

从针灸调控糖脂代谢网络研究分析针灸医学的发展策略

徐斌 (南京中医药大学针药结合教育部重点实验室,江苏 南京 210023)



徐斌

1965 年生,男,江苏南通人,医学博士,研究员,博士研究生导师,现任针药结合教育部重点实验室、江苏省针灸学重点实验室主任。国家中医药管理局针灸学重点学科带头人,第二届全国百名杰出青年中医,江苏省中医药领军人才,江苏省高校“青蓝工程”科技创新团队带头人,兼任中国针灸学会针灸临床分会第四、五届主任委员。

摘要: 结合糖脂代谢网络调控研究的新进展,介绍了针灸减肥网络机制研究的 3 个可能路径,以及神经刺激对针灸医学发展的影响。认为应该将针灸研究中观察到的网络调控现象提升到发现糖脂代谢调控新机制的层次,主要是从网络互作集成、组织间应答协调方面去发现针灸调控机体的独特机制,“穴位-网络-靶点”的研究路径,可能才是完善、发展针灸医学的策略。

关键词: 针灸;糖脂代谢;神经刺激;针灸医学

中图分类号:R245 文献标志码:A 文章编号:1672-0482(2019)05-0562-05

DOI:10.14148/j.issn.1672-0482.2019.0562

引文格式:徐斌.从针灸调控糖脂代谢网络研究分析针灸医学的发展策略[J].南京中医药大学学报,2019,35(5):562-566.

Analysis of the Strategy of Acupuncture Medicine Basing on the Researches of Acupuncture Regulating Glucolipid Metabolism Network

XU Bin

(Key Laboratory of Acupuncture and Medicine of Ministry of Education, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210023, China)

ABSTRACT: This paper reviewed the progress of mechanism of acupuncture on weight loss. Three new possible pathways for further direction were analyzed based on the new data of glucose and lipid metabolism network. It was believed that the network-regulating phenomenon observed in acupuncture research should be promoted to the level of discovering the new mechanism of glycolipid metabolism, that was, network interaction integration and inter-organizational response coordination, to discover the unique mechanism of acupuncture. The research mode of acupoint-target might lead to the loss of independent development of acupuncture, and the research path of acupoint-network-target might be the very strategy to improve and develop acupuncture medicine.

KEY WORDS: acupuncture; glycolipid metabolism; nerve stimulation; acupuncture medicine

针灸治疗糖脂代谢性疾病临床规律及机制的研究取得了一定的进展,但对如何通过具体机制研究

收稿日期:2019-06-20

基金项目:国家自然科学基金(81873238,81673883);江苏省中医药领军人才项目(SLJ0225)

通信作者:徐斌,男,研究员,博士生导师,主要从事针灸效应规律与机制研究,E-mail: xuuxu@sina.com

促进针灸理论重构、发展针灸医学方面的考虑并不多。当前,随着多组学、基因编辑、单细胞和单分子技术等科学技术的飞速发展,糖脂代谢研究正在经历从分子水平向网络互作集成、从静态到动态、从单器官到组织间应答协调等方面的纵深发展。国家自然科学基金委员会于2018、2019年分步启动了“糖脂代谢的时空网络调控”重大研究计划,核心科学问题是“糖脂代谢的核心机制、时空网络调控及其在生理病理条件下的变化规律”,预示着生命科学基础研究新趋势正在引导我国基础研究资助方向的变化。针灸要作为独立的医学学科发展,就必须与前沿结合,这种结合,不仅仅只是前沿技术与方法在针灸研究中的应用,更重要的是理念的结合,将时空网络调控的理念引入针灸研究,可以深化针灸以传统经络理论描述的体表与机体联系的内涵的认识,促进针灸理论的重构。笔者结合自身研究实践进行了一些思考,以供参考。

1 针灸调节糖脂代谢的机制研究

本团队从1984年开始针灸调节糖脂代谢研究,从多个角度解析了针灸减肥效应的神经内分泌机制,其靶点有:白色脂肪组织、棕色脂肪组织、骨骼肌、肝脏及胰腺、胃肠、下丘脑、脉络丛等。针灸信号经神经介导可对相关靶点发挥作用(图1)^[1-4]:①对白色脂肪组织,针刺可抑制抵抗素(Resistin)、瘦素(Leptin)、炎症因子(IL-6, TNF- α)的分泌,促进脂联素(Adiponectin)的分泌,调节过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR- γ)的功能,从而纠正异常的脂肪分泌,促进脂肪的重新分布及部分组织性质的改变(促进白色脂肪棕色化,产生米色脂肪);②针刺可通过交感神经激活棕色脂肪组织产热,从而提高机体的代谢率,产生减肥效应;③针刺可调节骨骼肌葡萄糖转运体4(GLUT4)的表达,增加其胰岛素敏感性产生减肥效应;④针刺可调节肝脏中过氧化物酶体增殖物激活受体- α (PPAR α)表达产生减肥作用;⑤针刺可促进胰腺中pAMPK α 表达,增加胰腺对葡萄糖的敏感性;⑥针刺可促进胃肠道分泌酪酪肽(PYY),在中枢产生抑制食欲的作用;⑦针刺可以抑制中枢葡萄糖兴奋性神经元(GI neuron)、兴奋葡萄糖抑制性神经元(GE neuron),从而纠正肥胖机体异常的食欲和能量代谢状态;⑧针刺可促进可溶性瘦素受体转运外周瘦素进入中枢,它与针刺促进大脑脉络丛瘦素受体a、下丘脑瘦素受体b的表达相关。这些观察结果表明,针灸减肥效应具有多途

径、多靶点的特征,国际上的相关研究也证明了这一点。

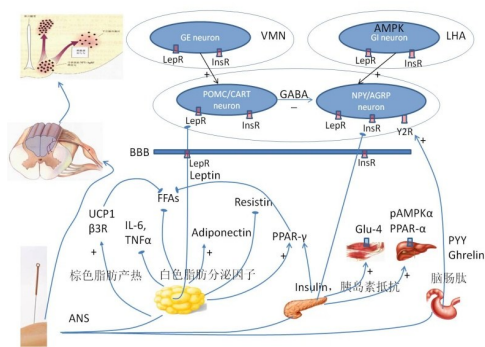


图1 针灸减肥的神经内分泌机制

2019年的述评^[5]认为针灸在治疗单纯性肥胖方面显示出积极的作用。文章全面回顾了临床和动物研究,证明针灸治疗单纯性肥胖的潜在机制:①临床研究表明,针刺可调节单纯性肥胖患者内分泌系统,促进消化、减轻氧化应激、调节相关代谢分子;②实验室研究表明,针灸调节脂质代谢,调节炎症反应,抑制食欲,促进白色脂肪组织米色化;针灸还通过调节激素和下游信号通路抑制食欲(图2)。这些证据提示,针灸通过复杂的机制诱导多方面的调节,而且一个因素可能不足以解释其对单纯性肥胖的益处。

以上资料表明,针灸对肥胖机体具有多靶点、多路径调控的性质,但是,这些资料均来自“穴位-靶点”的研究模式,缺少靶点间相互作用网络的知识整合和研究。新近的研究资料为进一步从网络调控方面开展研究提供了有益的启示。

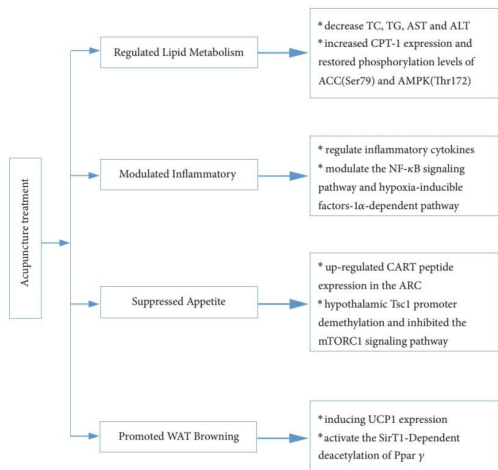


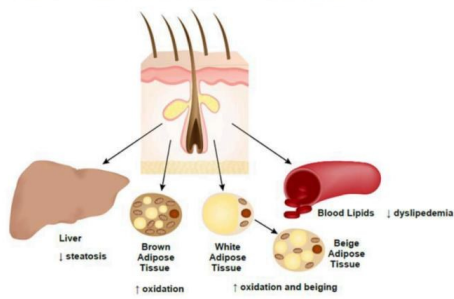
图2 针刺对单纯性肥胖动物模型病理过程中分子和细胞的影响^[5]

2 针灸减肥网络机制研究的新路径

首先,针灸直接刺激皮肤,而皮肤在全身脂质代

谢中起到非常重要的作用,从这一路径入手研究可能更能呈现针灸作用的特殊机制。2018 年 *J Cell Signal* 在概述了皮肤脂质代谢与全身葡萄糖、脂质代谢之间关系的基础上^[6](图 3),认为皮肤可能是一个被忽视但可行的对抗肥胖的目标。①皮脂细胞是脂质合成细胞,并可从循环中吸收脂质,但与脂肪细胞贮存脂质不同,它通过细胞全分泌破坏分泌脂质到体表,减少体内脂质;②皮下脂肪组织与皮肤并置,可能在皮肤衍生因子全身交流中起作用。皮脂腺中高表达的硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1(SCD1)介导体内饮食衍生的饱和脂肪酸去饱和,皮肤特异性敲除 SCD1 可降低饮食诱导的肥胖和肝脏脂肪变性、降低血胆固醇,棕色与白色脂肪组织中脂肪酸氧化基因增加、脂肪生成基因减少;③碱性神经酰胺酶 1(ACER1)在角质形成细胞中特异性高表达,可维护皮肤中的神经酰胺水平,其特异性敲除则机体代谢亢进。这些强有力的证据表明,内部器官能够与皮肤进行沟通,并对皮肤变化做出反应,从而导致全身新陈代谢的显著变化。2012 年有研究提出皮肤功能是抗代谢综合征的一个因素^[7]。2017 年的研究认为,与炎性皮肤病相关的皮肤分泌蛋白的改变和皮肤健康的下降可能在调节皮下脂肪功能障碍中起重要作用,导致肥胖相关的胰岛素抵抗和 2 型糖尿病易感性增加^[8]。临床研究表明,肥胖相关皮肤的每种症状均与由自主神经-血管系统介导的炎症和胰岛素抵抗相关的局部和/或全身生理损害相关^[9]。因此,针灸刺激皮肤极可能潜在地通过“皮肤-代谢靶器官”这一途径发挥调节作用,以皮肤及皮下组织为靶点研究针灸减肥效应的启动机制,应该是构建针灸医学新理论的起点之一。

Skin-derived factors can alter metabolism in distal tissues



注:如肝脂肪变性降低,白色和棕色脂肪组织氧化增加,白色脂肪组织棕色化,血脂水平降低

图 3 皮肤脂质合成途径的改变与远端组织的代谢变化有关^[6]

其次,有研究认为,了解脂肪组织器官间调节的细胞和分子机制可能为对抗肥胖和相关疾病提供一

条途径。2017 年 *Cell Mol Life Sci* 发表述评^[10],分析了米色脂肪细胞发育和激活的神经元、激素代谢调控的最新进展,米色脂肪细胞可以通过与其他器官、组织和细胞相互作用调控糖脂代谢(图 4),涉及众多靶点间的相互作用,为更深入理解目前观察到的针灸促进白色脂肪米色化的现象提供了研究思路,即从组织器官相互作用理解针灸减肥的效应机制,同时,传统的经络理论建立的组织器官互作关系很可能在这个角度得到科学验证和说明。

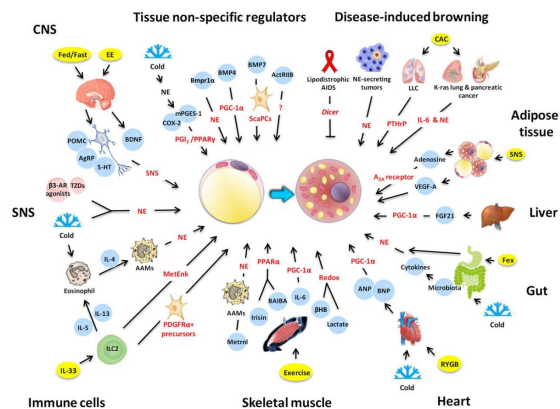


图 4 调节脂肪组织米色化的细胞和分子机制

第三,针灸作用于神经系统,而“神经-脂肪互动”则是糖脂代谢时空网络调控的关键途径之一,从这一途径入手,更可能发现糖脂调控的新机制并为临床提供更有效的治疗方案。2019 年 4 月 *Nat Rev Endocrinol* 的评论^[11]认为,脂肪组织包括脂肪细胞和许多其他细胞类型,它们在高度神经支配和血管化的组织基质中进行动态对话,神经纤维在调节脂肪组织的功能中具有主导作用;脂肪细胞向局部感觉神经纤维发出信号,以响应脂肪分解和脂肪生成的状态,这种脂肪细胞向中枢神经系统的信号传入导致远端脂肪组织和潜在的其他代谢组织的交感神经输出调节全身葡萄糖体内平衡。2018 年 1 月 *Nat Rev Neurosci* 发表评论^[12]认为,交感神经是瘦素产生的关键调节因子,瘦素通过从脂肪组织到大脑的负反馈回路调节其自身表达,脂肪组织通过背根神经节向大脑的感觉反馈调节白色脂肪组织脂解和瘦素分泌以及棕色脂肪组织非颤抖产热。

事实上,以往的针灸减肥机制研究中已经涉及上述资料提及的器官、组织、分子,但由于针灸研究者知识背景的不足,没有将研究中观察到的现象提升到发现糖脂代谢调控新机制的层次,而只用于证实针灸的有效性。如果从“体表穴位-神经网络-靶点互作”的路径去研究,则有可能获得新的结果,并

有可能使针灸研究对生物医学的发展作出贡献。

2016年,美国针刺研究会发表的论文^[13]认为,针灸研究拓展了慢性疼痛、结缔组织和安慰剂效应等领域的科学和临床知识;催生了新型医疗设备的设计,增加了疼痛控制和恶心抑制领域的治疗选择;通过慢性疼痛实用临床试验的设计与实施,进一步发展了临床研究方法。很少有人知道这些发展的起源和途径,因为它们现在已经充分融入生物医学的知识库和实践中。这些范例证明针灸研究拓宽了生物医学在研究、实践和政策方面的理解,同时也加强了继续支持针灸疗法的理由。

3 外周神经刺激研究对针灸医学发展的影响

2017年, *Trends in Molecular Medicine* 的评论^[14]指出,神经刺激是现代医学中控制器官功能和在疾病中重新建立生理平衡的新兴领域。经皮神经刺激与电针疗法目前得到世界卫生组织(WHO)和美国国立卫生研究院(NIH)的支持,并在美国被数百万人用于控制疼痛和炎症。电针可以激活特定的神经网络,从而防止炎症和感染性疾病中的器官损伤。神经刺激的实验研究也为神经系统的功能重组提供了新的信息。这些研究可进一步完善神经刺激的新型非侵入性技术的设计,从而有助于控制免疫和器官功能,对炎症、感染性疾病、糖尿病、肥胖症、出血、胰腺炎、四肢瘫痪、内毒素血症、脓毒性休克和败血症等有重要的临床意义。例如,迷走神经刺激已被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗难治性癫痫和抑郁症。神经刺激相比于传统的干预手段,如小分子药物和单克隆抗体,能够提供临床优势,例如通过诱发局部炎症调节和避免药理学抗炎疗法的副作用。目前的研究重点是这些技术如何激活神经网络及其神经调节机制。

2016年美国NIH推出了刺激外周神经缓解疾病症状(SPARC)项目,计划用7年以上时间,投入2.48亿美元,针对多个器官或组织开展基础及技术装备研究,旨在改变人们对“神经-器官”交互作用的理解,最终促进神经调节领域向精确治疗疾病发展和补充常规治疗的不足。这一计划的实施将极大地促进外周神经刺激疗法(如电针)的科学化与产业化。该项目目前已经发表171篇成果。

2019年3月,《针刺研究》发表了述评^[15],认为“SPARC重在绘制出支配内脏的神经图谱,揭示调节内脏功能的神经编码,而针刺研究也希望找到针刺刺激的神经编码和对内脏调控过程的解码,从而

调节刺激参数达到对内脏功能的精准调节。二者的科学基础在外周调控的机制上是一致的,不同之处在于针灸治疗通过寻找和刺激内脏病变的反应点(穴位)调节内脏的功能,其间要经过多重神经环路,有多个神经反馈参与,是基于体表刺激调动机体内稳态的调节,调节效应安全却有限;SPARC直接作用于外周神经可以达到精准高效的调节,但是没有反馈的环路调控,难免会产生机体耐受或者不良反应。因此在触发刺激这一始动环节和靶器官效应的反馈抑制等方面还有很多的工作要做,SPARC计划一定是揭示针灸作用机制的一个强有力的推手。

4 展望

2017年, *Nature* 认为,将针灸纳入主流医疗保健,而不是将其外包给独立的、或许不受监管的针灸师,可以将授权给非科学从业者的风险降至最低^[16]。这说明将临床证明有效的、科学证明合理的针灸疗法作为技术引入到主流医学,可能是针灸医学发展的一种策略。

2016年,笔者主编出版的《针灸医学导论》认为,针灸作为一个独立的医学学科(不是指的特定意义上的科学医学),存在与发展的理由有以下四个方面:一是在医学理念上,尤其强调以人体自身的调节功能为基础,而不是以疾病的病因病理为直接干预对象;二是在干预的途径上,主要是通过体表-在体的腧穴进行干预,这是其他医疗体系所忽视的或没有的;三是在效应特点上,没有发现显著的毒副作用;四是在知识体系上,已经基于人体实践形成了相对成熟的知识体系,掌握这一知识体系即可取得显著疗效,这是其它体表疗法所缺少的^[17]。2019年,有研究者以《论现代针灸学的包容与创新——关于〈针灸医学导论〉的诸多突破》为题评价了该书,认为其展现了包容、创新的现代针灸学品质^[18],可能代表了在中国针灸学的基础上完善、重构针灸医学的发展策略。

针灸调控糖脂代谢网络相关病症,如肥胖、2型糖尿病及其并发症、非酒精性脂肪肝、高脂血症等的临床有效性是在传统针灸理论的指导下获得的,这种有效性的机制也得到部分阐明,但往往忽略了网络互作集成、组织器官间应答协调的研究,没有揭示出针灸效应的独特机制,更没有关注这种机制与传统针灸学“体表与体表、体表与内脏、内脏与内脏联系”的独特理论——经络学说的关系。本文分析了一些研究路径,对基于确切效应揭示经络的科学基

础有一定的启发,本文更想提出的是,针灸基础研究中不能只见“穴位-靶点”,而应该更多地关注“穴位-网络-靶点”,只有这样,我们才能基于科学研究完善、发展针灸医学。

参考文献:

[1] GONG M, WANG X, MAO Z, et al. Effect of electroacupuncture on leptin resistance in rats with diet-induced obesity[J]. *Am J Chin Med*, 2012, 40(3): 511-520.

[2] YU Z, XIA Y, JU C, et al. Electroacupuncture regulates glucose-inhibited neurons in treatment of simple obesity[J]. *Neur Regenerat Res*, 2013, 8(9): 809-816.

[3] SHEN WX, WANG Y, LU SF, et al. Acupuncture promotes white adipose tissue browning by inducing UCP1 expression on DIO mice[J]. *BMC Complement Alternat Med*, 2014, 14(1): 1-8.

[4] JING XY, OU C, CHEN H, et al. Electroacupuncture reduces weight gain induced by rosiglitazone through PPAR and leptin receptor in CNS[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016: 8098561.

[5] WANG LH, HUANG W, WEI D, et al. Mechanisms of acupuncture therapy for simple obesity: An evidence-based review of clinical and animal studies on simple obesity[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 5796381.

[6] DUMAS SN, NTAMBI JM. A discussion on the relationship between skin lipid metabolism and whole-body glucose and lipid metabolism: Systematic review[J]. *J Cell Signal*, 2018, 3(3): 189.

[7] ZHOU SS, LI D, ZHOU YM, et al. The skin function: a factor of anti-metabolic syndrome[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2012, 4(1): 15.

[8] CATON PW, EVANS EA, PHILPOTT MP, et al. Can the skin

make you fat? A role for the skin in regulating adipose tissue function and whole-body glucose and lipid homeostasis[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2017, 37: 59-64.

[9] MORI S, SHIRAISHI A, EPPLIN K, et al. Characterization of skin function associated with obesity and specific correlation to local/systemic parameters in American women [J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1): 231.

[10] WANG SM, YANG XY. Inter-organ regulation of adipose tissue browning[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(10): 1765-1776.

[11] GUILHERME A, HENRIQUES F, BEDARD AH, et al. Molecular pathways linking adipose innervation to insulin action in obesity and diabetes mellitus[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(4): 207-225.

[12] ALEXANDRE C, SYANN L, JOEL KE, et al. Leptin and brain-adipose crosstalks[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2018, 19(3): 153-165.

[13] MACPHERSON H, HAMMERSCHLAG R, COEYTAUX RR, et al. Unanticipated insights into biomedicine from the study of acupuncture[J]. *J Altern Complement Med*, 2016, 22(2): 101-107.

[14] ULLOA L, QUIROZ-GONZALEZ S, TORRES-ROSAS R. Nerve stimulation: immunomodulation and control of inflammation[J]. *Trends Mol Med*, 2017, 23(12): 1103-1120.

[15] 王晓宇,于清泉,何伟,等.从“分子药”到“电子药”:SPARC计划和针刺研究[J]. *针刺研究*, 2019, 44(3): 157-160, 175.

[16] MARCHANT J. Acupuncture in cancer study reignites debate about controversial technique[J]. *Nature*, 2017, 552: 157-158.

[17] 徐斌,王富春. 针灸医学导论[M]. 北京:人民卫生出版社, 2016: 2.

[18] 陈少宗.论现代针灸学的包容与创新——关于《针灸医学导论》的诸多突破[J]. *中国针灸*, 2019, 39(3): 331-334.

(编辑:杨巍敏)