

GnRH拮抗剂联合rLH对低LH水平患者体外受精结局的影响



陈梅, 杨丽华, 王荣

金华市人民医院生殖医学中心 (浙江金华 321000)

【摘要】目的 探讨促性腺激素释放激素 (GnRH) 拮抗剂联合重组促黄体生成素 (rLH) 对卵泡期低促黄体生成素 (LH) 患者卵巢反应性及体外受精 (IVF) 妊娠结局的影响。**方法** 回顾性收集 2022 年 1 月至 2023 年 12 月金华市人民医院生殖医学中心卵泡期低 LH 患者。根据是否使用 rLH 分为联合干预组 (GnRH 拮抗剂 +rLH) 和对照组 (GnRH 拮抗剂)。观察生殖内分泌激素指标、卵巢形态、卵巢反应性指标 [卵泡输出率 (FORT)、卵泡-卵母细胞指数 (FOI)、卵巢敏感指数 (OSI)]、妊娠结局及安全性。**结果** 共纳入 109 例患者, 联合干预组 66 例, 对照组 43 例。人绒毛膜促性腺激素注射日, 联合干预组促卵泡激素、LH、雌二醇及孕酮水平显著高于对照组 ($P < 0.05$), 而抗缪勒管激素、催乳素及睾酮水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。联合干预组 FORT、FOI 和 OSI 均显著高于对照组 ($P < 0.05$), 获卵数、成熟卵子数、成胚数、优质胚胎数和移植日内膜厚度显著优于对照组 ($P < 0.05$), 但临床妊娠率、生化妊娠率和早期流产率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组不良反应发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 卵泡期低 LH 的 IVF 患者联合应用 GnRH 拮抗剂和 rLH 不仅可以显著改善卵巢反应性, 提高获卵数和胚胎质量, 并具有良好的安全性。

【关键词】 促性腺激素释放激素拮抗剂; 重组促黄体生成素; 低黄体生成素血症; 卵巢反应性; 体外受精妊娠

【中图分类号】 R969

【文献标识码】 A

Effect of GnRH antagonist combined with rLH on IVF outcomes in patients with low LH levels

CHEN Mei, YANG Lihua, WANG Rong

Reproductive Medicine Center, Jinhua People's Hospital, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China

Corresponding author: WANG Rong, Email: wangtes@163.com

【Abstract】Objective To investigate the effect of GnRH antagonist combined with recombinant luteinizing hormone (rLH) on ovarian responsiveness and IVF pregnancy outcomes in patients with low LH during follicular phase. **Methods** A retrospective analysis was conducted in patients with low LH levels during follicular phase at the Reproductive Medicine Center of Jinhua People's Hospital from January 2022 to December 2023. Patients were divided into a combination intervention group (GnRH antagonist+rLH) and a control group (GnRH antagonist only) based on whether rLH was used. Reproductive endocrine hormone indicators, ovarian morphology, ovarian responsiveness parameters (FORT, FOI, and OSI), pregnancy outcomes, and safety were

DOI: [10.12173/j.issn.2097-4922.202503100](https://doi.org/10.12173/j.issn.2097-4922.202503100)

基金项目: 浙江省卫生健康科技计划项目 (2021KY1183)

通信作者: 王荣, 副主任医师, Email: wangtes@163.com

observed. **Results** A total of 109 patients were included, with 66 in the combination intervention group and 43 in the control group. On the day of human chorionic gonadotropin injection, the combination intervention group showed significantly higher levels of FSH, LH, E2, and progesterone compared to the control group ($P < 0.05$), while AMH, PRL, and testosterone levels showed no significant differences ($P > 0.05$). The combination intervention group demonstrated significantly higher FORT, FOI, and OSI than the control group ($P < 0.05$). The combination intervention group had significantly better outcomes in terms of oocyte yield, mature oocyte count, embryo formation, high-quality embryo count, and endometrial thickness on transfer day compared to the control group ($P < 0.05$), but no significant differences were observed in clinical pregnancy rate, biochemical pregnancy rate, or early miscarriage rate ($P > 0.05$). The incidence of adverse reactions was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The combined application of GnRH antagonist and rLH in IVF for patients with low LH during follicular phase can not only significantly improve ovarian responsiveness, increase the number of oocytes retrieved and embryo quality, but also has a good safety.

【Keywords】 Gonadotropin-releasing hormone antagonist; Recombinant luteinizing hormone; Low luteinizing hormone; Ovarian responsiveness; *In vitro* fertilization pregnancy

体外受精-胚胎移植 (in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET) 技术的成功依赖于获得足够数量且高质量的卵母细胞。然而,部分患者在控制性卵巢刺激 (controlled ovarian stimulation, COS) 过程中出现卵泡期低促黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 水平,这可能影响卵泡发育、卵母细胞质量以及最终的妊娠结局^[1]。卵泡期低 LH 水平可能导致卵泡发育不良、卵母细胞成熟障碍、受精率下降以及胚胎质量降低,进而影响 IVF-ET 的成功率^[2]。研究表明,卵泡期低 LH 患者的临床妊娠率和活产率显著低于正常 LH 水平患者^[3]。因此,针对卵泡期低 LH 患者制定个体化的 COS 方案,以改善其卵巢反应性和妊娠结局,具有重要的临床意义。

传统的 COS 方案常使用促性腺激素释放激素 (gonadotropin-releasing hormone, GnRH) 激动剂或拮抗剂联合促卵泡激素 (follicle-stimulating hormone, FSH) 进行垂体降调节,以抑制内源性 LH 峰,防止过早排卵^[4]。然而,完全抑制 LH 可能导致部分患者,特别是卵泡期低 LH 患者,出现 LH 不足,影响卵泡发育和子宫内膜容受性^[5]。LH 在卵泡发育的后期起着至关重要的作用,其能够促进卵泡膜细胞产生雄激素,为颗粒细胞合成雌激素提供底物,并参与卵母细胞的最终成熟^[6]。因此,对于卵泡期低 LH 患者,单纯使用 FSH 可能无法满足卵泡发育对 LH 的需求,导致卵巢反应性下降和妊娠结局不良。

近年来,因使用方便、周期短、卵巢过度

刺激综合征 (ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS) 风险低等优点, GnRH 拮抗剂方案在 IVF-ET 中得到广泛应用^[7]。然而, GnRH 拮抗剂对 LH 的抑制作用可能加剧卵泡期低 LH 患者的 LH 不足,进而影响卵巢反应性和妊娠结局^[8]。研究表明,在 COS 过程中添加重组 LH (recombinant LH, rLH) 可以改善卵泡期低 LH 患者的卵巢反应性,提高获卵数、受精率和优质胚胎率^[2]。rLH 能够补充内源性 LH 的不足,促进卵泡发育和卵母细胞成熟,改善子宫内膜容受性,从而提高妊娠率^[9]。然而, GnRH 拮抗剂联合 rLH 对卵泡期低 LH 患者 IVF 妊娠结局的影响,以及 rLH 的适用人群、OHSS 风险等尚存争议。因此,本研究旨在探讨 GnRH 拮抗剂联合 rLH 与单纯使用 GnRH 拮抗剂对卵泡期低 LH 患者卵巢反应性、胚胎质量、临床妊娠率和活产率等影响,为优化卵泡期低 LH 水平患者的 COS 方案提供重要的临床证据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集 2022 年 1 月至 2023 年 12 月金华市人民医院生殖医学中心就诊的卵泡期低 LH 水平 ($LH < 2$ mIU/mL) 患者临床资料。纳入标准: ①年龄 20~40 岁,且卵巢储备功能正常 [抗缪勒管激素 (anti-Müllerian hormone, AMH) ≥ 1.1 ng/mL, 窦卵泡计数 ≥ 5 个]; ②卵泡期基础 LH 水平 < 2 mIU/mL (月经周期

第 2~3 天检测), 且 FSH 水平在正常范围内 (3~10 mIU/mL); ③符合 IVF-ET 治疗指征, 包括输卵管因素不孕、男性因素不孕、排卵障碍等; ④患者可以按照要求、理解执行 IVF 超促排卵流程; ⑤患者签署知情同意书。排除标准: ①存在内分泌相关疾病, 如多囊卵巢综合征、甲状腺功能异常、高泌乳素血症等; ②存在子宫内膜异位症、子宫畸形和严重盆腔病变等; ③存在卵巢手术或放疗史; ④过敏体质或对研究用药物过敏者; ⑤存在精神疾病或药物滥用史; ⑥既往 IVF 周期中, 卵巢反应不良 (获卵数 \leq 3 个) 和 OHSS 病史; ⑦电子病历关键数据缺失 $>$ 20%, 包括基线人口统计学特征、卵巢反应性、IVF 妊娠结局和安全性结局; ⑧前 3 个月内使用过激素类药物 (如口服避孕药、GnRH 激动剂等); ⑨对 GnRH 拮抗剂和 rLH 过敏。本研究方案经金华市人民医院伦理委员会审查通过 (伦理审批号: 金华市人民医院伦审 2025 研第 009 号)。

1.2 治疗方案

本研究采用标准化 IVF 超促排卵流程: 所有受试者均开启促排卵阶段, 即在月经周期第 2~3 天开始使用重组卵泡刺激素, 剂量根据患者年龄、体重指数、基础窦卵泡数及 AMH 水平个体化调整, 通常为 150~225 IU/d。随后两组患者从促排卵的第 5 天开始, 每天使用 GnRH 拮抗剂 (默克雪兰诺有限公司, 规格: 0.25 mg/支, 批号: P00637AB) 0.25 mg, 皮下注射持续至人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, HCG) 注射日。当至少 2 个主导卵泡直径 \geq 18 mm 时, 注射 HCG 5 000 IU, 诱导卵母细胞最终成熟。取卵术在 HCG 注射后 36 h 进行。联合干预组患者在从促排卵的第 1 天开始, 每天使用 rLH (默克雪兰诺有限公司, 规格: 75 IU/支, 批号: AU037256) 75 IU, 皮下注射持续至 HCG 注射日。

1.3 观察指标

1.3.1 生殖内分泌指标检测

在两组干预前和 HCG 注射日, 患者于早晨空腹状态下采集静脉血 5 mL, 静置 30 min 后离心分离血清, 通过化学发光免疫分析法或酶联免疫吸附法检测基础激素水平, 包括 FSH、LH、雌二醇 (estradiol, E2)、孕酮 (progesterone, P)、AMH、睾酮 (testosterone, T)、泌乳素 (prolactin, PRL)。

1.3.2 卵巢形态评估

在两组干预前和 HCG 注射日, 研究者通过经阴道超声检查对患者进行了窦卵泡数和卵巢体积的测定。所有测定均在月经周期第 2~3 天进行。窦卵泡数为双侧卵巢中直径 2~9 mm 的窦卵泡总数, 卵巢体积通过公式 ($0.5 \times \text{长径} \times \text{宽径} \times \text{前后径}$) 计算。所有超声检查由同一名经验丰富的超声医师操作, 确保测量结果的一致性。

1.3.3 卵巢反应性评估

在 HCG 注射日, 卵巢反应性通过卵泡输出率 (follicular output rate, FORT)、卵泡-卵母细胞指数 (follicle-to-oocyte index, FOI) 和卵巢敏感指数 (ovarian sensitivity index, OSI) 进行评估。FORT 反映了卵巢中窦卵泡对外源性 Gn 刺激的反应能力, 计算公式为: $\text{FORT} = \text{HCG 注射日直径 } 16\sim 22 \text{ mm 卵泡数} / \text{基础窦卵泡数}$ 。FORT 越高, 说明卵巢对外源性 Gn 的反应越好, FORT 低可能提示卵巢反应不良。FOI = 获卵数 / 基础窦卵泡数 (AFC)。FOI 越高说明卵巢对 Gn 刺激的反应效率越高, FOI 低可能提示卵巢反应不良或卵泡发育不均衡。OSI = 获卵数 / 总 Gn 用量 (IU) \times 1 000。OSI 越高, 说明卵巢对 Gn 的敏感性越高, OSI 低可能提示卵巢反应不良。

1.3.4 胚胎发育评估

胚胎发育评估包括获卵数、成熟卵子数、双原核受精数、成胚数及优质胚胎数。获卵数为取卵术中获得的卵母细胞总数; 成熟卵子数为处于第二次减数分裂中期的成熟卵母细胞数量; 双原核受精数为受精后 16~18 h 观察到双原核的受精卵数量; 成胚数为发育至第 3 天的胚胎总数; 优质胚胎数为符合优质胚胎标准的胚胎数量 (如: 细胞数 \geq 6, 且碎片率 \leq 20%)。

1.3.5 妊娠结局评估

妊娠结局评估包括移植日内膜厚度、临床妊娠率、生化妊娠率和早期流产率。移植日内膜厚度通过阴道超声测量; 临床妊娠率定义为 ET 后 28~30 d 经阴道超声检查显示宫内孕囊及胎芽或胎心搏动的比例; 生化妊娠率定义为 ET 后 12~14 d 血清 β -hCG 水平 \geq 5 U/L 但未确认临床妊娠的比例; 早期流产率定义为临床妊娠后妊娠 12 周内自然流产的比例。

1.4 不良反应

收集患者在 IVF 超促排卵过程期间出现的

注射部位反应、胃肠道反应、疲劳、过敏反应和 OHSS 等不良反应情况，统计各类不良反应的发生例数，计算不良反应发生率 (%) = 出现不良反应例数/总例数 × 100%。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。对所有连续变量进行正态分布检验 (Shapiro-Wilk 检验) 和方差齐性检验 (Levene's 检验)。计量指标以 $\bar{x} \pm s$ 表述，组间比较采用独立样本 t 检验 (符合正态分布) 或 Mann-Whitney U 检验 (不符合正态分布)，组内比较采用配对 t 检验或 Wilcoxon 符号秩检验。计数资料以 n (%) 表示，组间比较采用卡方检验 / Fisher 精确检验。所有统计分析均采用双侧检验，显著性水平设为 $P < 0.05$ 。

2 结果

2.1 基线资料

共纳入 109 例卵泡期低 LH 水平患者，其中联合干预组共 66 例，常规治疗组共 43 例。在干预前，两组患者在基线资料上具有可比性，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，具体见表 1。

2.2 生殖内分泌激素比较

干预前，两组患者各生殖内分泌激素水平之间无显著差异 ($P > 0.05$)。干预后 HCG 注射日后时，联合干预组在 HCG 注射日的 FSH、LH、E2 及 P 水平均显著高于对照组 ($P < 0.05$)，而两组间 AMH、PRL 及 T 水平差异无显著差异 ($P > 0.05$)。具体见表 2。

表1 一般基线资料比较

Table 1. Comparison of baseline data

特征	联合干预组 (n=66)	对照组 (n=43)	t/χ^2	P
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	35.25 ± 4.20	35.05 ± 3.25	0.27	0.793
体重指数 ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	22.36 ± 3.11	22.45 ± 2.90	0.15	0.880
不孕年限 ($\bar{x} \pm s$, 年)	4.12 ± 1.50	4.20 ± 1.45	0.28	0.783
不孕原因 [n (%)]			0.85	0.931
输卵管因素	25 (37.88)	15 (34.88)		
男性因素	6 (9.09)	4 (9.30)		
排卵障碍	15 (22.73)	10 (23.26)		
不明原因	20 (30.30)	14 (32.56)		
服用避孕药物 [n (%)]	10 (15.15)	6 (13.95)	—	1.000 ^a
吸烟史 [n (%)]	5 (7.58)	3 (6.98)	—	1.000 ^a
酗酒史 [n (%)]	2 (3.03)	1 (2.33)	—	1.000 ^a
家族不孕史 [n (%)]	8 (12.12)	5 (11.63)	—	1.000 ^a
糖尿病 [n (%)]	4 (6.06)	2 (4.65)	—	1.000 ^a
高血压病 [n (%)]	2 (3.03)	1 (2.33)	—	1.000 ^a
高脂血症 [n (%)]	5 (7.58)	3 (6.98)	—	1.000 ^a

注：^a使用 Fisher 确切概率法。

表2 两组患者治疗前后生殖内分泌激素比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2. Comparison of reproductive endocrine hormones before and after treatment between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

指标	联合干预组 (n=66)	对照组 (n=43)	t	P
FSH (mIU/mL)				
干预前	6.85 ± 1.52	7.12 ± 1.63	-0.87	0.392
HCG注射日	11.48 ± 2.34 ^a	10.23 ± 2.15 ^a	2.86	0.005
LH (mIU/mL)				
干预前	1.54 ± 0.26	1.51 ± 0.33	0.52	0.597
HCG注射日	7.60 ± 1.99 ^a	4.24 ± 0.99 ^a	10.20	<0.001
E2 (pg/mL)				
干预前	45.23 ± 12.34	47.13 ± 10.12	-0.85	0.397
HCG注射日	2 560.45 ± 450.32 ^a	2 100.78 ± 400.45 ^a	5.21	<0.001
AMH (ng/mL)				
干预前	3.21 ± 1.12	3.08 ± 1.05	0.62	0.538
HCG注射日	3.15 ± 1.03	3.02 ± 0.98	0.67	0.511

续表2

指标	联合干预组 (n=66)	对照组 (n=43)	t	P
P (ng/mL)				
干预前	0.05 ± 0.01	0.05 ± 0.01	0.00	1.000
HCG注射日	0.60 ± 0.21 ^a	0.41 ± 0.23 ^a	4.34	<0.001
PRL (ng/mL)				
干预前	15.23 ± 3.12	14.85 ± 3.05	0.63	0.532
HCG注射日	15.45 ± 3.21	14.92 ± 3.10	0.85	0.397
T (ng/mL)				
干预前	0.82 ± 0.18	0.78 ± 0.20	1.08	0.280
HCG注射日	0.85 ± 0.19	0.79 ± 0.21	1.53	0.130

注: 与同组干预前比较, ^aP<0.05。

2.3 卵巢反应性治疗评估

联合干预组在卵巢反应性评估的 FORT、FOI、OSI 上均显著高于对照组 ($P<0.05$), 提示联合干预方案可能对改善卵巢反应性具有显著效果 (图 1)。

2.4 胚胎发育评估

在干预后 HCG 注射日时, 联合干预组的获卵数、成熟卵子数、成胚数和优质胚胎数显著高于对照组 ($P<0.05$), 具体见表 3。

2.5 妊娠结局评估

在干预后 HCG 注射日时, 移植日内膜厚度显著高于对照组 ($P<0.05$), 然而两组患者临床妊娠率、生化妊娠率、早期流产率差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具体见表 4。

2.6 不良反应

两组患者在注射部位反应、胃肠道反应、疲劳、过敏反应及 OHSS 事件发生率上差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 具体见表 5。

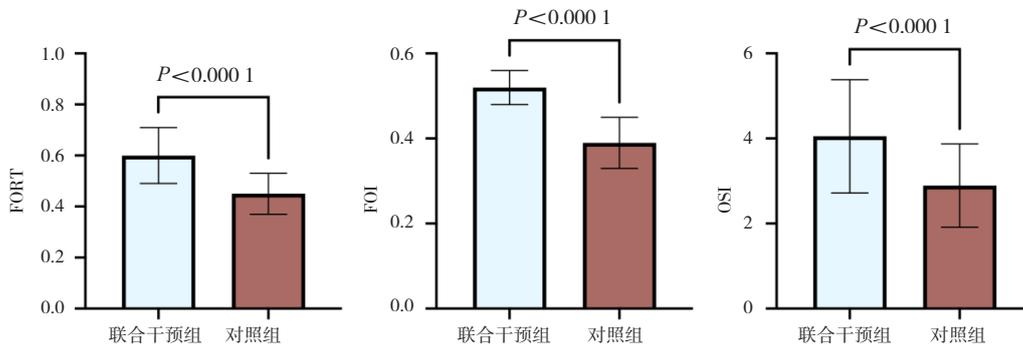


图1 两组患者卵巢反应性评估比较

Figure 1. Comparison of ovarian reactivity assessment between the two groups

表3 两组患者治疗后胚胎发育评估比较 ($\bar{x} \pm s$, 个)Table 3. Comparison of embryonic development evaluation between the two groups after treatment ($\bar{x} \pm s$, pieces)

指标	联合干预组 (n=66)	对照组 (n=43)	t	P
获卵数	9.55 ± 3.20	8.45 ± 2.90	2.08	0.041
成熟卵子数	7.65 ± 2.10	6.25 ± 2.05	3.54	<0.001
双原核受精数	7.05 ± 1.10	6.55 ± 1.25	2.14	0.036
成胚数	4.82 ± 1.16	3.98 ± 1.03	3.89	<0.001
优质胚胎数	3.76 ± 1.02	2.98 ± 1.02	4.01	<0.001

表4 两组患者治疗后妊娠结局评估比较

Table 4. Comparison of pregnancy outcome evaluation between the two groups after treatment

指标	联合干预组 (n=66)	对照组 (n=43)	t	P
移植日内膜厚度 ($\bar{x} \pm s$, mm)	10.55 ± 1.23	9.86 ± 1.11	3.01	0.003
临床妊娠率 [n (%)]	41 (62.12)	26 (60.47)	0.05	0.830
生化妊娠率 [n (%)]	43 (65.15)	29 (67.44)	0.05	0.817
早期流产率 [n (%)]	2 (3.03)	2 (4.65)	—	1.000 ^a

注: ^a使用 Fisher 确切概率法。

表5 两组患者不良反应比较 [n (%)]
Table 5. Comparison of adverse events between two groups [n (%)]

指标	联合干预组 (n=66)	对照组 (n=43)	χ^2	P
注射部位反应	8 (12.12)	5 (11.63)	0.004	0.952
胃肠道反应	6 (9.09)	3 (6.98)	0.150	0.696
疲劳	6 (9.09)	3 (6.98)	0.150	0.696
过敏反应	2 (3.03)	2 (4.65)	—	1.000
OHSS	1 (1.52)	1 (2.33)	—	1.000

3 讨论

卵泡期低 LH 在适龄期女性中是一种常见的内分泌异常表现，其特征表现为卵泡期 LH 低于 2 mIU/mL，常导致卵巢妊娠反应不良和 IVF 周期结局欠佳。尽管 IVF 可协助特定不孕患者进行妊娠，但在超促排卵方案中，GnRH 拮抗剂方案可能进一步降低内源性 LH 水平，从而对卵泡发育和卵母细胞质量产生不利影响^[1-2]，这种现象可能加剧卵泡期低 LH 对患者妊娠结局的影响。因此，针对卵泡期低 LH 患者在 GnRH 拮抗剂 IVF 超促排卵过程中，本研究观察了联合应用 rLH 对卵巢反应性指标和妊娠结局的影响。研究结果表明，与仅使用 GnRH 拮抗剂相比，联合干预组在多项卵巢反应性指标和妊娠结局参数方面均表现出明显优势，同时保持了良好的安全性。

本研究中，联合干预组在 HCG 注射日表现出显著较高的 FSH、LH、E2 及 P 水平，这与 Younis 等^[10]的研究结果一致，这可能与额外补充的 rLH 有关。根据两细胞-两促性腺激素理论，rLH 刺激卵泡膜细胞产生雄激素，这些雄激素既作为 FSH 诱导的颗粒细胞芳香化酶活性转化为雌激素的底物，又能上调颗粒细胞 FSH 受体表达，增强 FSH 敏感性^[11-13]。LH 通过与其受体结合激活多条信号转导途径影响卵泡颗粒细胞的增殖和分化。LH 主要激活腺苷酸环化酶产生环磷酸腺苷，进而激活蛋白激酶 A，同时还可通过 β -arrestin 依赖方式激活细胞外调节蛋白激酶 1/2 丝裂原活化蛋白激酶通路^[14-15]。这些信号级联反应共同调控颗粒细胞的增殖、分化和存活，减少卵泡闭锁。此外，LH 还通过诱导表皮生长因子样配体的表达，促进卵母细胞的核成熟和细胞质成熟^[16]。在类固醇合成方面，LH 与其受体相互作用增强颗粒细胞的类固醇合成酶活性，促进雌激素和 P 的产生^[17]。这些分子机制解释了为何在卵泡期低 LH 血症患者中补充重组 LH 可能改善卵巢反应和促进卵泡发育，从而

提高 IVF 治疗的结局。

在卵巢反应性上，联合干预组在卵巢反应性评估的 FORT、FOI、OSI 上均显著高于对照组，与 Castillo 等^[18]的结果一致，这可能与外源性补充 rLH 可能通过维持适当的 LH 水平，优化卵泡发育环境，进而改善卵巢反应有关。研究表明，LH 不仅通过刺激卵泡膜细胞产生雄激素作为雌激素合成的前体，还直接参与卵泡选择和优势卵泡形成的复杂过程^[11]。此外，LH 还通过刺激角质形成细胞生长因子、肝细胞生长因子和干细胞因子配体等自分泌生长因子表达，进一步促进卵泡发育^[16-17]。因此，对于低促性腺激素性腺功能减退、FSH 单药治疗反应不良、高龄反应差及低 LH 基础水平患者，外源性补充 rLH 通过上述机制可维持适当 LH 水平改善卵巢反应^[18]。

在妊娠结局方面，联合干预组的获卵数、成熟卵子数、成胚数、优质胚胎数和移植日内膜厚度均显著高于对照组，这些指标直接关系到 IVF 成功率。这些发现与既往文献报道相符，Liang 等^[19]的研究同样发现在补充 rLH 可提高获卵质量和胚胎发育潜能，并提及内膜厚度的增加对子宫内膜容受性至关重要。Shalaby 等^[20]研究表明，LH 通过上调内膜血管内皮细胞血管内皮生长因子受体表达，促进局部血管生成，改善内膜血流灌注，从而增加内膜厚度和容受性。内膜厚度的改善可能与 LH 辅助下更高的雌激素水平有关，这对子宫内膜容受性至关重要^[17]。然而，两组在临床妊娠率、生化妊娠率和早期流产率方面差异并未表现出统计学意义。这一现象可能提示影响最终妊娠结局的因素复杂多样，不仅限于卵巢反应和卵子质量，妊娠结局还可能受到子宫内膜容受性、母胎界面免疫调节、胚胎染色体完整性以及其他内分泌因素的综合影响^[7]。安全性评估结果显示，两组患者在各类不良反应发生率方面差异无统计学意义，表明补充 rLH 并未增加患者 IVF 治疗期间的安全风险。

本研究也存在一定的局限性。第一，本研究为回顾性研究，可能引入选择偏倚，在指标的选择上未能系统性地收集和分析成熟度、受精率、优质胚胎率等比率指标。这些比率指标对于全面评估卵子质量和胚胎发育潜能具有重要价值。由于历史数据记录的局限性，部分研究对象缺乏囊胚培养的完整记录，导致无法分析囊胚形成率和胚胎利用率等指标。第二，研究未能探讨不同 rLH 剂量对治疗结局的影响，目前仅使用统一剂量进行干预，这可能会导致超低 LH 血症的患者获益受限，需要前瞻性研究进一步明确不同患者的最佳适应剂量。第三，本研究从促排卵的第 1 天开始使用 rLH，尽管早期添加 rLH 为卵泡提供从早期发育阶段就需要的 LH 支持，但缺少不同时间干预下对于卵巢反应性和妊娠结局的影响，后续需要对不同的起始时间（如：促排卵第 1 天、第 5 天或在 GnRH 拮抗剂使用后）可能会对卵泡发育、获卵数量及质量产生不同影响。第四，本研究显示最终妊娠结局未见明显改善，这可能与样本量小有关，未来需要进一步深入分析可能的原因和机制，如是否与子宫内膜容受性、胚胎质量以外的其他因素（如免疫因素、遗传因素等）有关，可能需要更大样本的随机对照前瞻性研究进一步验证这对妊娠结局的影响。未来研究应进一步阐明 rLH 补充的精准作用机制，并建立基于分子特征的个体化治疗方案，以最大化患者获益。

综上所述，卵泡期低 LH 患者的 IVF 中联合应用 GnRH 拮抗剂和 rLH 不仅可以显著改善卵巢反应性，提高获卵数和胚胎质量，还具有良好的安全性。这为临床医生提供了优化此类患者 IVF 治疗策略的重要依据。建议在临床实践中，对卵泡期低 LH 血症患者采用 GnRH 拮抗剂方案时，考虑从促排卵早期开始补充 rLH，并根据患者基础 LH 水平个体化调整剂量，以最大化改善卵巢反应性和胚胎质量。

参考文献

- Cai H, Shi Z, Liu D, et al. Flexible progestin-primed ovarian stimulation versus a GnRH antagonist protocol in predicted suboptimal responders undergoing freeze-all cycles: a randomized non-inferiority trial[J]. Hum Reprod, 2025, 40(2): 319-327. DOI: 10.1093/humrep/deac286.
- Shan D, Zhao J, Lu X, et al. Effect of basal luteinizing hormone/follicle-stimulating hormone ratio on clinical outcome of *in vitro* fertilization in patients with polycystic ovarian syndrome: a retrospective cohort study[J]. PeerJ, 2024, 12: e18635. DOI: 10.7717/peerj.18635.
- Mao R, Hou X, Feng X, et al. Recombinant human luteinizing hormone increases endometrial thickness in women undergoing assisted fertility treatments: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Pharmacol, 2024, 15: 1434625. DOI: 10.3389/fphar.2024.1434625.
- 胡玥玥, 孙志丰, 田颀, 等. 低量人血白蛋白输注联合营养干预治疗晚发型中重度卵巢过度刺激综合征 [J]. 西部医学, 2023, 35(5): 706-710. [Hu YY, Sun ZF, Tian L, et al. Low-dose human albumin infusion combined with nutritional intervention in the treatment of late-onset moderate to severe ovarian hyperstimulation syndrome[J]. Medical Journal of West China, 2023, 35(5): 706-710.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2023.05.013.
- Urbanski HF, Appleman ML, Fecteau KM, et al. Pituitary gonadotropin-releasing hormone II as a possible mediator of positive estrogen feedback[J]. J Neuroendocrinol, 2025, 37(4): e13498. DOI: 10.1111/jne.13498.
- Alvigi C, Vigilante L, Cariati F, et al. The role of recombinant LH in ovarian stimulation: what's new?[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2025, 23(Suppl 1): 38. DOI: 10.1186/s12958-025-01361-8.
- 张云, 刘嘉, 韩亚梅, 等. 体外受精-胚胎移植术受孕者心理状态情况及影响妊娠结局相关因素 [J]. 护理实践与研究, 2024, 21(10): 1511-1516. [Zhang Y, Liu J, Han YM, et al. Psychological states of *in vitro* fertilization-embryo transfer conception patients and factors affecting pregnancy outcomes[J]. Nursing Practice and Research, 2024, 21(10): 1511-1516.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-9676.2024.10.014.
- Chen Y, Li Y, Li X, et al. Lower serum LH level was related to poor embryo quality and adverse pregnancy outcomes in fixed GnRH antagonist protocol with estradiol pretreatment[J]. Gynecol Endocrinol, 2024, 40(1): 2409147. DOI: 10.1080/09513590.2024.2409147.
- Nurindah M, Winarto H, Maidarti M, et al. *In vitro* fertilization (IVF) outcomes in patients with endometriosis compared to patients with tubal factor infertility in indonesia: a retrospective study[J]. Cureus, 2024, 16(10): e70668. DOI: 10.7759/cureus.70668.
- Younis JS, Izhaki I, Ben-Ami M. The effect of rLH supplementation to the GnRH-antagonist protocol on endocrine dynamics in the advanced reproductive age[J]. J Endocrinol Invest, 2017, 40(8): 831-839. DOI: 10.1007/s40618-017-0618-x.
- Huang C, Shen X, Mei J, et al. Effect of recombinant LH supplementation timing on clinical pregnancy outcome in long-acting GnRH α downregulated cycles[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2022, 22(1): 632. DOI: 10.1186/s12884-022-04963-x.
- Dashti S, Eftekhari M. Luteal-phase support in assisted reproductive technology: an ongoing challenge[J]. Int J Reprod Biomed, 2021, 19(9): 761-772. DOI: 10.18502/ijrm.v19i9.9708.
- La Marca A, Longo M, Sighinolfi G, et al. New insights into the role of LH in early ovarian follicular growth: a possible tool to

- optimize follicular recruitment[J]. *Reprod Biomed Online*, 2023, 47(6): 103369. DOI: [10.1016/j.rbmo.2023.103369](https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2023.103369).
- 14 Yuan LJ, Peng C, Liu BH, et al. Identification and characterization of a luteinizing hormone receptor (LHR) homolog from the Chinese mitten crab (*Eriocheir sinensis*)[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(7): 1736. DOI: [10.3390/ijms20071736](https://doi.org/10.3390/ijms20071736).
- 15 Godin P, Tsoi MF, Morin M, et al. The granulosa cell response to luteinizing hormone is partly mediated by YAP1-dependent induction of amphiregulin[J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1): 72. DOI: [10.1186/s12964-022-00843-1](https://doi.org/10.1186/s12964-022-00843-1).
- 16 Parrott JA, Doraiswamy V, Kim G, et al. Expression and actions of both the follicle stimulating hormone receptor and the luteinizing hormone receptor in normal ovarian surface epithelium and ovarian cancer[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2001, 172(1-2): 213-222. DOI: [10.1016/s0303-7207\(00\)00340-3](https://doi.org/10.1016/s0303-7207(00)00340-3).
- 17 Sunkara SK, Schwarze JE, Orvieto R, et al. Expert opinion on refined and extended key performance indicators for individualized ovarian stimulation for assisted reproductive technology[J]. *Fertil Steril*, 2025, 123(4): 653-664. DOI: [10.1016/j.fertnstert.2024.10.001](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.10.001).
- 18 Castillo JC, Haahr T, Martínez-Moya M, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist for ovulation trigger-OHSS prevention and use of modified luteal phase support for fresh embryo transfer[J]. *Ups J Med Sci*, 2020, 125(2): 131-137. DOI: [10.1080/03009734.2020.1736696](https://doi.org/10.1080/03009734.2020.1736696).
- 19 Liang Y, Hou X, Chen H, et al. Assisted reproductive technology outcomes in women with normal ovarian response receiving recombinant luteinizing hormone/human menopausal gonadotropin: an observational study[J]. *Int J Womens Health*, 2024, 16: 1103-1111. DOI: [10.2147/IJWH.S454410](https://doi.org/10.2147/IJWH.S454410).
- 20 Shalaby AM, Shalaby RH, Elshamy AM, et al. Ameliorative potential of rosmarinic acid in a rat model of polycystic ovary syndrome: targeting MCP-1 and VEGF: a histological, immunohistochemical, and biochemical study[J]. *Cell Biochem Funct*, 2024, 42(4): e4073. DOI: [10.1002/cbf.4073](https://doi.org/10.1002/cbf.4073).

收稿日期: 2025 年 03 月 26 日 修回日期: 2025 年 05 月 06 日

本文编辑: 桂裕亮 马琳璐