

迷走神经复合体内的瘦素受体在电针“足三里” 抑制肥胖小鼠摄食中的作用

李 可^{1,2}, 王亚玲¹, 肖文辉¹, 陆丽青¹, 陆梦江¹, 徐天成¹, 徐 斌¹, 鲍 超², 余 芝¹
(¹南京中医药大学针药结合教育部重点实验室, 南京 210023; ²南京中医药大学附属医院, 南京 210029)

【摘要】 目的:观察背侧迷走神经复合体(DVC)中的瘦素受体(LepR)在电针调控摄食中的作用,探讨电针改善代谢障碍的中枢机制。**方法:**随机选取10只C57BLKS/JGpt小鼠作为正常组,剩余C57BLKS/JGpt小鼠采用高脂饲料喂养构建食源性肥胖模型,将造模成功的小鼠随机分为高脂组、电针组,每组10只。电针组取“足三里”进行电针干预,20 min/次,每日1次,每周6次,共治疗5周。检测小鼠体质量、摄食量,肝脏、腹股沟白色脂肪组织(iWAT)、附睾白色脂肪组织(eWAT)和肩胛间棕色脂肪组织(BAT)质量,测定血清胰岛素、瘦素、空腹血糖,进行腹腔葡萄糖耐量实验(IPGTT);免疫荧光染色法检测孤束核(NTS)和迷走神经背核(DMV)中LepR与原癌基因c-Fos蛋白(c-Fos)共表达、磷酸化信号转导子和转录激活子3(p-STAT3)表达及DMV中胆碱乙酰转移酶(ChAT)与c-Fos共表达。**结果:**与正常组比较,高脂组体质量及肝脏、iWAT、eWAT、BAT湿重,血清胰岛素和瘦素,空腹血糖,IPGTT中60、90、120 min的血糖值,糖耐量曲线下面积(AUC)均升高($P<0.01$);NTS和DMV中LepR与c-Fos共表达、DMV的p-STAT3表达及ChAT与c-Fos共表达均降低($P<0.05$, $P<0.01$)。与高脂组比较,电针组摄食量、体质量,肝脏、iWAT、eWAT、BAT湿重,血清瘦素,空腹血糖,IPGTT中60、90、120 min的血糖值,糖耐量AUC均降低($P<0.01$);NTS和DMV中LepR与c-Fos共表达、DMV的p-STAT3及ChAT与c-Fos共表达升高($P<0.05$, $P<0.01$)。**结论:**电针“足三里”可能通过增加肥胖小鼠DVC的LepR,修复迷走中枢信号,从而抑制摄食。

【关键词】 电针;肥胖;摄食;迷走神经复合体;瘦素受体

Role of leptin receptor in the dorsal vagal complex in the inhibition of food intake in obese mice by electroacupuncture at “Zusanli” (ST36)

LI Ke^{1,2}, WANG Ya-ling¹, XIAO Wen-hui¹, LU Li-qing¹, LU Meng-jiang¹, XU Tian-cheng¹, XU Bin¹, BAO Chao², YU Zhi¹
(¹Key Laboratory of Acupuncture and Medicine Research of Ministry of Education, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China; ²Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029)

【ABSTRACT】 Objective To observe the role of leptin receptor (LepR) in the dorsal vagal complex (DVC) in electroacupuncture (EA)-mediated regulation of food intake, so as to explore its central mechanism underlying improvement of metabolic disorders. **Methods** Ten C57BLKS/JGpt mice were randomly selected as the normal group, and the remaining mice were fed with high-fat diet (HFD) to establish a obesity model. Successfully modeled mice were randomly divided into the HFD group and EA group, with 10 mice in each group. The EA group received EA stimulation (2 mA, 2 Hz/15 Hz) at bilateral “Zusanli” (ST36) for 20 min, once daily, 6 times per week, for 5 weeks. The body weight, food intake, liver tissue wet weight, inguinal white adipose tissue (iWAT) weight, epididymal white adipose tissue (eWAT) and brown adipose tissue (BAT) weight, and blood glucose levels were measured. The serum insulin and leptin contents were measured using ELISA. Immunofluorescence staining was used to detect the co-

[DOI] 10.13702/j.1000-0607.20250778

引用格式:李可,王亚玲,肖文辉,等.迷走神经复合体内的瘦素受体在电针“足三里”抑制肥胖小鼠摄食中的作用[J].针刺研究,2026,51(7):858-865.

项目来源:国家自然科学基金项目(No.82374577、82575237、82074532、82305375、82305376);国家自然科学基金配套项目(No.XPT82305375);江苏省中医学优势学科项目

共同通信作者:余芝,E-mail: yuzhi@njucm.edu.cn

鲍超,E-mail: drbaochao@163.com

expression of LepR and proto-oncogene c-Fos protein (c-Fos), the expression of phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3 (p-STAT3) in the nucleus tractus solitarius (NTS) and dorsal motor nucleus of the vagus nerve (DMV), and the co-expression of choline acetyltransferase (ChAT) and c-Fos in DMV. **Results** Compared with the normal group, the HFD group showed a significant increase in the body weight, liver and adipose (iWAT, eWAT and BAT) wet weight, serum insulin and leptin contents, fasting blood glucose level, and glucose tolerance area under the curve (AUC, $P<0.01$), the number of LepR and c-Fos co-expression neurons in the DMV and NTS, p-STAT3 positive and ChAT and c-Fos co-expression neurons in the DMV were remarkably decreased ($P<0.05$, $P<0.01$). In comparison with the HFD group, the body weight, food intake, liver and adipose wet weight, serum leptin content, fasting blood glucose, and glucose tolerance AUC were significantly decreased in the EA group ($P<0.01$), while the number of LepR and c-Fos co-expression neurons in the DMV and NTS, p-STAT3 positive and ChAT and c-Fos co-expression neurons in the DMV were notably increased in the EA group ($P<0.05$, $P<0.01$). No significant differences were observed in the random blood glucose content and p-STAT3 positive expression in the NTS among the three groups and in the serum level of insulin after EA. **Conclusion** EA at ST36 can inhibit food intake and reduce body weight in obesity mice, which may be associated with restoration of LepR-related signaling in the DVC and improvement of cholinergic vagal efferent neuronal activity in the DMV.

【KEYWORDS】 Electroacupuncture; Obesity; Food intake; Dorsal vagal complex; Leptin receptor

肥胖及其相关代谢性疾病已成为全球重大健康负担^[1-2],摄食异常导致能量摄入与消耗失衡是其核心病理环节^[3]。摄食行为受外周营养状态、胃肠来源信号及中枢神经环路的共同调节,其中瘦素可通过与瘦素受体(LepR)结合,将外周能量储备状态传递至中枢,从而参与摄食抑制和能量代谢调控^[4-5]。肥胖状态下常伴随高瘦素血症和瘦素抵抗,提示中枢对瘦素信号的反应性下降可能是摄食调控异常的重要机制之一。迷走-迷走反射是外周摄食相关信息影响中枢摄食调控的重要通路,背侧迷走神经复合体(DVC)由孤束核(NTS)和迷走神经背核(DMV)组成,是迷走-迷走反射的重要脑干中枢。其中,NTS主要参与胃肠来源饱感相关信息的接收与整合,DMV则与迷走传出神经元活动调节密切相关。已有多项研究显示,DVC内的LepR可以明显抑制摄食行为^[6-7]。针刺作为传统中医疗法,近年来在调控摄食和代谢方面的作用机制研究取得了显著进展^[8]。然而,DVC的LepR信号通路在电针调控摄食中枢机制中的作用仍待系统阐明。因此,本研究旨在探究电针“足三里”是否通过调控DVC内LepR信号,参与调控摄食行为,以期阐明电针改善肥胖的部分中枢机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

实验选用4周龄SPF级健康雄性C57BLKS/JGpt小鼠,体质量15~20 g,由江苏集萃药康生物科技股份有限公司提供,生产许可证号:SCXK(苏)2023-0009。小鼠饲养于南京中医药大学实验动物

中心,光照/黑暗为12 h/12 h交替,室温(22 ± 2)℃,相对湿度40%~60%,自由进食饮水。本研究通过南京中医药大学动物伦理委员会批准,伦理号:202304A027。实验中对于小鼠的处理遵循3R原则及《关于善待实验动物的指导性意见》等相关伦理规定。

1.2 主要仪器与试剂

一次性无菌针灸针(0.18 mm×13 mm,北京中研太和),韩氏电针仪(北京华卫),电子天平(北京赛多利斯),吸入式麻醉机(深圳瑞沃德),血糖检测仪、血糖试纸(瑞士罗氏),Synergy H1型酶标仪(美国BioTek),台式冷冻离心机(德国Eppendorf),冰冻切片机、THUNDER宽场高分辨率成像系统(德国徕卡),生物显微镜(日本OLYMPUS)。

异氟烷(深圳瑞沃德),乌拉坦(上海源叶生物),Sea BLOCK™ 阻断缓冲液(美国Thermo Fisher Scientific),Triton X-100(美国Sigma),磷酸化信号转导子和转录激活子3(p-STAT3)抗体(美国SAB),LepR抗体(美国Santa),c-Fos抗体(德国Synaptic Systems),胆碱乙酰转移酶(ChAT)抗体(美国Novus),荧光素标记的山羊抗兔IgG、山羊抗鼠IgG(美国Abcam),DAPI(上海Absin),葡萄糖、瘦素和胰岛素测定试剂盒(南京建成)。

1.3 模型制备和分组方法

所有实验动物适应性喂养1周后,开始造模。42只小鼠根据随机数字表法分为正常组(10只)和造模组(32只),正常组喂养SPF级全价饲料,造模组采用高脂饲料喂养14周^[9]复制食源性肥胖模型。高脂饲料^[10]由苏州双狮实验动物科技有限公司加工

(全价 SPF 级鼠饲料 60%、猪油 12%、蔗糖 5%、奶粉 5%、花生 5%、鸡蛋 10%、麻油 1%、食盐 2%)。造模成功标准:造模组小鼠体质量高于正常组小鼠均值的 20%,最终获得 20 只造模成功小鼠,成功率为 62.5%。随后将造模成功的小鼠随机分为高脂组(10 只)和电针组(10 只)。

1.4 干预方法

电针组取双侧“足三里”,定位参照文献[11],直刺双侧“足三里”3~5 mm。电针时所有动物均给予异氟烷吸入麻醉(诱导麻醉浓度 3%,维持麻醉浓度 0.5%~1%)。电针组小鼠麻醉后,采用自制双极针(用医用胶带将两根一次性无菌针灸针的针柄靠近针身部分并列缠绕,针柄末端分别向相反方向弯成“V”形,保持两针之间绝缘,露出针柄末端与针身)进行针刺,针柄分别连接电针仪正负极(2 mA, 2 Hz/15 Hz, 20 min),1 次/d,干预 6 d 后休息 1 d,连续治疗 5 周。正常组及高脂组仅麻醉,不针刺。干预期间,正常组小鼠予以普通饲料喂养,高脂组和电针组小鼠均继续予以高脂饲料喂养。

1.5 观察指标及检测方法

小鼠体质量及 24 h 摄食量和随机血糖的检测:使用电子天平每周测量 1 次体质量。电针干预结束后,将各组小鼠禁食 6 h,不禁水,记录 24 h 的自由摄食量和随机血糖。

空腹血糖检测和糖耐量实验:电针干预结束后,小鼠禁食 18 h,使用血糖仪检测空腹血糖值。腹腔葡萄糖耐量实验(IPGTT)^[12]:按照 2 g/kg 剂量腹腔注射浓度为 40% 的葡萄糖溶液,分别在注射后 0、30、60、90、120 min 进行血糖检测,记录血糖值,并计算糖耐量的曲线下面积(AUC)。

取材方法:干预结束后,每组取 5 只小鼠腹腔注射 20% 乌拉坦(2 g/kg)麻醉,眼眶取血 1 mL,用离心机 4℃离心 15 min 分离血清,取上清-80℃保存备用。动物处死后,摘取并称重肝脏组织、腹腔沟白色脂肪组织(iWAT)、附睾白色脂肪组织(eWAT)和肩胛间棕色脂肪组织(BAT)。

ELISA 法测定小鼠血清瘦素和胰岛素含量:从-80℃冰箱中取出保存的血清,使用前先将试剂盒在室温下平衡 30 min,随后向空白孔加显色剂 A、B 及终止液以调零,向标准品孔加入稀释后的标准品 50 μ L,生物素抗原工作液 50 μ L,样品孔加入样品 50 μ L,生物素抗原工作液 50 μ L,然后盖上封板膜,置于 37℃培养箱中孵育 60 min。弃去液体,洗板拍干重复 3 次。然后在每孔先加入显色剂 A 50 μ L,再

加入显色剂 B 50 μ L,轻轻振荡混匀,37℃避光显色 10 min。最后每孔加终止液 50 μ L,终止反应。以空白孔调零,在 450 nm 波长下依序测量各孔的吸光度值,根据标准品的含量和吸光度值做标准曲线,计算样本含量。

免疫荧光法检测小鼠脑组织 LepR、c-Fos、p-STAT3、ChAT 的表达:干预结束后,每组取 3 只小鼠,腹腔注射 20% 乌拉坦(2 g/kg)过量麻醉处死取脑,将脑组织浸泡在 4% 多聚甲醛通用型组织固定液中 24 h。随后于 30% 蔗糖溶液中脱水处理,置于 OCT 包埋剂中,冷冻后制成 20 μ m 厚的切片。参照小鼠脑图谱,选取包含 NTS 和 DMV 的冠状面脑片进行贴片,且各组均选取相同解剖层面的脑片用于后续图像采集和定量分析。选好的切片 37℃下复温 1 h,随后进行免疫荧光染色。PBS 清洗切片 3 次,每次 10 min。用 10% 鱼血清封闭液在 37℃下封闭 1.5 h 后,加入一抗 LepR(1:200)、c-Fos(1:2 000)、p-STAT3(1:300)、ChAT(1:500)4℃孵育过夜。PBST 清洗 3 次,每次 10 min,加入二抗(1:300),37℃避光孵育 1.5 h 后,PBST 清洗切片 3 次,每次 10 min,用含 DAPI 的防荧光淬灭剂进行封片。使用 THUNDER 成像系统进行图像采集,并应用 Image J 软件进行定量分析。检测 LepR 和 c-Fos 共标用来标记激活态的 LepR 阳性神经元,通过计算单位面积激活态的 LepR 阳性神经元个数(阳性细胞计数÷面积)来反映瘦素敏感性神经元的活动变化;检测 p-STAT3 平均荧光强度以评估瘦素信号在此过程的参与程度;检测 ChAT 与 c-Fos 共标来标记激活态的 ChAT 阳性神经元,通过计算单位面积激活态的 ChAT 阳性神经元个数(阳性细胞计数÷面积)评估 DMV 中的胆碱能节前神经元的活动情况。

1.6 统计学处理

数据用 GraphPad Prism 进行统计分析及制图。符合正态分布的计量资料以均数±标准误($\bar{x}\pm s_x$)表示,两组间数据的比较采用独立样本 *t* 检验,多组间的比较采用单因素方差分析,采用 LSD 检验进一步两两比较。以 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义的标准。

2 结果

2.1 各组小鼠造模期间和干预前后体质量的比较

造模时,自高脂喂养的第 2 周开始,造模组小鼠体质量高于正常组($P<0.05$);此后第 3~14 周,造

模组体质量持续高于正常组($P<0.01$)。自干预开始到第5周,高脂组小鼠体质量均高于正常组($P<0.01$);电针干预1周后,电针组小鼠体质量低于高脂组($P<0.05$),此后第2~5周电针组体质量持续低于高脂组($P<0.01$)。见图1。

2.2 各组小鼠摄食量和脂肪组织湿重的比较

与高脂组小鼠比较,电针组小鼠的24 h总摄食量低于高脂组($P<0.01$),因所用饲料不同,并未进行正常组与高脂组的摄食量比较。与正常组比较,高脂组小鼠肝脏、iWAT、eWAT、BAT湿重均增加($P<0.01$);与高脂组比较,电针组肝脏、iWAT、eWAT、BAT湿重降低($P<0.01$)。见图2。

2.3 各组小鼠血清胰岛素、瘦素、IPGTT血糖值、糖耐量AUC及空腹血糖、随机血糖比较

与正常组比较,高脂组血清胰岛素、瘦素,IPGTT中60、90、120 min的血糖值,糖耐量AUC及

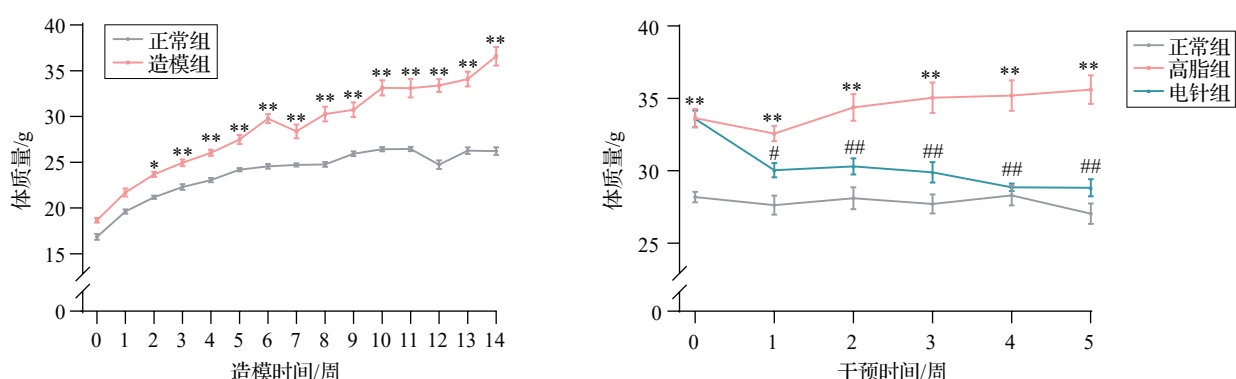
空腹血糖均增高($P<0.01$),随机血糖差异无统计学意义。与高脂组比较,电针组血清瘦素,IPGTT中60、90、120 min的血糖值,糖耐量AUC及空腹血糖均降低($P<0.01$),血清胰岛素和随机血糖的差异无统计学意义。见图3。

2.4 各组小鼠NTS、DMV中LepR和c-Fos共表达水平的比较

与正常组比较,高脂组NTS、DMV中的LepR和c-Fos共表达水平下调($P<0.05$);与高脂组比较,电针组NTS、DMV中LepR和c-Fos共表达水平上调($P<0.05$)。见图4。

2.5 各组小鼠NTS、DMV中p-STAT3表达的比较

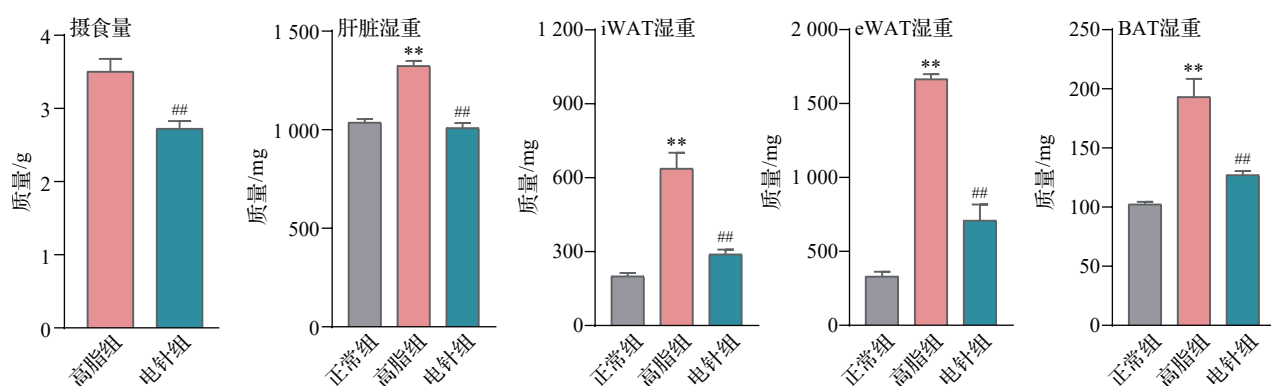
与正常组比较,高脂组DMV中p-STAT3的表达下调($P<0.01$);与高脂组比较,电针组DMV中p-STAT3的表达上调($P<0.01$)。各组小鼠NTS中的p-STAT3表达水平差异均无统计学意义。见图5。



注:造模组为20只小鼠,其余各组均为10只。与同时点正常组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与同时点高脂组比较,# $P<0.05$,## $P<0.01$ 。

图1 各组小鼠造模期间和干预期间体质量比较($\bar{x}\pm s_x$)

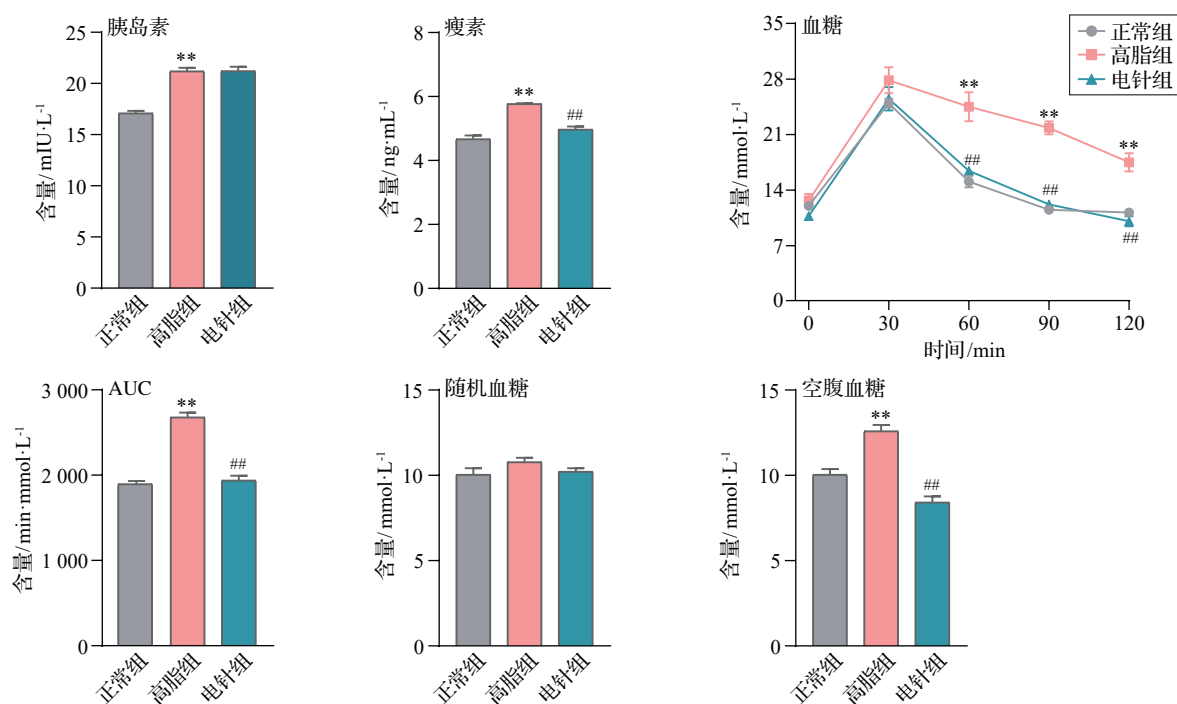
Fig. 1 Comparison of body weight during the modeling period and before and after intervention in mice of the 3 groups ($\bar{x}\pm s_x$)



注:iWAT为腹股沟白色脂肪组织,eWAT为附睾白色脂肪组织,BAT为棕色脂肪组织。与正常组比较,** $P<0.01$;与高脂组比较,## $P<0.01$ 。

图2 各组小鼠摄食量及肝脏、eWAT、iWAT、BAT湿重比较($\bar{x}\pm s_x$,5只鼠/组)

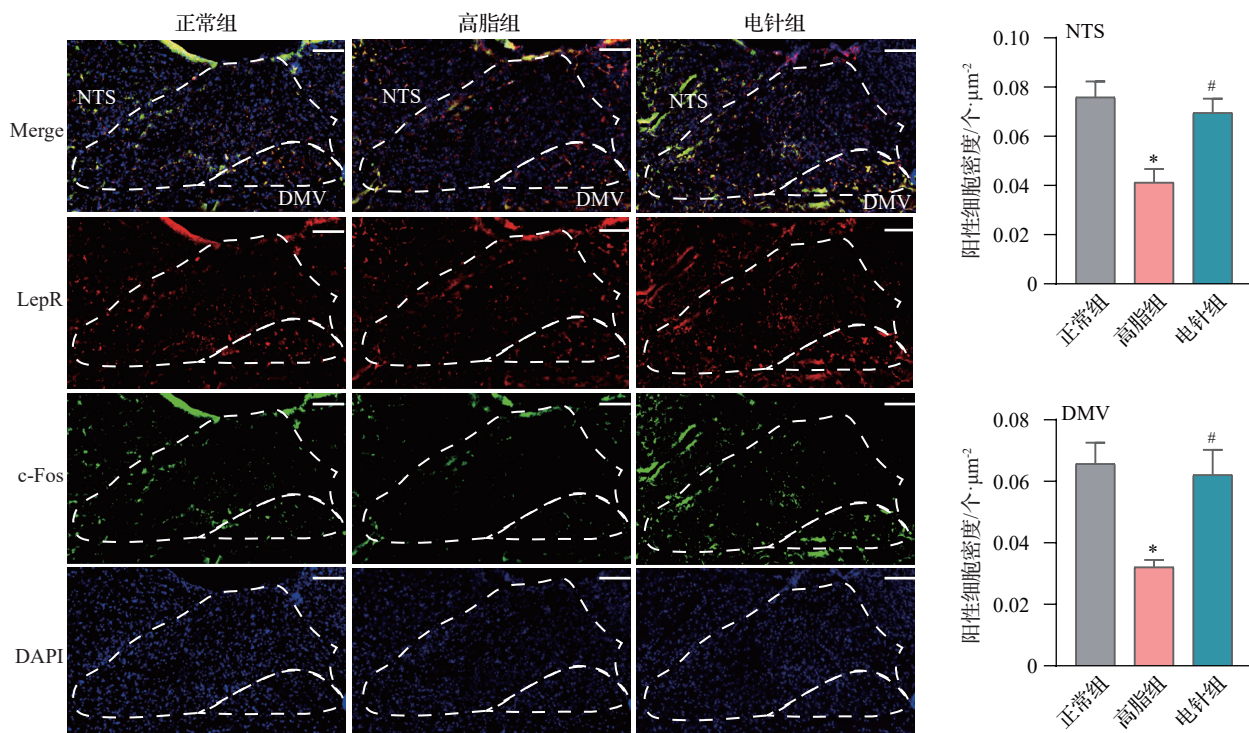
Fig. 2 Comparison of food intake and liver, eWAT, iWAT, BAT wet weights of mice in the 3 groups ($\bar{x}\pm s_x$, 5 mice / group)



注:IPGTT为腹腔葡萄糖耐量实验,AUC为曲线下面积。与正常组比较,** $P<0.01$;与高脂组比较,## $P<0.01$ 。

图3 各组小鼠血清胰岛素、血清瘦素、IPGTT血糖值、糖耐量AUC及随机血糖、空腹血糖的比较($\bar{x}\pm s_x$,5只鼠/组)

Fig. 3 Comparison of serum insulin and leptin contents, blood glucose of IPGTT, area under the glucose tolerance curve, random and fasting blood glucose of mice in the 3 groups ($\bar{x}\pm s_x$, 5 mice / group)



注:NTS为孤束核,DMV为迷走神经背核,LepR为瘦素受体,c-Fos为原癌基因c-Fos蛋白。LepR阳性表达为红色,c-Fos阳性表达为绿色,LepR与c-Fos共标阳性表达为黄色。图中白色不规则图形表示观察的NTS与DMV区域,标尺=100 μm 。

与正常组比较,* $P<0.05$;与高脂组比较,# $P<0.05$ 。

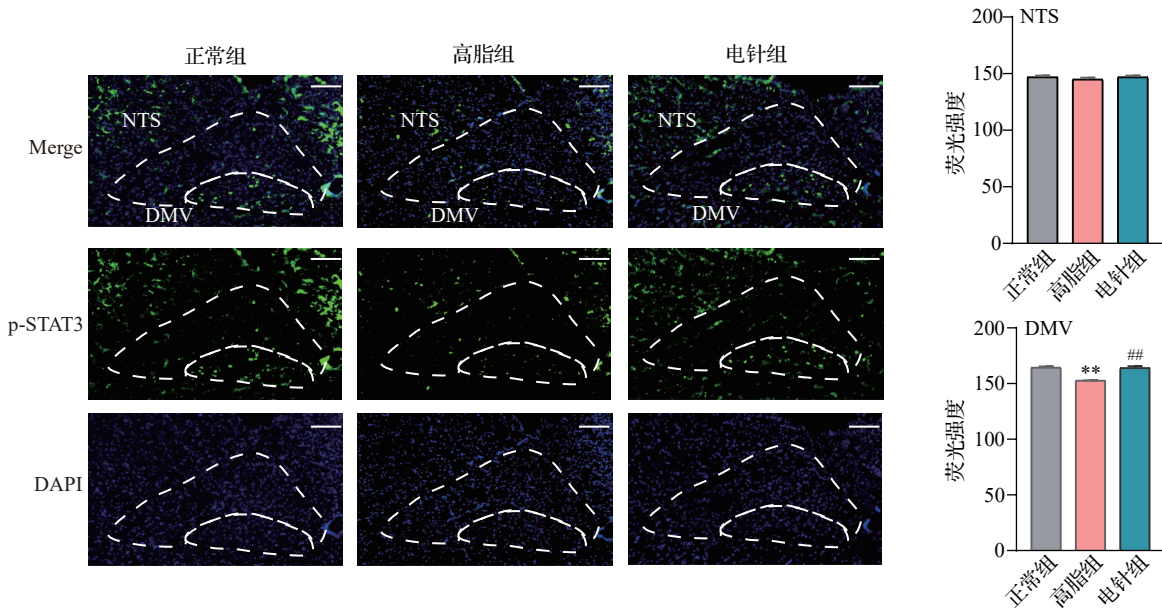
图4 各组小鼠NTS、DMV中LepR与c-Fos共表达阳性神经元比较(免疫荧光染色, $\bar{x}\pm s_x$,3只鼠/组)

Fig. 4 Comparison of the co-expression of LepR and c-Fos positive neurons in the NTS and DMV of mice in the 3 groups (immunofluorescence staining, $\bar{x}\pm s_x$, 3 mice / group)

2.6 各组小鼠 DMV 中 ChAT 和 c-Fos 共表达的比较

与正常组比较,高脂组 DMV 中 ChAT 和 c-Fos

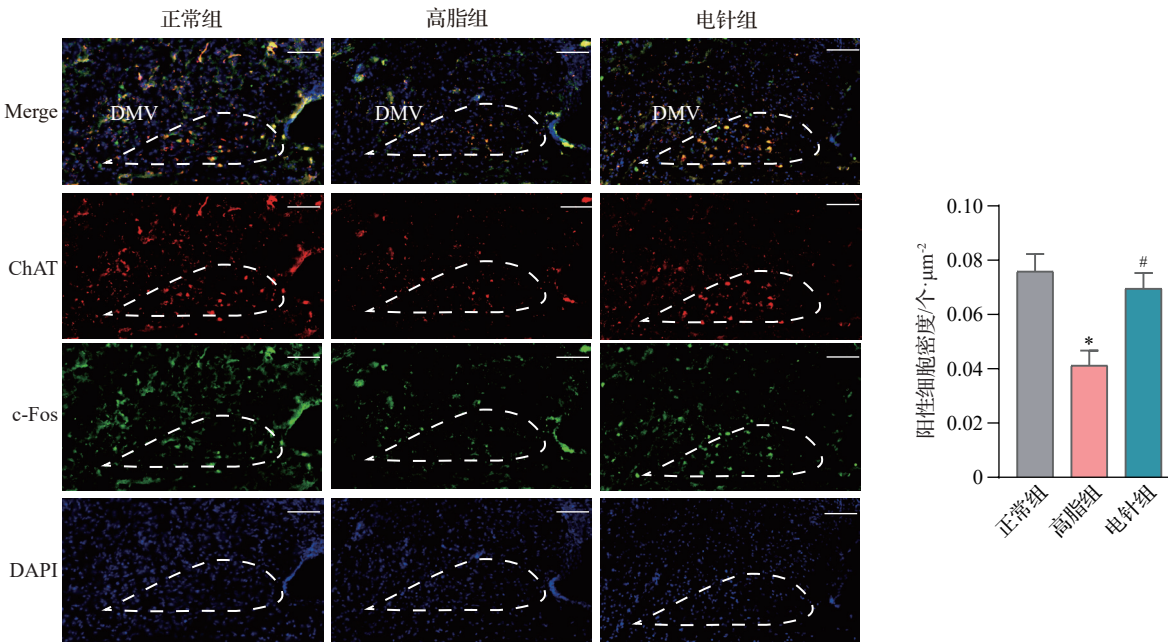
共表达水平降低($P<0.05$);与高脂组比较,电针组 ChAT 和 c-Fos 共表达水平升高($P<0.05$)。见图 6。



注:NTS为孤束核,DMV为迷走神经背核,p-STAT3为磷酸化信号转导子和转录激活子3。p-STAT3阳性表达为绿色。白色不规则图形表示观察的NTS和DMV区域,标尺=100 μm 。与正常组比较,** $P<0.01$;与高脂组比较,## $P<0.01$ 。

图5 各组小鼠 NTS、DMV 中 p-STAT3 阳性表达比较(免疫荧光染色, $\bar{x}\pm s_x$, 3 只鼠/组)

Fig. 5 Comparison of p-STAT3 positive expression in the NTS and DMV of mice in the 3 groups (immunofluorescence staining, $\bar{x}\pm s_x$, 3 mice / group)



注:DMV为迷走神经背核,ChAT为胆碱乙酰转移酶,c-Fos为原癌基因c-Fos蛋白。ChAT阳性表达为红色,c-Fos阳性表达为绿色,ChAT和c-Fos共标阳性表达为黄色。白色不规则图形表示观察的DMV区域,标尺=100 μm 。与正常组比较,* $P<0.05$;与高脂组比较,# $P<0.05$ 。

图6 各组小鼠 DMV 区 ChAT 和 c-Fos 共表达阳性神经元比较(免疫荧光染色, $\bar{x}\pm s_x$, 3 只鼠/组)

Fig. 6 Comparison of the co-expression of ChAT and c-Fos positive neurons in the DMV region of mice in the 3 groups (immunofluorescence staining, $\bar{x}\pm s_x$, 3 mice / group)

3 讨论

过量摄入高能量饮食是导致肥胖、糖尿病等代谢性疾病的关键因素^[13]。本研究采用14周高脂饮食诱导小鼠肥胖模型^[9],并以电针双侧“足三里”(临床常用减肥穴位^[14])进行干预。结果显示,电针“足三里”能显著抑制食源性肥胖小鼠的体质量增长和24 h摄食量,并有效逆转各组织湿重的异常增加,证实了其减肥效果。

瘦素作为经典的中枢饱感调节因子^[15],负责将外周能量状态传递至中枢,调控食欲、摄食和新陈代谢^[16]。LepR缺失或功能异常会导致饱腹感延迟或缺失(即瘦素抵抗),常伴随胰岛素抵抗^[17]。本研究结果显示高脂饮食小鼠呈现典型的瘦素抵抗(高瘦素血症伴随摄食量增加)和胰岛素抵抗(高胰岛素血症、糖耐量受损)。电针治疗后,虽然胰岛素水平下降不显著,但血清瘦素、空腹血糖、糖耐量等指标明显改善,表明电针可有效缓解肥胖小鼠的瘦素抵抗和糖代谢异常。需要指出的是,本研究正常组小鼠血糖相对偏高,可能与所用C57BLKS/JGpt小鼠为糖尿病易感背景有关。该品系在代谢应激或相关突变条件下较C57BL/6J小鼠更易出现高血糖。鉴于各组检测条件一致,本研究结果以组间差异为主进行解释。

以往关于瘦素的中枢调控研究多集中于下丘脑弓状核这一能量整合中心^[18]。然而,瘦素的靶点并不局限于此,还包括DVC等其他脑区。研究^[19]证实NTS和DMV区域存在LepR分布;向NTS或第4脑室注射瘦素可显著抑制摄食^[20]。行为学证据也表明激活DVC内的LepR能抑制摄食行为^[21],提示瘦素对DVC具有调控作用。

迷走传入纤维感受胃肠扩张或摄食相关激素信号,并将这些饱感信号传递至NTS。研究表明,瘦素可通过作用于NTS和极后区(AP)神经元上的LepR来调控胃肠来源的饱感信号。特异性敲除NTS/AP神经元的LepRb会显著削弱胆囊收缩素诱导的饱感信号,导致持续摄食和肥胖^[22]。进一步研究显示,NTS中瘦素可通过增加N-甲基-D-天冬氨酸受体介导的突触电流,提高LepR阳性神经元对迷走传入信息的反应性,从而增强胃肠来源饱食信号并抑制摄食^[23]。上述研究提示,NTS内LepR并非单纯传递瘦素信号,而可能通过提高脑干神经元对摄食相关外周输入的敏感性,参与摄食抑制过程。本实验结果显示,高脂饮食导致NTS区LepR阳性神经元数量减少及c-Fos激活受抑,而电针能

逆转这一现象,提示电针可能通过增加NTS区的LepR阳性神经元的数量和兴奋性,增强胃肠饱感信号,进而发挥抑制摄食的作用。

NTS神经元携带内脏感觉信号,与前脑及DMV存在密切突触联系^[22]。与NTS偏重于感觉信息整合不同,DMV是DVC内迷走传出通路的重要核团,其神经元活动状态可反映迷走传出环节的功能变化。既往研究显示高脂饮食可诱发DMV神经元发生形态学改变(如胞体大小、树突分支),并降低DMV神经元兴奋性及其对饱感相关激素的反应能力^[24]。此外,绝大多数DMV神经元可表达ChAT^[25]、功能性受体LepRb和信号分子STAT3^[26],提示LepR相关信号可能参与DMV胆碱能迷走传出神经元活动状态的调节。本研究结果显示,高脂饮食降低DMV区LepR与c-Fos共表达及p-STAT3表达,而电针干预后二者均升高,提示电针可能改善肥胖状态下DMV内LepR相关信号受抑制的状态。同时,电针干预后DMV区ChAT与c-Fos共表达水平升高,提示其可能改善DMV胆碱能迷走传出神经元活动状态。DMV是DVC内调控胃肠功能的重要传出环节,其胆碱能迷走传出神经元活动状态的改善,可能通过影响胃肠功能及相关外周饱感信号反馈,与NTS对迷走传入信息的整合作用相协同,共同参与形成抑制摄食的反馈调节,从而减少摄食行为。

综上所述,本研究表明,电针“足三里”可能通过恢复食源性肥胖小鼠LepR相关信号,改善NTS对摄食相关信息的中枢响应及DMV中胆碱能迷走传出神经元活动状态,参与抑制摄食,最终发挥减轻体质量的作用。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突。徐斌为本刊编委,但未参与本文的审理。

参考文献

- [1] VALENZUELA P L, CARRERA-BASTOS P, CASTILLO-GARCÍA A, et al. Obesity and the risk of cardiometabolic diseases. [J]. Nat Rev Cardiol, 2023, 20(7): 475-494.
- [2] PAN X F, WANG L, PAN A. Epidemiology and determinants of obesity in China [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2021, 9(6): 373-392.
- [3] CIFUENTES L, CAMILLERI M, ACOSTA A. Gastric sensory and motor functions and energy intake in health and obesity-therapeutic implications[J]. Nutrients, 2021, 13(4): 1158.
- [4] OBRADOVIC M, SUDAR-MILOVANOVIC E, SOSKIC S, et al. Leptin and obesity: role and clinical implication[J].

- Frontiers in Endocrinology, 2021, 12: 585887.
- [5] QI Y, LEE N J, IP C K, et al. Agrp-negative arcuate NPY neurons drive feeding under positive energy balance via altering leptin responsiveness in POMC neurons [J]. Cell Metab, 2023, 35(6): 979-995.
- [6] WILLIAMS D L, BASKIN D G, SCHWARTZ M W. Hindbrain leptin receptor stimulation enhances the anorexic response to cholecystokinin [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2009, 297(5):R1238-R1246.
- [7] BRUCE K, ZHANG S Y, GARRIDO A N, et al. Pharmacological and physiological activation of TGR5 in the NTS lowers food intake by enhancing leptin-STAT3 signaling [J]. Nat Commun, 2025, 16(1):4990.
- [8] 朱凤亚,李梓萌,汤莉洁,等. 针刺治疗食源性肥胖症的机制研究进展[J]. 针刺研究, 2020, 45(3):255-259.
- ZHU F Y, LI Z M, TANG L J, et al. Progress of the mechanism research of acupuncture in treatment of diet-induced obesity (in Chinese) [J]. Acupuncture Research, 2020, 45(3): 255-259.
- [9] 崔立坤. 长期高脂饲料喂养致小鼠肥胖模型的建立[J]. 济宁医学院学报, 2011, 34(4): 240-242.
- CUI L K. Establishment of obesity mouse model by long-term high fat diet (in Chinese) [J]. Journal of Jining Medical University, 2011, 34(4): 240-242.
- [10] GHATTA S, RAMARAO P. Increased contractile responses to 5-Hydroxytryptamine and Angiotensin II in high fat diet fed rat thoracic aorta[J]. Lipids Health Dis, 2004, 3: 19.
- [11] 中国针灸学会, 实验动物常用穴位名称与定位 第3部分: 小鼠[J]. 针刺研究, 2021, 46(5):445-446.
- China Association of Acupuncture-Moxibustion. Nomenclature and location of acupoints commonly used in laboratory animals. Part 3: mice (in Chinese) [J]. Acupuncture Research, 2021, 46(5):445-446.
- [12] CASSANO V, LEO A, TALLARICO M, et al. Metabolic and cognitive effects of ranolazine in type 2 diabetes mellitus: data from an in vivo model [J]. Nutrients, 2020, 12(2): 382.
- [13] MASOOD B, MOORTHY M. Causes of obesity: a review [J]. Clin Med (Lond), 2023, 23(4):284-291.
- [14] 金京,史之煊,黄前前,等. 基于数据挖掘技术分析针灸治疗单纯性肥胖的选穴规律[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(6): 2472-2478.
- JIN J, SHI Z X, HUANG Q Q, et al. Rules of acupoints selection in treating simple obesity based on date mining (in Chinese) [J]. World Science and Technology-Modernization of Traditional Chinese Medicine, 2022, 24(6): 2472-2478.
- [15] HUANG K P, GOODSON M L, VANG W, et al. Leptin signaling in vagal afferent neurons supports the absorption and storage of nutrients from high-fat diet[J]. Int J Obes (Lond), 2021, 45(2): 348-357.
- [16] PERAKAKIS N, FARR O M, MANTZOROS C S. Leptin in leanness and obesity: JACC state-of-the-art review [J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 77(6): 745-760.
- [17] DE SOUZA G O, DOS SANTOS W O, DONATO J Jr. Ironing out obesity [J]. Trends Endocrinol Metab, 2024, 35(6): 456-458.
- [18] LIU J R, LAI F T, HOU Y J, et al. Leptin signaling and leptin resistance [J]. Med Rev, 2023(4):363-384.
- [19] SCOTT M M, LACHEY J L, STERNSON S M, et al. Leptin targets in the mouse brain [J]. J Comp Neurol, 2009, 514(5):518-532.
- [20] BASSI M, FURUYA W I, ZOCCAL D B, et al. Facilitation of breathing by leptin effects in the central nervous system[J]. J Physiol, 2016, 594(6): 1617-1625.
- [21] STEIN L M, LHAMO R, CAO A, et al. Dorsal vagal complex and hypothalamic glia differentially respond to leptin and energy balance dysregulation [J]. Transl Psychiatry, 2020, 10(1): 90.
- [22] NEYENS D M, BRENNER L, CALKINS R, et al. CCK-sensitive C fibers activate NTS leptin receptor-expressing neurons via NMDA receptors[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2024, 326(5): R383-R400.
- [23] NEYENS D, ZHAO H, HUSTON N J, et al. Leptin sensitizes NTS neurons to vagal input by increasing postsynaptic NMDA receptor currents[J]. J Neurosci, 2020, 40(37):7054-7064.
- [24] BHAGAT R, FORTNA S R, BROWNING K N. Exposure to a high fat diet during the perinatal period alters vagal motoneurone excitability, even in the absence of obesity[J]. J Physiol, 2015, 593(1): 285-303.
- [25] TRAVAGLI R A, HERMANN G E, BROWNING K N, et al. Brainstem circuits regulating gastric function[J]. Annu Rev Physiol, 2006, 68: 279-305.
- [26] BUYSE M, OVESJÖ M L, GOÏOT H, et al. Expression and regulation of leptin receptor proteins in afferent and efferent neurons of the vagus nerve[J]. Eur J Neurosci, 2001, 14(1): 64-72.

收稿日期:2025-07-19 修回日期:2025-11-17
网络首发:2026-01-03 编辑:刘婉宁