·基础研究·

从脊髓背角脂氧素及其受体介导的Nrf2抗氧化应激途径探讨电针治疗糖尿病神经痛的作用机制

但洵佳[1],李旭雯[2],陈美梦[3],庞莉娜[4],王志福[5,6],俞向梅[1*]

1 福建中医药大学中西医结合学院 中西医结合研究院,福建 福州 350122;
2 福建中医药大学护理学院,福建 福州 350122;
3 福建中医药大学康复医学院,福建 福州 350122;
4 成都中医药大学针灸推拿学院,四川 成都 611137;
5 福建中医药大学针灸推拿学院,福建 福州 350122;
6 福建中医药大学附属人民医院,福建 福州 350004
* 通信作者:俞向梅,E-mail:yxmtcm@163.com

收稿日期:2025-10-30;接受日期:2026-04-11
基金项目:国家自然科学基金面上项目(82274658);福建省卫健委医学创新课题(2022CXA053);福建省自然科学基金项目(2023J01333);福建省中青年教师教育科研项目(JAT220116);福建中医药大学校管课题(X2023014)
DOI:10.3724/SP.J.1329.2026.09008

摘要 **目的** 基于脊髓背角脂氧素及其受体介导的Nrf2抗氧化应激途径探讨电针治疗糖尿病神经痛(DNP)的作用机制。**方法** 选择SPF级雄性SD大鼠36只,按照随机数字表法分为正常对照组6只和造模组30只。造模组采用单次腹腔注射65 mg/kg链脲佐菌素建立DNP模型。造模成功后按照随机数字表法分为模型组、阿司匹林诱生型脂氧素A4(ATL)组、ATL+BOC-2组、电针组和电针+BOC-2组,每组6只。ATL组鞘内注射ATL溶液(25 μL),1次/周,连续干预4周。ATL+BOC-2组鞘内注射ATL(25 μL)与BOC-2(50 μg)的混合溶液,疗程同ATL组。电针组选取双侧肾俞(BL23)与足三里(ST36)穴,30 min/次,隔日1次,3次/周,连续干预4周。电针+BOC-2组电针方法和疗程干预同电针组,同时鞘内注射BOC-2溶液。分别于造模前、造模后2周及造模后6周检测热刺激缩足潜伏期(PWL);造模6周后取脊髓背角和坐骨神经,透射电镜观察坐骨神经超微结构,ELISA法检测脊髓背角脂氧素A4(LXA4)含量,Western blot检测核因子E2相关因子2(Nrf2)、血红素加氧酶-1(HO-1)、NAD(P)H:醌氧化还原酶1(NQO1)、蛋白激酶B(Akt)及p-Akt蛋白相对表达量。**结果** 与正常对照组比较,干预后模型组脊髓背角LXA4含量较低($P<0.05$);与模型组比较,干预后电针组脊髓背角LXA4含量较高($P<0.05$)。造模前各组PWL比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。造模后2周,与正常对照组比较,各组PWL均较低($P<0.05$),提示DNP造模成功。造模后6周(即干预完成后),与正常对照组比较,模型组PWL较低($P<0.05$);与模型组比较,ATL组和电针组PWL均较高($P<0.05$);与ATL组比较,ATL+BOC-2组PWL较低($P<0.05$);与电针组比较,电针+BOC-2组PWL较低($P<0.05$)。电镜观察显示,模型组坐骨神经呈中至重度病理改变;与模型组比较,各治疗组损伤均明显减轻,其中电针组损伤最轻。与正常对照组比较,模型组脊髓背角Nrf2、HO-1、NQO1蛋白相对表达量均较低,p-Akt蛋白相对表达量较高($P<0.05$);与模型组比较,ATL组和电针组Nrf2、HO-1、NQO1蛋白相对表达量均较高($P<0.05$),p-Akt蛋白相对表达量均较低($P<0.05$);与ATL组比较,ATL+BOC-2组Nrf2、HO-1、NQO1蛋白相对表达量均较低($P<0.05$),p-Akt蛋白相对表达量较高($P<0.05$);与

引用格式:但洵佳,李旭雯,陈美梦,等. 从脊髓背角脂氧素及其受体介导的Nrf2抗氧化应激途径探讨电针治疗糖尿病神经痛的作用机制[J]. 康复学报,2026,36(9):667-674,682.
DAN X J,LI X W,CHEN M M,et al. Mechanism of electroacupuncture in treating diabetic neuropathic pain via lipoxins and its receptor-mediated Nrf2 antioxidant pathway in the spinal dorsal horn [J]. Rehabil Med,2026,36(9):667-674,682.
DOI:10.3724/SP.J.1329.2026.09008

©《康复学报》编辑部,开放获取CC BY-NC-ND 4.0协议 © *Rehabilitation Medicine*, OA under the CC BY-NC-ND 4.0

电针组比较，电针+BOC-2组Nrf2、HO-1、NQO1蛋白相对表达量均较低（$P<0.05$），p-Akt蛋白相对表达量较高（$P<0.05$）。**结论** 电针可能通过促进LXA4及其受体表达，进而抑制脊髓背角Akt磷酸化，上调Nrf2抗氧化应激途径表达，减轻周围神经损伤，发挥镇痛效应。

关键词 糖尿病神经痛；Nrf2抗氧化通路；氧化应激；电针；脂氧素；脊髓背角；坐骨神经

糖尿病神经痛（diabetic neuropathic pain，DNP）是糖尿病常见的慢性并发症之一，临床以自发性疼痛、痛觉过敏及异常性疼痛为主要特征，持续存在的疼痛症状严重限制患者日常活动，显著降低其生活质量[1]。DNP的发病机制复杂，涉及高血糖诱发的代谢异常、氧化应激及中枢敏化等多重因素[2]。近年来，脊髓背角氧化应激被证实在DNP的发生与进展中发挥核心作用[3]。核因子E2相关因子2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2，Nrf2）是抗氧化反应的关键转录因子，可通过上调下游血红素加氧酶-1（heme oxygenase-1，HO-1）和NAD（P）H：醌氧化还原酶1［NAD（P）H：quinone oxidoreductase 1，NQO1］的表达，抑制活性氧积累，减轻神经炎症并促进神经元修复，在氧化应激调控中具有重要作用[4-6]，因此成为DNP干预的重要靶点。脂氧素（lipoxins，LXs）是一类内源性促炎症消退介质，主要包括脂氧素A4（lipoxin A4，LXA4）、脂氧素B4（lipoxin B4，LXB4）及阿司匹林诱生型脂氧素A4（aspirin triggered lipoxin A4，ATL）[7-8]，在急慢性炎症的消退及组织修复中发挥重要作用[9]，并可能在DNP中介导镇痛与神经保护效应[10]。新近研究显示，LXs及其受体激动剂可上调Nrf2表达，改善糖尿病及其并发症[11]。

电针作为非药物疗法，治疗DNP疗效确切[12-13]，其中以“肾俞”“足三里”为主的取穴方案应用广泛[14-15]，但其作用机制尚需深入阐明。本课题组前期工作发现，电针可能通过调节氧化磷酸化进程减轻糖尿病周围神经病变[16]，提示电针与氧化应激调控密切相关。基于此，本研究通过建立DNP大鼠模型，分别给予电针干预、鞘内注射脂氧素类似物ATL及其拮抗剂BOC-2，检测热痛行为学变化，并采用分子生物学技术检测脊髓背角Nrf2/HO-1信号通路关键蛋白及蛋白激酶B（protein kinase B，Akt）磷酸化水平，以明确电针是否经由LXs及其受体途径调控Nrf2介导的抗氧化应激反应。

1 材料与方法

1.1 实验动物

选择SPF级雄性SD大鼠36只，8周龄，体质量（220±30）g，购自上海斯莱克实验动物有限责任公司，实验动物生产许可证号：SCXK（沪）2022-0004，实验动物饲养于福建中医药大学实验动物中心，实验动物使用许可证号：SYXK（闽）2019-0007。饲养环境保持温度22～26 ℃，湿度保持在40%～50%，12 h/12 h明暗交替光照，大鼠自由进食饮水。本研究方案经福建中医药大学实验动物伦理委员会审批通过（审批号：FJTCM2019-006）。

1.2 主要实验试剂

链脲佐菌素（streptozocin，STZ，货号：18883-66-4）购自大连美仑生物技术有限公司；pH 4.5 0.1 mol/L柠檬酸缓冲液（货号：C1013）购自北京索莱宝科技有限公司。罗氏（Roche）血糖测试纸（货号：REF 07124112132）购自罗氏诊断产品（上海）有限公司。LXA4酶联免疫吸附测定（ELISA）试剂盒（货号：CEB452Ge）购自武汉云克隆科技股份有限公司；ATL（货号：89663-86-5）、BOC-2（货号：66556-73-8）均购自美国MCE生物科技公司；Nrf2抗体（货号：WL02135）、HO-1抗体（货号：WL02400）均购自沈阳万类生物科技有限公司；Akt抗体（货号：C67E7）、p-Akt抗体（货号：S473）均购自美国Cell Signaling Technology公司；NQO1抗体（货号：sc-376023）购自美国Santa Cruz Biotechnology公司；β-actin抗体（货号：66009-1-lg）、鼠源二抗（货号：SA00001-1）、兔源二抗（货号：SA00001-2）均购自武汉三鹰生物技术有限公司。

1.3 主要实验仪器

华佗牌电子针疗仪（型号：SDZ-Ⅱ）、针灸针（规格：0.25 mm×13 mm）均购自苏州医疗用品厂有限公司；热刺激痛觉测试仪（型号：PL-200）购自成都泰盟软件有限公司；低温高速离心机（型号：M1324-M1324R）购自深圳瑞沃德生命科技有限公司；化学发光成像系统（型号：Universal Hood Ⅱ）购自美国伯乐生命科学实验室有限公司。

1.4 实验方法

1.4.1 DNP动物模型建立及分组 将36只大鼠按照随机数字表法分为正常对照组6只和造模组30只。正常对照组不做干预，造模组参照本课题组前期

建立的DNP模型方法进行造模,造模前禁食8 h,大鼠单次腹腔注射STZ 65 mg/kg(溶解于pH 4.5的0.1 mol/L柠檬酸缓冲液)。注射后连续2周采用尾静脉采血法测定大鼠空腹血糖。轻柔按摩尾部使其充血,刺破尾尖后弃去第1滴血,将第2滴血滴于血糖试纸检测区,读取血糖仪显示的浓度值。血糖值持续>16.7 mmol/L视为糖尿病模型建立成功,糖尿病大鼠的热痛阈值降低至正常对照组的1/2以下,方可纳入DNP模型进行后续实验[16]。将造模成功的大鼠按照随机数字表法分为模型组、ATL组、ATL+BOC-2组、电针组和电针+BOC-2组,每组6只。

1.4.2 干预方法 各组均于造模成功后开始干预,具体方案如下。

1.4.2.1 正常对照组和模型组 接受与电针组相同的抓取和固定操作,不予其他任何干预。

1.4.2.2 ATL组 鞘内注射ATL溶液(溶于5% DMSO,8 ng/μL,25 μL)。注射操作:大鼠经异氟烷吸入麻醉后,俯卧固定,暴露L_4~L_5腰椎间隙。用27G注射器垂直进针,触及骨质后倾斜45°滑入椎间隙,出现落空感即达蛛网膜下腔,以2 μL/min的速度缓慢注入药物,留针30 s后缓慢退出。1次/周,连续干预4周。

1.4.2.3 ATL+BOC-2组 鞘内注射ATL(溶于5% DMSO,8 ng/μL,25 μL)与BOC-2(溶于8% DMSO,1 μg/μL,50 μL)的混合溶液。注射方法和疗程同ATL组。

1.4.2.4 电针组 将大鼠固定于专用固定架上,参照《实验针灸学实验指导》[17]取大鼠双侧足三里(ST36)与肾俞(BL23)穴,用32号0.5寸一次性针灸针针刺,连接电针仪给予频率为10 Hz、电流为0.5 mA的连续波,每次留针30 min[18]。隔日1次,3次/周,连续干预4周。

1.4.2.5 电针+BOC-2组 电针干预方法和疗程同电针组;同时鞘内注射BOC-2(溶于8% DMSO,1 μg/μL,50 μL)溶液。注射方法和疗程同ATL+BOC-2组。

1.4.3 样本收集 电针干预结束(造模后6周)后,各组大鼠于低剂量异氟烷深度麻醉下断头处死。迅速采集腰段L_4~L_6脊髓背角及坐骨神经组织。其中,用于透射电镜检测的坐骨神经组织取材后立即置于4 ℃电镜固定液中保存;其余组织液氮速冻后转移至-80 ℃冰箱保存备用。

1.4.4 观察指标

1.4.4.1 热痛阈检测 分别于造模前、造模后2周及造模后6周,使用PL-200热刺激痛觉测试仪检测大鼠热痛阈。将大鼠置于透明观察箱中适应15 min,待其安静后,以预设强度的光源照射一侧后肢足底,自动切断时间设为30 s以防止组织损伤。仪器自动记录从照射开始至大鼠出现缩足反应(抬足或舔足)的时间,即为缩足潜伏期(paw withdrawal latency,PWL)。每只大鼠测量3次,每次间隔5 min,取3次平均值作为该时间点的PWL。所有行为学检测均在每日相同时间段进行,以控制昼夜节律的潜在干扰;检测由对分组情况不知情的实验人员操作,以减少观察者偏倚。

1.4.4.2 脊髓背角LXA4含量检测 取正常对照组、模型组和电针组脊髓背角的组织匀浆上清,采用ELISA试剂盒检测LXA4含量。操作步骤按试剂盒说明书进行,简述如下:将标准品及样品加入预包被板孔,立即加入按1∶100稀释的检测抗体A工作液,37 ℃孵育1 h;洗板3次后,加入按1∶100稀释的检测抗体B工作液,37 ℃孵育30 min;再次洗板3次,加底物显色,终止反应后于450 nm波长下测定吸光度,通过标准曲线计算样品浓度。

1.4.4.3 坐骨神经超微结构观察 采用透射电镜观察坐骨神经超微结构。取各组大鼠坐骨神经,修整为约1 mm×1 mm×1 mm的组织块,迅速置于4 ℃电镜固定液(2.5%戊二醛与4%多聚甲醛的混合液,0.1 mol/L磷酸缓冲液,pH 7.4)中前固定2~4 h。经0.1 mol/L磷酸缓冲液漂洗后,以1%锇酸室温后固定2 h。随后依次经梯度乙醇和丙酮脱水,812包埋剂渗透包埋,于60 ℃下聚合48 h。使用超薄切片机制备80 nm超薄切片,经铀铅双染色后,于透射电子显微镜下观察并采集图像。

1.4.4.4 脊髓背角组织Nrf2、HO-1、NQO1、Akt及p-Akt蛋白相对表达量 随机选取3只大鼠的脊髓背角组织,采用Western blot检测脊髓背角组织Nrf2、HO-1、NQO1、Akt及p-Akt蛋白相对表达量。脊髓背角组织匀浆后,提取总蛋白并测定浓度。蛋白经95 ℃变性后,进行SDS-PAGE凝胶电泳,通过湿转法将蛋白转移至PVDF膜。膜经封闭处理后,分别加入一抗:Nrf2(1∶1 000)、HO-1(1∶1 000)、NQO1(1∶500)、Akt(1∶1 000)、p-Akt(1∶1 000)及β-actin(1∶5 000),4 ℃孵育过夜;洗膜后,加相应二抗室温孵育1 h。经TBST充分洗涤后,采用化学发光法显

影并采集图像，使用ImageJ软件进行灰度值分析，以目的蛋白与内参β-actin的灰度比值表示相对表达量，其中p-Akt以p-Akt/Akt的比值表示。条带采集及灰度分析由对分组情况不知情的研究人员独立完成。

1.5 统计学方法

采用SPSS 27.0软件进行统计分析。计量资料符合正态分布以($\bar{x}\pm s$)表示。多组间比较采用单因素方差分析，方差齐时组间两两比较采用LSD-t检验。PWL数据采用重复测量方差分析，检验时间、分组及时间与分组的交互效应；数据满足球形性假设时直接采用结果；组内及组间两两比较采用Bonferroni法控制Ⅰ类错误。$P<0.05$表示差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 3组脊髓背角LXA4含量比较

与正常对照组比较，干预后模型组脊髓背角LXA4含量较低($P<0.05$)；与模型组比较，干预后电针组脊髓背角LXA4含量较高($P<0.05$)。见表1。

表1 3组脊髓背角LXA4含量比较($\bar{x}\pm s$) ng/L

Table 1 Comparison of LXA4 content of spinal dorsal horns among three groups ($\bar{x}\pm s$) ng/L

组别	n	LXA4含量
正常对照组	6	518.67±33.17
模型组	6	426.64±39.86[1)]
电针组	6	485.95±38.35[2)]

注：与正常对照组比较，1) $P<0.05$；与模型组比较，2) $P<0.05$。

Note: compared with the control group, 1) $P<0.05$; compared with the model group, 2) $P<0.05$.

2.2 6组PWL比较

造模前各组PWL比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。造模后2周，与正常对照组比较，各组PWL均较低($P<0.05$)，提示DNP造模成功。造模后6周(即干预完成后)，与正常对照组比较，模型组PWL较低($P<0.05$)；与模型组比较，ATL组和电针组PWL均较高($P<0.05$)；与ATL组比较，ATL+BOC-2组PWL较低($P<0.05$)；与电针组比较，电针+BOC-2组PWL较低($P<0.05$)。见表2。

表2 6组不同时间点PWL比较($\bar{x}\pm s$) s

Table 2 Comparison of PWL at different time points among six groups ($\bar{x}\pm s$) s

组别	n	造模前	造模后2周	造模后6周
正常对照组	6	21.42±0.74	20.92±0.56	19.97±0.50
模型组	6	20.90±1.03	9.10±0.68[1)]	8.50±0.41[1)]
ATL组	6	20.68±0.61	8.60±0.24[1)]	12.92±0.61[2)]
ATL+BOC-2组	6	21.15±0.67	8.83±0.65[1)]	7.93±0.31[3)]
电针组	6	21.13±0.82	8.97±0.50[1)]	12.90±0.83[2)]
电针+BOC-2组	6	20.77±0.33	8.78±0.38[1)]	8.25±0.48[4)]

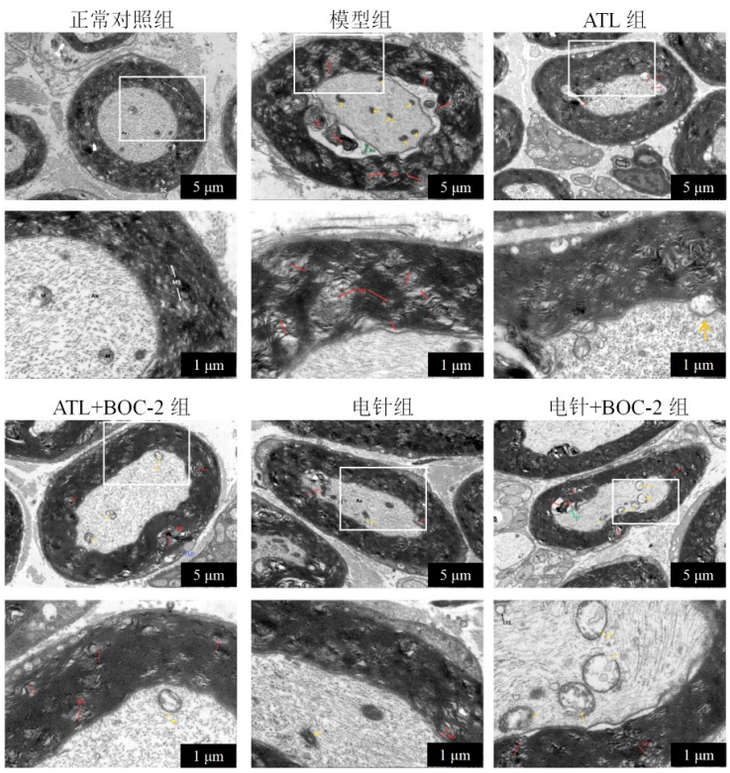
注：与正常对照组同一时间点比较，1) $P<0.05$；与模型组同一时间点比较，2) $P<0.05$；与ATL组同一时间点比较，3) $P<0.05$；与电针组同一时间点比较，4) $P<0.05$。

Note: compared with the control group at the same time point, 1) $P<0.05$; compared with the model group at the same time point, 2) $P<0.05$; compared with the ATL group at the same time point, 3) $P<0.05$; compared with the electroacupuncture group at the same time point, 4) $P<0.05$.

2.3 6组坐骨神经超微结构比较

透射电镜观察各组坐骨神经超微结构，结果显示：正常对照组有髓神经结构完整，施万细胞胞质分布均匀，无明显肿胀；髓鞘厚薄均一，板层结构清晰规则，未见脱髓鞘现象；轴索内微丝、微管排列整齐，轴膜与髓鞘紧密贴合，无脱离，线粒体形态正常。模型组损伤最重，呈中至重度改变：髓鞘厚薄不均，板层结构广泛松散，局部可见脱髓鞘；轴索变性萎缩，轴膜与髓鞘大面积分离，轴膜下形成较大空隙，轴浆基质密度轻度增高，线粒体基质密度升高、嵴模糊，部分线粒体萎缩。与模型组比较，各治疗组损伤均明显减轻，但损伤程度存在差异。电针组呈轻度损伤：施万细胞胞质分布均匀，无明显肿胀；髓鞘厚薄较均一，板层结构整体轻度紊乱但无明显异常；轴索无明显变性萎缩，微丝、微管分布均匀，结构规则；线粒体基质密度正常，未见空泡化，仅个别线粒体外膜模糊。ATL组呈轻中度损伤：施万细胞胞质均匀，无明显肿胀；髓鞘厚薄较均一、仅局部板层轻度松散；轴索局部受压，轴膜与髓鞘小面积脱离；部分线粒体肿胀、空泡化。ATL+BOC-2组和电针+BOC-2组均呈轻中度损伤，二者程度相近，但较ATL组略重：可见部分线粒体肿胀变性、嵴

消失，但密度基本正常，偶见脂滴沉积；髓鞘厚薄不均，板层结构局部紊乱松散；轴索内微丝、微管略显稀疏，轴膜与髓鞘尚保持贴合。见图1。



注：图中红色箭头指示髓鞘病变，黄色箭头指示线粒体病变，绿色箭头指示轴突病变。

Note: the red arrows indicate myelin lesions, the yellow arrows indicate mitochondrial lesions, and the green arrows indicate axonal lesions.

图1　6组坐骨神经超微结构比较

Figure 1　Comparison of sciatic nerve ultrastructure among six groups

2.4　6组脊髓背角Nrf2、HO-1、NQO1、p-Akt蛋白相对表达量比较

与正常对照组比较，模型组脊髓背角Nrf2、HO-1、NQO1蛋白相对表达量均较低，p-Akt蛋白相对表达量较高（$P<0.05$）；与模型组比较，ATL组和电针组Nrf2、HO-1、NQO1蛋白相对表达量均较高（$P<0.05$），p-Akt蛋白相对表达量均较低（$P<0.05$）；与ATL组比较，ATL＋BOC-2组Nrf2、HO-1、NQO1蛋白相对表达量均较低（$P<0.05$），p-Akt蛋白相对表达量较高（$P<0.05$）；与电针组比较，电针＋BOC-2组Nrf2、HO-1、NQO1蛋白相对表达量均较低（$P<0.05$），p-Akt蛋白相对表达量较高（$P<0.05$）。见表3和图2。

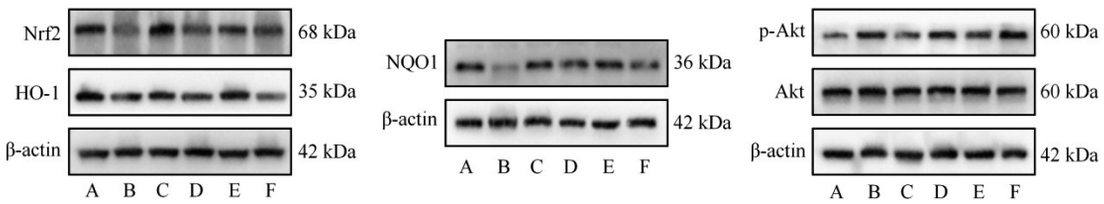
表3　6组脊髓背角Nrf2、HO-1、NQO1和p-Akt蛋白相对表达量比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 3　Comparison of protein expression levels of Nrf2, HO-1, NQO1, and p-Akt of spinal dorsal horns among six groups（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	Nrf2	HO-1	NQO1	p-Akt/Akt
正常对照组	3	0.97±0.11	1.01±0.06	1.08±0.14	0.73±0.13
模型组	3	0.66±0.08[1)]	0.61±0.08[1)]	0.53±0.18[1)]	1.01±0.09[1)]
ATL组	3	0.92±0.06[2)]	0.95±0.07[2)]	1.07±0.16[2)]	0.75±0.11[2)]
ATL＋BOC-2组	3	0.64±0.06[3)]	0.63±0.04[3)]	0.71±0.16[3)]	0.96±0.07[3)]
电针组	3	0.86±0.12[2)]	0.96±0.07[2)]	0.88±0.03[2)]	0.77±0.09[2)]
电针＋BOC-2组	3	0.68±0.02[4)]	0.61±0.11[4)]	0.55±0.03[4)]	1.03±0.11[4)]

注：与正常对照组比较，1）$P<0.05$；与模型组比较，2）$P<0.05$；与ATL组比较，3）$P<0.05$；与电针组比较，4）$P<0.05$。

Note: compared with the control group, 1) $P<0.05$; compared with the model group, 2) $P<0.05$; compared with the ATL group, 3) $P<0.05$; compared with the electro-acupuncture group, 4) $P<0.05$.



注：A正常对照组；B模型组；C ATL组；D ATL＋BOC-2组；E电针组；F电针＋BOC-2组。

Note: A means the control group; B means the model group; C means the ATL group; D means ATL+BOC-2 group; E means the electroacupuncture group; F means the electroacupuncture + BOC-2 group.

图2　6组脊髓背角Nrf2、HO-1、NQO1和p-Akt蛋白条带图

Figure 2　Representative Western blot bands of Nrf2, HO-1, NQO1, and p-Akt proteins of spinal dorsal cord among six groups

3　讨　论

3.1　电针可改善DNP大鼠疼痛症状及坐骨神经病理改变

本研究结果显示，造模后大鼠PWL降低，电针干预6周后PWL升高，效果与ATL组相当，表明电针能有效缓解DNP所致的外周痛觉过敏。透射电镜显示，模型组坐骨神经呈中至重度病理改变，表现为髓鞘厚薄不均，板层结构广泛松散，局部脱髓鞘，轴索变性萎缩，轴膜与髓鞘大面积分离；电针组和ATL组上述损伤均明显减轻，且电针组程度最轻。综上，电针治疗可减轻坐骨神经髓鞘和轴索的病理损伤，有效缓解DNP疼痛症状。这可能与以下因素有关：① DNP归属于中医“痹证”范畴，其核心病机在于消渴日久，气阴两伤，气血生化乏源，四肢百骸失于濡养，不荣则痛；且久病入络，瘀血阻滞，不通则痛[19]。肾俞为足太阳膀胱经背俞穴，可调补肾气、濡养腰膝；足三里为胃经合穴，功擅健运脾胃、化生气血，以荣养四肢末梢。二者配伍电针治疗DNP已在临床取得确切疗效[20]。② 研究表明，电针的神经保护作用可能涉及多靶点调控：在抑制神经炎症方面，电针可下调脊髓背角小胶质细胞P2X4受体表达，减少促炎因子释放，从而缓解DNP相关的神经炎症反应[21]；在抗氧化应激方面，电针可促进坐骨神经线粒体生物合成、增强抗氧化酶活性，减少活性氧积累，减轻DNP引起的氧化应激损伤[22]。

3.2　电针通过激活LXs受体调控Nrf2抗氧化应激途径改善DNP

LXs是一类内源性促炎症消退介质，在调控炎症进程和促进组织修复中发挥关键作用[23-24]。近年来研究表明，LXs及其受体系统在糖尿病及其并发症中具有重要病理生理意义，可通过抑制炎症和氧化应激发挥保护效应[25-26]。为明确DNP状态下脊髓背角LXs水平的变化及电针的调控作用，本研究检测了正常对照组、模型组和电针组大鼠脊髓背角LXA4含量。结果显示，模型组LXA4含量降低，提示DNP状态下中枢内源性炎症消退介质储备不足或合成受阻；电针干预后LXA4含量回升，证实电针能有效促进DNP大鼠脊髓背角LXA4释放，提示其可能通过激活LXs及其受体发挥中枢镇痛作用。

脊髓背角是外周疼痛信号传入中枢的关键整合部位，其氧化应激水平与DNP发病密切相关[27-28]，转录因子Nrf2激活可诱导下游HO-1及NQO1表达，抵御氧化应激并抑制神经炎症[29-31]。Akt是调控细胞存活和代谢的关键分子，其持续磷酸化可抑制Nrf2活性[32]，而LXA4已被证实能抑制Akt磷酸化[33]。既往研究也证实LXA4可增强Nrf2活性以提升细胞抗氧化能力[34]。本研究进一步检测了各组大鼠脊髓背角Nrf2、HO-1、NQO1及p-Akt蛋白相对表达量，结果显示，模型组脊髓背角Nrf2、HO-1和NQO1表达均下调，p-Akt表达升高，提示DNP状态下抗氧化系统受损、Akt异常磷酸化。电针和ATL干预均能上调Nrf2、HO-1、NQO1并降低p-Akt表达，二者效应相当。为验证脂氧素受体在电针调控上述蛋白表达中的关键作用，本研究设置了ATL＋BOC-2组和电针＋BOC-2组。BOC-2作为LXs受体的特异性拮抗剂，能够阻断LXA4与其受体结合。结果显示：注射BOC-2后，ATL＋BOC-2组和电针＋BOC-2组Nrf2、HO-1、NQO1表达均降低，p-Akt表达升高。表明BOC-2可显著削弱电针和ATL上调Nrf2、HO-1、NQO1表达，降低p-Akt表达的作用，提示电针的抗氧化应激效应部分依赖于LXs受体的激活。

4 小 结

电针肾俞、足三里穴可促进DNP大鼠脊髓背角内源性LXA4释放，激活LXs受体，抑制Akt磷酸化，上调Nrf2抗氧化通路相关蛋白表达，增强抗氧化应激能力，从而减轻坐骨神经损伤和痛觉过敏。该发现为电针治疗DNP提供了新的理论依据。然而，本研究未设置溶剂对照及假电针对照组，且仅纳入雄性SD大鼠，电镜评估以定性观察为主，结论的外推性尚需谨慎。后续研究将进一步完善对照设计、纳入不同性别动物并增加超微结构定量分析，以进一步提高结论的严谨性与可靠性。

参考文献

[1] SAVELIEFF M G, ELAFROS M A, VISWANATHAN V, et al. The global and regional burden of diabetic peripheral neuropathy [J]. Nat Rev Neurol, 2025, 21(1): 17-31.

[2] BLONDE L, UMPIERREZ G E, REDDY S S, et al. American Association of Clinical Endocrinology clinical practice guideline: developing a diabetes mellitus comprehensive care plan: 2022 update [J]. Endocr Pract, 2022, 28(10): 923-1049.

[3] NGO V, DUENNWALD M L. Nrf2 and oxidative stress: a general overview of mechanisms and implications in human disease [J]. Antioxidants, 2022, 11(12): 2345.

[4] ELSAYED H R H, ALI E M T, RABEI M R, et al. Angiotensin Ⅱ Type 1 receptor blockade attenuates the neuropathological changes in the spinal cords of diabetic rats with modulation of nuclear factor erythroid 2-related factor 2/heme oxygenase 1 system [J]. Tissue Cell, 2024, 88: 102420.

[5] SHARAN L, PAL A, BABU S S, et al. Bay 11-7082 mitigates oxidative stress and mitochondrial dysfunction via NLRP3 inhibition in experimental diabetic neuropathy [J]. Life Sci, 2024, 359: 123203.

[6] 燕雪，张骁，陈亮，等. 木丹颗粒联合甲钴胺对糖尿病周围神经病变患者神经传导速度及Nrf2/HO-1信号通路的影响[J]. 临床误诊误治，2025，38(22)：107-113.
YAN X, ZHANG X, CHEN L, et al. Effects of Mudan granule combined with Mecobalamin on nerve conduction velocity and Nrf2/HO-1 signaling pathways in patients with diabetic peripheral neuropathy [J]. Clin Misdiagnosis Mistherapy, 2025, 38(22): 107-113.

[7] NUNES V S, SERHAN C N, ABRAHÃO O Jr, et al. ALX/FPR2 receptor activation by inflammatory (fMLFII) and pro-resolving (LXA_4 and RvD3) agonists [J]. ACS Phys Chem Au, 2025, 5(4): 367-374.

[8] SÁNCHEZ-GARCÍA S, JAÉN R I, FERNÁNDEZ-VELASCO M, et al. Lipoxin-mediated signaling: ALX/FPR2 interaction and beyond [J]. Pharmacol Res, 2023, 197: 106982.

[9] AUBEUX D, TESSIER S, PÉREZ F, et al. In vitro phenotypic effects of lipoxin A4 on M1 and M2 polarized macrophages derived from THP-1 [J]. Mol Biol Rep, 2023, 50(1): 339-348.

[10] FERREIRA M V, JESUS C H A, BONFIM DA COSTA J P, et al. Aspirin-triggered lipoxin A4 reduces neuropathic pain and anxiety-like behaviours in male diabetic rats: antinociceptive enhancement by cannabinoid receptor agonists [J]. Eur J Pharmacol, 2025, 989: 177254.

[11] LIU J, PENG L, LI J. The lipoxin A4 receptor agonist BML-111 alleviates inflammatory injury and oxidative stress in spinal cord injury [J]. Med Sci Monit, 2020, 26: e919883.

[12] ZHUANG R, XIONG Z Y, YAN S Y, et al. Efficacy of electroacupuncture versus sham acupuncture for diabetic peripheral neuropathy: study protocol for a three-armed randomised controlled trial [J]. BMJ Open, 2024, 14(4): e079354.

[13] WANG J W, ZHANG Y J, WU Q Q, et al. The efficacy and safety of electroacupuncture for diabetic peripheral neuropathy: a protocol for a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2024, 19(4): e0302228.

[14] CHO E, KIM W. Effect of acupuncture on diabetic neuropathy: a narrative review [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(16): 8575.

[15] 刘可佳，王永志，秦芳芳，等. 基于现代文献分析针灸治疗糖尿病周围神经病变的选穴规律[J]. 针灸临床杂志，2022，38(10)：40-45.
LIU K J, WANG Y Z, QIN F F, et al. Acupoint selection law of acupuncture and moxibustion in treating DPN based on modern literature [J]. J Clin Acupunct Moxibustion, 2022, 38(10): 40-45.

[16] YU X M, CHEN X M, LIU W T, et al. Proteomics analysis of the spinal dorsal horn in diabetic painful neuropathy rats with electroacupuncture treatment [J]. Front Endocrinol, 2021, 12: 608183.

[17] 郭义，赵雪. 实验针灸学实验指导[M]. 5版. 北京：中国中医药出版社，2021：54-55.
GUO Y, ZHAO X. Experimental guidance of experimental acupuncture [M]. 5th ed. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2021: 54-55.

[18] 兰艳艳，杨婷，黄秋玲，等. 电针肾俞、足三里调控脊髓背角Nrf2、miR-144-3p表达治疗糖尿病周围神经痛[J]. 福建中医药，2024，55(3)：13-16，20.
LAN Y Y, YANG T, HUANG Q L, et al. Electroacupuncture at Shenshu (BL23) and Zusanli (ST36) regulates the expression of Nrf2 and miR-144-3p in spinal dorsal horn to treating diabetic neuropathic pain [J]. Fujian J Tradit Chin Med, 2024, 55(3): 13-16, 20.

[19] 张慧，张玉福，任秋月，等. 基于络病学说“气络”“血络”理论探讨糖尿病周围神经病变[J]. 中医药信息，2024，41(10)：14-18.
ZHANG H, ZHANG Y F, REN Q Y, et al. Exploring diabetic peripheral neuropathy based on the "qi collateral" and "blood collateral" of theories of collateral disease [J]. Inf Tradit Chin Med, 2024, 41(10): 14-18.

[20] GE R S, LIU R H, HE M R, et al. The efficacy of acupuncture for diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trails [J]. Front Neurol, 2024, 15: 1500709.

[21] QU S Y, WANG H Z, HU Q Q, et al. Electroacupuncture may alleviate diabetic neuropathic pain by inhibiting the microglia P2X4R and neuroinflammation [J]. Purinergic Signal, 2025, 21(4):

533-547.
[22] YUAN C X, WANG X, LIU Y, et al. Electroacupuncture alleviates diabetic peripheral neuropathy through modulating mitochondrial biogenesis and suppressing oxidative stress [J]. World J Diabetes, 2025, 16(2): 93130.
[23] GODSON C, GUIRY P, BRENNAN E. Lipoxin mimetics and the resolution of inflammation [J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2023, 63: 429-448.
[24] ZHOU Y, CHEN Y J, ZHONG X W, et al. Lipoxin A4 attenuates MSU-crystal-induced NLRP3 inflammasome activation through suppressing Nrf2 thereby increasing TXNRD2 [J]. Front Immunol, 2022, 13: 1060441.
[25] THAKUR M, TUPE R S. Lipoxin and glycation in SREBP signaling: insight into diabetic cardiomyopathy and associated lipotoxicity [J]. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2023, 164: 106698.
[26] WANG S D, QIAN X Y, SHEN C, et al. The protective effects of lipoxin A4 on type 2 diabetes mellitus: a Chinese prospective cohort study [J]. Front Endocrinol, 2023, 14: 1109747.
[27] ZHANG Y Y, WANG M Y, ZHU D X, et al. NR2A-Wnt-TLR2 signaling axis mediates neuronal mitochondrial dysfunction contributing to neuropathic pain induced by nerve injury in diabetic mice [J]. Neuropharmacology, 2025, 278: 110561.
[28] ZHU D, FAN T T, CHEN Y H, et al. CXCR4/CX43 regulate diabetic neuropathic pain via intercellular interactions between activated neurons and dysfunctional astrocytes during late phase of diabetes in rats and the effects of antioxidant N-acetyl-L-cysteine [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022(1): 8547563.
[29] YI M, CRUZ CISNEROS L, CHO E J, et al. Nrf2 pathway and oxidative stress as a common target for treatment of diabetes and its comorbidities [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(2): 821.
[30] BASU P, AVERITT D L, MAIER C, et al. The effects of nuclear factor erythroid 2 (NFE2)-related factor 2 (Nrf2) activation in preclinical models of peripheral neuropathic pain [J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(2): 430.
[31] ZHAO L, TAO X S, WANG Q, et al. Diosmetin alleviates neuropathic pain by regulating the Keap1/Nrf2/NF-κB signaling pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2024, 170: 116067.
[32] ZHANG L, ZHU T, HE F, et al. Senescence marker protein 30 (SMP30) protects against high glucose-induced apoptosis, oxidative stress and inflammatory response in retinal ganglion cells by enhancing Nrf2 activation via regulation of Akt/GSK-3β pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2021, 101: 108238.
[33] LI Y H, WANG N, MA Z L, et al. Lipoxin A4 protects against paraquat-induced acute lung injury by inhibiting the TLR4/MyD88-mediated activation of the NF-κB and PI3K/AKT pathways [J]. Int J Mol Med, 2021, 47(5): 86.
[34] HAO H, XIE F P, XU F, et al. LipoxinA4 analog BML-111 protects podocytes cultured in high-glucose medium against oxidative injury via activating Nrf2 pathway [J]. Int Immunopharmacol, 2022, 111: 109170.

Mechanism of Electroacupuncture in Treating Diabetic Neuropathic Pain via Lipoxin and Its Receptor-Mediated Nrf2 Antioxidant Pathway in the Spinal Dorsal Horn

DAN Xunjia[1], LI Xuwen[2], CHEN Meimeng[3], PANG Lina[4], WANG Zhifu[5,6], YU Xiangmei[1*]
[1] *College of Integrative Medicine, Academy of Integrative Medicine, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, Fujian 350122, China;*
[2] *College of Nursing, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, Fujian 350122, China;*
[3] *College of Rehabilitation Medicine, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, Fujian 350122, China;*
[4] *College of Acupuncture-Moxibustion and Tuina, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan 611137, China;*
[5] *College of Acupuncture-Moxibustion and Tuina, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, Fujian 350122, China;*
[6] *The Affiliated People's Hospital of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, Fujian 350004, China*
*Correspondence: YU Xiangmei, E-mail: yxmtcm@163.com

ABSTRACT **Objective** To investigate the mechanism of electroacupuncture in treating diabetic neuropathic pain (DNP) through the lipoxin A4 (LXA4) and its receptor-mediated Nrf2 antioxidative stress pathway in the spinal dorsal horn. **Methods** A total of 36 SPF-grade male SD rats were randomly divided into a normal control group (n=6) and a model induction group (n=30). The DNP model was established by single intraperitoneal injection of streptozotocin (65 mg/kg) in the model induction group. After successful modeling, the rats were further randomized into five groups (n=6 for each group): model group, aspirin-triggered lipoxin A4 (ATL) group, ATL+BOC-2 group, electroacupuncture (EA) group, and EA+BOC-2 group. The ATL group received intrathecal injection of ATL solution (25 μL) once weekly for 4 consecutive weeks. The ATL+BOC-2 group received intrathecal injection of a mixed solution of ATL (25 μL) and BOC-2 (50 μg) with the same treatment course. The EA group received electroacupuncture at bilateral "Shenshu" (BL23) and "Zusanli" (ST36) acupoints, 30 min per session, once every other day, three times per week, for 4 consecutive weeks. The EA+BOC-2 group received the same electroacupuncture intervention combined with intrathecal injection of BOC-2 solution. Paw withdrawal latency (PWL) to thermal stimulation was measured before modeling, 2 weeks after modeling, and 6 weeks after modeling. At 6 weeks after modeling, spinal dorsal horn and sciatic nerve tissue samples were collected. Sciatic nerve ultrastructure was observed by transmission electron microscopy; LXA4 content in the spinal dorsal horn was detected by ELISA; protein relative expression levels of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), heme oxygenase-1 (HO-1), NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1), protein kinase B (Akt) and phosphorylated Akt (p-Akt) were detected by Western blot. **Results** Compared with the normal control group, LXA4 content in the spinal dorsal horn was lower in the model group after intervention (P<0.05);

（下转第682页）