

基础 LH/FSH 比值对多囊卵巢综合征患者 IVF-ET 妊娠结局的影响

宋美杉¹, 连方²

1. 山东中医药大学第一临床医学院, 山东 济南 250014; 2. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250014

摘要: **目的** 探讨基础促黄体生成素/卵泡刺激素(LH/FSH)比值对多囊卵巢综合征(PCOS)患者体外受精-胚胎移植(IVF-ET)妊娠结局的影响。**方法** 回顾性分析2018年6月至2020年6月于山东中医药大学附属医院生殖中心采用促性腺激素释放激素(GnRH)拮抗剂方案行IVF-ET治疗的PCOS患者,根据基础LH/FSH比值将136例患者分为LH/FSH<1组(A组)、 $1 \leq \text{LH/FSH} < 2$ 组(B组)和LH/FSH ≥ 2 组(C组),探讨三组患者不同基础LH/FSH比值对超促排卵用药、胚胎实验室结果及妊娠结局的影响。**结果** 三组BMI、促性腺激素(Gn)总用量比较差异有统计学意义($P < 0.01$),A组>B组>C组。三组患者获卵数、受精率、优质胚胎率、临床妊娠率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** PCOS患者的BMI以及应用GnRH拮抗剂方案的Gn总用量随着LH/FSH比值降低而升高,LH/FSH比值较低的PCOS患者有获得更佳IVF-ET临床结局的趋势。

关键词: 多囊卵巢综合征; 促黄体生成素; 卵泡刺激素; 促性腺激素释放激素拮抗剂; 体外受精-胚胎移植; 促性腺激素

中图分类号: R711.6 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2021)06-0774-03

Effect of basal LH/FSH ratio on pregnancy outcome of patients with PCOS undergoing IVF-ET

SONG Mei-shan*, LIAN Fang

* First Clinical Medical College, Shandong University of Chinese Medicine, Jinan, Shandong 250014, China

Corresponding author: LIAN Fang, E-mail: f_lian@163.com

Abstract: Objective To investigate the effect of basal luteinizing hormone (LH)/follicle-stimulating hormone (FSH) ratio on pregnancy outcomes of patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) undergoing in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET). **Methods** A total of 136 PCOS patients received IVF-ET with gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist protocol at Affiliated Hospital of Shandong University of Chinese Medicine from June 2018 to June 2020 were analyzed retrospectively. According to the basal LH/FSH ratio, the patients were divided into group A (LH/FSH<1), group B ($1 \leq \text{LH/FSH} < 2$) and group C (LH/FSH ≥ 2). The influences of different basal LH/FSH ratio on ovulation induction drugs, laboratory results of embryo and pregnancy outcome were analyzed in three groups. **Results** There were significant differences in BMI and total dosage of gonadotropin (Gn) among three groups (group A > group B > group C, $P < 0.01$). There was no significant difference in the number of eggs retrieved, fertilization rate, high-quality embryo rate and clinical pregnancy rate among the three groups ($P > 0.05$). **Conclusion** With the decrease of LH/FSH ratio in PCOS patients, BMI and Gn dosage increased, and the patients with lower LH/FSH ratio tend to achieve better clinical outcomes of IVF-ET treatment.

Keywords: Polycystic ovary syndrome; Luteinizing hormone; Follicle-stimulating hormone; Gonadotropin-releasing hormone antagonist protocols; In vitro fertilization-embryo transfer; Gonadotropin

Fund program: Natural Science Foundation of China (81974577, 81774355); Major Scientific and Technological Innovation Project in Shandong Province (2018CXGC1302)

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是导致育龄期妇女无排卵或稀发排卵性不孕常见的原因之一,常伴随痤疮、多毛等高雄激素表现,容易导致肥胖、胰岛素抵抗、糖脂代谢异常、慢性炎症反应等一系列并发症,严重危害女性身心健康。基础促黄体生成素(LH)水平及 LH/卵泡刺激素(FSH)比值升高是 PCOS 患者重要的内分泌特征^[1]。研究发现,PCOS 患者采用促性腺激素释放激素(GnRH)拮抗剂方案可明显降低 LH 水平,减少卵巢过度刺激综合征发生,改善体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET)妊娠结局^[2-3],是临床上应用于 PCOS 患者较为广泛且安全的用药方案。本研究回顾性分析采用 GnRH 拮抗剂方案进行 IVF-ET 助孕治疗 PCOS 患者的临床资料,探讨 PCOS 患者不同基础 LH/FSH 比值对 IVF-ET 妊娠结局的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2018 年 6 月至 2020 年 6 月在山东中医药大学附属医院生殖中心进行 IVF-ET 治疗的 PCOS 患者的临床资料。纳入标准:(1)参照 2011 年中华人民共和国卫生行业标准《多囊卵巢综合征诊断》,符合确诊标准的 PCOS 患者^[4];(2)患者具备 IVF-ET 的助孕指征且应用 GnRH 拮抗剂方案进行超促排卵;(3)签署知情同意书者。排除标准:(1)年龄 ≥ 40 岁;(2)生殖器器质性疾患或畸形缺陷;(3)就诊前 3 个月内服用生殖激素类药物;(4)合并全身器质性及精神性疾病者。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者均已签署知情同意书。

1.2 研究方法 根据 PCOS 患者月经第 3 天血 LH/FSH 比值分为三组,即 LH/FSH < 1 的 PCOS 患者 46 例为 A 组, $1 \leq$ LH/FSH < 2 的 PCOS 患者 57 例为 B 组, LH/FSH ≥ 2 的 PCOS 患者 33 例为 C 组。所有患者均采用 GnRH 拮抗剂方案,即从控制性超促排卵方案(COH)周期第 3 天, B 超及激素水平处于基础状态,给予重组促卵泡素 β 注射液(普利康, 600 u/支)和注射用尿促性素(HMG, 75 u/支)启动控制性超促排卵,根据患者年龄、体质量、卵巢窦卵泡数等确定促性腺激素(Gn)启动量,当优势卵泡 ≥ 12 mm 时加用皮下注射 GnRH 拮抗剂——注射用醋酸西曲瑞克(思则凯, 0.25 mg/支)至 HCG 日,当卵巢内至少有 2 个卵泡平均直径 ≥ 18 mm 时停止使用 Gn,当晚 20:00~22:00 肌肉注射外源性人绒毛膜促性腺激素(HCG)4 000~10 000 iu 扳机,36 h 后行经阴道 B 超引导下取卵术,所有患者均于取卵后予黄体酮针或黄

体酮阴道缓释凝胶(雪诺酮, 90 mg/支)进行黄体支持治疗,取卵后的第 3 天进行鲜胚移植。分别比较各组一般临床情况、获卵数、受精率、优质胚胎率、临床妊娠率等。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 22.00 软件分析资料。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析及两两比较的 LSD-*t* 检验;计数资料以百分率(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者的基本资料比较 三组患者年龄、不孕年限比较差异无统计学意义($P > 0.05$);三组 BMI 比较呈 A 组 $>$ B 组 $>$ C 组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 三组患者的促排卵情况比较 三组患者 Gn 总天数、获卵数比较差异无统计学意义($P > 0.05$);三组 Gn 总用量比较呈 A 组 $>$ B 组 $>$ C 组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 三组患者的受精率、优质胚胎率、临床妊娠率比较 三组患者受精率、优质胚胎率、临床妊娠率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 1 三组患者基本资料对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	BMI	不孕年限(年)
A 组	46	30.6 \pm 2.5	28.8 \pm 4.4	3.1 \pm 2.4
B 组	57	29.8 \pm 3.4	26.6 \pm 4.3 ^a	3.0 \pm 2.2
C 组	33	29.7 \pm 4.2	24.1 \pm 3.2 ^{ab}	3.2 \pm 2.5
F 值		0.958	12.689	0.078
P 值		0.386	0.000	0.925

注:与 A 组比较,^a $P < 0.05$;与 B 组比较,^b $P < 0.05$ 。

表 2 三组患者促排卵情况对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Gn 总天数(d)	Gn 总用量(iu)	获卵数(个)
A 组	46	11.0 \pm 2.9	2 606.8 \pm 1 120.3	21.5 \pm 10.3
B 组	57	10.0 \pm 2.1	2 092.1 \pm 827.2 ^a	19.0 \pm 9.6
C 组	33	9.9 \pm 1.9	1 718.6 \pm 394.2 ^{ab}	21.2 \pm 9.9
F 值		2.955	10.560	0.959
P 值		0.556	< 0.001	0.386

注:与 A 组比较,^a $P < 0.05$;与 B 组比较,^b $P < 0.05$ 。

表 3 三组患者受精率、优质胚胎率、临床妊娠率对比 (%)

组别	例数	受精率	优质胚胎率	临床妊娠率
A 组	46	52.2(514/983)	23.6(57/242)	56.5(26/46)
B 组	57	50.8(548/1 078)	26.8(86/321)	57.9(33/57)
C 组	33	48.3(338/700)	21.5(40/186)	42.4(14/33)
χ^2 值		2.633	1.932	2.238
P 值		0.268	0.381	0.327

3 讨论

LH 和 FSH 是由垂体分泌的诱导卵巢中窦卵泡

发育、成熟和正常排卵的重要促性腺激素。卵泡早期,垂体分泌 FSH 作用于卵泡颗粒细胞上的 FSH 受体,可促进雄激素转化为雌激素,帮助卵泡募集、发育。卵泡中后期,LH 与 FSH 协同作用促进卵泡发育,随着卵泡发育成熟,大量雌激素对下丘脑产生的正反馈作用可促使 LH 分泌增加,当 LH 达到峰值时即可诱发卵泡最终成熟并排出。PCOS 病因复杂,大多认为其发病与下丘脑-垂体-卵巢轴紊乱有关,下丘脑脉冲式分泌 GnRH 的幅度增大导致患者血中 LH 异常增高,可促进雄激素的合成和分泌^[5-6],而 FSH 分泌被抑制,无法充分将雄激素转化为雌激素,雄激素进一步升高阻碍卵泡发育、封闭卵泡,堆积的发育不全的小卵泡导致卵巢形成多囊样改变,无法正常排卵。日本妇产科学会已将 LH/FSH ≥ 1 纳入 PCOS 诊断标准之一,目前国内对于 LH/FSH 比值是否应用于 PCOS 的诊断存在争议^[7-8],本研究结果显示,PCOS 患者中基础 LH/FSH ≥ 1 的例数约占 66.17%,国内多项研究显示 PCOS 患者 LH/FSH 普遍高于非 PCOS 人群,提示可将基础 LH/FSH 比值增高作为临床 PCOS 诊断及预防的重要参考指标。本研究发现,PCOS 患者的 BMI 随着 LH/FSH 比值的降低而升高。王钊^[9] 研究发现,随着 PCOS 患者 BMI、腰臀比(WHR)的升高,LH/FSH 比值呈下降趋势。有学者认为肥胖患者可通过外周脂肪组织的芳香化作用促进雄激素向雌激素转化,从而抑制 LH 的分泌^[10]。另有研究显示,与 BMI 相关的某种因子会影响 LH 的释放,且肥胖会降低垂体对 GnRH 的反应,从而减少 LH 的分泌^[11]。因此肥胖型 PCOS 患者 LH 水平和 LH/FSH 相较于非肥胖型 PCOS 患者多呈现下降的趋势。

GnRH 拮抗剂方案主要通过竞争性地与垂体前叶的 GnRH 受体相结合从而抑制内源性 LH 峰的早发,且药效半衰期短,停药后垂体功能恢复较快,不良反应小。此外,与 GnRH 激动剂长方案相比,前期预处理花费较少,Gn 用量更少,而在获卵数、受精率、优质胚胎率和妊娠结局方面与后者相当,而被广泛应用于 PCOS 患者超促排卵过程。有研究发现 PCOS 患者应用 GnRH 拮抗剂方案 OHSS 发生率明显降低,且用药时间短,患者经济负担小,依从性也相应提高^[12]。本研究发现,Gn 总用量随着患者基础 LH/FSH 比值升高而降低,这对于临床上应用 GnRH 拮抗剂方案的 PCOS 患者超促排卵用药有指导意义。虽然随着基础 LH/FSH 比值降低,PCOS 患者受精率有升高趋

势,但差异无统计学意义。LH/FSH < 2 的 PCOS 患者优质胚胎率、临床妊娠率较 LH/FSH ≥ 2 者相比,有升高趋势,但差异无统计学意义。这提示在应用 GnRH 拮抗剂方案进行超促排卵的过程中,LH/FSH 比值较低的 PCOS 患者有获得更佳 IVF-ET 结局的趋势。

综上所述,基础 LH/FSH 比值升高是 PCOS 患者重要的内分泌改变,在应用 GnRH 拮抗剂方案超促排卵时 LH/FSH 比值较低的 PCOS 患者有更优 IVF-ET 临床结局的倾向。临床用药时可根据 LH/FSH 比值调整用药剂量,减少 OHSS 发生。由于本研究病例样本量有限,今后还需进行多中心大样本的前瞻性研究以进一步深入探讨,以期为 PCOS 的预防、诊断及治疗提供重要参考。

参考文献

- [1] 何淑莹,申玉华,尤昭玲. 多囊卵巢综合征 LH 及 FSH 的研究现状[J]. 中医药导报,2005,11(8):82-84.
- [2] Lin HY, Li Y, Li L, et al. Is a GnRH antagonist protocol better in PCOS patients? A meta-analysis of RCTs[J]. PLoS One, 2014, 9(3):e91796.
- [3] 刘娇,罗海宁,韩莹,等. 比较 GnRH 激动剂长方案与 GnRH 拮抗剂方案对 LH/FSH 比值大于等于 2 的多囊卵巢综合征患者临床结局影响[J]. 天津医科大学学报,2019,25(4):382-384,390.
- [4] 多囊卵巢综合征诊断[J]. 中华妇产科杂志,2012,47(1):74-75.
- [5] 冷芹,魏兆莲. 多囊卵巢综合征病因、发病机制及治疗的最新研究进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志,2018,37(1):57-61,75.
- [6] 何晓彤,孟祥雯,张雪娇,等. 多囊卵巢综合征病因与发病机制的研究进展[J]. 中国妇幼保健,2017,32(7):1588-1591.
- [7] 石玉华,陈子江,唐蓉,等. 多囊卵巢综合征患者内分泌及代谢特征研究[J]. 山东医药,2006,46(26):4-6.
- [8] 徐晓航,陈圆辉,王倩,等. 多囊卵巢综合征诊治新进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志,2015,34(2):160-164.
- [9] 王钊. LH 及 LH/FSH 在中国多囊卵巢综合征患者的特点、影响因素及诊断意义[D]. 北京:清华大学医学部,2012.
- [10] Katsikis I, Karkanaki A, Misichronis G, et al. Phenotypic expression, body mass index and insulin resistance in relation to LH levels in women with polycystic ovary syndrome[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2011, 156(2):181-185.
- [11] Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, et al. Obesity and the polycystic ovary syndrome[J]. Int J Obes, 2002, 26(7):883-896.
- [12] 王玮,张信贤,郭影,等. 醋酸加尼瑞克拮抗剂方案在多囊卵巢综合征患者体外受精-胚胎移植中的应用[J]. 中华生殖与避孕杂志,2018,38(3):206-209.