

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.17.017

实验研究

电针对胰岛素抵抗肥胖模型大鼠 脑肠肽瘦素中枢敏感性的影响

宋爱群^{1,2}, 张阳普³, 姚敏^{1,2}, 梁凤霞^{4*}

1. 湖北省中医院, 湖北省武汉市武昌区花园山 4 号, 430061; 2. 湖北省中医药研究院; 3. 湖北省中西医结合医院康复医学中心; 4. 湖北中医药大学针灸骨伤学院

[摘要] **目的** 探讨电针改善胰岛素抵抗肥胖的可能机制。 **方法** 48 只健康 Wistar 雄性大鼠, 随机挑选 8 只喂以普通饲料作为正常组, 其余 40 只喂以高脂饲料建立胰岛素抵抗肥胖模型。8 周后, 造模成功的大鼠随机分为模型组、电针组和假电针组, 每组 8 只。电针组取穴“丰隆”“中脘”“关元”“足三里”, 采用电针治疗仪 2 Hz、1 mA、连续波, 每次 30 min, 隔日 1 次; 假电针组给予穴旁 5 mm 处浅针刺, 夹持电极不通电。各组均干预 8 周, 分别在干预 0、2、4、6、8 周测量大鼠体质量和 24 h 进食量; 实验结束后检测各组大鼠血清胰岛素、瘦素水平和葡萄糖输注速率 (GIR), 免疫组化法检测大鼠迷走运动背核及疑核中瘦素诱导的磷酸化信号转导因子和转录激活因子 3 (p-STAT3) 的相对表达; 并采用免疫印迹法测定节状神经节和弓状核中 p-STAT3 蛋白表达。 **结果** 与正常组相比, 模型组大鼠在 0、2、4、6、8 周时 24 h 进食量、体质量均升高, 血清胰岛素、瘦素水平均升高, GIR 降低; 迷走运动背核及疑核中 p-STAT3 表达降低, 结状神经节和弓状核中的 p-STAT3 蛋白表达也降低 ($P < 0.01$)。与模型组和假电针组比较, 电针组大鼠在 6、8 周时 24 h 进食量、体质量降低, 血清胰岛素、瘦素水平降低, GIR 升高; 迷走运动背核及疑核中 p-STAT3 表达显著升高, 结状神经节和弓状核中的 p-STAT3 蛋白表达也显著升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。 **结论** 电针可以有效调控中枢对瘦素的敏感性, 可能是其改善胰岛素抵抗肥胖的机制之一。

[关键词] 胰岛素抵抗; 肥胖; 电针; 瘦素; 中枢敏感性; 信号转导因子和转录激活因子 3

肥胖已成为危害公共健康的重要因素之一, 目前在发展中国家也成为影响国民健康的焦点^[1]。胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 是 2 型糖尿病和肥胖早期重要的发病机制, 食欲调节紊乱与胰岛素抵抗肥胖密切相关, 下丘脑作为摄食中枢, 对控制食欲、调节能量代谢起着重要的作用^[2-4]。脑肠肽是由胃肠道分泌的, 既分布在胃肠道, 又存在于脑中的肽类物质的统称, 中枢对脑肠肽敏感性的变化是导致肥胖的主要基础之一^[5]。其中瘦素作为一种重要的饱食信号, 通过中枢和外周两条途径共同参与机体的摄食行为和体重的调节, 瘦素通路是重要的抗食欲信号通路^[6]。近年来, 针灸作为一种中医治疗方法, 被广泛用于肥胖及其并发症的防治, 取得了满意的疗效^[7-8]。国内外研究者对针刺改善胰岛素抵抗和肥胖的机制进行了深入研

究^[9-12], 结果显示, 针刺可以促进脂质代谢、控制进食、缓解炎症以及调节胰岛素信号通路等多个环节来治疗肥胖和胰岛素抵抗。本研究以高脂饲料诱导的胰岛素抵抗肥胖大鼠脑肠肽瘦素中枢敏感性的改变为切入点, 从调节食欲的角度进一步探讨电针对胰岛素抵抗肥胖大鼠的效应以及可能机制。

1 材料与方法

1.1 动物

SPF 级 Wistar 雄性大鼠 48 只, 8 周龄, 体质量 (260 ± 20) g, 购自辽宁长生生物技术股份有限公司, 实验动物合格证号: 211002300028524, 适应性饲养 1 周。大鼠自由进食饮水, 12 h 明暗周期, 温度 (22 ± 2) °C, 相对湿度 (50 ± 10) %。

1.2 主要试剂及仪器

2% 戊巴比妥钠 (德国 Sigma 公司, 批号: 20110511); 胰岛素酶联免疫吸附测定试剂盒 (武汉 Elabscience 公司, 货号: E-EL-R2466c); 2% 的

基金项目: 国家自然科学基金 (81774420)

* 通讯作者: fxliang5@hotmail.com

利多卡因注射液 (批号: 1708283)、0.9% 氯化钠溶液 (批号: E118052804), 山东华鲁制药有限公司; 胰岛素注射液 (江苏万邦生化医药股份有限公司, 批号: B1810292); 4% 多聚甲醛溶液 (Bio-sharp 公司, 货号: BL539A); 瘦素酶联免疫试剂盒 (Andy Gene Biotechnology 公司, 货号: E-EL-R2556a); ECL 显影液 (美国 Bio-Rad 公司, 货号: 170-5060); BCA 蛋白浓度测定试剂盒 (货号: P0010S)、蛋白裂解液 (货号: P0013), 武汉碧云天生物技术有限公司; 兔抗磷酸化信号转导因子和转录激活因子 3 (p-STAT3) 抗体标准品 (美国 CST 公司, 货号: 9145); p-STAT3 免疫组化试剂盒 (北京中杉金桥生物技术有限公司, 货号: PV-9000)。

环球牌针灸针 (0.3 mm × 20 mm, 苏州针灸用品有限公司); HANS LH202H 型电针治疗仪 (北京华威科技有限公司); WZ-50C6 型双数字式微量注射泵 (上海软隆科技发展有限公司); SF-400A 型精密电子秤 (上海志荣电子科技有限公司); Axiovert 40CFL 型显微镜 (德国 ZWISS 公司); HMIAS-2000 型高清晰度彩色病理图像分析系统 (武汉千屏影像技术有限公司)。

1.3 分组及造模方法

48 只 SD 大鼠按照随机数字表法抽取 8 只设为正常组并喂以普通饲料, 普通饲料由武汉春龙实验动物经营部提供, 批号: 20161022, 总热能 3.8 kcal/g (含 70% 碳水化合物, 20% 蛋白质, 10% 脂肪)。其余 40 只大鼠均喂以高脂饲料 8 周建立胰岛素抵抗肥胖模型大鼠^[13], 高脂饲料由武汉春龙实验动物经营部提供, 批号: 20170714, 总热量 5.4 kcal/g (38.5% 碳水化合物, 15% 蛋白质, 46.5% 脂肪), 以大鼠体质量高于普通饲料喂养大鼠体质量平均值的 20% 以上作为肥胖标准^[14]。再将符合肥胖标准的大鼠进行高胰岛素-正葡萄糖钳夹术^[15]以检测全身胰岛素敏感性, 以正常组大鼠葡萄糖输注速率 (GIR) 平均值作为标准, 若所测大鼠的 GIR 小于标准值 20% 以上则认定为胰岛素抵抗^[16]。将造模成功的大鼠 24 只按随机数字表法分为模型组、电针组、假电针组, 每组 8 只。

1.4 干预方法

正常组给予普通饲料喂养, 不予任何处理。模型组给予高脂饲料继续喂养, 不予任何处理。电针组给予高脂饲料喂养, 采用电针治疗, 取穴“丰隆”“中脘”“关元”“足三里”。采用 0.30 mm × 20 mm 不锈钢毫针刺, “足三里”“丰隆”均直

刺入 3 ~ 5 mm, “关元”向剑突方向, “中脘”向耻骨联合方向斜刺 3 ~ 5 mm。采用 HANS LH202H 型电针治疗仪, 2 Hz、1 mA、连续波。“关元”和“中脘”连接同一输出的两个电极, 同侧“足三里”和“丰隆”连接另一输出的两个电极。每次电针 30 min, 隔日 1 次, 每周治疗 3 次, 总疗程为 8 周。假电针组给予高脂饲料喂养, 给予穴位旁浅针刺, 毫针刺入大鼠穴位旁边 5 mm 的皮下后, 夹持电极, 不予通电, 其余同上述电针方法。各组均干预 8 周。以上选用的电针参数均参考文献 [17] 并进行前期预试验后决定。

1.5 观察指标及方法

1.5.1 体质量及 24 h 进食量检测 用电子秤在干预前及干预 2、4、6、8 周后分别测量所有大鼠的体质量及 24 h 进食量。24 h 进食量为 24 h 投食量减去剩余食量。

1.5.2 胰岛素敏感性相关指标检测 干预结束后将大鼠禁食 12 h, 自由饮水, 2% 戊巴比妥钠 0.2 ml/100 g 腹腔注射麻醉, 腹主动脉取血, 室温下静置 20 min 后, 1000 r/min 离心 10 min, 离心半径 7 cm, 取上层血清保存。1) 取血清 2 ml, 参照试剂盒方法测定血清胰岛素含量。2) GIR^[15]: 大鼠禁食 8 h 后以 2% 的利多卡因注射液 0.5 ml 于大鼠尾根部行环状皮下注射以局部麻醉, 分别进行尾静脉插管。将尾静脉连接的小三通管的一个通道连接浓度为 50 mU/ml 的胰岛素注射液, 另一个通道连接 30% 葡萄糖注射液。胰岛素和葡萄糖均采用双数字式微量注射泵泵入。在尾动脉取血 0.5 ml, 用以检测上泵前的血糖, 以此作为基础血糖。随后监测血糖: 以 0.12 U/(kg · h) 恒定速度泵入胰岛素 5 min, 再次取动脉血 10 μl 测量血糖, 当血糖低于基础血糖 0.5 mmol/L 时, 开始输入 30% 葡萄糖注射液。随后每 5 min 测量血糖 1 次, 及时调整葡萄糖输入速度, 使血糖在基础血糖 ± 0.5 mmol/L 的范围内波动。60 min 后如果连续 3 次测得的血糖均在上述范围内, 则认为达到稳态, 测量此时的血浆胰岛素。继续上述过程, 连续监测血糖 12 次, 以实验达到稳态后的 12 次葡萄糖输注速率求平均值。

1.5.3 血清瘦素含量检测 取血清 2 ml, 采用酶联免疫试剂盒按照说明书方法测定血清中瘦素水平。

1.5.4 瘦素中枢敏感性相关指标测定 采用免疫组化的方法测定迷走神经传出神经元 (迷走运动背核和疑核) 中瘦素诱导 p-STAT3 表达。腹主动脉取血后, 用 0.9% 氯化钠溶液从心尖快速冲灌,

直至肝脏及双眼变白、右心耳流出清亮液体，再以 4% 多聚甲醛溶液灌注，先快后慢，直到大鼠抽搐，肝脏变硬，大鼠尾部变硬即结束灌注，快速断头取脑，4% 多聚甲醛溶液中固定过夜，常规梯度乙醇脱水，石蜡包埋，在延髓第四脑室正中孔下方按大鼠脑定位图谱进行切片。免疫组化法具体操作按照试剂盒要求进行。每个样本随机选取 5 个视野，用 Image-Pro Plus Version 7.0 软件进行图像分析。

采用免疫印迹法测定节状神经节和弓状核中 p-STAT3 蛋白表达。腹主动脉取血后，在颈部正中将皮肤切开，迅速分离暴露颈血管鞘，辨认迷走神经，摘除节状神经节。然后将大鼠断头取脑，并快速在冰上分离下丘脑弓状核。将神经节和弓状核在液氮中速冻后立即转入 -80°C 保存。采用蛋白裂解液裂解新鲜神经节和弓状核组织后提取总蛋白，采用 BCA 蛋白浓度测定试剂盒测定蛋白浓度。每组取 $30\text{ }\mu\text{g}$ 上样，电泳后半干转膜仪中转膜，转膜条件以目的蛋白分子量为依据进行调整，之后放入 5% 牛奶中封闭 1 h，加入相应一抗， 4°C 侧摆摇床孵育过夜，次日加入二抗常温孵育 1 h，利用 ECL 显影液在凝胶扫描成像系统中显影，并利用 Gel-Pro analyzer 6.0 软件分析目的条带的光密度值，以目的蛋白与内参蛋白光密度比值来说明各样品目的蛋白表达水平。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件包进行统计学处理。计量资料属正态分布者以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，采用单因素方差分析的 LSD 检验进行组间比较；属非正态分布者采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠血清胰岛素含量、GIR、瘦素水平比较

表 1 示，与正常组比较，模型组大鼠血清胰岛素、瘦素水平明显升高，GIR 水平降低 ($P < 0.01$)。与模型组比较，电针组血清胰岛素、瘦素水平明显降低，GIR 水平升高 ($P < 0.01$)。且电针组血清胰岛素、瘦素水平明显低于假电针组，GIR 水平高于假电针组 ($P < 0.01$)。

表 1 各组大鼠血清胰岛素、GIR、瘦素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	血清胰岛素 (ng/ml)	GIR [mg/(kg·min)]	瘦素 (mg/ml)
正常组	8	25.98 $\pm$ 4.50	25.26 $\pm$ 0.25	7.99 $\pm$ 1.66
模型组	8	48.56 $\pm$ 6.06*	13.55 $\pm$ 0.73*	17.27 $\pm$ 1.82*
假电针组	8	46.08 $\pm$ 5.71	15.23 $\pm$ 0.28	16.39 $\pm$ 1.76
电针组	8	28.82 $\pm$ 5.05 [#] Δ	21.69 $\pm$ 0.89 [#] Δ	12.56 $\pm$ 1.85 [#] Δ

注：GIR，葡萄糖输注速率；与正常组比较，* $P < 0.01$ ；与模型组比较，[#] $P < 0.01$ ；与假电针组比较， $\Delta P < 0.01$

2.2 各组大鼠不同时间体质量比较

表 2 示，与正常组同时间比较，模型组大鼠在 0、2、4、6、8 周时体质量明显增加 ($P < 0.01$)。与模型组同时间比较，电针组在 6、8 周时大鼠体质量降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)，而假电针组在各时间点与模型组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与假电针组同时间比较，电针组大鼠在 8 周时体质量降低 ($P < 0.01$)。

2.3 各组大鼠不同时间 24 h 进食量比较

表 3 示，与正常组同时间比较，模型组大鼠在 0、2、4、6、8 周时进食量明显增高 ($P < 0.01$)。与模型组同时间比较，电针组大鼠在 4、6、8 周时进食量明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)；且电针组在 6、8 周时进食量亦明显低于假电针组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 2 各组大鼠不同时间体质量比较 (g, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	0 周	2 周	4 周	6 周	8 周
正常组	8	493.5 $\pm$ 18.2	510.8 $\pm$ 12.9	524.4 $\pm$ 15.8	542.5 $\pm$ 16.4	556.3 $\pm$ 14.3
模型组	8	589.8 $\pm$ 26.0*	607.2 $\pm$ 27.1*	626.3 $\pm$ 25.9*	637.2 $\pm$ 22.1*	646.2 $\pm$ 21.6*
假电针组	8	588.5 $\pm$ 28.7	617.3 $\pm$ 26.3	628.9 $\pm$ 24.4	619.4 $\pm$ 31.9	611.1 $\pm$ 25.0
电针组	8	599.7 $\pm$ 35.0	615.5 $\pm$ 31.6	623.4 $\pm$ 28.0	608.2 $\pm$ 21.9 [#]	584.3 $\pm$ 15.1 [#] Δ

注：与正常组同时间比较，* $P < 0.01$ ；与模型组同时间比较，[#] $P < 0.05$ ，^{##} $P < 0.01$ ；与假电针组同时间比较， $\Delta P < 0.01$

表 3 各组大鼠不同时间 24 h 进食量比较 (g, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	0 周	2 周	4 周	6 周	8 周
正常组	8	21.3 $\pm$ 2.2	21.9 $\pm$ 2.0	22.5 $\pm$ 1.8	22.3 $\pm$ 1.8	22.3 $\pm$ 1.6
模型组	8	26.4 $\pm$ 3.1*	27.1 $\pm$ 2.9*	28.0 $\pm$ 3.0*	28.2 $\pm$ 3.0*	28.5 $\pm$ 2.9*
假电针组	8	26.1 $\pm$ 1.6	26.8 $\pm$ 1.6	27.1 $\pm$ 1.6	27.6 $\pm$ 1.4	28.1 $\pm$ 1.5
电针组	8	26.2 $\pm$ 3.3	26.4 $\pm$ 3.1	25.9 $\pm$ 2.4 [#]	24.7 $\pm$ 2.6 ^{##} Δ	24.2 $\pm$ 2.1 ^{##} Δ

注：与正常组同时间比较，* $P < 0.01$ ；与模型组同时间比较，[#] $P < 0.05$ ，^{##} $P < 0.01$ ；与假电针组同时间比较， $\Delta P < 0.05$ ， $\Delta \Delta P < 0.01$

2.4 各组大鼠迷走神经传出神经元中 p-STAT3 表达比较

表 4 示, 与正常组比较, 模型组大鼠疑核和背核中 p-STAT3 表达明显降低 ($P < 0.01$); 与模型组与假电针组比较, 电针组疑核和背核中 p-STAT3 表达明显升高 ($P < 0.01$)。

表 4 各组大鼠疑核、背核中 p-STAT3 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	疑核	背核
正常组	8	0.56 ± 0.4	0.62 ± 0.8
模型组	8	0.25 ± 0.5*	0.40 ± 0.5*
假电针组	8	0.30 ± 0.3	0.44 ± 0.6
电针组	8	0.51 ± 0.4 ^{#Δ}	0.58 ± 0.5 ^{#Δ}

注: p-STAT3, 磷酸化信号转导因子和转录激活因子 3; 与正常组比较, * $P < 0.01$; 与模型组比较, [#] $P < 0.01$; 与假电针组比较, $\Delta P < 0.01$

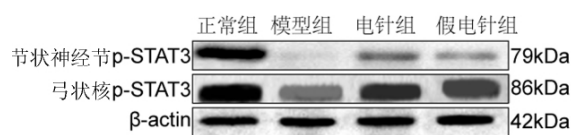
2.5 各组大鼠节状神经节及弓状核中的 p-STAT3 蛋白表达比较

表 5 示, 与正常组比较, 模型组大鼠节状神经节及弓状核中的 p-STAT3 蛋白含量明显降低 ($P < 0.01$); 与模型组和假电针组比较, 电针组大鼠神经节及弓状核中的 p-STAT3 蛋白含量表达明显升高 ($P < 0.01$)。各组大鼠节状神经节和弓状核中的 p-STAT3 蛋白电泳图见图 1。

表 5 各组大鼠节状神经节和弓状核中 p-STAT3 相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	节状神经节	弓状核
正常组	8	0.80 ± 0.12	0.90 ± 0.10
模型组	8	0.15 ± 0.05*	0.33 ± 0.10*
假电针组	8	0.25 ± 0.07	0.40 ± 0.08
电针组	8	0.64 ± 0.12 ^{#Δ}	0.78 ± 0.12 ^{#Δ}

注: p-STAT3, 磷酸化信号转导因子和转录激活因子 3; 与正常组比较, * $P < 0.01$; 与模型组比较, [#] $P < 0.01$; 与假电针组比较, $\Delta P < 0.01$



注: p-STAT3, 磷酸化信号转导因子和转录激活因子 3

图 1 各组大鼠节状神经节和弓状核中的 p-STAT3 蛋白电泳图

3 讨论

肥胖在世界范围内广泛流行, 目前, 药物治疗肥胖往往需要长期服用, 且这类药物种类不多, 价格昂贵, 副反应较大^[18]。近年来, 针灸越来越广泛地被用于肥胖等胰岛素抵抗相关性疾病的防治^[19]。《仁斋直指方》曰“肥人气虚生寒, 寒生

湿, 湿生痰, ……故肥人多寒湿”, 指出了肥胖的病机以气虚为本, 痰湿为标, 因此在肥胖的治疗中也要注重扶正祛邪。故在治疗胰岛素抵抗肥胖时, 常选关元、足三里穴分别以固护先天之肾气及后天脾胃之气; 取中脘、丰隆穴以祛痰湿之邪。近 30 年来, 此四穴被多次报道用于治疗肥胖及胰岛素抵抗, 均取得较好的疗效^[20]。

有研究^[21]显示, 肥胖者血清瘦素水平高于正常者, 大多数肥胖患者存在瘦素抵抗; 而瘦素抵抗又是导致肥胖的重要危险因素之一^[22-23]。Cinti 等^[24]在正常人胃黏膜中检测到瘦素的 mRNA 和蛋白, 瘦素作为胃肠激素, 由胃肠道分泌后, 经迷走神经传递至中枢 (下丘脑与脑干), 共同组成了食欲调节通路 (瘦素-迷走神经传入-下丘脑与脑干)。目前认为, 最主要的瘦素信号转导通路是酪氨酸激酶/信号转导转录激活因子 (JAK/STAT) 途径^[25]。信号转导因子和转录激活因子 3 (STAT3) 为细胞生长的重要调节因子, STAT3 蛋白发生磷酸化后的产物 p-STAT3 是其一种活化形式, 瘦素诱导的 JAK/STAT 信号通路激活及下丘脑 STAT 磷酸化和 STAT 转录结合的水平被看作是瘦素信号的引发点, 对瘦素抑制食欲和减重等作用至关重要^[26]。研究^[27]亦表明, 胃黏膜瘦素不是通过上调受体数量而是通过增强受体后 STAT3 信号转导通路的活性发挥效应的。

本研究发现, 电针组大鼠的进食量、体质量、血清胰岛素、瘦素水平均较模型组下降, GIR 显著, 迷走运动背核及疑核中 p-STAT3 表达显著升高, 节状神经节和弓状核中的 p-STAT3 蛋白表达也显著升高, 说明胰岛素抵抗肥胖者的体质量、进食量、瘦素抵抗及胰岛素敏感性的变化与中枢对瘦素的敏感性变化相关, 这些结果与之前的研究^[28-29]结果一致。而假电针组在整个干预过程中, 与模型组差异不明显, 表明穴位具有特异性效应, 再次验证了该四穴对胰岛素抵抗的有效性。

综上所述, 电针能有效减轻胰岛素抵抗肥胖大鼠的体质量, 减少进食量, 控制食欲, 降低血浆瘦素水平, 减轻瘦素抵抗, 并改善瘦素中枢敏感性, 这可能是电针减肥的有效分子机制之一。

参考文献

- [1] 王醴湘, 吕筠, 郭彧, 等. 中国慢性病前瞻性研究: 10 个项目地区成年人超重/肥胖现状分析 [J]. 中华流行病学杂志, 2015, 36(11): 1190-1194.
- [2] 舒晴. 电针调控下丘脑弓状核 SIRT1/FoxO1 抑制摄食改善胰岛素抵抗肥胖的机制研究 [D]. 武汉: 湖北中医

- 药大学, 2017.
- [3] 桑艳芳, 郝贺玲, 郭菲菲, 等. 下丘脑 Orexin 对肥胖大鼠能量代谢的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16 (29): 5625 - 5629.
 - [4] SCHWARTZ MW, WOODS SC, PORTE DJ, et al. Central nervous system control of food intake [J]. Nature, 2000, 404(6778): 661 - 671.
 - [5] 赵小琪, 黄英, 杨明华, 等. 脑肠肽与饮食诱导型肥胖关系的研究进展 [J]. 中国医药科学, 2018, 8(11): 41 - 44, 61.
 - [6] 杨晓宁, 张辰雨, 王炳蔚, 等. 瘦素信号与瘦素抵抗机制研究进展 [J]. 生理科学进展, 2015, 46(5): 327 - 333.
 - [7] 李海燕, 徐芬, 马朝阳. 基于“标本配穴”理论针灸干预疗法对单纯性肥胖患者血脂水平及胰岛素抵抗的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(1): 49 - 52.
 - [8] 耿丽娟. 针刺配合艾灸治疗脾肾阳虚型更年期综合征伴肥胖 42 例 [J]. 国医论坛, 2017(5): 40 - 41.
 - [9] 严志康, 杨智杰, 陈锋. 针刺对肥胖大鼠血清瘦素及肝细胞 JAK2-STAT3 信号通路的影响 [J]. 针刺研究, 2015, 40(1): 1 - 5.
 - [10] 徐芬, 梁凤霞, 陈瑞, 等. 标本配穴电针对胰岛素抵抗大鼠胰岛素敏感性及其骨骼肌 SIRT1 蛋白表达的影响 [J]. 中医杂志, 2014, 55(4): 328 - 332.
 - [11] 王丽华, 黄伟, 李佳, 等. 针刺治疗肥胖模型大鼠机制研究进展 [J]. 针灸临床杂志, 2018, 34(2): 78 - 81.
 - [12] ZHANG K, ZHOU S, WANG C, et al. Acupuncture on obesity: clinical evidence and possible neuroendocrine mechanisms [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018: 6409389. doi: 10.1155/2018/6409389.
 - [13] 陈霞, 岳枫, 靳冉, 等. 高脂饲料诱导不同品系大鼠胰岛素抵抗模型的比较研究 [J]. 山西中医学院学报, 2013, 14(4): 9 - 12.
 - [14] CHANDLER PC, VIANA JB, OSWALD KD, et al. Feeding response to melanocortin agonist predicts preference for and obesity from a high-fat diet [J]. Physiol Behav, 2005, 85(2): 221 - 230.
 - [15] 张思功, 何继瑞, 徐坤, 等. 大鼠非麻醉状态下双尾静脉穿刺高胰岛素-正血糖钳夹实验 [J]. 兰州大学学报 (医学版), 2009, 35(4): 13 - 16, 21.
 - [16] 田爱平, 郭赛珊, 申竹芳. 高脂饲料与胰岛素抵抗动物模型 [J]. 中国药理学通报, 2006, 22(3): 267.
 - [17] BELIVANI M, DIMITROULA C, KATSIKI N, et al. Acupuncture in the treatment of obesity: a narrative review of the literature [J]. Acupunct Med, 2013, 31(1): 88 - 97.
 - [18] JAMES WP, CATERSON ID, COUTINHO W, et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects [J]. N Engl J Med, 2010, 363 (10): 905 - 917.
 - [19] ESTEGHAMATI A, MAZAHARI T, VAHIDI RM, et al. Complementary and alternative medicine for the treatment of obesity: a critical review [J]. Int J Endocrinol Metab, 2015, 13(2): e19678.
 - [20] SONG AQ, ZHANG YP, CHEN R, et al. Is Acupuncture effective for improving insulin resistance? A systematic review and meta-analysis [J]. Curr Med Sci, 2018, 38 (6): 1109 - 1116.
 - [21] CHEN W, BALLAND E, COWLEY MA. Hypothalamic insulin resistance in obesity: effects on glucose homeostasis [J]. Neuroendocrinology, 2017, 104(4): 364 - 381.
 - [22] CHOBAY B. Diabetes update: risk factors, screening, diagnosis, and prevention of type 2 diabetes [J]. FP Essent, 2017, 456: 20 - 26. PMID: 28530381.
 - [23] 刘章平. 体重指数、胰岛素抵抗与肥胖糖尿病前期患者的关系 [J]. 陕西医学杂志, 2015, 44(9): 1202 - 1204.
 - [24] CINTI S, MATTEIS RD, PICO C, et al. Secretory granules of endocrine and chief cells of human stomach mucosa contain leptin [J]. Int J Obes Relat Metab Disord, 2000, 24(6): 789 - 793.
 - [25] OH HK, CHOI YS, YANG YI, et al. Leptin receptor is induced in endometriosis and leptin stimulates the growth of endometriotic epithelial cells through the JAK2/STAT3 and ERK pathways [J]. Mol Hum Reprod, 2013, 19(3): 160 - 168.
 - [26] TONIAZZO AP, DANUSA MA, LAZZARETTI C, et al. Sex-specific effects of prepubertal stress and high-fat diet on leptin signaling in rats [J]. Nutrition, 2018, 50: 18. doi: 10.1016/j.nut.2017.10.018.
 - [27] CHONG L, LIU L, ZHU L, et al. Expression levels of predominant adipokines and activations of stat3, stat6 in an experimental mice model of obese asthma [J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2019, 18(1): 62 - 71.
 - [28] 赵玉岩. 胰岛素抵抗动物模型 Orexin/Leptin 表达及其调控机制的分子生物学研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2003.
 - [29] 刘倩琦. Leptin 受体后信号通路与肥胖关系的干预研究及其中枢作用机制的探讨 [D]. 南京: 南京医科大学, 2001.

Influence of Electroacupuncture on Central Sensitivity of Brain-Gut Peptide Leptin in Insulin Resistance Obesity Model Rats

SONG Aiqun^{1, 2}, ZHANG Yangpu³, YAO Min^{1, 2}, LIANG Fengxia⁴

1. Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan, 430061; 2. Hubei Provincial Institute of Traditional Chinese Medicine; 3. Rehabilitation Medicine Center, Hubei Provincial Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine; 4. College of Acupuncture and Orthopedics, Hubei University of Traditional Chinese Medicine

ABSTRACT Objective To explore the possible mechanism of electroacupuncture improving insulin resistance

obesity. **Methods** Of 48 healthy Wistar male rats, 8 were randomly selected to be fed with normal diet as the normal group, and the remaining 40 were fed with high-fat diet to establish an insulin resistance obesity model. After 8 weeks, the successfully modeled rats were randomly divided into a model group, an electroacupuncture group and a sham electroacupuncture group, with 8 rats in each group. In the electroacupuncture group, the points “Fenglong (ST40)”, “Zhongwan (CV12)”, “Guanyuan (CV4)”, and “Zusanli (S36)” were selected, and the electroacupuncture device was used for 2 Hz, 1 mA, continuous wave, 30 min each time, once every other day; the sham electroacupuncture group was given 5 mm shallow acupuncture 5 mm beside above-mentioned acupoints, and the clamping electrode is not energized. All groups were intervened for 8 weeks. The body weight and 24 h food intake of rats were measured at 0, 2, 4, 6, and 8 weeks of intervention. After the experiment, the levels of serum insulin, leptin and glucose infusion rate (GIR) of rats in each group were measured, immunohistochemical method was used to detect the relative expression of leptin-induced phosphorylation signal transducer and activator of transcription 3 (p-STAT3). Western blotting was used to determine the expression of p-STAT3 protein in nodose ganglion and arcuate nucleus. **Results** Compared with the normal group, 24 h food intake and body weight at 0, 2, 4, 6, and 8 weeks of the rats in the model group increased, while the serum insulin and leptin levels increased, and the GIR decreased; the expression of p-STAT3 in the dorsal nucleus and ambiguous nucleus decreased, and the expression of p-STAT3 protein in the nodose ganglion and arcuate nucleus also decreased ($P < 0.01$). Compared with the model group and the sham electroacupuncture group, 24 h food intake and body weight at 6 weeks and 8 weeks decreased in the electroacupuncture group, serum insulin and leptin levels decreased, and GIR increased; the expression of p-STAT3 in the vagus motor dorsal nucleus and the ambiguous nucleus increased, and the expression of p-STAT3 protein in the nodose ganglia and arcuate nucleus also increased significantly ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** Electroacupuncture can effectively regulate the sensitivity of the central nervous system to leptin, which may be one of the mechanisms for improving insulin resistance and obesity.

Keywords insulin resistance; obesity; electroacupuncture; leptin; central sensitivity; signal transducer and activator of transcription 3

(收稿日期: 2019-11-19; 修回日期: 2020-02-24)

[编辑: 邓媛]

十功能 PLUS 煎药机 (原十功能自动煎药机升级版)

具备自动两煎功能、电动挤压功能、先煎后下功能、自动加水计量功能、自动清洗功能、电动搅拌功能、常压煎煮功能、自动加热调节功能、数控煎药定时功能、蒸汽冷凝功能、自动升温灭菌功能、安全保障功能等

- 简洁时尚: 采用人体工程学设计, 美观时尚, 具有 8 寸超大液晶触摸屏操作面板
- 便于清洁: 二煎储液桶竖直设计, 便于清洁维护
- 操作简易: 具有锅盖开启助力功能, 省时省力
- 杜绝感染: 竖直二煎储液桶设计, 防止药液存留, 杜绝交叉感染
- 实时监控: 具有内置压力传感器, 液晶屏实时显示, 便于观察



官方微信



官方微博

北京东华原医疗设备有限公司
电话: 400-888-0258
地址: 北京市昌平区科技园区振超路 1 号
网址: www.donghuayuan.com

