

针刺干预肥胖大鼠模型胰岛素抵抗的实验研究进展*

姜全敏¹, 段莹¹, 刘会霞¹, 刘丽莎¹, 张璐¹, 袁秀丽^{2△}

(1. 成都中医药大学针灸推拿学院, 四川 成都 610075; 2. 四川省绵阳市中医医院, 四川 绵阳 621000)

摘要: 胰岛素抵抗是肥胖的主要并发症之一, 高胰岛素血症是胰岛素抵抗的一个重要特征, 严重影响患者身体健康。现将近10年来我国关于针刺对胰岛素抵抗肥胖大鼠的实验研究的相关文献进行了总结分析, 包括以下几个方面: (1) 针刺对血脂及瘦素的影响; (2) 针刺改善血管内皮功能障碍; (3) 针刺对下丘脑的调节作用; (4) 针刺对下丘脑的调节作用; (5) 针刺减少 TNF- α 的产生; (6) 针刺降低血清 C 肽的水平。并对未来研究提出一定的思考。

关键词: 针刺; 肥胖大鼠; 胰岛素抵抗

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-2349(2018)08-0085-03

DOI: 10.16254/j.cnki.53-1120/r.2018.08.038

肥胖是身体组织中所含的脂肪超出了维持正常生理功能的比例, 是常见的代谢症候群。有研究表明, 高糖高脂饮食诱导的肥胖大鼠呈现胰岛素抵抗^[1]。胰岛素抵抗是组织或机体的一种病理生理状态, 指胰岛素对葡萄糖的摄取及利用率下降, 机体代偿性的分泌过多胰岛素从而产生高胰岛素血症。随着经济发展、生活水平提高, 胰岛素抵抗的肥胖患者数量不断提高, 给人类带来的危害愈来愈大。目前胰岛素抵抗的发病机制仍不明确, 现从血脂及瘦素的影响、血管内皮功能障碍、下丘脑的调节作用、线粒体的功能、TNF- α 及血清 C 肽水平等方面进行阐述。

1 针刺对血脂及瘦素的影响

胰岛素可通过刺激脂蛋白脂肪酶 (LPL) 的活性来降低血脂。脂质代谢紊乱可引起或加重胰岛素抵抗和影响胰岛 β 细胞功能, 同时胰岛素抵抗和胰岛素分泌不足又可进一步加重脂质代谢紊乱, 二者相互影响。研究表明电针可以降低肥胖大鼠血浆甘油三酯 (TG) 及游离脂肪酸 (FFA) 水平, 减轻脂肪

* 基金项目: 四川省中医药管理局中医药科学技术研究专项 (NO: 2016C068)

作者简介: 姜全敏 (1991-) 女, 在读研究生, 研究方向: 针灸治疗脑血管病。

△通信作者: 袁秀丽, E-mail: 573859636@qq.com

- [5] 翁田波, 卢斯汉, 魏霞, 等. 住院艾滋病患者心理健康状况和健康教育需求调查[J]. 中国健康教育 2009, 25(6): 458-459.
- [6] 刘培民. 益艾康治疗艾滋病脾胃症状 1792 例临床疗效观察[A]. 中华中医药学会 (China Association of Chinese Medicine). 中华中医药学会防治艾滋病国际学术研讨会论文集[C]. 中华中医药学会 (China Association of Chinese Medicine): 2007:2.
- [7] 郭晓辉, 张丽, 谢世平. 252 例艾滋病患者中医证候调查研究[J]. 光明中医 2016, 31(18): 2615-2618.
- [8] 李洪娟, 李峰, 王健, 等. 158 例 HIV/AIDS 感染者常见中医症状和证候分析[J]. 北京中医药大学学报 2005, 28(1): 69-72.
- [9] 李柳骥, 张聪, 侯中伟, 等. 月经不调类疾病病名及病因病机源流的述要[J]. 贵阳中医学院学报 2011, 33(05): 21-24.
- [10] 黄世敬, 吴巍, 薛柳华, 等. 艾滋病月经不调中医临床诊治概况[J]. 江苏中医药 2011, 43(2): 92-93.
- [11] 卫生部. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京: 中国医药科技出版社 2002.
- [12] 张先慧, 黄世敬, 张颖, 等. 艾滋病月经不调中医诊疗规程问卷调查分析[J]. 中国中医药信息杂志 2012, 19(7): 13-14+23.
- [13] 张智慧. 中医辨证治疗月经不调 116 例[J]. 中外医疗 2009, 28(36): 116.
- [14] 田杏红. 妇科月经不调的中医辨证以及临床治疗效果[J]. 临床

- 合理用药杂志 2015, 8(23): 131-132.
- [15] 刘春香. 中医治疗妇科月经不调的临床探析[J]. 中外医学研究, 2013, 11(29): 23-24.
- [16] 齐瑞文. 中医治疗妇科月经不调的临床探析[J]. 中国社区医师, 2015, 31(14): 91-92.
- [17] 晋献春, 谢德娟, 罗海鸥. 戴裕光教授治疗月经不调经验[J]. 中国疗养医学 2012, 21(2): 136-138.
- [18] 黄兴仁. 月经不调应用中医补肾活血法联合体质调理法治疗的效果观察[J]. 大家健康 (学术版) 2016, 10(8): 46.
- [19] 赵明. 自拟方治疗气滞血瘀型月经不调的疗效观察[J]. 中医临床研究 2015, 7(15): 15-16.
- [20] 刘小利, 张素宁. 红花如意丸配合穴位埋线治疗月经不调临床疗效观察[J]. 世界中医药 2016, 11(10): 2009-2011.
- [21] 顾忠平. 温针灸地机穴治疗月经不调疗效观察[J]. 上海针灸杂志 2012, 31(09): 662-663.
- [22] 王莉, 方路, 段呈玉, 等. 600 例艾滋病患者中医证候及其演变的初步调研[J]. 云南中医中药杂志 2011, 32(04): 17-18.
- [23] 赵竞, 王莉, 柳陈坚, 等. 1373 例 HIV/AIDS 患者中医药治疗临床疗效分析[J]. 云南中医学院学报 2017, 40(05): 34-39.

(收稿日期: 2018-05-07)

堆积和脂代谢紊乱^[2]。脂联素是脂肪细胞分泌的一种脂源性胶原样蛋白,也是特异性血浆激素类蛋白。它既参与炎症反应的调节,也受炎症信号的调节,与胰岛素抵抗、肥胖等有关。李知行^[3]针刺胰岛素抵抗模型大鼠研究发现电针可以激活脂联素介导的信号通路,从而上调腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)蛋白表达,进而下调乙酰辅酶A羧化酶(acetyl coenzyme A carboxylase, ACC)蛋白表达,调节机体脂质代谢紊乱,从而改善胰岛素抵抗状态。

瘦素(Leptin)是由脂肪细胞分泌,肾上腺糖皮质激素和胰岛素促进Leptin的分泌,再进入到血中。它可以跨越血脑屏障,且具有中枢作用和周围作用。Leptin对脂肪分解及其抑制脂肪合成作用可产生胰岛素抵抗,并且还可抑制蛋白激酶激活和蛋白质合成、胰岛素的葡萄糖转运等效应,促发胰岛素抵抗。马建华等^[4]针刺糖尿病肥胖大鼠发现针刺可显著降低肥胖大鼠的瘦素水平,升高脂联素水平,并改善总胆固醇(TC)、TG、胰岛素的指标。陈佳琳^[5]也针刺肥胖大鼠发现电针可以降低血Leptin、FFA等物质水平,以此纠正胰岛素抵抗。马育轩等^[6]通过针灸配合中药汤剂黄连温胆汤干预代谢综合征大鼠,研究发现通过调控JAK-STAT(Jauns 激酶(jaunskine, JAK)/信号转导子和转录活化子(signal transducer and activators of transcription, STAT)途径是研究多种细胞外信号能够导致特异性靶细胞上基因表达快速改变的途径)途径Leptin及其受体(Leptin-R)及神经肽Y(NPY)的表达改善脂类代谢的表达,有效抑制胰岛素抵抗。

2 针刺改善血管内皮功能障碍

血管内皮细胞具有保持血管张力、抑制血小板聚集、维持机体凝血纤溶系统平衡、降低内皮通透性、减少粘附分子的表达以及抑制血管平滑肌增殖等作用。当其受损时,血管内皮分泌的活性物质发生改变,导致血小板激活、平滑肌细胞增生、血管收缩痉挛和血管重塑,出现血管内皮功能障碍。血管内皮是胰岛素的一道屏障,内皮功能障碍可导致高血压、血脂紊乱、糖尿病或糖耐量异常等代谢性疾病的发生。许婵綵^[7]研究发现针刺结合饮食干预可显著改善胰岛素抵抗,降低大鼠血脂、血糖,并可修复受损的血管内皮功能,其机制即是降低大鼠升高的内皮素(ET)、及内皮功能变化的指标(TXB2)、升高一氧化氮(NO)、6-酮-前列腺素F1 α (6-Keto-PGF1 α)。蓝丹纯^[8]点针刺胰岛素抵抗大鼠研究发现电针可以增强胰岛素敏感性,通过上调血管内皮胰岛素受体底物蛋白1(TRS-1)、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)、苏氨酸蛋白激酶B(AK2)、一氧化氮合酶(eNOS)信号通路,从而改善大鼠的内皮功能障碍及胰岛素抵抗状态。

3 针刺对下丘脑的调节作用

下丘脑是整个机体能量平衡的调节中心,在维持血糖平衡中发挥重要作用。陈丽^[9]研究发现电针干预胰岛素抵抗模

型大鼠可以降低外周血清超敏C反应蛋白(High-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)水平,上调胰岛素抵抗大鼠下丘脑沉默信息调节因子1(SIRT1)表达,进而去乙酰化核因子- κ B(NF- κ B),降低下游炎症因子如肿瘤坏死因子(TNF- α)和白介素-6(IL-6)表达水平,减轻中枢炎症,从而改善胰岛素抵抗。王静芝^[2]研究发现电针治疗可以调节胰岛素抵抗模型大鼠下丘脑胰岛素受体底物2(IRS-2)的含量,提高磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)信号通路相关信号分子PI3Kp110、p-PI3Kp110的蛋白表达,从而缓解胰岛素抵抗。舒晴^[10]研究表明电针能够上调胰岛素抵抗模型大鼠下丘脑弓状核SIRT1的蛋白表达水平,增加SIRT1的去乙酰化活性,降低叉头状转录因子1(FoxO1)的蛋白乙酰化水平,增加抑制食欲肽POMC的蛋白表达,降低促食欲肽NPY的基因和蛋白表达。有研究显示针刺高脂模型大鼠发现可升高下丘脑的胰岛素受体后IRS-1蛋白酪氨酸磷酸化水平,有效减轻高脂饮食诱导的肥胖,并改善胰岛素抵抗状态^[11-13]。刘志诚等^[14]研究发现针刺治疗具有降低肥胖机体外周瘦素和胰岛素的含量,升高中枢瘦素和胰岛素的含量,上调下丘脑瘦素受体(OB-R)基因表达的作用,从而纠正高瘦素血症和高胰岛素血症。周焕娇等^[15]研究以下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)为切入点,发现电针联合热量控制可能通过调节胰岛素抵抗肥胖大鼠应激状态下糖皮质激素受体GR的活性,经过下丘脑GC-GR/CRH途径调节HPA轴负反馈功能,抑制HPA轴兴奋性,改善大鼠糖脂代谢紊乱状态和增强胰岛素敏感性。刘霞等^[16]针刺肥胖大鼠发现电针可增加大鼠胰岛素的敏感性,通过与下丘脑弓状核上的促进食欲的刺鼠基因相关蛋白(AGRP)和神经肽Y(NPY)受体结合,抑制了AGRP和NPY神经元的表达,达到减肥目的;并且电针可通过降低下丘脑磷脂酰肌醇3-激酶之亚基p85(phosphatidylinositol-3-kinase p85 subunit, PI3K-p85)蛋白的表达,而改善单纯性肥胖大鼠的胰岛素抵抗情况,抑制大鼠体重的增长^[17]。

4 针刺增强线粒体的功能

线粒体的主要功能是生成ATP,氧化营养物,也是三羧酸循环及氧化磷酸化场所。有研究显示线粒体代谢的标志物在胰岛素抵抗的个体中有不同的表达,如线粒体功能降低,会导致脂质堆积,引发肥胖。线粒体功能损伤与胰岛素抵抗关系密切。骨骼肌线粒体功能紊乱导致糖代谢障碍在胰岛素抵抗中可能发挥关键作用。张雪梅实验发现,若细胞液中肉碱脂酰转移酶CPT-1的表达量升高,进入到线粒体内的脂代谢中间产物则更多,改善胰岛素的信号通路,使胰岛素敏感性增加^[18]。陈凤丽实验发现电针肥胖大鼠通过增强线粒体的功能,下调的骨骼肌CPT-1、PGC-1 α 的mRNA的表达回升,能升高降低的胰岛素水平,增强肥胖大鼠对胰岛素的敏感性^[19]。龚美蓉等^[20]发现电针可激活胰岛素主要信号通路,促

进肥胖大鼠骨骼肌 IR、IRS-1、IRS-2 mRNA 的表达;并促进线粒体内转录协同激活子(PGC-1 α)、CPT1 mRNA 的表达,激活 AMPK/PGC-1 α 信号途径,修复受损的线粒体功能。

5 针刺减少 TNF- α 的产生

脂肪组织在胰岛素抵抗的发病机制中起重要作用,脂肪组织分泌产生的血清肿瘤坏死因子(TNF- α)目前受到越来越多的关注。龚美蓉等^[21]实验发现针刺可降低肥胖大鼠的体重、血糖、血清胰岛素,脂肪组织中 TNF- α 水平均较模型组有不同程度的降低,胰岛素敏感指数提高。陈婧^[22]发现针刺自发性胰岛素抵抗大鼠模型可使大鼠 TNF- α 的产生减少,同时抑制促分裂素原活化蛋白激酶(MAPK-P38)信号通路的激活,进一步减少 TNF- α 的产生,提高胰岛素受体的活性,增加胰岛素作用。

6 针刺降低血清 C 肽的水平

C 肽是由 31 个氨基酸组成的多肽,它和胰岛素是胰岛 β 细胞以 1:1 等分子分泌后进入门静脉血,C 肽几乎不被肝脏摄取,测定外周血中的 C 肽可大体反映 β 细胞的分泌量。临床上 2 型糖尿病早期表现以高胰岛素血症为主,C 肽也有所上升,而进一步发展至胰岛 β 细胞功能衰竭时,胰岛素和 C 肽均下降^[23]。老锦雄等^[24]研究发现针刺可降低肥胖大鼠的血清 C 肽水平。

7 讨论

综上所述,通过针刺治疗肥胖大鼠胰岛素抵抗的作用机制是多方面的,多层次的,值得肯定的是针刺可以降低血糖、血脂,改善胰岛素抵抗,提高患者生活质量。但是目前的研究不能体现选穴原则,也缺乏辩证指导,且实验设计及大鼠模型的制作无统一标准。当前发现的每一项作用机制都缺乏更深入、细致化的实验证实,各项机制之间存在的相互影响也没有专门的实验及临床研究。未来的研究应该更加注重下丘脑调节作用的系统化研究,探索其针刺改善胰岛素抵抗的更为可信并具有明显可重复性的实验依据,更好的指导临床,发挥针灸治疗优势。

参考文献:

- [1]李全民,张素华,任伟,等.高脂饮食诱导胰岛素抵抗大鼠模型游离脂肪酸和胰岛素敏感性的变化[J].中国临床康复,2006,(8):52-54.
- [2]王静芝.针刺调控下丘脑胰岛素 PI3K 信号通路改善胰岛素抵抗的机制研究[D].湖北中医药大学,2014.
- [3]李知行.电针对胰岛素抵抗模型大鼠肝脏 AMPK、ACC 的干预机制研究[D].广州中医药大学,2016.
- [4]马建华,王昱政,赵琳.针刺对 2 型糖尿病肥胖大鼠瘦素、胰岛素抵抗和脂联素水平影响的实验研究[J].新中医,2012,44(11):134-137.

- [5]陈家琳.电针对肥胖大鼠胰岛素抵抗的影响[D].广州中医药大学,2012.
- [6]马育轩,于国强,张洪财,等.针刺配合黄连温胆汤加减对代谢综合征大鼠胰岛素抵抗及脂肪细胞因子的影响[J].中医药信息,2017,34(2):71-74.
- [7]许婵媛.针刺逆转胰岛素抵抗血管内皮功能障碍的实验研究[D].广州中医药大学,2009.
- [8]蓝丹纯.电针对胰岛素抵抗模型大鼠血管内皮 IRS-1-PI3K-Akt2-eNOS 通路的影响[D].广州中医药大学,2017.
- [9]陈丽.电针调控下丘脑 SIRT1/NF- κ B 信号通路改善 ZDF 大鼠胰岛素抵抗的机制研究[D].湖北中医药大学,2016.
- [10]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].湖北中医药大学,2017.
- [11]何军锋,严洁,黄惠勇,等.针刺干预大鼠胰岛素抵抗及下丘脑胰岛素受体后 IRS1 及其酪氨酸磷酸化的研究[J].中医药信息,2013,30(1):70-72.
- [12]龚美蓉,徐斌,毛珍,等.针刺对肥胖模型大鼠中胰岛素和胰岛素底物表达的影响[J].时珍国医国药,2010,21(5):1243-1245.
- [13]屈娅婷,刘霞,何军锋,等.电针对饮食诱导单纯性肥胖大鼠的抗肥胖作用及其机制[J].北京中医药大学学报,2015,38(12):852-856.
- [14]刘志诚,孙凤岷,赵东红,等.针刺对单纯性肥胖瘦素和胰岛素抵抗的影响研究[J].中医药学刊,2003,(1):40-43.
- [15]周焕娇.电针与热量控制对胰岛素抵抗肥胖大鼠 HPA 轴功能的影响及机制研究[D].湖北中医药大学,2017.
- [16]刘霞,何军锋,屈娅婷,等.电针对单纯性肥胖大鼠胰岛素抵抗及下丘脑胰岛素基因相关蛋白、神经肽 Y 的影响[J].中国中医药信息杂志,2016,23(5):57-60.
- [17]刘霞,何军锋,屈娅婷,等.电针对单纯性肥胖大鼠胰岛素抵抗及下丘脑胰岛素信号分子的影响[J].中国针灸,2016,36(9):957-961.
- [18]张雪梅.线粒体融合蛋白 2 对高脂饮食诱导的胰岛素抵抗大鼠骨骼肌脂肪酸代谢的影响[D].河北医科大学,2013.
- [19]陈凤丽.电针通过增强线粒体功能改善肥胖大鼠胰岛素抵抗的实验研究[D].南京中医药大学,2015.
- [20]龚美蓉,陈凤丽,曹晨,等.电针通过 AMPK/PGC-1 信号途径改善肥胖大鼠胰岛素抵抗和线粒体功能的研究[J].时珍国医国药,2017,28(5):1253-1255.
- [21]龚美蓉,徐斌,毛珍,等.电针对肥胖大鼠胰岛素抵抗及肿瘤坏死因子 α 的影响[J].辽宁中医杂志,2010,37(7):1387-1389.
- [22]陈婧.针刺对胰岛素抵抗模型大鼠血管内皮 MAPK-P38 信号通路的影响[D].广州中医药大学,2015.
- [23]王国洪,许瑞吉,张中书,等.血清 C 肽浓度测定临床意义探讨[J].放射免疫学杂志,2006,19(1):27.
- [24]老锦雄,邓聪.针刺对肥胖大鼠胰岛素抵抗状态的干预作用[J].中国老年学杂志,2013,33(5):1090-1091.

(收稿日期:2018-05-07)