。每周期平均获胚数分别为 5.4:6.5,平均冻胚数分别为 3.0:4.4,也具有显著差异, P 分别为 0.0092、0.0008。最终累积种植率分别为 14.7%:20.6%, $P = 0.04$ 。认为 GnRH-a 降调节,rFSH 刺激方案,刺激过程中 rLH 补充非常有利。Alviggi C 等^[12]综合以往研究资料发现 GnRH-a 长方案降调节周期,大部分妇女单用 rFSH 刺激可以获得有效的卵泡发育,但是仍有 10%~12% 具有正常促性腺激素的年轻患者对 rFSH 低反应。对于该人群,刺激第 8 天补充 LH,使得回收的卵子数增多;对于年龄 > 35 对单用 rFSH 刺激异常反应以及对 GnRH 拮抗剂低反应妇女,以及刺激周期第 8 天 $LH \geq 1.99 U/L$ 的妇女,LH 补充可以改善卵巢刺激结局。Ruvolo G 等^[13]对回收卵子过程中得到的卵丘细胞进行凋亡检测,实验发现,GnRH-a 长方案降调节 rFSH 刺激周期,与刺激第 8 天起加用 rLH 相比,非成熟卵母细胞增多。对照组卵丘细胞凋亡率高于 rLH 组。rLH 补充改善卵丘细胞染色质质量,参与控制卵母细胞成熟。在一定程度上揭示了 LH 作用机制。

四、结论与展望

自然周期下,LH 不仅能在月经中期恢复卵母细胞的减数分裂、促发排卵,而且在卵泡发育过程中,在雌激素的合成、卵泡的发育、成熟、优势卵泡的选择等

方面都显示出重要的作用。卵泡发育、选择中 LH 水平具有阈值、上限值效应。现有的资料明确显示:对于 HH 妇女行促排卵治疗,联合应用 LH 与单用 FSH 相比,FSH 使用剂量减少,中等大小卵泡数降低,正常卵泡发育比例、排卵率升高、排卵前雌激素升高、内膜评分升高,可以获得高的妊娠率。由于 LH - ceiling 的存在,LH 补充减轻卵巢过度反应,降低多胎妊娠。由于受 LH 检测试剂盒灵敏度,以及 LH 免疫活性不能等同于生物活性的限制,对于 LH 具体阈值的提出还存有争议,有赖进一步试验支持。然而,每日联合使用 75U 的 LH 对 HH 治疗是有效的。尽管,在 GnRH - a 长方案降调节中,也表现为 HH 的低促性腺激素特征,但是由于降调节患者 LH 水平高于 HH 患者,而且行 IVF 妇女大多具有正常月经周期,LH 剥夺时间短等差异的存在使得二者不能等同。因此,通过对 HH 研究得到的关于 LH 补充的证据不能轻易用到 GnRH - a 长方案降调节方案中。在 GnRH - a 长方案降调节中,通常 LH 水平为 0.5 ~ 2.5U/L,相当比例的患者 LH 水平 < 0.5U/L,但对反应正常的患者似乎并不影响卵泡发育。通过目前的研究资料,可以看出:GnRH - a 长方案降调节中在特定时期对于特定人群补充 LH 可以一定程度上改善治疗指标。但这都出于少量试验数据的获得,因此,GnRH - a 长方案降调节中是否补充以及如何补充 LH 才能达到最佳妊娠状态,还需要更多试验进行研究。促排卵的最终目的是为了获得更好的妊娠结局,由于子宫内膜也是妊娠过程中一重要环节,因此 GnRH - a 长方案降调节中补充外源 LH 时带来的内膜变化的研究也有望得以重视。

参考文献

- 邵敬於. 人类诱发排卵[M]. 上海:复旦大学出版社,2006:6 - 29
- Mihm M, Evans AC. Mechanisms for dominant follicle selection in monovulatory species: a comparison of morphological, endocrine and intraovarian events in cows, mares and women[J]. Reprod Domest Anim,2008,43 Suppl 2:48 - 56
- Bernd Th Krause, Ralf Ohlinger, Annette Haase Lutropin alpha, recombinant human luteinizing hormone, for the stimulation of follicular development in profoundly LH - deficient hypogonadotropic hypogonadal women: a review[J]. Biologics: Targets & Therapy,2009,3: 337 - 347
- Balasch J, Fábregues F, Carmona F, *et al.* Ovarian luteinizing hormone priming preceding follicle - stimulating hormone stimulation: clinical and endocrine effects in women with long - term hypogonadotropic hypogonadism [J]. J Clin Endocrinol Metab,2009,94 (7): 2367 - 2373
- Kaufmann R, Dunn R, Vaughn T, *et al.* Recombinant human luteinizing hormone, lutropin alfa, for the induction of follicular development and pregnancy in profoundly gonadotrophin - deficient women [J]. Clin Endocrinol (Oxf),2007,67(4):563 - 569
- Lahoud R, Al - Jefout M, Tyler J, *et al.* A relative reduction in mid - follicular LH concentrations during GnRH agonist IVF/ICSI cycles leads to lower live birth rates[J]. Hum Reprod,2006,21(10):2645 - 2649
- Kolibianakis EM, Collins J, Tarlatzis B, *et al.* Are endogenous LH levels during ovarian stimulation for IVF using GnRH analogues associated with the probability of ongoing pregnancy? A systematic review [J]. Hum Reprod Update,2006,12(1):3 - 12
- Koji Nakagawa, Shirei Ohgi, Akira Nakashima, *et al.* The ratio of late - follicular 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 [J]. J Assist Reprod Genet. 2008,25:359 - 364
- Oliveira JB, Mauri AL, Petersen CG, *et al.* Recombinant luteinizing hormone supplementation to recombinant follicle - stimulation hormone during induced ovarian stimulation in the GnRH - agonist protocol: a meta - analysis [J]. J Assist Reprod Genet,2007,24(2 - 3):67 - 75
- Durnerin CI, Erb K, Fleming R, *et al.* Effects of recombinant LH treatment on folliculogenesis and responsiveness to FSH stimulation [J]. Human Reproduction,2008,23(2):421 - 426
- Franco JG Jr, Baruffi RL, Oliveira JB, *et al.* Effects of recombinant LH supplementation to recombinant FSH during induced ovarian stimulation in the GnRH - agonist protocol: a matched case - control study [J]. Reprod Biol Endocrinol,2009,7:58
- Alviggi C, Clarizia R, Mollo A, *et al.* Outlook: who needs LH in ovarian stimulation [J]? Reprod Biomed Online,2006,12(5):599 - 607
- Ruvolo G, Bosco L, Pane A, *et al.* Lower apoptosis rate in human cumulus cells after administration of recombinant luteinizing hormone to women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization procedures [J]. Fertil Steril,2007,87(3):542 - 546

(收稿:2009 - 10 - 27)