

敦土利水分期针灸治疗脾肾两虚型多囊卵巢巢综合征胰岛素抵抗的临床疗效及与血清炎症因子的相关性研究*

陈阳^{1,2}, 邢利威³, 赵锐¹, 章小娟¹, 王菁¹, 夏小焱¹, 赵荣^{2,3**}

(1. 海南省妇女儿童医学中心 海口 571100; 2. 南京中医药大学第一临床医学院 南京 210023;

3. 云南中医药大学第一临床医学院 昆明 650500)

摘要:目的 验证敦土利水分期针灸对多囊卵巢巢综合征胰岛素抵抗(PCOS-IR)的临床疗效,分析针灸改善PCOS-IR临床指标与炎症因子水平变化的相关性。方法 70例PCOS-IR患者行饮食、运动指导等基础治疗并随机分为二甲双胍(对照)组及敦土利水分期针灸(主穴取关元、中极、三阴交、足三里、丰隆,隔天针灸)联合二甲双胍组(针灸组),各35例,连续治疗3个月,分别采集治疗前后患者中医症候积分、体征评分(多毛评分、痤疮评分、黑棘皮评分)、性激素、血脂、空腹血糖、空腹胰岛素及血清炎症因子IL-1 β 、IL-18水平。结果 对照组有效率为48.57%,针灸组有效率为94.29%,统计学差异显著($P<0.01$);治疗前后组内比较,两组中医症候积分、体征评分、FPG、FINS、HOMA-IR、TG、LDL-C、LH、LH/FSH、T、PRL、IL-18及IL-1 β 均下降,而E2及P水平升高,有统计学差异($P<0.05$);组间比较,痤疮评分、黑棘皮评分、FINS、HOMA-IR、TG、LDL-C、LH、LH/FSH、T、IL-18及IL-1 β 下降,HDL-C、FSH水平升高,有统计学差异($P<0.05$);Pearson相关分析显示IL-1 β 及IL-18在治疗前后的水平变化与BMI、LH、T、FINS、HOMA-IR、TG的变化水平呈明显正相关($R>0.40, P<0.05$)。结论 敦土利水针法联合二甲双胍可显著改善PCOS-IR患者糖脂代谢,缓解胰岛素抵抗,调节性激素水平,疗效优于单纯西药治疗。Pearson相关分析提示炎症因子可能是针灸显效的重要靶点之一。

关键词:敦土利水分期针灸 脾肾两虚 多囊卵巢巢综合征 胰岛素抵抗 炎症因子

DOI: 10.11842/wst.20240201002 CSTR: 32150.14.wst.20240201002 中图分类号: R245.8 文献标识码: A

多囊卵巢巢综合征(Polycystic ovarian syndrome, PCOS)是常见的育龄女性生殖内分泌代谢疾病。临床症状具有高度异质性,通常表现为无排卵性不孕、月经不规律、高雄激素血症、胰岛素抵抗(Insulin resistance, IR)等。全球患病率为8%-25%^[1-2],呈逐年升高趋势,其中65%-85%的PCOS会发生胰岛素抵抗^[3-4]。胰岛素抵抗是PCOS的重要病理机制,高胰岛素血症与高雄

激素血症共同影响下丘脑-垂体-卵巢轴(Hypothalamic-pituitary-ovarian axis, HPO axis)的功能,引起卵泡发育障碍与不孕^[5-7]。同时,PCOS-IR可引起代谢综合征(肥胖)、2型糖尿病及心脑血管疾病等远期代谢并发症,给广大女性带来身心伤害与经济负担。研究显示,PCOS患者长期处于慢性低度炎症状态^[8-10],IL-1 β 和IL-18等多种炎症因子干扰胰岛素信号通路,

收稿日期:2024-02-01

修回日期:2024-04-16

* 海南省自然科学基金委员会青年项目(823QN358):敦土利水针法调控线粒体动力学及自噬改善多囊卵巢巢综合征胰岛素抵抗的研究,负责人:陈阳;海南省卫生健康行业科研项目(22A200096):敦土利水分期针灸治疗多囊卵巢巢综合征胰岛素抵抗的临床观察,负责人:陈阳。

** 通讯作者:赵荣(ORCID:0000-0003-0718-1951),教授,博士研究生导师,云南中医药大学第一临床医学院副院长,主要研究方向:针药结合治疗妇科内分泌疾病。

降低胰岛素敏感度,可能是IR发生发展的重要机制。针灸治疗PCOS-IR疗效显著,然其具体作用机制不甚明确,同时针灸在治疗慢性炎症性疾病如类风湿关节炎及焦虑等方面的研究得到广泛关注,因此本研究基于中医五行相克及扶正祛邪理论,针对PCOS-IR患者采用敦土利水分期针灸,明确其疗效并进一步分析糖脂代谢等指标与炎症因子的相关性,从抗炎角度探讨针灸改善PCOS-IR的可能机制,为临床提供参考依据。

1 临床资料

1.1 一般资料

本研究中将临床治疗有效率作为主要结局指标,依据实验性研究中完全随机设计两组率的比较样本含量计算公式(假设两组样本相等时):

$$N = \left[\frac{Z_{\alpha/2} \sqrt{p_c(1-p_c)*4 + \frac{Z_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1)/0.5 + p_2(1-p_2)/0.5}}{p_1 - p_2}} \right]^2 \quad (1)$$

设定I类错误的概率 $\leq 5\%$,即 $\alpha=0.05$,II类错误的概率 $\leq 20\%$,即 $\beta=0.20$,检验效能 $1-\beta=0.80$,双侧 $t_{0.05}=1.96$, $t_{0.2}=0.84$,查阅文献^[11], $p_1=0.93$, $p_2=0.63$, $p_c=(0.93*30+0.63*30)/60$,带入上述公式计算得到样本含量为 $N=58$ 。另设20%的失访率,估算样本量 $N=70$,即每组35例。本次研究取2022年1月-2023年03月就诊于海南省妇女儿童医学中心的PCOS-IR患者,符合入排标准的受试者连续入组,依据随机数字表,分为二甲双胍组(以下简称对照组)、二甲双胍+敦土利水针灸组(以下简称针灸组),每组35人。研究方案经海南省妇女儿童医学中心伦理委员会审议同意并签署批准意见后实施(HNWCML 伦审 2022 第[137]号),所有受试者进入临床研究前均签署知情同意书。

1.2 诊断标准制定

1.2.1 西医诊断标准

多囊卵巢综合征的诊断,参照2018年中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组的《多囊卵巢综合征中国诊疗指南》^[12]:

- (1) 月经稀发或闭经或不规则子宫出血。
- (2) 一侧或双侧卵巢内直径2-9mm的卵泡数 ≥ 12 个,和(或)卵巢体积 ≥ 10 mL。
- (3) 高雄激素临床表现或高雄激素血症:①多毛

(男性型黑粗毛,常见于上唇、下腹部、大腿内侧、乳晕、脐部周围);②痤疮(主要累及面颊下部、颈部、前胸及上背部);③高雄激素血症:血清总睾酮水平正常或轻度升高,通常不超过正常范围上限的2倍;可伴有雄烯二酮水平升高,脱氢表雄酮(DHEA)、硫酸脱氢表雄酮水平正常或轻度升高。

标准:(1)必须存在;另外具备(2)和/或(3)即可诊断。

胰岛素抵抗的诊断:参照2018年《胰岛素抵抗评估方法和应用的专家指导意见》^[13]中以稳态模型的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)评估胰岛素敏感性。依据本研究中人群年龄及地区特点,本次切点值采用邢小燕等^[14]在中国人群研究中的75th HOMA-IR值2.69。

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{空腹血糖}(\text{mmol/L}) * \text{空腹胰岛素}(\text{mIU/L})}{22.5} \quad (2)$$

1.2.2 中医诊断及辨证标准

诊断标准:参照全国中医药行业高等教育“十四五”规划教材《中医妇科学》^[15]、《中医病症诊断疗效标准》^[16](2017年版)。

脾肾两虚证:主证:①月经延迟,渐至经闭;②量少色淡质稀;③带下量多,质清稀;④经期紊乱,淋漓不净。次证:①婚久不孕;②腰膝酸软,头晕耳鸣,神疲乏力;③胸闷泛恶,神疲肢重;④畏寒便溏;⑤舌淡苔薄或白腻,脉沉滑细。标准:具有3项主症或2项主症+2项次症。

1.2.3 纳入标准

①符合上述中西医诊断标准;②20-40岁且近半年内无生育要求;③胰岛素抵抗(HOMA稳态模型评价, $\text{IR} \geq 2.69$);④知情同意者。

1.2.4 排除标准

①其他原因导致的高雄激素血症者以及排卵功能障碍的疾病者;②近3个月内服用过激素类药物如避孕药、糖皮质激素者;③合并心脑血管疾病,肝肾功能不全,造血系统疾病,内分泌系统疾病患者;④精神异常,不能配合治疗者;⑤正在参加其他临床试验者。

2 治疗方法

2.1 基础治疗

所有入组受试者均进行生活健康指导,包括但不限于运动指导和饮食指导,针对个人受试者诉求及代谢紊乱差异程度,进行个性化指导。受试者若月经不

至超2个月,排除妊娠后,予孕激素(地屈孕酮片,达芙通,荷兰 Abbott Biologicals B.V. 公司,批号:H20170221) 20 mg·qd⁻¹,连服7-10天,撤血后继续行相应治疗。

2.2 对照组

口服二甲双胍片(格华止,中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字H20023370,规格0.5 g/片,20片):1次1片(500 mg),每天3次,连续治疗3个月。

2.3 针灸组

二甲双胍治疗(同对照组)加用针灸治疗:隔天进行一次针灸,每周3次(推荐时间为每周一、周三及周五),留针时间为30 min,连续治疗3个月。主穴:关元(灸)、中极(灸)、三阴交、足三里(灸)、丰隆。配穴:根据月经周期加相应腧穴。月经期:合谷、肝俞、肾俞、次髂(量少则加以灸法)。卵泡期:公孙、内关、育俞、子宫、太溪、然谷、后溪。排卵期:水道(电针)、归来(电针)、合谷、太冲、头皮针生殖区。局部闪罐、局部药饼灸。黄体期:百会、至阳、膈俞、肾俞(灸)、列缺、照海,灸八髎穴。

针刺操作:穴位定位参照《经穴名称与定位 GB/T12346—2021》^[7]。依据患者所处月经周期,选择合适体位,暴露局部皮肤后常规消毒,快速进针(华佗牌一次性使用无菌针灸针,苏州医疗用品有限公司,苏械注准20162200970,规格0.30 mm×25 mm、0.30 mm×40 mm),行提插或捻转,使患者感受到酸麻重胀,医生手下感到紧张感,即为“得气”,腹部穴位采用徐入徐出的导气法,余穴采用平补平泻手法,关元、中极及双侧足三里燃艾柱(特高艾灸条,南阳医乐嘉艾草制品有限公司,宛龙艾健证字[2018]第005号2-3 cm,2柱),电针(翔宇电针治疗仪,安阳市翔宇医疗设备有限责任公司,豫械注准20152260115,规格型号XYD-II,连续波,电流强度0.1-1 mA,频率1-3 Hz),留针25-30 min。针刺操作由具有执业医师资格的针灸专业医师进行。

3 疗效观察

3.1 一般指标

记录受试者人口学资料及身高、体重,计算体质指数(BMI),进行多毛、痤疮、黑棘皮评分,询问月经史、婚育史、生育史、手术史等。

3.2 观察指标

(1)主要结局指标:参照《中医病证诊断疗效标

准》(2017年版)并结合临床制订疗效评价标准:痊愈:N≥90%且HOMA-IR<2.69;显效:70%≤N<90%且HOMA-IR<2.69;有效:30%≤N<70%或HOMA-IR<2.69;无效:N<30%或HOMA-IR>2.69。

$$\text{临床总有效率} = \frac{\text{痊愈人数} + \text{显效人数} + \text{有效人数}}{\text{治疗总人数}} \times 100\% \quad (3)$$

$$N = \frac{\text{治疗前中医症候积分} - \text{治疗后中医症候积分}}{\text{治疗前中医症候积分}} \times 100\% \quad (4)$$

(2)次要结局指标:性激素六项(月经或药物撤血的第2-3天采血测定血清LH、FSH、E2、P、T、PRL值)、血脂四项(空腹采血测定血清TG、CHO、HDL-C、LDL-C值)及炎症因子(ELISA试剂盒测定IL-18及IL-1β水平)。

3.3 安全性评价

治疗过程中监测受试者血压、呼吸、心率、体温及各种药物及针刺不良反应。

3.4 统计学分析

临床收集数据使用SPSS 26.0统计软件进行统计分析,计数资料组间比较用 χ^2 检验,计量资料符合正态分布及方差齐性的用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述,组间比较用 t 检验,不服从正态分布及方差齐性的等级资料的组间比较用秩和检验。 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 为差异有统计学意义。

3.5 结果

3.5.1 一般资料对比

本试验共纳入受试者70例,对照组、针灸组各35例,各组受试者年龄、体重指数均呈正态分布,经两独立样本 t 检验,差异无统计学意义($P > 0.05$)(见表1),具有可比性。

3.5.2 临床疗效对比

将治疗后两组疗效进行比较,两组痊愈及显效人数均为0人,对照组有效17例,无效18例,总有效率为48.57%;针灸组有效33例,无效2例,总有效率为94.29%;针灸组疗效明显优于对照组, $\chi^2 = 17.92$, $P <$

表1 一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄(岁)	体重指数(kg·m ⁻²)
对照组	27.37±4.65	26.56±1.16
针灸组	28.03±3.49	26.87±1.42
t	-0.67	-0.99
P	0.17	0.23

表2 治疗后各组临床疗效比较($\bar{x}\pm s, n=35$)

组别	有效	无效	总有效率(%)	χ^2	P
对照组	17	18	48.57	17.92	0.00
针灸组	33	2	94.29		

表3 中医症候积分、多毛、痤疮及黑棘皮评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	对照组		针灸组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
中医症候积分	32.54±1.67	23.06±1.68 ^{##}	32.66±1.49	21.23±1.11 ^{##}
多毛评分	26.31±7.05	24.63±4.92 ^{##}	25.74±6.45	24.17±6.28 ^{##}
痤疮评分	2.17±1.44	1.66±1.16 ^{##}	2.03±1.22	0.71±0.71 ^{####}
黑棘皮评分	1.54±0.92	1.31±0.72 ^{##}	1.17±0.95	0.40±0.55 ^{####}

注:组内比较,[#] $P<0.05$,^{##} $P<0.01$;组间比较,^{*} $P<0.05$,^{**} $P<0.01$ 。

表4 各组治疗前后空腹血糖、空腹胰岛素及胰岛素抵抗指数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	对照组		针灸组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
FPG($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	5.02±0.44	4.72±0.46 ^{##}	5.22±0.63	4.84±0.45 ^{##}
FINS($\text{mIU}\cdot\text{L}^{-1}$)	18.13±1.62	14.96±1.27 ^{##}	18.38±1.67	12.36±0.90 ^{####}
HOMA-IR	4.02±0.27	3.13±0.35 ^{##}	4.27±0.48	2.65±0.25 ^{####}

注:组内比较,[#] $P<0.05$,^{##} $P<0.01$;组间比较,^{*} $P<0.05$,^{**} $P<0.01$ 。

表5 各组治疗前后血脂水平比较($\bar{x}\pm s, \text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)

组别	对照组		针灸组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TG	3.90±0.63	3.05±0.46 ^{##}	4.20±0.13	2.55±0.45 ^{####}
CHO	4.05±0.86	3.94±0.93	4.23±1.01	4.04±0.94 [#]
HDL-C	1.30±0.23	1.35±0.17	1.31±0.22	1.77±0.17 ^{##}
LDL-C	4.53±0.58	3.62±0.47 ^{##}	4.49±0.53	2.68±0.53 ^{####}

注:组内比较,[#] $P<0.05$,^{##} $P<0.01$;组间比较,^{*} $P<0.05$,^{**} $P<0.01$ 。

0.01,结果具有统计学意义(见表2)。

3.5.3 临床症状对比

治疗前,针灸组及对照组中医症候积分、多毛评分、痤疮评分及黑棘皮评分均呈偏态分布,组间比较采取两独立样本非参数检验,各评分P值均大于0.05,有可比性。治疗后,针灸组及对照组中医症候积分、多毛评分、痤疮评分及黑棘皮评分均呈偏态分布,组内治疗前后比较采用两配对样本的非参数检验,组间比较采取两独立样本非参数检验,结果如下,两组在治疗后,中医症候积分、多毛评分、痤疮评分及黑棘皮评分较治疗前均显著下降,差异具有统计学意义($P<0.01$);痤疮及黑棘皮评分组间比较具有统计学差异($P<0.01$)(见表3),提示针灸及二甲双胍治疗均可改善PCOS患者临床症状,且联合治疗在改善痤疮及黑

棘皮等症方面优于对照组。

3.5.4 空腹血糖、空腹胰岛素及胰岛素抵抗指数比较

各组治疗前FPG、FINS呈正态分布,适用两独立样本t检验,差异无统计学意义($P>0.05$);而HOMA-IR呈偏态分布,适用两样本Mann-Whitney U检验,差异无统计学意义($Z=-1.639, P>0.05$),两组具有可比性。两组患者治疗后空腹血糖、空腹胰岛素及胰岛素抵抗指数均呈正态分布,组内治疗前后比较采用配对样本t检验,组间比较采用两独立样本t检验。与治疗前相比,二甲双胍及针灸治疗后,空腹血糖、空腹胰岛素及胰岛素抵抗指数均降低,差异具有统计学意义($P<0.01$);同时,针灸组治疗后空腹胰岛素水平及胰岛素抵抗指数下降明显,与对照组相比具有统计学差异($P<0.01$)(见表4),提示针灸联合治疗缓解胰岛素抵抗的作用优于单独使用二甲双胍。

3.5.5 血脂比较

两组患者治疗前后甘油三酯、胆固醇、高密度脂蛋白及低密度脂蛋白呈正态分布,组内治疗前后比较采用配对样本t检验,组间比较采用两独立样本t检验。两组治疗前血脂水平无显著差异($P>0.05$),具有可比性。与治疗前相比,针灸联合治疗后,甘油三酯、胆固醇及低密度脂蛋白水平均降低,高密度脂蛋白水平升高,差异具有统计学意义($P<0.05$),而二甲双胍组仅有甘油三酯及低密度脂蛋白水平降低($P<0.05$),胆固醇及高密度脂蛋白差异不具统计学意义($P>0.05$);同时,针灸组治疗后甘油三酯及低密度脂蛋白下降明显,高密度脂蛋白水平升高显著,与对照组相比具有统计学差异($P<0.01$)(见表5),提示针灸联合治疗调节血脂的作用优于单独使用二甲双胍。

3.5.6 血清性激素水平比较

两组患者治疗前后性激素六项及LH/FSH比值呈正态分布,组内治疗前后比较采用配对样本t检验,组间比较采用两独立样本t检验。治疗前,两组差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。与治疗前相比,两组患者治疗后,LH、LH/FSH、T及PRL水平降低,E2及P水平升高,差异具有统计学意义($P<0.05$);同时,针灸组治疗后LH、LH/FSH、T下降明显,FSH升高较显著,与对照组相比具有统计学差异($P<0.05$)(见表6),提示针灸联合治疗调节性激素水平作用优于单独使

表6 各组治疗前后性激素水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	对照组		针灸组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
LH(mIU·mL ⁻¹)	9.11±0.55	7.74±0.97 ^{##}	9.48±0.90	6.31±0.92 ^{###}
FSH(mIU·mL ⁻¹)	4.29±0.71	4.38±0.49	4.62±0.81	4.77±0.60 [*]
LH/FSH	2.14±0.25	1.78±0.21 [#]	2.06±0.27	1.33±0.15 ^{###}
E2(pg·mL ⁻¹)	39.69±8.07	43.83±6.50 [#]	39.89±9.01	44.94±8.64 [#]
T(ng·mL ⁻¹)	70.03±16.05	53.86±12.90 ^{##}	69.83±12.45	43.89±8.38 ^{###}
P(g·mL ⁻¹)	0.34±0.10	0.48±0.12 ^{##}	0.37±0.12	0.49±0.11 ^{##}
PRL(mIU·mL ⁻¹)	26.91±7.41	21.63±5.17 [#]	27.62±4.85	20.32±3.67 ^{##}

注:组内比较,[#] $P<0.05$,^{##} $P<0.01$;组间比较,^{*} $P<0.05$,^{**} $P<0.01$ 。

表7 各组治疗前后血清炎症因子比较($\bar{x}\pm s$, pg·mL⁻¹)

组别	对照组		针灸组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
IL-18	101.49±10.63	93.63±9.43 ^{##}	100.51±9.11	71.40±9.64 ^{###}
IL-1 β	14.88±1.22	13.11±0.84 ^{##}	14.72±1.31	10.81±0.81 ^{###}

注:组内比较,[#] $P<0.05$,^{##} $P<0.01$;组间比较,^{*} $P<0.05$,^{**} $P<0.01$ 。

表8 炎症因子水平变化与各临床指标变化的相关性

变量(治疗前后差值)	IL-18(pg·mL ⁻¹)		IL-1 β (pg·mL ⁻¹)	
	R值	P	R值	P
BMI	0.65	0.00 ^{##}	0.71	0.00 ^{##}
LH(mIU·mL ⁻¹)	0.48	0.00 ^{##}	0.44	0.00 ^{##}
FSH(mIU·mL ⁻¹)	-0.20	0.09	-0.12	0.32
E2(pg·mL ⁻¹)	-0.07	0.60	-0.11	0.35
P(g·mL ⁻¹)	-0.14	0.91	-0.12	0.32
T(ng·mL ⁻¹)	0.44	0.00 ^{##}	0.38	0.00 ^{##}
PRL(mIU·mL ⁻¹)	0.33	0.01 ^{##}	0.28	0.02 [#]
FPG(mmol·L ⁻¹)	0.01	0.95	0.02	0.89
FINS(mIU·L ⁻¹)	0.72	0.00 ^{##}	0.57	0.00 ^{##}
HOMA-IR	0.63	0.00 ^{##}	0.51	0.00 ^{##}
TG(mmol·L ⁻¹)	0.62	0.00 ^{##}	0.49	0.00 ^{##}
CHO(mmol·L ⁻¹)	0.18	0.13	0.12	0.31
HDL-C(mmol·L ⁻¹)	-0.60	0.00 ^{##}	-0.57	0.00 ^{##}
LDL-C(mmol·L ⁻¹)	0.59	0.00 ^{##}	0.42	0.00 ^{##}

注:组内比较,[#] $P<0.05$,^{##} $P<0.01$ 。

用二甲双胍。

3.5.7 血清炎症水平比较

各组治疗前后血清炎症水平是正态分布,组内治疗前后比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用两独立样本 t 检验。两组治疗前血清炎症水平无明显差异($P>0.05$),具有可比性。与治疗前相比,二甲双胍及针灸治疗后,IL-18及IL-1 β 水平均降低,差异具有统计学意义($P<0.01$);同时,针灸组治疗后IL-18及IL-1 β 下降明显,与对照组相比具有统计学差异($P<0.01$)

(见表7),提示针灸联合治疗的降低炎症水平作用优于单独使用二甲双胍。

3.5.8 PCOS-IR患者治疗前后炎症因子水平变化与各临床指标变化的Pearson相关性分析

取受试者BMI、LH、FSH、E2、P、T、PRL、FPG、FINS、HOMA-IR、TG、CHO、HDL-C、LDL-C及炎症因子IL-18、IL-1 β 治疗前后差值,进行正态性检验,所有数据均符合正态分布。采用Pearson相关分析,结果如下表:IL-18的水平变化与BMI、LH、T、PRL、FINS、HOMA-IR、TG、HDL-C、LDL-C的变化具有相关性,结果具有统计学意义($P<0.05$),依据R值的正负及大小,得出IL-18水平变化与BMI、LH、T、PRL、FINS、HOMA-IR、TG的变化水平呈正相关,其中与BMI、FINS、HOMA-IR、TG、LDL-C的变化水平呈显著正相关(R 值 >0.60);与HDL-C变化水平呈显著负相关(R 值 $=-0.60$)。IL-1 β 的水平变化与BMI、LH、T、PRL、FINS、HOMA-IR、TG、HDL-C、LDL-C的变化具有相关性,结果具有统计学意义($P<0.05$),依据R值的正负及大小,得出IL-1 β 水平变化与BMI、LH、T、PRL、FINS、HOMA-IR、TG的变化水平呈正相关,其中与BMI、LH、FINS、HOMA-IR、TG、LDL-C的变化水平呈明显正相关(R 值 >0.40);与HDL-C变化水平呈明显负相关(R 值 <-0.40)(见表8)。提示针对PCOS-IR患者,炎症因子IL-18、IL-1 β 变化与性激素水平、糖脂代谢水平及胰岛素抵抗指数的变化对于针灸及二甲双胍治疗反应相同。

3.5.9 安全性及依从性

治疗过程中受试者基本生命体征(血压、心率、呼吸、体温)正常。在治疗中,对照组有6名受试者、针灸组有1名受试者在服药第2-3周出现轻微胃肠道反应恶心欲呕、食欲减退等,休息后可自行缓解,经沟通确

认,受试者表示理解并同意继续完成试验,两组受试者均依方案完成诊疗,未发现严重不良反应。

4 讨论

传统医学将本病归属于中医“不孕”“闭经”等范畴。各代医家多认为本病以肾、脾脏腑功能失调为本,痰湿为标,冲任气血失调,发而为病。依据五行相克理论,针对脾肾两虚型PCOS-IR患者,总结出了以关元、中极、三阴交、足三里、丰隆为主穴的敦土利水分期针法,脾肾同治,行气利水,结合卵巢生理进行调周治疗。敦土利水,又名“培土制水”“温肾健脾”,源于中医五行之土克水理论。“敦”,《五经文字》曰厚也,《史记·历书注》曰盛也;敦土利水即为土厚且盛以利于克水之意,值得注意的是,此处的“土”是指广义上能够制克“水”的物质,依据中医脏象学说引申为脾肾两脏,因此,敦土利水法是通过调补脾肾治疗水湿停聚病证的治法,本质上属于脾肾同治之法。本针法中,关元培补元气、补益精血、通调冲任,为治疗不孕的要穴,中极功擅强壮元气,温补肾阳,调经助孕,关元与中极皆属任脉,任主胞胎,两穴合用可固本培元,益精封髓,达调经助孕之功;三阴交乃妇科圣穴,具有调补肝、脾、肾三经气血之功,足三里可助气血化生,下循冲脉,则太冲脉盛,月事时下,育胎有源,足三里与三阴交表里配穴,健脾和胃,布水谷散精微,气血生化有源,利水湿化痰凝,邪得出路,病乃告愈;丰隆为化痰要穴,具有化痰利湿的作用。同时结合月经周期的藏泄变化予以辨证治疗:月经期“重阳转阴”,阳气充盛推动经血方可盈满而泄,选用肝俞、肾俞、次髎,五脏有病取其俞,诸穴调补肝肾,培纳摄气,精血同治,肾精胜则天癸至,月信如期;卵泡期为“重阴”之期,经后血海空虚,阴精不足,至此期肾精蓄长,渐至充盈,选用公孙、内关、育俞、子宫、太溪、然谷、后溪,调理五经气血,补血活血,补肾温阳,升清降浊以分化水湿,振奋阳气以助力化湿,水湿邪气即去,则月经自调;排卵期“重阴转阳”,阴长至极,阳气渐长,阴阳转化,阳气蒸发阴液而呈氤氲之状,选水道、归来、合谷、太冲,和畅气血,理气行滞,气血阴阳和畅,转化有序,月信方可按期来潮;黄体期以“阳长”为主,渐至“重阳”,阴精已充,阳气旺盛,胞宫充盈,阴盛阳动,选百会、至阳、膈俞、肾俞、列缺、照海、八髎穴,升发阳气,补肾暖宫,养血活血,化瘀生新,调经止痛。本针法兼

顾肾脾阴经,填补元气,重视气血,和畅冲任,兼顾先后天,利化痰湿,使得肾精得藏,脾胃得养,肝气得发,精神得安,阴平阳秘,冲任脉盛,月事时下。

在PCOS患者发病过程中,高胰岛素血症及IR具有重要作用。一方面,高胰岛素血症通过干预卵巢和肾上腺使得雄激素的合成及释放增加,同时抑制肝脏合成SHBG,因此雄激素及游离雌二醇水平升高^[18-20]。另一方面,胰岛素过高刺激小卵泡的LH受体过早表达,卵巢颗粒细胞过早终末分化,卵母细胞生长停滞,最终导致排卵障碍。因此缓解胰岛素抵抗是PCOS患者治疗的核心内容^[21-22]。本次研究结果显示,针灸联合二甲双胍疗效明显优于对照组,针灸组治疗后HOMA-IR降低程度大于对照组;同时,针灸组中医症候积分等临床症状评分均少于对照组,说明敦土利水针法与二甲双胍联合治疗可显著改善胰岛素抵抗及其临床症状。脂代谢异常是PCOS患者主要的病理特征,又可加重胰岛素抵抗,与高雄激素血症和排卵障碍密切相关^[23],改善血脂不仅有助于改善患者整体代谢,也有助于改善卵巢功能。本研究结果提示针灸联合治疗可降低PCOS胰岛素抵抗患者的TG、LDL-C水平,同时升高HDL-C水平,其治疗作用优于单用二甲双胍,这说明针灸疗法能够明显改善患者的脂质代谢。

PCOS-IR患者胰岛素水平代偿性升高,作用于垂体的胰岛素受体,诱导卵泡膜细胞过度增生,刺激LH的产生^[24-25];同时,高水平的雄激素抑制了雌孕激素对LH的负反馈调节,从而导致LH分泌增加^[26];最后,HPO轴功能受损,促性腺激素释放激素的脉冲式分泌增加,LH水平升高^[27],LH/FSH增大。本研究发现,针灸与二甲双胍联合治疗能够显著降低LH及LH/FSH值,其疗效优于二甲双胍组,说明敦土利水针法联合二甲双胍可有效调控HPO轴功能,调节性激素水平,从而恢复卵泡正常发育及排卵,改善卵巢功能。

PCOS患者体内存在长期的慢性低度炎症反应^[28-29],IL-1 β 是IL-1家族的促炎性细胞因子之一,可调控炎症级联反应与细胞因子产生,通过上调雄激素合成基因的表达,加雄激素水平,同时促进胰岛 β 细胞凋亡,诱导PCOS肥胖及胰岛素抵抗^[30-32]。IL-18作为炎症反应的明星因子,与高胰岛素血症及高雄激素血症的发生有关^[33-34],本研究发现,针刺治疗可降低PCOS-IR患者血清炎症因子IL-1 β 及IL-18的水平,且疗效优于单用二甲双胍。同时,本研究通过

Pearson 相关分析发现在 PCOS-IR 患者的针灸及二甲双胍治疗中, IL-1 β 与 IL-18 的水平变化与性激素水平、糖脂代谢水平及胰岛素抵抗指数的变化具有显著相关性, 推测 PCOS-IR 患者体内炎症相关因子 IL-1 β 与 IL-18 水平的高低可能是针灸治疗 PCOS-IR 的重要靶点之一。

综上, 敦土利水针法联合二甲双胍可改善脾肾两虚型 PCOS-IR 患者糖脂代谢, 调节性激素水平, 缓解胰岛素抵抗, 针药结合疗效优于单纯西药治疗, 减少恶心呕吐等副作用, 可以达到协同增效、减少药物副反应的功用; 同时, 该针法可有效降低血清炎症因子 IL-1 β 及 IL-18 水平, 这可能是针灸显效的重要靶点之一。

参考文献

- Zheng X, Zheng Y, Qin D, et al. Regulatory role and potential importance of GDF-8 in ovarian reproductive activity. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 878069.
- Ntomy M, Maya E, Lizneva D, et al. The pressing need for standardization in epidemiologic studies of PCOS across the globe. *Gynecol Endocrinol*, 2019, 35(1):1-3.
- Carmina E, Lobo R A. Use of fasting blood to assess the prevalence of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 2004, 82(3):661-665.
- DeUgarte C M, Bartolucci A A, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril*, 2005, 83(5):1454-1460.
- Ding H, Zhang J, Zhang F, et al. Resistance to the insulin and elevated level of androgen: a major cause of polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol*, 2021, 12:741764.
- Hussain L, Aamir N, Hussain M, et al. Therapeutic investigation of standardized aqueous methanolic extract of bitter melon (*Momordica charantia L.*) for its potential against polycystic ovarian syndrome in experimental animals' model: *in vitro* and *in vivo* studies. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022:5143653.
- Zhou J, Zuo W, Tan Y, et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acid on metabolic status in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Ovarian Res*, 2023, 16(1):54.
- Ehrmann D A. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome. *Curr Diabetes Rep*, 2002, 2(1):71-76.
- Liu H, Xie J, Fan L, et al. Cryptotanshinone protects against PCOS-induced damage of ovarian tissue via regulating oxidative stress, mitochondrial membrane potential, inflammation, and apoptosis via regulating ferroptosis. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022:8011850.
- Mukherjee A G, Wanjari U R, Kannampuzha S, et al. The implication of mechanistic approaches and the role of the microbiome in polycystic ovary syndrome (PCOS): a review. *Metabolites*, 2023, 13(1):129.
- 熊文丽. 补肾健脾法联合二甲双胍对多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗的干预效果研究. 郑州: 河南中医药大学硕士学位论文, 2017.
- 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. *中华妇产科杂志*, 2018, 53(1):2-6.
- 中华医学会糖尿病学分会胰岛素抵抗学组(筹). 胰岛素抵抗评估方法和应用的专家指导意见. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(6):377-385.
- 邢小燕, 杨文英, 杨兆军. 胰岛素抵抗指数在不同糖耐量人群中诊断代谢综合征的作用. *中华糖尿病杂志*, 2004, 12(3):182-186.
- 冯晓玲, 张婷婷. 中医妇科学. 北京: 中国中医药出版社, 2021:95-99.
- 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准. 南京: 南京大学出版社, 2007:231-232,234.
- 国家市场监督管理总局, 国家标准化管理委员会. 经穴名称与定位: *GB/T 12346—2021*. 北京: 中国标准出版社, 2021.
- Fulghesu A M, Piras C, Dessì A, et al. Urinary metabolites reveal hyperinsulinemia and insulin resistance in polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Metabolites*, 2021, 11(7):437.
- Dahan M H, Reaven G. Relationship among obesity, insulin resistance, and hyperinsulinemia in the polycystic ovary syndrome. *Endocrine*, 2019, 64(3):685-689.
- Ezeh U, Pisarska M D, Azziz R. Association of severity of menstrual dysfunction with hyperinsulinemia and dysglycemia in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*, 2022, 37(3):553-564.
- Moulana M. Immunophenotypic profile of leukocytes in hyperandrogenemic female rat an animal model of polycystic ovary syndrome. *Life Sci*, 2019, 220:44-49.
- Bahadur A, Arora H, Ravi AK, et al. Comparison of clinical, metabolic and hormonal effects of metformin versus combined therapy of metformin with myo-inositol plus D-chiro-inositol in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a randomized controlled trial. *Cureus*, 2021, 13(6):e15510.
- Liu Q, Xie Y J, Qu L H, et al. Dyslipidemia involvement in the development of polycystic ovary syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2019, 58(4):447-453.
- Georgopoulos N A, Saltamavros A D, Decavalas G, et al. Serum AMH, FSH, and LH levels in PCOS. *Fertil Steril*, 2010, 93(3):e13.
- Cardoso R C, Burns A, Moeller J, et al. Developmental programming: insulin sensitizer prevents the GnRH-stimulated LH hypersecretion in a sheep model of PCOS. *Endocrinology*, 2016, 157(12):4641-4653.
- Gao Z, Ma X, Liu J, et al. Troxerutin protects against DHT-induced polycystic ovary syndrome in rats. *J Ovarian Res*, 2020, 13(1):106.
- Hackbart K S, Bender R W, Carvalho P D, et al. Effects of propylene glycol or elevated luteinizing hormone during follicle development on ovulation, fertilization, and early embryo development. *Biol Reprod*, 2017, 97(4):550-563.
- Jiang X L, Tai H, Xiao X S, et al. Cangfudaotan decoction inhibits mitochondria-dependent apoptosis of granulosa cells in rats with polycystic ovarian syndrome. *Front Endocrinol*, 2022, 13:962154.

- 29 Falahatian S, Haddad R, Pakravan N. Modulatory effects of R10 fraction of garlic (*Allium sativum* L.) on hormonal levels, T cell polarization, and fertility-related genes in mice model of polycystic ovarian syndrome. *J Ovarian Res*, 2022, 15(1):4.
- 30 Zafari Zangeneh F, Naghizadeh M M, Masoumi M. Polycystic ovary syndrome and circulating inflammatory markers. *Int J Reprod Biomed*, 2017, 15(6):375-382.
- 31 Shao Y Y, Chang Z P, Cheng Y, et al. Shaoyao-Gancao Decoction alleviated hyperandrogenism in a letrozole-induced rat model of polycystic ovary syndrome by inhibition of NF- κ B activation. *Biosci Rep*, 2019, 39(1):BSR20181877.
- 32 Rashid N, Nigam A, Saxena P, et al. Association of IL-1 β , IL-1Ra and *FABP1* gene polymorphisms with the metabolic features of polycystic ovary syndrome. *Inflamm Res*, 2017, 66(7):621-636.
- 33 刘俐伶, 庞丽红, 邓丽, 等. 多囊卵巢综合征患者IL-18的表达水平及其相关性研究. *广西医科大学学报*, 2014, 31(3):443-444.
- 34 蔡春芳, 向贤宏, 俞奇, 等. 多囊卵巢综合征患者血清IL-18的表达水平及其相关因素分析. *临床医学工程*, 2012, 19(8):1261-1262.

Clinical Observation of Duntu Lishui Staged Acupuncture Improves Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome with Spleen-kidney Deficiency and Correlation with Serum Inflammatory Factors

Chen Yang^{1,2}, Xing Liwei³, Zhao Rui¹, Zhang Xaijuan¹, Wang Jing¹, Xia Xiaoyan¹, Zhao Rong^{2,3}
(1. Hainan Women and Children's Medical Center, Haikou 571100, China; 2. Nanjing University of Chinese Medicine, First Clinical Medical College, Nanjing 210023, China; 3. Yunnan University of Chinese Medicine, First Clinical Medical College, Kunming 650500, China)

Abstract: Objective To confirm the clinical effectiveness of Duntu Lishui stage acupuncture on polycystic ovary syndrome insulin resistance (PCOS-IR), and to examine the relationship between changes in inflammatory factor levels and improvements in PCOS-IR clinical indicators. Methods 70 individuals with PCOS-IR were randomly assigned to one of two groups: metformin (control) or Duntu Lishui stage acupuncture (Guan Yuan, Zhong Ji, San Yinjiao, Zu Sanli, Feng Long were selected every other day) combined with metformin (acupuncture). 35 individuals for each group. TCM symptom scores and sign scores (hirsutism) were collected before and after therapy for a period of three months. Sex hormones, blood lipids, fasting blood glucose, fasting insulin, and serum levels of inflammatory factors IL1 β and IL18 were all measured. Results The effective rate of the control group was 48.57%, and the effective rate of the acupuncture group was 94.29%, with a statistically significant difference ($P < 0.01$). Compared within the group before and after treatment, the scores of TCM symptoms, signs, FPG, FINS, and HOMA-IR, TG, LDL-C, LH, LH/FSH, T, PRL, IL18 and IL1 β all decreased, while the levels of E2 and P increased, with statistical difference ($P < 0.05$); comparison between groups, acne score, *Acanthus nigricans* score, FINS, HOMA-IR, TG, LDL-C, LH, LH/FSH, T, IL18 and IL1 β decreased, while HDL-C and FSH levels increased, with statistical difference ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis revealed that changes in IL1 β and IL18 levels prior to and after therapy were significantly positively linked with changes in BMI, LH, T, FINS, HOMA-IR, and TG (R value > 0.40 , $P < 0.05$). Conclusion Duntu Lishui acupuncture combined with metformin can considerably improve glucose and lipid metabolism, reduce insulin resistance, and control sex hormone levels in patients with PCOS-IR, and the therapeutic impact is superior to that of Western treatment alone. According to Pearson correlation research, inflammatory variables may be a significant target for the therapeutic effects of acupuncture and moxibustion.

Keywords: Duntu lishui stage acupuncture, Spleen and kidney deficiency, Polycystic ovary syndrome, Insulin resistance, Serum inflammatory factors

(责任编辑: 李青)