

电针激活磷酸化 AMPK α 通路对功能性消化不良大鼠 mTOR 基因表达的影响

唐雷 张红星 徐派的 康朝霞

【摘要】 目的 探讨电针激活 AMPK α 通路治疗功能性消化不良(FD)的可能机制。**方法** 随机挑选 10 只 SD 大鼠纳入正常组,余大鼠采用夹尾刺激法配合不规则饮食构建 FD 大鼠模型,将造模成功 FD 大鼠随机分为模型组、电针组,每组 10 只大鼠。电针组大鼠连续给予 10 d 电针刺激;正常组与模型组大鼠不给予电针等特殊干预。观察各组大鼠日常表现,并采用 Western blot 技术检测各组大鼠胃及小肠组织中 p-AMPK α 、p-TSC2 及 Rheb 蛋白表达,同时采用 RT-PCR 技术检测各组大鼠胃及小肠中 mTOR mRNA 表达。**结果** Western blot 检查结果显示,与正常组比较,模型组大鼠胃及小肠中 p-AMPK α 、p-TSC2 蛋白表达明显降低($P<0.05$),Rheb 蛋白表达显著升高($P<0.05$);与模型组比较,电针组大鼠 p-AMPK α 、p-TSC2 表达显著升高($P<0.05$),Rheb 蛋白表达明显降低($P<0.05$)。RT-PCR 检查结果显示,与正常组比较,模型组大鼠胃及小肠中 mTOR mRNA 表达显著上调($P<0.05$);与模型组比较,电针组大鼠 mTOR mRNA 表达显著下调($P<0.05$)。**结论** 电针能激活 AMPK α 通路,上调该通路相关蛋白 p-TSC2 表达,降低 Rheb 蛋白表达,从而下调 mTOR 基因转录,达到治疗 FD 目的。

【关键词】 电针; 功能性消化不良; 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白; 腺苷酸激活蛋白激酶 α

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81473790,81704178);武汉市卫计委资助项目(WZ16A03)

Electroacupuncture activates phosphorylated AMPK α to regulate the expression of the mTOR gene in rats with functional dyspepsia Tang Lei*, Zhang Hongxing, Xu Paidi, Kang Zhaoxia. * College of Acu-moxibustion and Fractures, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China

Corresponding author: Zhang Hongxing, Email: zhxzj99@aliyun.com

【Abstract】 Objective To investigate how electroacupuncture activates the AMPK α pathway in the treatment of functional dyspepsia (FD). **Methods** Tail clipping stimulation was combined with an irregular diet to induce FD in 20 Sprague-Dawley rats. They were randomly divided into a model group and an electroacupuncture group, each of 10. Ten others had no FD induced and formed a normal group. The rats in the electroacupuncture group were given 10 days of electroacupuncture treatment, while those in the normal and model groups were restrained and fixed like those in the electroacupuncture group, but not given electroacupuncture. The expression of phosphorylated adenosine monophosphate-activated protein kinase alpha (p-AMPK α), phosphorylated tuberlin (p-TSC2) and Rheb protein in the stomachs and small intestines of each group were detected using the western blotting. Levels of mTOR mRNA were quantified using the reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). **Results** The western blotting results showed that compared with the normal group, the expression levels of p-AMPK α and p-TSC2 in the stomachs and small intestines of the model group decreased significantly, while that of Rheb protein increased significantly. Compared with the model group, the expression of p-AMPK α and p-TSC2 increased significantly after the electroacupuncture treatment, while that of Rheb protein decreased significantly. According to the RT-PCR results, the expression of mTOR mRNA in the stomachs and small intestines of the model group was up-regulated significantly compared with the normal group. Compared with the model group, expression of mTOR mRNA in the electroacupuncture group was significantly down-regulated. **Conclusion** Electroacupuncture can activate the AMPK α pathway, up-regulate the expression of the related protein p-TSC2, and decrease the expression of Rheb protein, thereby down-regulating the transcription of the mTOR gene. That would serve to treat FD.

【Key words】 Electroacupuncture; Functional dyspepsia; mTOR; AMPK α

Fund program: National Natural Science Foundation of China (grant 8147379); Health and Family Planning Commission of Wuhan Municipality (project WZ16A03)

功能性消化不良 (functional dyspepsia, FD) 是以餐后饱胀不适、早饱感、上腹部烧灼感或上腹痛为主要症状,位于胃或十二指肠区域且无法用器质性、代谢性和系统性疾病解释的一组症状综合征^[1]。人群中 FD 发病率为 9.5%~29.2%,且还在不断上升,严重影响患者日常生活及工作^[2]。超过 70% 的 FD 患者无明显诱因,目前认为 FD 可能与内脏传入敏感性增加、胃排空延迟 (胃轻瘫) 或宿食等多种因素复杂作用有关,FD 虽然是良性疾病,但患者病程通常较长且难以治愈^[1]。此外具有内向、神经质、精神质人格特点的人群更容易患 FD^[3]。

胃促生长素 (ghrelin) 是一种重要的胃肠激素,能控制食欲、刺激生长激素释放、促进胃排空、增强胃动力等。由于胃促生长素与机体胃肠功能具有高度相关性,其在胃肠动力学中的调节机制一直是 FD 研究热点。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 是胃促生长素重要的相关调节因子。mTOR 是一种高度保守的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,能调节细胞生长、增殖、运动、存活、蛋白质合成、自噬及转录等过程^[4]。有研究发现在大鼠胃黏膜中 mTOR 信号途径相关蛋白与胃促生长素有共定位现象,能影响中枢神经系统调节食物摄取^[5];胃肠黏膜中 mTOR 活性变化会导致胃促生长素表达量改变^[5];本课题组前期研究也证实, mTOR 对胃促生长素分泌具有促进作用^[6-7]。另外有研究发现一种具有鸟苷三磷酸酶 (guanosine triphosphatase, GTPase) 活性的关键蛋白 Ras 蛋白同源类似物 (Ras homolog enriched in brain, Rheb) 能直接结合 mTOR 而正向调节 mTOR 活性^[8];同时 Rheb 还是结节性硬化蛋白 2 (tuberous sclerosis complex protein 2, TSC2) 的靶分子,在 TSC1/2 和 mTOR 间传递信号。TSC1/2 是一种异源二聚体复合物,能促使 Rheb-GTP 转化为二磷酸鸟苷 (guanosine diphosphate, GDP) 偶联形式 Rheb-GDP,从而抑制 mTORC1 活性,是 mTOR 的经典抑制因子^[9-10],也是磷酸腺苷激活蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 通路上的一个下游蛋白。因此本研究推测 mTOR 表达改变可能是受到 Rheb 和 TSC2 调控,并与 AMPK 通路有关。

由于 FD 发病机制复杂,药物治疗难以适应复杂的个体差异;近年来非药物手段治疗 FD、尤其是应用电针治疗 FD 的疗效得到大量基础及临床研究支持^[11]。本课题组前期实验也证实电针能增强 FD 患者胃动力,提高小肠推进率,改善患者胃肠功能^[6];同时

还有研究发现电针能增强某些相关疾病模型大鼠骨骼肌、胃肠、神经等组织中磷酸化 AMPK α 表达^[12];活化的 AMPK α 能直接磷酸化 TSC2,促进 TSC1/2 复合物形成,竞争性抑制 mTOR 活性^[13]。基于此,本研究采用电针刺激 FD 模型大鼠,并观察对 AMPK α 通路及 mTOR 基因表达的影响,以初步探讨电针治疗 FD 的相关机制。

材料与方法

一、实验动物与分组

选用 8~12 周龄无特定病原体 (specific pathogen free, SPF) 级 Sprague-Dawley (SD) 大鼠 50 只,初始体重 (200 \pm 20)g,雌雄各半,均购于湖北省实验动物研究中心 [动物许可证号:SCXK (鄂 2011-0012)]。将上述大鼠饲养于湖北中医药大学 SPF 动物房内,室温 22 $^{\circ}$ C,相对湿度 50%~70%,期间大鼠自由摄食、饮水,经适应性喂养 1 周后随机挑选 10 只大鼠纳入正常组,余 40 只大鼠进行造模,14 d 后剔除造模未成功大鼠。采用随机数字表法将造模成功大鼠分为模型组及电针组,每组 10 只。本实验经湖北中医药大学实验动物伦理委员会审核、许可。

二、动物造模

FD 造模方法参考文献 [14],采用不规则饮食配合夹尾刺激法,制模大鼠每逢周一、周三、周五禁止摄食、饮水,同时用长海绵钳夹大鼠尾巴末端 1/3 处,以不破皮但使其尖叫、挣扎为度,让大鼠之间相互厮打,每天上午 9 点、下午 4 点各进行 1 次,每次持续 30 min,连续干预 14 d,其余时间大鼠均正常摄食、饮水。最后有 20 只大鼠出现饮水及摄食明显减少,毛发变黄、枯燥无光泽,倦卧活动减少,情绪低落抑郁,容易激惹,提示 FD 模型制作成功。

三、主要试剂与仪器

主要试剂包括 RIPA 蛋白裂解缓冲液、BCA 蛋白浓度检测试剂盒、SDS 凝胶配制试剂盒、SDS-PAGE 蛋白上样缓冲液 (5X)、Western 一抗、二抗稀释液 (均购于上海碧云天生物技术有限公司)、p-AMPK α 抗体 (sc33524, SANTA 公司)、p-TSC2 (ab52962, abcam 公司)、Rheb 抗体 (ab25873, Abcam 公司)、GAPDH (2118, CST 公司)、羊抗兔 IgG (PAB150011, Bio-swamp 公司)、RNA 逆转录试剂盒 (639505, TAKAPA 公司) 等;主要实验仪器包括韩氏电针仪 (HANS-200A, 南京济生医疗科技有限公司)、无菌针灸针 (0.25 mm \times 10.0 mm, 苏州医疗用品有限公司)、高速低温离心机

(X-22, 美国 Beckman 公司)、全自动检测酶标仪(168-1002XC, 美国 BIO-RAD 公司)、Western 电泳仪(Mini-Trans Blot, 美国 BIO-RAD 公司)、凝胶扫描成像系统(ChemiDoc XRS+, 美国 BIO-RAD 公司)、实时荧光定量 PCR 仪(CFX-96, 美国 BIO-RAD 公司)等。

四、干预方法

采用自制鼠衣束缚电针组 FD 大鼠, 并将其悬挂于自制装置上, 参照《大鼠穴位图谱的研制》^[15] 选取“足三里”穴, 用 1 寸针灸针针刺 FD 大鼠双侧“足三里”穴, 针刺深度为 0.3~0.5 寸, 进针后接通 HANS-200A 电针仪; 设置电针刺激参数如下: 频率 2 Hz/100 Hz, 疏密波, 电刺激强度 2 mA, 每天治疗 1 次, 每次 30 min, 共治疗 10 d。在电针组进行电针刺激同时, 正常组及模型组大鼠也进行束缚固定(同电针组), 但不给予针刺及电针干预。

五、标本取材及检测

于电针刺激 10 d、大鼠禁食 24 h 后予以腹腔麻醉(将 7% 水合氯醛配成 0.5 ml/100 g 剂量), 将麻醉后的大鼠固定在鼠板上, 剖开腹腔, 结扎胃贲门及胃幽门, 剪开胃体, 清洗胃内容物并拭干, 剪取胃窦及小肠部分组织装于 EP 管中并立即用液氮冻存, 最后置于 -80 °C 冰箱中待测。

采用 Western blot 法检测大鼠胃窦及小肠 p-AMPK α 、p-TSC2、Rheb 蛋白表达, 分别取 100 mg 胃窦、小肠组织加入 1 ml 裂解液匀浆, 将裂解后的样品在 4 °C、12000 g 条件下离心 15 min, 取上清进行蛋白质定量后贮存于 -80 °C 冰箱中。根据待测蛋白的分子量配置 SDS-PAGE 凝胶, 然后电泳转膜, 封闭 1 h 孵育一抗 4 °C 过夜, 第 2 天孵育二抗后显影。采用 qRT-PCR 技术检测大鼠胃窦及小肠组织中 mTOR mRNA 表达; 从 -80 °C 冰箱中分别取 100 mg 胃窦、小肠组织, 加入 Trizol 后研磨, 多次离心后提取 RNA, 然后将 RNA 逆转录为 cDNA, 最后进行 qRT-PCR 扩增。mTOR 序列如下: F-5'-GCCTTCACAGATACCCA-3', R-5'-TAAACTCGGACCTCACC-3'; GAPDH 序列如下: F-5'-CAAGTTC AACGGCACAG-3', R-5'-CCAGTAGA-CTCCACGACAT-3'。其扩增方法如下: 95 °C 预变性 3 min, 95 °C 变性 5 s, 56 °C 退火 10 s, 72 °C 延伸 25 s, 共进行 40 个循环; 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法进行数据分析。

六、统计学分析

本研究所得计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 采用 SPSS 19.0 版统计学软件包进行数据分析, 符合正态分布的计量资料组间比较采用单因素方差分析, 两两比较方差齐时采用最小显著差异法 (least-significant difference, LSD), 方差不齐时采用 Dunnett's T3 法, 不符合正态分布数据比较采用秩和检验, $P < 0.05$ 表示

差异具有统计学意义。

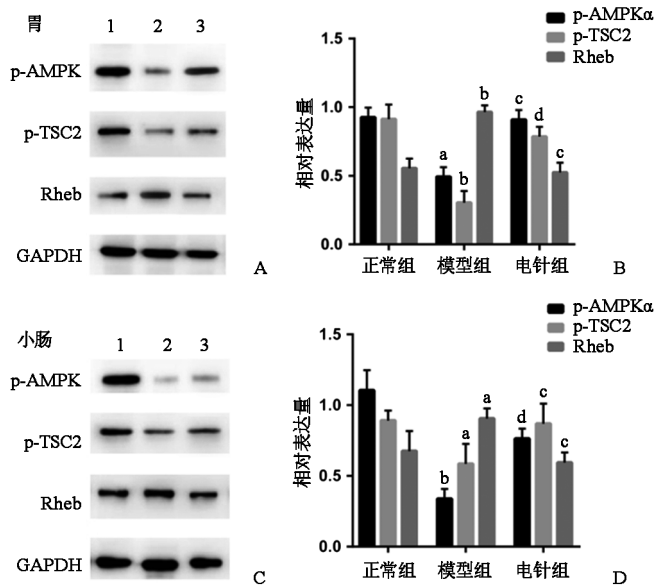
结 果

一、各组大鼠一般情况观察

造模过程中正常组大鼠各项活动均正常, 模型组大鼠从第 7 天开始发现笼内粪便稀, 可闻到鼠笼内有明显秽臭, 第 10~14 天发现部分大鼠进食、打斗明显减少, 毛发不柔顺且暗黄无光泽, 并从最初的紧张焦虑逐渐转变为情绪低落萎靡, 提示 FD 大鼠造模成功。与模型组比较, 电针组大鼠经电针刺激后, 发现大鼠活动增多, 进食增加, 毛发逐渐恢复光泽、柔顺。

二、各组大鼠胃窦、小肠组织中 p-AMPK α 、p-TSC2 及 Rheb 蛋白表达比较

通过 Western blot 检测发现, 与正常组比较, 模型组大鼠胃窦、小肠组织中 p-AMPK α 及 p-TSC2 蛋白表达均明显降低 (均 $P < 0.05$), Rheb 蛋白表达则显著升高 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 电针组大鼠经电针治疗后其胃窦、小肠组织中 p-AMPK α 、p-TSC2 表达水平均显著升高 (均 $P < 0.05$), Rheb 蛋白表达则明显减弱 ($P < 0.05$), 具体情况见图 1。



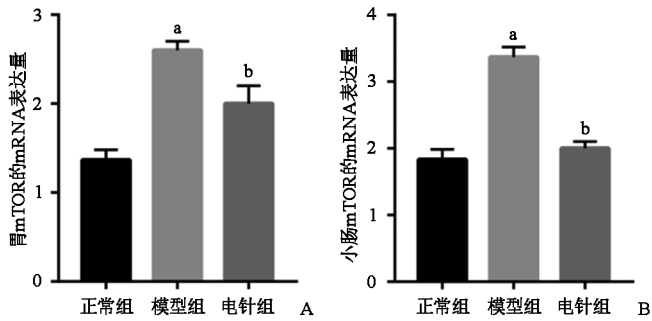
注: 1~3 分别表示正常组、模型组及电针组; 与正常组比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$; 与模型组比较, ^c $P < 0.05$, ^d $P < 0.01$

图 1 各组大鼠胃窦及小肠组织中 p-AMPK α 、p-TSC2 及 Rheb 蛋白含量表达

三、各组大鼠胃窦、小肠组织中 mTOR mRNA 含量比较

通过 qRT-PCR 检测发现, 与正常组大鼠比较, 模型组大鼠胃窦及小肠中 mTOR mRNA 表达水平均显著上调 ($P < 0.05$)。与模型组比较, 电针组大鼠胃窦及小肠中 mTOR mRNA 表达水平均显著下调 ($P < 0.05$), 具

体情况见图 2。



注:与正常组比较,^a $P < 0.05$;与模型组比较,^b $P < 0.05$

图 2 各组大鼠胃窦及小肠组织中 mTOR mRNA 表达量比较

讨 论

本研究结果显示,与正常组大鼠比较,模型组 FD 大鼠毛发暗黄、不柔顺、无光泽,进食、打斗均减少,状态低落萎靡;胃窦及小肠组织中 p-AMPK α 、p-TSC2 蛋白表达水平明显降低,Rheb 蛋白表达水平显著增高,胃窦及小肠组织中 mTOR mRNA 表达水平明显升高。与模型组比较,电针组 FD 大鼠毛发逐渐恢复光泽、柔顺,活动及进食量均增加,胃窦及小肠组织中 p-AMPK α 、p-TSC2 蛋白表达水平明显增强,Rheb 蛋白表达水平显著降低,胃窦及小肠组织中 mTOR mRNA 表达水平亦明显减弱。上述结果提示电针刺激能增强 FD 大鼠胃窦及小肠组织中 p-AMPK α 、p-TSC2 蛋白表达,降低 Rheb 蛋白表达,下调胃窦及小肠组织中 mTOR mRNA 含量,这可能是电针治疗 FD 的作用机制之一。

与其它同类研究比较^[16-17],虽然最终结果均提示电针能调节 FD 大鼠胃运动功能,但作用机制还是有所区别。王柳等^[16]认为电针可能是通过改变大鼠迷走神经背核(dorsal motor nucleus of the vagus, DMV)区 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)活性从而调节血清 NO 含量并发挥治疗作用,其电针取穴为胃俞,与本课题有区别。周利等^[17]认为电针可调控 FD 大鼠胃组织中胃促生长素含量和胃促生长素受体 mRNA 表达,与本课题前期实验发现电针刺激能提高 FD 大鼠胃中胃促生长素水平相一致,电针取穴也相同,但影响胃促生长素的机制不同。

田陆高等^[18]就体表电刺激治疗 FD 的研究进展总结后认为,体表电刺激治疗 FD 最常用的穴位是足三里及太冲穴,治疗时可采用多穴联合刺激,也可单穴刺激,单穴刺激时多选择足三里穴,电刺激频率一般为 2~100 Hz,采用疏密波比较常见,大多数电流强度为 0.1~10 mA,每次治疗 30 min,治疗疗程为 1~4 周。陈

军等^[19]认为电针刺激能降低内脏敏感性,改善 FD 患者胃容受,显著提高 FD 患者生活质量。另外经皮神经电刺激还能调整机体胃肌电活动异常,提高 FD 患者正常慢波百分比及餐后主功率,降低主频不稳定系数,从而增强胃动力^[20]。电针刺激内关、足三里除了缓解消化不良症状外,还可改善 FD 患者焦虑、抑郁情绪及生活质量^[21]。但目前关于电刺激的机制研究还不够深入,本课题在前期研究工作基础上,进一步探讨电针治疗 FD 过程中引发的相关生物效应变化。

Rheb 是 Ras 超家族中的一员,在细胞增殖、生长、凋亡、自噬等过程中发挥重要作用。Rheb 具有两种状态:与 GDP 结合的失活形式及与三磷酸鸟苷(guanosine triphosphate, GTP)结合的活性形式,而且这两种状态可以相互转化;Rheb 作为 mTOR 上游关键直接激活蛋白,对 mTOR 功能发挥具有很大影响^[22]。本研究通过检测与 GTP 结合的活性形式 Rheb,结果也证实 Rheb 对 mTOR 具有调控作用。结节性硬化症复合物(tuberous sclerosis complex, TSC)基因编码的蛋白质包括 TSC1 和 TSC2, TSC2 的 C 端含有 GTP 酶激活蛋白(GTPase-activating protein, GAP)结构域, N 端则可与 TSC1 产生相互作用,形成异二聚体 TSC1/2,具有 GTPase 活性,能发挥调控 Rheb 蛋白作用,其中 TSC2 起激活作用, TSC1 则起支架蛋白作用,能连接、稳定 TSC2 并共同调控 Rheb 活性;当位于细胞膜的 TSC2 处于活性状态时能发挥 GAP 活性作用,抑制 Rheb 功能,从而进一步减弱 mTOR 作用^[23]。相关研究也发现,电针刺激对 TSC-mTOR 信号通路具有显著影响^[24]。

AMPK 蛋白以异源三聚体复合物形式存在,分别由不同基因表达两种亚型: α -亚基和 β -亚基。AMPK α 作为 mTOR 上游调节分子之一,是调节细胞内能量代谢的重要调节因子,广泛存在于骨骼肌、胃肠、胰腺等组织系统中,当 AMPK α 激活时,一方面能促进 ATP 分解,抑制 ATP 合成,同时还能直接磷酸化 TSC2,促使 TSC1/2 复合物形成,并精确反映细胞能量状态变化^[25-26]。结合上述研究分析及本课题观察结果,推测电针刺激治疗 FD 大鼠的作用机制可能与调节 mTOR 有关,如电针刺激能增强 FD 大鼠胃窦及小肠组织中磷酸化 AMPK α 表达,激活 AMPK 通路,活化 AMPK α 促使 TSC-2 蛋白磷酸化,能加速 TSC1/2 复合物形成,此外 Rheb 下调能减少 TSC1/2 与 mTOR 间的信号传递,进而抑制 mTOR 基因表达。

综上所述,本研究结果表明,电针刺激对 FD 大鼠具有治疗作用,其作用机制与 mTOR 调节胃促生长素表达具有密切关联^[6-7];另外该调节效应可能是电针刺激足三里后引发的相关生物效应变化(如增强 p-

AMPK α 、p-TSC2 蛋白表达,降低 Rheb 蛋白表达及 mTOR mRNA 含量)与 mTOR 下游蛋白调节因子相互作用的结果,其相互间作用的确切机制还有待进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组,中华医学会消化病学分会胃肠功能性疾病协作组.中国功能性消化不良专家共识意见(2015年,上海)[J].中华消化杂志,2016,36(4):217-229. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2016.04.001.
- [2] 吴柏瑶,张法灿,梁列新.功能性消化不良的流行病学[J].胃肠病学和肝病学杂志,2013,22(1):85-90. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2013.01.027.
- [3] 吴菁,刘欣,张军.功能性消化不良的人格特质研究[J].中华消化杂志,2018,38(9):593-597. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2018.09.005.
- [4] 宋晓红,刘明明,仇红刚.mTOR 信号通路及相关疾病的研究进展[J].微循环学杂志,2018,28(3):64-70. DOI: 10.3969/j.issn.1005-1740.2018.03.013.
- [5] Xu G, Li Y, An W, et al. Gastric mammalian target of rapamycin signaling regulates ghrelin production and food intake[J]. Endocrinology, 2009, 150(8):3673-3644.
- [6] 曾毅,张红星.mTOR 激动剂及其抑制剂在电针治疗功能性消化不良中的作用[J].辽宁中医杂志,2018,45(2):405-409. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2018.02.060.
- [7] 康朝霞,张红星,徐派的,等.电针对功能性消化不良大鼠胃窦 ghrelin 及 mTOR 的影响[J].世界华人消化杂志,2017,25(17):1553-1557. DOI: 10.11569/wcjdv25.i17.1553.
- [8] Goorden SM, Hoogveen-Westerveld M, Cheng C, et al. Rheb is essential for murine development[J]. Mol Cell Biol, 2011, 31(8):1672-1678. DOI: 10.1128/MCB.00985-10.
- [9] Park Y, Jin HS, Lopez J, et al. TSC1 regulates the balance between effector and regulatory T cells[J]. J Clin Invest, 2013, 123(12):5165-5178. DOI: 10.1172/JCI69751.
- [10] Hui Y, Wang XH, Zhang Y, et al. Modulation of TSC-mTOR signaling on immune cells in immunity and autoimmunity[J]. J Cell Physiol, 2014, 229(1):17-26. DOI: 10.1002/jcp.24426.
- [11] 严开伟,赵凌,杨洁,等.针刺治疗功能性消化不良机制研究进展[J].中国针灸,2015,35(9):973-976. DOI: 10.13703/j.0255-2930.2015.09.035.
- [12] 林静,夏有兵,卢明香,等.电针对食源性肥胖大鼠 pAMPK α 表达的影响[J].新中医,2012,44(2):105-107. DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2012.02.025.
- [13] Chiang PC, Lin SC, Pan S. Antroquinonol displays anticancer potential against human hepatocellular carcinoma cells; a crucial role of AMPK and mTOR pathways[J]. Biochem Pharmacol, 2010, 79(2):162-171. DOI: 10.1016/j.bcp.2009.08.022.
- [14] 王煜姣,凌江红,张钰琴,等.复合病因造模法制备功能性消化不良大鼠模型[J].世界华人消化杂志,2014,22(2):210-214.
- [15] 林文注,王佩.实验针灸学[M].上海:上海科学技术出版社,1999:88-89.
- [16] 王柳,申国明,王浩,等.电针胃俞募穴对功能性消化不良大鼠胃运动及迷走神经背核 N-甲基-D-天冬氨酸和血清一氧化氮表达的影响[J].中国针灸,2018,38(3):285-290. DOI: 10.13703/j.0255-2930.2018.03.016.
- [17] 周利,程艳萍.电针对功能性消化不良大鼠胃促生长素及其受体 mRNA 表达的影响[J].中国中西医结合杂志,2016,36(3):322-326. DOI: 10.7661/CJIM.2016.03.0322.
- [18] 田陆高,刘诗.体表电刺激治疗功能性胃肠病研究进展[J].胃肠病学,2017,22(3):133-137. DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2017.03.002.
- [19] 陈军,汤净,谭安萍,等.体表神经调控治疗功能性消化不良的临床研究[J].成都医学院学报,2018,13(1):59-63,67. DOI: 10.3969/j.issn.1674-2257.2018.01.013.
- [20] 汤净,陈军,谭安萍,等.体表神经调控对功能性消化不良患者胃容受及胃电图的影响[J].实用医学杂志,2018,34(3):406-409,415. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2018.03.016.
- [21] 杨家耀,陶冬青,彭随风,等.电针穴位刺激对功能性消化不良患者的症状、心理状态和生活质量的影响[J].胃肠病学和肝病学杂志,2011,20(3):268-271.
- [22] 高亚男,程涛,袁卫平.Rheb 的功能及其在血液肿瘤中的作用研究进展[J].医学综述,2016,22(6):1102-1106. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2016.06.018.
- [23] Dibble CC, Manning BD. Signal integration by mTORC1 coordinates nutrient input with biosynthetic output[J]. Nat Cell Biol, 2013, 15(6):555-564. DOI: 10.1038/ncb2763.
- [24] 李珂,何虹,胡茂清,等.电针通过下丘脑 TSC1-mTOR 信号通路减轻肥胖大鼠体重的机制研究[J].中国中西医结合杂志,2016,36(7):875-878. DOI: 10.7661/CJIM.2016.07.0875.
- [25] Hardie DG, Ross FA, Hawley SA. AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2012, 13(4):251-262. DOI: 10.1038/nrm3311.
- [26] Xiao B, Sanders MJ, Underwood E, et al. Structure of mammalian AMPK and its regulation by ADP[J]. Nature, 2011, 472(7342):230-233. DOI: 10.1038/nature09932.

(修回日期:2018-09-29)

(本文编辑:易浩)