·综　述·

基于中医辨证分型的多囊卵巢综合征分子生物学特点

常　惠[1,2]　张多加[2]　沈文娟[2]　张跃辉[2]　吴效科[2]

多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome,PCOS)是女性常见的内分泌疾病,发病率为5%~10%[1]。PCOS 表现为稀发排卵或无排卵,临床和(或)生化的高雄激素表现以及卵巢多囊样改变,其临床表现呈高度异质性,不仅影响女性生殖内分泌功能,且易发生较严重的远期并发症,如 2 型糖尿病、高脂血症、心血管疾病、子宫内膜癌等。中医古籍中无 PCOS 的记载,但据其症状,属于"月经后期"、"闭经"和"不孕"等范畴。目前 PCOS 以肾虚证为基本证型,同时伴随着其他 4 种兼证,包括:肾虚血瘀证、脾虚痰湿证、肾虚肝郁证及痰瘀互结证。现代分子生物学分析其病理,主要包括卵巢内甾体激素合成异常、生殖器官内的慢性炎症分子的信号通路改变、胰岛素合成分子信号通路异常以及中枢边缘系统海马杏仁等核团内氨基丁酸类神经递质改变。整合 PCOS 的中医证型和西医分子生物学信号通路的特点,有助于更好的辨病、辨证相结合地应用到临床的诊断和治疗。笔者就 PCOS 中医分型的特点作一综述分析,现报告如下。

1　PCOS 肾虚证以卵巢内甾体激素合成分子信号通路异常为基本病理特点　肾主生殖,为先天之本,藏真阴而寓元阳。《素问·上古天真论》中记载:"女子七岁,肾气盛,齿更发长;二七而天癸至,任脉通,太冲脉盛,月事以时下,故有子;……七七,任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通,故形坏而无子也",指出肾是决定女性生殖机能盛衰的根本,天癸是参与生殖的重要物质。PCOS 病位在肾,黄体生成素(luteinizing hormone,LH)可以促进孕酮(progesterone,P)合成和分泌,诱发排卵,是运动的,属于中医学中"阳"的范畴,具有激发和温煦作用,肾阳虚则 LH、P 合成和分泌异常[2]。雌二醇(estradiol,E_2)、P 参与月经周期的变化[3],归属于中医学中"阴"的范畴,肾阴虚则 E_2、LH、FSH 分泌失调,肾虚型 PCOS 以 LH 水平升高为特点[4],影响月经及卵泡的发育,研究发现补肾中药能使卵巢早衰的大鼠各级卵泡及黄体数增加,血 E_2 水平升高,血 FSH 水平降低,抑制卵巢抗体的产生[5],进而改善生育结局。有研究发现,肾虚天癸失序则 FSH 升高、E_2 下降,卵巢功能下降[2],故肾虚则卵巢分泌甾体激素(包括 E_2、LH、FSH)异常。肾虚是PCOS发病的根本[6],肾-冲任-天癸-胞宫之间生克制化关系失衡,引起月经失调,排卵障碍,难以受孕。过高的雄激素使卵泡发育的内环境改变,导致卵泡闭锁,排卵障碍[7]。而雄激素主要来源于卵巢和肾上腺,其中来源于卵巢的雄激素主要是在垂体分泌 LH 刺激下由卵巢卵泡膜细胞分泌的[8],高水平睾酮(testosterone,T)与 LH 相互影响,导致 PCOS 甾体激素异常。T 过高,进一步导致卵巢 E_2 分泌过高[9]。补肾中药淫羊藿、女贞子对下丘脑、海马、杏仁核、皮质等脑区甾体激素受体进行共调节,而调节甾体激素的分泌[10]。另外,补肾中药可通过增强血清抑制素 B(inhibin B,INHB)、胰岛素生长因子 1(insulin-like growth factors -1,IGF-1)基因的表达,从而促进卵巢颗粒细胞的增殖,增强甾体激素的分泌,从内分泌和自分泌两条途径调节卵巢功能[11]。PCOS 不同的中医证型具有不同的内分泌特点,肾虚型 PCOS 患者 T 水平和 LH/FSH 比例显著高于脾虚和肝郁型患者[12]。故 PCOS 卵巢类固醇激素合成分子生物学信号通路的异常是 PCOS 卵巢内分泌异常的主要因素之一[13]。

2　PCOS 肾虚血瘀证以生殖器官的慢性炎症分子的信号通路改变为基本特点　肾虚血瘀是 PCOS 主要的病理机制之一。肾虚导致阴阳气血运行失常,血脉不畅,运行受阻,壅塞冲任胞脉,使卵子难以排出,卵泡闭锁,卵巢变大。血瘀与炎症病理和治疗方面关系密切。血瘀证主要包括微循环障碍、炎症损伤、代谢障碍及组织增生等,其中炎症损伤导致渗出、增生,成为血瘀证发病的主要因素。慢性炎症是 PCOS 的一个重要因素,与 PCOS 的发病有关[14]。而慢性炎症的形成过程中,血管内外有形成分聚集,如血小板黏附、聚集和血栓形成,继而在皮下沉积,形成结缔组织,

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81803945, No. 81774136);黑龙江省中医管理局课题(No. 2018037)

作者单位:1.黑龙江中医药大学博士后流动站(哈尔滨 150040);2.黑龙江中医药大学附属第一医院妇科一科(哈尔滨 150040)

通讯作者:吴效科,Tel:0451-82119168,E-mail:xiaokewu2002@vip.sina.com

DOI:10.7661/j.cjim.20180917.288

中国中西医结合杂志

纤维斑块和免疫功能失调,与中医血瘀证有关[15]。炎症反应的炎症因子主要有核因子-kapaB(nuclear factor-kapaB, NF-κB)、C 反应蛋白(c-reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白介素-6(interleukin 6, IL-6)、白介素-18(interleukin-18, IL-18)、转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)、单核趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein1, MCP-1)等,研究证实这些炎症因子在血瘀型 PCOS 的患者血清中的表达明显异常[16,17]。推测这些炎性因子可能与PCOS血瘀证相关。血瘀型大鼠的 NF-κB 是显著升高的,并且炎性因子 TNF-α 呈高表达[18]。NF-κB 是一种转录因子,参与调节多种炎症反应和免疫反应,在参与 Toll 受体、黏附分子、细胞因子及受体等多种效应分子的表达调控方面起重要作用,是调控转录炎症因子重要环节和共同通路。炎症反应的发生是通过激活 NF-κB 通路,诱发炎症相关因子的表达引起,因此,NF-κB 是血瘀证与炎症反应的桥梁[19]。NF-κB 的转录调节位点所在位置的启动区参与促炎症因子和免疫调节因子反应,对诱导疾病炎性反应、免疫反应起着重要作用。研究证明炎症因子 TNF-α、IL-6、IL-8、MCP-1、CRP 等均有 κB 结合位点并受 NF-κB 调控,通过调控 NF-κB 通路来调节相关炎性细胞因子的表达,为血瘀证慢性炎症机制的研究提供理论基础[20]。血瘀证 PCOS 大鼠血管内皮黏附因子及炎症酶的基因表达增高,这些基因是 NF-κB 的靶基因[21]。

3 PCOS 脾虚痰湿证以糖脂代谢的胰岛素信号分子传导通路障碍为基本病理特点 中医学认为,脾主运化,升清降浊,灌溉四旁,气血无所滞,痰湿无所聚。脾主运化,与消化、吸收功能有关。饮食不节、劳倦所伤,使脾胃受伤、痰浊内生;痰浊作为病理产物留滞于体内,阻碍气机运行,脾胃气机升降失司,浊阴不降,大肠腑气不通,加重脾胃受损[22]。

《医学衷中参西录》指出:"脞(即胰腺)为脾之副脏"。内分泌主要成分是胰岛素、胰高血糖素等。胰岛素是"脾"运化功能的物质基础。脾主运化功能下降是胰岛素抵抗(nsulin resistance, IR)导致脾运化失职的具体表现。有研究表明,大量高脂肪、高糖分饮食可使营养素代谢通路(mTOR/S6K1)激活,进而使磷脂酰基肌醇-3-激酶(phosphatide acyl inositol-3-threonine kinase, PI3K)/丝苏氨酸蛋白激酶(silk protein kinase, Akt)功能下调,胰岛素信号转导系统失活,葡萄糖转运能力降低,最终导致营养物质代谢功能下降,机体能量减少,产生四肢乏力、困倦、少气、懒言等脾虚证的表现[23]。另外,高脂饮食可以促进脂肪分解,产生大量的游离脂肪酸,促使炎症因子释放增多,激活氧化应激因子,损伤胰岛素细胞,使敏感性下降,导致 IR、2 型糖尿病及肥胖。脾虚痰湿表现为乏力、困倦,脾虚证患者或动物存在的能量代谢紊乱,包括糖、脂类、蛋白质等代谢障碍,可能与线粒体形态、数量和功能发生异常有关[24]。

在一项关于 PCOS 中医证型与糖、脂代谢关系的研究中,脾虚痰湿型 PCOS 患者的 TG,胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)显著升高[25]。而且有研究发现,伴发代谢综合征的 PCOS 患者,脾虚组胰岛素水平和胰岛素抵抗指数较非脾虚组均显著增高[26]。PCOS 患者糖脂代谢异常,代谢综合征发生率是普通患者的 3 ~5 倍,同时远期并发症 IR 的发生率较高[27]。探讨 PCOS 患者中医证型与胰岛素抵抗的关系,发现脾虚证型与 IR 最为密切[28]。胰岛素和胰岛素受体结合后主要通过 PI3K-蛋白激酶 B 和丝裂原活化蛋白激酶-细胞外信号调节激酶(mitogen-actived protein kinase, MAPK-ERK)两条通路将信号下传至效应器。而脾虚患者存在 AMPK-mTOR 信号转导异常,进一步导致 IR[29]。

4 PCOS 肾虚肝郁证以中枢边缘系统海马杏仁核内氨基丁酸(GABA)类神经递质改变为病理特点 中医学认为情志异常会导致脏腑功能失常、气血失调,影响女性经、带、胎、产等生理功能。藏象理论认为肝为气机升降之枢纽,肝主疏泄,喜条达而恶抑郁,肝气舒畅能够调节全身气机疏通畅达,使脏腑经络之气血的运行畅通无阻,不郁不滞。PCOS 常见的"月经后期"、"闭经"或"不孕"多为肝郁引起的。李光荣教授提出"肾虚是 PCOS 情志不遂的致病基础,情志不遂是 PCOS 发生的重要诱因"的理论,强调了情志不遂、肝气郁结与 PCOS 肾虚相关[30]。现代医学认为,肝的疏泄功能不仅能调节下丘脑—垂体—肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA),而且对中枢神经系统具有调节作用。中枢神经系统的研究多集中在海马、杏仁核、额叶皮质等部位,分子机制的探讨主要集中在神经递质、激素及其相关受体、信号转导因子等。慢性应激通过选择性损伤海马,引起海马形态功能的改变,影响神经递质的合成释放等,从而产生焦虑、抑郁等情志异常[31]。有实验证实,肝郁证啮齿类动物模型中枢神经系统及神经递质的表达发生改变[32]。益肾调肝法可能通过增加海马杏仁核 5-HT 的含量、调节 5-HT1AR 的表达而改善抑郁症状。研究发现,杏仁核 γ-GABA 神经递质对于调节焦虑行为

发挥重要作用[33]。本团队的前期研究建立 PCOS 模型大鼠,孕期暴露于高雄激素水平大鼠子代焦虑行为表现明显,子代鼠在宫内对母鼠孕期持续的高雄激素刺激产生应激,通过雄激素途径影响子代鼠中枢神经系统,杏仁核的雄激素受体以及杏仁核和海马的 GABA 合成途径均发生改变,从而诱发子代出生后的焦虑行为[34]。游伟等[35]发现,电针刺激能上调海马组织中 B 淋巴细胞瘤-2 基因(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、生长相关蛋白(growth associated protein-43,GAP-43)表达,减少海马损伤,促进海马神经元再生,调节抑郁模型大鼠 HPA 轴的功能,从而改善大鼠探究活动,起到抗抑郁作用。

5　PCOS 痰瘀互结证以外周组织和生殖器官慢性炎症分子通路和胰岛素信号传导分子通路同时受损为主要特点　痰瘀互结证 PCOS 患者往往伴随着带下量多、色白、质清晰,或胸胁胀满,或呕恶痰多,或神疲嗜睡,头晕目眩,舌黯红舌边有瘀点,脉弦细等特征。与现代医学炎症表现类似。中医学认为,饮食的消化、吸收与胃受纳腐熟,脾升清降浊,肝疏泄过程相关。如果喜食、过食肥甘厚味,损伤脾胃;导致运化失职,脾气郁滞,水湿不化,津液不布,则聚湿生痰,痰浊阻滞络脉致气机不畅;又因素性抑郁,或七情所伤,导致肝失疏泄,气机不畅,气不帅血,而血瘀内阻,日久痰瘀互结发为本病。

痰与瘀均属于人体病理产物,同时又是致病因素,痰瘀互结导致机体脏腑功能失调,影响气机升降出入,导致临床证候复杂的各种疾病。李惠玲等发现[36],痰瘀互结证患者的血清胰岛素、HOMA-IR、CRP 和 TNF-α 均升高,说明痰瘀互结证与胰岛素信号通路及炎症反应都存在联系,随着"痰浊"导致"血瘀"后,血脂代谢异常患者 IR 明显加重。在痰瘀互结证 PCOS 动物模型的研究中,PCOS 模型大鼠卵巢呈多囊样改变,血液黏稠度及血清 E_2 水平升高,卵巢表现为小卵泡和闭锁卵泡数量增多,囊状扩张卵泡增多,各级发育阶段卵泡数均减少,而且颗粒细胞层减少,大的囊状卵泡颗粒细胞消失,卵泡膜增厚;间质细胞明显增多;卵泡内卵母细胞及放射冠均消失[37]。邓阿黎等[38]发现,PCOS 模型大鼠采用化痰祛瘀后,模型组大鼠的卵巢形态趋于正常,血清因子亦恢复正常。孙亚京等[39]用痰瘀同治法治疗 PCOS 胰岛素抵抗模型大鼠,化痰祛瘀法可以增加胰岛素敏感性和降低性激素水平,从而改善卵巢排卵障碍,故中医痰瘀特征与现代医学糖脂代谢紊乱、血液流变学改变和炎性因子水平为共同病理改变[40]。王文丽等[41]研究发现,痰瘀同治法干预可降低咳嗽变异性哮喘模型大鼠慢性气道炎性反应,能调整免疫异常。

综上,PCOS 的 5 种证型与 PCOS 的现代分子生物学机制密切相关,中医辨证分型对 PCOS 的发病和治疗均有参考意义。

参　考　文　献

[1] Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, et al. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the Southeastern United States: A prospective study[J]. J Clin Endocrinol Metabol, 1998, 83(9): 3078-3082.

[2] 管雁丞, 罗颂平, 倪张俊. 天癸失序药源性卵巢功能损伤大鼠模型差异性研究[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(7): 2374-2377.

[3] Wide L, Eriksson K. Low-glycosylated forms of both FSH and LH play major roles in the natural ovarian stimulation[J]. Ups J Med Sci, 2018, 123(2): 100-108.

[4] 李艳秋, 侯丽辉, 高金金, 等. 多囊卵巢综合征中医证型分布规律及血清性激素、糖代谢特点的研究[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(3): 579-582.

[5] 秦佳佳, 瑞满, 吴倩. 不同补肾方法减轻化疗后卵巢功能损害的比较研究[J]. 中国病理生理杂志, 2012, 28(10): 1847-1850.

[6] 张佳丽, 田静, 魏绍斌. 魏绍斌教授从肾虚痰瘀论治肥胖型多囊卵巢综合征[J]. 现代中医药, 2017, 34(4): 7-10.

[7] Hernandez MI, López P, Gaete X, et al. Hyperandrogenism in adolescent girls: relationship with the somatotrophic axis[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2017, 30(5): 561-568.

[8] 唐培培, 谈勇. 多囊卵巢综合征中医证型分布规律及性激素水平糖代谢特点[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(7): 801-805.

[9] Simon V, Avet C, Grange-Messent V, et al. Carbon black nanoparticles inhibit aromatase expression and estradiol secretion in human granulosa cells through the ERK1/2 pathway[J]. Endocrinology, 2017, 158(10): 3200-3211.

[10] Comim FV, Teerds K, Hardy K, et al. Increased protein expression of LHCG receptor and 17α-hydroxylase/17-20-lyase in human polycystic ovaries[J]. Hum Reprod, 2013, 28(11): 3086-3092.

[11] 蔡晶, 田允, 张磊, 等. 补肾中药对甾体激素共调节因子 SRCs 影响的研究[A]. 中国医师协会中西医结合医师大会摘要集[C]. 2010: 31.

[12] 夏天, 韩冰. 补肾调冲方含药血清对大鼠卵巢颗粒细胞增殖、激素分泌和 mRNA 表达的影响[J]. 现代药物与临床, 2011, 26(5): 384-388.

[13] 王兴娟, 曾晓聆, 刘颖, 等. 多囊卵巢综合征不同中医

证型与内分泌代谢的相关性探索[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(8): 1085 -1089.

[14] Sun J, Jin C, Wu H, et al. Effects of electro-acupuncture on ovarian P450arom, P450c17α and mRNA expression induced by letrozole in PCOS rats[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e79382.

[15] 杨英俏, 姚祖培. 代谢综合征与炎症反应和血瘀证的关系[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2013, 13(1): 74 -75.

[16] Kebapcilar AG, Tatar MG, Ipekci SH, et al. Cornea in PCOS patients as a possible target of IGF-1 action and insulin resistance[J]. Arch Gynecol Obstetr, 2014, 290(6): 1255 -1263.

[17] González F. Inflammation in polycystic ovary syndrome: underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction[J]. Steroids, 2012, 77(4): 300 -305.

[18] 胡小勤, 周蓓, 王强, 等. 血瘀证与 NF-κB 信号通路的相关性探讨[J]. 中医药通报, 2016, 15(6): 61 -63.

[19] 文玥, 王政, 齐晓, 等. 大黄庶虫丸对气虚血瘀大鼠 TNF-α 和 NF-κB/IkB-α 的影响[J]. 河北中医药学报, 2016, 31(3): 1 -4.

[20] Liu M, Gao J, Zhang Y, et al. Serum levels of TSP-1, NF-κB and TGF-β_1 in polycystic ovarian syndrome (PCOS) patients in northern China suggest PCOS is associated with chronic inflammation[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2015, 83(6): 913 -922.

[21] 薛松妍, 任秦有, 杜永平, 等. "血瘀证"临床辨证新体会[J]. 中国中医急症, 2014, 23(9): 1652 -1677.

[22] 张俊杰, 柯斌, 秦鉴. 从线粒体功能障碍探讨脾虚与胰岛素抵抗关系[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(11): 2947.

[23] Liu X, Yuan H, Niu Y, et al. The role of AMPK/TOR/6K1signaling axis in mediating the physiological process of exercise induced insulin sensitization in skeletal muscle of C57BL/6 mice[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1822(11): 1716 -1726.

[24] 宋厚盼, 李如意, 魏艳霞, 等. 脾虚证与机体物质能量代谢[A], 第九次全国中西医结合诊断学术研讨会论文集[C]. 2015: 421 -427.

[25] 王兴娟, 金华良, 刘颖. 脾虚与多囊卵巢综合征伴发代谢综合征相关性研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(10): 1149 -115.

[26] 黄海平, 李小芳. 多囊卵巢综合征不同中医证型与胰岛素抵抗之间的关系[J]. 吉林中医药, 2015, 35(9): 889 -892.

[27] Liang Y, Bajoria R, Jiang Y, et al. Prevalence of diabetes mellitus in Chinese children with thalassaemia major[J]. Trop Med Int Health, 2017, 22(6): 716 -724.

[28] 师林, 柯斌. 2 型糖尿病胰岛素抵抗的脾虚本质探讨[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(6): 1346 -1348

[29] 张晓金, 归绥琪, 钱俏红, 等. 多囊卵巢综合征患者中医证型分布与糖脂代谢的相关性[J]. 中医杂志, 2010, 51(12): 1117 -1120.

[30] 王燕, 刘莹. 情志不遂是多囊卵巢综合征发病的重要诱因之一——李光荣教授诊治多囊卵巢综合征临床经验[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(11): 1812 -1813.

[31] Zhong P, Vickstrom CR, Liu XJ, et al. HCN2 channels in the ventral tegmental area regulate behavioral responses to chronic stress[J]. Elife, 2018, 7: e32420.

[32] 俞洁, 丁珊珊, 康洁, 等. 围绝经期综合征肝郁兼杂与单胺类神经递质的相关性研究[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(1): 58 -61.

[33] Savage K, Firth J, Stough C, et al. GABA-modulating phytomedicines for anxiety: A systematic review of preclinical and clinical evidence[J]. Phytother Res, 2018, 32(1): 3 -18.

[34] Hu M, Richard JE, Maliqueo M, et al. Maternal testosterone exposure increases anxiety-like behavior and impacts the limbic system in the offspring[J]. Proc Nat Acad Sci USA, 2015, 112(46): 14348 -14353.

[35] 游伟, 时宇静, 韩焱晶, 等. 电针对慢性应激抑郁模型大鼠糖皮质激素及其受体基因表达的影响[J]. 针刺研究, 2010, 35(4): 261 -266.

[36] 李惠林, 肖语雅, 张志玲, 等. 代谢综合征痰瘀互结型与胰岛素、C-反应蛋白、肿瘤坏死因子等关系研究[J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(8): 1076 -1078.

[37] 陈旭. 祛瘀化痰法对多囊卵巢综合征大鼠性激素及卵巢形态的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(12): 1514 -1529.

[38] 邓阿黎, 周忠明, 张亚兵, 等. 补肾化痰祛瘀中药对 PCOS 模型大鼠卵巢组织形态学作用的[J]. 中国药师, 2009, 12(2): 143 -145.

[39] 孙亚京, 黄益麒, 潘旭鸣, 等. 痰瘀同治方对多囊卵巢综合征模型大鼠胰岛素抵抗的实验研究[J]. 云南中医学院学报, 2015, 38(5): 29 -31.

[40] 肖凌云, 万芸, 左新河, 等. 基于实验研究探讨痰瘀与部分代谢病的关系[J]. 环球中医药, 2018, 11(3): 416 -419.

[41] 王文丽, 李冬梅, 施雷. 痰瘀同治法干预咳嗽变异性哮喘大鼠病症结合动物模型气道慢性炎症疗效的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(1): 223 -226.

(收稿: 2018 -05 -24 在线: 2018 -10 -25)

责任编辑: 段碧芳

英文责编: 张晶晶

中国中西医结合杂志