

促黄体生成素在卵泡发育及辅助生殖 促排卵中的作用

何 冰, 成俊萍, 黄 莉(综述), 谭 毅(审校)

基金项目: 广西卫生厅科研课题(编号:Z2011459); 广西卫生厅重点科研课题(编号:桂卫重 2010043)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院生殖医学与遗传中心

作者简介: 何 冰(1966-), 女, 大学本科, 医学学士, 副主任医师, 研究方向: 辅助生殖。E-mail: chengjunpinggy@163.com

[摘要] 促黄体生成素(luteotropic hormone, LH)对于辅助生殖中诱发排卵或超促排卵具有重要作用, 该文就 LH 在支持卵泡发育中的作用作简单综述。

[关键词] 辅助生殖; 促黄体生成素; 卵泡发育; 卵母细胞; 胚胎

[中图分类号] R 714.12 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2012)07-0656-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2012.07.31

The role of luteotropic hormone in the follicular development and controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproduction HE Bing, CHENG Jun-ping, HUANG Li, et al. Reproductive and Genetic Center, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] Luteotropic hormone (LH) has an important role in induced ovulation and controlled ovarian hyperstimulation in human assisted reproduction. The roles of LH in supporting follicular development were reviewed briefly.

[Key words] Assisted reproduction; Luteotropic hormone (LH); Follicular development; Oocyte; Embryo

促黄体生成素(luteotropic hormone, LH)由腺垂体嗜碱粒细胞分泌, 在女性中, LH 协同卵泡刺激素(FSH)共同作用维持卵巢的月经周期, 导致排卵与黄体形成。LH 的产生受下丘脑促性腺释放激素的控制, 同时受卵巢的正、负反馈调控。LH 对于卵泡发育以及临床诱发排卵或超促排卵有重要作用, 现简述如下。

1 LH 在卵泡发育中的作用

卵泡由一个居于核心的卵细胞及周围的颗粒细胞和卵泡膜细胞所组成。卵泡形成是一个高度协调的生理过程, 其生长、发育受多种因素调控。卵泡的生长发育主要受促性腺激素和性腺类固醇激素调节, 此外卵巢内部还存在着许多其他激素和细胞因子, 在卵泡发育中起着不可缺少的调节作用^[1]。目前, 大量的研究已表明, LH 对卵泡发育成熟的完成和卵母细胞发育潜力的获得有重要作用^[2,3]。生理状态下卵泡的生长发育是一个严格的“程控”过程, FSH 和 LH 是调控这一过程的主要因素。如雌激素

的产生依赖 LH 与 FSH 的协同作用; 最后成熟与排卵也与 LH 密切相关。尽管单 FSH 就可维持卵泡发育, 但仍需小剂量 LH 存在才能获得足够量的类固醇激素生成维持排卵前卵泡发育到排卵乃至转化成黄体。卵泡膜细胞本身具有 LH 受体, 卵泡颗粒细胞在 FSH 的影响下, 于卵泡中、晚期获得 LH 受体。此时, LH 与 FSH 协同作用, 维持卵泡发育。卵泡膜细胞在 LH 刺激下产生雄激素, 雄激素转运到颗粒细胞中作为雌激素合成的前提物质, 在 FSH 刺激下, 颗粒细胞芳香化酶将雄激素转化为雌激素。虽然雌激素也可由小窦卵泡产生, 但其显著增加则大部分来源于排卵前卵泡。LH 虽然对卵泡发育和卵母细胞质量有重要作用, 但 LH 过高或过低都会对卵母细胞发育有负面影响, 过高的 LH 可使卵泡膜细胞分泌雄激素增加, 这种卵泡内高雄激素的微环境可导致颗粒细胞凋亡、卵泡发育闭锁^[4]。过量的 LH 刺激对卵母细胞成熟也存在负面影响, 可导致卵母细胞的过熟, 加快减数分裂和有丝分裂的进程。

排卵前过早的 LH 峰还可使颗粒细胞黄素化,降低卵母细胞质量。而过低 LH 又使 E_2 生成量不足^[3,5]。只有在适宜范围内,LH 才可维持卵泡内正常水平的雄激素,提高卵泡发育和卵母细胞质量。当 LH 低于这一范围的下限时 E_2 的生成量不足,而超过这个范围的上限又不利于卵泡发育^[6]。

2 LH 在辅助生殖促排卵中的作用

内源性 LH 和外源性 LH 在促排卵中的作用一直都存在争议,文献报道显示关于添加 LH 在辅助生殖中的作用主要有三种倾向。一些研究者认为 LH 的补充对治疗没有作用甚至存在负面影响^[7~9]。Berkkanoglu 等^[10]研究显示妊娠率在使用单纯 FSH、FSH + LH 和 FSH + rhCG 之间并无统计学差异。有研究显示泡期高的基础血清 LH 浓度常常与生殖能力下降有关,这在多囊卵巢综合征的病人中可以看到,获卵前 LH 水平高,会降低受精率、妊娠率,流产率升高。相反,降低 LH 浓度,如采用促性腺激素释放激素(GnRH)激动剂的降调节或腹腔镜下卵巢穿刺,可改善妊娠结局。过度分泌的 LH 可诱导卵母细胞在正常成熟前的过早成熟,可能影响受精与流产等问题的发生。Loumaye 等^[11]报道添加 LH 时,即使使用高剂量的 FSH 进行促排卵,升高的 LH 水平仍可导致中等大小卵泡闭锁,使少数大卵泡继续发育,避免多发排卵。Fábregues 等^[12]研究表明,当在长方案中单独使用 FSH 或添加 LH 促排卵时,添加 LH 组中人绒毛膜促性腺激素(hCG)注射日 14 ~ 18 mm 间非优势卵泡数目显著低于未添加 LH 组,获卵数及受精卵母数目也显著低于未添加 LH 组。Chung 等^[9]在反应差的病人中采用拮抗剂周期,在 <40 岁的病人中添加 LH 组和未添加 LH 组获卵数和胚胎数目都无差异,而在 >40 岁的病人中,添加 LH 组获卵数、受精胚胎数目少于未添加 LH 组,种植率和妊娠率无差异。但大量的临床实践发现,许多患者在降调节后对促排卵药物低反应,卵泡发育缓慢、停滞,雌激素水平低下,卵子质量差,受精率低,流产率高。于是人们开始重新认识 LH 对卵泡发育和促排卵的作用。一些研究者认为应在所有妇女的促排卵中添加 LH,因为 LH 对提高卵巢对 FSH 的敏感性、减少 FSH 使用量、缩短促排卵时间是必要的^[3,10,13~15]。Ferraretti 等^[3]在对 FSH 高反应的病人中采用 GnRH 激动剂降调节方案并联合使用单纯 FSH 或添加 LH/人绝经期促性腺激素(hMG)进行促排卵,结果显示添加 LH 组妊娠率和种植率均高于不添加 LH 组和添加 hMG 组。Gordon 等^[15]研

究表明降调节后残留的内源性 LH 对于卵巢的正常反应和 E_2 合成是足够的,添加外源性 LH 可改善种植率。Baruffi^[16]对拮抗剂周期添加 rLH 的作用进行了 meta-分析,结果显示 hCG 注射日 rLH 组的雌二醇血清浓度、MII 期卵母细胞获卵数显著高于不添加组,但在 rFSH 用量、天数、获卵数、临床妊娠率、种植率和流产率都无差异,这一结果显示添加 rLH 可能会阻止使用拮抗剂后的雌二醇降低,从而获得较多的 MII 期卵母细胞。Ruvolo 等^[17]研究结果显示,单独用 rFSH 或合并 rLH 促排卵时,添加 rLH 组妊娠率和种植率高于未添加 rLH 组,但无统计学差异;rFSH 用量、获卵数之间统计学上无差异。前人研究显示在促排卵的卵泡中期添加 LH(包括 hMG 或 rLH)较单纯使用 rFSH 更能提高卵巢的促排卵反应效果^[18],另外这些结果显示 rLH 使用剂量为 150 IU/d 较 75 IU/d 的效果要好,且使用 rLH 要较使用 hMG 的效果好。不过这可能对年龄较大、卵巢反应低的病人效果比较明显^[19]。对使用 GnRH 拮抗剂处理的恒河猴应用 rFSH 及 rFSH + rLH 促排卵,前者雌激素水平明显低于后者,虽然前者的受精率高于后者,但后者胚胎冻融后的存活率高,达到孵化囊胚的时间短,移植周期的妊娠率高。因此单独应用 FSH 对配子形成是足够了,但同时加用 LH 能改善冻融胚胎的生存力增加卵裂率。耐受冻存是胚胎胞浆及胞膜完整性的有价值的指标。还有一些研究者则认为 LH 只在一些特定的临床条件下是有益的,如使用 GnRH 拮抗剂造成的过度降调时使 LH 被过度抑制。最低维持卵泡发育的 LH 水平称为 LH 阈值,低于这一水平时将会影响治疗效果^[20,21]。高剂量的 GnRH 拮抗剂造成的低妊娠率可能与 LH 深度抑制有关^[22,23]。当使用 GnRH 拮抗剂和 LH 不足时添加 LH 可优化 COH,尤其是可缩短达到促排卵标准的时间和降低促排卵激素的用量^[24,25]。外源性 LH 的添加可通过补充 hMG、rLH、尿源性 hCG、rhCG 等方式来实现。因为 hCG 的效能是 LH 的 6 倍,且 hCG 半衰期较 LH 长,所以低剂量的 hCG 可用于补充 LH^[13]。高龄妇女或者需要高剂量 FSH 的卵巢功能低下者也需要补充一定剂量的外源性 LH^[26]。研究还显示在卵泡发育中期添加尿源性 hCG 有助于改善使用长方案的低反应人群的妊娠结局^[27]。Weghofer 等^[28]报道在 IVF 中,降调节病人卵泡中期 LH 水平低于 0.5 U/L 时即使不影响卵泡生长、受精和妊娠,也会增加由于胚胎多倍性而流产的概率。

综上所述, LH 在辅助生殖促排卵治疗中的作用尚存在争议, 对 LH 在卵泡发育中作用机理的深入研究将会为正确使用和补充 LH 提供理论基础, 进而改善促排卵效果, 提高卵母细胞质量和胚胎发育潜力, 获得较为满意的治疗效果。

参考文献

- 1 卢 锦, 朱 艳. 卵泡发育及其调节因素的研究进展[J]. 医学综述, 2008, 14(4): 507 - 509.
- 2 Balasch J, Fábregues F. Pregnancy after administration of high dose recombinant human LH alone to support final stages of follicular maturation in a woman with long-standing hypogonadotrophic hypogonadism[J]. Reprod Biomed Online, 2003, 6(4): 427 - 431.
- 3 Ferraretti AP, Gianaroli L, Magli MC, et al. Exogenous luteinizing hormone in controlled ovarian hyperstimulation for assisted reproduction techniques[J]. Fertil Steril, 2004, 82(6): 1521 - 1526.
- 4 Filicori M, Cognigni GE. Clinical review 126: Roles and novel regimens of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in ovulation induction[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(4): 1437 - 1441.
- 5 Shoham Z. The clinical therapeutic window for luteinizing hormone in controlled ovarian stimulation[J]. Fertil Steril, 2002, 77(6): 1170 - 1177.
- 6 Lossl K, Andersen AN, Loft A, et al. Androgen priming using aromatase inhibitor and hCG during early-follicular-phase GnRH antagonist down-regulation in modified antagonist protocols[J]. Hum Reprod, 2006, 21(10): 2593 - 2600.
- 7 Cavagna M, Maldonado LG, de Souza Bonetti TC, et al. Supplementation with a recombinant human chorionic gonadotropin microdose leads to similar outcomes in ovarian stimulation with recombinant follicle-stimulating hormone using either a gonadotropin-releasing hormone agonist or antagonist for pituitary suppression[J]. Fertil Steril, 2010, 94(1): 167 - 172.
- 8 Perin PM, Maluf M, Czeresnia CE, et al. The effect of recombinant human luteinizing hormone on oocyte/embryo quality and treatment outcome in down-regulated women undergoing in vitro fertilization[J]. Einstein, 2005, 3(2): 96 - 105.
- 9 Chung K, Krey L, Katz J, et al. Evaluating the role of exogenous luteinizing hormone in poor responders undergoing in vitro fertilization with gonadotropin-releasing hormone antagonists[J]. Fertil Steril, 2005, 84(2): 313 - 318.
- 10 Berkkanoglu M, Isikoglu M, Aydin D, et al. Clinical effects of ovulation induction with recombinant follicle-stimulating hormone supplemented with recombinant luteinizing hormone or low-dose recombinant human chorionic gonadotropin in the midfollicular phase in microdose cycles in poor responders[J]. Fertil Steril, 2007, 88(3): 665 - 669.
- 11 Loumaye E, Engrand P, Shoham Z, et al. Clinical evidence for an LH 'ceiling' effect induced by administration of recombinant human LH during the late follicular phase of stimulated cycles in World Health Organization type I and type II anovulation[J]. Hum Reprod, 2003, 18(2): 314 - 322.
- 12 Fábregues F, Creus M, Peñarrubia J, et al. Effects of recombinant human luteinizing hormone supplementation on ovarian stimulation and the implantation rate in down-regulated women of advanced reproductive age[J]. Fertil Steril, 2006, 85(4): 925 - 931.
- 13 Filicori M, Cognigni GE, Tabarelli C, et al. Stimulation and growth of antral ovarian follicles by selective LH activity administration in women[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(3): 1156 - 1161.
- 14 Commenges-Ducos M, Piauxt S, Papaxanthos A, et al. Recombinant follicle-stimulating hormone versus human menopausal gonadotropin in the late follicular phase during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization[J]. Fertil Steril, 2002, 78(5): 1049 - 1054.
- 15 Gordon UD, Harrison RF, Fawzy M, et al. A randomized prospective assessor-blind evaluation of luteinizing hormone dosage and in vitro fertilization outcome[J]. Fertil Steril, 2001, 75(2): 324 - 331.
- 16 Baruffi RL, Mauri AL, Petersen CG, et al. Recombinant LH supplementation to recombinant FSH during induced ovarian stimulation in the GnRH-antagonist protocol: a meta-analysis[J]. Reprod Biomed Online, 2007, 14(1): 14 - 25.
- 17 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.
- 18 De Placido G, Alviggi C, Mollo A, et al. Effects of recombinant LH (rLH) supplementation during controlled ovarian hyperstimulation (COH) in normogonadotrophic women with an initial inadequate response to recombinant FSH (rFSH) after pituitary downregulation[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2004, 60(5): 637 - 643.
- 19 Høst E, Gabrielsen A, Lindenberg S, et al. Apoptosis in human cumulus cells in relation to zona pellucida thickness variation, maturation stage, and cleavage of the corresponding oocyte after intracytoplasmic sperm injection[J]. Fertil Steril, 2002, 77(3): 511 - 515.
- 20 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.
- 21 Peñarrubia J, Fábregues F, Creus M, et al. LH serum levels during ovarian stimulation as predictors of ovarian response and assisted reproduction outcome in down-regulated women stimulated with recombinant FSH[J]. Hum Reprod, 2003, 18(12): 2689 - 2697.
- 22 Esposito MA, Barnhart KT, 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 - 524.
- 23 Coppola F, Potì ER, Barusi L, et al. Profound luteinizing hormone suppression induces a deleterious follicular environment during assisted reproduction technology[J]. Fertil Steril, 2003, 79(2): 459 - 460.
- 24 Filicori M, Cognigni GE, Pocognoli P, et al. Comparison of controlled ovarian stimulation with human menopausal gonadotropin or recombinant follicle-stimulating hormone[J]. Fertil Steril, 2003, 80

(2):390-397.

25 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.

26 Lisi F, Rinaldi L, Fishel S, et al. Use of recombinant follicle-stimulating hormone (Gonal F) and recombinant luteinizing hormone (Lueris) for multiple follicular stimulation in patients with a suboptimal response to in vitro fertilization[J]. Fertil Steril, 2003, 79 (4):1037-1038.

27 Ferrari B, Barusi L, Coppola F. Clinical and endocrine effects of ovulation induction with FSH and hCG supplementation in low responders in the midfollicular phase. A pilot study[J]. J Reprod Med, 2002, 47(2):137-143.

28 Weghofer A, Munné S, Brannath W, et al. The impact of LH-containing gonadotropins on diploidy rates in preimplantation embryos: long protocol stimulation[J]. Hum Reprod, 2008, 23(3):499-503.

[收稿日期 2012-03-20][本文编辑 谭 毅 吕文娟]

新进展综述

美罗华的临床应用进展

黄晓春(综述), 谭 毅(审校)

作者单位: 541002 广西, 桂林市人民医院血液科
作者简介: 黄晓春(1971-), 女, 研究生, 主治医师, 研究方向: 血液肿瘤的诊治。E-mail: zuzu2001@163.com

[摘要] 美罗华是一种抗 CD20 单克隆抗体, 可特异地与 B 淋巴细胞表面的 CD20 抗原结合, 可治疗 B 细胞相关的疾病。目前美罗华的临床应用越来越广泛, 取得了良好的临床效果。该文就其临床应用进展作一简单综述。

[关键词] 美罗华; 治疗; CD20

[中图分类号] R 730.5 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2012)07-0659-05
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2012.07.32

Progress on clinical application of rituximab HUANG Xiao-chun, TAN Yi. Department of Hematology, the People's Hospital of Guilin, Guangxi 541002, China

[Abstract] Rituximab is a kind of anti CD20 monoclonal antibody which can specifically bind with CD20 antigen on B lymphocyte surface. It can be used for the treatment of B cell associated diseases. At present the clinical application of rituximab is more and more extensive. It achieved good clinical results. This article will briefly reviews its clinical application.

[Key words] Rituximab; Therapy; CD20

美罗华 (rituximab, RTX) 是人-鼠嵌合性抗 CD20 单克隆抗体。1997-11-26 美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准美罗华用于治疗 CD20 阳性的复发性或难治性低度恶性或滤泡性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL), 这是首个批准用于肿瘤治疗的单克隆抗体。其抗肿瘤机制包括抗体依赖性的细胞杀伤作用, 补体依赖性的细胞杀伤作用^[1], 诱导肿瘤细胞凋亡和增强阿霉素化疗作用^[2]。经过 10 余年的持续实验研究和临床治疗积累, 美罗华的临床应用已超出原来的适应证, 它可以

单药使用或与其他药联合使用, 使医师的治疗策略更加丰富。本文就美罗华在临床方面的应用作一综述。

1 美罗华在血液疾病中的应用

1.1 非霍奇金淋巴瘤 (NHL) NHL 是一组起源于淋巴组织的恶性肿瘤, 大多数 NHL 起源于 B 淋巴细胞, 大部分的 B 细胞 NHL 表达 CD20 抗原。NHL 的标准化治疗, 有效率高, 但复发率也高。美罗华作为肿瘤生物治疗药, 成为继手术治疗、放射治疗和化学治疗三大常规治疗后的第四种治疗模式。上世纪末