

穴位注射改善肾虚血瘀型多囊卵巢综合征患者糖代谢的临床观察*

吴锦林, 张诗音, 唐 柳, 祖义志, 张西俭, 朱丹平**

(重庆中医药学院附属第一医院 重庆 400021)

摘要:目的 观察穴位注射对多囊卵巢综合征(Polycystic ovary syndrome, PCOS)患者糖代谢的影响。方法 将我院80例初诊PCOS患者随机分为对照组和治疗组各40例。两组分别以饮食运动生活方式、饮食运动生活方式联合穴位注射干预3个月。基础处置指数(DI₀)、早相处置指数(DI₃₀)和总处置指数(DI₁₂₀)分别代表口服葡萄糖耐量实验(OGTT)的空腹、早相及120 min时β细胞功能。HOMA稳态模型抵抗指数(HOMA-IR)和高胰岛素-正葡萄糖钳夹(HEC)试验得到的M值表示胰岛素敏感性。比较两组治疗前后人体学指标[腰臀比(WHR)、体重指数(BMI)]、血糖和胰岛素水平[空腹血糖(Glu₀)、OGTT后2 h血糖(Glu₁₂₀)、空腹胰岛素(Ins₀)、OGTT后2 h胰岛素(Ins₁₂₀)和糖化血红蛋白A_{1c}(HbA_{1c})]、性激素[游离睾酮指数(FAI)、黄体生成素/卵泡刺激素(LH/FSH)]、胰岛β细胞功能和胰岛素敏感性、氧化应激[丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(Cu/Zn SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶1(GPX1)]和炎症[白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1β(IL-1β)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)]指标的变化,并进行安全性观察。结果 两组基线水平一致($P>0.05$);治疗后,治疗组的Glu₀、Ins₀、HOMA-IR、MDA、IL-6、IL-1β和TNF-α低于对照组($P<0.05$, $P<0.01$), DI₀和DI₁₂₀、M值、Cu/Zn SOD和GPX1高于对照组($P<0.05$, $P<0.01$),而人体学指标、性激素及其他糖代谢指标无统计学意义($P>0.05$),两组不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 穴位注射能一定程度上缓解肾虚血瘀型PCOS患者的糖代谢,改善全身的氧化应激和炎症状态,为这类患者提供了一种可能的中医外治方法。

关键词: 穴位注射 肾虚血瘀 多囊卵巢综合征 糖代谢 氧化应激 炎症

DOI: 10.11842/wst.20240913006 CSTR: 32150.14.wst.20240913006 中图分类号: R285.6 文献标识码: A

多囊卵巢综合征(Polycystic ovary syndrome, PCOS)是常见的妇科内分泌疾病,主要表现为生殖症状、代谢症状和心理症状,以高雄激素症状、月经紊乱及多囊卵巢为主要特点,累及约10%的育龄期女性^[1]。迄今为止,PCOS的发病机制尚未被完全揭示。前期研究发现^[2],初诊PCOS患者无论是否肥胖,均表现出胰岛素抵抗(Insulin resistance, IR)及相应的高胰岛素血症。尽管机体内的胰岛素分泌在一定程度上

有所增加,以抵消胰岛素敏感性的降低,但这种代偿机制实际上仍显不足,提示了β细胞功能的相对缺陷。IR是PCOS发病机制的核心病理生理基础^[3],而IR和β细胞功能受损使PCOS患者发生2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)及代谢综合征的风险明显升高^[4-5]。因此,针对PCOS患者早期的糖代谢治疗,尤其是IR的治疗变得尤为重要。

应用中医外治治疗PCOS已成为临床和科学研究

收稿日期:2024-09-13

修回日期:2025-03-08

* 国家中医药管理局张西俭全国名中医传承工作室建设项目,负责人:朱丹平;重庆市中医药防治代谢性疾病传承创新团队项目(2023090006KJZX2022WJW008),负责人:朱丹平;重庆市科卫联合医学科研项目一般项目(2022MSXM158):穴位注射改善肾虚血瘀型PCOS患者胰岛素敏感性的临床研究,负责人:吴锦林。

** 通讯作者:朱丹平(ORCID:0000-0003-4280-4114),主任中医师,硕士研究生导师,主要研究方向:代谢性疾病的中西医结合防治基础与临床研究。

的热点,近年来的文献报道数量大幅升高,特别是针刺、穴位埋线等技术与PCOS的辨证分型论治的结合取得了明显的临床疗效^[6-7]。穴位注射产生于20世纪50年代,是将所需药液适量注射到相应穴位,通过针刺和药物对腧穴进行双重刺激产生协同作用以治疗疾病的方法,既可产生即时针刺效应,又可在治疗结束后数小时内通过加入药物的作用发挥缓慢而持续性的刺激作用。穴位注射广泛应用于PCOS患者,但目前其对PCOS的治疗观察主要集中在生殖方面^[8-9],注射药物主要为尿促性腺激素注射液和活血化瘀类药物,就糖代谢相关研究较少,尚未见IR方面的报道。肾虚血瘀是PCOS发病的基本病机,且与IR密切相关^[10-11]。因此,采用随机对照试验设计,针对初诊PCOS患者进行研究,选取活血化瘀类药物复方当归注射液,同时辅以补益肾元之穴位,以穴药效应刺激经络,探讨基于“补肾化瘀”穴位注射对肾虚血瘀型PCOS患者的糖代谢、全身氧化应激和炎症水平的影响,以期寻求治疗PCOS患者糖代谢异常的新思路。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 资料来源

研究对象为2022年2月-2023年12月来我院妇产科及内分泌科就诊的新诊断80名PCOS患者。

1.1.2 诊断标准

PCOS西医诊断标准:2003年欧洲人类生殖和胚胎与美国生殖医学学会(ESHRE/ASRM)推荐标准(3项满足2项)^[12]:①稀发排卵或无排卵;②高雄激素临床表现和(或)高雄激素血症;③超声提示卵巢多囊样改变。同时需排除高泌乳素血症、甲状腺疾病、库欣综合征、雄激素分泌性肿瘤、先天性肾上腺皮质增生等相关疾病。

肾虚血瘀证诊断标准:参考《中药新药临床研究指导原则》^[13]和《中医妇科学》^[14]制定:主症:①经期延迟或闭经、不孕;②经少,或淋漓不畅,或痛经且痛处固定不移;③经色(紫)暗,或有血块;④腰膝酸软,或腰痛。次症:①神疲乏力;②性欲减退;③头晕耳鸣或耳聋;④小便清长,或夜间频繁排尿;⑤口干不欲饮;⑥眼眶暗黑或面有暗斑。舌象脉象:舌淡黯,或有瘀点瘀斑,苔薄白,脉细涩。若主症包含4项,且次症至少具备2项,同时结合舌象与脉象的观察,即可确诊为肾虚血瘀证。

1.1.3 纳入标准

①符合诊断标准;②年龄范围18-40岁;③无备孕或妊娠打算;④能按时随访;⑤已签署知情同意书。

1.1.4 排除标准

①最近使用外源性雄激素及皮质醇;②近期服用二甲双胍或胰岛素增敏剂;③存在严重心血管疾病及免疫功能低下;④妊娠期或哺乳期;⑤凝血功能异常;⑥ALT、AST或血清肌酐水平超出正常参考值上限。

本研究于中国临床试验注册中心注册(No. ChiCTR2200056829),并获得重庆市中医院伦理委员会批准(No. 2021-ky-61)。

1.2 研究方法

1.2.1 样本量计算

本试验采用单中心随机对照试验设计方法,参照完全随机设计的两总体均数(计量资料)假设检验,两组病例数 $n_1=n_2=2\sigma^2(t_\alpha+t_\beta)^2/(\mu_1-\mu_2)^2$;其中, n_1 和 n_2 分别为两组病例估算数; σ 为两总体标准差,可取两样本标准差中较大一个;在 σ 已知时, t_α 和 t_β 分别为 u_α 和 u_β ; μ_1 和 μ_2 分别为两组均数。经查阅文献^[15],取 $\sigma=1.40$, $\alpha=0.05$, $\beta=0.10$, $\mu_1=2.62$, $\mu_2=1.95$,以单侧检验, $n=33$;额外增加20%的样本量应对失访的影响, $n_1=n_2=40$ 。

1.2.2 干预方案

对受试者进行统一的饮食及运动教育^[16-17],然后按照随机数字表法分为对照组和治疗组各40例。对照组和治疗组分别以饮食运动生活方式、饮食运动生活方式+穴位注射干预受试者3个月。每位受试者均从月经来潮后第5天开始注射,每周2次,避开月经期。如为闭经患者,可任意时间开始干预。穴位选择:肾俞(双)、三阴交(双)、子宫穴(双)、胰俞(双)。注射药物选择:复方当归注射液(福建古田药业,批准文号:Z35020379),主要成分为当归、川芎、红花。穴位注射的具体操作流程:首先,使用10 mL的注射器和5号针头,抽取2 mL复方当归注射液。接着,对针刺部位的皮肤进行常规消毒处理。随后,迅速将针头刺入皮下,缓慢推进针体,并在针头进针后进行提插,直至患者感受到酸胀的感觉。确保回抽无血后,迅速将药液注入,每个穴位注射量控制在0.2-0.3 mL。最后,拔针后需进行适当的压迫止血,并按摩针刺部位3-5 min。

1.2.3 指标采集

(1)人体学测量和血生化指标:人体学测量包括身高、体质量、腰臀围,计算体质量指数(Body mass

index, BMI)和腰臀比(Waist-to-hip ratio, WRH)。血生化指标包括性激素、血糖、胰岛素及糖化血红蛋白A_{1c}(Glycated hemoglobin A_{1c}, HbA_{1c})等。其中,性激素包括总睾酮(Testosterone, T)、卵泡刺激素(Follicle stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(Luteinizing hormone, LH)以及性激素结合球蛋白(Sex hormone-binding globulin, SHBG)。此外,还计算了游离睾酮指数(Free androgen index, FAI),以反映体内生物活性雄激素水平。所有受试者均接受了口服葡萄糖耐量试验(Oral glucose tolerance test, OGTT),并在0、30、60及120 min时采集血样,以便进行葡萄糖和胰岛素的测定。

(2)β细胞功能:本研究采用胰岛素处置指数(Disposition index, DI)来评估经过胰岛素抵抗校正后β细胞的功能状态。具体而言,基础处置指数(Basal disposition index, DI₀)、早相处置指数(Early-phase disposition index, DI₃₀)以及总处置指数(Total disposition index, DI₁₂₀)分别表示校正胰岛素抵抗后OGTT空腹、早相及120 min时β细胞功能。

(3)胰岛素敏感性指标:采用HOMA稳态模型抵抗指数(Homeostatic model assessment for insulin resistance, HOMA-IR)和高胰岛素-正葡萄糖钳夹(Hyperinsulinemic-euglycemic clamping, HEC)试验得到的葡萄糖清除率(Glucose disposal rate, M值)表示。HOMA-IR通过OGTT试验计算所得。HEC试验:受试者试验前禁饮食12 h并平静卧床。一侧上肢置于约70℃的恒温套中,另一侧用于输注20%葡萄糖(自配)和1 mU·kg⁻¹·min⁻¹胰岛素注射液(江苏万邦生化)。期间每5 min取静脉血用葡萄糖分析仪测定血糖(BIOSEN C-line, 德国EKF),通过调整葡萄糖输注率,使血糖钳夹于4.4–5.0 mmol·L⁻¹。全程历时120 min,以80–120 min作为钳夹稳态期,根据此期葡萄糖输注率计算M值。以上各指标检测方法和计算方法详见

课题组前期研究^[2,18–19]。

(4)血清氧化应激和炎症相关指标:干预结束时进行血清测定。氧化应激指标:丙二醛(Malondialdehyde, MDA)(Abcam, ab287797)、超氧化物歧化酶(Cu/Zn superoxide Dismutase, Cu/Zn SOD)(Abcam, ab119520)、谷胱甘肽过氧化物酶1(Glutathione peroxidase 1, GPX1)(Abcam, ab193767);炎症相关指标:白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)(Abcam, ab178013)、白细胞介素-1β(Interleukin-1β, IL-1β)(Abcam, ab214025)、肿瘤坏死因子-α(Tumor necrosis factor-α, TNF-α)(Abcam, ab181421)。以上均为公认的氧化应激和炎症指标,根据试剂盒说明书操作。

1.2.4 不良反应观察

不良反应包括血生化监测(血常规、肝功、肾功、凝血象)及不良反应症状观察。

1.3 统计学处理

所有数据经SPSS 22.0处理。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用例(%)表示。计量资料的正态性检验采用shapiro-wilk检验法。如为正态分布,使用独立样本t检验或配对t检验进行比较;如为非正态分布,采用Wilcoxon秩和检验或Wilcoxon符号秩检验进行比较。计数资料采用 χ^2 检验比较差异。因脱落的受试者均剔除研究,而主要疗效指标只在实验结束时才获得,故本研究采取遵循研究方案分析。取双侧α值为0.05, P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入患者基本情况

两组受试者治疗前的年龄、人体学指标、性激素、血糖和胰岛素水平、β细胞功能、HOMA-IR、HbA_{1c}等差异均无统计学意义(P>0.05,表1)。

2.2 试验完成情况

在治疗组中,经过治疗后有6名患者脱落,最终纳

表1 两组基线水平比较($\bar{x} \pm s, n=40$)

Table 1 Comparison of baseline levels between two groups

组别	Age (y)	WHR	BMI (kg·m ⁻²)	FAI (%)	LH/FSH	DI ₀	DI ₃₀	DI ₁₂₀	Glu ₀ (mmol·L ⁻¹)	Glu ₁₂₀ (mmol·L ⁻¹)	Ins ₀ (mU·L ⁻¹)	Ins ₁₂₀ (mU·L ⁻¹)	HOMA-IR (mmol·L ⁻¹ , mU·L ⁻¹)	HbA _{1c} (%)
治疗组	26.80±4.78	0.82±0.09	25.04±3.74	8.38±2.52	1.62±0.71	56.05±28.68	10.47±11.29	604.34±306.55	5.30±0.52	8.55±2.53	18.52±12.64	144.89±101.03	4.11±2.65	5.76±0.86
	26.95±4.92	0.82±0.08	25.16±4.54	8.57±2.48	1.50±0.56	58.06±26.11	11.18±12.81	588.94±257.32	5.26±0.68	7.72±2.66	16.65±14.44	132.58±96.46	4.67±3.86	5.63±0.65

入统计的样本为34人;而在对照组中,治疗后脱落的患者为4人,最终纳入统计的样本为36人(图1)。

2.3 两组治疗前后人体学及血生化结果比较

与本组治疗前比较,治疗组治疗后WHR、BMI、 Glu_0 、 Glu_{120} 、 Ins_0 、 Ins_{120} 、 HbA_{1c} 均明显下降($P<0.01$),对照组治疗后WHR、BMI、 Glu_0 、 Glu_{120} 、 Ins_0 、 Ins_{120} 、 HbA_{1c} 明显升高($P<0.01$);治疗后,治疗组的 Glu_0 、 Ins_0 均低于对照组($P<0.05$),而WHR、BMI、 Glu_{120} 、 Ins_{120} 、 HbA_{1c} 、FAI和LH/FSH差异无统计学意义($P>0.05$),如表2。

2.4 两组治疗前后 β 细胞功能比较

与本组治疗前比较,治疗组治疗后 DI_0 、 DI_{30} 和 DI_{120} 明显升高($P<0.01$),对照组治疗后 DI_0 、 DI_{30} 和 DI_{120} 降低($P<0.01$);治疗后,治疗组的 DI_0 和 DI_{120} 高于对照组($P<0.05$),而 DI_{30} 差异无统计学意义($P>0.05$),如表3。

2.5 两组治疗前后胰岛素敏感性比较

治疗组治疗前后均进行钳夹实验为16人,对照组治疗前后均进行钳夹实验为19人。与本组治疗前比

较,治疗组治疗后HOMA-IR降低($P<0.01$),而M值明显升高($P<0.01$),对照组治疗后HOMA-IR明显升高($P<0.01$),而M值降低($P<0.05$);治疗后,治疗组的HOMA-IR低于对照组($P<0.05$),M值高于对照组($P<0.05$),如表4。

2.6 两组血清氧化应激及炎症相关指标比较

与本组治疗前比较,治疗组治疗后GPX1和Cu/Zn SOD升高($P<0.01$),而MDA下降($P<0.05$),IL-6、IL-1 β 和TNF- α 均下降($P<0.05$, $P<0.01$);对照组治疗后IL-1 β 升高($P<0.01$)。治疗后,治疗组的Cu/Zn SOD和GPX1高于对照组($P<0.01$),而MDA、IL-6、IL-1 β 和TNF- α 低于对照组($P<0.05$, $P<0.01$),如表5。

2.7 两组不良反应比较

与本组治疗前比较,两组患者治疗后红细胞、白细胞、肾功、肝功、凝血等差异均无统计学意义($P>0.05$,表6)。所有受试者的不良反应事件均纳入统计。治疗组出现不良事件4例次,主要表现为局部皮肤不

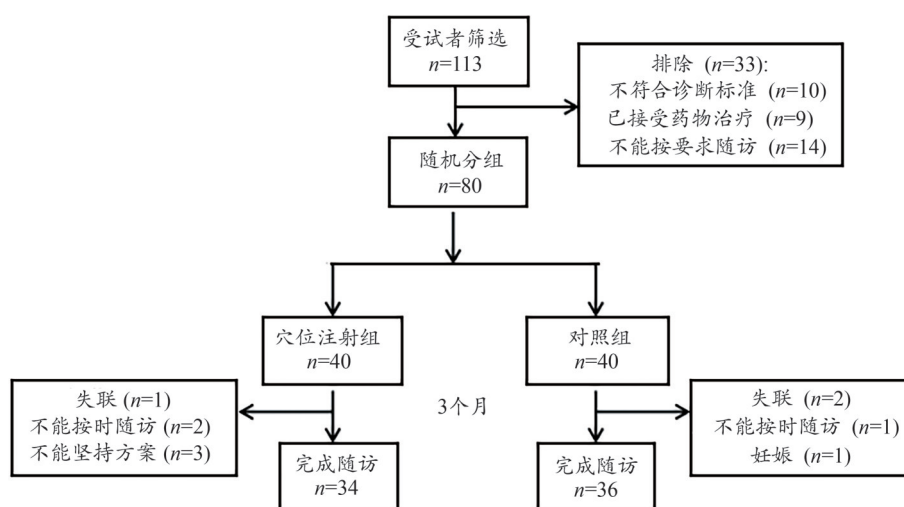


图1 病例流程

Fig. 1 Case process

表2 两组治疗前后人体学及血生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of anthropometric and blood biochemical indicators between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	WHR	BMI(kg·m ⁻²)	FAI (%)	LH/FSH	Glu_0 (mmol·L ⁻¹)	Glu_{120} (mmol·L ⁻¹)	Ins_0 (mU·L ⁻¹)	Ins_{120} (mU·L ⁻¹)	HbA_{1c} (%)
治疗组	34	治疗前	0.82±0.06	24.37±4.20	8.40±2.32	1.65±0.92	5.30±0.64	8.30±2.87	15.65±10.06	134.15±79.23	5.67±0.83
		治疗后	0.81±0.07**	24.03±4.01**	8.69±2.31	1.53±0.88	5.01±0.50** [△]	7.17±2.01**	11.30±5.55** [△]	118.95±69.60**	5.55±0.72**
对照组	36	治疗前	0.81±0.07	24.96±5.55	8.46±2.37	1.50±0.71	5.24±0.69	7.56±2.55	17.88±15.01	117.27±96.88	5.56±0.84
		治疗后	0.83±0.07**	25.06±5.507**	8.45±2.57	1.46±0.74	5.38±0.68**	7.80±2.56**	18.60±15.08**	119.86±97.28**	5.71±0.85**

注:与本组治疗前比较,** $P<0.01$;与对照组同期比较,[△] $P<0.05$ 。

适,包括瘙痒2例次、皮肤潮红1例次和皮疹1例次,经不影响本研究的相关药物对症处理及随着治疗时间的延长都能逐步缓解,无人退出实验。未发现严重不良事件。对照组无不良反应。两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义(10.0% vs. 0.00%, $P=0.058$)。

3 讨论

PCOS患者中糖耐量异常(Impaired glucose tolerance, IGT)和T2DM的患病率分别为31.3%和7.5%,其发展为IGT和T2DM的风险较同年龄、同体质量的正常对照组高^[20],估计每年从正常血糖进展为

表3 两组治疗前后 β 细胞功能比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of β cell function between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	DI ₀	DI ₃₀	DI ₁₂₀
治疗组	34	治疗前	57.60±30.10	11.10±12.01	634.88±316.43
		治疗后	69.97±32.19** [△]	12.34±14.36**	720.47±299.46** [△]
对照组	36	治疗前	59.52±26.55	12.18±13.19	608.94±260.80
		治疗后	52.58±22.29**	10.56±11.97**	550.60±228.31**

注:与本组治疗前比较,** $P<0.01$;与对照组同期比较,[△] $P<0.05$ 。

表4 两组治疗前后胰岛素敏感性比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of insulin sensitivity between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	n	HOMA-IR (mmol·L ⁻¹ ·mU·L ⁻¹)	n	M value (mg·kg ⁻¹ ·min ⁻¹)
治疗组	治疗前	34	3.84±2.93	16	5.55±3.53
	治疗后		2.58±1.51** [△]		7.31±2.39** [△]
对照组	治疗前	36	4.49±4.54	19	5.74±2.59
	治疗后		4.78±4.66**		5.33±2.38*

注:与本组治疗前比较,** $P<0.01$;与对照组同期比较,[△] $P<0.05$ 。

表5 两组血清氧化应激及炎症指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of two groups of serum oxidative stress and inflammatory indicators($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	GPX1 (ng·mL ⁻¹)	MDA (ng·mL ⁻¹)	Cu/Zn SOD (ng·mL ⁻¹)	IL-6 (ng·L ⁻¹)	IL-1 β (ng·L ⁻¹)	TNF- α (ng·L ⁻¹)
治疗组	34	治疗前	92.59±26.29	2.85±0.87	69.25±21.14	64.71±19.64	122.61±49.24	228.78±57.96
		治疗后	133.08±35.85** ^{△△}	2.40±0.57* [△]	126.24±45.91** ^{△△}	50.81±22.03* [△]	97.26±31.45** [△]	181.09±56.84** ^{△△}
对照组	36	治疗前	84.70±20.92	2.61±0.97	61.97±24.20	67.32±23.36	114.59±35.82	244.94±67.89
		治疗后	91.99±24.28	3.08±1.15	75.16±33.09	70.50±28.35	119.58±37.96**	237.32±85.96

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组同期比较,[△] $P<0.05$,^{△△} $P<0.01$ 。

表6 两组治疗前后RBC、WBC、肝肾功能、凝血象指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of RBC, WBC, liver and kidney function, and coagulation parameters between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	RBC ($\times 10^{12}$ ·L ⁻¹)	WBC ($\times 10^9$ ·L ⁻¹)	Cr (μ mol·L ⁻¹)	AST (U·L ⁻¹)	ALT (U·L ⁻¹)	D-Dimer(mg·L ⁻¹)	INR
治疗组	34	治疗前	4.82±0.65	6.93±1.53	57.93±12.15	24.22±8.44	21.58±6.42	0.75±0.08	1.12±0.10
		治疗后	4.88±0.71	7.01±1.60	63.28±10.36	22.75±7.52	20.43±7.05	0.77±0.07	1.10±0.09
对照组	36	治疗前	5.04±0.80	6.86±1.48	60.64±11.72	23.16±8.08	20.08±5.88	0.77±0.08	1.08±0.08
		治疗后	4.91±0.82	6.95±1.57	57.42±9.93	24.21±8.26	22.61±6.50	0.76±0.09	1.11±0.11

IGT的比例为每年16%,IGT进展为T2DM的比例为每年2%^[21]。所以,关注并治疗PCOS女性远期的代谢并发病至关重要,对其疾病转归、维护患者及下一代生殖健康和生活方式有重大意义。穴位注射作为一种高效的中医外治技术,自20世纪50年代产生以来,已广泛应用于临床的急慢性病治疗^[22]。已有大量动物实验及临床试验均证实无论在糖尿病前期患者^[23]、糖尿病患者^[24]或者糖尿病模型大鼠^[25],穴位注射均能不同程度改善IR,从而改善糖代谢。但是,穴位注射对PCOS糖代谢的相关报道尚少,未见对IR方面的报道。

中医认为,肾主封藏,为藏精之脏。肾虚会引起因虚致瘀,导致气血瘀滞,碍肾精充养、肾气化生,形成肾虚血瘀的复合病机,进而壅阻冲任胞脉,卵子难以排出,导致卵巢增大,出现PCOS的临床诸证,故肾虚血瘀是PCOS的基本病机^[10,26]。更重要的是,肾虚血瘀证PCOS患者的IR发生率高达50%^[10],有中医学者认为,肾虚血瘀与IR相关^[11],且补肾化瘀的中药治疗可改善肾虚血瘀型PCOS患者IR。袁仁智等^[27]运用网络药理学方法发现,当归-菟丝子药对治疗PCOS是通过补肾活血化瘀达到改善IR发挥功效的。本研究采取单中心随机对照研究方法,以初诊PCOS患者为研究对象,用HOMA-IR值和HEC试验评估胰岛素敏感性,发现基于“补肾化瘀”穴位注射3个月对肾虚血瘀型PCOS患者的胰岛素敏感性有明显改善。复方当归注射液主要成分为当归、川芎、红花,主要用于补血生血、活血散瘀、调经止痛,对妇女因血虚瘀阻而致经闭、月经不调、痛经有较好疗效。另有研究表明,当归注射液广泛应用于糖尿病及其并发症的穴位注射中,

对调糖及其并发症有明显疗效^[24]。本课题一取补肾之要穴“肾俞”补益肾元,二取足三阴之交会穴“三阴交”,健脾理肾兼养肝,活血调经;三取经外奇穴“子宫穴”,补肾调补胞宫胞脉;四取背俞穴之“胰俞”调节消渴降糖。肾俞、三阴交、子宫穴合用补肾而调和冲任^[28-29];肾俞、三阴交、胰俞均有调糖改善胰岛素抵抗之功效^[24,29]。四穴联合复方当归注射液合以穴药效应刺激经络,通过经络贯通循行,由表入里,标本兼顾,先后天同调,通过补肾活血,化积导滞,调理肾-天癸-冲任-胞宫轴,使气调血和,阴平阳秘,五脏六腑各司其职,同时达到改善患者胰岛素敏感性目的。

除了IR,PCOS女性也伴有 β 细胞功能异常^[2],且 β 细胞功能对妊娠结局有不良影响^[30]。同样的,穴位注射可改善糖尿病前期患者 β 细胞功能^[23],减少糖尿病大鼠 β 细胞凋亡^[25]。本研究发现,治疗后,治疗组的 DI_0 和 DI_{120} 高于对照组, DI_{30} 有升高趋势,但无统计学意义,提示穴位注射在改善IR同时,也能提高 β 细胞功能。但是,治疗结束后虽然 Glu_0 和 Ins_0 低于对照组,但糖刺激后的 Glu_{120} 和 Ins_{120} ,以及 HbA_{1c} 并无明显变化,考虑与纳入的PCOS患者血糖水平不高有关。

氧化应激^[31]和炎症^[32]是IR的重要机制。鉴于此,检验了受试者干预后血清中氧化应激和炎症相关因子的水平变化。结果提示,治疗后,治疗组的Cu/Zn SOD和GPX1高于对照组,而MDA、IL-6、IL-1 β 和

TNF- α 低于对照组,提示经穴位注射治疗后,患者全身的氧化应激和炎症水平下降,这可能是穴位注射改善PCOS患者的胰岛素敏感性的潜在机制。但是,改善的氧化应激状态和炎症状态是否直接介导胰岛素敏感性的调节,需要进一步临床研究或基础研究明确。

本研究采取穴位注射治疗,所选药物为复方当归注射液,安全性高,与对照组比较,治疗组在不良反应方面无统计学差异,整个试验过程安全。该试验的不足之处:首先,虽然HEC为评估胰岛素敏感性的金指标,可靠性高,但干预前后均行HEC试验的受试者约为纳入统计人数的50%左右,可能对结果形成偏倚;其次,本研究干预时间较短,可能远期的糖代谢、体质量、性激素方面的影响需更长的时间随访;另外,本研究为单中心数据,还需扩大病例、进一步开展多中心研究验证所得结果。

4 小结

综上,本研究证实了基于“补肾化痰”穴位注射可改善肾虚血瘀型PCOS患者的胰岛素敏感性和 β 细胞功能,其机制可能是缓解氧化应激和炎症状态发挥作用的。这为PCOS患者早期糖代谢干预提供了一种新的可能的治疗方法。

[利益冲突]本文不存在任何利益冲突。

参考文献

- Joshi A. PCOS stratification for precision diagnostics and treatment[J]. Front Cell Dev Biol, 2024, 12:1358755.
- Wu J, Wu Y, Zhang X, et al. Elevated serum thioredoxin-interacting protein in women with polycystic ovary syndrome is associated with insulin resistance[J]. Clin Endocrinol, 2014, 80(4):538-544.
- Zhao H, Zhang J, Cheng X, et al. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome across various tissues: an updated review of pathogenesis, evaluation, and treatment[J]. J Ovarian Res, 2023, 16(1):9.
- Yang J, Chen C. Hormonal changes in PCOS[J]. J Endocrinol, 2024, 261(1):e230342.
- Melin J M, Forslund M, Alesi S J, et al. Effects of different insulin sensitizers in the management of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Endocrinol, 2024, 100(2): 149-163.
- 何慧,高敬书,张多加,等.多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗的中西医结合治疗进展[J].世界中医药,2018,13(8):2074-2078.
- He H, Gao J S, Zhang D J, et al. Progress of traditional Chinese medicine and western medicine treatment in polycystic ovary syndrome with insulin resistance[J]. World Chinese Medicine, 2018, 13(8):2074-2078.
- 彭艳,罗越,丛晶,等.针刺对多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗干预机制的国内外研究进展[J].针灸临床杂志,2020,36(11):87-91.
- Peng Y, Luo Y, Cong J, et al. Research progress of acupuncture in treating PCOS-IR at home and abroad[J]. Journal of Clinical Acupuncture and Moxibustion, 2020, 36(11):87-91.
- 蔡晓纯,陈鑑强,许少敏.穴位注射治疗多囊卵巢综合征不孕不育的疗效观察[J].中医临床研究,2017,9(11):30-32.
- Cai X C, Chen J Q, Xu S M. A clinical effect of acupoint injection on PCOS in patients with infertility[J]. Clinical Journal of Chinese Medicine, 2017, 9(11):30-32.
- 文慧华.补肾活血中药联合穴位注射治疗肾虚血瘀型多囊卵巢综合征所致不孕症的临床研究[J].中医临床研究,2020,12(20):93-97.
- Wen H H. Efficacy of the Bushen Huoxue medicine plus acupoint injection on infertility caused by polycystic ovary syndrome of the

- Shenxu Xueyu type[J]. Clinical Journal of Chinese Medicine, 2020, 12 (20):93-97.
- 10 杨艳婷, 侯丽辉, 王颖. 青春期多囊卵巢综合征患者中医证型分布及临床特征分析[J]. 医学研究杂志, 2020, 49(7):68-72, 81.
Yang Y T, Hou L H, Wang Y. Distribution of TCM syndromes in patients with adolescent polycystic ovary syndrome and analysis of clinical characteristics of syndrome types[J]. Journal of Chinese Medicinal Research, 2020, 49(7):68-72, 81.
 - 11 陆付耳. 肾虚血瘀证与胰岛素抵抗[C]. 西部大开发科教先行与可持续发展. 中国科协2000年学术年会文集. 2000.
 - 12 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.
 - 13 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002:239-243.
 - 14 马宝璋, 齐聪. 中医妇科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 47-48.
 - 15 朱敏. 针药并用改善多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗的临床研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2012.
Zhu M. Clinical research on combination Ling-Zhu granule and acupoint catgut embedding in treating Polycystic ovary syndrome with insulin resistance[D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2012.
 - 16 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)(上)[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(8):668-695.
Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2020 edition) (Part 1) [J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2021, 41(8):668-695.
 - 17 中国营养学会. 中国居民膳食指南-2016. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
 - 18 吴锦林, 刘计财, 刘芳, 等. 姜黄改善多囊卵巢综合征患者胰岛素敏感性随机对照试验[J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(4):444-448.
Wu J L, Liu J C, Liu F, et al. Randomized controlled trial of Curcuma longa on improving insulin sensitivity in patients with polycystic ovary syndrome[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2022, 42(4):444-448.
 - 19 吴锦林, 梅希, 唐偲, 等. 姜黄联合二甲双胍改善多囊卵巢综合征患者胰岛素抵抗的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(4): 406-412.
Wu J L, Mei X, Tang S, et al. Clinical study of Curcuma longa combined with metformin on improving insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2020, 40(4):406-412.
 - 20 Legro R S, Kusanman A R, Dodson W C, et al. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1999, 84(1): 165-169.
 - 21 Legro R S, Gnatuk C L, Kusanman A R, et al. Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: a controlled study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(6):3236-3242.
 - 22 Li T, Yu M, Han L, et al. An overview of systematic reviews of acupuncture for diabetic gastroparesis[J]. Front Med, 2023, 10: 1196357.
 - 23 王斌尧. 生脉注射液穴位注射结合耳压治疗糖调节受损的临床研究[D]. 昆明: 云南中医学院, 2016.
Wang X B. Clinical research of acupoint injection combined with auricular acupressure in treating impaired glucose regulation[D]. Kunming: Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, 2016.
 - 24 赵宗辽, 张卫华, 张瑛, 等. 穴位注射对2型糖尿病胰岛素抵抗及其并发症的临床研究近况[J]. 现代中医药, 2011, 31(3):63-65.
Zhao Z L, Zhang W H, Zhang Y, et al. Recent clinical research of acupoint injection on insulin resistance and its complications in type 2 diabetes[J]. Modern Traditional Chinese Medicine, 2011, 31(3):63-65.
 - 25 易丹. 穴位埋线和穴位注射对糖尿病大鼠胰岛素抵抗和胰岛形态学影响的实验性研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2015.
Yi D. The experimental studies of catgut embedding and acupoint injection to insulin resistance and islet morphology of Diabetic Rats[D]. Wuhan: Hubei University of Chinese Medicine, 2015.
 - 26 马堃. 中西医结合诊治肾虚血瘀型排卵障碍性不孕(不育)优势的探究[J]. 中国中药杂志, 2021, 46(11):2623-2628.
Ma K. Advantages of integrated Chinese and western medicine in diagnosis and treatment of anovulatory infertility due to kidney deficiency and blood stasis[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2021, 46(11):2623-2628.
 - 27 袁仁智, 唐鹏, 肖卫琼, 等. 当归-菟丝子干预肾虚血瘀型多囊卵巢综合征网络药理学作用机制[J]. 新中医, 2020, 52(3):83-88.
Yuan R Z, Tang P, Xiao W Q, et al. Mechanism of radix angelicae sinensis and semen cuscutae intervening polycystic ovary syndrome of kidney deficiency and blood stasis type in network pharmacology[J]. Journal of New Chinese Medicine, 2020, 52(3):83-88.
 - 28 招靖. 穴位注射人胎盘组织液合克罗米酚治疗肾虚型PCOS的临床观察[D]. 广州: 广州中医药大学, 2008.
Zhao J. Clinical study on treating Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) of renal deficiency with injecting Placenta Histolysate and orally taking Chloramiphen[D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2008.
 - 29 李知行, 蓝丹纯, 张海华, 等. 基于数据挖掘的针灸治疗胰岛素抵抗用穴规律研究[J]. 针刺研究, 2016, 41(6):545-549.
Li Z X, Lan D C, Zhang H H, et al. Acupoints selection exploring for acupuncture treatment of insulin resistance based on data mining[J]. Aupunct Research, 2016, 41(6):545-549.
 - 30 Huang W, Liu C, Ding L, et al. The effect of β -cell dysfunction on reproductive outcomes of PCOS undergoing IVF or ICSI embryo transfer cycles: a retrospective cohort study[J]. Front Endocrinol, 2024, 15:1327041.
 - 31 Garg R, Agarwal A, Katekar R, et al. Pancreastatin inhibitor PSTi₈

ameliorates insulin resistance by decreasing fat accumulation and oxidative stress in high-fat diet-fed mice[J]. *Amino Acids*, 2023, 55 (11):1587–1600.

32 Chen Y, Zhao X. The mediating role of insulin resistance in the association between inflammatory score and MAFLD: NHANES 2017–2018[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2024, 12(10):e70035.

Clinical Observation of Acupoint Injection Improving Glycometabolism in Patients with Polycystic Ovary Syndrome of Kidney Deficiency and Blood Stasis

WU Jinlin, ZHANG Shiyin, TANG Liu, ZU Yizhi, ZHANG Xijian, ZHU Danping

(First Affiliated Hospital of Chongqing College of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400021, China)

Abstract: **Objective** This study aimed to investigate the effect of acupoint injection on glycometabolism in patients with Polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods** Eighty patients who were newly diagnosed with polycystic ovary syndrome (PCOS) in our hospital were randomly allocated into two groups: a control group and a treatment group, with 40 cases in each group. The two groups were treated with dietary exercise lifestyle and dietary exercise lifestyle + acupoint injection intervention for 3 months, respectively. The basal disposition index (DI_0), early-phase disposition index (DI_{30}), and total disposition index (DI_{120}) represented β -cell function at fasting, early phase, and 120 minutes during the oral glucose tolerance test (OGTT). The homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) and the M value obtained from the high insulin-euglycemic clamp (HEC) test indicated insulin sensitivity. The changes in anthropometric indicators [waist-to-hip ratio (WHR), body mass index (BMI)], blood glucose and insulin levels [fasting blood glucose (Glu_0), 2 h post-OGTT blood glucose (Glu_{120}), fasting insulin (Ins_0), 2 h post-OGTT insulin (Ins_{120}), and glycated hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c})], sex hormones [free testosterone index (FAI), luteinizing hormone/follicle-stimulating hormone (LH/FSH)], pancreatic β -cell function and insulin sensitivity, oxidative stress [malondialdehyde (MDA), Cu/Zn superoxide dismutase (Cu/Zn SOD), glutathione peroxidase 1 (GPX1)], and inflammation [interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α)] were compared before and after treatment, and safety observations were conducted. **Results** The baseline levels of the two groups were consistent ($P>0.05$); after treatment, the Glu_0 , Ins_0 , HOMA-IR, MDA, IL-6, IL-1 β , and TNF- α in the treatment group were significantly reduced compared to those observed in the control group ($P<0.05$, $P<0.01$), while DI_0 , DI_{120} , M value, Cu/Zn SOD, and GPX1 were higher than those in the control group ($P<0.05$, $P<0.01$). However, there were no statistically significant differences in anthropometric indicators, sex hormones, and other glucose metabolism indicators ($P>0.05$), and the incidence of adverse reactions between the two groups was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion** Acupoint injection can alleviate glycometabolism in patients with PCOS of kidney deficiency and blood stasis to a certain extent, improve systemic oxidative stress and inflammatory status, and provide a possible external treatment method in traditional Chinese medicine for these patients.

Keywords: Acupoint injection, Kidney deficiency and blood stasis, Polycystic ovary syndrome, Glycometabolism, Oxidative stress, Inflammation

(责任编辑: 李青)