

# 如何判断LH缺乏

CN-LUV-00030

# 目录

1

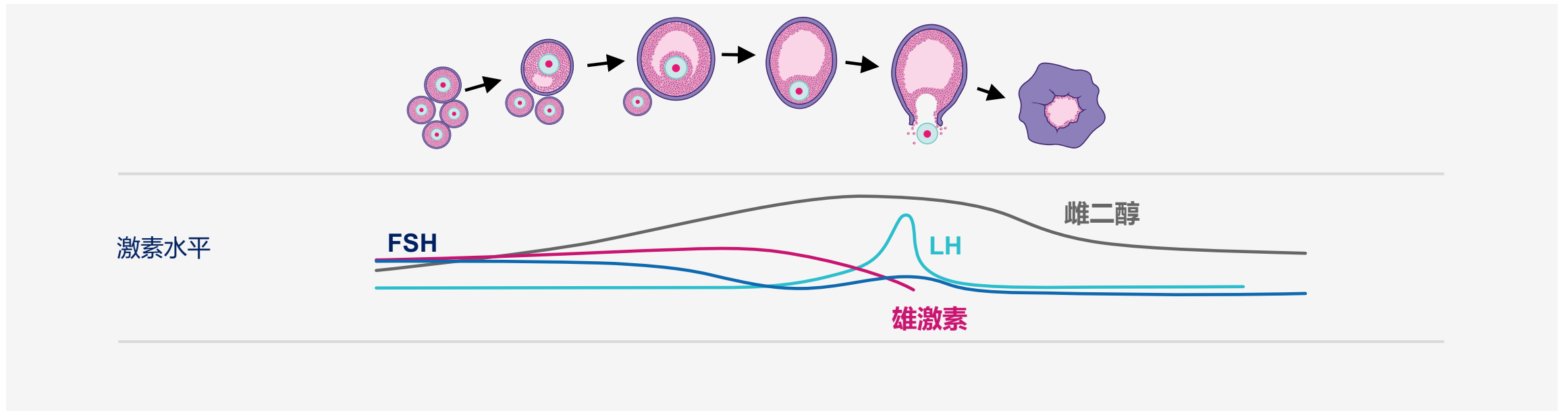
LH在卵泡发育中的重要作用

2

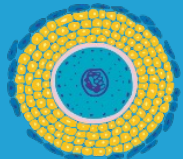
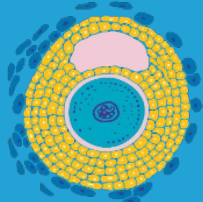
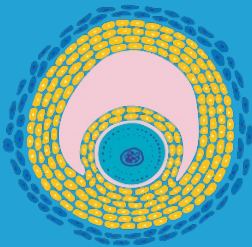
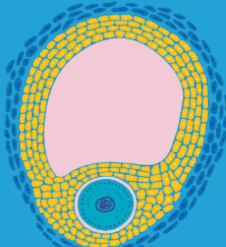
如何判断LH缺乏

# 卵泡发育由FSH，LH等激素共同协调调节

女性卵泡的发育由FSH，LH，生长因子和类固醇激素共同协调调节

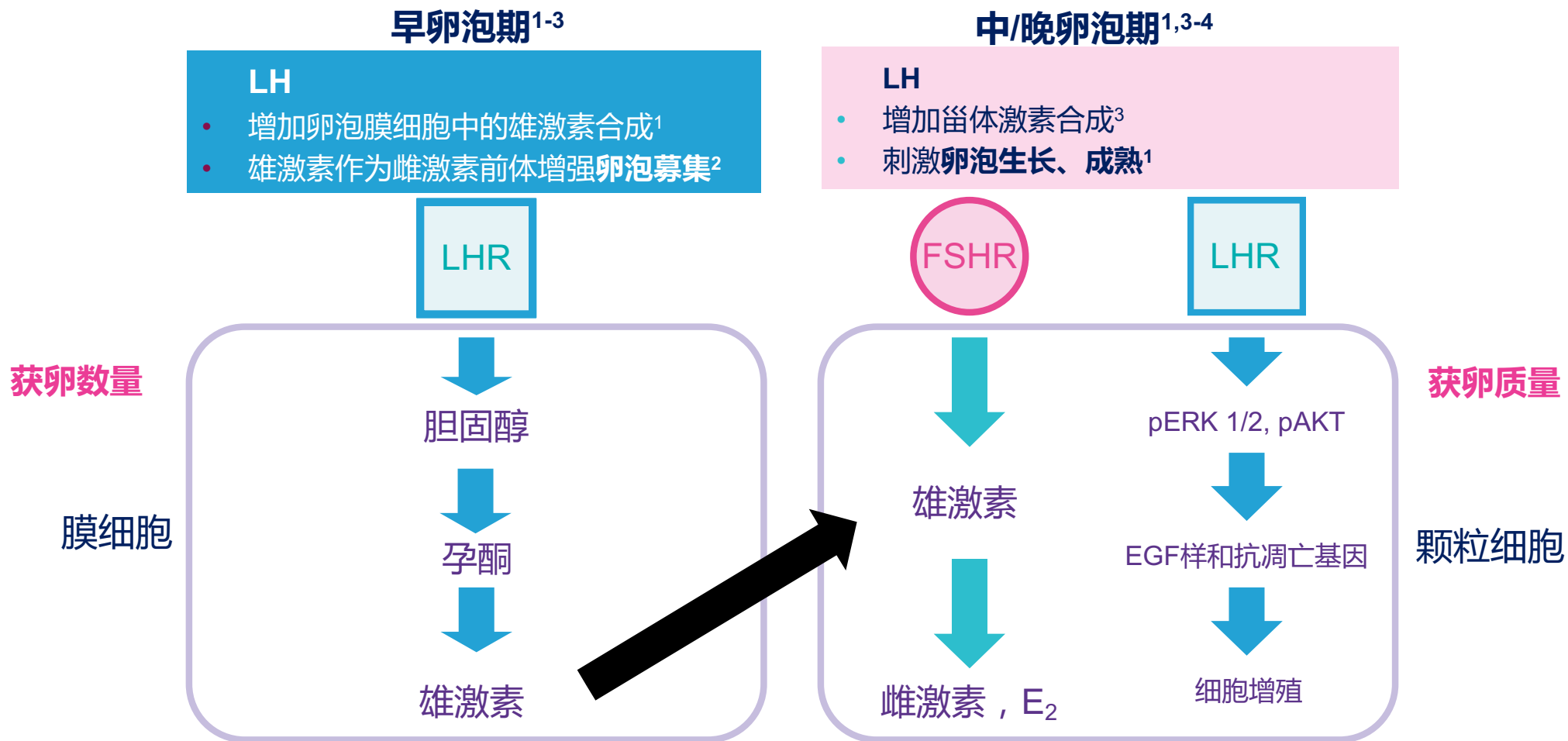


# LH和FSH受体在卵泡发育不同阶段表达程度不同

卵泡： 直径	 小窦卵泡 (~6mm)	 IVM (~9mm)	 排卵前 在hCG之前(~15mm)	 成熟 (~19mm)	
数量	150	14	4	10	P值
LHR (x1000)	1.3 ± 0.2	1.1 ± 0.6	12.8 ± 3.7	2.8 ± 1.1	P < 0.00001
FSHR (x1000)	138 ± 12	29 ± 16	26 ± 12	0.5 ± 0.05	P < 0.00001

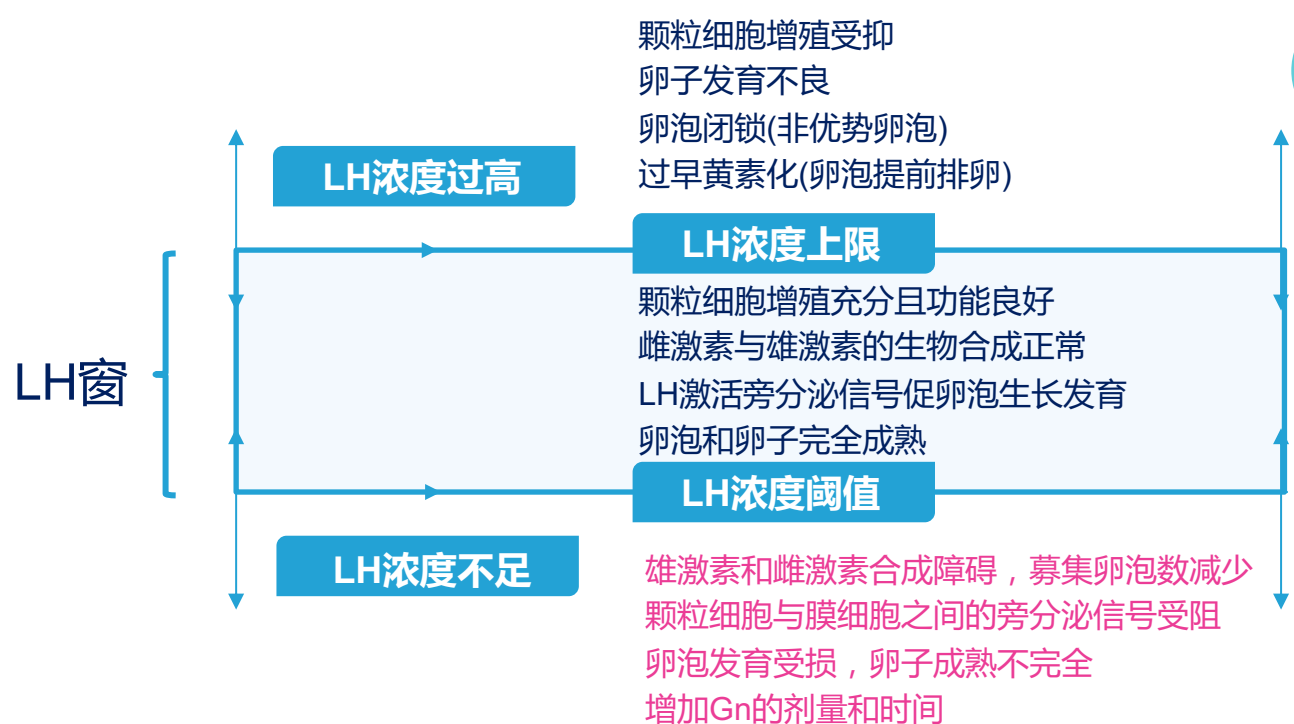
未成熟卵泡和成熟卵泡LHR和FSHR mRNA表达与GAPDH表达的关系(平均±SEM)

# LH在卵泡膜和颗粒细胞中发挥关键作用



1. Ezcurra D, et al. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014; 12: 95
2. Vendola et al., *J Clin Invest*. 1998 Jun 15;101(12)2622-9 .
3. Duggavathi R et al. *Science*. 2009;324:890-1
4. Hattori K, et al. *Endocrinology*. 2018 Jun 1;159(6)2337-2347.

# LH水平应超过阈值窗下限，否则会对卵泡发育及成熟产生负面影响



- 为获得最佳卵泡发育，LH水平应该**超过阈值**，低于LH上限
- LH阈值与LH上限值之间的LH水平被称为LH 阈值窗(LH window)
- 目前LH治疗窗的范围尚无定论，有研究发现，LH低于1.2-1.5U/L不足以维持17 $\alpha$ 羟化酶(雌激素合成限速酶)的活性，O'Dea (2008)：理想的血清LH水平在1.2-5.0 IU/L<sup>2</sup>

1. Balasch J, Fábregues F. Curr Opin Obstet Gynecol 2002; 14: 265-274.

2. 何方方, 等. 国际生殖健康/计划生育杂志. 2014, 1(33): 72-74.

# 目录

1

LH在卵泡发育中的重要作用

2

如何判断LH缺乏

# 辅助生殖治疗或先天因素等均可能导致LH水平低或LH活性不足

## LH水平低

- GnRH类似物(激动剂/拮抗剂)方案抑制过深时致LH水平低<sup>1</sup>
  - ✓ GnRH激动剂降调抑制过深致LH严重不足，FSH反应欠佳(如部分慢反应)<sup>2</sup>
- 低促性腺激素性腺功能低下(HH)<sup>3</sup>



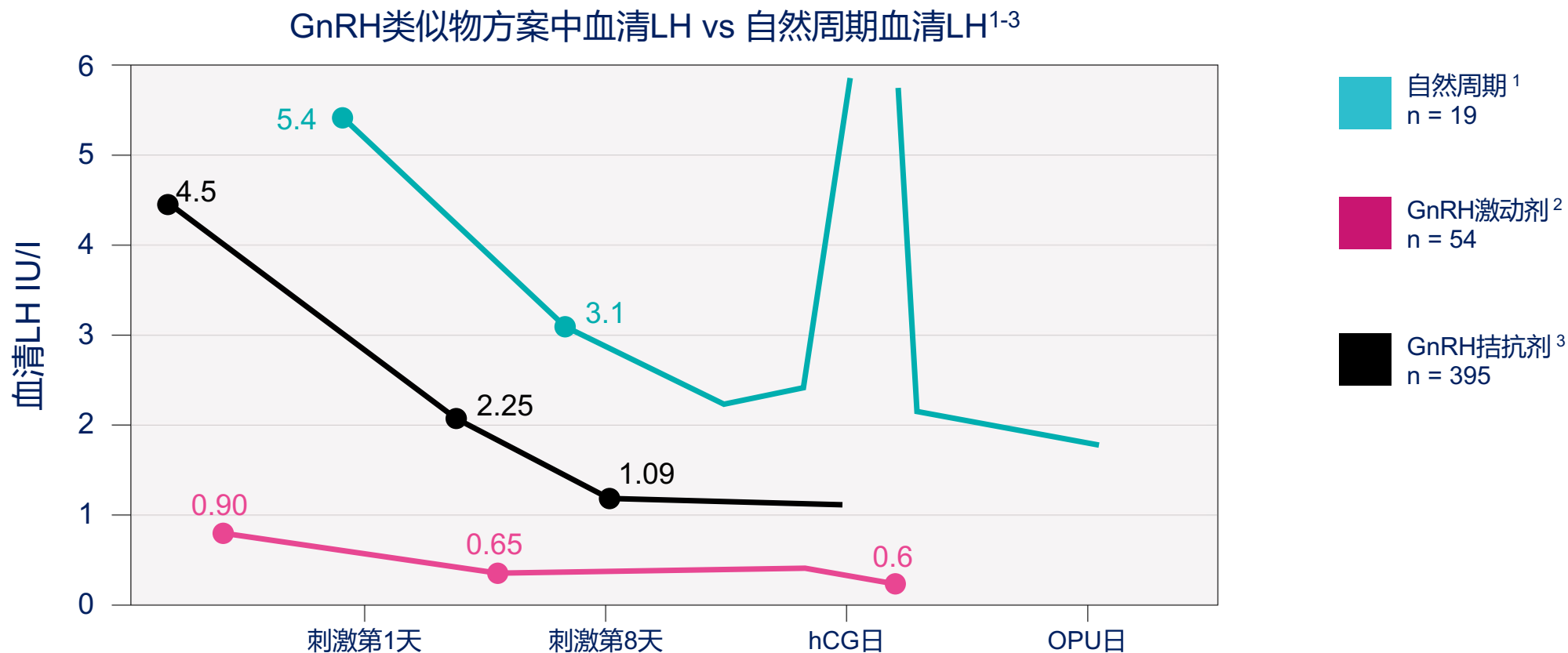
## LH活性不足

- 患者年龄(高龄)<sup>4</sup>
- 卵巢储备(低/非预期前次获卵少)<sup>5-6</sup>
- 部分基因多态性/受体多态性(如LH/FSH多态性和LHR/FSHR多态性)<sup>7-8</sup>

1. Hugues JN et al. Fertil Steril 2011;96:600-4
2. 中华医学会生殖医学分会. 生殖与避孕. 2015; 35(4) 211-223.
3. 靳镛,等.生殖医学杂志.2014;940-943.
4. Marrama P et al. Maturitas 1984;5:223-32;
5. Papaleo E, et al. Gynecol Endocrinol. 2014 Nov;30(11):813-6
6. Mignini Renzini M,et al. J Assist Reprod Genet. 2017 Dec;34(12):1645-1651.
7. Lindgren I, et al. Hum Reprod. 2016 Mar;31(3)672-83.
8. G A R,et al.Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018 Mar;222:119-125.



# GnRH类似物方案导致一种LH“相对”缺乏的状态



1. Westergaard LG et al. Hum Reprod 1998;13:2612-9;
2. Sonntag B et al. J Assist Reprod Genet. 2005;22:277-83;
3. Hugues JN et al. Fertil Steril 2011;96:600-4 .

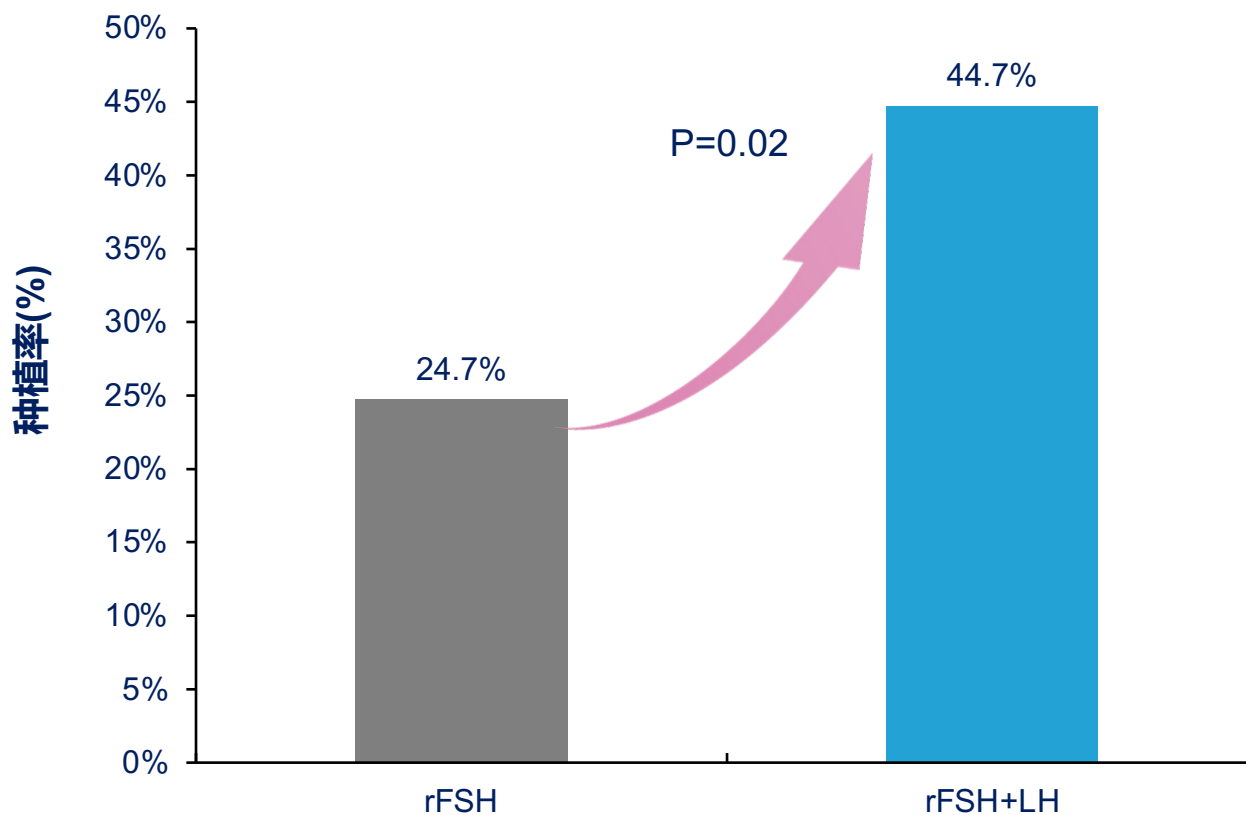
## GnRH激动剂的使用导致LH过度抑制

ciency subsequent to GnRH agonist administration (hypo responder women). It is estimated today that these women may represent 10-14% of young normo-gonadotropic women undergoing ART treatment employing the GnRH agonist protocol<sup>13-15</sup>.

- GnRH激动剂在垂体降调节的过程中，由于药物反应性的差异，部分患者会出现垂体抑制过深，降低卵巢的反应性
- 有研究指出，接受GnRH激动剂方案治疗的年轻女性10-14%会出现LH过度抑制(慢反应)
- 目前认为衡量垂体卵巢轴降调节过度的标准为中卵泡期和早卵泡期的LH比 $\leq 0.5$

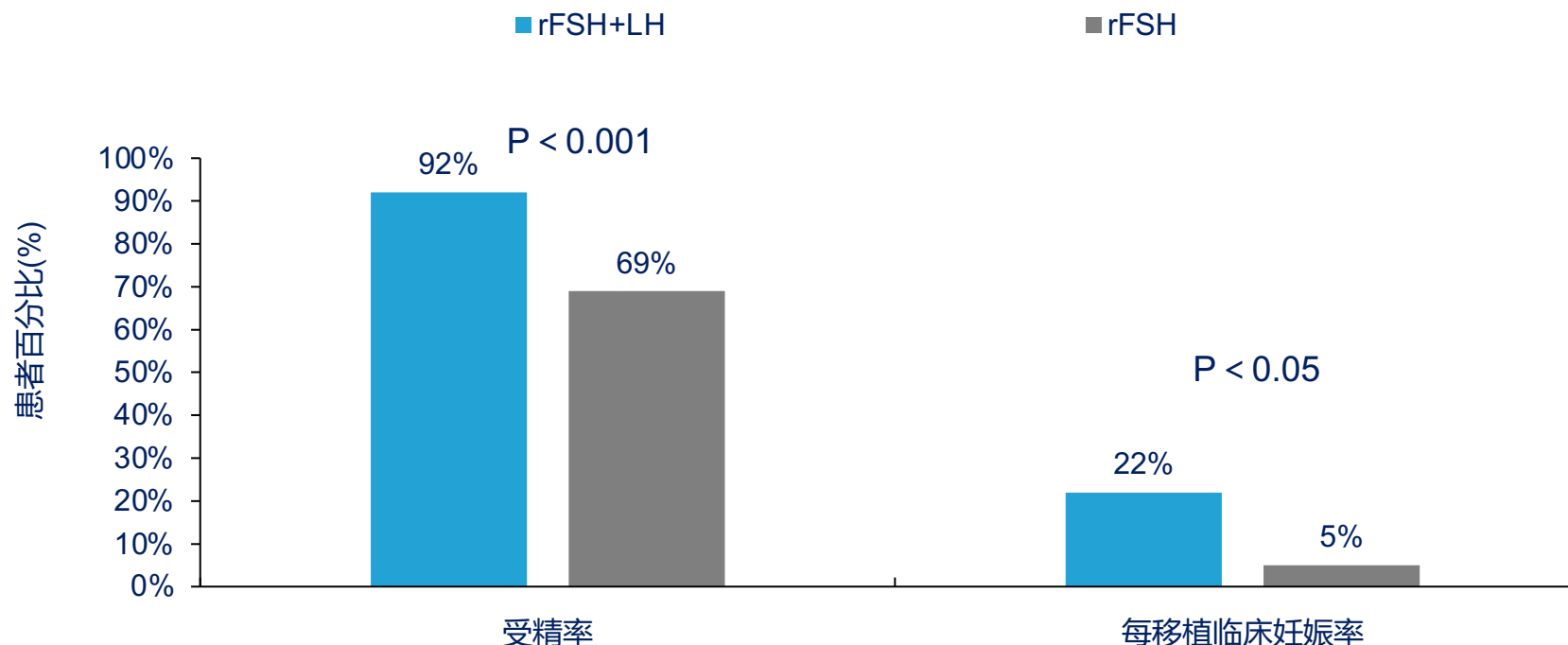
# 激动剂长方案高龄LH低人群，添加LH显著提高种植率

- 回顾性分析，纳入671个激动剂长方案周期，A组：rFSH 75-225 IU，B组：rFSH 75-225 IU，从启动日开始添加LH 75IU LH，再根据年龄是否小于35岁和启动日LH是否小于1.0 U/L分成4个亚组，分别比较不同亚组中是否添加LH对临床妊娠率和种植率的影响
- 结果显示：年龄≥35岁且降调后LH<1.0 U/L的患者添加LH显著改善种植率**



## 激动剂长方案LH过度抑制人群，添加LH显著提高受精率和妊娠率

- 一项前瞻性RCT研究，纳入80例使用激动剂长方案降调节后第6天LH < 0.5 IU/L的女性，随机分为两组，一组继续单独使用rFSH，另一组在第6天同时补充LH 75 IU/天
- **研究结果显示：激动剂长方案LH过度抑制人群，添加LH显著提高受精率和妊娠率**



# GnRH拮抗剂的使用导致LH过度抑制

- GnRH拮抗剂能迅速诱导深度垂体抑制<sup>1-3</sup>
- 据报道，在某些患者中，使用GnRH拮抗剂后，LH被过度抑制，导致暂时性LH严重缺陷

研究发现，卵巢刺激期间使用GnRH拮抗剂方案可使26%的女性受到过度抑制，LH水平为注射前水平的37%<sup>4</sup>

26%

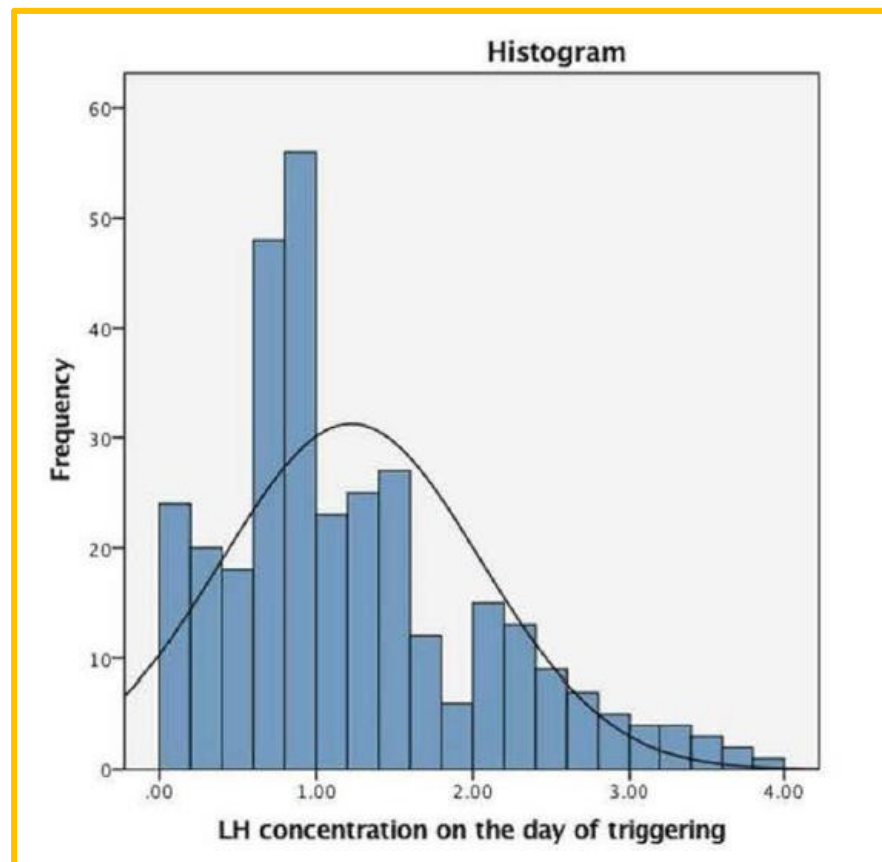
37%

过度抑制比例

抑制后LH水平

1. Chen C-D, et al. *Reprod Biomed Online*. 2016;33:449–457.
2. Garcia-Velasco JA, et al. 2007; *Reprod Biomed Online* 15:280–287.
3. Huirne JAF, et al. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2005;20:359–367.
4. Kol S, et al. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2014;8:59–64.

## 322位患者扳机前LH低于1.60mIU/ml生殖结局下降



- 在多元回归分析中，扳机前血清LH水平为1.60 mIU/ml被确定为一个阈值，低于该阈值生殖结局下降
- 最高LH(Q4 : >1.6 IU)和最低LH(Q1 : <0.6)组之间持续妊娠率、活产率和早期妊娠丢失率的绝对差异分别为13.4% , 12.1%和12%

# LH水平不足是否会对生殖结局产生负面影响？



• 扳机日LH水平低：



降低种植率



增加早期妊娠丢失



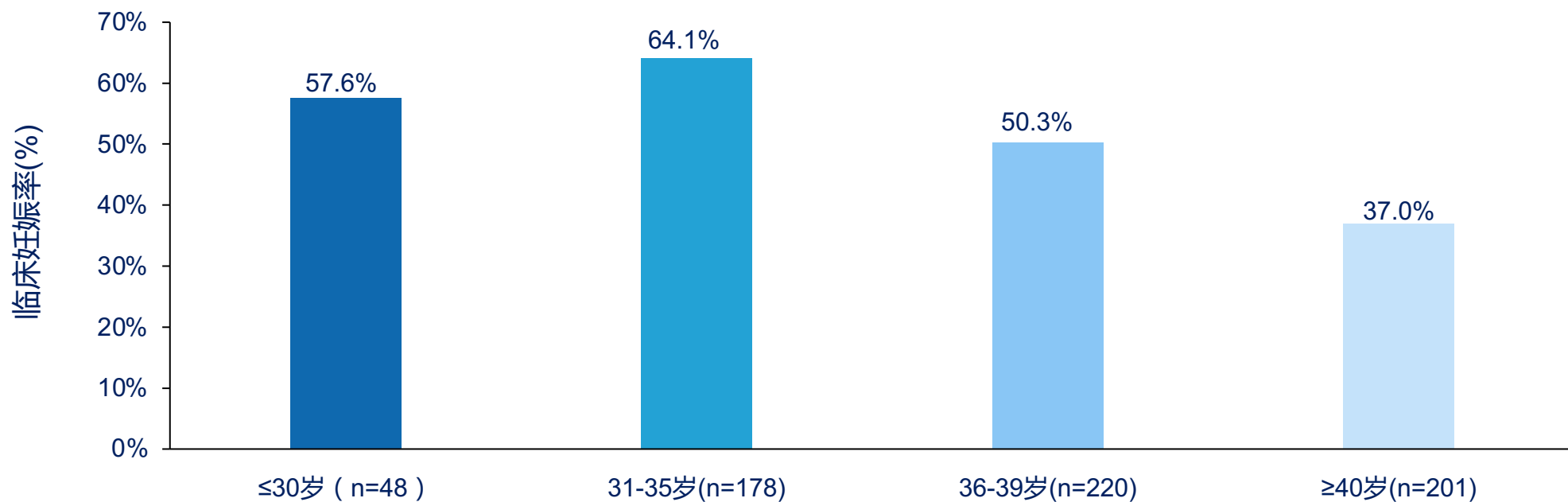
降低活产率

1. Alviggi et al. *Reprod Biomed Online*. 2006;12:599-607;
2. Balasch et al. *Hum Reprod*. 2001;16:1636-43;
3. Chen et al. 2016;33:449-457;
4. Garcia-Velasco et al. *Reprod Biomed Online*. 2007;15:280-7;
5. Hugues et al. *Fertil Steril*. 2011;96:600-4;

6. Huirne et al. *Hum Reprod*. 2005;20:359-67;
7. Humaidan et al. *Hum Reprod*. 2002;17:2016-21;
8. Kol. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2014;8:59-64;
9. Lahoud et al. *Hum Reprod*. 2006;21:2645-9;
10. Westergaard et al. *Hum Reprod*. 2000;15:1003-8.

## 拮抗剂方案中，高龄且卵巢储备较差患者， 使用Fischer方案[其中rFSH:LH (2:1)]可获得满意的临床妊娠率

- 临床研究，纳入647例使用“Fischer方案”治疗的患者，应用拮抗剂方案，患者按照2:1的比例接受rFSH和LH，亚组为 < 35岁且卵巢储备良好的患者接受rFSH和LH为150IU和75IU； > 35岁患者且卵巢储备较差的患者接受rFSH和LH为300IU和150IU
- **研究结果显示：按照年龄分组后，在拮抗剂方案添加LH临床妊娠率可达37%以上**

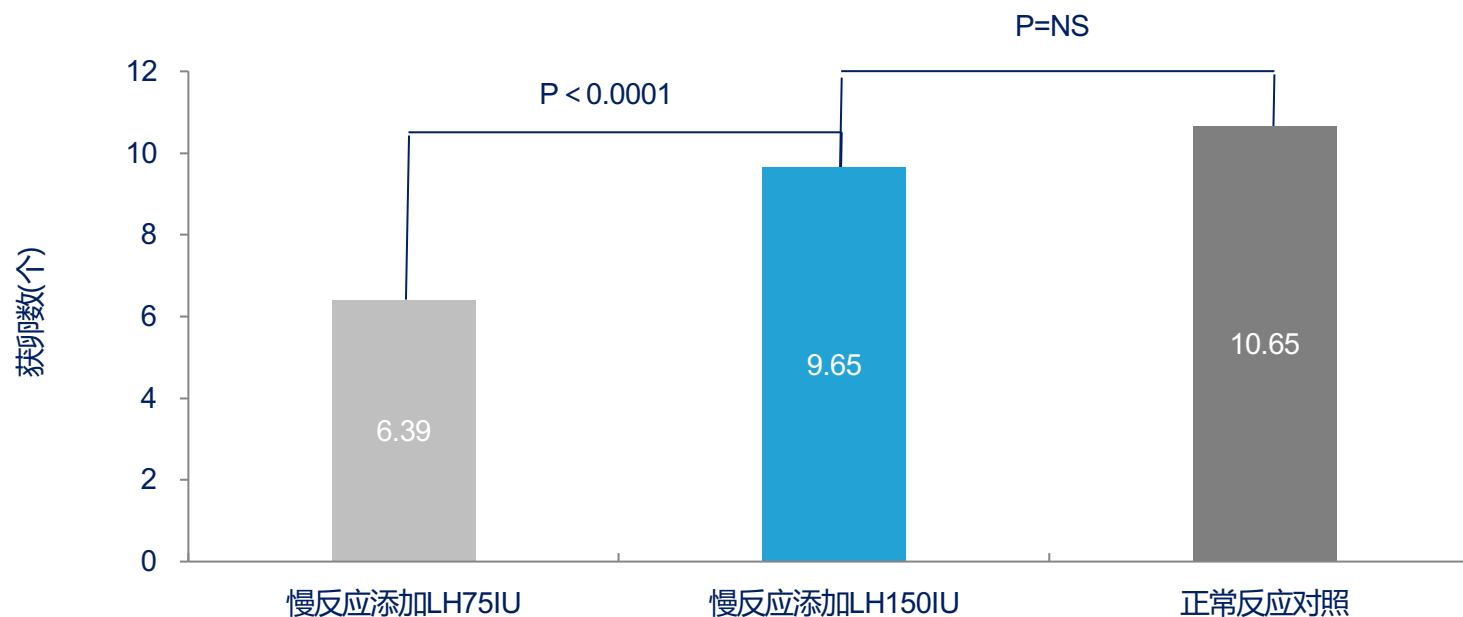




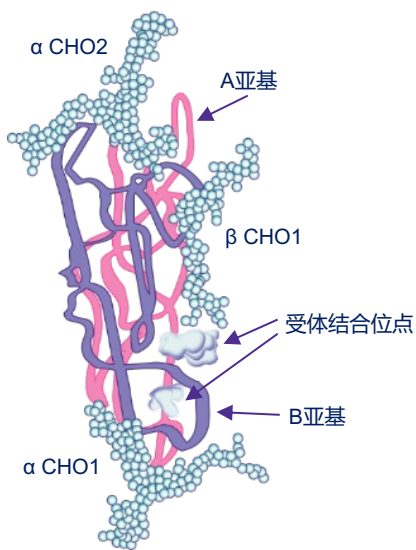
## GnRH激动剂降调抑制过深致LH不足，FSH反应欠佳人群(部分慢反应)，添加150IU LH可达到与正常反应相同的获卵数

- 回顾性研究，纳入92例IVF患者，采用GnRH激动剂长方案；在刺激的第8天，将血清E<sub>2</sub>水平<180 pg / ml且无> 10 mm卵泡的患者随机分为两组，分别接受每日LH剂量75 IU (A组，n=23)或150 IU( B组，n=23)，正常反应患者作为对照组(C组，n=46)

发生了慢反应的患者，添加LH 150 IU获卵数显著高于添加75 IU，且能达到和正常反应患者相同的获卵数



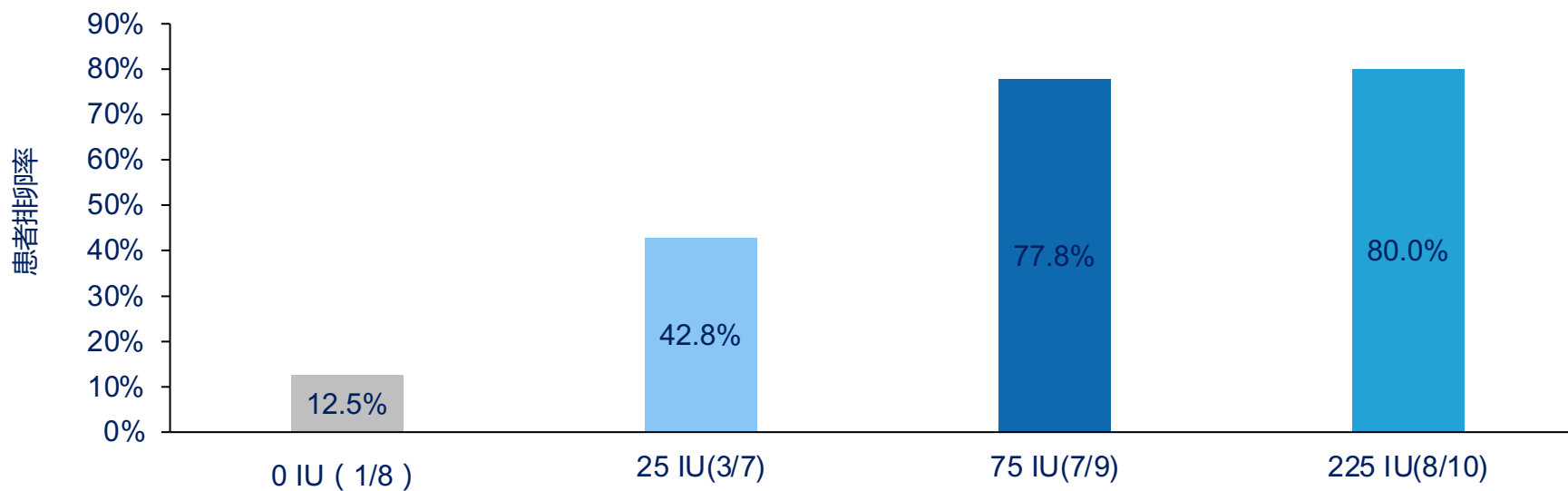
# HH人群单独应用rFSH不能产生足够雌二醇



- HH人群主要表现为完全或部分缺失的第二性征，性腺功能减退，闭经，不孕不育
- 单独应用rFSH促进卵泡发育，但**不能刺激卵巢产生足够的雌二醇**
- 近年来，有学者应用rFSH促进卵泡发育，但不能刺激卵巢产生足够的雌二醇，**同时应用LH和rFSH可达到满意的卵泡发育(直径>18 mm)**，说明LH在卵泡发育过程中同样起到重要作用

# HH患者，添加75 IU LH有效促进最佳卵泡发育

- 随机对照研究，纳入38例HH患者，除固定剂量150IU/d rFSH外，患者随机接受LH 0、25、75、225 IU/d
- 研究结果显示：**75 IU LH的日剂量在大多数女性中可以有效促进最佳卵泡发育**（定义为 $\geq 1$ 个 $\geq 17\text{mm}$ 的卵泡； $E_2 \geq 400 \text{ pmol/L}$ ；中期黄体酮 $\geq 25 \text{ nmol/L}$ ）和**最佳子宫内膜生长**，少数患者可能需要高达225 IU/d，LH 225 IU/d的剂量不具有免疫原性，并且耐受性良好





**仅通过LH血值判断LH缺乏仍不全面**

**LH活性不足同样会导致LH缺乏**

# 胚胎整倍体率随年龄增加降低， 高龄患者更需改善卵子数量及质量，缩短到达活产时间

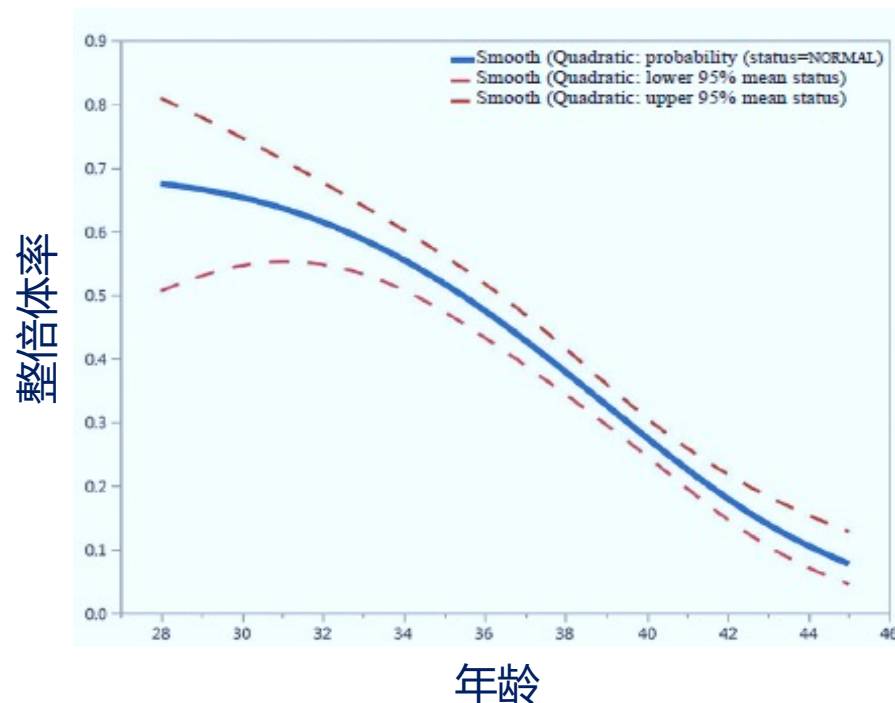
## 高龄人群内分泌功能下降

- LH受体功能较弱<sup>1</sup>
- 内源性LH效能低和生物活性较低<sup>2</sup>
- 卵巢旁分泌活动受损<sup>3</sup>

## 高龄人群卵子质量下降

- 线粒体功能受损<sup>4</sup>
- 颗粒细胞凋亡增加<sup>5</sup>
- 氧化应激增加<sup>4</sup>

## 高龄人群胚胎整倍体率降低<sup>6</sup>

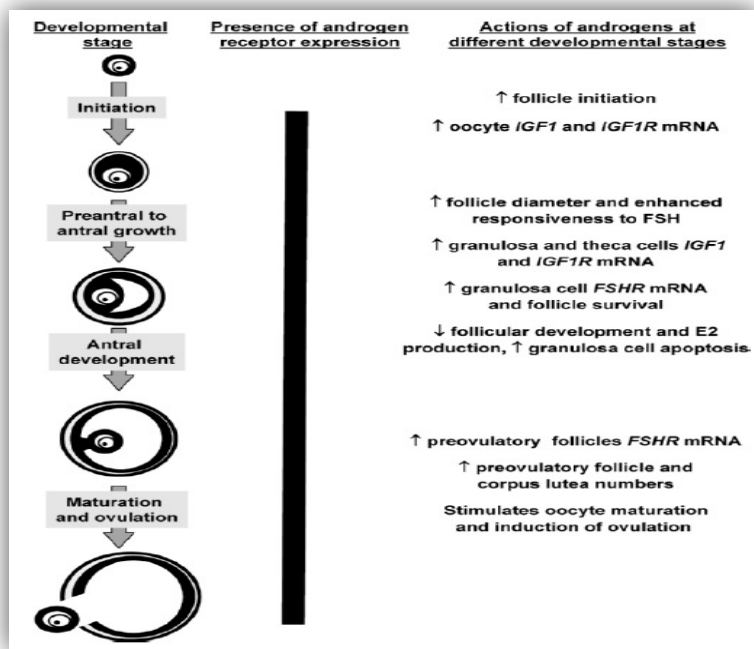


补充LH能弥补吗？

1. Vihko KK. Maturitas 1996; 23:S19-22;  
2. Marrama P et al. Maturitas 1984;5:223-32;  
3. Hurwitz JM et al. Reproduct Med 2004;22:209-17

4. Ben-Meir A et al. Aging Cell. 2015;14:887-95;  
5. Weall BM et al. Reproduction. 2015;149:147-54 ;  
6. Esteves SC, et al. Panminerva Med. 2018 Jun 28

# 高龄人群需要添加LH的原因及获益分析



## 原因

雄激素增强卵泡初始募集，使卵泡发育为小窦卵泡阶段  
雄激素通过改善窦卵泡对FSH的敏感性，增强周期性募集  
高龄女性雄激素相对不足，雄激素合成下降；LH反应性下降

stimulated with rFSH monotherapy. Furthermore, the addition of LH to the ovarian stimulation regimen seems to be a valuable approach in advanced age women, like those of POSEIDON groups 2 and 4. Extra luteinizing activity could help to compensate the reduced steroidogenesis and oocyte quality seen in women of advanced reproductive age and ultimately increase implantation and pregnancy rates,<sup>28</sup> in particular among women aged 36-40 years.<sup>10</sup>

## 获益

高龄人群添加LH补偿高龄女性中降低的类固醇生成，提高卵母细胞质量。卵巢刺激方案中加入LH似乎是高龄女性的一种有价值的方法，额外的LH活性可以帮助补偿高龄女性中降低的类固醇生成，提高卵母细胞质量。并最终增加种植率和妊娠率，特别是在36-40岁的女性中

# 高龄人群添加LH：卵母细胞数量、质量及临床结局获益明显

年份	研究类型	促排方案	患者类型	临床结局
2018 <sup>1</sup>	回顾性队列	拮抗剂方案	≥40岁	LH添加组： ①获卵数显著更高(5.6 vs 3.97, P=0.04) ②优质胚胎数显著更高(3.07 vs 1.93, P=0.01)
2012 <sup>2</sup>	荟萃分析	纳入激动剂、拮抗剂及微刺激方案	≥35岁	LH添加组： ①临床妊娠率显著升高 (比值比 1.37, 95% CI 1.03–1.83). ②提示：卵丘细胞凋亡水平更低，可能改善卵母细胞质量，可能降低孕酮水平提前升高带来的风险，从而为子宫内膜带来获益
2011 <sup>3</sup>	RCT研究	拮抗剂方案	36-39岁	LH添加组： ①每起始周期持续妊娠率更高(33.5% vs 25.3%) ②提示：获益原因可能因为提高卵母细胞质量，从而得到更高的种植率

1. He W, et al. Gynecol Endocrinol. 2018 Jun;34(6):513-517.

2. Hill MJ, et al. Fertil Steril. 2012 May;97(5):1108-14.e1

3. Bosch E, et al. Fertil Steril. 2011 Mar 1;95(3):1031-6



# 前次周期获卵少人群需要添加LH



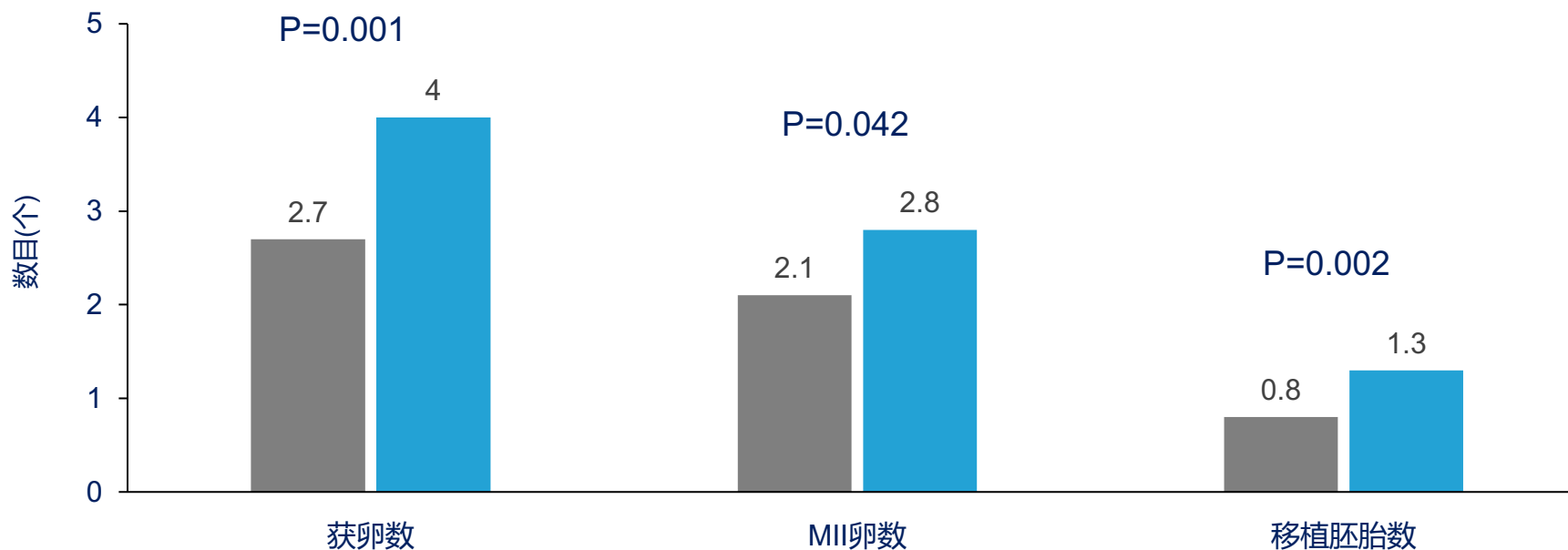
cycles [29]. However, in specific subgroups of hypo-responders the activation of LH receptors can be deficient and these patients may benefit from LH supplementation [15,30]. Hence, our results may indicate that patients with normal ovarian reserve markers and sub-optimal response to COS might represent a specific subgroup of hypo-responders characterized by an impairment in theca cells function [4]. Indeed, some women have theca cells function failure while retaining a preserved granulosa cell function, and “occult” theca cell deficiency is associated with low response to COS [4]. Hence, the observed benefit in cycle outcomes might reveal an occult theca insufficiency in the population of “unexpected” low responders.

卵巢储备指标正常但前次周期获卵数少患者可能在保留颗粒细胞功能的同时，出现了**卵泡膜细胞功能衰竭，从而引起低反应**，这类人群**LH受体激活可能不足**，需要补充LH，增加卵泡膜细胞中的雄激素，使得雌激素增加



## 非预期前次周期获卵少人群再次促排添加LH： 提高获卵数、MII卵数及移植胚胎数

- 回顾性单中心队列研究纳入65例进行ICSI的患者，均为第一周期AMH > 0.5ng/ml和/或AFC > 5的非预期低反应患者(获卵数≤3和/或rFSH/获卵≥900 IU)，其中31%周期行拮抗剂方案(rFSH起始剂量303±88 IU)；第二周期促排方案、Gn药物与剂量与前一周期相同，自D1起添加rLH 150 IU；评估比较两周期临床结局的差异
- 研究结果显示：前次周期获卵少人群再次促排添加LH可提高获卵数、MII卵数及移植胚胎数**



# 低储备人群需要添加LH

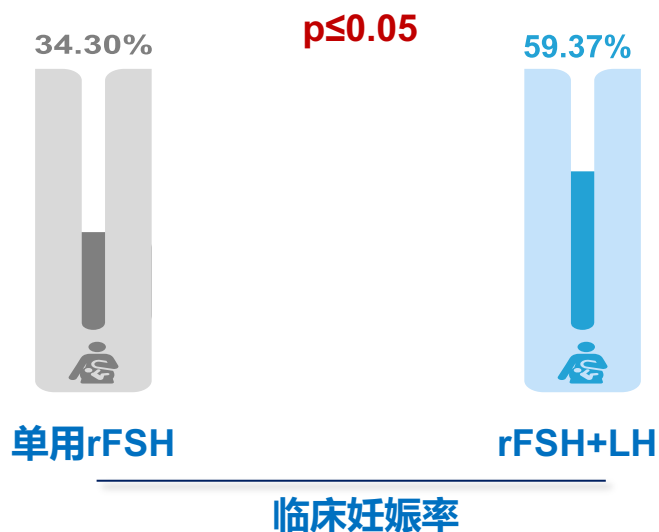
Among women requiring IVF treatment, those with poor ovarian reserve represent a category characterised by a particularly poor prognosis. In these subjects, as an effect of advanced age or other intrinsic or extrinsic factors, the number of small antral follicles able to respond to exogenous gonadotropin is small, with the implication that the few oocytes that are retrieved at each cycle are not sufficient or do not have sufficient quality to ensure substantial chances to achieve a pregnancy. Over the years, a plethora of attempts have been

由于年龄或其他内在或外在因素的影响，低储备患者能够对外源性促性腺激素作出反应的小的窦卵泡数量很少，意味着在每个周期获卵数不足或没有足够的质量，以确保实现妊娠



## 拮抗剂方案中，年轻低储备患者添加外源性LH显著提高临床妊娠率

- 前瞻性随机对照研究，纳入根据POSEIDON分类组3（年龄<35，卵巢储备参数差）分层的132例POR患者，给予GnRH拮抗剂方案，从周期的第二天开始，患者被随机分配rFSH+LH组或单用rFSH组
- 研究结果显示：年轻低储备患者添加LH显著提高临床妊娠率



	rFSH+LH	单用rFSH	P值
D3高质量胚胎	1.70±0.75	0.66±0.47	$p \leq 0.05$
细胞内ROS百分比	23±5.80	43±7.50	$p \leq 0.05$

卵巢刺激可能直接影响氧化应激标志物活性氧(ROS)的产生和导致氧化剂-抗氧化剂平衡的紊乱

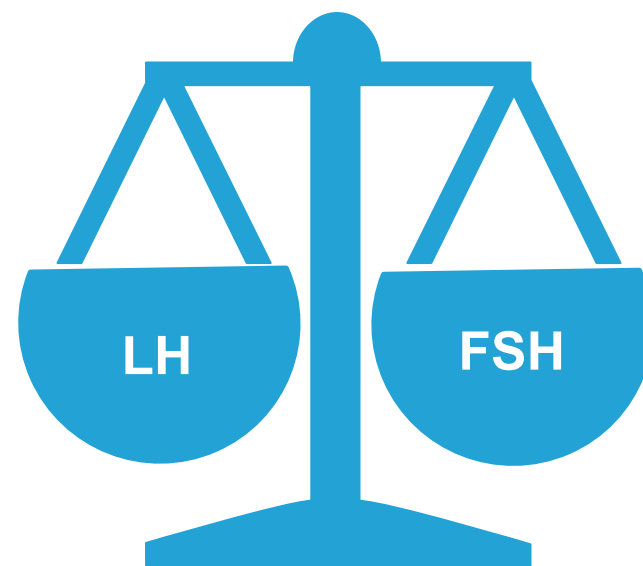
patients no rec-LH supplementation ( $23 \pm 5.80$  vs.  $43 \pm 7.50$ ,  $p \leq 0.05$ ). Cumulus cell DNA fragmentation was significantly lower in patients treated with rec-FSH + rec-LH. Cumulus cells surrounding oocytes retrieved from patient treated with rec-FSH + rec-LH expressed significantly higher BCL-2 mRNA levels than those from patient treated with rec-FSH ( $p \leq 0.05$ ) whereas BAX mRNA levels resulted to decrease significantly ( $p \leq 0.05$ ) in the patients treated with rec-FSH + rec-LH compared to patients treated with r-FSH.

This study showed that rec-LH supplementation reduces oxidative stress markers in term of intracellular ROS production, DNA fragmentation and apoptosis as well as influences oocyte competence in POR patients. Early rec-LH supplementation in controlled ovarian stimulation protocol act for strategy to improve IVF reproductive outcomes in young POR patients.

- rFSH + LH组积液细胞DNA碎片、BAX mRNA水平显著降低 ( $p \leq 0.05$ )，卵母细胞周围卵丘细胞表达的BCL-2 mRNA水平显著升高( $p \leq 0.05$ )
- 提示添加LH可在细胞内ROS产生，DNA片段化和凋亡方面降低氧化应激标志物，并影响POR患者的卵母细胞能力，在COS早期补充LH可改善年轻POR患者的IVF生殖结局

## 基因多态性/受体多态性的人群可能需补偿更多FSH或添加LH

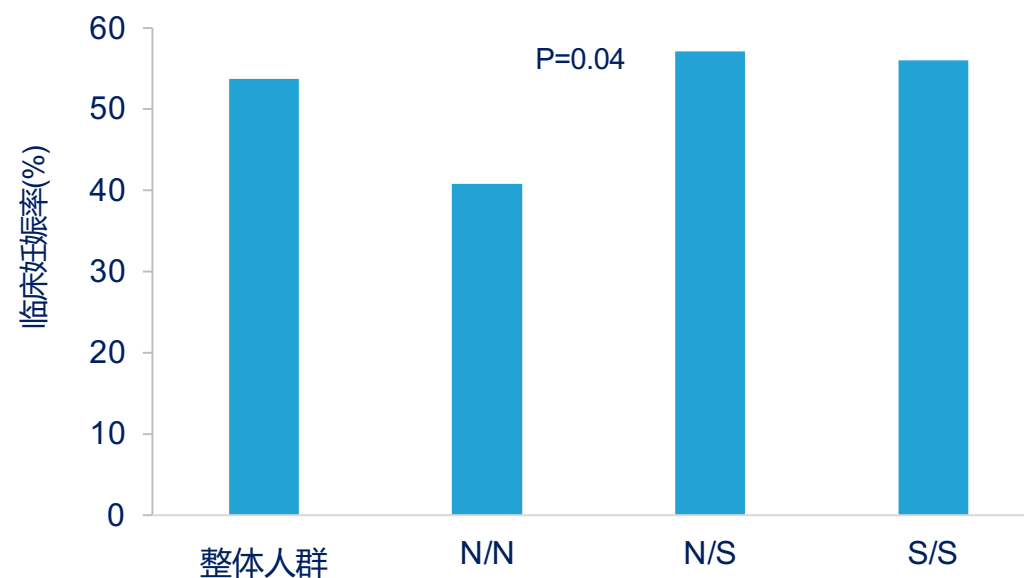
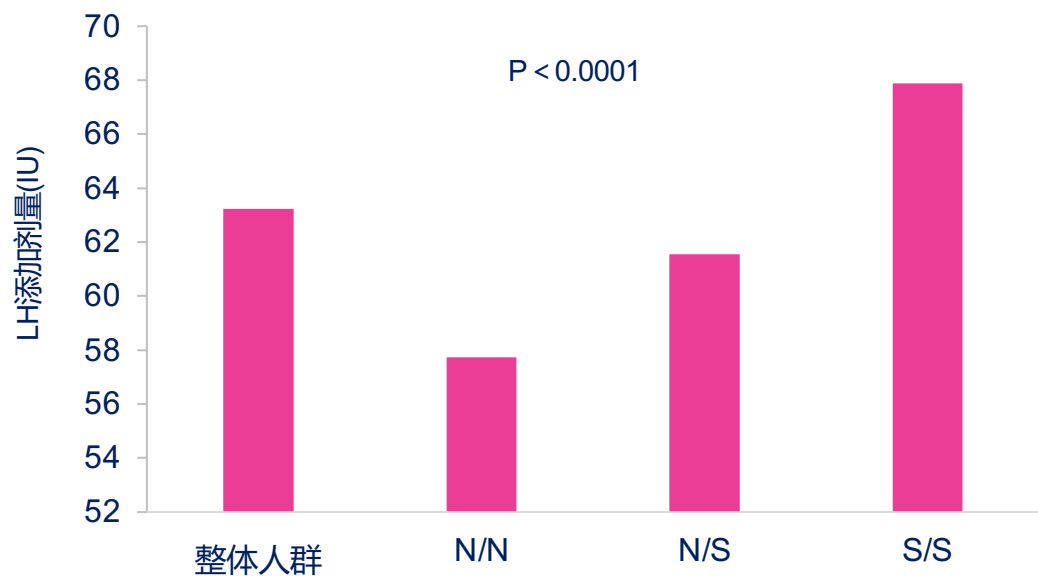
- $v\text{-}\beta\text{-LH}$  基因携带者LH生物活性较低，无法在卵泡刺激过程中充分支持FSH活性
- FSH-R Ser 680的频率在低反应患者中更高，其特征是体内生物活性降低，且对FSH的反应较低
- LHCGR N312S多态性中携带GG基因组的患者更易发生低反应，携带GG基因的患者cAMP信号通路受损，雄激素降低，颗粒细胞中LH受体减少



- 更高的FSH消耗量
- **提示：需补偿更多FSH或添加LH**

## 携带G等位基因受体多态性患者， 需要添加更高剂量LH，可获得良好的临床妊娠率

- 横断面研究，纳入553例行IVF周期的患者，应用激动剂长方案，给予rFSH，第4天如果卵泡 $<10$  mm，年龄 $<35$ 岁，BMI  $<30$ 且 $E_2 >70$  pg/mL，补充LH37.5 IU；如果卵泡大小 $<10$  mm且年龄 $>35$ 岁或BMI $>30$ 或 $E_2 <70$  pg / mL，则补充75 IU LH。分析确定LH补充和LHCGR N312S多态性与临床妊娠率之间的关联
- 研究结果显示：**基因测序后发现携带GG基因的有41%，携带AA基因的有13%，携带AG基因的有46%，携带G等位基因的杂合子和纯合子女性需要补充更高剂量的LH，可以得到良好的临床妊娠率**



- 19.7%的女性为编码天冬酰胺A等位基因纯合子(N/N)；
- 45.7%为编码丝氨酸的G等位基因杂合子(N/S)，34.6%为编码丝氨酸的G等位基因纯合子(S/S)

# LH水平低及LH活性不足人群需添加真正的LH

	LH	hCG
分泌时期	下丘脑脉冲性分泌GnRH后垂体前叶合成、分泌的促黄体生成素，存在于卵泡发育的自然周期中 <sup>1-2</sup>	由胎盘分泌，在胚胎着床后维持黄体功能，刺激雌激素、孕激素的进一步分泌，在非妊娠个体中的含量甚微 <sup>3</sup>
细胞通路	AKT、ERK1/2信号通路，促进细胞增生、分化和存活 <sup>4</sup>	cAMP信号通路，诱导孕酮产生，与颗粒细胞的形态变化和凋亡更相关 <sup>4</sup>
半衰期	约为10-12h，半衰期短 <sup>5</sup>	约为30h，半衰期长 <sup>6</sup>
受体下调	——	使得LH受体下调 <sup>1,7</sup> ，可能影响LH在卵泡膜和颗粒细胞中发挥作用

**hMG是hCG模拟的LH活性，LH与hCG在COS中是不等价的**

1. Ezcurra D, et al. Reprod Biol Endocrinol. 2014; 12\_ 95.  
2. Leão Rde B, et al. Clinics (Sao Paulo). 2014;69(4)\_279-93.  
3. 高洪伟.药物与临床. 2014; 11(5)33-37.  
4. Choi J, et al. Mol Cell Endocrinol. 2014 Mar 5;383(1-2):203-13

5. 注射用重组人促黄体激素α说明书,2020年7月1日版  
6. 重组人绒促性素注射液说明书,2020年3月26日版  
7. Menon KM et al. Mol Cell Endocrinol. 2006;246(1-2):135-141.

# 总结

- LH在卵泡膜和颗粒细胞中发挥关键作用，为获得最佳卵泡发育，LH水平应超过阈值窗下限
- 辅助生殖治疗或先天因素等均可能导致LH水平低或LH活性不足
  - ✓ LH水平低
    - GnRH拮抗剂/激动剂的使用会导致LH过度抑制，激动剂过度抑制会导致患者发生慢反应
    - 拮抗剂方案下LH缺乏与早期流产显著相关；激动剂方案LH浓度 < 1.2IU/L受精卵、妊娠率、种植率呈现下降趋势，D8 LH阈值 < 0.5 IU/L与获卵数下降有关
    - 拮抗剂方案中，高龄且卵巢储备较差患者，使用Fischer方案[其中rFSH:LH (2:1)]可获得满意的临床妊娠率；激动剂长方案LH过度抑制人群，添加LH显著提高受精率和妊娠率；部分因激动剂LH过度抑制的慢反应人群，添加150IU LH可达到与正常反应相同的获卵数
    - HH人群单独应用rFSH不能产生足够雌二醇，添加75 IU LH有效促进最佳卵泡发育
  - ✓ LH活性不足
    - 高龄女性雄激素相对不足，雄激素合成下降；LH反应性下降，添加LH卵母细胞数量、质量及临床结局获益明显
    - 前次周期获卵少人群LH受体激活可能不足，再次促排添加LH提高获卵数、MII卵数及移植胚胎数
    - 低储备人群能够对外源性促性腺激素作出反应的小的窦卵泡数量很少，添加LH可降低氧化应激标志物，影响POR患者的卵母细胞能力
    - 基因多态性/受体多态性的人群需补偿更多FSH或添加LH，携带G等位基因受体多态性患者，需要添加更高剂量LH，可获得良好的临床妊娠率
- hMG是hCG模拟的LH活性，LH与hCG在COS中是不等价的

THANKS!