

· 综 述 ·

多囊卵巢综合征的性腺轴失调及冲任停滞

常 惠¹ 杨新鸣¹ 文 雁² 吴效科¹

下丘脑 - 垂体 - 性腺轴 (hypothalamic-pituitary-gonadal axis, HPGA) 在生殖功能的神经内分泌方面起着重要的作用。下丘脑分泌促性腺激素释放激素 (gonadotrophin releasing hormone, GnRH), 通过调节促性腺激素 (gonadotropin, Gn) 的分泌, 调控卵巢功能。Gn 包括卵泡刺激素 (follicle stimulating hormone, FSH) 和黄体生成素 (luteinizing hormone, LH), 两者均由腺垂体的 Gn 细胞分泌, 对 GnRH 的脉冲式刺激作出反应。GnRH 和 LH 的脉冲式分泌在生殖功能的发展和月经周期的正常运行中起着重要的作用。HPGA 失调, 将会导致低促性腺素功能减退症、下丘脑性闭经、高催乳素血症以及多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 等生殖内分泌疾病^[1]。PCOS 以月经失调、闭经、不孕、多毛、肥胖等为临床表型, 并伴有严重并发症, 其病因病机是国内外研究的热点和难点。近年, 吴效科课题组提出 PCOS 冲任阻滞学说, 本文的目的旨在从性腺轴出发论述 PCOS 的冲任阻滞, 为 PCOS 病因病机的研究以及临床治疗开辟新的道路^[2]。

1 PCOS 性腺轴失调特点

1.1 GnRH 分泌失调引起卵巢功能失调 Gn 无周期性释放, 即月经周期中无峰值形成导致无排卵、卵巢功能亢进。月经周期的正常排卵, 依赖于中枢神经系统、下丘脑、垂体及卵巢之间复杂而精确的调节。GnRH 脉冲式分泌刺激垂体合成和分泌 LH 和 FSH, LH 和 FSH 虽产生于同一细胞, 但是在整个月经周期中的浓度是不一致的, 这可能与 LH 和 FSH 对 GnRH 敏感频率不同有关^[3]。PCOS 的内分泌特征主要体现

在高 LH、低 FSH。有研究表明 75% 的 PCOS 伴有 LH 水平升高, 94% 的 PCOS 患者伴有 LH/FSH 升高^[4]。内外环境的变化, 包括血清中激素水平的变化、运动、压力等, 都可影响 GnRH 对 HPGA 的调节作用。高浓度的 LH 对 GnRH 产生负反馈作用, 使 GnRH 脉冲变慢, 对 FSH 受体较敏感^[3], 产生大量的 FSH, 少量的 LH, 进而形成大量的发展中小卵泡, 无优势卵泡形成, 卵巢周期破坏, 处于过渡亢进状态; 不能形成 LH 峰值所以停止排卵。有研究表明 PCOS 患者 LH 的分泌的振幅以及对下丘脑应答的敏感性增加, FSH 呈相反情况^[3]。也有研究发现 PCOS 患者中 LH 具有持续而快速的频率, 卵巢周期紊乱且没有排卵^[5]。

1.2 FSH 低水平引起 E₂ 升高 PCOS 的发生与 HPGA 失调有关, 包括下丘脑 GnRH 的脉冲式分泌的频率和幅度增加、LH 及 FSH 分泌的改变。尽管以前的报道提出 PCOS 患者中下丘脑 GnRH 脉冲发生器存在本质的异常, 但最近的报道表明 PCOS 的发生主要由下丘脑反馈作用受损引起^[5]。PCOS 患者中 FSH 的变化主要 FSH 呈低水平。在卵泡期, 低水平的 FSH 不能形成优势卵泡, 临床上表现为无排卵, 进而卵巢功能亢进, 分泌大量的雌激素, 雄激素对 GnRH 进行负反馈调节。这与实验研究^[6]相一致, 出生前雄激素化的大鼠模型中, E₂ 和 T 水平升高、FSH 水平降低。

1.3 LH 高水平引起 T 升高 目前 PCOS 的发病机制主要有胰岛素抵抗、卵巢甾体激素异常和神经内分泌异常。卵巢甾体激素异常的本质是卵巢的卵泡膜细胞在 GnRH 的刺激下产生大量的雄激素。有研究表明 LH 分泌过多被认为是卵巢雄激素过多的原因, 这可能由于 PCOS 患者中 GnRH 和血清 LH 水平增高, GnRH 升高, 血清中 LH 应答性增高, 高水平 LH 刺激卵泡膜细胞产生的大量的甾体激素, 造成高雄激素血症^[7]。Stadtmauer LA 等^[8]研究发现用促性腺激素释放激素抑制剂治疗 PCOS 患者, 血清中 LH 和 T 水平同时急剧下降, 而 Orvieto R 等^[9]用长效促性腺激素释放激素激动剂治疗 PCOS, 卵巢睾酮 (testosterone, T) 的合成受抑制接近绝经女性 T 水

基金项目: 国家“十一五”科技支撑计划 (No. 2007BA120B015); 国家科技重大专项——国家公益性行业专项 (No. 201107005); 国家科技重大专项——国家公益性中医行业专项 (No. 201507001); 世界中医药学会联合会社会募集资金资助的合作项目 (No. WFC-MS-2016 - 001)

作者单位: 1. 黑龙江中医药大学附属第一医院妇产科 (哈尔滨 150040); 2. 黑龙江中医药大学临床医学院 (哈尔滨 150040)

通讯作者: 吴效科, Tel: 0451 - 82110094, E-mail: xiaokewu2002@vip.sina.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20170315. 055

平。这也说明卵巢雄激素合成过多与 LH 高水平有关,而且 LH 是造成高雄激素血症的直接原因。大多数 PCOS 患者伴有高胰岛素血症,抑制肝脏合成性激素结合球蛋白,导致血清中游离或结合的 T 升高,而胰岛素协同 LH 刺激卵巢合成大量的雄激素进而造成高雄激素血症。PCOS 成年患者中雄激素过多的原因,可能是多因素的,但本质是 HPGA 失调造成 LH 分泌增加,从而刺激卵巢卵泡膜细胞合成大量的雄激素。而持续的高雄激素血症又加重了 GnRH 的负反馈作用受损^[10],Feng Y 等^[11]提出雄激素受体(androgen receptor, AR)与 GnRH 的神经元有相互重叠的分布,可能解释了雄激素能影响 GnRH 的反馈调节。

2 PCOS 的冲任损伤表现为冲任停滞

2.1 冲任生理:任通冲盛、氤氲有时 冲任与女性一生正常的生理活动有着密切的联系。妇女妊娠,胚胎由任脉为之系养、冲脉为之孕育;分娩后,则冲任经血上化乳汁,表现为泌乳及短暂的停经,而“七七,任脉虚,太冲脉衰少”则进入绝经期,生殖功能亦随之丧失。冲任的功能在正常情况下制约经血,维护机体统一的生理活动。《诸病源候论》中指出月水、乳汁与冲任及手太阳、少阴二经的关系,“冲任之脉皆起于胞内,为经络之海,手太阳小肠,手少阴心二经为表里,至上为乳汁,下为月水……”^[12]。王冰“冲任流通,经血渐盈,应时而下……冲为血海,任主胞胎,二者相资,故能有子”^[13]是对冲任生理的高度概括。另《女科经纶》曰:“冲为血海,任主胞胎,若男子媾精,阴阳和合而成孕,则其血皆移阴於胎矣,既产”^[14]。

2.2 冲任病理:冲任阻滞、闭经不孕 中医古籍中无“多囊卵巢综合征”病名的记载,根据临床症状可归属为“闭经”“不孕”的范畴。冲任二脉损伤,会导致月经失调,进而造成闭经、不孕等妇科疾病。《诸病源候论》指出:“月经不调为冲任受伤,月水不道为冲任受寒,漏下乃冲任虚损”^[12]。《医学衷中参西录》曰:“血瘀冲任则可闭经”^[15]。在女性受孕后则表现为带下、产后血瘀的病变。以上论述足以说明冲任二脉在妇女生理机能活动中的核心地位,它的机能活动障碍又是导致各种妇科疾病的重要因素。冲任的病理方面,陈自明指出“妇人病有三十六种,皆由冲任劳伤所致”^[16]。

2.3 治则治法:调畅冲任、行经助孕 凡治妇人,必先明冲任之脉,明于冲任之故,则本源洞悉,而后所生之病,虽有千条万绪,可以知其所从起,故治妇人则勿忘调经,调经之关键在于调理冲任二脉。叶天士治疗妇科病特别重视温养奇经。在《临证指南医案》

中有多处提到,如“冲任两损伤,经漏终年不痊”,“产后淋病,都是冲任奇经内怯”^[17]。他主张温养肝肾,恒用血肉有情之品,通补奇经,充养八脉,用药多选鹿角胶、阿胶、龟版、当归、紫石英、紫河车、肉苁蓉等。现代研究证明,此类药物含有内分泌激素。另外,临床中运用调理冲任促排卵收到一定的良效。

总之,PCOS 证候要素为痰瘀,痰湿壅滞,脂膜闭塞子宫可导致闭经、不孕。PCOS 临床表现符合中医“痰”和“瘀”的证候诊断。痰浊阻塞肌肤可表现为皮肤油腻、痤疮、多毛;痰浊阻滞冲任、胞宫,可致月经稀发、闭经、不孕;痰浊壅盛,膏脂充溢,可见形体肥胖;痰湿气血互结为癥瘕,故卵巢成多囊性改变^[18]。故 PCOS 的冲任病理基于临床证候特点为痰湿、血瘀、痰瘀互结;表现为脏腑失调、气血不畅。治法上调畅冲任,行经助孕。

3 Gn 失调是中国 PCOS 的表型特征

3.1 PCOS 的诊断标准 1990 年 NIH 诊断标准忽略了卵巢形态方面的异常;2003 年鹿特丹标准对高雄激素血症及高雄激素临床表现未明确;2006 年 AES 诊断标准过高评价高雄对 PCOS 诊断的意义。而研究证明胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)在 PCOS 的重要特点,但以上标准均未涉及。PCOS 患者的临床症状,生化特征存在种族和地域差异,PCOS 卵巢体积及形态与欧美国家的 PCOS 患者存在显著差异^[19]。NIH、Rotterdam、AES 诊断标准都是针对欧美的 PCOS 临床特点制定的,并不适合亚洲女性尤其是中国汉族女性的发病特点。因此,提出 PCOS 的诊断标准^[20]:月经稀发或闭经,此临床无排卵症,作为诊断的必须条件;超声卵巢呈 PCO 改变,此为 PCOS 卵巢无排卵的生化特征;Gn 失调(LH 升高、LH/FSH 比例失调)。Woo I 等^[21]将 LH/FSH > 1 作为诊断 PCOS 的标准。

3.2 Gn 失调是诊断中国 PCOS 的特征 诊断指标采用 Gn 失调是 PCOS 所特有的 Gn 分离现象,PCOS 患者中 LH、LH/FSH 升高的比例在不同地区不同种族存在很大的差异。中国 PCOS 患者中 LH、LH/FSH 升高者的比例 74%^[22],日本 PCOS 患者 LH、LH/FSH 升高的比例 80%。Carmona-Ruiz IO 等^[23]发现 PCOS 患者中, LH 升高的比例为 39.8%,而 Orio F 等^[24]研究发现 PCOS 患者中 LH 升高的所占比例为 51%。数据说明,中国 PCOS 中促性腺激素失调的比例高于欧美国家,中国患者内分泌失调是 PCOS 的显著特征。而中国 PCOS 患者多毛、痤疮、高雄激素血症等代谢特征无欧美国家明显。中国南方

PCOS 患者肥胖的发生率为 1.3%^[22], 美国为 24%, 西班牙为 30%^[24], 而多毛评分显著低于西班牙和欧美国国家^[23]。以上说明, 在不同的种族不同的地域, PCOS 临床和生化特征存在显著的差异。中国 PCOS 患者内分泌失调(主要指 LH、LH/FSH)表现严重, 而欧美国国家代谢及高雄表现较为突出, 因此, 把促性腺激素的评估纳入中国 PCOS 的诊断标准, 是适合中国人口特征的。

4 针刺治疗 PCOS 的机制在于调控生殖轴

4.1 针刺对 GnRH 神经元的调控 下丘脑 GnRH 神经元是内分泌调节轴的启动因素。针刺对 HPGA 的分泌功能具有良性的调节作用, 针刺可通过兴奋下丘脑-垂体系统使性腺激素分泌增加, 使卵巢 LH、FSH、E₂、孕酮(progesterone, P)等分泌趋于正常, 从而改善患者的排卵功能。PCOS 患者的 PCO 改变、IR、高胰岛素血症、向心性肥胖及高血压均与交感神经活性增加相关。有研究表明针刺后 24 h 内能增加 β -内啡肽水平, 降低交感神经的活性, 从而调节 PCOS 患者 GnRH 的分泌调节月经周期^[25]。电针能够对卵巢切除术大鼠室旁核中的促肾上腺皮质激素释放激素神经元数量增多, 刺激后产生 GnRH-ir 物质, 最终促进 GnRH 的表达。同时促进血中促肾上腺皮质激素释放激素的合成和分泌, 皮质酮水平及血中 E₂ 水平。同时, 还发现持续的电针刺激还可促进提升血中促肾上腺皮质激素浓度、肾上腺皮质的功能、皮质酮及血中 E₂ 水平^[26]。经电针处理后, 下丘脑 GnRH 神经元数量增加, 棘型细胞数增多, GnRH mRNA 表达水平提高。

4.2 针刺对 Gn 释放调控 针刺对卵巢内分泌功能的调控主要体现在对交感神经调节。低频电针通过调节交感神经反射性的调节交感神经时标和卵巢血流, 能改变戊酸雌二醇诱导的 PCO 大鼠卵巢的 β_2 肾上腺受体, 而且能阻止 E₂ 诱导的神经营养因子受体 p75 增量调节通过交感神经支配的卵巢对神经生长因子的反应。胡智海等^[27]认为针刺胰俞穴能提高胰岛素敏感性, 能有效地降低 T 的水平, 从而减轻对 HPGA 的抑制作用, 达到促排卵的作用, 而且针刺三阴交穴对垂体激素释放有一定的调节作用。俞瑾等^[28]研究发现血 FSH、LH 值及 FSH 脉冲频率数在电针后均上升, 提示电针是通过中枢神经系统调节 FSH、LH 分泌, 从而起促排卵作用的。朱晓艳等^[29]发现针刺使 PCOS 不孕患者 LH、泌乳素(prolactin, PRL)、T 水平降低, 明显的改善 PCOS 生殖内分泌, 促进排卵, 提高妊娠。

4.3 针刺对卵巢局部的调控 针刺能够抑制卵泡膜细胞异常分泌转化生长因子- α 从而抑制颗粒细胞异常合成, 抑制卵泡膜、间质细胞异常增生, 改善卵巢多囊状态, 诱发排卵。针刺对卵巢功能的局部调节同时改善卵巢高雄激素血症。在针刺对大鼠卵巢局部调节的试验中, 针刺能显著下调 PCOS 大鼠卵巢局部调节因子转化生长因子 β_1 和表皮生长因子受体及其 mRNA 的表达, 降低 T、E₂ 水平^[28]。Elisabet E 等^[30]发现电针能使 PCO 大鼠模型下丘脑中的内皮素升高, 卵巢中的内皮素减低。Zhang K 等^[31]研究发现, 针刺三阴交、子宫穴能提高 NGF 蛋白的表达。电针可提高卵巢 NGF 活性, 调节卵巢交感神经活动, 从而增加卵巢血流量, 减少子宫动脉血流阻力, 增加子宫内膜厚度, 提高妊娠率^[32]。

综上所述, PCOS 可能是由于下丘脑-垂体-卵巢轴失调引起的内分泌异常, 主要表现为 E₂ 升高, T 升高, 中医表现为冲任停滞、痰壅胞宫, 从而引起 PCOS 闭经、不孕等临床症状。针刺可调控 PCOS 患者的生殖轴, 通过对神经元、Gn 释放和卵巢局部的调控来改善内分泌, 最终改善排卵和妊娠等结局, 因此, 针刺通过调控 PCOS 性腺轴失调可能是治疗的新靶点。

参 考 文 献

- [1] Tsutsumi R, Webster NJ. GnRH pulsatility, the pituitary response and reproductive dysfunction [J]. *Endocr J*, 2009, 56(6): 729-737.
- [2] 杨新鸣, 吴效科. 冲任阻滞与多囊卵巢综合征[J]. *世界中西医结合杂志*, 2010, 5(8): 645-648.
- [3] Roland AV, Moenter SM. Reproductive neuroendocrine dysfunction in polycystic ovary syndrome: insight from animal models[J]. *Front Neuroendocrinol*, 2014, 35(4): 494-511.
- [4] Taylor AE, McCourt B, Martin KA, et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82(7): 2248-2256.
- [5] Haider S, Mannan N, Khan A, et al. Influence of anthropometric measurements on abnormal gonadotropin secretion in women with polycystic ovary syndrome[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2014, 24(7): 463-466.
- [6] 梁晨, 丛晶, 常惠, 等. “补肾化痰”复方颗粒对 PCOS 模型大鼠卵巢内胰岛素抵抗分子的调控[J]. *中国中西医结合杂志*, 2011, 31(12): 1639-1644.
- [7] Burt Solorzano CM, Beller JP, Abshire MY, et al. Neuroendocrine dysfunction in polycystic ovary syndrome[J]. *Steroids*, 2012, 77(4): 332-337.
- [8] Stadtmauer LA, Sarhan A, Duran EH, et al. The

- impact of a gonadotropin-releasing hormone antagonist on gonadotropin ovulation induction cycles in women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized study [J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(1): 216–220.
- [9] Orvieto R, Meltzer S, Homburg R, et al. What is the preferred GnRH analogue for polycystic ovary syndrome patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation for *in vitro* fertilization? [J]. *Fertil Steril*, 2009, 91(4): 1466–1468.
- [10] Blank SK, McCartney CR, Marshall JC. The origins and sequelae of abnormal neuroendocrine function in polycystic ovary syndrome [J]. *Hum Reprod Update*, 2006, 12(4): 351–361.
- [11] 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.
- [12] 隋·巢元方原著, 刘晓峰点校. 诸病源候论 (新校版) [M]. 北京: 人民军医出版社, 2006: 22, 6–8, 175.
- [13] 王洪图点校. 黄帝内经素问 (修订版) (M). 北京: 科学技术文献出版社, 2013: 3, 798.
- [14] 清·萧坝著. 女科经纶 [M]. 山西: 山西科学技术出版社, 2012, 110(2): 134.
- [15] 张锡纯. 医学衷中参西录 [M]. 河北: 河北人民出版社, 1974: 11, 365.
- [16] 宋·陈自明. 妇人大全良方 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 10.
- [17] 清·叶天士撰·临证指南医案 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 91.
- [18] 鲁雅娟, 张秀, 王佩娟. 痰湿与多囊卵巢综合征关系的理论探讨 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2016, 40(9): 657–665.
- [19] Fruzzetti F, Campagna AM, Perini D, et al. Ovarian volume in normal and hyperandrogenic adolescent women [J]. *Fertil Steril*, 2015, 104(1): 196–199.
- [20] 常惠, 李威, 吴效科, 等. 胰岛素抵抗在多囊卵巢综合征诊断中的意义 [J]. *中国妇幼保健杂志*, 2009, 20(6): 745–748.
- [21] Woo I, Tobler K, Khafagy A, et al. Predictive value of elevated LH/FSH ratio for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome [J]. *J Reprod Med*, 2015, 60(11–12): 495–500.
- [22] Chen X, Yang D, Mo Y, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in unselected women from southern China [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2008, 139(1): 59–64.
- [23] Carmona-Ruiz IO, Saucedo-de la Llata E, Moraga-Sánchez MR, et al. Polycystic ovary syndrome: is there a rise in the prevalence? [J]. *Gynecol Obstet Mex*, 2015, 83(12): 750–759.
- [24] Orio F, Muscogiuri G, Nese C, et al. Obesity, type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease risk: an update in the management of polycystic ovary syndrome [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016, 207: 214–219.
- [25] Ahmed MI, Duleba AJ, El Shahat O, et al. Naltrexone treatment in clomiphene resistant women with polycystic ovary syndrome [J]. *Hum Reprod*, 2008, 23(11): 2564–2569.
- [26] Kurzthaler D, Hadziomerovic-Pekic D, Wildt L, et al. Metformin induces a prompt decrease in LH-stimulated testosterone response in women with PCOS independent of its insulin-sensitizing effects [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2014, 12: 98.
- [27] 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.
- [28] 俞瑾, 郑怀美, 邴圣民. 电针促排卵和血 FSH、LH 水平及滤泡生长的观察 [J]. *中西医结合杂志*, 1989, 9(4): 199–202, 195.
- [29] 朱晓艳, 季兰萍, 刘长跃, 等. 针灸治疗多囊卵巢综合征合并不孕症的临床效果分析 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2015, 10(12): 1720–1722.
- [30] Stener-Victorin E, Lundeberg T, Cajander S, et al. Steroid-induced polycystic ovaries in rats: effect of electro-acupuncture on concentrations of endothelin-1 and nerve growth factor (NGF), and expression of NGF mRNA in the ovaries, the adrenal glands, and the central nervous system [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2003, 1: 33.
- [31] Zhang K, Liu Z, Li G, et al. Electro-acupuncture promotes the survival and differentiation of transplanted bone marrow mesenchymal stem cells pre-induced with neurotrophin-3 and retinoic acid in gelatin sponge scaffold after rat spinal cord transection [J]. *Stem Cell Rev*, 2014, 10(4): 612–625.
- [32] Maliqueo M, Benrick A, Alvi A, et al. Circulating gonadotropins and ovarian adiponectin system are modulated by acupuncture independently of sex steroid or β -adrenergic action in a female hyperandrogenic rat model of polycystic ovary syndrome [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 412: 159–169.

(收稿: 2016–03–16 修回: 2017–02–17)

责任编辑: 白霞