

## · 综 述 ·

针灸调节下丘脑 - 垂体 - 卵巢轴治疗  
多囊卵巢综合征的研究进展

申 怡 王 静

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 是常见的生殖内分泌代谢性疾病<sup>[1]</sup>。根据现有的临床证据, PCOS 已有数个不同的诊断共识, 如欧美美国国立卫生研究院 (National Institutes of Health, NIH) 提出的 NIH 标准<sup>[2]</sup>、欧洲生殖和胚胎医学学会 (European Society of Human Reproductive and Embryonic Medicine, ESHRE) 与美国生殖医学学会 (American Society for Reproductive Medicine, ASRM) 提出的 Rotterdam 标准<sup>[3]</sup> 以及美国雄激素学会 (Androgen Excess Society, AES) 提出的 AES 标准<sup>[4]</sup>。这些标准均本于 PCOS 雄激素过高的临床或生化表现、持续无排卵、卵巢多囊样改变等特征, 环绕排卵障碍、高雄激素和卵巢多囊样改变等 3 种常见的表型而提出<sup>[5]</sup>。据 NIH 标准, 欧美 PCOS 的患病率约为 5%~8%<sup>[6]</sup>, 而国内流行病学调查显示我国 PCOS 发病率为 5.6%<sup>[7]</sup>。除特征性症状之外, 约 50%~70% 的 PCOS 患者伴有胰岛素抵抗。PCOS 不仅严重影响女性生理健康, 也会增加患者罹患抑郁、焦虑、躁郁等精神疾病的风险<sup>[8]</sup>。

## 1 中西医对 PCOS 的认识

PCOS 可据其症状表现属于中医学“闭经”“不孕”“月经后期”<sup>[9]</sup>等范畴。其病因以痰、瘀为主, 并与肾、肝、脾三脏功能失调有关; 并符合肾 - 天癸 - 冲任 - 胞宫系统的生殖脏象理论<sup>[10]</sup>, 这一理论与现代医学的下丘脑 - 垂体 - 卵巢轴 (hypothalamic pituitary ovarian axis, HPOA) 相对应<sup>[11]</sup>, 而临床针灸治疗 PCOS 也多从补肝肾、调冲任入手<sup>[12]</sup>, 推测针灸治疗 PCOS 的作用机制与 HPOA 密切相关。针灸治疗 PCOS 的研究由中医学理论指导, 但其机制大都从现代医学角度来探讨, 故笔者拟从现代医学角度综合分析针灸治疗 PCOS 的可能作用环节。

PCOS 的病理生理和内在机制较为复杂, 现代医学一般认为, 该病是遗传、代谢、环境及内分泌多因素作用的结果<sup>[13]</sup>。这些因素可导致 HPOA 功能失常、高雄激素血症、高胰岛素血症以及由此产生的 PCOS 内分泌特征, 如: 高黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 伴正常或低水平卵泡刺激素 (follicle stimulating hormone, FSH)、雄激素增多、低雌激素水平 [雌酮 (estrone, E<sub>1</sub>) / 雌二醇 (estradiol, E<sub>2</sub>) 比值异常增高]、胰岛素增多及中枢阿片样物质水平异常<sup>[14-17]</sup>。

有临床和实验证据表明, 针灸可能是治疗 PCOS 的安全替代方法或补充方法<sup>[18]</sup>, 能缓解 PCOS 多种相关症状。由于针灸对 PCOS 的疗效反应常通过 HPOA 反应, 而高雄激素血症、高胰岛素血症所引起的神内分泌代谢紊乱最终会直接或间接地引起 HPOA 功能失调, 故笔者将从 HPOA 出发, 梳理针灸对 PCOS 作用的机制, 为临床施治提供参考。

## 2 针灸对 PCOS 的 HPOA 的影响

动物实验表明, 电针 (electroacupuncture, EA) 可以调整刺激健康雌性大鼠 HPOA 的稳态, 对 HPOA 的多种激素如促性腺激素释放激素 (gonadotrophin releasing hormone, GnRH)、LH、FSH、E<sub>2</sub> 和孕酮 (progesterone, P<sub>4</sub>) 的血清水平产生影响<sup>[19]</sup>。

2.1 HPOA 上游——下丘脑 下丘脑前区与性腺激素分泌有关, 此区在雌激素的正反馈作用下, 引起月经周期促性腺激素 (主要是垂体 LH) 释放, 促进排卵; 下丘脑中后区受雌激素的负反馈作用, 可能与促性腺激素的经常性分泌有关。分布于下丘脑的 Kisspeptin 神经元表达 kiss-1 基因, 其转录产物为 Kisspeptin, 作用于 GnRH 神经元, 参与调节 HPOA 功能; 部分 Kisspeptin 神经元含交感和非交感神经突触, 表达强啡肽 A、神经激肽 B。同时, Kisspeptin 神经元可表达雌激素受体、孕激素受体、瘦素受体, 是性腺类固醇激素的靶细胞, 也可能是联系生殖与营养的物质基础<sup>[17-20]</sup>。在 PCOS 的部分类型中,

作者单位: 上海中医药大学针灸推拿学院 (上海 201203)

通讯作者: 王 静, Tel: 021-51322641, E-mail: acumox.gejia@gmail.com

com

DOI: 10.7661/cjim.20210913.365

Kisspeptin 水平较高,可能是引起月经失调和雄激素分泌过多的原因<sup>[21]</sup>。

下丘脑分泌的 GnRH 以脉冲形式到达腺垂体,并在神经递质及激素调控下,影响着垂体 LH 及 FSH 的合成和分泌,而卵巢也在 FSH 和 LH 的作用下产生周期性变化,且这一变化对下丘脑-垂体系统激素的合成和分泌具有反馈调节作用。一般认为,同时具有  $\beta$ -内啡肽、酪氨酸羟化酶和神经肽 Y 这 3 个神经元群的下丘脑弧核是 GnRH 脉冲发生器的位置,尤其  $\beta$ -内啡肽控制着 GnRH, GnRH1 基因表达和 LH 的分泌,而下丘脑弧核产生的中枢阿片样物质  $\beta$ -内啡肽在一定程度上控制着 GnRH 和 LH 的分泌<sup>[22]</sup>。下丘脑弓状核  $\gamma$ -氨基丁酸 ( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA) 神经元与 LH 分泌增多及 PCOS 特征性表现相关<sup>[23]</sup>。下丘脑的雌激素受体  $ER\alpha$  与 LH 分泌的控制有关<sup>[24]</sup>,雄激素受体 (androgen receptor, AR) 和 GnRH 在下丘脑内侧视前区 (medial preoptic area, MPOA) 中分布重叠且细胞核质表达共定位,据此或者推测雄激素与 GnRH 神经元的表达存在潜在机制联系<sup>[25]</sup>。影响下丘脑 GnRH 正常分泌的诸多因素,都有可能引起无序卵泡生长和停止排卵等 PCOS 症状<sup>[26]</sup>。

下丘脑合成分泌 GnRH 的相关因素众多,而针灸在此方面的研究尚不充分。针灸对肥胖伴更年期综合征患者异常升高的 GnRH 水平有良性调整作用,可改善下丘脑-垂体-性腺轴 (hypothalamic pituitary gonadal axis, HPGA) 功能<sup>[27]</sup>,由此可推测,针灸在临床上对下丘脑功能有一定影响,并有可能通过这一途径治疗 PCOS。这一推测在动物实验中已得到初步证实,如对 PCOS 条件下的大鼠进行相应穴位刺激发现,EA 可调控下丘脑功能<sup>[25]</sup>;低频对中枢阿片样物质尤其是  $\beta$ -内啡肽水平<sup>[28]</sup>有影响。

低频 EA 可能是直接调节下丘脑 MPOA 参与调控 GnRH 神经元的 AR,来降低 GnRH 和 AR 表达<sup>[25]</sup>,从而恢复 GnRH 表达。EA 也能降低 PCOS 中升高的下丘脑 AR 基因的甲基化<sup>[29]</sup>,并可能通过此途径调控下丘脑 AR 蛋白表达。在同样是双氢睾酮 (dihydrotestosterone, DHT) 诱导 PCOS 样大鼠模型研究中,下丘脑总体 DNA 甲基化和在能量稳态中起重要作用的 DNA 甲基转移酶 (DNA methyltransferases, DNMTs) 的表达增加,其变化与肥胖等代谢紊乱密切相关<sup>[30]</sup>,而低频 EA 处理能相应降低 DNA 甲基转移酶 3b (DNA methyltransferase 3b, DNMT3b) 的蛋白表达,并可能与 PCOS 相关的候选基因钙调蛋

白依赖性蛋白激酶 II 型  $\beta$  链 (calmodulin-dependent protein kinase type II beta chain, CAMK2B) 中位点 2 和 AR 基因中位点 4 增加的甲基化水平有关<sup>[29]</sup>。这些数据表明,下丘脑增加的甲基化水平可能与 PCOS 的病理发展相关,而 EA 可能通过调节 HPOA 下丘脑 DNA 甲基化来改善 PCOS 症状<sup>[29]</sup>。

临床试验表明,针刺可在长达 24 h 的时间内显著增加  $\beta$ -内啡肽水平<sup>[31]</sup>。手动针刺可以降低 Kisspeptin 受体 (Kisspeptin receptor, KissR) mRNA 表达,相较而言,EA 则能调节中枢阿片受体表达,下调 PCOS 大鼠下丘脑弧核阿片样物质受体  $\kappa$  阿片受体 1 ( $\kappa$ -opioid receptor 1, Oprk1) 和  $\mu$  阿片受体 1 ( $\mu$ -opioid receptor 1, Oprm1) mRNA 的表达,从而增强  $\beta$ -内啡肽系统对 GnRH 脉冲发生器和垂体 LH 释放的紧张性抑制作用<sup>[32]</sup>,两者通过不同的机制对 PCOS 失衡的 HPOA 产生反馈作用,影响着神经内分泌和生殖功能,因此,不能认为 EA 在所有方面都优于单纯毫针刺。

2.2 HPOA 中游——垂体 腺垂体分泌促性腺激素 LH 和 FSH,调节卵巢功能。下丘脑分泌的 GnRH 促进腺垂体促性腺激素 LH 和 FSH 的合成和释放,卵巢分泌的性腺类固醇激素反馈调节腺垂体的激素分泌。LH、FSH 处于异常水平时,会阻碍卵泡成熟和排出,雄激素转化为雌激素过程将会受阻,造成卵泡周围高雄激素环境,影响其正常增长成熟,表现出 PCOS 中的高雄激素血症<sup>[17]</sup>。

腺垂体还分泌催乳素 (prolactin, PRL),下游的黄体功能作用依赖于 PRL<sup>[33]</sup>,不同水平的 PRL 可以对黄体细胞功能<sup>[34]</sup>和类固醇生成产生影响<sup>[33]</sup>;上游的 PRL 增高可能增加多巴胺活性从而抑制内侧基底下丘脑 (medial basal hypothalamus, MBH) 中的 GnRH 分泌<sup>[35]</sup>,低血清 PRL 则可能是某些 PCOS 患者发生代谢风险的重要原因<sup>[36]</sup>。

此外,垂体的雌激素受体  $ER\alpha$  参与调节 PRL 和促性腺激素基因的表达<sup>[37]</sup>。

在 PCOS 临床针灸研究中,常以测量治疗前后各相关激素的水平变化来分析针灸的疗效及其与 HPOA 的作用关联。多项研究显示,单纯针灸或者加以药物辅助对 PCOS 患者 LH、两者比值 (LH/FSH)、睾酮 (testosterone, T) 等在性腺轴上分泌的激素异常血清水平有明显降低作用,其强度与效果明显强于单一治疗方式<sup>[38,39]</sup>。而针灸结合中医方药<sup>[40-42]</sup>或西药克罗米芬<sup>[43]</sup>、穴位埋线<sup>[44]</sup>等疗法作用与针灸法类似,均能使 LH、FSH、LH/FSH、T、 $E_2$

水平改善,但会因疗法不同在疗效上显示出差异。隔药灸<sup>[45]</sup>的艾灸方法也能改善 PCOS 中垂体促性腺激素的分泌亢进。通过促性腺激素、PRL 等激素变化可以推测针灸能通过某种方式或直接或间接影响垂体的功能。

**2.3 HPOA 下游——卵巢** 卵泡是卵巢的基本功能单位。成熟卵巢的细胞(卵泡内膜细胞、颗粒细胞和黄体细胞)可以合成多种性激素,包括雌激素、孕酮、雄激素及其前身物质。排卵前,卵泡膜细胞和颗粒细胞在 FSH 和 LH 的共同作用下合成雌激素;此外,颗粒细胞也能合成少量 P。排卵后,雌、孕激素则主要由黄体细胞分泌。一般情况下,卵巢激素通过作用于下丘脑细胞的类固醇激素受体对垂体起负反馈调节作用,可促进中枢神经系统阿片肽类物质合成,抑制 GnRH 脉冲的幅度而抑制促性腺激素的合成<sup>[17]</sup>。

在类固醇性激素之外,垂体促性腺激素刺激卵巢合成和分泌活化素(activins, ACT),抑制素(inhibins, INH)和卵泡抑素(follistatin, FS),后者反馈调节垂体促性腺激素的分泌。主要在颗粒细胞合成的抑制素和卵泡抑素抑制 FSH 的分泌,活化素对 FSH 的分泌有促进作用<sup>[17,46]</sup>,ACT 主要由垂体细胞和卵巢颗粒细胞分泌,同时还可调节卵泡颗粒细胞分化,达到促进卵泡发育的作用<sup>[47]</sup>。概言之,这一 INH-FS-ACT 系统在卵泡发育过程中有重要作用。

近年来,抗苗勒管素(anti-Müllerian hormone, AMH)在 PCOS 发病中的作用也越来越受重视。AMH 主要由较小的窦状和窦前卵泡的颗粒细胞分泌,除了调节卵泡的发育和成熟,它还作用于 HPGA 的其他部位,如在下丘脑增加 GnRH 神经元活性,并最终影响 GnRH/LH 分泌;在垂体,AMH 增加 FSH 合成和 LH 分泌。AMH 水平也可用以诊断 PCOS<sup>[48,49]</sup>。

上述卵巢内因素的异常改变,均可能与 PCOS 的发展相关,其中 AMH 和抑制素 B(inhibin B, INHB)日渐被重视,在临床对诊断 PCOS 可能有较高的临床价值<sup>[50]</sup>。PCOS 可见 AMH 出呈现更高血清水平<sup>[51]</sup>。同样,INHB 受 FSH、LH 影响可引起雌激素紊乱<sup>[52]</sup>,INHB 还可直接促进 P450C17 $\alpha$  的表达<sup>[46]</sup>,刺激卵泡膜细胞雄性激素生成,影响生殖活动<sup>[53]</sup>。PCOS 患者可存在 INH-FS-ACT 系统分泌功能失调,卵巢分泌过高的 INH 和 FS 及低水平的 ACT 通过某种途径促成了 PCOS 患者高胰岛素血症的发生。

从 PCOS 患者收集的卵巢组织中观察到包括血管内皮衍生生长因子(vascular endothelial-derived growth factor, VEGF),血管生成素-1、2, 血管小

板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF),转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor-beta, TGF- $\beta$ )和碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)等多种卵巢血管生成的血管生成因子的异常表达,这些血管生成因子可能参与了 PCOS 的病理生理<sup>[54]</sup>。卵泡发育不仅受血液供应、营养和激素影响,还受神经支配影响<sup>[51,55]</sup>。CUBIC 3D 组织清除方法显示切除 PCOS 大鼠左侧卵巢上神经(superior ovarian nerve, SON)后左侧切片卵巢排卵前卵泡和黄体减少,证明卵巢神经支配可能在卵泡形成中起重要作用,交感神经活动对 PCOS 的发展和维持一直存在影响<sup>[56]</sup>。

临床研究表明,针刺结合温灸盒、隔药灸等方法可以降低 PCOS 患者异常升高的 LH、LH/FSH 值及升高 FSH 异常降低的血清水平<sup>[57]</sup>,维持卵泡正常生长,促进 PCOS 排卵障碍者正常排卵<sup>[58]</sup>,改善 PCOS 症状。EA 亦可抑制 PCOS 患者的雄激素过度合成<sup>[59]</sup>、调控卵巢蛋白表达<sup>[60]</sup>而改善卵泡发育和排出情况。

AMH 和 INHB 与卵巢周围高雄激素环境造成的卵泡异常发育密切相关,EA 在来曲唑诱导的 PCOS 大鼠体内能调节此两者的水平,借此正常化上调卵巢 AR 和确保颗粒细胞正常增殖生长的间隙连接蛋白(connexin 43, Cx43) mRNA 的表达及蛋白表达,恢复卵泡正常形成<sup>[59]</sup>;其他实验也证明 EA 不同穴位可降低 PCOS 大鼠血清升高的 AMH 和 INHB 水平,改善雄激素水平与卵泡发育<sup>[61]</sup>。另有实验表明,低频 EA 刺激降低 PCOS 大鼠 AMH 和 AMHR II 的蛋白和 mRNA 表达,进而调节 FSH 和 AMH 之间的失衡,改善卵泡功能失调和高雄激素功能<sup>[62]</sup>。EA 的研究还涉及到 PCOS 的其他因素。如 EA 可以影响 PCOS 卵巢组织中的雌激素合成的关键酶(P450arom)和 P450c17 $\alpha$  及其 mRNA 的表达,继而改变过量雄激素的局部卵巢环境<sup>[60]</sup>。通过三维方法重建整个卵巢以及特定卵泡的脉管系统和新脉管系统发现,EA 处理增加 PCOS 样大鼠的窦卵泡中新生血管的形成,并直接促进卵泡发育和成熟<sup>[63]</sup>。PCOS 样大鼠的卵巢肺门附近和间质神经支配的减少可被 EA 逆转则表明 EA 改善 PCOS 的卵泡成熟机制之一也许是通过调节卵巢神经支配<sup>[55]</sup>,并且可能是通过降低卵巢中异常升高的神经生长因子(nerve growth factor, NGF)浓度来实现<sup>[64]</sup>。

**2.4 HPOA 周围机制** PCOS 的命名来自卵巢,但事实上,卵巢内外因素的改变,都可导致

PCOS。除前文已提及的 HPOA 异常所表现出的 FSH 减少, LH 增多, 卵巢性激素水平异常等情况外, 肾上腺来源的高雄激素血症 (functional adrenal hyperandrogenism, FAH) 和胰岛素抵抗所引起的高胰岛素血症等内分泌, 旁分泌和代谢改变, 也能导致 PCOS<sup>[65]</sup>。这也符合 PCOS 的表现, 如在异常子宫出血、不孕和高雄激素表现等常见症状之外, PCOS 往往还合并胰岛素抵抗而致肥胖、多毛等, 这即与高胰岛素血症, 代谢综合征的组成部分和无排卵周期有关<sup>[66]</sup>。

高胰岛素血症通过胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) 与胰岛素经下丘脑-垂体轴间接控制卵巢类固醇激素生成, 诱导 GnRH 的表达和垂体 LH、FSH 释放<sup>[67]</sup>, 而高水平的胰岛素能通过 IGF-1 经下丘脑-垂体轴间接控制卵巢类固醇激素生成, 诱导 GnRH 的表达和垂体 LH、FSH 释放, 这是 PCOS 相关代谢和卵泡发育障碍的一个重要机制<sup>[65]</sup>。

除了上素因素之外, HPOA 还能被轴外众多因子所影响。研究发现, PCOS 患者的血清肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、IGF-1、瘦素 (leptin, LEP)、脂联素 (adiponectin, APN) 水平变化与患者发生胰岛素抵抗具有一定的关系<sup>[68]</sup>, 瘦素还可以影响卵巢激素分泌, 反馈抑制下丘脑神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY), 使 LH 大量释放<sup>[17]</sup>。

在临床上, 针对 HPOA 外因素以影响 HPOA 从而改善 PCOS 的针灸研究也不在少数。临床对肥胖型 PCOS 患者针刺研究表明, 单纯针刺可对肥胖型 PCOS 的代谢有调整作用, 通过改善周围组织对胰岛素的敏感性, 降低胰岛素水平, 减轻胰岛素抵抗<sup>[69]</sup>, 改善 PCOS 患者糖脂代谢功能同时也能降低异常水平的 LH、LH/FSH、T, 使 HPOA 分泌功能趋于正常<sup>[70]</sup>, 效果与 PCOS 常用治疗药物克罗米芬相近<sup>[71]</sup>。低频 EA 对降低 PCOS 大鼠代谢障碍相关的心血管疾病异常心率和交感神经活动也有明显的作用<sup>[72]</sup>。隔药灸对 PCOS 肾阳虚患者的血清 TNF- $\alpha$  水平有改善作用, 同时可改善 LH、FSH 及 LH/FSH 的水平, 而改善 PCOS 肾阳虚证患者症状体征<sup>[73]</sup>。

动物实验中, 对 PCOS 大鼠进行 EA 刺激发现, EA 可增强 PCOS 大鼠自噬作用来抑制胰岛素抵抗<sup>[74]</sup>, 改善大鼠血糖异常<sup>[75]</sup>。

### 3 小结

3.1 针灸可调整 PCOS 状态下的 HPOA 针灸对 PCOS 状态下的 HPOA 有着调整作用。在机制研

究方面, 主要采用 EA, 而临床研究则采用了多种针灸方法, 包括针、灸、药的结合。

针刺可以正向调节 PCOS 中 GnRH 的血清水平。目前的研究主要集中于 EA 降低 AR 基因的甲基化调控从而影响 GnRH 神经元的 AR, 下调阿片样物质受体 Oprk1、Ormm1 mRNA 表达改变  $\beta$ -内啡肽水平, 以此调节 GnRH、AR 蛋白的表达, 影响血清 GnRH 水平; 而手动针刺可降低 KissR mRNA 表达以抑制 Kisspeptin 与 KissR 结合, 从而降低 GnRH 释放。

垂体释放的 LH、FSH、PRL 对 PCOS 的症状表现有重要影响, 大多数实验模型及临床研究都表明针灸能调控垂体释放 LH、FSH、PRL, 使 PCOS 激素水平恢复正常。

针刺可以改善卵巢周围环境和卵泡生长发育情况。其中 EA 能调节 INHB 和 AMH 两者的水平, 恢复包括卵巢 AR、Cx43、P450arom 和 P450c17 $\alpha$  在内的 mRNA 正常表达, 增加 PCOS 样大鼠的窦卵泡中新生血管的形成, 调控卵巢神经支配, 进而改善 PCOS 卵巢周围高雄激素环境, 改善卵泡发育成熟情况。

周围循环中肾上腺分泌的雄激素 DHEAS、PGE<sub>2</sub>、TNF- $\alpha$ 、IGF-1、LEP、APN 均与 PCOS 的胰岛素抵抗和代谢障碍有关。

3.2 目前研究存在的问题 下丘脑和卵巢在 PCOS 发展研究中备受关注, 针灸作用于下丘脑 AR、神经递质、阿片样物质治疗 PCOS 的路线也较为清晰; 但作为 HPOA 中间关键的一环, 垂体在针灸治疗 PCOS 各项症状的机制研究中较下丘脑、卵巢更不被重视, 垂体释放的 PRL 也较少被纳入针灸治疗 PCOS 的研究对象。与此类似, PCOS 卵巢 INHB 水平会受 EA 明显调控, 但针灸对其 INH-FS-ACT 系统内分泌异常的作用却未受到太多关注。此外, 血管生成相关的血管生成因子和神经支配在针灸作用中的具体变化也有待深入探寻。PCOS 周围环境因子如瘦素、脂联素的变化常被忽略, 深入研究不足, 停留在激素水平变化表层。

临床研究多保留部分中医的治疗特点, 除未统一具体治疗方法 (针、灸、相关刺激量、选穴、疗程、随访等)、疗效指征等实验科学性、严谨性问题外, 针灸治疗 PCOS 的研究还有一些问题, 如更重视中下游的垂体或卵巢器官功能, 对其分泌的 LH、FSH、性激素等较为关注, 而忽视了 PCOS 中重要因子 GnRH 在针灸治疗前后的变化。临床研究关注疗效, 多不能提出机制或假设说明临床效果, 而动物实验的研究结果也较少能转化为有效的临床研究设计, 这使

得临床研究和动物研究之间有脱节, 两者无法承接, 也使研究难以深入。

此外, 从针灸方法来看, 国内外对针灸影响 PCOS 的研究更多地集中于“针”而很少聚焦在“灸”上, 且“针”也多仅为 EA 的机制探讨, 与临床更常用的毫针有所区别。灸法对 PCOS 亦有积极作用<sup>[57, 58]</sup>。有研究表明, 逆灸有与 EA 类似的作用, 可调控卵巢损伤大鼠 HPOA, 改善下丘脑 GnRH mRNA 过度表达及生殖激素异常分泌<sup>[76]</sup>。

**3.3 展望** 根据目前针灸调节 HPOA 治疗 PCOS 的现状, 今后的研究可考虑从垂体着手, 以 LH、FSH 等作为突破口, 进一步了解针灸调控 PCOS 中垂体结构影响的机制, 如 GnRH 受体、促性腺激素合成与分泌场所的微小分子作用等。GnRH 水平这一也应纳入临床研究。

在针灸治疗 PCOS 的临床研究中, 除了观察患者的临床表现和激素水平外, 更需要有意识地结合现代医学对 PCOS 核心机制的认识来展开, 而不仅仅是限于针灸传统疗法的作用表象。

PCOS 具有不同表型, 如胰岛素抵抗为主的代谢型、性激素水平异常的生殖内分泌型等, 其形成机制和治疗机制均有所不同。而与之相对, 针灸作用是多靶点, 多部位的整体调控。故在研究中应区别 PCOS 的不同表型, 突出针灸作用的焦点, 设置更为精密的实验流程来区别针灸的不同作用方面及其对 PCOS 的影响, 在增强研究结果的可信度之外, 也可增加对针刺作用、人体生理病理等方面的认识。

针灸本为一体, 作为临床常用疗法, 灸法应当受到更多的重视。

尽管存在这些问题, 现有的科学研究为临床的深入探寻提供了有据可考的思路与推测, 针灸对 PCOS 有确切显著的临床疗效, 而 HPOA 有着关键作用, 针灸治疗 PCOS 或可由此探寻到更多治疗方法。

#### 参 考 文 献

- [1] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53 (1): 2-6.
- [2] Zawadski JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome; towards a rational approach[A]//Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, et al. Polycystic Ovary Syndrome[C]. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1992: 377-384.
- [3] The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2004, 81 (1): 19-25.
- [4] Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report[J]. Fertil Steril, 2009, 91 (2): 456-488.
- [5] 陈子江, 崔琳琳. 多囊卵巢综合征: 从经验、循证到精准医学的思考[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53 (1): 14-17.
- [6] Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, et al. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod, 2016, 31 (12): 2841-2855.
- [7] Li R, Zhang Q, Yang D, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women in China: a large community-based study[J]. Hum Reprod, 2013, 28 (9): 2562-2569.
- [8] Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome[J]. Clin Epidemiol, 2013, 2014 (6): 1-13.
- [9] 张雯, 李娜, 许朝霞. 多囊卵巢综合征的中医证治研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2018, 20 (5): 810-815.
- [10] 郑洪新, 谢晚晴. 肾藏象理论的系统结构[J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21 (11): 1339-1341, 1424.
- [11] 常惠, 王喜军, 吴效科. 基于生殖脏象理论探析——多囊卵巢综合征的中医病机[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2018, 20 (7): 1192-1196.
- [12] 郑慧敏, 吕古月, 王晔静, 等. 针灸治疗多囊卵巢综合征研究进展[J]. 上海针灸杂志, 2013, 32 (9): 786-789.
- [13] Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, et al. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis[J]. Nat Rev Endocrinol, 2011, 7 (4): 219-231.
- [14] Eyvazzadeh AD, Pennington KP, Pop-Busui R, et al. The role of the endogenous opioid system in polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2009, 92 (1): 1-12.
- [15] Azziz R, Carmina E, Chen Z, et al. Polycystic

- ovary syndrome[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16057.
- [16] 谢幸, 苟文丽主编. 妇产科学 [M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 359-362.
- [17] 廖二元主编. 内分泌代谢病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 899-908, 265-266, 311, 840, 846.
- [18] Stener-Victorin E. Hypothetical physiological and molecular basis for the effect of acupuncture in the treatment of polycystic ovary syndrome[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 373 (1-2): 83-90.
- [19] Zhu H, Nan S, Suo C, et al. Electro-acupuncture affects the activity of the hypothalamic-pituitary-ovary axis in female rats[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 466.
- [20] Tomikawa J, Uenoyama Y, Ozawa M, et al. Epigenetic regulation of Kiss1 gene expression mediating estrogen-positive feedback action in the mouse brain[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109 (20): E1294-E1301.
- [21] Tang R, Ding X, Zhu J. Kisspeptin and polycystic ovary syndrome[J]. *Front Endocrinol*, 2019, 10: 298.
- [22] Genazzani AR, Genazzani AD, Volpogni C, et al. Opioid control of gonadotrophin secretion in humans[J]. *Hum Repro*, 1993, 2: 151-153.
- [23] Silva MSB, Desroziers E, Hessler S, et al. Activation of arcuate nucleus GABA neurons promotes luteinizing hormone secretion and reproductive dysfunction: implications for polycystic ovary syndrome[J]. *EBioMedicine*, 2019, 44: 582-596.
- [24] Arao Y, Hamilton KJ, Wu SP, et al. Dysregulation of hypothalamic-pituitary estrogen receptor  $\alpha$ -mediated signaling causes episodic LH secretion and cystic ovary[J]. *FASEB J*, 2019, 33 (6): 7375-7386.
- [25] Feng Y, Johansson J, Shao R, et al. Hypothalamic neuroendocrine functions in rats with dihydrotestosterone-induced polycystic ovary syndrome: effects of low-frequency electro-acupuncture[J]. *PLoS One*, 2009, 4 (8): e6638.
- [26] 王凡, 张正红, 肖开转, 等. 下丘脑-垂体-肾上腺轴和下丘脑-垂体-卵巢轴在多囊卵巢综合征神经内分泌功能紊乱中的作用 [J]. 中国医学科学院学报, 2017, 39 (5): 699-704.
- [27] 刘志诚, 孙凤岷, 闫润虎, 等. 针刺治疗女性肥胖伴发更年期综合征的临床研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24 (6): 491-495.
- [28] Stener-Victorin E, Lindholm C. Immunity and beta-endorphin concentrations in hypothalamus and plasma in rats with steroid-induced polycystic ovaries: effect of low-frequency electroacupuncture[J]. *Biol Reprod*, 2004, 70 (2): 329-333.
- [29] Cui P, Ma T, Tamadon A, et al. Hypothalamic DNA methylation in rats with dihydrotestosterone-induced polycystic ovary syndrome: effects of low-frequency electro-acupuncture[J]. *Exp Physiol*, 2018, 103 (12): 1618-1632.
- [30] Bruggeman EC, Garretson JT, Wu R, et al. Neuronal Dnmt1 deficiency attenuates diet-induced obesity in mice[J]. *Endocrinology*, 2018, 159 (1): 145-162.
- [31] Petti F, Bangrazi A, Liguori A, et al. Effects of acupuncture on immune response related to opioid-like peptides[J]. *J Tradit Chin Med*, 1998, 18 (1): 55-63.
- [32] Feng Y, Johansson J, Shao R, et al. Electrical and manual acupuncture stimulation affect oestrous cyclicity and neuroendocrine function in an  $5\alpha$ -dihydrotestosterone-induced rat polycystic ovary syndrome model[J]. *Exp Physiol*, 2012, 97 (5): 651-662.
- [33] Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, et al. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion[J]. *Physiol Rev*, 2000, 80 (4): 1523-1631.
- [34] Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, et al. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice[J]. *Endocr Rev*, 1998, 19 (3): 225-268.
- [35] Koike K, Miyake A, Aono T, et al. Effect of prolactin on the secretion of hypothalamic GnRH and pituitary gonadotropins[J]. *Horm Res*, 1991, 35 (1): 5-12.
- [36] Yang H, Di J, Pan J, et al. The association between prolactin and metabolic parameters in PCOS women: a retrospective analysis[J]. *Front*

- Endocrinol (Lausanne), 2020, 11: 263.
- [37] Scully KM, Gleiberman AS, Lindzey J, et al. Role of estrogen receptor- $\alpha$  in the anterior pituitary gland[J]. Mol Endocrinol, 1997, 11 (6): 674–681.
- [38] 上官洁琼, 贾海鹏. 电针联合温针灸治疗多囊卵巢综合征 35 例临床观察[J]. 湖南中医杂志, 2017, 33(9): 108–110.
- [39] 虞莉青, 谢菁, 张馥晴, 等. 针灸治疗肾虚痰湿型多囊卵巢综合征的临床研究[J]. 针灸临床杂志, 2016, 32(2): 10–15.
- [40] 雷娜, 任凤兰. 针刺配合左归温经汤治疗多囊卵巢综合征所致不孕疗效观察[J/OL]. 上海针灸杂志, doi: 10.13460/j.issn.1005-0957.2021.13.0023.
- [41] 耿翊宁. 火针联合左归疏肝汤对多囊卵巢综合征不孕症患者排卵情况、血清睾酮水平的影响[J]. 上海针灸杂志, 2020, 39(4): 406–410.
- [42] 袁淑芬, 叶咏菊, 王婷婷. 针药并用对肾虚血瘀型多囊卵巢综合征卵巢功能的影响[J]. 上海针灸杂志, 2019, 38(3): 286–289.
- [43] 虞莉青, 曹莲瑛, 谢菁, 等. 电针联合克罗米芬干预多囊卵巢综合征促排卵助孕的疗效研究[J]. 中国针灸, 2018, 38(3): 263–268.
- [44] 陈丹珊, 黄建业. 雷火灸配合穴位埋线对多囊卵巢综合征血清学的影响[J]. 上海针灸杂志, 2019, 38(5): 510–514.
- [45] 施茵, 周竞, 王毅, 等. 隔药灸结合电针对多囊卵巢综合征患者卵泡发育的影响[A]. 世界针灸学会联合会、中国中医科学院、海南省卫生健康委员会. “中医针灸”申遗十周年特别活动暨世界针灸学会联合会 2020 国际针灸学术研讨会论文集[C]. 海南, 2020: 11–12.
- [46] Chand AL, Harrison CA, Shelling AN. Inhibin and premature ovarian failure[J]. Human Reprod Update, 2010, 16(1): 39–50.
- [47] DePaolo LV, Bicsak TA, Erickson GF, et al. Follistatin and activin: a potential intrinsic regulator system within diverse tissues[J]. Proc Soc Exp Biol Med, 1991, 198(1): 500–512.
- [48] Sahmay S, Aydin Y, Oncul M, et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome: AMH in combination with clinical symptoms[J]. J Assist Reprod Genet, 2014, 31: 213–20.
- [49] Silva MSB, Giacobini P. New insights into anti-Müllerian hormone role in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and neuroendocrine development[J]. Cell Mol Life Sci, 2021, 78(1): 1–16.
- [50] Zhang F, Liu XL, Rong N, et al. Clinical value of serum anti-Müllerian hormone and inhibin B in prediction of ovarian response in patients with polycystic ovary syndrome[J]. J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci, 2017, 37(1): 70–73.
- [51] La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, et al. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART) [J]. Hum Reprod Update, 2010, 16(2): 113–30.
- [52] 梁丁兮. AMH 和 INHB 与多囊卵巢综合征患者性激素的关系及其应用价值[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(15): 2245–2247.
- [53] Shayya F, Rosencrantz A, Chuan S, et al. Decreased inhibin B responses following recombinant human chorionic gonadotropin administration in normal women and women with polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2014, 101(1): 275–279.
- [54] Tal R, Seifer DB, Arici A. The emerging role of angiogenic factor dysregulation in the pathogenesis of polycystic ovarian syndrome[J]. Semin Reprod Med, 2015, 33(3): 195–207.
- [55] Tong X, Liu Y, Xu X, et al. Ovarian innervation coupling with vascularity: the role of electroacupuncture in follicular maturation in a rat model of polycystic ovary syndrome[J]. Front Physiol, 2020, 11: 474.
- [56] Mannerås L, Cajander S, Lönn M, et al. Acupuncture and exercise restore adipose tissue expression of sympathetic markers and improve ovarian morphology in rats with dihydrotestosterone-induced PCOS[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2009, 296(4): R1124–R1131.
- [57] 虞莉青, 谢菁, 张馥晴, 等. 针灸治疗肾虚痰湿型多囊卵巢综合征的临床研究[J]. 针灸临床杂志, 2016, 32(2): 10–15.
- [58] 李坤, 高坤, 马玉侠, 等. 隔药灸脐法与口服克罗米芬对多囊卵巢综合征患者排卵疗效的对比观察[J]. 针灸临床杂志, 2016, 32(8): 50–52.
- [59] Xu G, Zhang A, Liu J, et al. Effects of electroacupuncture on ovarian expression of the androgen receptor and Connexin 43 in rats with

- letrozole-induced polycystic ovaries[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020; 3608062.
- [60] Sun J, Jin C, Wu H, et al. Effects of electroacupuncture on ovarian P450arom, P450c17 $\alpha$  and mRNA expression induced by letrozole in PCOS rats[J]. PLoS One, 2013, 8 (11): e79382.
- [61] 徐鸽, 张安冬, 王茜, 等. 电针不同穴位对多囊卵巢综合征大鼠卵泡发育及相关因素的影响[J]. 针刺研究, 2019, 44 (10): 740–746, 751.
- [62] Shi Y, Li L, Zhou J, et al. Efficacy of electroacupuncture in regulating the imbalance of AMH and FSH to improve follicle development and hyperandrogenism in PCOS rats[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 113: 108687.
- [63] Ma T, Cui P, Tong X, et al. Endogenous ovarian angiogenesis in polycystic ovary syndrome-like rats induced by low-frequency electroacupuncture: the CLARITY three-dimensional approach[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19 (11): 3500.
- [64] Stener-Victorin E, Lundeberg T, Waldenström U, et al. Effects of electroacupuncture on nerve growth factor and ovarian morphology in rats with experimentally induced polycystic ovaries[J]. Biol Reprod, 2000, 63 (5): 1497–1503.
- [65] Qiao J, Feng HL. Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence[J]. Hum Reprod Update, 2011, 17 (1): 17–33.
- [66] Bani Mohammad M, Majdi Seghinsara A. Polycystic ovary syndrome (PCOS), diagnostic criteria, and AMH[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2017, 18 (1): 17–21.
- [67] De Leo V, La Marca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome[J]. Endocr Rev, 2003, 24 (5): 633–667.
- [68] 黄超男, 徐键. 褪黑素与多囊卵巢综合征关系的研究进展[J]. 浙江医学, 2020, 42 (6): 631–634.
- [69] 沈凌宇, 梁翠梅, 杨文津, 等. 通调带脉法针刺治疗腹部肥胖型多囊卵巢综合征的随机对照研究[J]. 针刺研究, 2018, 43 (4): 255–259.
- [70] 赖毛华, 马红霞, 姚红, 等. 腹针对肥胖型多囊卵巢综合征患者内分泌及糖脂代谢的影响[J]. 针刺研究, 2010, 35 (4): 298–302.
- [71] 盛鹏杰, 吴雯灵, 陈小张, 等. 针灸治疗多囊卵巢综合征临床观察[J]. 湖北中医杂志, 2010, 32 (2): 65–66.
- [72] Ramadoss M, Ramanathan G, Subbiah AJ, et al. Heart rate changes in electroacupuncture treated polycystic ovary in rats[J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10 (3): CF01–CF03.
- [73] 张妍. 隔药灸对多囊卵巢综合征肾阳虚型患者血清 TNF- $\alpha$  影响的临床观察[D]. 福州: 福建中医药大学, 2017.
- [74] Peng Y, Guo L, Gu A, et al. Electroacupuncture alleviates polycystic ovary syndrome-like symptoms through improving insulin resistance, mitochondrial dysfunction, and endoplasmic reticulum stress via enhancing autophagy in rats[J]. Mol Med, 2020, 26 (1): 73.
- [75] Kang X, Jia L, Li Y, et al. Acupuncture attenuates hyperglycaemia and improves ovarian function in female rats subjected to continuous light exposure[J]. Acupunct Med, 2017, 35 (5): 352–359.
- [76] Zhu S, Wang Y, Chang X, et al. The protective effect of pre-moxibustion on reproductive hormones profile of rats with tripterygium glycosides-induced ovarian damage[J]. Complement Med Res, 2020, 27 (6): 401–409.
- (收稿: 2021-02-11 在线: 2021-11-04)
- 责任编辑: 段碧芳  
英文责编: 张晶晶