

• 基础研究 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.08.001

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250414.1857.005\(2025-04-15\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250414.1857.005(2025-04-15))

基于代谢组学联合转录组学对电针改善 PCOS 脂质代谢机制的研究^{*}

潘海霞^{1,2}, 洗佩宜³, 何晓莹², 马红霞², 周 英⁴, 赖毛华^{2△}

(1. 广州中医药大学第一临床医学院, 广州 510405; 2. 广州医科大学第一附属医院, 广州 510120;

3. 广州中医药大学第三临床医学院, 广州 510378; 4. 广州中医药大学第一附属医院, 广州 510405)

[摘要] **目的** 基于代谢组学联合转录组学探索电针改善多囊卵巢综合征(PCOS)脂质代谢机制。**方法** 将 18 只 SD 大鼠分为对照组、PCOS 组和电针组, 每组 6 只。PCOS 组和电针组采用灌胃来曲唑建立 PCOS 模型, 模型建立后电针组采用电针进行干预; 对照组仅采用羧甲基纤维素钠灌胃。观察 3 组大鼠体重、动情周期变化; 检测 3 组大鼠性激素、血脂、肝功能、卵巢形态、血浆代谢和肝功能指标; 采用代谢组学分析血浆中代谢物的差异; 采用 RT-qPCR 检测肝脏中基因表达的差异。**结果** PCOS 组体重增加、动情周期紊乱; 卵巢形态显示颗粒细胞层减薄, 黄体数和成熟卵泡数明显减少; 性激素异常(总睾酮和雄激素水平升高, 雌二醇和黄体酮水平降低)、血脂代谢紊乱(TC、TG、LDL-C 升高、HDL-C 水平降低)和肝功能异常(AST、总蛋白、ALB、TBIL 升高)。电针组体重明显减轻, 动情周期改善, 且卵巢颗粒细胞层变厚, 黄体数和成熟卵泡数量明显增加; 性激素水平改善(雄激素和总睾酮水平降低, 雌二醇水平升高); 血脂平衡恢复(TC、TG、LDL-C 水平降低, HDL-C 水平升高)和肝功能(AST、总蛋白、ALB、TBIL 水平降低)。转录组学提示, 电针通过下调与类固醇激素和脂质代谢相关的细胞色素 P450(CYPs)家族基因表达, 且 RT-qPCR 证实结果。联合组学分析表明电针可能主要通过亚油酸代谢途径发挥改善 PCOS 大鼠脂质代谢紊乱的作用。**结论** 电针可调节 PCOS 大鼠脂质代谢。

[关键词] 电针; 多囊卵巢综合征; 转录组学; 代谢组学; 脂质代谢**[中图分类号]** R365 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)08-1761-10

Study on the mechanism of electroacupuncture in improving lipid metabolism in PCOS based on metabolomics combined with transcriptomics^{*}

PAN Haixia^{1,2}, XIAN Peiyi³, HE Xiaoying², MA Hongxia², ZHOU Ying⁴, LAI Maohua^{2△}

(1. The First Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou,

Guangdong 510405, China; 2. The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical

University, Guangzhou, Guangdong 5100120, China; 3. The Third Clinical Medical

College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong

510378, China; 4. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of

Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510405, China)

[Abstract] **Objective** To explore the mechanism of electroacupuncture in improving lipid metabolism in polycystic ovary syndrome (PCOS) based on metabolomics combined with transcriptomics. **Methods** Eighteen SD rats were divided into the control group, the PCOS group and the electroacupuncture group, with 6 rats in each group. The PCOS group and the electroacupuncture group used intragastric letrozole to establish the PCOS model. After the model was established, the electroacupuncture group was intervened with electroacupuncture, while the control group was only given sodium carboxymethyl cellulose by gavage. Observed the changes in body weight and estrous cycle of the three groups, detected the sex hormones, blood lipids, liver function, ovarian morphology, plasma metabolism and liver function indicators of the three groups. Metabolomics was used to analyze the differences in metabolites in plasma, the differences in gene expression in the liver were detected by RT-qPCR. **Results** Weight gain and estrous cycle disorder occurred in the PCOS group, and the ovarian morphology showed a thinning of the granulosa cell layer, with a significant reduction in the

^{*} 基金项目: 国家自然科学基金项目(81774353); 程泾全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药办人教函〔2021〕270 号)。[△] 通信作者, E-mail: 352334590@qq.com。

number of corpus luteum and mature follicles. Meanwhile, sex hormones were abnormal (total testosterone and androgen levels were increased, estradiol and progesterone levels were decreased), dyslipidemia occurred (TC, TG, LDL-C were increased, HDL-C level was decreased), and liver function was abnormal (AST, total protein, ALB, TBIL were increased). The electroacupuncture group significantly reduced weight. It improved the estrous cycle, and the granulosa cell layer of the ovary thickened, with a significant increasing in the number of corpus luteum and mature follicles. Meanwhile, sex hormone levels were improved (androgen and total testosterone levels were decreased, estradiol level was increased), lipid balance (TC, TG, LDL-C levels were reduced, HDL-C level was increased) and liver function (AST, total protein, ALB, and TBIL levels were decreased) was restored. Transcriptomics suggested that electroacupuncture down-regulated the expression of cytochrome P450 (CYPs) family genes related to steroid hormones and lipid metabolism, and the results were confirmed by RT-qPCR. Combined omics analysis revealed that electroacupuncture might mainly exert its effect on improving lipid metabolism disorders in PCOS rats through the linoleic acid metabolic pathway. **Conclusion** Electroacupuncture can regulate lipid metabolism in rats with PCOS.

[Key words] electroacupuncture; polycystic ovary syndrome; transcriptomics; metabolomics; lipid metabolism

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是一种常见于育龄女性的内分泌和代谢紊乱疾病^[1],其患病率为 9%~12%^[2],在这些患者中,约 80%存在不孕问题^[3],通常表现为雄激素分泌过多或高雄激素血症,伴随肥胖、月经不规律、血脂异常和代谢综合征等症状^[4]。研究表明,非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)和 PCOS 之间存在明显关联,两者在代谢综合征中有许多共同特征,如肥胖、高血压和血脂异常^[5-6]。数据显示,41.5%的 PCOS 患者同时患有 NAFLD^[7],而 40%~50%的 PCOS 患者可能发展为肝脏脂肪变性。这一现象提示,NAFLD 的发展可能与雄激素水平有关,表明高雄激素血症可能会影响肝脏脂肪变性的进展^[8-9]。然而,目前针对 PCOS 诱发的 NAFLD 的有效治疗策略仍然有限。

电针结合传统针灸与现代电疗,通过微弱电流刺激穴位,增强疗效,广泛用于各种临床疾病的辅助治疗。研究表明,低频电刺激可降低交感神经活性,调节 PCOS 样大鼠的神经生长因子表达,改善黄体生成素(luteinizing hormone, LH)分泌,影响垂体-卵巢轴^[10-11]。电针通过调节脂质代谢甾醇调控元件结合蛋白关键基因,改善胰岛素抵抗、线粒体功能障碍和氧化应激^[12]。目前,电针已被认为是一种适当且安全的调节性激素的方式^[13],并在改善脂质代谢方面有明显疗效^[14-15],而脂质代谢与 NAFLD 的进展密切相关,但电针治疗的具体机制尚不明确。因此,本研究通过结合代谢组学和转录组学,系统探讨 PCOS 与脂质紊乱之间的机制,从而为临床电针治疗 PCOS 相关的脂质代谢问题提供理论支持。

1 材料与方法

1.1 实验动物

18 只 7~8 周龄,SPF 级 SD 雌性大鼠,平均体重为(155±10)g。大鼠购自广东动物试验动物中心,独立饮食,在环境温度 20~22℃,相对湿度 60%~65%,以及 12 h 照明、12 h 暗处条件中,正常饲养。本研究通过广州医科大学动物科学研究所伦理委员会批准(审批号:2021065)。18 只大鼠分为对照组、PCOS 组和电针组,每组 6 只,动物房适应 1 周。PCOS 组和电针组每天予以来曲唑(1 mg/kg)溶于 0.5%羧甲基纤维素钠(carboxy methyl cellulose, CMC, 2 mL/kg)灌胃,对照组每天予 0.5% CMC(2 mL/kg)灌胃,连续 21 d。

1.2 方法

1.2.1 低频电针干预及穴位选择

于造模第 21 天(84 日龄)后,PCOS 组造模成功。对照组继续灌胃 0.5%的 CMC,只捆绑不针刺,每周 5 次,持续 5 周。PCOS 组继续灌胃来曲唑,只捆绑不针刺,每周 5 次,持续 5 周。电针组继续灌胃来曲唑,低频电针干预(2 Hz,连续波,1 次/d,5 d/周,每次 30 min),持续 5 周。穴位按照《实验针灸学》进行选择:关元(CV-12)、中脘(CV-4)、天枢(ST-25)。电针操作:固定大鼠,消毒穴位,进针后连接电针仪,频率 2 Hz,强度至肌肉收缩,治疗时间结束后断开电针仪,取针并按压穴位 1~2 s。对照组和 PCOS 组也按此方式固定大鼠,确保干预环境一致。

1.2.2 标本处理

在异氟烷麻醉下,心脏采血后以 3 000 r/min 离心 15 min,在-80℃冻存。同时,摘取双侧卵巢,去除表面脂肪组织并观察两组大鼠的卵巢解剖情况。称重记录后,将一侧卵巢浸泡在 4%多聚甲醛中固定,另一侧则放入冻存管中。

1.2.3 观察指标

1.2.3.1 大鼠体重、阴道涂片及卵巢和肝脏质量

每天在灌胃前称重大鼠。自灌胃第 10 天(73 日龄)起,进行阴道涂片并使用瑞氏-吉萨姆染色,直至取材(120 日龄)。在取材时记录双侧卵巢和肝脏的质量。

1.2.3.2 性激素、血脂代谢和肝功能检测

使用 ELISA 法(上海酶联生物科技有限公司)测定血清性激素:雌二醇(estradiol, E₂, 型号:000609)、总睾酮(total testosterone, TT, 型号:000611)、雄激素(androgen, A4, 型号:000612)、LH(型号:000498)、促卵泡生成素(FSH, 型号:000610)和黄体酮(progest-erone, Prog, 型号:000611);使用放射免疫分析法检测血脂 4 项: TG、TC、HDL-C 和 LDL-C;同时测量 TBIL、总蛋白(total serum protein, TP)、ALB、ALT、性激素结合球蛋白(sex hormone binding globulin, SHBG)、AST、血清总胆汁酸(serum total bile acid, TBA)、DBIL 和 TBIL。计算 FH 与 FSH 比值(FH/FSH)和游离睾酮指数(free testosterone index, FTI)=TT/SHBG×100%。

1.2.3.3 卵巢组织学观察

在解剖镜下去除卵巢外周脂肪,并观察卵巢的解剖情况。随后,将卵巢用 4%多聚甲醛固定,进行常规石蜡包埋、切片和 HE 染色,最后在光镜下观察其形态学变化。

1.2.3.4 血浆代谢组学分析

血浆标本在甲醇:乙腈:H₂O 的体积比为 2:2:1 的冰上混合 20 min 后,4℃下以 14 000×g 离心 20 min,收集上清液并真空干燥。标本在 100 μL 乙腈:H₂O 体积比为 1:1 的溶液中溶解后转移至 LC 瓶。液相色谱使用 ACQUY UPLC BEH Amide 色谱柱(2.1 mm×100.0 mm,1.7 μm),梯度溶剂 A 为 25 mm 乙酸铵和 25 mm 氢氧化铵水溶液,溶剂 B 为乙腈;质谱仪在负离子和正离子模式下工作。代谢注释基于分子精确质量($P\leq 25$ ppm)和内部数据库的二级光谱模式。数据分析采用正交偏最小二乘判别模型分析,以区域(area)≤1 和 $P<0.05$ 为有统计学意义。KEGG 富集分析预测用于代谢物检索和路径图绘制,差异分析通过 Fisher 确切概率法,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

1.2.3.5 肝脏组织转录组学分析

用 TRIzol® Reagent 从肝脏组织中提取总 RNA, RT-qPCR 扩增,采用 Illumina Novaseq 6000 / MGISEQ-T7。剪裁后的数据通过 HISAT2 软件与参考基因组进行比对,并通过 Stringtie 软件和 Gffcompare 软件进行图谱绘制。然后通过 Feature Counts 对映射 reads 进行计数,在 DESeq2 中进行差异表达分析,|log₂FC|≤1 和 $P<0.05$ 。最后 KEGG 通路分

析分离出 $P<0.05$ 的数据。

1.2.3.6 RT-qPCR

使用过柱子的 mRNA 提取试剂盒(美国 EZBio-science 公司),称取肝脏组织并匀浆,按照试剂盒步骤提取 mRNA,后经紫外分光光度计检测总 RNA 浓度及纯度。按照逆转录试剂盒操作说明书逆转录合成 cDNA,在 PCR 仪中,依次按以下条件进行逆转录合成:37℃ 15 min,85℃ 5 s,4℃ 15 min。将得到的 cDNA 于-20℃保存,用于 RT-qPCR 扩增反应。采用 RT-qPCR 检测 mRNA,引物序列见表 1。

表 1 基因引物序列表

基因	方向	序列
CYP11a1	正向	5'-TTT AAT GTG TCA CCA GGC GAG AAG G-3'
	反向	5'-TGG AGA TGC TGA GGA CCA GAA GAC-3'
CYP11a2	正向	5'-GGT GGT GGA ATC GGT GGC TAA TG-3'
	反向	5'-CTT GCT GCT CTT CAC GAG GTT GAG-3'
CYP2b1	正向	5'-TTT GGT GGA GGA ACT GCG GAA ATC-3'
	反向	5'-AGG AAC TGG CGG TCT GTG TAG TC-3'
CYP2c11	正向	5'-AGC ACA ATC CGC AGT CTG AGT TTA C-3'
	反向	5'-AGC AGC AGC AGG AGT CCA TAC C-3'
CYP2c24	正向	5'-CAT GCC CTA CAC AGA TGC GAT GG-3'
	反向	5'-GAT GTT ACT AAG TCC GTG CCC TTG G-3'
CYP3a18	正向	5'-AAC AAT CCT GTC TCC AAC CTT CAC C-3'
	反向	5'-TGC TTC TTC TCG CCT CAA GTT CTT C-3'
Actb	正向	5'-TTC CAG CCT TCC TTC CTG G-3'
	反向	5'-TTG CGC TCA GGA GGA GCA AT-3'

1.3 统计学处理

采用 SPSS27.0 软件对数据进行分析,采用 GraphPad Prism9.0 软件作图。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 电针对大鼠体重、卵巢质量、肝脏质量、动情周期和卵巢形态的影响

与对照组相比,PCOS 组的大鼠体重、卵巢质量和肝脏质量均有所增加($P<0.05$)。经过电针干预后,电针组的大鼠体重、卵巢和肝脏质量较 PCOS 组明显减少($P<0.05$),见图 1。此外,对照组大鼠表现出规律的动情周期,而 PCOS 组则几乎处于以 WBC 为主的动情间期,缺乏明显的动情周期。在电针干预后,大鼠的动情周期得以恢复($P<0.05$),见图 2。在对照组中,黄体数量正常,颗粒细胞层较为厚实,且成熟卵泡数量较多,核质状态正常。相比之下,PCOS 组黄体数量明显减少($P<0.05$),主要以囊泡和闭锁卵泡为主,同时颗粒细胞层明显减薄,见图 3。与 PCOS 组相比,电针组的卵巢颗粒细胞层变厚,黄体和成熟卵泡的数量明显增加($P<0.05$),见图 4。

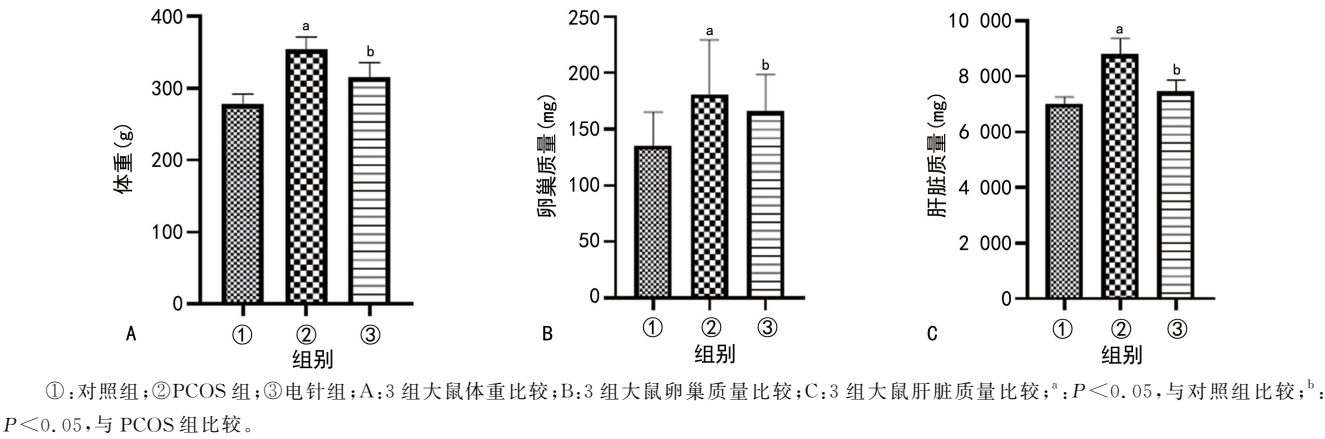


图 1 3 组大鼠体重、卵巢质量和肝脏质量的比较

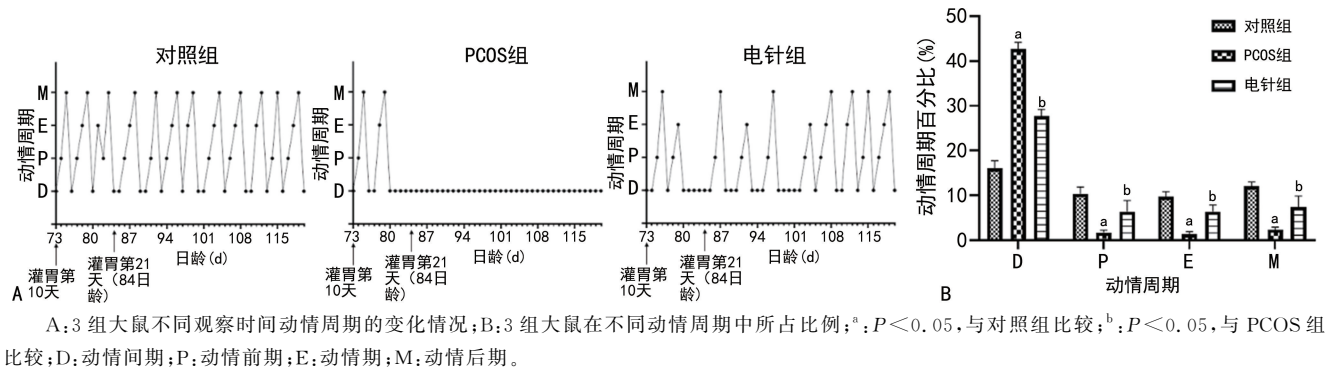


图 2 3 组大鼠在治疗 2 周后的动情周期模式图

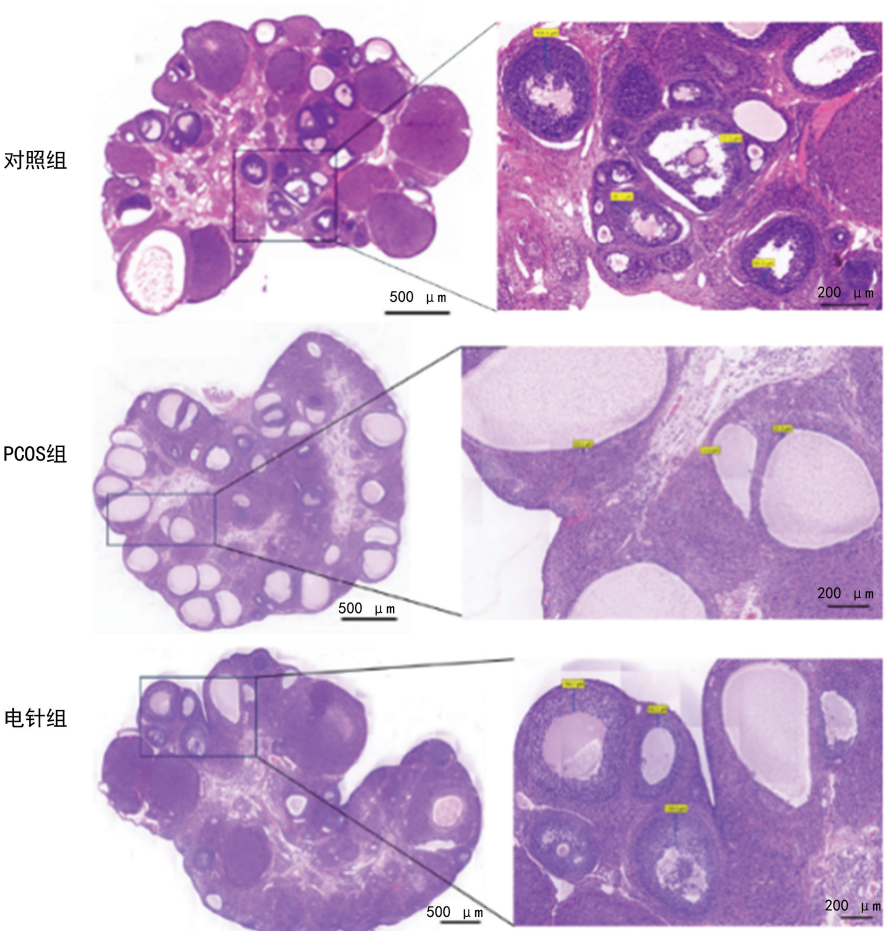


图 3 3 组大鼠卵巢 HE 染色

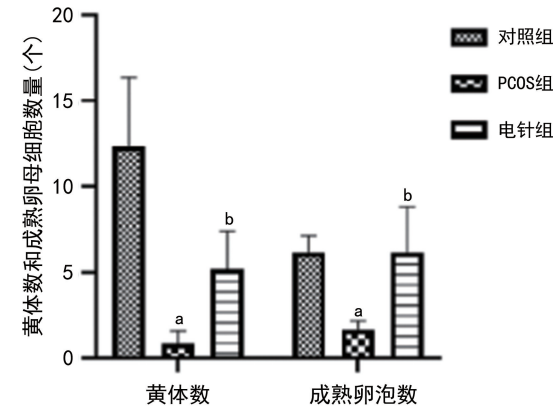
2.2 电针改善 PCOS 大鼠血清性激素水平

在 PCOS 组中,TT、A4、FTI、LH 水平和 LH/FSH 均明显高于对照组($P<0.05$),而 Prog 和 E_2 水平则明显降低($P<0.05$)。与 PCOS 组相比,电针组的 TT、A4、FTI 和 LH/FSH 有所降低,同时 E_2 水平明显升高($P<0.05$),但 Prog 和 FSH 水平没有明显变化($P>0.05$),见图 5。

2.3 3 组大鼠血脂和肝功能的比较

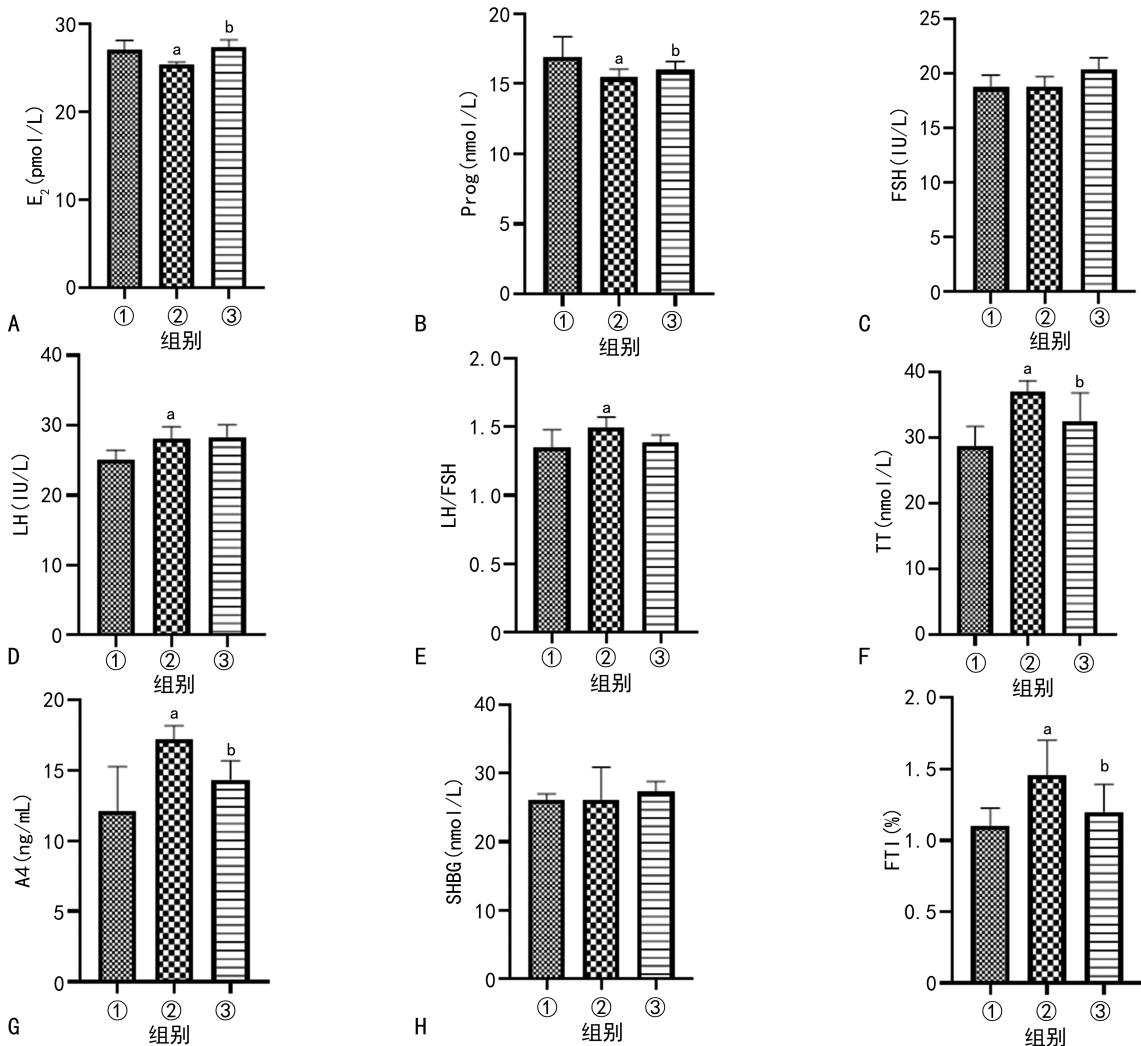
根据血脂 4 项指标(TG、TC、HDL-C 和 LDL-C)的检测结果,PCOS 组的 TG、TC 和 LDL-C 水平均明显高于对照组($P<0.05$),HDL-C 水平则明显降低($P<0.05$)。肝功能检测结果显示,PCOS 组的 AST、TP、ALB 和 TBIL 水平较对照组也有所升高($P<0.05$),ALT、TBA 和 DBIL 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。与 PCOS 组相比,电针组 TC 和 TG 水平降低,HDL-C 水平升高($P<0.05$),LDL-

C 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。此外,电针组 TP、ALB 和 TBIL 水平低于 PCOS 组($P<0.05$),见图 6。



^a: $P<0.05$,与对照组比较;^b: $P<0.05$,与 PCOS 组比较。

图 4 3 组大鼠卵巢黄体数量和成熟卵泡数量的比较



①: 对照组;②: PCOS 组;③: 电针组;A~H 分别代表 3 组 E_2 、Prog、FSH、LH、LH/FSH、TT、A4、SHBG、FTI 的比较;^a: $P<0.05$,与对照组比较;^b: $P<0.05$,与 PCOS 组比较。

图 5 3 组大鼠血清性激素水平的比较

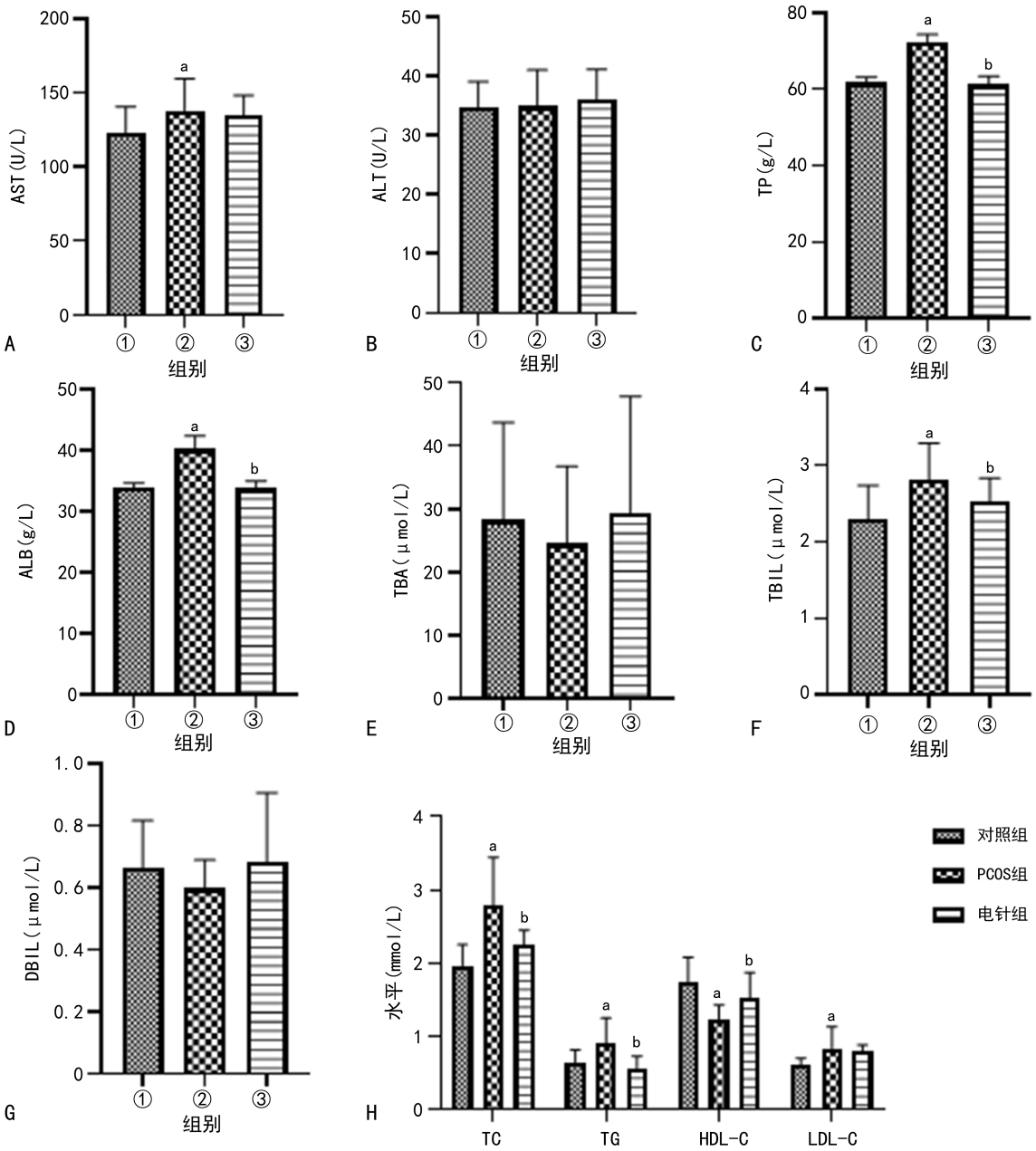
2.4 电针改善 PCOS 大鼠血浆脂质代谢

代谢的主成分分析结果显示,对照组、PCOS 组和电针组之间有明显的分离,各组内标本离散程度低,无需剔除标本。基于单变量分析,根据 $FC>1.5$ 或 $FC<0.67$, $P<0.05$ 筛查标准对正、负离子模式下检测到的所有代谢物(含未被鉴定的代谢物)进行聚类分析,采用火山图的形式来进行可视化展示,结果显示在电针干预下代谢物上调和下调更少,提示电针可以改善 PCOS 代谢的作用,见图 7A、C。

根据 $FC>1.5$ 或 $FC<0.67$, $P<0.05$ 和 $VIP>1$ 的筛查标准,对以上筛查出来的所有代谢物进行差异分析。对照组与 PCOS 组共识别出 52 个差异代谢物

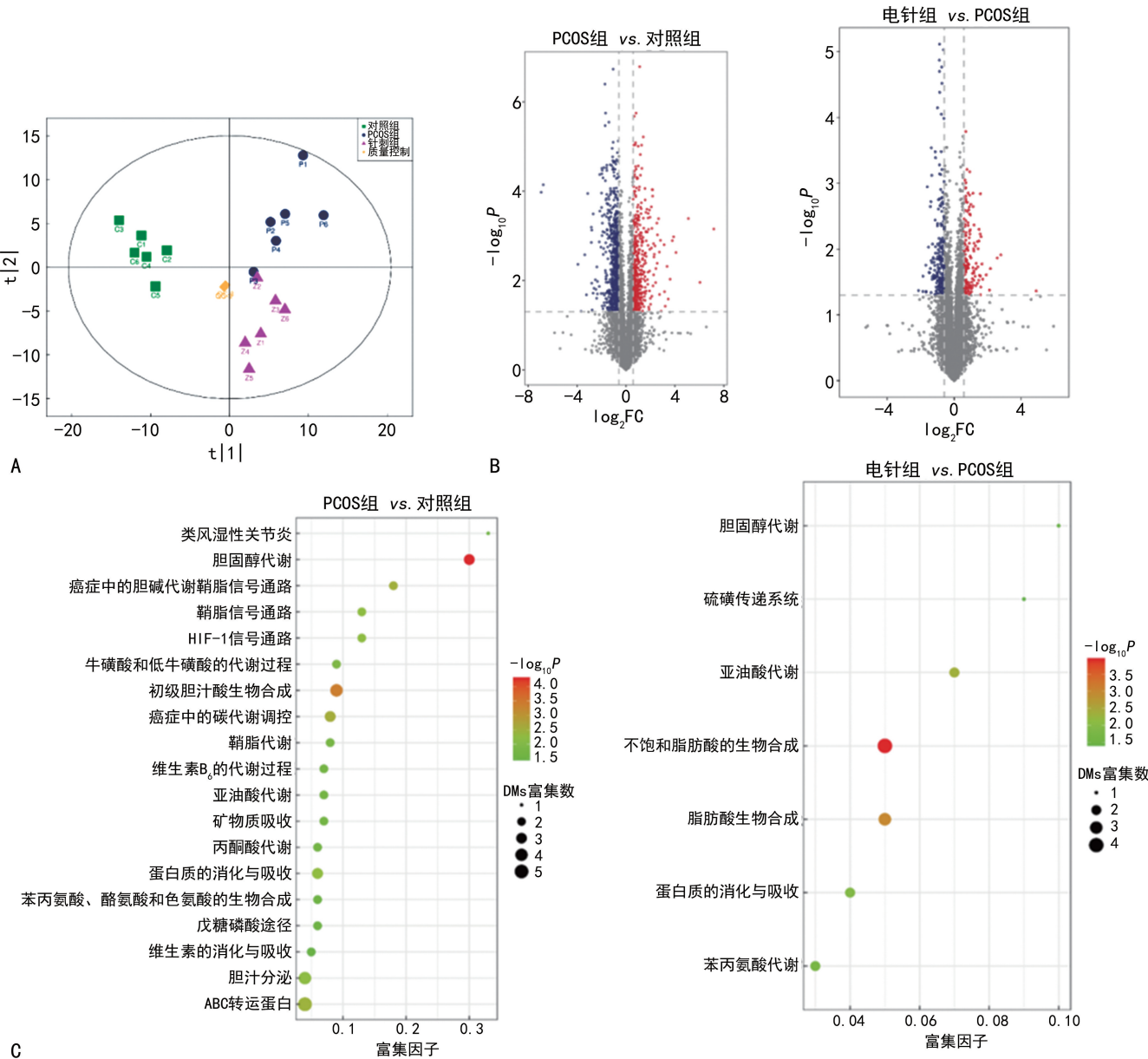
(differential metabolites, DMs);而电针组与 PCOS 组之间筛选出 27 个 DMs,其中有 10 个 DMs 在 3 组中是共同存在的,见图 7B。

对这些 DMs 进行富集分析后,KEGG 通路结果显示,在 PCOS 组与对照组的前 20 个富集通路中,有 5 条与脂质代谢相关,包括胆固醇代谢、初级胆汁酸生物合成、亚油酸代谢、胆汁分泌和腺苷三磷酸结合盒转运蛋白(ATP-binding cassette transporter, ABC 转运蛋白)等。电针组与 PCOS 组也富集到 7 条重要的通路,其中有 4 条与脂质代谢相关。3 条共同参与的脂质代谢通路主要包括胆固醇代谢和亚油酸代谢,见图 7C。



①:对照组;②:PCOS组;③:电针组;A~H 分别代表 3 组大鼠 AST、ALT、TP、ALB、TBA、TBIL、DBIL、血脂 4 项的比较;^a: $P<0.05$,与对照组比较;^b: $P<0.05$,与 PCOS 组比较。

图 6 各组血脂水平及肝功能水平的比较



A: 代谢组学的主成分分析; B: DMs 表分布的火山图, 虚线表示设置条件: $|\log_2 FC| \geq 2$ 且 $P \leq 0.05$; 横坐标表示 DMs 的多重变化, 纵坐标表示 DMs 的差异性, 黑点表示差异无统计学意义的 DMs, 红点表示差异有统计学意义的上调 DMs, 蓝点表示差异有统计学意义的下调 DMs; C: PCOS 组与对照组、电针组与 PCOS 组的 KEGG 通路前 20 个值; 圆的面积表示 DMs 富集数。

图 7 3 组大鼠血浆脂质代谢组学分析

2.5 转录组学观察电针对 PCOS 大鼠肝脏组织基因表达的影响

转录组的主成分分析显示, 对照组、PCOS 组和电针组之间有明显的分离, 见图 8A; 各组内标本离散程度低, 无需剔除标本。基于单变量分析, 根据 $FC > 1.5$ 或 $FC < 0.67$, $P < 0.05$ 筛查标准, 对正、负离子模式下检测到的所有基因 (含未被鉴定的基因) 进行聚类分析, 采用火山图的形式来进行可视化展示, 见图 8C, 结果显示在电针干预下, 差异基因上调和下调更少, 提示电针可以调控 PCOS 肝脏基因量起到治疗作用。

根据 $FC > 1.5$ 或 $FC < 0.67$, $P < 0.05$ 且 $VIP > 1$

筛查标准, 对所有筛查出的基因进行统计学分析。在 PCOS 组与对照组中, 共鉴定出 1 167 个差异表达基因 (differentially expressed genes, DEGs), 在电针组与 PCOS 组的比较中, 共筛选出 464 个 DEGs, 其中有 200 个 DEGs 在 3 组中是共同存在的, 见图 8B。

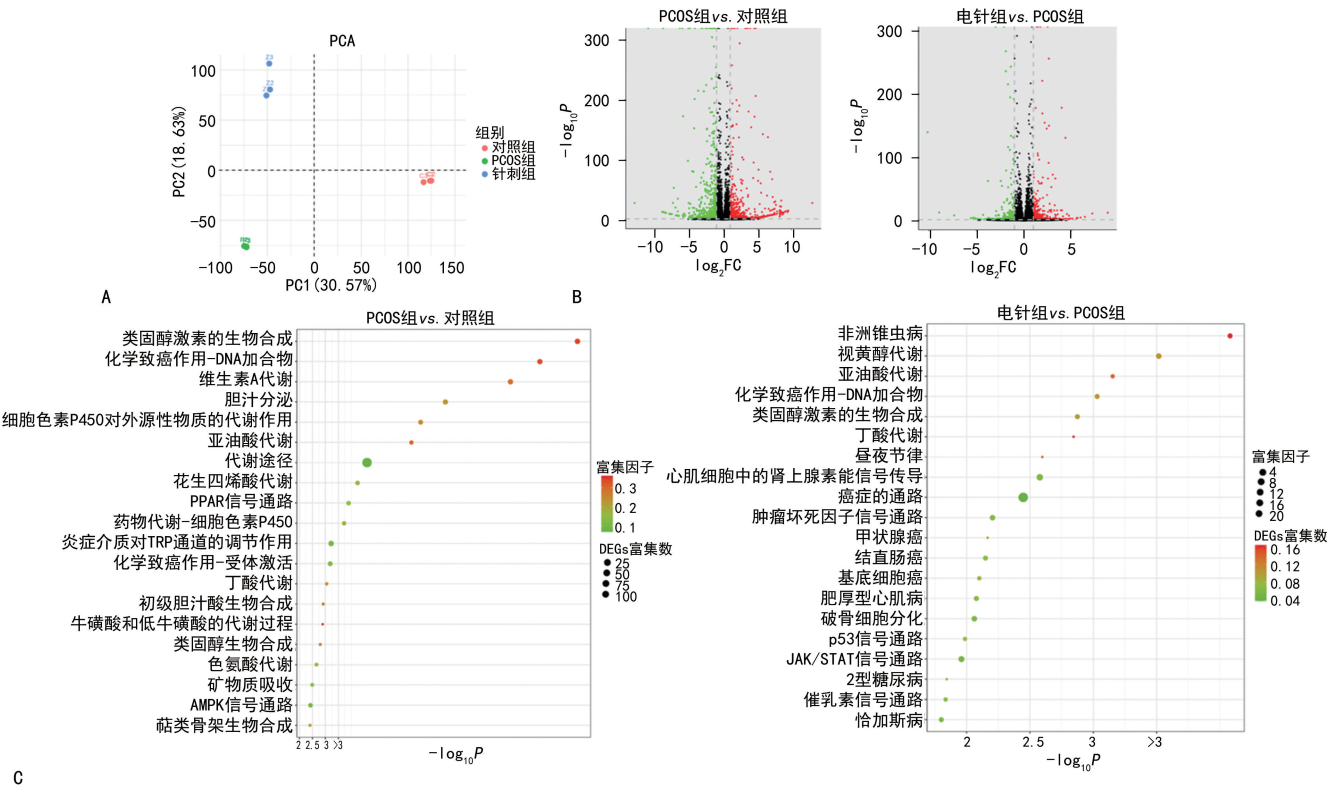
对 DEGs 进行富集分析后, KEGG 通路的结果显示, 在 PCOS 组与对照组的前 20 个富集通路中, 主要包括类固醇激素生物合成和脂质代谢相关通路。电针组与 PCOS 组的前 20 个富集通路中, 主要涉及类固醇激素生物合成及脂质代谢, 包括维生素 A 代谢和亚油酸代谢, 见图 8D。

2.6 联合组学分析电针改善 PCOS 大鼠的脂质代谢

作用机制

比较转录组中差异表达的基因与代谢组中差异表达的代谢物参与的通路,获得两个组学共同参与的代谢通路及数量。共鉴定出 298 个 DEGs 和 53 个

DMs,并对重叠的 48 个 DEGs 和 DMs 进行富集。KEGG 分析结果显示,与脂质代谢相关的主要是亚油酸代谢通路,见图 9。



A:转录组学的主成分分析;B:DEGs 分布的火山图,虚线表示设置条件, $|\log_2FC| \geq 2$ 且 $P \leq 0.05$;横坐标表示 DMs 的多重变化,纵坐标表示差异代谢产物的差异是否有统计学意义,黑点表示差异无统计学意义的 DEGs,红点表示差异有统计学意义的上调 DEGs,绿点表示差异有统计学意义的下调 DEGs;C:PCOS 组与对照组、电针组与 PCOS 组的 KEGG 通路前 20 个值;圆的面积表示 DEGs 富集数。

图 8 3 组大鼠转录组学分析

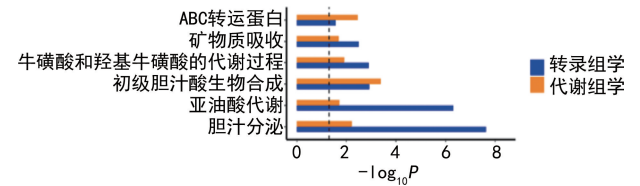
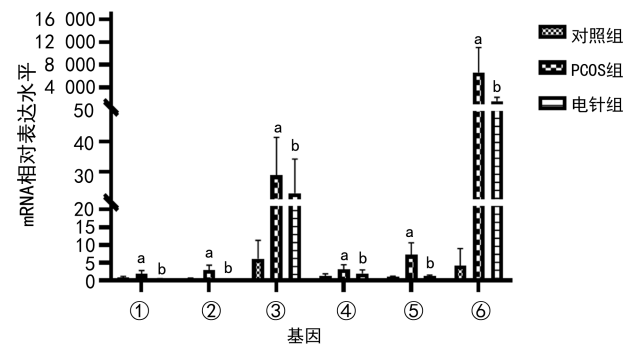


图 9 转录组学和代谢组学联合进行 KEGG 分析的通路

2.7 RT-qPCR 验证电针改善 PCOS 大鼠 6 个与脂质代谢相关的 CYPs 水平

联合血浆代谢组学和肝脏转录组学分析后,在电针干预后的大鼠体内,发现与脂质代谢密切相关的 6 个细胞色素 P450(cytochrome P450,CYPs)家族基因发生了明显变化,分别是 CYP2c11、CYP3a18、CYP2b1、CYP2c24、CYP1a2 和 CYP1a1。与对照组相比,PCOS 组的这 6 个 CYPs 基因均明显上调,而电针干预能够降低这些基因在肝脏组织中的表达水平,并通过 RT-qPCR 验证结果,提示与转录组学结果一

致,见图 10。



①: CYP1a2; ②: CYP1a1; ③: CYP2c24; ④: CYP3a18; ⑤: CYP2b1; ⑥: CYP2c11; ^a: $P < 0.05$,与对照组比较; ^b: $P < 0.05$,与 PCOS 组比较。

图 10 3 组 CYPs 家族基因 mRNA 相对表达水平的比较

3 讨论

本研究利用来曲唑灌胃法建立 PCOS 大鼠模型,结果显示体重和卵巢质量增加,阴道涂片无周期性动

情变化。同时,LH、TT 和 A4 水平升高,E₂ 水平下降,且 HE 染色显示闭锁卵泡增多,囊泡扩张,卵母细胞消失,颗粒细胞层减少,黄体数量明显下降。该模型在内分泌、代谢紊乱及卵巢组织学特征上与人类 PCOS 相似^[16-17],可用于研究 PCOS 机制。

根据中医理论,PCOS 的基本病机为肾精和脾肾亏虚,主要病理特点为痰湿阻滞胞宫胞络。研究表明,刺激中脘穴可抑制炎症、减轻氧化应激并促进肝细胞脂质代谢^[18];刺激天枢穴可降低血脂^[19];刺激关元穴可优化脂肪细胞大小,影响脂质生成^[20]。因此,本研究选择中脘、关元和双侧天枢穴进行刺激。

研究显示,PCOS 患者中 NAFLD 的发生率为 56%,而健康女性仅为 38%^[21]。这种关联可能与雄激素合成相关基因的变化有关^[22-23]。在本研究中,来曲唑通过抑制芳香化酶阻断雄激素转化为雌激素,导致 PCOS 大鼠肝功能异常,进一步证实了雄激素水平与 NAFLD 的关系^[24-25]。肝脏类固醇激素在调节肝脂质代谢中发挥重要作用^[25],主要通过影响 CYPs 家族基因来调节肝脏脂质代谢酶的表达和活性^[26]。本研究发现,PCOS 大鼠中 CYP 家族基因(如 CYP2c11、CYP3a18、CYP2b1、CYP2c24、CYP1a2 和 CYP1a1)的表达明显增加,促进了类固醇激素的生物合成代谢物生成^[27]。因此,CYPs 家族基因的上调可能与 NAFLD 发展相关,而电针干预明显调节了参与脂肪酸代谢的 CYPs 基因。

综上所述,本研究探讨了电针在治疗与 PCOS 相关的 NAFLD 中的疗效及其作用机制。结果显示,电针治疗降低了 PCOS 大鼠体内的雄激素和脂质代谢水平,同时改善了卵巢和肝脏功能,减轻了肝脏脂肪变性。转录组学和代谢组学分析表明,电针主要通过调控 CYPs 影响甾体激素合成和脂质代谢,尤其是 CYP2c11、CYP3a18、CYP2b1、CYP2c24、CYP1a2 和 CYP1a1,这些基因直接影响雄激素和雌激素水平,从而改善脂质代谢。这些发现加深了对电针治疗机制的理解,并为治疗 PCOS 相关 NAFLD 提供了新策略。因此,本研究强调电针作为一种有效的治疗手段,可通过多重途径调节激素和代谢,为 PCOS 提供综合治疗方案。

参考文献

[1] WANG J, YIN T, LIU S. Dysregulation of immune response in PCOS organ system [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1169232.

[2] DANIELE S, CHELUCCI E, SCARFO G, et al. Molecular research on polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. *Biomedicines*, 2023, 11(5): 1358.

[3] LIU X, ZHANG J, WANG S. Global, regional, and national burden of infertility attributable to PCOS, 1990–2019 [J]. *Hum Reprod*, 2024, 39(1): 108–118.

[4] TONG Y W, KO J, LAM K, et al. Advanced glycation end-products and its soluble receptor are not independent predictors of incident dysglycaemia or metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome: a prospective observational study [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2023, 21(1): 41.

[5] HONG X, GUO Z, YU Q. Hepatic steatosis in women with polycystic ovary syndrome [J]. *BMC Endocr Disord*, 2023, 23(1): 207.

[6] SHAHBAZ M, ALMATOOQ H, FOUCAMBERT P, et al. A systematic review of the risk of non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Cureus*, 2022, 14(10): e29928.

[7] CERDA C, PEREZ-AYUSO R M, RIQUELME A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome [J]. *J Hepatol*, 2007, 47(3): 412–417.

[8] KUMARENDRAN B, O'REILLY M W, MANOLOPOULOS K N, et al. Polycystic ovary syndrome, androgen excess, and the risk of non-alcoholic fatty liver disease in women: a longitudinal study based on a United Kingdom primary care database [J]. *PLoS Med*, 2018, 15(3): e1002542.

[9] SALVA-PASTOR N, LOPEZ-SANCHEZ G N, CHAVEZ-TAPIA N C, et al. Polycystic ovary syndrome with feasible equivalence to overweight as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease development and severity in Mexican population [J]. *Ann Hepatol*, 2020, 19(3): 251–257.

[10] XU Z, LI R, ZHU C, et al. Effect of acupuncture treatment for weight loss on gut flora in patients with simple obesity [J]. *Acupunct Med*, 2013, 31(1): 116–117.

- [11] BAQUERO F, NOMBELA C. The microbiome as a human organ[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18(Suppl. 4):2-4.
- [12] MALINSKA H, HUTTL M, MIKLANKOVA D, et al. Ovariectomy-induced hepatic lipid and cytochrome P450 dysmetabolism precedes serum dyslipidemia[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9):4527.
- [13] PENG Y, YANG X, LUO X, et al. Novel mechanisms underlying anti-polycystic ovary like syndrome effects of electroacupuncture in rats: suppressing SREBP1 to mitigate insulin resistance, mitochondrial dysfunction and oxidative stress[J]. *Biol Res*, 2020, 53(1):50.
- [14] CHEN X, HE H, LONG B, et al. Acupuncture regulates the apoptosis of ovarian granulosa cells in polycystic ovarian syndrome-related abnormal follicular development through Lnc-MEG3-mediated inhibition of miR-21-3p[J]. *Biol Res*, 2023, 56(1):31.
- [15] DU W, WANG Z, DONG Y, et al. Electroacupuncture promotes skin wound repair by improving lipid metabolism and inhibiting ferroptosis[J]. *J Cell Mol Med*, 2023, 27(16):2308-2320.
- [16] DU D F, LI X L, FANG F, et al. Expression of anti-Mullerian hormone in letrozole rat model of polycystic ovary syndrome[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2014, 30(12):885-889.
- [17] SURIYAKALAA U, RAMACHANDRAN R, DOULATHUNNISA J A, et al. Upregulation of Cyp19a1 and PPAR- γ in ovarian steroidogenic pathway by *Ficus religiosa*: a potential cure for polycystic ovary syndrome[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 267:113540.
- [18] MENG X, GUO X, ZHANG J, et al. Acupuncture on ST36, CV4 and KI1 suppresses the progression of methionine- and choline-deficient diet-induced nonalcoholic fatty liver disease in mice[J]. *Metabolites*, 2019, 9(12):299.
- [19] 王雅媛, 梁凤霞, 陈丽, 等. 不同部位腧穴配伍电针对肥胖大鼠胃肠运动及相关激素的影响[J]. 针刺研究, 2020, 45(11):875-881.
- [20] 王雅媛, 梁凤霞, 卢威, 等. 电针激活 SIRT1 介导 Wnt/ β -catenin 通路调控脂质生成改善肥胖的机制研究[J]. 中国针灸, 2021, 41(7):774-780.
- [21] CAI J, WU C H, ZHANG Y, et al. High-free androgen index is associated with increased risk of non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome, independent of obesity and insulin resistance[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2017, 41(9):1341-1347.
- [22] LIU D, GAO X, PAN X F, et al. The hepato-ovarian axis: genetic evidence for a causal association between non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome[J]. *BMC Med*, 2023, 21(1):62.
- [23] CHEN Y, MA L, GE Z, et al. Key genes associated with non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome[J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9:888194.
- [24] XU J, DUN J, YANG J, et al. Letrozole rat model mimics human polycystic ovarian syndrome and changes in insulin signal pathways[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26:e923073.
- [25] LI T, ZHANG T, CUI T, et al. Involvement of endogenous testosterone in hepatic steatosis in women with polycystic ovarian syndrome[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2020, 204:105752.
- [26] LIU D, GAO X, PAN X F, et al. The hepato-ovarian axis: genetic evidence for a causal association between non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome[J]. *BMC Med*, 2023, 21(1):62.
- [27] FERRER M D, REYNES C, MONSERRATMESQUIDA M, et al. Polyunsaturated and saturated oxylipin plasma levels allow monitoring the non-alcoholic fatty liver disease progression to severe stages[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(3):711.

(收稿日期:2025-02-28 修回日期:2025-05-28)

(编辑:管佩钰)