

· 综述 ·

多囊卵巢综合征痰湿证的基础及临床研究进展^{*}

刘思祎 俞洁[▲]

摘要 多囊卵巢综合征是一种育龄期女性高发的临床综合征,容易对女性的生理、心理产生复杂影响。临床中痰湿证是多囊卵巢综合征的常见证型。本文从动物实验、临床试验以及分子生物学研究方面对多囊卵巢综合征痰湿证的基础和临床研究进展进行论述,以期提供一些参考。

关键词 多囊卵巢综合征;多囊卵巢综合征;痰湿证;基础研究;临床研究

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是一种常见的内分泌代谢性疾病,在育龄期妇女中的发生率约为6.46%~7.2%^[1],临床主要表现为月经稀发或闭经、卵巢多囊性变甚至不孕,并伴随肥胖、高雄激素血症和胰岛素抵抗等。痰湿证乃临床中PCOS患者的常见证型,痰湿因素在PCOS的发病及疾病发展过程中都是不可忽视的因素。本文从动物实验、临床研究以及相关的分子生物学研究三个方面对PCOS痰湿证的基础和临床研究进展概述如下。

1 动物实验

完善动物模型对疾病和证型的研究具有重要意义,PCOS痰湿证的动物模型制备目前主要有两个方向:一是诱导单纯的疾病模型,再通过动物的“四诊表现”采取正向思维进行验证,或基于方证对应的原理反推模型建立成功与否;二是结合疾病造模和证型造模。

1.1 单纯疾病模型 闫晓丽等^[2]总结PCOS动物模型主要通过雄激素造模法、雌激素造模法、芳香酶抑制剂造模法、孕激素联合人绒毛膜促性腺激素造模法、人绒毛膜促性腺激素联合胰岛素造模法建立,其中雄激素造模法中的脱氢表雄酮(DHEA)造模法和人绒毛膜促性腺激素联合胰岛素造模法造出的动物模型可能符合痰湿证的特点。王维斌等^[3]通过皮下注射DHEA造出PCOS模型大鼠,发现二陈汤可以显著下调PCOS模型大鼠的T、LH、FSH的激素水平,改善卵巢形态。刘卫红等^[4]选择DHEA制备PCOS模型大鼠,发现祛痰化痰方能下调模型组大鼠的空腹血糖及胰岛素水平、改善卵巢形态等。张跃辉等^[5]选择人绒毛

膜促性腺激素联合胰岛素造模法,发现模型大鼠在外观上表现肥胖,同时有糖脂代谢异常,与临床PCOS痰湿证的特点相似。闫晓丽等^[2]、张跃辉等^[5]在造模完成后采集动物四诊信息,检测相关代谢和内分泌指标进行比较;王维斌等^[3]、刘卫红等^[4]则是基于方证对应的原则用化痰方剂进行验证。

1.2 病证结合模型 病证结合的动物模型是中医药能够从分子生物学层次研究来结合中医理论与现代医学理论的必要工具^[6]。从中医基础理论角度看,嗜食肥甘厚味易生痰湿,因此很多学者采取了疾病造模联合高脂高糖饲料喂养的方法共同诱导出PCOS痰湿证模型^[7]。许金榜等^[8]采取给大鼠进行来曲唑灌胃并联合高脂膳食喂养的方法造模,发现痰脂消汤能对模型大鼠的胰岛素抵抗起到明显的治疗作用。邢佳^[9]则是尝试使用DHEA联合高脂高糖饲料以及链脲佐菌素共同造模,小鼠表现出与痰湿证型PCOS患者相似的内分泌变化特点。但病证结合的造模方式通常具有主观性,例如常用的方证对应法就存在争议,实际实验中有时并未设立其他方剂的对照组或空白组,最后结论中缺乏体现微观指标改变的数据等。目前没有统一标准的病证结合动物模型也是一大难题。基于此进行完善,姚莉娟等^[10]统计筛选了PCOS的动物造模方法,发现最能体现中医病因病机的造模方法是脱氢表雄酮造模、孕激素联合HCG造模和芳香化酶抑制剂造模这三种。完善相关造模方法后,也要尽快制定模型评判标准,结合PCOS痰湿证的临床诊断研究可以认为,标准可以从PCOS表现结合糖脂代谢异常显著入手。

2 临床研究

2.1 诊断方面 冯路^[11]等搜集了相关学者整理的临床PCOS的证型数据,发现痰湿证型是PCOS的临床常见高发证型。不同的学者收集整理了相关数据,多发

^{*}基金项目 福建省自然科学基金项目(No.2019J01351)

[▲]通讯作者 俞洁,女,医学博士,副教授。主要从事妇科疾病的中医临床研究。E-mail:415538196@qq.com

· 作者单位 福建中医药大学中医证研究基地(福建 福州 350122)

现PCOS痰湿证患者存在内分泌及代谢指标的异常变化,尤其是糖脂代谢异常、胰岛素抵抗、高胰岛素血症等,同时容易出现肥胖的表现;而卵巢在外观上表现为具有更大的卵巢体积、更多的卵泡数目^[11]。杨艳婷等^[12]通过回顾性分析的方法总结了患有PCOS痰湿证的不孕患者的特异临床表现,发现其通常并发胰岛素抵抗,拥有较高的BMI指数,在糖脂代谢方面存在失调的现象。王宇等^[13]收集整理了PCOS痰湿证型患者的临床数据,也发现这一类患者在糖脂代谢方面的异常,更容易伴发肥胖,同时有异常的高雄激素水平。姚笛等^[14]为了挖掘PCOS痰湿证患者的胰岛素抵抗指标、舌象特点并比较它们之间的关系,采集了患者的临床数据,发现PCOS痰湿证与胰岛素抵抗高度相关,舌象通常表现为腻苔、腐苔等。

现代医学认为,痰湿的生成与糖脂代谢异常密切相关,已有部分学者将中医所论述的痰湿之邪与人体内过剩堆积的代谢异常脂质相比较,李秋冶等^[15]就提到痰浊因素可以对应肌酐、尿酸、嘌呤,尤其是异常代谢的脂蛋白。肥胖是PCOS痰湿证患者的一个重要临床表现,明代医学家万全在其著作《万氏妇人科》中提出妇人挟痰者,血海不流,至经行异常少甚则闭,或无子。相关研究^[16]也找到了肥胖与PCOS痰湿证之间的可能联系,肥胖患者的子宫内膜基因的表达往往异常,其可以通过改变子宫内膜的形态,降低子宫内膜容受性。现代医学理论同样认为,糖脂代谢的异常表现也与肥胖有着关联^[17]。由此,PCOS痰湿证的临床主要表现之间确是环环相扣的。

2.2 治疗方面 PCOS痰湿证的临床治疗中,中医和中西医结合治疗颇具优势^[18]。在关于PCOS痰湿证临床治疗手段和疗效的文献中,相当一部分学者对苍附导痰汤治疗的效果和机制进行了研究。相关研究^[19]发现,苍附导痰汤可以调节性激素水平、蛋白表达以及子宫内膜容受性来改善生殖内分泌;可以缓解胰岛素抵抗、调节血脂水平来改善血脂代谢紊乱;也可以减轻相关炎症因子水平从而减轻炎症反应。临床中,往往选择苍附导痰汤联合针灸或温针灸来提高治疗效果。闫泽洲^[20]采用了苍附导痰汤结合针刺的方法,发现比单纯服用苍附导痰汤效果更佳;郑颖^[21]、丁蓉珍^[22]及李静^[23]等采取了苍附导痰汤联合温针灸的手段治疗PCOS痰湿证的患者,均发现针药结合的方法在临床的疗效优于单纯服用中药。

3 分子生物学研究

3.1 基于MicroRNA的研究 近年来关于miRNA

参与PCOS发病机制的研究越来越多,证实了其在PCOS发病中对类固醇激素合成与代谢的影响以及对患者胰岛素抵抗的影响等^[24]。王克华等^[25-26]通过实时荧光定量PCR的实验方法检测PCOS痰湿证患者血清中miRNA的表达差异,发现miRNA-642a、miRNA-2861、miRNA-146a、miRNA-93在PCOS痰湿证患者的血清中特异性表达改变,提示其可能参与了PCOS痰湿证发病过程。虽然miRNA在血清中的表达稳定且容易被检测,但miRNA在子宫等雌性生殖器官处同样表达广泛^[27],且卵泡液和卵巢组织中的miRNA差异表达更能直接、特异地反映PCOS的发病。张宁^[28]等检测患者的血清、卵泡液和颗粒细胞中miR-183/200/223的表达情况,认为miR-183-5p、miR-200c-3p以及miR-223-5p可能是对PCOS痰湿证具有诊断价值的特异性标志物。葛彦等^[29]针对痰湿型PCOS患者的卵泡液进行了microRNA的表达水平检测,发现miRNA-2861可能影响了PCOS痰湿证型患者的发病以及卵母细胞和胚胎的发育。

3.2 基于PI3K/Akt信号通路的研究 李甜甜等^[30]整理分析得出PI3K/Akt信号通路与PCOS痰湿证型的联系,主要体现在:胰岛素抵抗是PCOS痰湿证型患者的重要特征,而PCOS患者出现胰岛素抵抗与PI3K信号通路调节失常息息相关;PCOS痰湿证患者容易出现肥胖的临床表现,PI3K-Akt信号通路对脂肪细胞的分化发挥了重要作用;PCOS是一种增殖性疾病,PI3K-Akt信号通路的作用不可忽视等。近年来,有关PCOS痰湿证型的研究多基于此条信号通路。许金榜等^[8]发现大鼠卵巢的PI3K/Akt信号通路转导异常,且在给予痰脂消汤治疗后,大鼠的PI3K/Akt信号通路活性提升,胰岛素抵抗减轻。王维斌^[31]通过使用PI3K/Akt信号通路阻滞剂设计实验验证了PI3K/Akt信号通路参与了PCOS痰湿证胰岛素抵抗的发生,且化痰法可以通过此信号通路发挥作用。

3.3 基于其他治疗作用靶点的研究 李修阳等^[32]发现应用针刺联合达英-35治疗PCOS痰湿证患者可能是以修复、调节线粒体aaRS活性为靶点,从而改善该类患者的内分泌紊乱。曾霖等^[33]用荷芪散加二甲双胍治疗PCOS痰湿证型患者,发现中西药物联合治疗的效果优于单纯西医治疗,其机制可能是因为下调了鸢尾素、VEGF和ES的水平。张萍等^[34]发现,二陈汤可能是通过促进卵巢组织Bcl-2蛋白的表达水平,并且下调Bax蛋白的表达水平,从而抑制卵巢颗粒细胞凋亡而最终实现对PCOS痰湿证的化痰湿作用的。赵

帅等^[35]给予PCOS痰湿证患者苍附导痰汤的干预治疗,发现卵巢颗粒细胞基因组表达谱有明显的变化,其作用机制可能是通过调节细胞因子活性与生物合成、炎症应答与信号传导等实现的。

4 小结与展望

随着PCOS痰湿证在临床的发病率日益升高,不论是动物实验还是临床试验,都有许多新的进展,但同时也存在很多问题。例如针对该病证的动物模型制备日益完善,但其统一标准尚未定论;临床已发现中医治疗的优势,但临床试验往往样本数量不足;缺乏相关的微观机制、作用靶点等分子生物学层面的研究。针对存在的问题,笔者认为,首先应该在验证不同造模方式的效果后制定出一套PCOS痰湿证的动物模型复制标准,在此基础上开展后续的研究,才能使得研究结果具有可重复性和可比较性,更具有可信度。在研究内容上,应更加关注筛选辅助诊断的基因、代谢物等,并挖掘中医药治疗PCOS痰湿证的作用靶点,以现代医学科学技术为工具,促进PCOS痰湿证的微观机制研究。综上,中医在PCOS痰湿证的相关实验研究及临床治疗上都有明显的优势,随着相关问题的不断解决与完善,其应用前景也会更加广泛。

参考文献

[1]梁叶萌,黄礼云.多囊卵巢综合征中西医诊疗进展[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(30):101-102,104.

[2]闫晓丽,张志强,苗明三.基于中西医临床特征的多囊卵巢综合征模型分析[J].中医学报,2017,32(4):598-601.

[3]王维斌,张萍,陈锦明,等.不同剂量浓度二陈汤对PCOS模型大鼠性激素水平和卵巢形态学的影响[J].福建中医药,2020,51(4):39-42.

[4]刘卫红,崔琳,申意彩,等.祛痰化痰方对脱氢表雄酮诱导的多囊卵巢综合征模型大鼠糖代谢、卵巢形态及体质量指数的影响[J].中医学报,2018,33(6):1060-1064.

[5]张跃辉,赵微,韩延华,等.黄连素对痰湿型多囊卵巢综合征大鼠的治疗作用及疗效机制研究[J].中华中医药学刊,2019,37(8):1807-1812.

[6]任汝静,杜成成,李晓强,等.中医证候模型的发展及意义[J].中国中医药信息杂志,2018,25(12):8-10.

[7]王胜,吴林玲.多囊卵巢综合征动物模型中西医研究进展[J].医学综述,2020,26(24):4921-4926,4931.

[8]许金榜,王小云,纪峰,等.痰脂消汤调控PCOS-IR模型大鼠卵巢PI3K/Akt途径探讨[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(24):156-160.

[9]邢佳,傅萍.痰湿型多囊卵巢综合征小鼠模型建立的研究[J].中华中医药学刊,2015,33(10):2367-2369.

[10]姚莉娟,徐晓娟,王婧婧,等.体现中医因病机证的多囊卵巢综合征动物模型评价及筛选[J].世界科学技术-中医药现代化,2014,16(10):2137-2148.

[11]冯路,宋雪阳,许朝霞,等.多囊卵巢综合征痰湿证的研究进展[J].天津中医药,2021,38(2):267-272.

[12]杨艳婷,侯丽辉,孙森,等.痰湿证多囊卵巢综合征不孕患者临床体征及生化指标的分析[J].中国医药导报,2020,17(15):92-95.

[13]王宇,谢梁震,马红丽,等.多囊卵巢综合征痰湿证患者基线特征分析[J].中华中医药杂志,2019,34(8):3689-3692.

[14]姚笛,俞而慨,王哲蔚,等.多囊卵巢综合征痰湿证患者的舌象与胰岛素抵抗指标分析[J].中医药临床杂志,2021,33(2):310-314.

[15]李秋冶,陆迪,丛培玮.多囊卵巢综合征痰瘀互结证临床研究现状[J].辽宁中医药大学学报,2020,22(3):158-161.

[16]BELLVER J, MARTÍNEZ -CONEJERO JA, LABARTA E, et al. Endometrial gene expression in the window of implantation is altered in obese women especially in association with polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2011, 95(7):2335-2341.

[17]张红阳,侯丽辉,徐芳,等.多囊卵巢综合征痰湿证患者临床及生化因素的Logistic回归分析[J].现代中医临床,2019,26(1):50-54.

[18]韦秀兰,马建泽,罗盼盼,等.中医及中西医综合疗法治疗痰湿证多囊卵巢综合征不孕症研究进展[J].广西中医药大学学报,2019,22(3):52-54.

[19]马玲.苍附导痰汤调节痰湿型多囊卵巢综合征研究进展[J].中国民族民间医药,2021,30(4):64-67.

[20]闫泽洲.苍附导痰汤联合针刺治疗痰湿阻滞证多囊卵巢综合征的临床疗效观察[D].沈阳:辽宁中医药大学,2020.

[21]郑颖.苍附导痰汤联合温针灸对痰湿型多囊卵巢综合征患者子宫内膜容受性的影响[D].长沙:湖南中医药大学,2019.

[22]丁蓉珍.苍附导痰汤联合温针灸治疗多囊卵巢综合征胰岛素抵抗痰湿证的临床观察[D].长沙:湖南中医药大学,2019.

[23]李静,张焯.苍附导痰汤加减结合温针灸治疗多囊卵巢综合征痰湿型临床观察[J].实用中医药杂志,2019,35(10):1189-1190.

[24]陈子江,刘嘉茵.多囊卵巢综合征—基础与临床[M].2版.北京:人民卫生出版社,2009:66-70.

[25]王克华,张鑫睿,杨潇蔓.3种miRNA在多囊卵巢综合征痰湿证血清中的表达及临床意义[J].中华中医药学刊,2020,38(8):27-31.

[26]王克华,葛彦,尚国梁,等.多囊卵巢综合征痰湿证患者血清miRNA-93的表达及意义[J].中华中医药学刊,2019,37(1):15-18.

[27]张坤,孙秀芹.MicroRNA与多囊卵巢综合征关系的研究进展[J].中国现代医学杂志,2020,30(2):66-71.

[28]张宁,张建霞,杨惠鸿.基于microRNA表达的多囊卵巢综合征患者痰湿证生物标志物的初筛[J].中华生殖与避孕杂志,2020,40(9):723-728.

[29]葛彦,王克华,王晓丹.痰湿型多囊卵巢综合征患者卵泡液中miRNA-2861表达水平研究[J].辽宁中医药大学学报,2020,22(5):74-78.

[30]李甜甜,张江宇,李荔.PI3K/Akt在多囊卵巢综合征发病机制中作用的研究进展[J].基础医学与临床,2016,36(11):1596-1602.

[31]王维斌.基于PI3K/Akt信号通路的多囊卵巢综合征痰证的生物学基础研究[D].福州:福建中医药大学,2020.

[32]李修阳,李晓霞,张宁,等.针刺联合达英-35治疗多囊卵巢综合征痰湿证的作用靶点研究[J].现代中西医结合杂志,2021,30(5):463-468,506.

[33]曾霖,姚月月,廖思,等.荷芪散治疗痰湿阻滞证多囊卵巢综合征的临床疗效及对鸢尾素、血管内皮生长因子和内皮抑素的影响[J].广州中医药大学学报,2020,37(5):844-849.

[34]张萍,王维斌,邵岩飞,等.二陈汤对多囊卵巢综合征大鼠卵巢组织Bcl-2及Bax蛋白表达的影响[J].北京中医药大学学报,2020,43(11):941-950.

[35]赵帅,连方,吴海萃.苍附导痰颗粒对痰湿证多囊卵巢综合征患者卵巢颗粒细胞基因表达干预的研究[J].中国中西医结合杂志,2021,41(2):177-183.

(收稿日期:2021-07-06)

(本文编辑:金冠羽)