

COH 中不同时间黄体生成素比值预测妊娠结局的价值分析

徐晓昉 李昕

【摘要】目的 探讨不孕症患者接受长方案控制性超促排卵(COH)治疗的过程中不同时间血清黄体生成素(LH)比值预测体外受精-胚胎移植(IVF-ET)妊娠结局的价值。**方法** 选取宁波市镇海区人民医院 2015 年 4 月至 2017 年 9 月收治的 127 例接受长方案 COH 治疗的不孕症患者,收集其临床资料,对促性腺激素(Gn)启动前 LH 水平以及治疗周期中卵泡发育早期、晚期血清 LH 水平进行实验室检测,使用 ROC 曲线分别分析 LH_{早卵泡期}/LH_{启动前}和 LH_{晚卵泡期}/LH_{启动前}预测 IVF-ET 妊娠结局的价值。**结果** LH_{早卵泡期}/LH_{启动前}指标用于预测患者临床妊娠所绘制的 ROC 曲线图,其曲线下面积(AUC)为 0.558, $P < 0.05$, 诊断阈值为 1.250, 灵敏度 0.663, 特异度 0.557, 约登指数 0.220。LH_{晚卵泡期}/LH_{启动前}指标用于预测患者临床妊娠所绘制的 ROC 曲线图, AUC 为 0.682, $P < 0.01$, 诊断阈值为 1.000, 灵敏度 0.724, 特异度 0.687, 约登指数 0.411。将 LH_{晚卵泡期}/LH_{启动前} ≤ 1.000 的 45 例患者纳入 A 组, LH_{晚卵泡期}/LH_{启动前} > 1.000 的 82 例患者纳入 B 组, 两组患者在获卵术和早期流产率方面差异无统计学意义($P > 0.05$), 但 B 组患者的两原核(2PN)受精率、种植率和临床妊娠率均高于 A 组患者, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。**结论** 对于首次接受长方案 COH 治疗且卵巢储备能力正常的不孕症患者, 治疗周期中卵泡发育早期和晚期血清 LH 水平与 Gn 启动前 LH 水平的比值均对其 IVF-ET 妊娠结局的预测有一定价值。两者相比, LH_{晚卵泡期}/LH_{启动前} 的约登指数更优, 该比值 > 1 的患者临床妊娠率更高。将晚期血清 LH 水平与 Gn 启动前 LH 水平联合检测能够提高其预测价值, 对该类患者的妊娠结局预测具有重要临床意义。

【关键词】 不孕症 体外受精-胚胎移植 黄体生成素 妊娠

Value of serum LH level at different time of COH for infertility patients in predicting pregnancy outcome of IVF-ET XU Xiaofang, LI Xin. Department of Obstetrics and Gynecology, Zhenhai District People's Hospital, Ningbo 315000, China

【Abstract】Objective To explore the value of serum luteinizing hormone (LH) ratio at different time in infertility patients undergoing long-term controlled ovarian hyperstimulation (COH) treatment in predicting pregnancy outcomes of in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET). **Methods** One hundred and twenty-seven infertility patients receiving COH treatment from April 2015 to September 2017 in Zhenhai District People's Hospital were enrolled in the study. The clinical data were collected, and the levels of LH before Gn initiation and serum LH during early and late follicular development were detected. The ROC curve was used to analyze the value of LH at early follicular phase/LH before Gn initiation ratio and LH at late follicular phase/LH before Gn initiation ratio in predicting pregnancy outcomes of IVF-ET respectively. **Results** When LH at early follicular phase/pre-Gn LH was used to predict the pregnancy outcome, the area under the ROC curve (AUC) was 0.558 ($P < 0.05$), the diagnostic threshold (cutoff value) was 1.250, the sensitivity was 0.663, the specificity was 0.557, and the Yoden index was 0.220. When LH at late follicular phase/pre-Gn LH was used to predict the pregnancy outcome, The AUC was 0.682 ($P < 0.01$), the cutoff value was 1.000, the sensitivity was 0.724, the specificity was 0.687, and the Yoden index was 0.411. There were 45 patients with late follicular phase LH/pre-Gn LH < 1.000 (group A) and 82 patients with late follicular phase LH/pre-Gn LH > 1.000 (group B). There was no significant difference in oocyte harvesting and early abortion rate between the two groups ($P > 0.05$). However, the fertilization rate, implantation rate and two pronuclear (2PN) pregnancy rate in group B were higher than those in group A ($P < 0.05$). **Conclusion** The ratio of serum LH level to pre-Gn LH level in early and late follicular development in infertility patients with normal ovarian reserve capacity who received long-term COH treatment for the first time has a certain value in predicting the outcome of IVF-ET pregnancy. The combined detection of late serum LH level and pre-Gn LH level can improve the predictive value, and has important clinical significance in predicting

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2020.42.9.2019-1420

作者单位: 315000 宁波市镇海区人民医院妇产科(徐晓昉); 上海市复旦大学附属妇产科医院妇科(李昕)

通信作者: 徐晓昉, E-mail: xuxiaofang2019@163.com

pregnancy outcomes in these patients.

【Key words】 Infertility In vitro fertilization-embryo transfer Luteinizing hormone Pregnancy

作为当前生殖医学中心进行体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET)治疗的主流方案,长方案控制性超促排卵(controlled ovarian hyperstimulation, COH)是指在患者接受治疗前 1 个周期的黄体中期接受促性腺激素释放激素激动剂(gonadotrophin releasing hormone agonist, GnRHa)干预,以达到对垂体进行降调节的目的,之后再给予促性腺激素(gonadotrophin, Gn)使数个卵泡发生同步生长,最终获取数个优质卵母细胞^[1]。在 COH 过程中,患者血清激素水平变化与妊娠结局之间的关系一直是学界研究的热点,其中又以调控黄体生成素(luteinizing hormone, LH)的相关研究最多^[2]。但以往学者们探讨的多是 COH 中某一时段 LH 的绝对值水平,具有一定局限性,故本研究选取宁波市镇海区人民医院 2015 年 4 月至 2017 年 9 月收治的 127 例接受长方案 COH 治疗的不孕症患者,探讨治疗过程中不同时间 LH 水平比值预测 IVF-ET 妊娠结局的价值,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 127 例接受长方案 COH 治疗的不孕症患者,年龄 20~34(27.4±4.0)岁;不孕年限 12~46(36.3±18.3)个月。纳入标准:(1)卵巢储备能力正常,因输卵管因素或男方严重少弱精症而行 IVF 治疗的患者;(2)基础卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)水平<10mIU/ml,年龄<35 岁,18.1kg/m²<BMI<24.9kg/m²;(3)患者均接受短效 GnRHa 黄体中期垂体降调节长方案 COH 治疗;(4)患者或家属签署知情同意书。排除标准:(1)合并例如输卵管积水等其他对胚胎着床有影响因素的患者;(2)合并宫腔粘连或子宫畸形;(3)子宫内膜异位症;(4)合并其他对研究结果产生影响的内分泌疾病患者。本研究经宁波市镇海区人民医院伦理委员会审批通过。

1.2 治疗方法 本研究所有纳入患者均接受口服避孕药处理后黄体中期长方案 IVF,具体为:患者入组后第 1 个周期口服避孕药,于第 17 天开始使用 0.1mg 短效 GnRHa 皮下注射(曲普瑞林,法国博福益普公司),连续注射 7d 后将剂量改为 0.05mg,直至 Gn 前抽血检验 LH<5mIU/ml,FSH<5mIU/ml 和雌二醇(E2)<30pg/ml。启用尿促卵泡素(商品名:丽申宝,丽珠制药有限公司),

根据患者年龄、基础内分泌水平、窦卵泡数对剂量进行相应调整,于检查示 3 个优势卵泡直径≥18mm 当晚,使用 5 000~10 000IU 人绒毛膜促性腺激素(hCG)进行肌肉注射,36h 后行取卵术。术后根据患者情况行常规 IVF,18h 后对受精情况进行观察,体外培养 72h 进行胚胎移植。取卵术后至移植后 14d,给予患者常规黄体酮肌肉注射,40mg/次,2 次/d,移植后 14d 检测血清 β-hCG 水平,阳性者进一步行 B 超确诊。

1.3 评价标准 所有患者均于自然月经第 3 天早晨 8:00 点抽取空腹静脉血测定基础激素水平,降调节后 Gn 前对 FSH、LH、E2 进行检测,早卵泡期(Gn 使用后 5d~卵泡直径≤14mm)和晚卵泡期(卵泡直径>14mm)首日再次使用酶联免疫发光法对 FSH、LH、E2 进行检测,操作严格按照产品说明书进行。分别计算每例患者的 LH_{早卵泡期}/LH_{启动前}和 LH_{晚卵泡期}/LH_{启动前}比值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 21.0 统计软件。验证数据正态分布性后,两原核(two pronuclear, 2PN)受精率、种植率、临床妊娠率和早期流产率等计数资料使用百分比表示,进行 χ² 检验,获卵数等计量资料使用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验。使用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)对灵敏度、特异度和约登指数进行分析。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

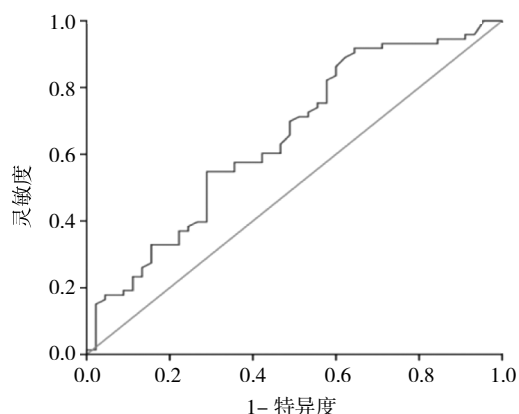
2.1 LH_{早卵泡期}/LH_{启动前}对妊娠结局的预测价值 根据 LH_{早卵泡期}/LH_{启动前}指标用于预测患者临床妊娠所绘制的 ROC 曲线图,其曲线下面积(AUC)为 0.558, *P*<0.05,诊断阈值为 1.250,灵敏度 0.663,特异度 0.557,约登指数 0.220。见表 1、图 1。

表 1 LH_{早卵泡期}/LH_{启动前}对妊娠结局的预测价值

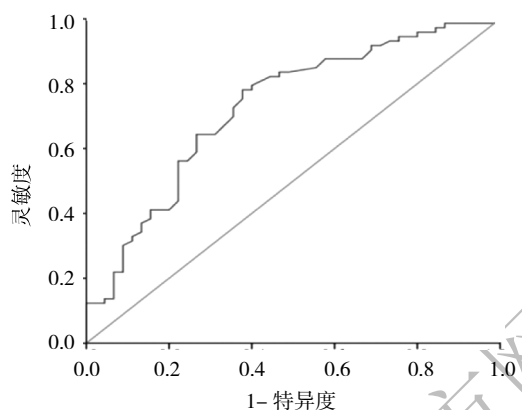
指标	灵敏度	特异度	约登指数	阳性似然比	阴性似然比
LH _{早卵泡期} /LH _{启动前}	0.663	0.557	0.220	1.65	0.67

2.2 LH_{晚卵泡期}/LH_{启动前}对妊娠结局的预测价值 根据 LH_{晚卵泡期}/LH_{启动前}指标用于预测患者临床妊娠所绘制的 ROC 曲线图,AUC 为 0.682, *P*<0.01,诊断阈值为 1.000,灵敏度 0.724,特异度 0.687,约登指数 0.411。见表 2、图 2。

2.3 不同 LH_{晚卵泡期}/LH_{启动前}比值患者 IVF-ET 结局 根

图 1 LH_{早卵泡期}/LH_{启动前}预测妊娠结局的 ROC 曲线表 2 LH_{晚卵泡期}/LH_{启动前}对妊娠结局的预测价值

指标	灵敏度	特异度	约登指数	阳性似然比	阴性似然比
LH _{早卵泡期} /LH _{启动前}	0.724	0.687	0.411	2.49	0.43

图 2 LH_{晚卵泡期}/LH_{启动前}预测妊娠结局的 ROC 曲线

据 LH_{晚卵泡期}/LH_{启动前}比值的诊断阈值 1.000, 将所有患者分为两组, LH_{晚卵泡期}/LH_{启动前} ≤ 1.000 的 45 例患者纳入 A 组, LH_{晚卵泡期}/LH_{启动前} > 1.000 的 82 例患者纳入 B 组。对比两组患者的 IVF-ET 结局, 结果显示两组患者在获卵数和早期流产率方面比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 但 B 组患者的 2PN 受精率、种植率和临床妊娠率均高于 A 组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 见表 3。

3 讨论

IVF-ET 技术是目前国内外治疗不孕症的重要手

段。目前, 随着该技术的发展快速, 其成功率也一直在提高^[3]。在 COH 过程中如何利用激素变化预测结局并实施正确有效的措施以达到改善助孕的目的, 是国内外相关领域学者研究的重点之一^[4]。由腺垂体嗜碱性促性腺细胞分泌和合成的 LH, 其作用是协同 FSH 作用在卵泡上, 促进其发育、成熟和排卵^[5]。卵泡早期, LH 作用在卵泡膜细胞上, 能够促进雄激素的合成。卵泡中晚期则促使优质卵母细胞成熟和排出, 并使其余小卵泡发生闭锁和凋亡^[6]。生殖医学研究者也一直关注在 COH 过程中 IVF-ET 结局与 LH 水平的关系。在 20 世纪初期就有国外学者提出“LH 窗”这个概念: 他们认为, 若 LH 水平低于阈值, 则会对卵泡的发育产生影响, 雌激素浓度也会降低; 若浓度过高, 卵泡发育则会提前闭锁甚至停滞^[7]。有国外学者研究提示若 LH < 1.0 IU/L, 会导致卵泡发育变慢、降低卵子受精率、E2 水平变低, 形成的胚胎可利用率变低^[8]。还有学者研究表明, 注射 HCG 日 LH < 0.5 IU/L 的患者, 其受精率、FSH 用量、Gn 时间较 LH ≥ 0.5 IU/L 的患者有显著差异^[9]。此外, 也有文献报道称, 由低促性腺激素引发的性腺功能低下或者使用长方案降调过多时, 当血清 LH < 1.2 IU/L, 若单一使用 FSH 促进排卵, 会使卵泡生长变缓, 尽管获卵率依然能达到正常水平, 但是卵子受精率低, 妊娠率低, 种植率低, 质量较差, 导致流产率增高^[10]。虽然相关研究已在学界广泛开展, 但以往学者们探讨的多是 COH 中某一时段 LH 的绝对值水平, 这也有一定的局限性, 包括用 LH 的绝对值来评价 LH 适量性可能不够充分, 测量 LH 方式不同以及不同个体 LH 受体差异均可能导致动态的 LH 水平无法对 LH 的生物活性进行准确反映。

本研究中, 接受治疗的 IVF-ET 患者, LH_{晚卵泡期}/LH_{启动前} 的比值相比较 LH_{早卵泡期}/LH_{启动前} 比值更能准确判断 IVF 助孕结果。ROC 曲线分析显示, LH_{晚卵泡期}/LH_{启动前} 的比值 1.000 为预测 IVF 妊娠结局的最佳阈值, 以此值为界分为两组, 对比种植率、2PN 受精率和临床妊娠率, A 组均低于 B 组。究其原因, 卵泡发育早期时, 卵泡膜细胞可通过 LH 的刺激合成雄激素, 使卵泡对 FSH 敏感性增加, 而在卵泡晚期, 卵泡颗粒细胞上的 LH 受体数量会明显增加, LH 可引发卵泡成熟, 故对受精情况、卵子

表 3 不同 LH_{晚卵泡期}/LH_{启动前} 比值患者 IVF-ET 结局

组别	n	获卵数(个)	2PN 受精率(%)	种植率(%)	临床妊娠率(%)	早期流产率(%)
A 组	45	7.23 ± 3.43	65.49(224/342)	23.65(22/93)	27.78(15/54)	13.33(2/15)
B 组	82	7.42 ± 3.04	80.26(435/542)	48.67(73/150)	75.64(59/78)	11.86(7/59)
χ^2 值		-0.322	24.080	14.226	29.676	0.024
P 值		0.674	0.000	0.000	0.000	0.876

质量、临床妊娠发挥很大作用^[11]。B 组种植率明显提高原因可能与 LH 和子宫内膜容受性有关^[12]。有相关研究显示, LH 可以直接作用在子宫内膜和黄体细胞的 LH 受体, 并改善其容受性, 若 LH 水平过低, 则会影响子宫内膜上孕酮(P)和 E2 受体的表达情况, 还会使早期胚胎的着床率下降^[13]。本次研究中的 B 组延长 Gn 用药的天数, 可能与 LH 过低引发卵泡内雌激素缺乏, 延长了卵母细胞成熟的时间有关^[14]。

综上所述, 对于首次接受长方案 COH 治疗且卵巢储备能力正常的不孕症患者, 治疗周期中卵泡发育早期和晚期血清 LH 水平与 Gn 启动前 LH 水平的比值均对其 IVF-ET 妊娠结局的预测有一定价值。两者相比, $\text{LH}_{\text{晚卵泡期}}/\text{LH}_{\text{启动前}}$ 的约登指数更优, 该比值 >1 的患者临床妊娠率更高。将晚期血清 LH 水平与 Gn 启动前 LH 水平联合检测能够提高其预测价值, 对该类患者的妊娠结局预测具有重要临床意义。

4 参考文献

- [1] Chen WY, Du YQ, Guan X, et al. Effect of GnRHR polymorphisms on in vitro fertilization and embryo transfer in patients with polycystic ovary syndrome[J]. *Journal of Human Genetics*, 2017, 62(12):1065. DOI:10.1038/jhg.2017.85.
- [2] Shi W, Hongwei T, Zhang W, et al. A Prospective Randomized Controlled Study of Laser-Assisted Hatching on the Outcome of First Fresh IVF-ET Cycle in Advanced Age Women[J]. *Reproductive Sciences*, 2016, 23(10):1397. DOI:10.1177/1933719116641764.
- [3] Nakabayashi Y, Nakashima A, Yoshino O, et al. Impairment of the accumulation of decidual T cells, NK cells, and monocytes, and the poor vascular remodeling of spiral arteries, were observed in oocyte donation cases, regardless of the presence or absence of preeclampsia[J]. *Journal of Reproductive Immunology*, 2016, 114(4):65-74. DOI:10.1016/j.jri.2015.07.005.
- [4] Ramer I, Kruczek A, Doulaveris G, et al. Reduced Circulating Concentration of Brain-derived Neurotrophic Factor is Associated with Peri- and Post-implantation Failure following In Vitro Fertilization-Embryo Transfer[J]. *American Journal of Reproductive Immunology*, 2016, 75(1):36-41. DOI:10.1111/aji.12430.
- [5] Alfaidy N, Hoffmann P, Gillois P, et al. PROK1 level in the follicular microenvironment: a new non-invasive predictive biomarker of embryo implantation[J]. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2016, 101(2):jc20151988. DOI:10.1210/jc.2015-1988.
- [6] Le BA, Hesters L, Gallot V, et al. Shortening gametes co-incubation time improves live birth rate for couples with a history of fragmented embryos[J]. *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 2017, 63(5):1-7.
- [7] Pereira N, Elias RT, Christos J, et al. Supraphysiologic estradiol is an independent predictor of low birth weight in full-term singletons born after fresh embryo transfer[J]. *Human Reproduction*, 2017, 32(7):1-8. DOI:10.1093/humrep/dex095.
- [8] Şule Ayla, Tunalı G, Bilgiç BE, et al. Antioxidant activity of CAPE (caffeic acid phenethyl ester) in vitro can protect human sperm deoxyribonucleic acid from oxidative damage[J]. *Acta Histochemica*, 2018, 120(2):S0065128117302684.
- [9] Dafopoulos K, Messini CI, Anifandis G, et al. Blood ghrelin, adiponectin and resistin levels during controlled ovarian stimulation in IVF cycles[J]. *Physiological Research*, 2016, 65(5):412-420.
- [10] Ouyang Y, Tan Y, Yi Y, et al. Correlation between chromosomal distribution and embryonic findings on ultrasound in early pregnancy loss after IVF-embryo transfer[J]. *Human Reproduction*, 2016, 31(10):201. DOI:10.1093/humrep/dew201.
- [11] Howles CM, Loumaye E, Germond M, et al. Does growth hormone-releasing factor assist follicular development in poor responder patients undergoing ovarian stimulation for in-vitro fertilization? [J]. *Human Reproduction*, 1999, 14(8):1939-1943. DOI:10.1093/humrep/14.8.1939.
- [12] Wang Y, Chen Q, Wang NL, et al. Controlled Ovarian Stimulation Using Medroxyprogesterone Acetate and hMG in Patients With Polycystic Ovary Syndrome Treated for IVF: A Double-Blind Randomized Crossover Clinical Trial[J]. *Medicine*, 2016, 95(9):e2939. DOI:10.1097/md.0000000000002939.
- [13] Eltoukhy T, Campo R, Khalaf Y, et al. Hysteroscopy in recurrent in-vitro fertilisation failure (TROPHY): a multicentre, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2016, 387(10038):2614-2621. DOI:10.1016/S0140-6736(16)00258-0.
- [14] Di S SA, Di CC, Minozzi S, et al. Efficacy of hysteroscopy in improving reproductive outcomes of infertile couples: a systematic review and meta-analysis[J]. *Human Reproduction Update*, 2016, 22(4):479. DOI:10.1093/humupd/dmw008.

(收稿日期:2019-05-09)

(本文编辑:沈昱平)