

综 述

多囊卵巢综合征合并胰岛素抵抗的针刺治疗

袁小慧¹ 陈心思¹ 邓诗婷¹ 许斌焱¹ 李 娟² 马红霞² 夏 阳²

(1 广州医科大学,广州,511436; 2 广州医科大学附属第一医院,广州,510120)

摘要 大部分多囊卵巢综合征(Polycystic Ovary Syndrome, PCOS)患者都患有胰岛素抵抗(Insulin Resistance, IR),而胰岛素抵抗又与糖尿病、高血脂症等疾病的发生有着密切的联系,治疗 PCOS 患者的胰岛素抵抗对患者的预后以及生命质量有着很大帮助。随着临床和基础研究的不断深入,针刺治疗 PCOS 的效果日益凸显,但由于疾病的复杂性,针刺治疗 PCOS 合并 IR 的效果以及机制仍在探索中。因此,现总结了近年来针刺治疗 PCOS 合并胰岛素抵抗的研究进展,以为临床治疗 PCOS 合并 IR 提供更加安全有效的治疗方法。

关键词 多囊卵巢综合征,胰岛素抵抗,针刺治疗

Advances in acupuncture treatment of polycystic ovary syndrome complicated with insulin resistance

Yuan Xiaohui¹, Cheng Xinsi¹, Deng Shiting¹, Xu Binyan¹, Li Jia², Ma Hongxia², Xia Yu²

(1 Guangzhou Medical College, Guangzhou 511436, China; 2 The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, China)

Abstract Most polycystic ovary syndrome (polycystic ovary syndrome, PCOS) patients suffer from Insulin resistance, which is closely related to the occurrence of diabetes and hyperlipidemia, so treatment against Insulin resistance in the prognosis of patients with PCOS and the quality of life is of great help. With the deepening of clinical and basic research, the effect of acupuncture in the treatment of PCOS is remarkable, but because of the complexity of the disease, the effect of acupuncture combined with IR as well as its mechanism still needs exploration. As a result, this paper summarizes the recent advances in the research of acupuncture against PCOS combined with insulin resistance to provide more safe and effective clinical treatment in PCOS with IR.

Key Words Polycystic ovary syndrome; Insulin resistance; Acupuncture

中图分类号:R245 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.10.060

多囊卵巢综合征(Polycystic Ovary Syndrome, PCOS)为影响女性生殖健康常见的内分泌疾病,不孕、月经不调、多毛、肥胖、痤疮等是其典型的临床表现。尽管目前 PCOS 的发病机制仍不清楚,但已有的研究表明胰岛素抵抗(Insulin Resistance, IR)是 PCOS 的主要代谢表型,临床上 50%~70% 的 PCOS 患者都伴有 IR^[1],且 IR 可能是导致 PCOS 其他各方面临床症状的主要病理因素之一。针刺为治疗 PCOS 的有效手段。但针刺对 PCOS 合并 IR 的疗效仍在探索中。因此,总结针刺治疗 PCOS 合并 IR 的进展,将为进一步探索 PCOS 的发病机制以及针刺疗法对该病的推广应用具有重要的意义。

1 多囊卵巢综合征胰岛素抵抗的发病机制

IR 是指当机体内生理水平的胰岛素促进器官、组织和细胞吸收利用葡萄糖的效能下降时,为维持相对正常的血糖水平,机体代偿性地增加胰岛素的

水平,而形成的代偿性高胰岛素血症。目前,对其机制的研究正在进行中,尚无定论。胰岛素基因、胰岛素受体(Insulin Receptor, INSR)基因、可溶性糖基化终产物受体(Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products, sRAGE)基因、抗苗勒管素(Anti-Müllerian Hormone, AMH)基因、色素上皮脱离(Pigment Epithelial Detachment, PED)基因、钙蛋白酶-10(Calcium Protease-10, CAPN10)基因、旁羧化酶-1 基因、肥胖和肥胖相关的风险基因等相关基因的突变,均可能导致胰岛素上游或下游水平产物的异常,都会影响胰岛素的正常代谢^[2]。通过采用酶联免疫吸附试验测定 PCOS 合并 IR 组、PCOS 非 IR 组以及正常对照组的血清 C 反应蛋白(C-reactive Protein, CRP)、sRAGE 和血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)水平及卵泡液 sRAGE 和 VEGF 水平,发现 sRAGE、VEGF 与 PCOS 患者卵

基金项目:广州市医药卫生科技项目(20152A011018)

作者简介:袁小慧(1995.10—),女,本科,广州医科大学 2014 级第一临床学院临床专业, E-mail:2443261693@qq.com

通信作者:夏阳(1968.03—),女,本科,主治医师,中西医结合妇科,广州医科大学附属第一医院中医科, E-mail:18925063371@189.cn

巢的储备能力有关,两者可相互作用,进而影响卵子的质量^[3]。关于 AMH 与 IR 的关系,相关学者通过制作 PCOS 大鼠模型,用酶联免疫吸附试验、放射性免疫法、化学发光法检测血清学相关指标如空腹血糖值、血胰岛素、黄体生成素(Luteinizing Hormone, LH)、卵泡刺激素(Follicle-stimulating Hormone, FSH)、雌二醇、孕酮、睾酮,并通过卵巢组织免疫组织化学分析、单卵泡 AMH 与 IR 表达强度比较、卵巢局部 AMH 与 IR 表达强度比较,结果表明 PCOS 卵巢局部的 AMH 的高表达与 IR 的发生具有相关性^[4]。运用甲基化特异性 PCR 技术检测 PCOS 合并 IR 组和 PCOS 非 IR 组患者子宫内膜 INSR 基因的 DNA 甲基化状态比较分析,得出 PCOS 患者存在子宫内膜 INSR 基因的部分甲基化改变,但目前还未能证实其与 IR 有关^[5]。除此之外,实验证明 PCOS 的 IR 机制与 PED 基因产物的过度表达有着密切的联系,其通过抑制细胞凋亡而发挥作用,但 PED 基因产物的表达水平在 PCOS IR 患者中,瘦型和肥胖型无明显区别^[6]。

2 PCOS 合并 IR 的治疗

2.1 西医治疗 针对 PCOS 合并 IR,目前西医治疗多为对症治疗,包括饮食治疗以控制体重,减轻高胰岛素血症;再者,通过胰岛素增敏药来改善 IR 的症状,其主要治疗药物为双胍类、噻唑烷二酮类(Thiazolidine-diketones, TZDs)等;其次,利用激素纠正高雄激素血症,如妈富隆、达英-35、螺内酯、氟他胺、酮康唑以及非那雄胺等;而对有生育要求的患者则还可采用促排卵治疗,其常用药物有克罗米芬(Clomiphene, CC)、促性腺激素(Gonadotrophin, Gn)以及来曲唑等;至于对药物治疗无效的患者,多采用手术治疗如腹腔镜下卵巢打孔术、卵巢电凝术以及经腹双侧卵巢楔形切除术等。但西医疗法存在着一定的缺陷,譬如双胍类对月经的改善以及对抗子宫内膜的增生作用不理想,甚至还有一定的不良反应,如引起胃肠道反应、肾功能衰竭等;另外,激素疗法停药后复发率高;TZDs 可增加心血管系统的负担;克罗米芬可使卵巢增大、腹部不适,乳房触痛,发生情绪反应等;而 Gn 会导致卵巢过度刺激综合征(Ovary Hyperstimulation Syndrome, OHSS)和多胎妊娠;此外,体外受精-胚胎移植的治疗会导致 OHSS 高危^[7]。

2.2 中医治疗 依据中医学理论,肾藏精,精血同源,肾亏精乏、冲任失调则会造成血海不足以出现月经稀少、甚至闭经;肝主疏泄,能够调畅气机,通利气血水,妇女排卵以及月经来潮与其密切相关,而

临床上 PCOS 合并 IR 患者多为肾亏肝郁血瘀痰湿型,故中医治疗多为补肾调肝活血通经为主,如使用具有促排卵作用的仙茅、巴戟天、菟丝子、淫羊藿、白芍及甘草等六味中药以补肾调肝^[8]。有学者认为 PCOS 合并 IR 以肾亏为本,故补肾调经汤(淫羊藿、补骨脂、龟甲、枸杞子、香附、炒王不留行、路路通、苍术、丹参、川贝母、生山楂、陈皮、鬼箭羽、甘草)通过补肾活血调经起到较好的促排卵的疗效^[9];其次,黄连素能够增加胰岛素生物活性,进而起到降血糖的作用^[10];另外,穴位埋线联合燥湿化痰中药的方法可降低肥胖型 PCOS 患者体重,调节内分泌,改善月经,以达到治疗目的^[11]。中医治疗的不良反应小,调经促排卵效果好,能提高一定的妊娠率,改善内分泌功能^[7]。但其疗效没有西医治疗显著,改善症状优势也较西医弱。

2.3 中西医结合治疗 中西医结合治疗效果显著,如二甲双胍片联合益肾活血促排卵汤能有效改善患者月经异常,痤疮等症状,还可降低胰岛素水平等^[12];此外,达英-35 + 二甲双胍联合补肾活血调周法治疗 PCOS 合并 IR 也具有一定的疗效^[13]。总体上来说,中西医结合治疗能够改善 PCOS 合并 IR 患者的月经状况,基础体温,以及中医症候,效果优于单纯西医或中医治疗,但也同样存在西药固有的不良反应发生率高的不足。

2.4 针刺治疗 PCOS 合并 IR 的疗效观察 针刺是中国传统医学治疗疾病的一种重要的疗法,通过运用捻转与提插等针刺手法来对人体特定部位进行刺激,从而达到治疗疾病的目的。针刺已逐渐运用于生殖内分泌领域,并且越来越受到国内外的关注。目前治疗 PCOS 合并 IR 患者的针刺方案主要有单纯针刺、针药结合(结合中药或者西药),针刺手法主要有传统针灸、穴位埋线以及电针。

2.4.1 单纯针刺 单纯针刺对改善胰岛素抵抗确有疗效,郭乃君对 PCOS 合并 IR 患者进行针刺治疗,将 38 例患者随机均分为观察组和对照组,观察组用针刺方案,对照组采用安慰疗法,结果显示观察组无论是组内比较还是与组间比较,其稳态模型胰岛素抵抗指数(Homeostasis Model Assessment, HOMA-IR)均明显降低($P < 0.05$),患者体重指数、腰围、腰臀比、睾酮、三酰甘油显著降低^[14]。单纯针刺的疗效同样被证实比西药更佳,蔡贤兵等^[15]通过实验发现电针组和穴位埋线组对 PCOS 患者的体重指数、LH、LH/FSH、 t 值的疗效均比口服二甲双胍好,且三者均能改善 IR 的情况,但差异无统计学意

义^[15]。也有研究表明单纯针刺对胰岛素改善的效果比用西药好,任丽娜^[16]对31项针刺治疗PCOS的随机对照试验进行Meta分析和定性分析,Meta分析显示在对PCOS患者总体疗效方面,单纯针刺和针刺结合补肾中药均优于西药疗法。还有研究比较了穴位埋线和传统针灸的疗效,发现两者差异无统计学意义^[17]。

2.4.2 针刺结合口服药物 实验证实了针药结合治疗PCOS合并IR的疗效优于单纯服用中药或西药^[18-21],另外,针药结合也优于单纯针刺,特别是在降低体重指数、睾酮、空腹胰岛素、IR方面,针药结合具有显著疗效^[20]。至于电针结合中药的治疗,其总体疗效胜于单纯服用补肾化痰汤,低频和高频电针在改善IR方面并无明显差异,但是在改善体重指数、腰臀比方面存在差异,这表明可通过实验进一步确定电针治疗频率,使疗效最大化^[22]。

2.4.3 针刺结合药灸 施茵等^[23]用针刺加隔药灸的疗法治疗肥胖型PCOS,结果患者胰岛素敏感指数升高,即对IR有改善作用。

2.5 针刺治疗PCOS合并胰岛素抵抗的机制

2.5.1 调节受体后信号分子 针刺可以通过改善胰岛素信号转导通路中重要分子的表达使IR得到改善,其中的重要分子涉及到受体后水平的胰岛素受体底物(Insulin Receptor Substrate-1, IRS-1),磷酸肌醇3-激酶85(Phosphoinositol 3-kinase 85, PI-3K85),葡萄糖转运体4(Glucose Transporter 4, GLUT4)和细胞外信号调节蛋白激酶1(Extracellular-signal Regulated Kinase, ERK-1)。彭艳等^[24]通过构建子代雌性大鼠高雄激素血症和IR模型,对针刺模型组给予针刺治疗。结果表明,针刺PCOS模型组大鼠后,骨骼肌和卵巢中IRS-1, IRS-2, PI-3K85, 和GLUT4表达增高,而ERK, CYP17表达减少^[24],这一结果可以增强外周组织对葡萄糖的摄取和利用,使血糖降低,即提高了组织器官对胰岛素的敏感性,使血中胰岛素含量恢复正常。针刺可以调节下丘脑IRS-1/PI3K通路,对血糖的调节具有良性作用,只不过与一般PCOS患者针刺穴位不同,这也表明选取恰当的穴位进行针刺,对PCOS引起的血糖紊乱也具有良好的调节作用,可以改善PCOS的临床症状^[25]。

2.5.2 调节脂质代谢 腹型肥胖的PCOS患者脂肪细胞TG储存能力下降,导致脂质异位沉积,脂肪细胞因子分泌紊乱,是导致IR的重要原因^[26],针刺可以使肥胖型PCOS患者体重下降,三酰甘油和胆

固醇降低,胰岛素敏感性增强^[27]。

2.5.3 降低肿瘤坏死因子 有相关研究通过针刺IR大鼠后,肿瘤坏死因子水平明显下降,而且IR也得到了改善,说明针刺可能是通过减少肿瘤坏死因子 α 的分泌来改善IR^[28],虽然针刺能减少肿瘤坏死因子 α 的分泌,但肿瘤坏死因子的减少是否从真正意义上逆转IR,还需做进一步的研究。

2.5.4 调节瘦素 研究表明,瘦素参与了肥胖、糖代谢紊乱以及IR的发生^[29-30],陈啸峰^[31]利用电针治疗PCOS单纯性肥胖患者,发现血清瘦素与胰岛素之间呈正相关,瘦素降低,IR减轻。

2.5.5 调节抵抗素和脂联素 Pangaribuan等^[32]通过研究血清脂联素和抵抗素与肥胖型PCOS妇女的关系,发现肥胖型PCOS的血清脂联素降低,抵抗素升高,进一步分析证明了血清脂联素的变化与PCOS合并IR呈负相关。孙志等^[33]对2型糖尿病模型大鼠进行针刺治疗,发现其抵抗素基因表达降低,而脂联素基因表达增高,IR得到改善。提示针刺通过调节脂联素和抵抗素的表达改善PCOS合并IR。

2.5.6 调节 β -内啡肽(β -endorphin, β -EP) 已有研究表明,低频电针可以调节中枢和外周的 β -EP的产生和分泌,使胰岛素产生增多,增强胰岛素的敏感性,降低血糖,从而改善IR^[34-35]。

2.5.7 抑制交感神经过度兴奋 PCOS患者肌肉交感神经活动(Muscle Sympathetic Nerve Activity, MS-NA)增加^[37],交感神经的过度兴奋可能会导致IR的加重^[36-37],低频电针可以减弱肥胖型PCOS患者的MSNA,进而改善IR^[36]。

3 讨论

PCOS的患者大部分都有IR,但也有一部分患者没有出现IR,PCOS合并IR大多是由于基因缺陷导致,属于多基因疾病。随着国内外研究的深入,证明了针刺疗法对PCOS合并R具有较好的治疗作用^[38-39]。目前,针刺治疗PCOS合并IR的疗效已经通过临床试验的验证,人们对PCOS发病机制的研究也达到了分子水平,但由于缺乏系统化的认识,人们对PCOS合并IR的发病机制仍然没有完全弄清楚。而通过对针刺治疗PCOS合并IR疗效机制的研究,可以为PCOS合并IR的发病机制提供科学依据。与此同时,PCOS发病机制也成为了针刺治疗PCOS合并IR疗效机制的切入点。已有的文献证实针刺比较西药等治疗方法对改善PCOS合并IR疗效更佳,且没有因服用药物而引起的不良反应,但目前仍缺少高质量的循证医学证据。并且不同的针刺

方案不仅存在针刺手法、是否合并用药、用药种类的不同,还存在取穴、疗程、治疗对象类型的不同。因此,未来的研究可基于此,通过开展大样本随机对照研究,为针刺治疗 PCOS 合并 IR 提供更可靠的循证医学依据。

参考文献

- [1] Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls [J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2004, 59(2): 141-154.
- [2] 曹云霞,唐静文. PCOS 的胰岛素抵抗机制[J]. *实用妇产科杂志*, 2010, 26(8): 561-563.
- [3] 张雅洁. sRAGE、VEGF 在多囊卵巢综合征患者血清和卵泡液中的表达及相关性分析[D]. 郑州: 郑州大学第一附属医院生殖中心, 2015.
- [4] 钟兴明, 孙秀红, 韦相才, 等. PCOS 大鼠卵巢 AMH 表达与 IR 的相关性研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2014, 30(3): 307-311.
- [5] 林芸, 邢福祺, 欧志英, 等. PCOS 患者胰岛素抵抗与 INSR 基因甲基化状态的关系[J]. *南方医科大学学报*, 2011, 31(5): 867-870.
- [6] Savastano S, Valentino R, Di Somma C, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels, phosphoprotein enriched in diabetes gene product (PED/PEA-15) and leptin-to-adiponectin ratio in women with PCOS [J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2011, 8: 84.
- [7] 马瑞凤, 贺立新, 陈秀娟, 等. 多囊卵巢综合征的西医治疗进展[J]. *内蒙古医学院学报*, 2010, 32(S4): 57-61.
- [8] 马从顺. 几种补肾调肝中药促排卵机制及临床研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2011.
- [9] 杜鹏. 补肾调经汤对多囊卵巢综合征不孕症患者的促排卵作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(16): 171-174.
- [10] 谢长碧. 黄连素治疗多囊卵巢综合征胰岛素抵抗的临床研究[J]. *现代养生*, 2016, 31(2): 65.
- [11] 程如, 万庆芝, 欧阳静, 等. 穴位埋线联合燥湿化痰中药治疗多囊卵巢综合征临床疗效分析[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2015, 17(5): 219-221.
- [12] 白东燕, 范顺太. 中西医结合治疗多囊卵巢综合征胰岛素抵抗患者的临床疗效观察[J]. *航空航天医学杂志*, 2014, 25(1): 33-34.
- [13] 只娟. 达英-35 + 二甲双胍联合补肾活血调周法治疗多囊卵巢综合征的临床观察[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2012.
- [14] 郭乃君. 针刺治疗多囊卵巢综合征胰岛素抵抗患者的临床疗效评价[D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [15] 蔡贤兵, 李亚, 王俊玲, 等. 电针及穴位埋线治疗肥胖型多囊卵巢综合征的临床观察[J]. *光明中医*, 2016, 31(4): 538-541.
- [16] 任丽娜. 针灸治疗多囊卵巢综合征: 随机对照试验的系统综述和分析[D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [17] 康春静. 穴位埋线对肥胖型多囊卵巢综合征患者性激素水平、胰岛素抵抗的影响[D]. 济南: 山东中医药大学, 2012.
- [18] 徐江红, 恪杰, 杨洪波. 耳针与中药并用对多囊卵巢综合征胰岛素抵抗的影响[J]. *世界中医药*, 2011, 6(1): 61-62.
- [19] 崔燕. 调周法结合针灸治疗肾虚痰湿型 PCOS 不孕患者的临床研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2015.
- [20] 苏健, 李亚敏, 田李军, 等. 补肾化痰通络法加针刺治疗肥胖型多囊卵巢综合征的临床研究[J]. *天津中医药*, 2013, 30(5): 274-276.
- [21] 周建华, 王东建, 王治洁. 针药并用对多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗的影响[J]. *上海针灸杂志*, 2012, 31(6): 380-382.
- [22] 万鹏飞. 中药结合不同频率电针治疗肥胖型 PCOS 的临床研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2012.
- [23] 施茵, 虞莉青, 尹小君. 针灸治疗肥胖型多囊卵巢综合征的临床疗效观察[J]. *中华中医药学刊*, 2010, 28(4): 805-807.
- [24] 彭艳, 李琴华, 吴效科, 等. 电针对多囊卵巢综合征模型系统的调控[J]. *科技导报*, 2008, 26(12): 32-42.
- [25] 袁爱红, 鲍陶陶, 倪英群, 等. 针刺对糖尿病大鼠下丘脑弓状核 IRS-1/PIK3 途径的影响[J]. *中国老年杂志*, 2014, 34(18): 5145-5148.
- [26] Bloomgarden ZT. Adiposity and diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2002, 25(12): 2342-2349.
- [27] Zheng YH, Wang XH, Lai MH, et al. Effectiveness of abdominal acupuncture for patients with obesity-type polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial [J]. *J Altern Complement Med*, 2013, 19(9): 740-745.
- [28] 易玮, 许能贵, 孙健, 等. 针刺对胰岛素抵抗模型大鼠血清胰岛素抗体和肿瘤坏死因子 α 的影响[J]. *中国针灸*, 2007, 27(7): 525.
- [29] Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors [J]. *Endocr Rev*, 2005, 26(3): 439-451.
- [30] Morioka T, Asilmaz E, Hu J, et al. Disruption of leptin receptor expression in the pancreas directly affects beta cell growth and function in mice [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(10): 2860-2868.
- [31] 陈啸峰. 电针治疗单纯性肥胖及对血清瘦素和胰岛素影响的研究[J]. *针灸临床杂志*, 2009, 25(8): 3-5.
- [32] Pangaribuan B, Yusuf I, Mansyur M, et al. Serum adiponectin and resistin in relation to insulin resistance and markers of hyperandrogenism in lean and obese women with polycystic ovary syndrome [J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2011, 2(6): 235-245.
- [33] 孙志, 马丽, 韩海荣. 针刺对 2 型糖尿病大鼠抵抗素、脂联素及其基因表达的影响[J]. *中国康复理论与实践*, 2010, 16(6): 532-534.
- [34] Harbach H, Moll B, Boedeker RH, et al. Minimal immunoreactive plasma beta-endorphin and decrease of cortisol at standard analgesia or different acupuncture techniques [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2007, 24(4): 370-376.
- [35] Chang SL, Lin JG, Chi TC, et al. An insulin-dependent hypoglycaemia induced by electroacupuncture at the Zhongwan (CV12) acupoint in diabetic rats [J]. *Diabetologia*, 1999, 42(2): 250-255.
- [36] Lansdown A, Rees DA. The sympathetic nervous system in polycystic ovary syndrome: a novel therapeutic target? [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 77(6): 791-801.
- [37] Jamerson KA, Julius S, Gudbrandsson T, et al. Reflex sympathetic activation induces acute insulin resistance in the human forearm [J]. *Hypertension*, 1993, 21(5): 618-623.
- [38] Johansson J, Redman L, Veldhuis PP, et al. Acupuncture for ovulation induction in polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2013, 304(9): E934-943.
- [39] Jedel E, Labrie F, Odén A, et al. Impact of electro-acupuncture and physical exercise on hyperandrogenism and oligo/amenorrhea in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2011, 300(1): E37-45.