

针灸调控卵巢功能的自主神经-免疫机制研究进展

黄玥滢^{1,2}, 徐天成³, 李聪钊⁴, 袁一晨⁴, 夏有兵^{1,2}

(¹南京医科大学生物医学工程与信息学院, 南京 210029; ²徐州医科大学医学信息与工程学院, 江苏徐州 221004; ³南京中医药大学针药结合教育部重点实验室, 南京 210023; ⁴南京医科大学第一临床医学院, 南京 210029)

【摘要】 卵巢功能异常是导致女性排卵障碍、不孕及内分泌紊乱的重要原因, 常见于多囊卵巢综合征、原发性卵巢功能不全、卵巢储备下降及卵巢老化相关状态。近年来研究表明, 除经典下丘脑-垂体-卵巢轴异常外, 自主神经失衡与免疫炎症紊乱也是卵巢功能受损的重要机制。中枢炎症反应、慢性应激及代谢异常可通过影响下丘脑节律调控、增强交感神经输出并诱导卵巢局部慢性低度炎症反应, 推动卵泡发育障碍和类固醇生成异常。针灸作为一种以体表感觉输入为起点的神经调节手段, 可经“脊髓-脑干-下丘脑”通路影响中枢整合, 进而调节自主神经活动和免疫炎症反应, 改善卵巢局部微环境。现有研究提示, 针灸可能通过抑制交感高张、募集迷走相关抗炎通路、调节免疫细胞极化及减轻氧化应激与凋亡等途径发挥作用。本文从卵巢功能的自主神经-免疫调控基础、病理失衡特征及针灸干预机制3个方面综述研究进展, 以期为卵巢功能异常的神经免疫靶向干预及针灸机制研究提供参考。

【关键词】 卵巢功能异常; 神经免疫调控; 自主神经系统; 多囊卵巢综合征; 原发性卵巢功能不全; 卵巢储备下降

Research progress on the autonomic-immune mechanism of acupuncture in regulating ovarian function

Huang Yueying^{1,2}, Xu Tiancheng³, Li Congzhao⁴, Yuan Yichen⁴, Xia Youbing^{1,2} (¹School of Biomedical Engineering and Informatics, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China; ²School of Medical Information and Engineering, Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, Jiangsu Province; ³Key Laboratory of Acupuncture and Medicine Research of Ministry of Education, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023; ⁴The First Clinical Medical College of Nanjing Medical University, Nanjing 210029)

【ABSTRACT】 Ovarian dysfunction is an important cause of ovulatory disorders, infertility and endocrine disorders in women, which is commonly observed in conditions including polycystic ovary syndrome, primary ovarian insufficiency, diminished ovarian reserve and ovarian aging-related states. Recent studies have demonstrated that besides abnormalities in the classic hypothalamic-pituitary-ovarian axis, autonomic nervous imbalance and immune-inflammatory disturbance also serve as critical mechanisms underlying impaired ovarian function. Central inflammatory responses, chronic stress and metabolic abnormalities can disrupt hypothalamic rhythmic regulation, augment sympathetic nerve output and induce local chronic low-grade ovarian inflammation, consequently contributing to follicular developmental disorders and aberrant steroidogenesis. As a neuromodulation therapy initiated by somatic sensory input, acupuncture can modulate central integration via the “spinal cord-brainstem-hypothalamus” pathway, thereby regulating autonomic nervous activity and immune-inflammatory responses and improving the local ovarian microenvironment. Existing evidence suggests that acupuncture may exert its effects by inhibiting sympathetic overactivation, recruiting vagus-related anti-inflammatory pathways, modulating immune cell polarization, and alleviating oxidative stress and apoptosis. This paper reviews research progress from three aspects: the autonomic-immune regulatory basis of ovarian function, pathological imbalance characteristics, and intervention mechanisms of

【DOI】10.13702/j.1000-0607.20260379

引用格式: 黄玥滢, 徐天成, 李聪钊, 等. 针灸调控卵巢功能的自主神经-免疫机制研究进展[J]. 针刺研究, 2026, 51(10): 1-9.

项目来源: 2022年江苏省科技计划专项资金(重点研发计划社会发展)项目(No.BE2022712)

共同通信作者: 夏有兵, E-mail: xybd1968@njucm.edu.cn

徐天成, E-mail: xtc@njucm.edu.cn

acupuncture, so as to provide references for neuroimmune-targeted intervention of ovarian dysfunction and acupuncture mechanism research.

【KEYWORDS】 Ovarian dysfunction; Neuroimmune regulation; Autonomic nervous system; Polycystic ovary syndrome; Primary ovarian insufficiency; Diminished ovarian reserve

卵巢是女性生殖内分泌系统的核心效应器官,其主要功能包括卵泡募集与发育、排卵、类固醇激素合成及维持生育力。临床上,卵巢功能异常可表现为月经紊乱、排卵障碍、不孕、雌激素缺乏及卵巢储备下降,常见于多囊卵巢综合征(PCOS,新近共识提出的新名称为多内分泌代谢性卵巢综合征,PMOS)、原发性卵巢功能不全(POI)、卵巢储备下降(DOR)及卵巢老化相关状态^[1-2]。尽管上述疾病在病因学、病理基础及临床表现上具有明显异质性,但越来越多研究提示,大脑整合和同步生殖相关生理[以下丘脑-垂体-卵巢轴(HPO)最为经典]及行为过程中需要免疫系统的支持^[3],自主神经失衡、慢性低度炎性反应及局部微环境紊乱可能在卵巢功能受损中发挥重要作用^[4]。对异常神经-免疫微环境及基础卵巢功能的持续重建仍需进一步研究。

卵巢功能的维持并非单纯依赖内分泌轴的线性调控,免疫活动亦需要与其他生理过程同步,以优化器官应答的效果^[5]。中枢层面,大脑的岛叶皮层、杏仁核和下丘脑腹内侧核等区域可整合生殖、代谢、应激及炎性相关信号,并通过交感、副交感及感觉神经通路调节卵巢血流、类固醇生成、卵泡命运及局部炎性反应^[6];外周层面,卵巢局部存在神经纤维和多种免疫细胞,二者通过神经递质、细胞因子及炎性信号通路相互作用,共同参与排卵、黄体形成和组织修复等生理过程^[7]。当这种神经-免疫平衡被打破时,可导致卵泡发育异常、类固醇分泌紊乱及慢性炎性反应持续,从而导致卵巢功能异常的发生与维持。

针灸作为一种以躯体感觉输入为起点的神经调节手段,已在妇科内分泌疾病中得到广泛应用。既往研究多从“调节HPO轴”或“改善内分泌水平”解释其作用,而近年来神经科学与免疫学研究提示,针灸还可能通过影响脊髓-脑干-下丘脑等中枢网络,调节自主神经输出和炎性反应,进而重塑卵巢局部微环境并改善卵巢功能。与单纯内分泌替代不同,神经-免疫的系统响应更强调针灸对机体稳态网络的迅速调节潜力。基于此,本文围绕卵巢功能的自主神经-免疫调控基础、自主神经-免疫失衡与卵巢功能异常的关系,以及针灸干预相关神经生物学机制和现有研究证据进行综述,以期对针灸调

控卵巢功能的机制研究与临床应用提供参考。

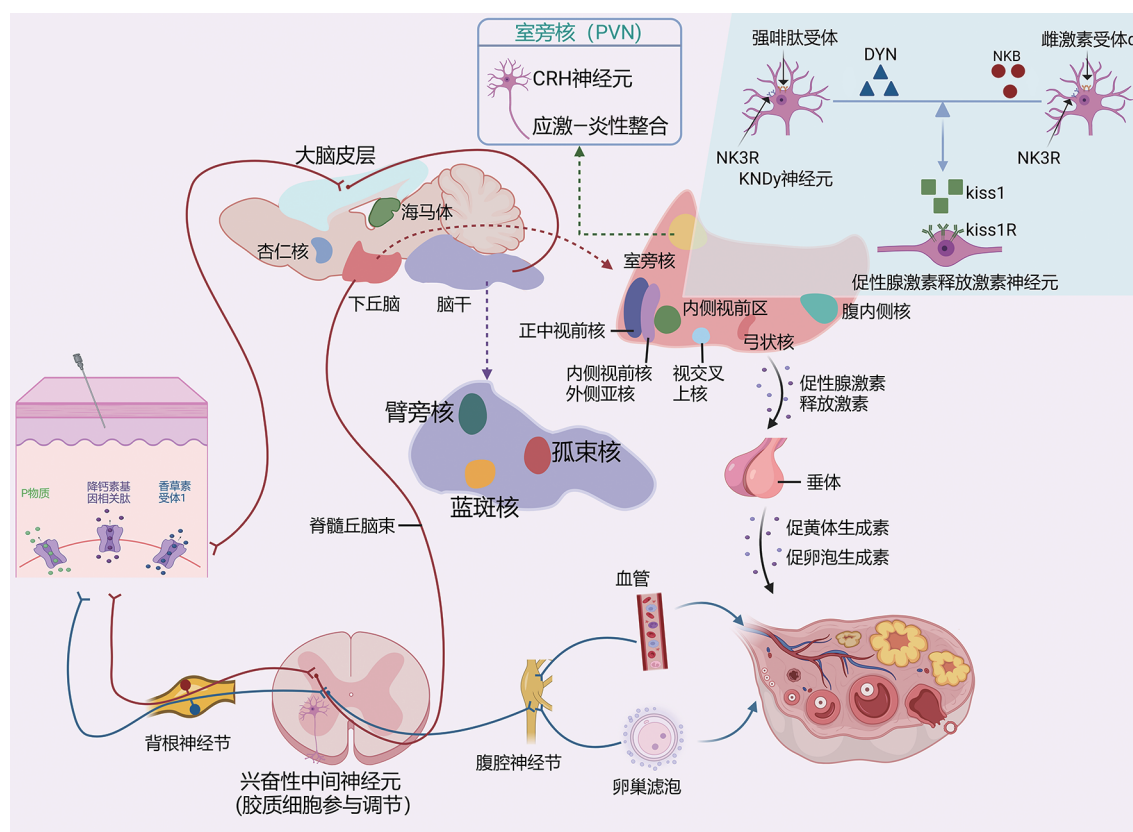
1 卵巢功能的自主神经-免疫调控基础

1.1 下丘脑-脑干网络通过自主神经通路对卵巢免疫稳态的中枢整合调控

卵巢功能的调控不仅依赖HPO轴的经典内分泌通路,还受中枢-自主神经网络对免疫、应激和代谢信号的整合影响(见图1)。下丘脑弓状核(ARC) Kisspeptin-神经激肽B-强啡肽(KNDy)神经元(共表达 Kisspeptin、神经激肽B和强啡肽)作为促性腺激素释放激素(GnRH)脉冲发生器的核心组分^[8],是生殖节律的重要中枢基础^[9-10]。外周炎性因子和内脏传入信号经脑干孤束核(NTS)整合后投射至下丘脑室旁核(PVN)等下丘脑区域^[11],通过适度激活小胶质细胞或星形胶质细胞释放细胞因子,维持ARC KNDy神经元的 Kisspeptin表达与GnRH神经元活性,从而保障生殖内分泌节律的稳定^[12]。脑干还是应激与自主神经调节的重要中枢。研究^[13]显示慢性轻度不可预测应激会激活脑干蓝斑核的去甲肾上腺素(NE)能神经元,这些神经元与卵巢交感神经通路的突触前细胞体直接相连,从而提升血浆和卵巢NE水平。同时,NTS还通过PVN内的促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)神经元参与应激状态下卵巢免疫的重塑^[14]。因此,中枢神经系统能够将炎性反应、应激和代谢负荷转化为自主神经输出模式的变化,并进一步影响卵巢血流、激素分泌和卵泡发育过程。

1.2 卵巢局部自主神经与感觉神经对免疫微环境的双向交互调控

卵巢内分布有较丰富的交感和感觉神经纤维,其中交感神经纤维主要分布于卵巢血管周围、卵泡间质及髓质区域,其末梢释放的NE通过 α -或 β -肾上腺素能受体(AR)调控巨噬细胞极化、细胞因子分泌及炎性反应强度^[15]。较低浓度的NE与 α -AR结合更强;较高浓度的NE与 β -AR结合更强,激活CD4⁺T细胞上的 β -AR可以促进其分化和合成细胞因子,但激活巨噬细胞上的 β -AR则抑制其合成肿瘤坏死因子 α (TNF- α)^[16]。迷走神经传出则通过乙酰胆碱(ACh)作用于免疫细胞表面 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体($\alpha 7$ nAChR),介导抗炎信号并抑制炎性



注:本图由 BioRender(<https://www.biorender.com>)绘制。CRH为促肾上腺皮质激素释放激素,KNDy为Kisspeptin-神经激肽B-强啡肽,DYN为强啡肽,NKB为神经激肽B,NK3R为神经激肽3受体,kiss1为吻肽素1,kiss1R为吻肽素1受体。

图1 针刺调控卵巢功能中的外周-中枢-靶器官传入通路

Fig. 1 Peripheral-central-target organ afferent pathway in acupuncture regulation of ovarian function

反应。神经与免疫之间存在持续双向沟通:一方面,NE可直接作用于免疫细胞,影响巨噬细胞极化、细胞因子分泌及局部炎性反应;另一方面,免疫细胞产生的肿瘤坏死因子TNF- α 、白细胞介素1 β (IL-1 β)、白细胞介素6(IL-6)等炎性介质又可作用于神经末梢和感觉传入通路,改变自主神经张力。近年来研究^[17]还观察到,背根神经节(DRG)NaV1.8⁺感觉神经元经肝激酶B1(LKB1)/AMP活化的蛋白激酶(AMPK)/降钙素基因相关肽(CGRP)轴可直接支配卵巢并整合局部代谢状态、血流与炎性信号。由此可见,卵巢局部神经支配可通过与免疫细胞的直接对话,从细胞表型、炎性水平、免疫细胞浸润等多个层面调控卵巢免疫微环境的功能状态。

2 自主神经-免疫失衡与卵巢功能异常

卵巢功能异常并非单一内分泌环节受损的结果,还涉及中枢调控异常、自主神经偏倚及局部免疫微环境失衡。正常情况下,中枢神经通过HPO轴和自主神经输出维持卵泡发育、排卵及类固醇生成的动态平衡,此时卵巢局部免疫反应处于低水平、

时相性和可逆性激活状态,以适应排卵和组织重塑的需要^[18]。当炎性反应、应激及代谢异常持续存在时,这一平衡可被打破,形成“中枢整合异常-自主神经失衡-局部慢性炎性反应维持”的病理级联,最终导致卵巢功能受损。

中枢层面,炎性反应和应激是干扰生殖节律的重要因素^[19]。系统性炎性刺激或IL-1 β 、TNF- α 等细胞因子可通过Toll样受体4(TLR4)相关机制显著下调吻肽素1(kiss1)表达与即刻早期基因c-Fos阳性率^[20],慢性炎性模型研究进一步显示,持续抑制ARC Kisspeptin神经元的电活动和基因表达,与黄体生成素(LH)脉冲频率下降高度相关^[21]。除急慢性炎性反应外,长期应激还可通过下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴改变下丘脑对性激素反馈的敏感性,进一步削弱HPO轴节律稳定性^[22]。这提示,卵巢异常并不一定起始于卵巢本身,也可能源于中枢对机体整体负荷状态的适应性失调。

外周层面,自主神经异常,尤其是交感高张,是连接中枢失衡与卵巢损伤的重要桥梁。适度交感输入有助于维持卵巢血流灌注、类固醇生成和卵泡

发育稳态,但持续交感激活可通过NE及其受体信号放大局部应激反应,导致颗粒细胞-卵母细胞间隙连接破坏、卵泡闭锁增加及间质重塑失衡,最终卵巢储备显著下降^[23]。研究显示,在心理应激等病理生理刺激下,强啡肽原(Pdyn⁺)NE能交感神经亚群被激活,可通过趋化因子募集嗜酸性粒细胞等免疫细胞,促进促炎介质释放,放大神经源性炎症反应并重塑局部免疫格局^[24]。局部免疫调节一旦由时相性、生理性炎症反应转为持续激活,即可推动卵巢微环境向慢性低度炎症反应状态演变。持续升高的TNF- α 、IL-1 β 、IL-6及C-反应蛋白(CRP)等炎症介质可损伤颗粒细胞存活,影响卵母细胞质量和类固醇合成,并通过核因子 κ B(NF- κ B)、NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)炎症小体及氧化应激相关通路促进间质纤维化、异常血管生成和卵泡耗竭^[25-26]。同时,巨噬细胞M1样极化、T细胞亚群偏移、调节性T细胞(Treg)减少^[27]及自然杀伤细胞数量功能改变等免疫重塑,会削弱排卵所需炎症终止和组织修复能力,使卵巢长期处于低度炎症反应-异常重塑并存的状态。类似细胞因子谱紊乱、单核和树突细胞功能异常及Treg减少等免疫异常在POI患者中亦有报道^[28],进一步提示局部免疫异常激活与免疫稳态破坏直接参与卵巢功能损伤的发生发展^[29]。

综上,中枢炎症反应/应激负荷、自主神经输出偏倚和局部慢性炎症微环境可相互促进,共同导致卵泡发育障碍、排卵异常及类固醇生成紊乱。该病理框架提示,单纯针对激素水平的干预可能难以完全逆转疾病进程,而从中枢-自主神经-免疫网络进行系统调节,或更有利于恢复卵巢稳态。针灸能够同时影响感觉传入、中枢整合、自主神经平衡及炎症反应,因此具有干预这一病理环路的潜在优势。

3 针灸通过“中枢-自主神经-免疫-卵巢”轴的调控机制

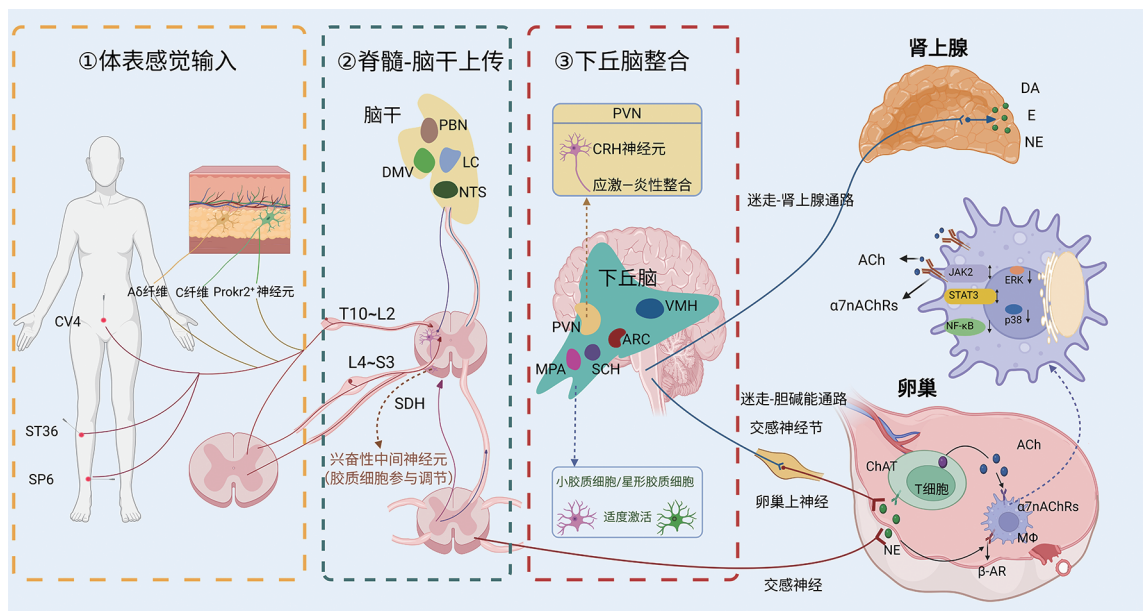
针灸对卵巢功能的调控可概括为“体表感觉输入-中枢整合-自主神经输出-卵巢局部响应”这一连续过程。卵巢的交感神经纤维主要起源于腹腔神经节和肠系膜上神经节:一部分纤维经卵巢丛投射至卵巢血管,另一部分则经卵巢上神经(SON)支配卵巢滤泡^[30],相关脊髓节段集中于胸(T)10~腰(L)2脊髓节段,及L6~骶(S)2脊髓节段^[31];关元-子宫和肾俞-命门等生殖系统疾病常用穴位的传入节段与之邻近或重叠,可通过脊髓节段汇聚效应调节卵

巢血流与局部交感张力^[32]。针刺关元、三阴交及足三里等穴位后,局部皮肤、筋膜和肌肉中的感觉纤维被激活,信号经DRG、脊髓背角上传至脑干和下丘脑,在NTS、迷走神经背侧运动核(DMV)、ARC和PVN等中枢结构内完成整合,并进一步调节交感和迷走相关通路的输出。针刺信号一方面可通过降低NE抑制交感神经过度激活,减轻高雄激素状态及慢性低度炎症反应,另一方面可募集迷走相关胆碱能抗炎效应及迷走-肾上腺调节通路,通过 α 7nAChR抑制NF- κ B并调节Janus激酶2(JAK2)/信号转导与转录激活因子3(STAT3)信号,降低TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等促炎因子水平。上述中枢与外周调控最终在卵巢局部表现为免疫微环境重塑,包括促进巨噬细胞由M1型向M2型极化,恢复辅助性T细胞(Th)1/Th2平衡,抑制肥大细胞脱颗粒和炎症介质释放,调节神经肽Y(NPY)-环氧合酶2(COX2)相关前列腺素代谢,激活核转录因子E2相关因子2(Nrf2)/抗氧化反应元件(ARE)抗氧化通路和B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)/半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶3(Caspase-3)抗凋亡网络,从而缓解炎症相关氧化损伤和颗粒细胞凋亡,改善卵巢局部血流、炎症状态及卵泡发育环境(见图2)。通过这一神经-免疫调控过程,针灸有助于减轻卵巢局部炎症损伤,改善卵泡发育障碍和激素失衡,从而为PCOS、DOR及POI等卵巢功能障碍的非药物干预提供机制基础。

3.1 体表感觉输入及脊髓-脑干-下丘脑多级整合

针灸效应起始于体表感觉输入。针刺作用于穴位局部皮肤、筋膜、肌肉和结缔组织后,机械刺激可被A δ 、C等不同类型感觉纤维编码^[33],经DRG进入脊髓背角,并进一步上传至脑干和下丘脑。针刺过程中,胶原纤维形变、筋膜牵张及局部组织液重新分布等机械事件,可共同构成针刺信号的物理基础;不同手法和电针参数又可能募集不同感觉纤维亚群,从而产生差异化中枢效应^[34]。

动物实验证据显示,下丘脑是针灸调控生殖功能的关键中枢靶区。电针刺激“关元”等生殖相关穴位后,可在ARC、PVN及内侧视前区等区域诱导c-Fos表达显著增强,提示这些核团参与整合针刺传入的生殖调控信号^[35]。电针干预还可以下调PCOS患者血清Kisspeptin、神经激肽B水平,上调强啡肽水平,提示电针可能通过作用于KNDy神经元,调控其神经肽实现改善生殖功能异常的作用^[36]。近期研究^[37]进一步证实,电针可通过体表感觉纤维上行



注:DA为多巴胺,E为肾上腺素,NE为去甲肾上腺素,PBN为臂旁核,LC为蓝斑核,PVN为下丘脑室旁核,VMH为下丘脑腹内侧核,MPA为内侧视前区,ARC为下丘脑弓状核,SCH为视交叉上核,PMN为延髓旁正中核,DMV为迷走神经背侧运动核,NTS为孤束核,SDH为脊髓背角,CRH为促肾上腺皮质激素释放激素,Mφ为巨噬细胞,β-AR为β-肾上腺素能受体,ChAT为胆碱乙酰转移酶,p38为p38丝裂原活化蛋白激酶,JAK2为Janus激酶2,STAT3为信号转导与转录激活因子3,ERK为细胞外信号调节激酶,NF-κB为核因子κB,α7nAChRs为α7型烟碱型乙酰胆碱受体,CV4为关元,ST36为足三里,SP6为三阴交,L4~S3为第4腰髓至第3骶髓节段,T10~L2为第10胸髓至第2腰髓节段。本图由BioRender (<https://www.biorender.com>)绘制。

图2 基于“穴位-自主神经-免疫-卵巢”轴的神经免疫干预

Fig. 2 Neural-immune intervention based on the “acupoint-autonomic nerve-immunity-ovary” axis

路径差异化调控下丘脑 GnRH-tanycyte 单元功能,同时抑制炎症相关信号通路。另有证据表明,电针“关元”“三阴交”“百会”等穴位可显著提升 POI 模型大鼠外周血及下丘脑 β-内啡肽(β-EP)水平,进而改善卵巢内分泌功能^[38]。此外,针灸募集的迷走效应主要通过 NTS-DMV 整合后间接改善卵巢微环境,而非依赖卵巢的直接副交感支配^[7]。

临床研究层面,静息态功能磁共振成像研究为针灸的中枢调节作用提供了直接神经影像学证据。DOR 及 POI 患者常表现为下丘脑相关脑网络功能连接异常(如额叶、颞叶等区域低频振幅值失调)^[39-40];经针灸干预后,下丘脑功能连接强度得到改善,提示针刺可重塑下丘脑网络整合能力,支持其在生殖内分泌调控中的中枢作用。

综上所述,针刺信号经“脊髓-脑干-下丘脑”多级整合路径作用于自主神经与免疫调控网络,为后续迷走神经募集、交感活性抑制及免疫-炎症调节提供关键上游驱动。下丘脑尤其是 ARC 和 PVN 作为核心整合枢纽,在针灸改善 PCOS、DOR、POI 等疾病的神经-内分泌-免疫失衡中发挥关键作用;杏仁

核、海马等边缘系统结构也可能作为潜在协同靶点,值得后续深入探讨。

3.2 迷走神经介导卵巢炎症反应的多层级调控网络

多种免疫细胞上广泛表达的神递质相关受体使得神经系统对卵巢免疫功能的调控成为可能,这也是针灸神经免疫调节机制的关键所在^[41]。迷走神经是针灸调节全身及局部炎症状态的核心传出路径。针对卵巢功能障碍中存在的慢性炎症微环境,针灸或可通过激活迷走神经,在不同层级发挥抗炎作用。

3.2.1 迷走神经依赖的肾上腺抗炎通路

迷走神经依赖的肾上腺抗炎通路在多系统疾病中展现出广泛适应性。研究^[42]表明,低强度电针刺激“足三里”可激活 DRG 中促动力素受体 2 阳性感觉神经元,经 NTS 和 DMV 整合后可诱导迷走神经相关传出活动并激活功能性的迷走神经-肾上腺轴,促进肾上腺依赖性的多巴胺(DA)释放。DA 通过其受体相关信号抑制 TNF-α、IL-6 等促炎因子生成,进而减轻全身炎症反应。该机制主要来源于全身炎症模型,对于卵巢功能的影响缺乏直接因果证

据,但有研究^[43]推测,电针的抗炎和促M2极化效应可能涉及该免疫通路,迷走-肾上腺轴可能通过调控儿茶酚胺水平、炎性反应和代谢应答,间接影响卵巢功能。

3.2.2 迷走神经-胆碱能抗炎通路(CAP)

针灸还可通过激活迷走相关CAP,抑制系统性及局部炎性反应。其核心环节在于通过ACh作用于卵巢间质或周围免疫细胞表面 $\alpha 7nAChR$,抑制NF- κB 核转位及NLRP3炎性小体组装,显著下调TNF- α 、白细胞介素IL-1 β 、IL-6等促炎因子水平^[44]。有研究提示针灸或经皮耳迷走神经刺激可通过“耳迷走神经-NTS-下丘脑”环路影响HPO轴及炎性状态^[45],不过,这一机制在促进卵巢功能恢复中的直接证据仍较有限,更多依据来自针灸抗炎的一般研究及卵巢相关疾病中的间接观察。上述结论仍需进一步动物实验加以验证。

3.3 交感神经介导卵巢免疫调控的动态平衡机制

针灸对交感或迷走神经输出的募集具有明显的刺激强度依赖性和躯体部位特异性^[46]。低强度后肢“足三里”电针可经NTS-DMV相关脑干环路募集迷走传出,并激活迷走-肾上腺抗炎通路;相较之下,高强度“天枢”或“足三里”刺激可募集脊髓交感反射^[47]。高强度刺激在适当疾病时相下可增强脾交感神经活动及NE能信号,通过 $\beta 2$ -AR相关机制抑制TNF- α 产生,但其作用方向具有刺激时相和炎性状态依赖性^[42]。

动物实验表明低频电针可通过下调脂肪组织交感标志物表达、抑制交感过度激活,显著改善二氢睾酮(DHT)诱导的PCOS大鼠卵巢形态异常,为PCOS的非药物干预提供了交感神经调控机制依据^[48]。随后,越来越多研究观察到在PCOS等疾病中,交感高张与高雄激素状态、排卵障碍及慢性低度炎性反应密切相关,而持续针灸治疗对PCOS患者的高雄激素血症、月经周期及排卵率均有积极影响^[49]。局部免疫层面,交感神经节后纤维直接调控卵巢免疫微环境。卵巢中约90%的NE来源于交感神经系统,其效应受局部炎性反应时相及受体亚型分布的严格制约。在PCOS患者中,NE能神经纤维密度显著增加,卵泡液中NE及DA水平升高;DA作为NE的前体,可被卵母细胞吸收后转化为NE,进一步放大局部交感活性。NE升高主要通过 $\beta 2$ -AR或活性氧(ROS)介导激活NF- κB 核转位,成为促炎、促氧化、促凋亡的核心开关:NF- κB 直接转录上调TNF- α 和干扰素 γ (IFN- γ),形成正反馈炎性环

路,同时打破促炎/抗炎平衡^[50];NF- κB 还作为COX-2的经典上游转录因子,与NE共存于交感神经末梢的NPY,可协同增强NF- κB 介导的转录效应,放大NPY-COX-2轴,表现为前列腺素E₂(PGE₂)增多,加剧局部炎性反应、纤维化及氧化应激,最终驱动ROS暴发、卵巢颗粒细胞(GCs)中线粒体凋亡,导致颗粒细胞凋亡、卵泡闭锁及激素失调。

针灸对不同卵巢功能异常模型的干预机制存在一定共性,但其证据来源和适用疾病应予区分。如前文所述,ACh可经 $\alpha 7nAChR$ 激活JAK2,进而导致STAT3磷酸化抑制NF- κB 转录活性,从而阻断促炎级联,但在戊酸雌二醇诱导的PCOS大鼠模型中,单侧或双侧迷走神经切断可恢复模型动物约75%的排卵功能^[51],阿托品局部卵巢注射可部分改善囊肿与类固醇异常,提示ACh在该模型中参与病理维持,这与系统炎性反应中CAP的作用相悖,说明迷走与交感在卵巢局部存在独立的炎性机制。对于早发性卵巢功能不全(POF)/POI模型,温针灸或电针多选取关元、三阴交及足三里等穴位,温针灸联合电针可调节血清性激素及炎性因子水平^[52],电针干预POI则是通过调控卵巢磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/AKT/mTOR)信号通路减轻组织损伤^[53]。在DOR模型中,电针可调节辅助性T细胞(Th)1/Th2相关细胞因子表达,表现为IFN- γ 下调、IL-4上调,从而改善Th1/Th2免疫失衡^[54];针刺还可调控卵巢组织核因子E2相关因子2/血红素氧合酶-1/NOD样受体蛋白3(Nrf2/HO-1/NLRP3)信号通路,减轻炎性反应和氧化应激损伤^[55]。以上研究虽病理表型和分子通路各异,但针灸干预的共同落点都是纠正过度亢进或失衡的免疫应答,恢复动态平衡状态,这也是针灸能够在多种卵巢功能异常模型中均产生保护效应的核心机制所在。

综上所述,针灸可能通过调节自主神经输出,尤其是抑制交感高张,间接重塑卵巢局部免疫炎性微环境,从而改善卵泡发育、激素分泌及生殖结局。这一过程体现了针灸在“中枢整合-自主神经平衡-局部免疫调控”连续通路中的系统性调节特点。

4 结语

“穴位-自主神经-靶器官功能”的调控规律是针灸学最核心的科学问题之一。现有研究证据表明,针刺在改善PCOS、POI、DOR等多种卵巢功能障碍

疾病中疗效确切,其内在机制高度依赖自主神经系统的参与。本文基于针刺对自主神经活动的调控规律,从卵巢局部效应与交感/副交感调节两个层面,系统揭示了针刺实现“自主神经-免疫”调控的外周与中枢机制。笔者认为,现阶段相关研究多聚焦于卵巢局部炎性反应及其相关信号通路,对针灸系统性抗炎效应的整体阐释仍相对不足;同时,刺激参数依赖性、穴位特异性及其自主神经支配规律尚未完全明确。尤其需要指出的是,针灸通过CAP改善卵巢功能的直接因果证据目前仍较缺乏,相关机制判断多基于间接证据推断,仍有待通过神经阻断、受体干预及器官特异性研究进一步验证。

本文在梳理相关针刺研究与生命科学前沿进展的基础上,立足系统生物学视角,概括总结了针刺改善卵巢功能障碍的可能“神经-免疫”调控途径,为后续研究提供借鉴与参考。借助多学科交叉技术,深入开展针刺“穴位-自主神经-卵巢”免疫调控的效应机制研究,不仅有望为不孕等相关疾病拓展非药物治疗手段,更对构建脑穴效应规律的现代科学理论体系具有重要的代表性和示范意义。

利益冲突 所有作者声明不存在任何利益冲突。作者夏有兵为本刊编委,但未参与本文的审理。

参考文献

- [1] Houeis L, Donnez J, Dolmans M M. Premature ovarian insufficiency and diminished ovarian reserve: from diagnosis to current management and treatment[J]. *J Clin Med*, 2025, 14(21): 7473.
- [2] 杨会生, 房繁恭. 针灸治疗早发性卵巢功能不全[J]. *中国临床医生杂志*, 2022, 50(8): 897-898.
Yang H S, Fang Y G. Acupuncture for the treatment of premature ovarian insufficiency (in Chinese) [J]. *Chinese Journal for Clinicians*, 2022, 50(8): 897-898.
- [3] Schiller M, Ben-Shaan T L, Rolls A. Neuronal regulation of immunity: why, how and where? [J]. *Nat Rev Immunol*, 2021, 21(1): 20-36.
- [4] Zardeneta M E, Pickle K A, Sohrabji F. The importance of ovary-immune interactions in the context of age and disease [J]. *Front Neuroendocrinol*, 2026, 80: 101234.
- [5] Collado-Sole A, Borjini N, Zhai J, et al. Microglia Rank signaling regulates GnRH neuronal function and the hypothalamic-pituitary-gonadal axis [J]. *Science*, 2026, 392(6800): eaeb6999.
- [6] Xiao L Y, Wang X R, Yang Y, et al. Applications of acupuncture therapy in modulating plasticity of central nervous system [J]. *Neuromodulation*, 2018, 21(8): 762-776.
- [7] Yu Y, Chen T, Zheng Z, et al. The role of the autonomic nervous system in polycystic ovary syndrome [J]. *Front Endocrinol*, 2024, 14: 1295061.
- [8] Moore A M, Novak A G, Lehman M N. KNDy neurons of the hypothalamus and their role in GnRH pulse generation: an update [J]. *Endocrinology*, 2023, 165(2): bqad194.
- [9] Xie Q Y, Kang Y F, Zhang C L, et al. The role of kisspeptin in the control of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and reproduction [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 925206.
- [10] Koysombat K, Tsoutsouki J, Patel A H, et al. Kisspeptin and neurokinin B: roles in reproductive health [J]. *Physiol Rev*, 2025, 105(2): 707-764.
- [11] Herman J P, Tasker J G. Paraventricular hypothalamic mechanisms of chronic stress adaptation [J]. *Front Endocrinol*, 2016, 7: 137.
- [12] Vas S, Morris P G, Gul Z, et al. Brainstem noradrenergic modulation of the kisspeptin neuron GnRH pulse generator in mice [J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 5772.
- [13] Sun H Y, Li Q, Liu Y Y, et al. Xiao-Yao-San, a Chinese medicine formula, ameliorates chronic unpredictable mild stress induced polycystic ovary in rat [J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 729.
- [14] Yu J R, Li X F, Tsaneva-Atanasova K, et al. Chemogenetic activation of PVN CRH neurons disrupts the estrous cycle and LH dynamics in female mice [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1322662.
- [15] Merz C, Saller S, Kunz L, et al. Expression of the beta-2 adrenergic receptor (ADRB-2) in human and monkey ovarian follicles: a marker of growing follicles? [J]. *J Ovarian Res*, 2015, 8: 8.
- [16] 宿杨帅, 马秋富. 针灸视域下的神经-免疫调节 [J]. *中国科学基金*, 2024, 38(3): 446-453.
Su Y S, Ma Q F. Deciphering neuro-immune regulation in the view of the acupuncture discipline (in Chinese) [J]. *Bulletin of National Natural Science Foundation of China*, 2024, 38(3): 446-453.
- [17] Lenert M E, Debner E K, Burton M D. Sensory neuron LKB1 mediates ovarian and reproductive function [J]. *Sci Rep*, 2024, 14: 29109.
- [18] Deng H X, Chen Y, Xing J L, et al. Systematic low-grade chronic inflammation and intrinsic mechanisms in polycystic ovary syndrome [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1470283.
- [19] Magata F, Tsukamura H, Matsuda F. The impact of inflammatory stress on hypothalamic kisspeptin neurons: mechanisms underlying inflammation-associated infertility in humans and domestic animals [J]. *Peptides*, 2023, 162: 170958.
- [20] Patel A H, Koysombat K, Pierret A, et al. Kisspeptin in functional hypothalamic amenorrhea: pathophysiology and therapeutic potential [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2024, 1540(1): 21-46.
- [21] Renwick A, Whitlock B, Nestor C, et al. Chronic inflammation decreases arcuate kisspeptin expression in male

- sheep[J]. *Domest Anim Endocrinol*, 2024, 89: 106868.
- [22] McCosh R B, Kreisman M J, Tian K, et al. Norepinephrine neurons in the nucleus of the solitary tract suppress luteinizing hormone secretion in female mice[J]. *J Neurosci*, 2024, 44(34): e0084242024.
- [23] Jiang Y W, Xu J, Tao C Q, et al. Chronic stress induces meiotic arrest failure and ovarian reserve decline via the cAMP signaling pathway[J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1177061.
- [24] Tian J H, Cao Y D, Li Y L, et al. A sympathetic-eosinophil axis orchestrates psychological stress to exacerbate skin inflammation[J]. *Science*, 2026, 391(6791): 1269-1277.
- [25] Malin S K, Kirwan J P, Sia C L, et al. Pancreatic β -cell dysfunction in polycystic ovary syndrome: role of hyperglycemia-induced nuclear factor- κ B activation and systemic inflammation[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2015, 308(9): E770-E777.
- [26] Li Y, Yao N L, Gao Y, et al. miR-1224-5p attenuates polycystic ovary syndrome through inhibiting NOD-like receptor protein 3 inflammasome activation via targeting Forkhead box O₁[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 8555-8569.
- [27] Wu W, Duan C C, Lv H Y, et al. miR-let-7d-3p inhibits granulosa cell proliferation by targeting TLR4 in polycystic ovary syndrome[J]. *Reprod Toxicol*, 2021, 106: 61-68.
- [28] Liu D, Guan X H, Liu W Q, et al. Identification of transcriptome characteristics of granulosa cells and the possible role of UBE2C in the pathogenesis of premature ovarian insufficiency[J]. *J Ovarian Res*, 2023, 16(1): 203.
- [29] Liu P H, Zhang X R, Hu J M, et al. Dysregulated cytokine profile associated with biochemical premature ovarian insufficiency [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2020, 84(4): e13292.
- [30] Stener-Victorin E, Wu X K. Effects and mechanisms of acupuncture in the reproductive system[J]. *Auton Neurosci*, 2010, 157(1/2): 46-51.
- [31] Gerendai I, Kocsis K, Halász B. Supraspinal connections of the ovary: structural and functional aspects[J]. *Microsc Res Tech*, 2002, 59(6): 474-483.
- [32] 王少军, 朱兵. 卵巢-体表的相关性与经穴关系的研究[J]. *中国针灸*, 2007, 27(10): 761-765.
- Wang S J, Zhu B. Study on relation of ovary-body surface correlativity with acupoints (in Chinese) [J]. *Chinese Acupuncture & Moxibustion*, 2007, 27(10): 761-765.
- [33] Carlsson C P, Sundler F, Wallengren J. Cutaneous innervation before and after one treatment period of acupuncture[J]. *Br J Dermatol*, 2006, 155(5): 970-976.
- [34] 吕伟, 康丽娟, 陈肖峰, 等. 浅析针刺物理信号在穴区的启动和转导[J]. *上海针灸杂志*, 2022, 41(7): 737-741.
- Lü W, Kang L J, Chen X F, et al. Analysis on the initiation and transduction of acupuncture physical signals in acupoint area (in Chinese) [J]. *Shanghai Journal of Acupuncture and Moxibustion*, 2022, 41(7): 737-741.
- [35] 张凤, 冯异, 周瑞, 等. 正常和病理状态下“关元”穴的中枢神经束路示踪研究及电针的影响[J]. *针刺研究*, 2008, 33(3): 147-153.
- Zhang F, Feng Y, Zhou R, et al. Observation on the central afferent pathway of “Guanyuan” (CV4) under normal and pathological states and the influence of electroacupuncture (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2008, 33(3): 147-153.
- [36] 范梦笑. 基于“痰阻胞络”理论探讨电针干预对痰湿型多囊卵巢综合征生殖内分泌及KNDy神经元相关神经肽的影响[D]. 天津: 天津中医药大学, 2023.
- Fan M X. Based on the theory of “phlegm blocking cells and collaterals”, to explore the effect of electroacupuncture on reproductive endocrine and KNDy neuron related neuropeptides in polycystic ovary syndrome of phlegm-dampness type (in Chinese) [D]. Tianjin: Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 2023.
- [37] Wang Y, Wang Y C, Chen Y N, et al. Distinct mechanisms of electroacupuncture and manual acupuncture in modulating hypothalamic GnRH-tanycyte unit function of polycystic ovary syndrome[J]. *Chin Med*, 2025, 20(1): 18.
- [38] 王浩. 益肾调周法对卵巢早衰模型大鼠 β -内啡肽的影响[J]. *针灸临床杂志*, 2012, 28(6): 59-63.
- Wang H. Effect of Yishen Tiaozhou method on β -endorphin in POF model rats (in Chinese) [J]. *Journal of Clinical Acupuncture and Moxibustion*, 2012, 28(6): 59-63.
- [39] Bai T Y, Yang J E, Yin L, et al. Effect of acupuncture on brain activity in patients with decreasing ovarian reserve: a resting-state functional magnetic resonance imaging study[J]. *J Tradit Chin Med*, 2025, 45(2): 450-457.
- [40] 赵婷婷, 刘永康, 周俊灵, 等. 基于静息态功能核磁共振成像研究针刺对早发性卵巢功能不全患者下丘脑功能连接的影响[J]. *针刺研究*, 2022, 47(7): 617-624.
- Zhao T T, Liu Y K, Zhou J L, et al. Effect of acupuncture on hypothalamic functional connectivity in patients with premature ovarian insufficiency based on resting-state functional magnetic resonance imaging (in Chinese) [J]. *Acupuncture Research*, 2022, 47(7): 617-624.
- [41] Li N C, Guo Y, Gong Y N, et al. The anti-inflammatory actions and mechanisms of acupuncture from acupoint to target organs via neuro-immune regulation [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 7191-7224.
- [42] Liu S B, Wang Z F, Su Y S, et al. A neuroanatomical basis for electroacupuncture to drive the vagal-adrenal axis [J]. *Nature*, 2021, 598(7882): 641-645.
- [43] Luo J, Qin Y T, Zhu Y Y, et al. Electroacupuncture improves ovarian function in rats with tripterygium glycoside-induced diminished ovarian reserve by promoting the polarization of M2 macrophages and inhibiting inflammatory responses[J]. *Mediators Inflamm*, 2025, 2025: 1694470.
- [44] 田嘉禾, 万红叶, 柳申滨. 针刺效应与神经免疫调控: “治病

- 求本”的突破[J]. 针刺研究, 2025, 50(5): 538-552.
- Tian J H, Wan H Y, Liu S B. Acupuncture effects and neuro-immune regulation: a breakthrough in “treating diseases at the root” (in Chinese)[J]. *Acupuncture Research*, 2025, 50(5): 538-552.
- [45] Zhang S K, He H, Wang Y, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation as a potential novel treatment for polycystic ovary syndrome[J]. *Sci Rep*, 2023, 13: 7721.
- [46] Liu S B, Wang Z F, Su Y S, et al. Somatotopic organization and intensity dependence in driving distinct NPY-expressing sympathetic pathways by electroacupuncture [J]. *Neuron*, 2020, 108(3): 436-450.
- [47] 陈紫悦. 电针激活迷走神经-肾上腺轴的神解剖学基础[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2022, 28(4): 241-243.
- Chen Z Y. A neuroanatomical basis for electroacupuncture to drive the vagal-adrenal axis (in Chinese)[J]. *Chinese Journal of Pain Medicine*, 2022, 28(4): 241-243.
- [48] Mannerås L, Cajander S, Lönn M, et al. Acupuncture and exercise restore adipose tissue expression of sympathetic markers and improve ovarian morphology in rats with dihydrotestosterone-induced PCOS [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2009, 296(4): R1124-R1131.
- [49] Wu X K, Stener-Victorin E, Kuang H Y, et al. Effect of acupuncture and clomiphene in Chinese women with polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2017, 317(24): 2502-2514.
- [50] Cai D S. NFkappaB-mediated metabolic inflammation in peripheral tissues versus central nervous system [J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(16): 2542-2548.
- [51] Vieyra-Valdez E, Linares-Culebro R, Rosas-Gavilán G, et al. Roles of the cholinergic system and vagal innervation in the regulation of GnRH secretion and ovulation: experimental evidence[J]. *Brain Res Bull*, 2020, 165: 129-138.
- [52] Zhang Q, Ji B, Yin X, et al. Effects of warm acupuncture combined with electroacupuncture on serum sex hormones and inflammatory factors in rats with premature ovarian failure[J]. *Chin J Tradit Chin Med Inf*, 2021, 28: 62-67.
- [53] Zhang H, Qin F F, Liu A L, et al. Electro-acupuncture attenuates the mice premature ovarian failure via mediating PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. *Life Sci*, 2019, 217: 169-175.
- [54] 朱瑶瑶, 秦彦桐, 李红晓, 等. 基于“治未病”理论探讨电针对DOR大鼠Th1/Th2免疫平衡的影响[J]. *南京中医药大学学报*, 2023, 39(4): 328-336.
- Zhu Y Y, Qin Y T, Li H X, et al. Effect of electroacupuncture on the immune balance of Th1/Th2 in diminished ovarian reserve rats based on the preventive treatment theory (in Chinese) [J]. *Journal of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine*, 2023, 39(4): 328-336.
- [55] 卢鸽, 解子婧, 汪倩, 等. 针刺对卵巢储备功能减退模型大鼠血清炎症因子及卵巢组织Nrf2/HO-1/NLRP3信号通路的影响[J]. *中医杂志*, 2020, 61(15): 1350-1356.
- Lu G, Xie Z J, Wang Q, et al. Effects of acupuncture on serum inflammatory factors and Nrf2/HO-1/NLRP3 signaling pathway in the hypo-ovarian reserve function model rats (in Chinese)[J]. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2020, 61(15): 1350-1356.

收稿日期:2026-04-02 修回日期:2026-05-11