

针刺对多囊卵巢综合征性激素及细胞因子的影响

崔 英, 熊 斌, 周 娅

【摘要】 目的 观察针刺治疗多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)的疗效,从分子水平探讨针刺治疗的机理。**方法** 随机选择 60 例 PCOS 病例,随机分为治疗组和对照组,各 30 例。治疗组采用针刺治疗,对照组口服达英-35(炔雌醇环丙孕酮片),治疗 3 个月经周期后观察疗效及血清性激素和各种细胞因子的变化。**结果** 治疗组总有效率 86.6%,对照组总有效率 83.3%。治疗前后血清性激素中卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)变化不明显,睾酮(testosterone, T)治疗后较治疗前明显下降,胰岛素样生长因子 1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)、转化生长因子 β_1 (transforming growth factor β_1 , TGF- β_1)及表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的表达治疗后较治疗前明显下降。**结论** 针刺治疗多囊卵巢综合征有效,其机理可能与细胞因子表达变化有关。

【关键词】 多囊卵巢综合征;针刺;性激素;细胞因子

【中图分类号】 R 711.75

【文献标识码】 A

Effect of Acupuncture on Sex Hormone and Cytokines in Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome

CUI Ying, XIONG Bin, ZHOU Ya. Department of Traditional Chinese Medicine, Maternal and Child Health Hospital of Jiangxi, Nanchang Jiangxi 330006, China

【Abstract】 Objective To assess the efficacy of acupuncture in the treatment of polycystic ovarian syndrome (PCOS), and investigate the mechanism from the molecular level. **Methods** A total of 60 PCOS patients were randomized into treatment group ($n=30$) and control group ($n=30$), treated with acupuncture and ethinyl estradiol cyproterone acetate tablet respectively. The therapeutic efficacy of acupuncture and the change of serum sex hormone and cytokines after 3 menstrual cycle were assessed. **Results** The total efficacy rates of treatment and control groups were 86.6% and 83.3% respectively. Before and after treatment, the change of follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) were unobvious, and there was significant decrease in testosterone, insulin-like growth factor 1 (IGF-1), transforming growth factor β_1 (TGF- β_1), epidermal growth factor receptor (EGFR). **Conclusion** Acupuncture is effective for the treatment of PCOS, and the underlying mechanism may relate with the changes of cytokines expression.

【Key words】 Polycystic ovarian syndrome; Acupuncture; Sex hormone; Cytokines

多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)是育龄妇女常见的内分泌和代谢紊乱性疾病。高雄激素血症是 PCOS 最重要的内分泌特征。在多囊的卵巢中,由于没有优势卵泡的选择,使得较多生长发育被阻断的窦卵泡聚集且持续无排卵。出现这种现象的原因除激素紊乱之外,卵巢局部调控因子异常与 PCOS 之间的关系也成为近年来研究的热点。针刺作为一种经济、副作用少、多靶点的治疗方法,在临床治疗无排卵性不孕症取得了满意疗效。本研究采用针刺治疗 PCOS,通过治疗前后细胞因子及性激素水平的变化,探讨针刺治疗的机理。

1 资料与方法

1.1 临床资料

60 例病例均来源于门诊病人,病例入选标准参照 2003 年鹿特丹专家会议推荐标准^[1]:①稀发排卵或无排卵;②高雄激素血症或高雄激素的临床表现;③B 超多囊卵巢:月经干净后 3~5 天检查,表现为每侧卵巢可见直径 2~9 mm 的卵泡 ≥ 12 个,和(或)卵巢体积 ≥ 10 ml。具备上述任何 2 项,并排除其他高雄激素的病因(如肾上腺皮质增生、库欣综合征和分泌雄激素的肿瘤等),即可诊断。60 例病人随机均分为治疗组和对照组(30 例/组)。所有病人除符合诊断标准外,体质指数(body mass index, BMI)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、胰岛素抵抗指数(insulin resistance index, IRI)均在正常范围之内。年龄在 21~35

【基金项目】 江西省卫生厅中医药科研基金项目(2010A081)

【作者单位】 330006 江西南昌,江西省妇幼保健院中医科(崔 英);江西省信丰县人民医院中医科(熊 斌);广州军区卫生信息中心(周 娅)

岁,治疗组和对照组之间年龄差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 治疗方法

治疗组采用针刺治疗,取穴中极、关元、子宫、三阴交、胰俞,于月经第 5 天针刺,取穴后选用 40 mm 针灸针,穴位常规消毒后,直刺上述穴位,进针得气后,采用平补平泻的手法,留针 20 min,每 5 min 运针 1 次,针刺隔日 1 次,10 次为 1 疗程,共治疗 3 个疗程。对照组于月经第 5 天或撤药出血的第五天开始口服达英-35(炔雌醇环丙孕酮片),每日 1 片,每月服 21 天,下一周期于撤药出血的第 5 天开始服,用法同上,连服 3 个月。每组病例均观察半年。

1.3 观察指标及方法

①3 个月后复查卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、雌二醇(estradiol, E₂)、睾酮(testosterone, T)(采用化学发光法,试剂购自德国罗氏公司)、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)及表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)。试剂盒购自北京中山生物技术有限公司。检测严格按试剂盒规定方法进行。②基础体温(basal body temperature, BBT)测定。③B 超观察第 4 个月经周期卵泡发育及排卵情况,以阴式 B 超监测卵泡发育及排卵,排卵监测于月经第 10 天开始。成熟卵泡消失或明显缩小,且内部结构模糊和/或伴有子宫直肠窝内出现游离液体为排卵。④分别观察治疗组与对照组的痊愈率、有效率及无效率。

1.4 疗效判定标准

参照文献[2]标准,其中月经失调疗效判定标准参

照中华人民共和国行业标准·中医病证诊断疗效标准(国家中医药管理局,1995)。痊愈:月经周期、经期、经量恢复正常,维持 3 个月以上,或妊娠;BBT 呈双相,B 超检查及血清性激素测定恢复正常范围。有效:月经周期、经期、经量恢复正常,维持低于 3 个月;B 超显示卵巢比治疗前缩小,BBT 呈双相,2≤LH/FSH≤3。无效:治疗前后症状、体征无变化。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 11.5 软件进行统计分析,数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验对各组治疗前后、治疗组与对照组之间的差异进行比较。*P* < 0.05 为有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

治疗组 30 例中痊愈 12 例,有效 14 例,无效 4 例;总有效率 86.6%;对照组 30 例中痊愈 13 例,有效 12 例,无效 5 例;总有效率 83.3%。2 组总有效率比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

2.2 治疗前后血清性激素变化

治疗前后血清性激素中 FSH、LH 变化不明显(*P* > 0.05);E₂、T 治疗后较治疗前明显下降(*P* < 0.05)。但两组间结果对照,无统计学差异(*P* > 0.05),见表 1。

2.3 2 组治疗前后细胞因子的变化比较。

治疗后两组 IGF-1、TGF-β₁ 及 EGFR 的表达较治疗前明显下降(*P* < 0.05);治疗后组间比较,治疗组 TGF-β₁ 显著低于对照组,具有统计学意义(*P* < 0.05),IGF-1、TGF-β₁ 无统计学差异(*P* > 0.05),见表 2。

表 1 治疗前后血清性激素的变化比较 ($\bar{x} \pm s, n = 30/\text{组}$)

Table 1 Comparison of the changes of serum sex hormone before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 30/\text{group}$)

指标	治疗组			对照组			组间 <i>t</i> 值
	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	
卵泡雌激素(IU/L)	6.80 ± 0.64	6.50 ± 0.40	0.591	7.50 ± 0.60	7.20 ± 0.30	0.421	1.018
黄体生成素(mIU/ml)	9.20 ± 1.78	8.40 ± 0.90*	1.252	8.09 ± 0.52	7.61 ± 0.35*	0.652	1.063
雌二醇(pg/ml)	80.60 ± 2.64	50.45 ± 3.40**	7.752	70.24 ± 3.60	45.32 ± 2.32**	6.031	1.226
睾酮(ng/dl)	86.55 ± 4.78	55.84 ± 4.91**	6.856	78.09 ± 2.52	47.61 ± 2.35**	7.320	1.838

注:组间 *t* 值为治疗后组间比较, *P* 均 > 0.05;与治疗前比较, * *P* < 0.05, ** *P* < 0.01

表 2 治疗前后细胞因子的变化比较 ($\bar{x} \pm s, n = 30/\text{组}$)

Table 2 Comparison of the changes of cytokines before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 30/\text{group}$)

指标	治疗组			对照组			组间 <i>t</i> 值
	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	
IGF-1(μg/L)	0.45 ± 0.12	0.22 ± 0.08**	2.751	0.47 ± 0.16	0.25 ± 0.13**	2.713	0.197
TGF-β ₁ (ng/ml)	28.23 ± 5.20	15.54 ± 4.91**#	5.012	25.09 ± 4.52	19.61 ± 3.35**	2.820	2.376
EGFR(pmol/L)	794.52 ± 112.30	584.60 ± 144.80**	2.664	775.45 ± 105.60	555.21 ± 113.70**	2.732	0.122

注:与治疗前比较, * *P* < 0.05, ** *P* < 0.01;治疗后组间比较, # *P* < 0.05, ## *P* < 0.01

3 讨论

PCOS 是妇科内分泌紊乱最常见疾病之一,主要表现为雄激素增高和排卵障碍。大量的临床病例表明,PCOS 的主要病理变化在于卵巢病变,为此,卵巢局部因子的表达成为近年来研究的热点。有关各种细胞因子的表达与 PCOS 的关系方面,研究以 IGF-1、TGF 为多见。在实验研究方面,田俊华等^[3]发现,PCOS 组大鼠颗粒细胞表达 IGF-1 较对照组强,提示 IGF-1 参与 PCOS 的发病。徐淑云等^[4]的研究结果显示,PCOS 病人血清中 IGF-1 的浓度较正常人明显升高,提示 IGF-1 可能与 PCOS 的发病有关。推测 PCOS 病人血清中高 IGF-1 水平促进了其卵巢局部 IGF-1 水平的增高。黄荷凤等^[5]的研究也发现了在卵巢水平 IGF-1 协同 LH 促进雄激素的合成和分泌,IGF-1 可增加卵泡膜间质细胞的 LH 受体量,导致雄激素增加。张维怡等^[6]的研究证实,在 PCOS 中 TGF- β_1 在卵泡发育异常和排卵障碍发生中起了关键作用。苗竹林等^[7]研究发现,多囊卵巢中 TGF- β_1 的过度表达,可能是导致多囊卵巢间质纤维化、包膜增厚的原因之一,TGF- β_1 也参与 PCOS 卵泡发育、闭锁的调控。Pehlivan 等^[8]的研究表明,TGF- α 与 EGFR 结合发挥作用,可刺激大鼠卵泡膜和间质细胞增生。张维怡等^[9]发现 TGF- α 与 EGFR 在 PCOS 大鼠卵巢呈高表达,导致卵泡膜和间质细胞异常增生,造成多个囊状卵泡堆积,无优势卵泡发育,导致排卵障碍。

关于 PCOS 的治疗,临床多采用达英-35 口服,祖国医学有采用针刺治疗^[10]、针药结合治疗^[11]及中西医结合治疗^[12]的病例。本研究采用针刺治疗,并与西药组做对照。取穴选用中极、关元、子宫、三阴交、胰俞进行治疗。中极和关元为任脉的主穴也是任脉与足三阴经交会的穴位,有培元固本、补益下焦的功能。针刺两穴通任、冲二脉与肝脾肾气血,并将其引入冲任脉,达到培补元气和调节气血的作用。三阴交为肝脾肾三经交会穴,可调理肝脾肾三脏,气血充足则胞宫得养,与子宫穴配合有增强滋养胞宫的作用。胰俞穴区域分布有第 8 胸神经后支的皮支和肌支,该穴区域和胰腺受同一节段神经的支配,针刺胰俞可明显降低血糖浓度和抑制胰高血糖素的释放^[13]。针刺胰俞穴调节胰岛

功能,能有效降低雄激素水平,从而减轻对性腺轴的抑制,达到促排卵的目的^[14]。

本研究采用针刺疗法做治疗组,口服达英-35 做对照组治疗 PCOS,比较治疗前后血清性激素和各种细胞因子的变化。结果显示,治疗前后 FSH 和 LH 变化无统计学差异。IGF-1、TGF- β_1 及 EGFR 治疗后较治疗前下降,差异有统计学意义。数据说明针刺治疗有效,针刺治疗 PCOS 并非通过下丘脑-垂体-卵巢轴途径起作用,而是以卵巢局部调节为主,其机理可能与各种细胞因子表达变化有关。

参 考 文 献

- [1] 乐 杰. 妇产科学[M]//多囊卵巢综合征. 7 版. 人民卫生出版社, 2008;315-318
- [2] 周艳丽,杜彩霞,高希言. 针刺治疗多囊卵巢综合征 30 例[J]. 中医研究,2009,22(6):30-31
- [3] 田俊华,田秀珠,马淑状,等. IGF-1 和 TGF- β_1 在卵巢综合征大鼠卵巢中的表达及意义[J]. 山西医科大学学报,2009,40(8):700-703
- [4] 徐淑云,赵淑萍,马德花,等. PCOS 病人血清 TNF- β_1 及 IGF-1 水平变化及意义[J]. 青岛大学医学院学报,2010,46(1):45-48
- [5] 黄荷凤,邴美根. 多囊卵巢综合征和高雄激素血症[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2002,18(11):647-648
- [6] 张维怡,黄光英,刘 洁,等. 针刺对多囊卵巢综合征大鼠卵巢转化生长因子 β_1 及其 mRNA 表达的影响[J]. 江苏中医药,2009,41(4):72-74
- [7] 苗竹林,王自能,杨艳东,等. TGF- β_1 在 PCOS 卵巢间质纤维化形成中的作用[J]. 生殖与避孕,2008,28(3):174-179
- [8] Pehlivan T, Mansour A, Spaczynski RZ, et al. Effects of transforming growth factors-alpha and-beta on proliferation and apoptosis of rat theca-interstitial cells[J]. J Endocrinol, 2001, 170(3):639-645
- [9] 张维怡,黄光英,刘 洁,等. 针刺对多囊卵巢综合征大鼠卵巢 TGF- α 、EGFR 表达的影响[J]. 微循环杂志,2008,18(4):4-7
- [10] 李 晨,张松柏. 针刺治疗多囊卵巢综合征 30 例临床观察[J]. 北京中医药,2011,30(2):128-130
- [11] 李 华,郭 政. 夏丹培元汤配合针刺治疗多囊卵巢综合征 42 例[J]. 山西中医,2011,27(1):21-26
- [12] 刘新雄,梁荣伟,李学余,等. 针刺及封闭穴位结合中西医药物治疗 PCOS 不孕症的临床研究[J]. 按摩与康复医学,2011,57(7):64-65
- [13] 曾志勇,李永义. 针刺胃脘下俞和足三里穴对糖尿病家兔血糖及血浆胰高血糖素的影响[J]. 成都中医药大学学报,2000,23(2):40-41
- [14] 胡智海,王 毅. 针刺对非胰岛素抵抗型多囊卵巢综合征作用机理的研究[J]. 上海针灸杂志,2009,28(4):197-198

(2012-10-23 收稿 2012-11-01 修回)