

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2022.01.014

· 学术探讨 ·

从抗炎角度探讨针刺治疗多囊卵巢综合征机制*

吴 笑 董浩旭 张明敏 黄光英[△]

华中科技大学同济医学院附属同济医院中医科, 武汉 430030

关键词 多囊卵巢综合征; 慢性低度炎症; 针刺; 抗炎**中图分类号** R271.9; R246 **文献标志码** A

多囊卵巢综合征 (polycystic ovarian syndrome, PCOS) 是常见的生殖内分泌及代谢紊乱疾病, 全球育龄期妇女发病率为 5%~20%^[1]。PCOS 以高雄激素血症 (hyperandrogenism, HA)、排卵障碍和卵巢多囊化改变为典型特征, 常伴发胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)、高胰岛素血症 (hyperinsulinemia, HIS) 和高脂代谢等内分泌紊乱。从远期影响来看, PCOS 与心血管疾病、糖尿病、子宫内膜癌、非酒精性脂肪肝等密切相关^[2]。研究显示, PCOS 患者常处于慢性低度炎症状态, 而这种慢性低度炎症状态又可以反过来促进 PCOS 的发生发展^[3]。

应用针刺防治疾病已有数千年的历史。作为祖国医学的重要组成部分, 针刺因其简便、经济、安全、毒副作用少而得到广泛应用。近年来研究显示针刺治疗 PCOS 疗效显著, 其可通过调控下丘脑-垂体-肾上腺/性腺轴功能、促进排卵、降低雄激素、改善 IR 等多途径、多靶点整体调节 PCOS 生殖内分泌功能^[4], 但相关具体作用机制尚无定论。

近年来, 针刺在抗炎方面的研究获得越来越多关注。针刺可通过抑制由 miR-93 介导的 TLR/MyD88/NF- κ B 信号通路来缓解血管性痴呆大鼠炎症相关性认知障碍^[5]。此外, 针刺可通过降低促炎细胞因子水平, 显著改善开颅术后患者炎症状态^[6]。有文献综述^[7]详细描述了针刺在慢性炎症相关疾病中的应用, 包括过敏性鼻炎、支气管哮喘、动脉粥样硬化、肿瘤、类风湿关节炎、克罗恩病和焦虑症等临床常见疾病。针刺的抗炎疗效显著, 而 PCOS 患者普遍处于慢性低度炎症状态; 因此本文从炎症角度出发, 探讨针刺改善 PCOS 生殖内分泌障碍的作用机制。

1 慢性低度炎症促进 PCOS 的发生发展

1.1 细胞因子的异常表达与 PCOS 的关系

在 PCOS 患者体内, 不管是在外周血还是在卵巢组织中均发现炎症因子的异常表达^[8]。在 PCOS 卵巢组织中, 促炎因子与抑炎因子失衡, 表现为促炎因子水平 (IL-6、IL-8、CRP、IL-18、IL-33、TNF- α 等) 升高, 抑炎因子 (IL-10) 水平下降, 这种失衡导致卵巢功能障碍, 进而改变类固醇激素的生成并阻碍卵泡发育成熟^[9]。PCOS 患者外周血中炎症因子 (IL-17a、IL-1Ra 和 IL-6) 水平升高, 导致它们与抗苗勒管激素水平的原始负相关性发生改变, 并促进 IR 的发生, 干扰女性正常排卵过程, 从而导致月经失调和排卵障碍^[10]。此外, PCOS 患者卵巢组织和外周血中炎症因子的异常表达可诱导免疫功能紊乱, 而免疫功能紊乱进一步影响卵泡发育, 导致排卵障碍^[11]。在众多炎症因子中, TNF- α 与 HA 关系密切, 相关大鼠体内实验推断 PCOS 患者体内 HA 会促进 TNF- α 的合成, TNF- α 反过来进一步导致雌二醇水平下降, 加速雄烯二酮的合成^[12]。TNF- α 在肌肉、脂肪等外周组织中过表达, 诱导胰岛素受体底物-1 丝氨酸磷酸化, 降低胰岛素通路中酪氨酸激酶的活性, 使葡萄糖转运蛋白 4 表达减少, 从而导致 IR^[13]。另外, 白细胞计数、单核细胞趋化蛋白-1 和巨噬细胞炎症蛋白-1 α ^[14], 脂肪组织分泌的脂肪因子 (如瘦素、脂联素、内脂素、抵抗素等)^[3] 与 PCOS 慢性低度炎症密切相关。

1.2 激活的炎症信号通路 with PCOS 的关系

NF- κ B 信号通路: NF- κ B 能与多种炎症反应调控基因的启动子相结合, 其为调控炎症反应的经典信号通路。氧化应激、高血糖、HIS、化学制剂、激素和炎症细胞因子等多种刺激物可以加速 NF- κ B 信号通路的激活。另外, NF- κ B 也通过刺激炎症过程中酶的表达导致炎症的发展。与无 IR 的 PCOS 患者相比, IR 和

* 全国名老中医药专家传承工作室建设项目 (No. 国中医药人教函 [2019]41 号)

[△] 通信作者, Corresponding author, E-mail: gyhuang@tjh.tjmu.edu.cn

高血糖的 PCOS 患者 NF- κ B 信号通路被进一步激活。肥胖 PCOS 患者中 NF- κ B 的表达高于非肥胖患者^[15]。因此,可以认为抗炎和调控 NF- κ B 通路的药物联合治疗是控制 PCOS 的有效措施。

NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 信号通路: NLRP3 炎症小体是细胞凋亡相关的斑点样蛋白,由 NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白 (ASC) 和天冬氨酸蛋白水解酶-1 (caspase-1) 组成,在宿主免疫反应中起关键作用。NLRP3 炎症小体在卵巢颗粒细胞中表达,并且可以在病理条件下或其他刺激下异常激活^[16]。NLRP3 炎症小体在 PCOS 患者的卵巢颗粒细胞中由 LPS 或滤泡液刺激的 KGN 细胞激活或格式化^[17]。有研究表明,miR-1224-5p 可能通过调节 FOXO1 来抑制 NLRP3 炎症小体的激活,从而缓解 PCOS 炎症反应^[18]。

Toll 样受体信号通路: Toll 样受体家族 (Toll-like receptors, TLRs) 是介导先天性免疫识别受体的重要膜分子,是唯一能将细胞外抗原信息向细胞内传递的跨膜蛋白。目前已发现的 TLRs 成员以 TLR2、TLR4 研究最为广泛,其中 TLR4 与 PCOS 关系密切。PCOS 患者子宫内膜炎症的发生与雄激素诱导的 TLR4/IRF-7/NF- κ B 通路激活相关^[19]。研究证实,miR-let-7d-3p 在 PCOS 卵巢颗粒细胞中显著增加,通过靶向 TLR-4 抑制细胞增殖^[20]。此外,TLR8 在 PCOS 颗粒细胞中的 mRNA 和蛋白表达显著增加;并且,miR-21 增强了 TLR8 mRNA 翻译,然后促进了 IFN- γ 、TNF- α 和 IL-12 的分泌,进一步加重 PCOS 炎症状态^[21]。

1.3 氧化应激与 PCOS 的关系

体内适当的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平对维持机体生理功能具有重要作用。当 ROS 水平超过抗氧化酶和抗氧化剂的缓冲能力时,便产生氧化应激 (oxidative stress, OS)。抗氧化酶如超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶和谷胱甘肽过氧化物酶可保护细胞免受过量 ROS 的侵害。相比正常人群,PCOS 患者体内总氧化能力/总抗氧化能力和氧化应激指数均较高,表明 PCOS 患者体内存在氧化应激状态^[22]。体外实验显示,氧化应激通过下调肝细胞核因子-4 α 来抑制性激素结合球蛋白的表达和分泌,促进 PCOS 中 HA 的发生^[23]。此外,ROS 与慢性炎症密切相关,ROS 导致 TNF- α 水平升高和 NF- κ B 激活^[24]。如上文所述,炎症因子的增加刺激卵巢中雄激素的分泌和 IR 的发生,进而加重 PCOS 患者生殖内分泌紊乱。氧化应激改变肌肉和脂肪组织中葡萄糖

的摄取,并减少胰岛 β 细胞的胰岛素分泌。口服抗氧化剂可通过提高胰岛素敏感性来调节胰岛素水平并减少自由基导致的损伤,提示其在 PCOS 的改善过程中发挥作用^[25]。此外,抗氧化剂通过减少自由基对卵母细胞的损害,参与调控胚胎质量,并可能参与 PCOS 妇女的生育能力管理^[3]。N-乙酰半胱氨酸作为抗氧化剂,当与克罗米芬或来曲唑联合使用时,可增加 PCOS 女性的排卵率和妊娠率,并对卵母细胞的质量和卵泡数量产生积极影响,且不良反应少^[26]。槲皮素作为抗炎、抗凋亡、抗氧化剂,可提高卵母质量,改善 PCOS 患者卵巢颗粒细胞的氧化应激状态^[27]。

2 针刺治疗 PCOS 的抗炎机制

目前针刺作为补充替代医学中的重要手段,在 PCOS 中应用广泛,其疗效多体现在改善 IR、降低雄激素水平、调节下丘脑-垂体-性腺轴、改善排卵障碍,调节情绪障碍等多方面。然而,较少有从抗炎角度探讨针刺治疗 PCOS 的机制研究。

如前文所述,PCOS 的慢性低度炎症涉及炎症因子、脂肪因子、炎症信号通路、氧化应激等多方面因素。有研究提示,针刺通过降低血清中 IL-6 和内脂素的水平,改善脱氢表雄酮诱导的 PCOS 模型大鼠卵巢形态和功能^[28]。在脐周围的 8 个点进行针灸治疗可以提高肥胖型 PCOS 患者的妊娠率,这可能与其上调血清脂联素、瘦素水平和降低体重指数、腰臀比、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 等有关^[29]。有临床试验发现,经过 16 周针刺治疗后,未婚 PCOS 患者体内的 IL-16 和内脂素水平显著下降,提示针刺可通过干预 PCOS 患者脂质代谢缓解其慢性炎症状态^[30]。

顾敏^[31]采用温针灸治疗 62 例 PCOS 患者 3 个月经周期,结果发现温针灸可有效提高 SOD 水平,降低丙二醛水平,改善 PCOS 患者氧化应激状态。有学者发现,甾醇调节元件结合蛋白-1 (sterol regulatory element binding proteins 1, SREBP1) 在 PCOS 大鼠模型卵巢组织中表达明显增加,其过表达抑制了原代颗粒细胞中胰岛素刺激的胰岛素受体 β 和 AKT 磷酸化;此外,SREBP1 的上调进一步加剧了 PCOS 大鼠卵巢颗粒细胞的线粒体功能障碍和氧化应激;电针通过激活 PCOS 大鼠中的 AMPK 信号通路来抑制 SREBP1 表达,从而通过改善 IR、线粒体功能障碍和氧化应激来缓解大鼠的 PCOS 样症状^[32]。

此外,有研究提出针刺通过调控胆碱能通路发挥抗炎作用的可能性。胆碱能抗炎通路为神经-免疫抗炎通路,可同时调控多种细胞因子和趋化因子。有研

究发现,电针可能通过调节迷走神经系统,从而降低 PCOS 肥胖患者脂肪组织的雄激素含量和糖化血红蛋白水平^[33]。针刺通过调节交感神经系统活动改善 P-COS 大鼠的卵巢形态、发情周期并介导雄激素受体蛋白表达^[34]。针刺如何调节迷走神经发挥抗炎作用,其靶点机制如何,有待进一步研究。

3 小结

近年来,越来越多的学者关注慢性低度炎症在 P-COS 发病机制中的作用。但由于炎症因子复杂多样,各自之间存在交叉对话,使得炎症因子在 PCOS 病理生理过程中如何发挥作用尚不明确,需要进一步深入研究。针刺对炎症反应具有明确的疗效,目前关于针刺的抗炎机制研究多集中在改善脑神经功能、抑制神经元凋亡、调控生物体内细胞因子与趋化因子的表达等方面。从神经-免疫抗炎通路出发探讨针刺治疗 P-COS 的机制,值得进一步深入挖掘和研究。

参 考 文 献

- [1] Ye W, Xie T, Song Y, et al. The role of androgen and its related signals in PCOS[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(4): 1825-1837.
- [2] Anagnostis P, Tarlatzis BC, Kauffman RP. Polycystic ovarian syndrome (PCOS): long-term metabolic consequences[J]. *Metabolism*, 2018, 86: 33-43.
- [3] Rostamtabar M, Esmaeilzadeh S, Tourani M, et al. Pathophysiological roles of chronic low-grade inflammation mediators in polycystic ovary syndrome[J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(2): 824-838.
- [4] Jo J, Lee YJ, Lee H. Acupuncture for polycystic ovarian syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(23): e7066.
- [5] Wang L, Yang JW, Lin LT, et al. Acupuncture attenuates inflammation in microglia of vascular dementia rats by inhibiting miR-93-Mediated TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 8253904.
- [6] Yang SB, Cho SY, Kwon S, et al. Acupuncture attenuates postoperative inflammation in patients after craniotomy: a prospective, open-label, controlled trial[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(11): e19071.
- [7] Bai H, Xu S, Wu Q, et al. Clinical events associated with acupuncture intervention for the treatment of chronic inflammation associated disorders[J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 2675785.
- [8] Abraham Gnanadass S, Divakar Prabhu Y, Valsala Gopalakrishnan A. Association of metabolic and inflammatory markers with polycystic ovarian syndrome (PCOS): an update[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2021, 303(3): 631-643.
- [9] Vural P, Değ menciö ğ S, Saral NY, et al. Tumor necrosis factor alpha (-308), interleukin-6 (-174) and interleukin-10 (-1082) gene polymorphisms in polycystic ovary syndrome[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2010, 150(1): 61-65.
- [10] Kuang H, Duan Y, Li D, et al. The role of serum inflammatory cytokines and berberine in the insulin signaling pathway among women with polycystic ovary syndrome [J]. *PLoS One*, 2020, 15(8): e0235404.
- [11] Cirillo F, Catellani C, Lazzeroni P, et al. MiRNAs regulating insulin sensitivity are dysregulated in polycystic ovary syndrome (PCOS) ovaries and are associated with markers of inflammation and insulin sensitivity[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 879.
- [12] Figueroa F, Davicino R, Micalizzi B, et al. Macrophage secretions modulate the steroidogenesis of polycystic ovary in rats: effect of testosterone on macrophage pro-inflammatory cytokines[J]. *Life Sci*, 2012, 90(19-20): 733-739.
- [13] González F. Inflammation in polycystic ovary syndrome: underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction [J]. *Steroids*, 2012, 77(4): 300-305.
- [14] Rudnicka E, Suchta K, Grymowicz M, et al. Chronic low grade inflammation in pathogenesis of PCOS [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7): 3789.
- [15] Malin SK, Kirwan JP, Sia CL, et al. Pancreatic β -cell dysfunction in polycystic ovary syndrome: role of hyperglycemia-induced nuclear factor- κ B activation and systemic inflammation[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2015, 308(9): E770-E777.
- [16] Navarro-Pando JM, Alcocer-Gómez E, Castejón-Vega B, et al. Inhibition of the NLRP3 inflammasome prevents ovarian aging[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(1): eabc7409.
- [17] Liu Y, Liu H, Li Z, et al. The release of peripheral immune inflammatory cytokines promote an inflammatory cascade in PCOS patients via altering the follicular microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 685724.
- [18] Li Y, Yao N, Gao Y, et al. MiR-1224-5p attenuates polycystic ovary syndrome through inhibiting NOD-like receptor protein 3 inflammasome activation via targeting Forkhead box O 1[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 8555-8569.
- [19] Hu M, Zhang Y, Li X, et al. TLR4-associated IRF-7 and NF κ B signaling act as a molecular link between androgen and metformin activities and cytokine synthesis in the P-COS endometrium[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(4): 1022-1040.

- [20] Wu W, Duan C, Lv H, et al. MiR-let-7d-3p inhibits granulosa cell proliferation by targeting TLR4 in polycystic ovary syndrome[J]. *Reprod Toxicol*, 2021, 106: 61-68.
- [21] Yu Y, Li G, He X, et al. MicroRNA-21 regulate the cell apoptosis and cell proliferation of polycystic ovary syndrome (PCOS) granulosa cells through target toll like receptor TLR8[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 5789-5796.
- [22] Uyanikoglu H, Sabuncu T, Dursun H, et al. Circulating levels of apoptotic markers and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome; a case-controlled descriptive study[J]. *Biomarkers*, 2017, 22(7): 643-647.
- [23] Sun Y, Li S, Liu H, et al. Oxidative stress promotes hyperandrogenism by reducing sex hormone-binding globulin in polycystic ovary syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2021, 116(6): 1641-1650.
- [24] Lu J, Wang Z, Cao J, et al. A novel and compact review on the role of oxidative stress in female reproduction[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2018, 16(1): 80.
- [25] Mohammadi M. Oxidative stress and polycystic ovary syndrome; a brief review [J]. *Int J Prev Med*, 2019, 10: 86.
- [26] Sandhu JK, Waqar A, Jain A, et al. Oxidative stress in polycystic ovarian syndrome and the effect of antioxidant N-acetylcysteine on ovulation and pregnancy rate[J]. *Cureus*, 2021, 13(9): e17887.
- [27] Rashidi Z, Khosravizadeh Z, Talebi A, et al. Overview of biological effects of quercetin on ovary [J]. *Phytother Res*, 2021, 35(1): 33-49.
- [28] Li D, Bai P, Wu JY, et al. Effect of acupuncture on ovary morphology and function in DHEA-induced polycystic ovary syndrome model rats[J]. *Chin J Integr Med*, 2021, 27(3): 220-224.
- [29] 窦真, 马赛花, 宋佳怡, 等. 针刺脐周八穴对肥胖型多囊卵巢综合征所致不孕症患者妊娠结局及脂肪相关因子的影响[J]. *针刺研究*, 2021, 46(2): 158-163.
- [30] Dong HX, Wang Q, Wang Z, et al. Impact of low frequency electro-acupuncture on glucose and lipid metabolism in unmarried PCOS women; a randomized controlled trial [J]. *Chin J Integr Med*, 2021, 27(10): 737-743.
- [31] 顾敏. 温针灸改善 PCOS 氧化应激状态的疗效及其与肥胖的相关性的研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [32] Peng Y, Yang X, Luo X, et al. Novel mechanisms underlying anti-polycystic ovary like syndrome effects of electroacupuncture in rats: suppressing SREBP1 to mitigate insulin resistance, mitochondrial dysfunction and oxidative stress[J]. *Biol Res*, 2020, 53(1): 50.
- [33] Stener-Victorin E, Maliqueo M, Soligo M, et al. Changes in HbA1c and circulating and adipose tissue androgen levels in overweight-obese women with polycystic ovary syndrome in response to electroacupuncture [J]. *Obes Sci Pract*, 2016, 2(4): 426-435.
- [34] Stener-Victorin E, Jedel E, Janson PO, et al. Low-frequency electroacupuncture and physical exercise decrease high muscle sympathetic nerve activity in polycystic ovary syndrome[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2009, 297(2): R387-R395.

(收稿日期: 2021-08-13)

(上接第 51 页)

- [37] Gong L, Ji HH, Tang XW, et al. Human papillomavirus vaccine-associated premature ovarian insufficiency and related adverse events; data mining of Vaccine Adverse Event Reporting System[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 10762.
- [38] Nagamani M, Dinh TV. 17 alpha-hydroxylase deficiency in genetic females. A report of two cases[J]. *J Reprod Med*, 1986, 31(8): 734-738.
- [39] Pellicer A, Miró F, Sampaio M, et al. In vitro fertilization as a diagnostic and therapeutic tool in a patient with partial 17, 20-desmolase deficiency[J]. *Fertil Steril*, 1991, 55(5): 970-975.
- [40] Rostami Dovom M, Noroozzadeh M, Mosaffa N, et al. Induced premature ovarian insufficiency by using D galactose and its effects on reproductive profiles in small laboratory animals; a systematic review[J]. *J Ovarian Res*, 2019, 12(1): 96.
- [41] Liu L, Wang H, Xu GL, et al. Tet1 deficiency leads to premature ovarian failure[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 644135.
- [42] Wang M, Gong WW, Hu RY, et al. Age at natural menopause and associated factors in adult women: findings from the China Kadoorie Biobank study in Zhejiang rural area[J]. *PLoS One*, 2018, 13(4): e0195658.
- [43] Moslehi N, Mirmiran P, Azizi F, et al. Do dietary intakes influence the rate of decline in anti-Mullerian hormone among eumenorrheic women? A population-based prospective investigation[J]. *Nutr J*, 2019, 18(1): 83.

(收稿日期: 2021-07-20)