

SỰ KHÁC BIỆT GIỮA hCG VÀ LH VÀ ỨNG DỤNG TRONG HỖ TRỢ SINH SẢN

BSNT. Nguyễn Khánh Duy¹, BS. Nguyễn Thành Nam², BS. Hồ Ngọc Anh Vũ²

¹Đại học Y Dược TPHCM, ²Bệnh viện Mỹ Đức

TỔNG QUAN

Human Chorionic Gonadotropin (hCG) và Luteinizing Hormone (LH) là hai nội tiết tố có bản chất glycoprotein, đóng vai trò quan trọng trong điều hòa chức năng sinh sản ở người và được ứng dụng rộng rãi trong điều trị hiếm muộn. Do LH và hCG có cấu trúc phân tử tương tự nhau và cùng có chung một thụ thể (LH – Chorionic Gonadotropin Receptor – LHCGR), vì vậy, từ trước đến nay, chúng được cho là cùng có chung hiệu ứng sinh học. Tuy nhiên với sự tiến bộ trong công nghệ tinh chế và tái tổ hợp gonadotropin, các đặc điểm riêng biệt của hai hormone này đã bắt đầu được xác định. Sự khác biệt giữa LH và hCG về nguồn gốc hình thành, cấu trúc phân tử, điều hòa sau dịch mã, con đường tín hiệu nội bào dẫn đến nhiều tác động sinh lý khác biệt nhau. Bài tổng quan này thảo luận về sự khác biệt giữa LH và hCG ở mức độ phân tử, sự hiểu biết về điểm khác biệt giúp ứng dụng trong điều trị và cải thiện kết cục lâm sàng đối với người bệnh điều trị hỗ trợ sinh sản.

SỰ KHÁC BIỆT SINH HỌC GIỮA HCG VÀ LH

Cấu trúc phân tử

LH và hCG là những phân tử có cấu trúc tương tự nhau, cả hai đều thuộc họ glycoprotein dị phân tử, được tạo thành từ 2 tiểu đơn vị α và β . Tiểu đơn vị α gồm 92 acid amin được mã hóa bằng một gene duy nhất (gene CGA) trên nhiễm sắc thể 6, là tiểu đơn vị chung cho nhiều hormone glycoprotein gồm FSH, LH, hCG và TSH. Có 6

gene mã hóa tiểu đơn vị β -hCG (CGB, CGB1, CGB2, CGB5, CGB7, và CGB8), nằm ngay tiếp theo sau đoạn gene duy nhất mã hóa cho tiểu đơn vị β -LH (gene LHB) trên nhiễm sắc thể 19. Bốn trong số các gen mã hóa cho tiểu đơn vị β -hCG: CGB, CGB5, CGB7 và CGB8 có trình tự gene giống nhau 97 – 99%, và giống với trình tự gene LHB 92 – 93%. Những tương đồng về gene này dẫn đến sự tương đồng về trình tự acid amin của các tiểu đơn vị β -hCG (98 – 100%), và tương đồng 85% đối với tiểu đơn vị β -LH. Sự khác biệt chính giữa các tiểu đơn vị β -hCG và β -LH nằm ở phần kéo dài C-tận (CTP) với 24 acid amin, chứa 4 chuỗi bên thông qua liên kết O-glycosid. Tiền chất LH trải qua quá trình phân cắt đoạn CTP trong quá trình tổng hợp protein để trở thành một protein có chiều dài 121 acid amin. Ngoài ra, các tiểu đơn vị β -hCG và β -LH có mức độ glycosyl hóa sau dịch mã khác nhau, điều này có tác động quan trọng đến cấu trúc phân tử, cũng như hoạt tính sinh học của chúng. Chính sự khác biệt về số độ dài, cấu trúc không gian giữa các tiểu đơn vị β -hCG và β -LH quy định hoạt tính sinh học đặc trưng và khả năng liên kết thụ thể của mỗi loại hormone. Sự khác biệt khác giữa hCG và LH còn được biểu hiện thông qua sự tồn tại của nhiều đồng dạng (isoforms) với các chức năng sinh học đặc trưng của mỗi hormone (Narayan 2019; Smits, 2020).

Sinh lý học

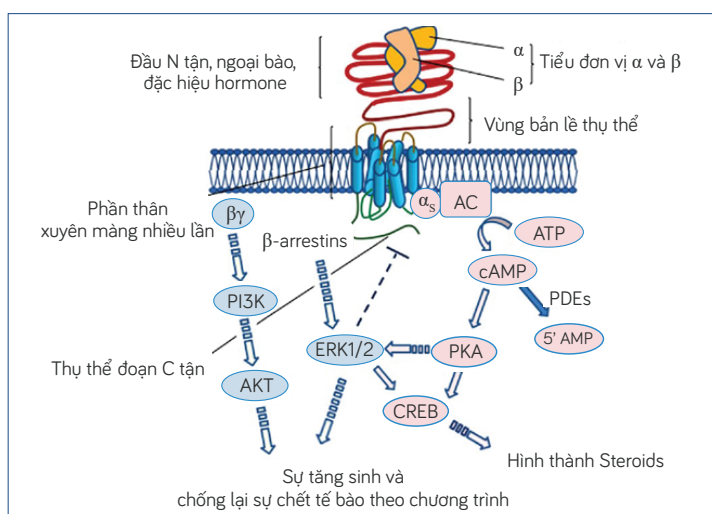
Sự hiện diện đoạn CTP làm thời gian bán hủy của hCG tăng rõ rệt so với LH, khoảng

24 – 34 giờ so với 30 – 60 phút. Các hoạt tính sinh học của hCG và LH được điều chỉnh thông qua liên kết với một thụ thể chung LHCGR và kích hoạt các dòng thác tín hiệu đặc trưng. Thụ thể LHCGR là loại thụ thể liên kết với protein G bao gồm phần đầu N tận, ngoại bào liên kết với phần thân có cấu tạo dạng rắn bò xuyên màng nhiều lần thông qua vùng bản lề (hinge) và phần cuối C tận nằm bên trong màng tế bào. Vùng ngoại bào có một số vùng lặp lại giàu Leucine, quy định ái lực và độ đặc hiệu với mỗi phối tử (ligand). Thụ thể LHCGR phân biệt LH và hCG thông qua sự gắn kết của hai hormone với vùng bản lề – vùng trung gian cho sự tái sắp xếp cấu trúc không gian thụ thể, kích hoạt các con đường tín hiệu nội bào phức tạp. Khi ligand là LH, tế bào đáp ứng chủ yếu qua con đường PIP3/AKT hay Protein Kinase C/ERK dẫn đến sự tăng sinh và chống lại sự chết tế bào theo chương trình (anti-apoptotic). Khi ligand là hCG, tế bào đáp ứng chủ yếu bằng con đường AMP vòng và Protein Kinase A dẫn đến sự hình thành steroid. Một nghiên cứu liên kết động học (kinetic binding study) trong ống nghiệm sử dụng thụ thể LHCGR của chuột ghi nhận rằng, mặc dù hCG và LH có tốc độ kết hợp (association rate) với thụ thể tương tự nhau, tuy nhiên tốc độ phân ly của hCG dài hơn có ý nghĩa so với LH, lần lượt là 25 giờ so với 9,2 giờ, điều này cho thấy rằng hCG có ái lực mạnh hơn so

với LH trên thụ thể LHCGR (Choi, 2014; Smitz, 2020) (Hình 1).

Chức năng của LH, hCG trên hệ sinh sản

LH được sản xuất ở mức độ hằng định trong giai đoạn sớm pha nang noãn của chu kỳ kinh nguyệt, kích thích sự hình thành steroid và chuyển đổi pregnenolone thành androgen trong tế bào vỏ của nang noãn. Các tế bào hạt trải qua sự kích thích của FSH, dẫn đến sản sinh enzyme aromatase, chuyển đổi androgen được tạo ra trong tế bào vỏ thành estrogen. Đây là lý thuyết "hai tế bào, hai gonadotropin" về sự phát triển của nang noãn. Trong thập kỷ qua, ảnh hưởng của LH lên khả năng phát triển của tế bào noãn đã được làm rõ từ các nghiên cứu trên mô hình động vật và trong điều trị hỗ trợ sinh sản. Những nghiên cứu này chỉ ra rằng yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGF) là yếu tố cần thiết cho việc truyền tín hiệu LH trong nang noãn, đã cung cấp những hiểu biết sâu sắc về cách dòng thác tín hiệu này điều phối sự trưởng thành của tế bào chất và nhân trong tế bào noãn trước khi rụng trứng. Ở tế bào hạt, sự huy động và giải phóng các yếu tố EGF, amphiregulin, epiregulin và betacellulin khi phóng noãn phụ thuộc vào đỉnh LH được duy trì trong những ngày cuối cùng trước khi phóng noãn. Sự hiện diện đỉnh LH vào thời điểm giữa của chu kỳ kinh nguyệt, được gây ra thông qua cơ chế phản hồi dương do tăng estradiol tiết ra bởi nang noãn trước



Hình 1. Đáp ứng khác biệt của tế bào với các ligand đến gắn trên LHCGR (Smitz, 2020)

rụng trứng kích hoạt sự rụng trứng của nang noãn trưởng thành, kích thích sự hình thành của hoàng thể, quá trình hoàng thể hóa các tế bào hạt và tổng hợp progesterone sớm. Đỉnh LH cũng sẽ quyết định việc sản xuất steroid trong nang noãn, ảnh hưởng đến khả năng làm tổ trong chu kỳ (Zamah, 2010).

Sau làm tổ hCG được sản xuất bởi các tế bào nguyên bào nuôi sẽ thay thế vai trò của LH trong kích thích sản xuất progesterone từ các tế bào hạt và hoàng thể. Progesterone rất quan trọng để thúc đẩy và duy trì thai kỳ ở giai đoạn đầu, vì nó giúp chuẩn bị nội mạc tử cung để làm tổ, và tiếp tục hỗ trợ nội mạc tử cung trong 3 – 4 tuần sau làm tổ. Mặc dù hCG chỉ thúc đẩy sản xuất progesterone trong 3 – 4 tuần đầu tiên, nhưng nồng độ hCG vẫn tiếp tục tăng, đạt đến đỉnh điểm khi thai được 10 tuần. Tại thời điểm này, bánh nhau đảm nhận việc sản xuất hCG, với nồng độ giảm dần trong những tuần còn lại của thai kỳ. Các chức năng khác được biết đến của hCG gồm: thúc đẩy sự tạo mạch để tăng lượng máu cung cấp cho bánh nhau và thai nhi; thúc đẩy sự hợp nhất và biệt hóa của các nguyên bào nuôi thành hợp bào nuôi; thúc đẩy tăng trưởng và biệt hóa các cơ quan của thai nhi; thúc đẩy sự phát triển của dây rốn; và ức chế chức năng của đại thực bào để ngăn chặn sự đào thải thai và bánh nhau (Choi, 2014; Smits, 2020).

Ngoài bánh nhau, tuyến yên cũng có thể sản xuất hCG. hCG có nguồn gốc từ tuyến yên được bài tiết bởi các tế bào hướng sinh dục (gonadotrophic cells) ở thùy trước yên, và có đặc điểm bài tiết giống đặc điểm bài tiết LH trong chu kỳ kinh nguyệt, đạt đỉnh song song với đỉnh LH, tuy nhiên có nồng độ thấp, khoảng 3% nồng độ LH. Do tỷ lệ sulfonate hóa chuỗi bên cao hơn trong phần đầu N tận, hCG tuyến yên có tính acid, thời gian bán hủy ngắn và hoạt tính sinh học bằng một nửa hCG có nguồn gốc từ bánh nhau. Nghiên cứu trên 185 phụ nữ trong 405 chu kỳ kinh nguyệt ghi nhận rằng một phần ba hoạt tính sinh học LH trong pha nang noãn của chu kỳ kinh nguyệt bình thường có thể có nguồn

gốc từ hCG tuyến yên. Chức năng hCG tuyến yên được cho là hỗ trợ LH kích thích sự trưởng thành của nang noãn, gây rụng trứng và hỗ trợ sản xuất progesterone trong giai đoạn hoàng thể (Cole, 2009).

Ứng dụng hCG và LH trong hỗ trợ sinh sản

Do sự tương đồng về cấu trúc phân tử của chúng, LH và hCG hiện được sử dụng thay thế cho nhau trong các phác đồ điều trị hỗ trợ sinh sản để kích thích buồng trứng. Gonadotropin chiết xuất từ nước tiểu của phụ nữ sau mãn kinh (hMG) được sử dụng phổ biến để kích thích sự hình thành nang noãn trong điều trị hỗ trợ sinh sản. Những cải tiến trong kỹ thuật thanh lọc cho phép phát triển hMG tinh khiết cao (HP-hMG) chứa 75 IU FSH và 75 IU “hoạt tính sinh học” LH – chủ yếu có nguồn gốc từ hCG, cũng như chiết xuất độc lập các chế phẩm FSH hoặc LH có nguồn gốc từ nước tiểu. Song song với sự phát triển của các gonadotropin có nguồn gốc từ nước tiểu, các gonadotropin tái tổ hợp đã được phát triển. FSH alfa tái tổ hợp (rFSH) có nguồn gốc từ tế bào buồng trứng chuột hamster Trung Quốc là chế phẩm gonadotropin tái tổ hợp đầu tiên được sử dụng. Kể từ đó, các gonadotropin tái tổ hợp đã được phát triển, bao gồm rLH, rhCG, và gần đây là rFSH alfa tác dụng kéo dài và rFSH có nguồn gốc từ dòng tế bào người. Một số thử nghiệm lâm sàng đã so sánh hiệu quả của các chế phẩm gonadotropin khác nhau giúp nâng cao hiểu biết về sự khác biệt lâm sàng giữa việc bổ sung hCG và LH trong kích thích buồng trứng. Một số nghiên cứu đã ghi nhận sự khác biệt đáng kể trong biểu hiện gene và protein trong tế bào hạt và đám mây noãn bào (cumulus-oocyte complexes – COCs) có được khi thụ tinh trong ống nghiệm (IVF) tùy thuộc vào: (i) loại thuốc kích thích buồng trứng bao gồm thuốc có hoạt tính sinh học LH (FSH tái tổ hợp đơn lẻ so với việc bổ sung thuốc có hoạt tính sinh học của LH hay không) (ii) các thuốc được sử dụng để gây phóng noãn (hCG so với GnRH đồng vận) (Cerrillo, 2011).

SỰ KHÁC BIỆT LÂM SÀNG GIỮA HCG VÀ LH

Môi trường nội tiết tại thời điểm kết thúc kích thích buồng trứng và tác động trên kết cục lâm sàng

Trong kích thích buồng trứng, muốn có nhiều hơn một nang noãn trưởng thành trong mỗi chu kỳ có thể sử dụng thuốc làm tăng gonadotropin nội sinh hay sử dụng gonadotropin ngoại sinh để can thiệp vào quá trình chọn lọc nang noãn. Phải xem xét tất cả các khía cạnh khi chọn chế phẩm gonadotropin cho kích thích buồng trứng vì các phương pháp điều trị khác nhau có thể ảnh hưởng đến môi trường nội tiết khác nhau, dẫn đến các kết cục lâm sàng khác nhau. Thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm, ngẫu nhiên, có đối chứng MERiT so sánh kết cục lâm sàng của 731 bệnh nhân IVF được điều trị bằng HP-hMG (Menopur®) so với rFSH alfa (Gonal-F®), đồng thời khảo sát về môi trường nội tiết ở bệnh nhân khi điều trị (Andersen, 2006). Phân tích hậu định (post-hoc analysis) của Smits và cộng sự (2007) ghi nhận mặc dù không có sự khác biệt vào ngày thứ 6 ($P=0,333$), nồng độ progesterone cao hơn đáng kể tại thời điểm kết thúc kích thích buồng trứng ở nhóm rFSH alfa so với điều trị HP-hMG, lần lượt là $3,4 \pm 1,7$ nmol/L so với $2,6 \pm 1,3$ nmol/L, $P<0,001$; và cao hơn 31% vào ngày chọc hút trứng, lần lượt là $36,3 \pm 25$ nmol/L so với $24,5 \pm 15,6$ nmol/L, $P<0,001$. Sự khác biệt này vẫn được duy trì sau khi điều chỉnh cho đáp ứng buồng trứng, cao hơn 28% sau điều chỉnh cho số lượng nang noãn và 29% vào ngày chọc hút trứng sau khi điều chỉnh cho số lượng trứng thu được. Ngoài ra, số bệnh nhân có nồng độ progesterone >4 nmol/L (đã được chứng minh là có liên quan đến việc giảm tỷ lệ mang thai) khi kết thúc kích thích buồng trứng ở nhóm rFSH alfa cao hơn so với nhóm HP-hMG (23% so với 11%). Những kết quả này kết hợp với tỷ lệ thai diễn tiến (OPR) và tỷ lệ trẻ sinh sống (LBR) từ nghiên cứu gốc (OPR: 27% so với 22%, $P=0,204$ và LBR: 26% so với 22%, $P=0,236$ lần lượt ở nhóm HP-hMG

và rFSH alfa) cho thấy sự khác biệt về kết cục lâm sàng quan sát được giữa nhóm HPhMG và rFSH alfa có thể bị ảnh hưởng bởi các môi trường nội tiết khác nhau do các phương pháp điều trị gây ra (Smits, 2007). Giả thuyết này được củng cố bởi kết quả từ nghiên cứu hồi cứu của Bosch và cộng sự (2010), phân tích nồng độ progesterone và OPR trong hơn 4.000 chu kỳ kích thích buồng trứng (IVF và tiêm tinh trùng vào bào tương noãn, ICSI) ghi nhận rằng OPR có tương quan nghịch với nồng độ progesterone vào ngày tiêm hCG. Ngoài ra, nghiên cứu này còn ghi nhận tỷ lệ mang thai ở những phụ nữ có mức progesterone $<1,5$ ng/mL ($4,77$ nmol/L) cao hơn đáng kể so với những người có mức progesterone $>1,5$ ng/mL (Bosch, 2010). Một phân tích tổng hợp trên 60.000 chu kỳ IVF với chuyển phôi tươi hay đông lạnh nhằm đánh giá mối liên hệ giữa nồng độ progesterone vào ngày tiêm hCG và các kết cục thai kỳ ghi nhận tăng nồng độ progesterone có liên quan đến giảm khả năng mang thai chỉ trong các chu kỳ chuyển phôi tươi ($P<0,05$, với ngưỡng progesterone là $\geq 0,8$ ng/mL). Nồng độ progesterone tăng cao vào ngày tiêm hCG không liên quan đến việc giảm khả năng mang thai trong các chu kỳ IVF với chuyển phôi đông lạnh cho thấy rằng sự gia tăng sớm progesterone trong pha nang noãn có thể tác động trực tiếp lên nội mạc tử cung dẫn đến sự phát triển không đồng bộ giữa phôi và sự tiếp nhận của nội mạc tử cung, cửa sổ làm tổ được mở ra sớm hơn bình thường trong các chu kỳ chuyển phôi tươi. Di dời cửa sổ làm tổ gây ra những tác động bất lợi đối với sự làm tổ của phôi và giải thích tỷ lệ thai lâm sàng thấp được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng (Venetis, 2013). Dữ liệu từ một thử nghiệm lâm sàng gần đây về các con đường hình thành steroid trong pha nang noãn và nồng độ progesterone ở người hiến noãn được điều trị bằng rFSH alfa hoặc HP-hMG cho kích thích buồng trứng củng cố tầm quan trọng của việc cân bằng hoạt tính sinh học FSH và LH khi sử dụng kích thích gonadotropin. Điều trị bổ sung LH hoặc hCG

trong quá trình kích thích buồng trứng được cho là thúc đẩy quá trình chuyển đổi pregnenolone thành androgen (thông qua con đường Delta 5), androgen sau đó tiếp tục được FSH thúc đẩy chuyển đổi thành estrogen, do đó hạn chế chuyển đổi pregnenolone thành progesterone, giúp cân bằng lại nồng độ progesterone/estrogen trong dịch nang (Bosch, 2019).

Nghiên cứu của Sebag và cộng sự (2015) so sánh nồng độ progesterone trong máu vào ngày gây phóng noãn khi điều trị rFSH alfa bổ sung rLH so với điều trị HP-hMG (Menopur®) đơn thuần. Nghiên cứu được tiến hành trên những bệnh nhân IVF đã được giải miễn cảm tuyến yên với GnRH đồng vận, ghi nhận rằng việc bổ sung rLH với rFSH alfa không đủ để làm giảm nồng độ progesterone lưu hành vào ngày tiêm hCG xuống mức tương đương với nhóm điều trị HP-hMG (lần lượt 0,91 ng/mL so với 0,63 ng/mL, $P < 0,0001$). Sự khác biệt này vẫn có ý nghĩa sau khi điều chỉnh số lượng nang noãn đang phát triển để kiểm soát mức độ đáp ứng của buồng trứng (0,055 so với 0,077 ng/mL/nang đang phát triển, $P < 0,0001$). Do đó, gợi ý rằng nồng độ progesterone thấp khi điều trị với HP-hMG có thể là do hoạt tính sinh học của hCG không phải do LH (Sebag, 2015).

Số lượng tế bào trứng thu được và tỷ lệ phôi chất lượng tốt đạt được với các chế phẩm gonadotropin khác nhau

Sự khác biệt giữa hCG và LH có ảnh hưởng đến đặc điểm kích thích buồng trứng (số lượng tế bào noãn được chọc hút và tỷ lệ tế bào noãn trưởng thành) và kết quả thụ tinh trong ống nghiệm. Thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm ngẫu nhiên, có đối chứng so sánh hiệu quả kích thích buồng trứng trên 122 bệnh nhân IVF/ICSI điều trị với rFSH alfa bổ sung rLH (Pergoveris®) so với điều trị HP-hMG (Menopur®) ghi nhận số lượng tế bào noãn được chọc hút cao hơn đáng kể ở nhóm rFSH alfa bổ sung rLH (lần lượt $7,8 \pm 1,1$ so với $4,1 \pm 1,2$, $P = 0,0021$) (Pacchiarotti, 2010). Trong nghiên cứu của Bosch và cộng sự (2008), trong số 280 bệnh nhân IVF/ICSI được chọn

ngẫu nhiên để điều trị HP-hMG (Menopur®) hoặc rFSH alfa (Gonal-F®) trong phác đồ GnRH đối vận, số lượng đám mây noãn bào được chọc hút ở nhóm rFSH alfa cao hơn đáng kể so với HP-hMG (lần lượt $14,4 \pm 8,1$ so với $11,3 \pm 6,0$, $P = 0,001$) (Bosch, 2008). Các nghiên cứu MERiT và MEGASET cũng ghi nhận kết quả tương tự (Andersen, 2006; Devroey, 2012). Những kết quả này cho thấy việc sử dụng rFSH alfa và beta đơn độc hoặc kết hợp với rLH trong kích thích buồng trứng có số lượng tế bào noãn được chọc hút cao hơn khi so với HP-hMG.

Chất lượng phôi có vai trò rất quan trọng trong hỗ trợ sinh sản. Sử dụng rFSH alfa/beta và HP-hMG trong kích thích buồng trứng có thể ảnh hưởng đến chất lượng của các tế bào noãn được lấy ra, và có thể ảnh hưởng đến kết cục lâm sàng. Trong nghiên cứu MERiT, tỷ lệ tế bào noãn phát triển thành phôi chất lượng cao trong nhóm HP-hMG cao hơn so với nhóm rFSH alfa ($11,3 \pm 16,1\%$ so với $9,0 \pm 13,0\%$, $P = 0,044$) (Andersen, 2006). Trong nghiên cứu của Pacchiarotti và cộng sự (2010) ghi nhận mặc dù số lượng tế bào noãn được chọc hút cao hơn đáng kể ở nhóm rFSH alfa bổ sung rLH, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về chất lượng tế bào noãn, với số lượng noãn có chất lượng tốt cao hơn ở nhóm hMG (lần lượt 48,2% so với 34,7% $P = 0,008$). Những dữ liệu này cho thấy rằng điều trị bằng rFSH alfa/beta dẫn đến số lượng tế bào noãn được chọc hút cao hơn so với HP-hMG, nhưng chất lượng tế bào noãn ở nhóm được điều trị bằng HP-hMG cao hơn có ý nghĩa so với nhóm được điều trị rFSH alfa/beta. Hai phân tích tổng hợp ghi nhận xu hướng gia tăng LBR và tỷ lệ mang thai lâm sàng (CPR) với hMG. Coomarasamy và cộng sự (2007) đã phân tích 7 nghiên cứu, với tổng số 2.159 bệnh nhân IVF/ICSI so sánh hMG với điều trị rFSH alfa/beta trong phác đồ GnRH đồng vận, trong khi Al-Inany và cộng sự (2008) tổng hợp dữ liệu từ 12 nghiên cứu so sánh hiệu quả và độ an toàn của hMG và rFSH alfa/beta ở 3.575 bệnh nhân IVF/ICSI. Cả hai nghiên cứu đều kết luận rằng

LBR (RR=1,18, KTC 95%, 1,02 – 1,38; OR: 1,20, KTC 95%, 1,01 – 1,42) và CPR (RR=1,17, KTC 95%, 1,03 – 1,34; OR=1,22, KTC 95%, 1,03 – 1,43) ở nhóm điều trị hMG cao hơn có ý nghĩa so với rFSH alfa/beta đơn thuần. Những lợi ích này có thể một phần là do chất lượng tế bào noãn được cải thiện và sự đồng bộ hóa của nội mạc tử cung liên quan đến điều trị HP-hMG (Coomarasamy, 2007; Al-Inany, 2008).

KẾT LUẬN

Trước đây, hCG và LH được cho là có vai trò tương tự nhau trong hệ sinh sản, các nghiên cứu

được thảo luận trong bài tổng quan ghi nhận sự khác biệt giữa LH và hCG về cấu trúc phân tử, điều hòa sau dịch mã, kích hoạt các dòng thác tín hiệu nội bào và ái lực thụ thể, giúp nâng cao sự hiểu biết về các chức năng sinh lý riêng biệt của chúng. Sự khác biệt về sinh lý dẫn đến các kết cục về khả năng tiếp nhận của nội mạc tử cung, số lượng tế bào noãn, chất lượng phôi, cũng như các kết cục thai kỳ khác nhau trong điều trị. Nhận biết về điểm khác biệt giúp lựa chọn phương thức điều trị phù hợp và cải thiện kết cục lâm sàng đối với người bệnh điều trị hỗ trợ sinh sản (Bảng 1).

Bảng 1. Tóm tắt về các nghiên cứu được đề cập trong bài tổng quan.

Nghiên cứu	Cỡ mẫu (N)	Phương thức điều trị	Kết cục
Smits, 2007	N = 731	Menopur® (HP-hMG) so với Gonal-F® (rFSH alfa)	Progesterone (nmol/l) tại thời điểm kết thúc kích thích buồng trứng: $2,6 \pm 1,3$ (HP-hMG) so với $3,4 \pm 1,7$ (rFSH alfa), $P < 0,001$. Progesterone (nmol/l) vào ngày chọc hút trứng: $24,5 \pm 15,6$ (HP-hMG) so với $36,3 \pm 25,0$ (rFSH alfa), $P < 0,001$.
Sebag, 2015	N = 1.458	HP-hMG so với rFSH + LH	Progesterone (nmol/l) vào ngày tiêm hCG: $0,63$ ($0,10 - 2,97$) (HP-hMG) so với $0,91$ ($0,10 - 4,65$) (rFSH + LH), $P < 0,0001$.
Pacchiarotti, 2010	N = 122	HP-hMG so với rFSH alfa + rLH	Số lượng tế bào noãn thu được: $7,8 \pm 1,1$ (rFSH alfa + rLH) so với $4,1 \pm 1,2$ (HP-hMG), $P = 0,0021$. Tỷ lệ phôi chất lượng cao: $48,2\%$ (HP-hMG) so với $34,7\%$ (rFSH alfa+rLH), $P = 0,008$.
Bosch, 2008	N = 280	Menopur® (HP-hMG) so với Gonal-F® (rFSH alfa)	Số lượng tế bào noãn thu được: $14,4 \pm 8,1$ (rFSH alfa) so với $11,3 \pm 6,0$ (HP-hMG), $P = 0,001$.
Andersen, 2006	N = 731	Menopur® (HP-hMG) so với Gonal-F® (rFSH alfa)	Tỷ lệ phôi chất lượng cao: $11,3 \pm 16,1\%$ (HP-hMG) so với $9,0 \pm 13,0\%$ (rFSH alfa), $P = 0,044$.
Coomarasamy, 2007	N = 2.159	hMG so với rFSH	LBR (RR = 1,18, KTC 95%: 1,02 – 1,38). CPR (RR = 1,17, KTC 95%: 1,03 – 1,34;).
Al-Inany, 2008	N = 3.575	hMG so với rFSH	LBR (OR = 1,20, KTC 95%: 1,01 – 1,42). CPR (OR = 1,22, KTC 95%: 1,03 – 1,43).

*CPR: tỷ lệ mang thai lâm sàng; LBR: tỷ lệ trẻ sinh sống.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Andersen AN, Devroey P, et al (2006). Clinical outcome following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in patients undergoing IVF: a randomized assessor-blind controlled trial. Hum Reprod;21:3217–27.
- Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI. Efficacy and safety of human menopausal gonadotrophins versus recombinant FSH: a meta-analysis. Reprod BioMed Online. 2008;16:81–8.
- Bosch E, Labarta E, et al (2010). Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for in vitro fertilization: analysis of over 4000 cycles. Hum Reprod; 25:2092–100.
- Bosch Aparicio E, Alama P, et al (2019). Follicular steroidogenesis in GnRH antagonist ovarian stimulation cycles with rFSH vs. hp-hMG. A randomized controlled trial. Poster presented at the European Society of Human Reproduction and Embryology, Vienna, Austria, 23.
- Choi J, Smits J (2014). Luteinizing hormone and human chorionic gonadotropin: origins of difference. Mol Cell Endocrinol;383:203–13.
- Coomarasamy A, Afnan M, Cheema D, van der Veen F, Bossuyt PM, van Wely M. Urinary hMG versus recombinant FSH for controlled ovarian hyperstimulation following an agonist long down-regulation protocol in IVF or ICSI treatment: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. 2008;23:310–5.
- Devroey P, Pellicer A, et al (2012). A randomized assessor-blind trial comparing highly purified hMG and recombinant FSH in a GnRH antagonist cycle with compulsory single-blastocyst transfer Fertil Steril;97:561–571.
- Pacchiarotti A, Sbracia M, et al (2010). Urinary hMG (Meropur) versus recombinant FSH plus recombinant LH (Pergoveris) in IVF: a multicenter, prospective, randomized controlled trial. Fertil Steril;94:2467–9.
- Prema Narayan, Alfredo Ulloa-Aguirre (2019). Chapter 2 – Gonadotropin Hormones and Their Receptors. Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology (Eighth Edition), Elsevier, Pages 25–57.e15.
- Sebag-Peyrelevede S, El Hachem H, Gallot V, Genro VK, Fanchin R. The influence of exogenous LH/hCG activity on serum progesterone levels on the day of hCG administration in in vitro fertilization. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2015;44:524–31
- Smits J, Andersen AN, et al (2007). Endocrine profile in serum and follicular fluid differs after ovarian stimulation with HP-hMG or recombinant FSH in IVF patients. Hum Reprod. 2007;22:676–87.
- Smits, Platteau, et al (2020). Influence of human chorionic gonadotropin during ovarian stimulation: an overview. Reprod Biol Endocrinol 18, 80.
- Venetis CA, Kolibianakis EM, et al (2013). Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF: a systematic review and metaanalysis of over 60 000 cycles. Hum Reprod Update;19:433–57.
- Zamah AM, Hsieh M, et al (2010). Human oocyte maturation is dependent on LH-stimulated accumulation of the epidermal growth factor-like growth factor, amphiregulin. Hum Reprod;25:2569–78.