

# 粒细胞集落刺激因子与卵泡黄素化未破裂综合征的研究新进展

崔旭<sup>1</sup> 张朝晖<sup>2</sup> (通讯作者)

1. 承德医学院 河北承德 067000

2. 保定市第一中心医院 河北保定 071000

**摘要:** 未破裂卵泡黄素化综合征 (luteinized unruptured follicles syndrome, LUFS) 是一种由于排卵紊乱所导致的疾病, 主要表现为在卵泡未破裂的情况下, 呈现出正常的排卵周期表现, 在超声下可以见到未破裂的卵泡依次黄素化、萎缩。而粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 是一种驱动造血的内分泌性细胞因子, 近年来被发现在女性生殖系统中广泛表达, 并参与卵泡发育、排卵、胚胎移植及子宫内膜容受性调节等多个过程。本文旨在综述 G-CSF 与 LUFS 发生发展的潜在关联、可能的作用机制, 为 LUFS 的诊断和治疗提供新的思路。

**关键词:** 粒细胞集落刺激因子; 未破裂卵泡黄素化综合征; 排卵障碍; 不孕症

## 引言

近年来, 不孕不育已成为全球范围内影响众多育龄期夫妇的健康问题。不孕不育的发病率正在显著上升, 对家庭结构、社会稳定乃至人口政策产生了深远的影响。据统计, 全球育龄人群中不孕不育的发病率已上升至 20%, 而且这一趋势还在逐年上升。不孕症的增加不是单一因素造成的, 而是多种因素相互作用的结果, 包括生物、环境和社会因素<sup>[1]</sup>。其中占相当大比重的就是排卵障碍。未破裂卵泡黄素化综合征 (luteinized unruptured follicles syndrome, LUFS) 作为一种难治性排卵障碍, 表现为在没有卵泡破裂或卵子排出的情况下观察到卵巢卵泡的黄体化。LUFS 在生育妇女的自然月经周期中很常见, 但在接受刺激的患者中更高<sup>[2]</sup>。LUFS 的病因复杂, 可能与内分泌失调、卵巢局部炎症因子失衡、盆腔炎腹盆腔手术<sup>[3]</sup>、子宫内膜异位症<sup>[4, 5]</sup>及精神心理因素有关。粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 是一种由 177 个氨基酸组成的多肽, 能刺激大多数分叶状粒细胞的增殖和分化, 对滋养层细胞生长和胎盘代谢有积极作用<sup>[6]</sup>。表达于多种哺乳动物滋养层细胞、蜕膜细胞和人胎盘<sup>[7]</sup>, 是一种多效性细胞因子, 以其对中性粒细胞系造血细胞的增殖、分化和激活的特异性作用而闻名<sup>[8]</sup>。近些年来, 随着研究深入, G-CSF 及其受体 (G-CSFR) 在非造血组织中的表达和功能逐渐被揭示, 包括在卵巢、子宫内膜、胚胎及胎盘组织中。其在生殖领域的潜在价值, 已引起广泛关注。我们推测其可能参与了生殖过程的精细调控, 他可能与 LUFS 的发生密切相关。本文主要对这一领域的

研究进展进行系统综述。

## 一、LUFS 的病理生理机制

LUFS 是常见的排卵障碍, 是无排卵性月经的一种特殊类型, 也是导致不孕的常见病因<sup>[9]</sup>。其病理生理机制尚未明确, 可能与以下几点有关: ①在成熟卵泡中的血管内皮生长因子 (VEGF) 高表达, 不但可以提高卵泡周围血管通透性造成卵泡液快速积聚, 还可以促进纤溶酶原激活物等在内皮细胞上的表达, 从而激活纤溶酶等, 最终导致卵泡基膜的降解、卵泡破裂和排卵。同时, 卵泡壁中蛋白水解酶活性的增加, 也会造成卵泡破裂时卵泡壁变得更薄<sup>[10]</sup>。②在月经周期的早期给促排卵药物导致下丘脑/垂体轴从雌激素的负反馈中释放出来, 增加促性腺激素的分泌, 从而刺激卵巢卵泡的发育促进排卵<sup>[11]</sup>。另一种说法是促排卵药物可能在卵巢局部起作用, 增加卵泡对 FSH 的敏感性<sup>[12]</sup>。③催乳素增高或隐匿性增高可能影响排卵, 原因可能是: 催乳素影响促性腺激素释放激素 (GnRH) 的释放, 使血 LH 下降; 催乳素可抑制卵巢分泌雌二醇, 并降低卵巢对 GnRH 的反应, 使排卵不再发生<sup>[13]</sup>。④卵巢局部炎症因子失衡、盆腔炎腹盆腔手术<sup>[3]</sup>、子宫内膜异位症<sup>[4, 5]</sup>所导致的盆腔粘连从而导致卵泡不破裂无法排出。⑤下丘脑-垂体-卵巢的正常运转, 释放信息反馈, 在很大程度上取决于大脑的健康状况。已有研究表明, 特质焦虑水平高的女性在自然月经周期中怀孕率较低。研究还表明, 患有 LUFS 和黄体期缺陷的女性比患有机械性不孕症的女性有更高的特质焦虑水

平<sup>[14]</sup>。我们还了解到中医对于LUFs也有自己独特的看法：连方认为LUFs病机不外乎虚实两端，责之肝脾肾三脏阴阳失调，痰瘀交阻，孕卵不能即时发育、按时排出，难以发育成胎<sup>[15]</sup>。同样刘师认为其主要与肾、肝、气血及冲任失调关系密切，其核心为肾虚血瘀<sup>[16]</sup>。

## 二、G-CSF在女性生殖系统中的作用

G-CSF是一种由177个氨基酸组成的多肽，能刺激大多数分叶状粒细胞的增殖和分化，对滋养层细胞生长和胎盘代谢有积极作用<sup>[6]</sup>。G-CSF表达于多种哺乳动物滋养层细胞、蜕膜细胞和人胎盘，其高亲和力受体c-FMS仅位于滋养层细胞表面<sup>[7]</sup>。集落刺激因子包括巨噬细胞集落刺激因子（M-CSF）、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）和G-CSF<sup>[17]</sup>。最初人们主要因其在造血系统中的作用而熟知，然而新的研究表明，G-CSF不仅影响胚胎着床和卵巢功能，而且还促进子宫内膜增厚和改善子宫内膜异位症的病理生理，从根本上减少妊娠丢失<sup>[18-20]</sup>。在原始卵泡中，颗粒细胞的染色强度较低，提示G-CSF的产生始于卵泡发生，表明颗粒细胞是G-CSF的主要来源，它在造血过程中刺激中性粒细胞的产生和分化并促进其激活，在免疫和炎症反应中发挥关键作用<sup>[21-23]</sup>。随着卵泡期的G-CSF升高，白细胞聚集，最终导致排卵的发生<sup>[8]</sup>。另外在排卵时，研究发现卵泡灌洗液中的G-CSF浓度远远高于血清中的浓度<sup>[24]</sup>。若是在胚胎培养液中添加G-CSF，试管婴儿受孕的几率显著增加<sup>[25]</sup>。G-CSF作为一种子宫内膜重塑因子在种植窗中发挥着重要作用。由于某些原因，显著增加薄型子宫内膜（TE）大鼠的子宫内膜厚度（EMT），并可能通过刺激子宫内膜增殖和新生血管来改善子宫内膜的耐受性<sup>[26, 27]</sup>。Gleicher的一项研究发现，4名之前对应用激素和血管扩张药物治疗无效的TE患者，在注射G-CSF后，子宫内膜成功扩张到至少7毫米的最小厚度，并且所有4名患者都成功妊娠<sup>[18]</sup>。一项回顾性队列研究中，Lian发现，宫内注射G-CSF可以显著增加患者群体的EMT<sup>[28]</sup>。

## 三、G-CSF与LUFs

Espey在1980年提出了一个著名的假说<sup>[29]</sup>，主要集中在排卵作为一种炎症反应的机制上<sup>[30]</sup>。卵泡发生可分为两个阶段。第一阶段是腔前阶段，不依赖于促性腺激素，以卵母细胞的生长和分化为特征。卵泡发育的第二阶段称为胃窦或促性腺激素依赖性，主要特征是卵泡的生长是由黄体生成素（LH）水平的生理性增加引起的，最终导致排卵<sup>[31]</sup>。研究表明排卵前促黄体生成素激增后，

包括粒细胞在内的某些白细胞亚群显著增加<sup>[32]</sup>。G-CSF诱导的白细胞升高可能在卵泡发生和排卵中发挥重要作用<sup>[33]</sup>。G-CSF通常被认为是一种细胞因子，可以诱导炎症反应，从而增强中性粒细胞的功能，而G-CSF及其受体是已知由颗粒细胞产生的<sup>[34]</sup>。它对于人卵泡颗粒细胞和卵母细胞的生长发育具有促进作用，从而提高卵子质量，直接影响排卵。一项研究，为了评估GCSF对LUFs的影响。他们调查了LUFs复发的周期数。在第一个周期中，将G-CSF与促排卵药物（克罗米芬或促卵泡刺激素）联合应用，即G-CSF治疗周期；在接下来的周期中，仅给予预定的治疗（即G-CSF非治疗对照周期）。结果显示在整个组中，G-CSF治疗周期的LUFs发生率明显低于G-CSF非治疗对照周期<sup>[35]</sup>。此外，Makinoda等人对16名患者进行了临床试验，结果相似。首次应用克罗米芬促排卵的患者，46.5%出现LUFs。而添加粒细胞集落刺激因子可显著提高排卵率至88.9%。仅11.1%的患者发生LUFs<sup>[36]</sup>。一项针对重组人粒细胞集落刺激因子（rhG-CSF）与不明原因复发性流产（URSA）的荟萃分析中明确表示rhG-CSF可以显著预防促排卵过程中黄素化未破裂卵泡综合征的发生<sup>[37]</sup>。

## 四、总结与展望

本综述系统探讨了粒细胞集落刺激因子（G-CSF）与黄素化未破裂卵泡综合征（LUFs）之间的潜在关联。G-CSF作为一种多效性的细胞因子，其作用已远远超越造血系统。G-CSF在女性生殖系统中扮演着远超其造血功能的多重角色，它通过促进卵泡颗粒细胞增殖、介导排卵所需的局部炎症反应、并调节子宫内膜容受性，成为生殖过程中一个关键调节因子。对于临床应用G-CSF，目前还尚未发现严重不良反应，G-CSF的缺乏或功能失调，特别是其介导的“炎症不足”假说，可能是导致卵泡壁无法有效破裂、从而引发LUFs的重要病理机制之一。但是目前关于G-CSF与LUFs的直接证据较为缺乏，临床研究较少，大多是基于生物学功能的合理推测。不可否认的是这一角度为临床上治疗LUFs以及提高ART妊娠率提供全新视角。我们仍需要基础研究提供更直接的证据，明确LUFs患者卵巢组织中G-CSF及其受体的表达情况，设计严谨的前瞻性临床研究，以验证G-CSF在诊断和治疗LUFs中的有效性与安全性，并确立标准化的给药方案。这不仅将深化我们对人类生殖生理的理解，更有望为LUFs这一临床难题带来革命性的诊疗突破，为受困于此的不孕患者带来新的希望。

## 参考文献

- [1] Zhou, L. and L. Zhou, The Mechanisms and therapeutic effects of granulocyte colony-stimulating factor in reproduction. *Reprod Biol Endocrinol*, 2025. 23(1): p. 78.
- [2] Recent advances in medically assisted conception. Report of a WHO Scientific Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 1992. 820: p. 1-111.
- [3] Buzzaccarini, G., et al., Predictors of Pain Development after Laparoscopic Adnexectomy: A Still Open Challenge. *J Invest Surg*, 2022. 35(6): p. 1392-1393.
- [4] Marik, J. and J. Hulka, Luteinized unruptured follicle syndrome: a subtle cause of infertility. *Fertil Steril*, 1978. 29(3): p. 270-4.
- [5] Katz, E., The luteinized unruptured follicle and other ovulatory dysfunctions. *Fertil Steril*, 1988. 50(6): p. 839-50.
- [6] Furmento, V.A., et al., Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) upregulates  $\beta 1$  integrin and increases migration of human trophoblast Swan 71 cells via PI3K and MAPK activation. *Exp Cell Res*, 2016. 342(2): p. 125-34.
- [7] Ding, J., et al., Granulocyte colony-stimulating factor in reproductive-related disease: Function, regulation and therapeutic effect. *Biomed Pharmacother*, 2022. 150: p. 112903.
- [8] Kahyaoglu, I., et al., Granulocyte colony-stimulating factor: A relation between serum and follicular fluid levels and in-vitro fertilization outcome in patients with polycystic ovary syndrome. *Cytokine*, 2015. 74(1): p. 113-6.
- [9] 裴菲, 张媛媛, and 魏兆莲. 未破裂卵泡黄素化综合征在人工授精术中发生的相关因素分析. *生殖医学杂志*, 2013.22 (02): p.134-136.
- [10] 廖思睿 and 徐艳文. 未破裂卵泡黄素化综合征的规范化诊治. *实用妇产科杂志*, 2023.39 (11): p.819-821.
- [11] Kettel, L.M., et al., Hypothalamic-pituitary-ovarian response to clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 1993. 59(3): p. 532-8.
- [12] Mitwally, M.F. and R.F. Casper, Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril*, 2001. 75(2): p. 305-9.
- [13] 杨舫 and 经燕. 未破裂卵泡黄素化综合征. *中国医刊*, 2014.49 (04): p.108-109.
- [14] Demyttenaere, K., et al., Personality characteristics, psychoendocrinological stress and outcome of IVF depend upon the etiology of infertility. *Gynecol Endocrinol*, 1994. 8(4): p. 233-40.
- [15] 李轩昂 .et al. 连方基于“治未病”理论辨治未破裂卵泡黄素化综合征经验. *中医药导报*, 2025.31 (06): p.175-177+185.
- [16] 孙翠霜 and 刘静君. 刘瑞芬教授治疗未破裂卵泡黄素化综合征经验. *云南中医中药杂志*, 2018.39 (05): p.1-3.
- [17] Kunicki, M., et al., Granulocyte colony stimulating factor treatment of resistant thin endometrium in women with frozen-thawed blastocyst transfer. *Syst Biol Reprod Med*, 2017. 63(1): p. 49-57.
- [18] Gleicher, N., A. Vidali, and D.H. Barad, Successful treatment of unresponsive thin endometrium. *Fertil Steril*, 2011. 95(6): p. 2123.e13-7.
- [19] Würfel, W., et al., High pregnancy rates with administration of granulocyte colony-stimulating factor in ART-patients with repetitive implantation failure and lacking killer-cell immunoglobulin-like receptors. *Hum Reprod*, 2010. 25(8): p. 2151-2; author reply 2152.
- [20] Scarpellini, F. and M. Sbracia, Use of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of unexplained recurrent miscarriage: a randomised controlled trial. *Hum Reprod*, 2009. 24(11): p. 2703-8.
- [21] Demetri, G.D. and J.D. Griffin, Granulocyte colony-stimulating factor and its receptor. *Blood*, 1991. 78(11): p. 2791-808.
- [22] Franzke, A., The role of G-CSF in adaptive immunity. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2006. 17(4): p. 235-44.
- [23] Bendall, L.J. and K.F. Bradstock, G-CSF: From granulopoietic stimulant to bone marrow stem cell mobilizing agent. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2014. 25(4): p. 355-67.
- [24] Salmassi, A., et al., Is granulocyte colony-stimulating factor level predictive for human IVF outcome? *Hum Reprod*, 2005. 20(9): p. 2434-40.
- [25] Eftekhar, M., E. Naghshineh, and P. Khani, Role of granulocyte colony-stimulating factor in human reproduction. *J Res Med Sci*, 2018. 23: p. 7.

- [26]Işık, G., et al., The impact of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) on thin endometrium of an animal model with rats. *Gynecol Endocrinol*, 2021. 37(5): p. 438-445.
- [27]Xie, Y., et al., The therapeutic effects and underlying mechanisms of the intrauterine perfusion of granulocyte colony-stimulating factor on a thin-endometrium rat model. *Life Sci*, 2020. 260: p. 118439.
- [28]Lian, R., et al., Evaluation of granulocyte colony-stimulating factor on the treatment of thin endometrium during frozen-thawed embryo transfer cycles: a retrospective cohort study. *Gynecol Endocrinol*, 2020. 36(4): p. 370-374.
- [29]Hock, D.L., R.D. Huhn, and E. Kemmann, Leukocytosis in response to exogenous gonadotrophin stimulation. *Hum Reprod*, 1997. 12(10): p. 2143-6.
- [30]Lédée, N., et al., Cytokines and chemokines in follicular fluids and potential of the corresponding embryo: the role of granulocyte colony-stimulating factor. *Hum Reprod*, 2008. 23(9): p. 2001-9.
- [31]Adamczak, R., et al., Function of Follicular Cytokines: Roles Played during Maturation, Development and Implantation of Embryo. *Medicina (Kaunas)*, 2021. 57(11).
- [32]Makinoda, S., et al., Erythropoietin, granulocyte-colony stimulating factor, interleukin-1 beta and interleukin-6 during the normal menstrual cycle. *Int J Gynaecol Obstet*, 1996. 55(3): p. 265-71.
- [33]Gaafar, T.M., et al., Evaluation of cytokines in follicular fluid and their effect on fertilization and pregnancy outcome. *Immunol Invest*, 2014. 43(6): p. 572-84.
- [34]Lédée, N., et al., Levels of follicular G-CSF and interleukin-15 appear as noninvasive biomarkers of subsequent successful birth in modified natural in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril*, 2011. 95(1): p. 94-8.
- [35]Shibata, T., et al., Granulocyte colony-stimulating factor as a potential inducer of ovulation in infertile women with luteinized unruptured follicle syndrome. *Transl Res*, 2016. 171: p. 63-70.
- [36]Makinoda, S., et al., Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in the mechanism of human ovulation and its clinical usefulness. *Curr Med Chem*, 2008. 15(6): p. 604-13.
- [37]Mu, F., et al., Efficacy and safety of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion: A systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol*, 2023. 156: p. 103830.