

近 5 年针灸延缓衰老的机制研究述评

陈 琳 吴巧凤 杨明晓 邓淑芳 周玉梅 梁繁荣

(成都中医药大学针灸推拿学院,成都,610075)

摘要 随着现代经济的发展以及生活水平的提高,延缓衰老、延长寿命逐渐成为人们关注的焦点。针灸疗法以其特有的优势被广泛运用到衰老相关疾病的预防和治疗中,其机制探索也得到进一步深入。本文从针灸参与清除自由基损伤,延缓脑老化、免疫老化以及调控衰老相关基因、蛋白入手,对近 5 年针灸延缓衰老的机制研究作一述评,以促进针灸临床的发展以及新科研思路的开拓。

关键词 针灸;衰老;述评

5-Year Review on the Mechanism of Acupuncture and Moxibustion on Anti-Aging

Chen Lin, Wu Qiaofeng, Yang Mingxiao, Deng Shufang, Zhou Yumei, Liang Fanrong

(Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China)

Abstract With the development of economy and the improvement of living standard, people pay more attention to the development of prolonging life span. Acupuncture and moxibustion therapy is widely used in the prevention and treatment of aging related diseases, and the mechanism of acupuncture therapy has been further explored. According to the acupuncture involved in scavenging free radical damage, delaying the brain aging, immune aging and senescence related genes and proteins, this paper is to review the mechanism of acupuncture and moxibustion on anti-aging in the recent 5-year literature, for promoting the development of clinical acupuncture and moxibustion and expanding new research ideas.

Key Words Acupuncture and moxibustion; Aging; Review

中图分类号:R259;R246.9 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.04.060

现代医学将生物体发育成熟后,伴随年龄增加而出现的自身功能减退,内环境的稳定和应激能力下降以及结构、功能的退行性变化称之为衰老^[1]。《素问·天年》中有言“人之寿,百岁而死”,可见衰老是人类生命“生、长、壮、老、已”这一过程中不可逾越的客观阶段。世界人口老龄化已经成为重要的公共问题^[2],与之相伴的是癌症、帕金森、心脑血管疾病等慢性病的高发^[3]。“圣人不治已病,治未病”一语道破上工更关注未病养生,防病于先,而探索衰老的机制,预防衰老,延缓衰老,延长寿命是其中至关重要的一环。针灸运用于抗衰老早在《黄帝内经》中就有关于其理论和临床病案的详细记载,但究其作用机制仍未明确。在过去 5 年中,研究者们利用分子生物学、基因组学、代谢组学等技术开展了关于针灸清除自由基损伤、延缓脑老化、抑制免疫衰老以及调控衰老相关基因、蛋白的研究,为临床和科研提供了新思路。

1 针灸参与清除自由基损伤

Dr. Harman 首先提出衰老是由于自由基对细胞

的有害进攻而引起的,若能维持体内适当水平的抗氧化剂以及自由基清除剂则可以延长寿命,延缓衰老^[4]。丙二醛(Malondialdehyde, MDA)和脂褐素(Lipofuscin, LF)为组织细胞遭受自由基严重损伤后出现的异常痕迹,可以反映出氧自由基水平以及过氧反应的强度和速率^[5];超氧化物歧化酶和过氧化氢酶作为体内参与清除自由基的重要抗氧化酶,学者们也进行了深入的研究,其中已证实 SOD 的过表达不仅能有效的延长果蝇的平均寿命和最高寿命^[6],也能发挥减轻哺乳动物衰老症状的作用^[7]。

衰老的表现形式是多样的,其中皮肤的衰老最为直观。刘斌等^[8]运用针刺足三里、关元对大鼠进行皮肤光老化的防护探索,结果发现针刺此二穴能扭转因紫外线光照射而引起的大鼠皮肤超氧化物歧化酶、过氧化氢酶活性下降和 MDA 含量升高,从而发挥了保护体内氧化防御系统的作用。同样选取动物模型,王彩霞^[9]开展了更广泛的研究,针刺后衰老大鼠皮肤的 LF 含量下降,总抗氧化能力提高,参与皮肤组织修复的羟脯氨酸含量也得到升高,其机制

基金项目:科技部国家重点基础研究发展计划(“973”计划)(编号:2012CB518501);四川省科技厅项目(编号:2015JQ0058)“针灸穴位效应机制”;四川省青年科技创新研究团队(编号:2015TD0010)

作者简介:陈琳(1989.11—)女,在读硕士研究生,E-mail:151442861@qq.com

通信作者:梁繁荣(1956.11—)男,教授,博士研究生导师,研究方向:经穴效应特异性基础与临床研究,E-mail:acuresearch@126.com

可能与针刺激发机体对外源性微量元素的摄入,调动人体潜能,改善对内源性抗氧化物质的利用程度有关。在临床试验方面,李艳梅等^[10-11]从不同时间段和不同时间点切入,进行了关于温针灸干预老年人免疫功能方面的研究,研究结果发现温针灸足三里、关元对老年受试者血清超氧化物歧化酶含量以及 T 细胞亚群含量具有良性调节作用,从而提高了清除自由基的能力,从时间上来看,上午优于下午,且以辰时效果最佳。

1.1 针灸参与脑老化的良性调节 伴随年龄增长出现的大脑组织、结构以及功能的退化衰老称之为脑老化^[12]。学者们发现在脑老化过程中,海马、大脑皮质、基底节、脑干、小脑、丘脑以及下丘脑都存在神经元数目减少的现象或者趋势,尤以海马和大脑皮质表现最为明显^[13-14]。赵利华等^[15]选取足三里、悬钟以及关元、百会 2 组穴位从大脑的组织形态与超微结构进行针灸延缓衰老的机制探讨,结果显示艾炷灸和电针都能提高衰老小鼠大脑皮质和海马 CA3 区神经元细胞的密度,减少神经元细胞的变性和凋亡,从而减轻氧化损伤,保护神经元,延缓衰老。为了保持神经系统内环境的稳定性,星形胶质细胞和神经元之间存在复杂的相互作用关系^[16],张月峰等^[17]就此开展了关于“三焦针法”对快速老化 P8 亚系小鼠海马神经元丢失以及星形胶质细胞增生的研究,发现该方法能有效的减少星形胶质细胞的活化与增生,协调神经元与星形胶质细胞的关系,对脑老化产生积极的干预作用。

1.2 针灸参与延缓免疫衰老 免疫衰老是指随着年龄增长而出现的机体免疫系统结构和功能的退行性变化^[18],其中最具代表性的改变是免疫功能的低下,究其原因,主要是由于免疫活性细胞数目减少、细胞功能和效率降低以及各类细胞亚型比例失衡^[19]。华亮等^[20]选取足三里、关元二穴就针刺预处理能否对正常和免疫抑制状态老龄大鼠产生积极的调控作用作一探讨,最终结论显示针刺可促使大鼠 T 淋巴细胞数量和活性提高,对免疫反应产生积极效应。肖凌等^[21]也进行了类似的探索,结果提示“双固一通”配穴针刺不仅能有效的提高机体的胸腺指数和脾脏指数,而且可以降低 CD⁺8T 细胞占 T 细胞的百分率,尤以 CD8⁺CD8-T 细胞最为明显,这可能是针刺参与免疫调节的重要机制之一。除此之外,现有的研究显示伴随年龄增加而出现的免疫衰老与促炎性细胞因子的稳态失衡有关^[22],刘建民等^[23]开展了关于针刺干预老龄阳虚大鼠细胞凋亡

以及促炎因子 IL-6、IL-1 β 的相关研究,发现针刺能显著降低大鼠脾脏淋巴细胞凋亡率以及血清中促炎因子 IL-6、IL-1 β 的含量,扭转免疫失衡和炎性因子失衡。

1.3 针灸参与调控衰老相关基因 作为与中枢神经系统以及学习记忆功能关系最为密切的脑区海马,在以往的研究中已经发现针刺作用可能是通过激活该区而引发的内源性效应。局部的刺激可以完全或者部分扭转某些与衰老相关基因谱的表达,同时也发现 Hsp84、Hsp86 和 YB-1 与氧化损伤最为密切^[24]。张爱全等^[25]总结出胰岛素与受体结合可促进 α 分泌酶活性、InsR 可优化糖的利用、InsR 信号转导能产生核转录因子 cAMP 反应元件结合蛋白,其联合可实现增强认知功能,提高学习记忆能力以及长期保存学习记忆内容的作用。而针刺足三里、百会二穴能有效的上调 InsR mRNA 的表达,从而发挥治疗作用。染色体的端区,又称端粒,参与维持 DNA 的完整性,通常把染色体端粒的长度变化看作评判细胞衰老与否的一项指标^[26]。艾灸足三里可以延缓衰老在国内外的多项研究中得以证实,究其是否可以实现延缓端粒缩短,肖明良等^[27]在这一领域进行了研究发现艾灸足三里能通过延缓端粒缩短而达到提高老化大鼠记忆能力、延缓衰老的作用。

1.4 针灸参与调控衰老相关蛋白 代谢组学灵敏、精确、整体、动态的特征有利于针刺效应的研究和探索^[28]。近年来一些衰老相关的代谢通路再次进入研究者的视线。P16INK4 α /Rb 是一条参与细胞周期调控、主导细胞寿限的重要通路,杜艳等^[29]以衰老小鼠模型为载体,对足三里、悬钟、关元、百会施以艾炷灸,最终达到促使神经元细胞由停滞期进入增殖期的效果,其机制则是由于该治疗方法影响 P16INK4 α /Rb 细胞周期调控信号通路,抑制 P16 的表达,从而促使 Rb 蛋白磷酸化和下游 c-fos 蛋白高表达。NOS/NO-cGMP 信号系统广泛存在于体内,其中海马区的 NO-cGMP 可参与诱导产生与学习记忆有关的长时程增强效应 (Long Term Potentiation, LPT),LPT 是神经元学习和记忆机制的模式之一。赵利华等^[30]在艾灸疗法与大鼠学习记忆能力的研究中发现,艾灸可提高 cNOS 活力,并且依赖 NO 增加 cGMP 含量,NO-cGMP 通路实现诱导 LPT,并从神经元的基因和蛋白结构上维持 LPT,最终达到改善学习记忆能力的作用。此外,Ca⁺-Mg²⁺-ATPase 作为细胞膜上一种重要的酶,是细胞功能得以正常发挥的基础。王玉琳等^[31]发现针刺百会、大椎穴能有

效的提高 $\text{Ca}^{+}\text{-Mg}^{2+}\text{-ATPase}$ 活性,稳定 NOS 的浓度,充分发挥 NO 的生理功能,达到延缓衰老的作用。

2 小结

针灸延缓衰老的显著疗效使其成为医学界研究的热门课题,综观近五年针灸延缓衰老的机制研究,分子生物学、基因组学、蛋白组学等技术已被广泛运用,研究者获得更充分的证据证明针灸疗法发挥治疗作用与其参与清除自由基损伤,延缓脑老化和免疫衰老,以及调控衰老相关基因、蛋白有关。但现有的研究依然存在不足之处:1)就动物模型的选取而言,老龄大鼠、D-半乳糖衰老模型小鼠虽被广泛运用,但仍然缺乏大多数学者认同的动物模型。2)在选穴问题上,单穴取足三里、百会为多,配穴则以关元、气海等最为常见,取穴较为单一,缺乏统一的标准且多未考虑辨证取穴。3)针灸疗法所包含的治疗形式具有多样性,针刺可分手针、电针,而艾灸包含更多,现有的机制研究多为各形式的纵向观察,缺乏横向比较,各形式发挥作用的机制是否存在异同,尚不明确。4)针灸的调控作用是多层次的双向调节,因而在现有的研究基础上,还应拓宽思路。例如:在针灸延缓免疫衰老方面,研究者们既可以关注针灸延缓淋巴器官的退化、调整 T 淋巴细胞亚群的分布,也可以研究针灸增强细胞因子以及抗体分泌,还可以采取基因敲除动物模型从表观遗传穴方面深入探索。5)从基因水平和代谢水平来看,针灸的作用不仅关系到延缓衰老,同时也将成为疾病治疗和预防的手段。针灸调控的基因和蛋白具有多样性,其发挥作用关系到一连串基因、蛋白的激活与抑制,各条通路的相互协作以及内外环境的交互。因而如何能有效的排除外界因素对研究结果的干扰,确立规范、标准的实验流程,仍需进一步完善。相信随着科学技术的不断发展,针灸延缓衰老的机制将得到进一步的阐释,为科研、临床、乃至人类的健康事业做出更大的贡献。

参考文献

- [1] 邹承鲁. 当代生物学[M]. 北京:中国致公出版社,2000:394-396.
- [2] Rattan SI. Aging is not a disease; Implications for intervention[J]. Aging Dis, 2014, 5:196-202.
- [3] Peiris H, Dubach D, Jessup CF, et al. RCAN1 regulates mitochondrial function and increases susceptibility to oxidative stress in mammalian cells[J]. Oxid Med Cell Longev. 2014, 2014:520316.
- [4] Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry[J]. J Gerontol, 1956, 11:298-312.
- [5] 谭咨, 杨茜芸, 林亚平. 艾灸“足三里”穴对衰老大鼠心、脑组织中

- SOD, MDA, LF 的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2013, 33(11): 86-89.
- [6] Reveillaud I, Niedzwiecki A, Bensch KG, et al. Expression of bovine superoxide dismutase in *Drosophila melanogaster* augments resistance of oxidative stress[J]. Mol Cell Biol, 1991, 11(2):632.
- [7] Levin ED, Christopher NC, Lateef S, et al. Extracellular superoxide dismutase overexpression protects against aging-induced cognitive impairment in mice[J]. Behav Genet, 2002, 32(2):119.
- [8] 刘斌, 王业秋, 陈巧云, 等. 针灸“足三里”及“关元”对大鼠皮肤老化的防护作用[J]. 针灸临床杂志, 2010, 26(8):56-58.
- [9] 王彩霞. 针灸对亚急性衰老模型小鼠皮肤的抗衰老作用研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(11):1544-1546.
- [10] 李艳梅. 不同时间温针灸对老年人超氧化物歧化酶、T 细胞亚群的影响[J]. 中医杂志, 2011, 52(21):1840-1842.
- [11] 李艳梅, 宋立中, 陈少宗. 择时温针灸关元、足三里对老年人超氧化物歧化酶、T 细胞亚群的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(4):779-781.
- [12] 杨艺, 隋建峰. 脑老化及其相关研究进展[J]. 山西医科大学学报, 2012, 43(2):154-157.
- [13] 陈俊抛, 林煜. 痴呆治疗学[M]. 北京:人民军医出版社, 2002:22.
- [14] Peng F, Wang L, Geng Z, et al. A Cross-Sectional Voxel-Based Morphometric Study of Age-and Sex-Related Changes in Gray Matter Volume in the Normal Aging Brain[J]. J Comput Assist Tomogr, 2016, 40(2):307-315.
- [15] 赵利华, 韦良玉, 王进声, 等. 艾炷灸对 D-半乳糖衰老小鼠大脑组织形态和超微结构的影响[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(6):1337-1339.
- [16] Capani F, Quarracino C, Caccuri R, et al. Astrocytes As the Main Players in Primary Degenerative Disorders of the Human Central Nervous System[J]. Front Aging Neurosci, 2016, 4(8):45.
- [17] 张月峰, 于建春, 张雪竹, 等. 针刺对快速老化 P8 亚系小鼠海马神经元丢失与星形胶质细胞增生的干预作用[J]. 针刺研究, 2013, 38(5):358-364.
- [18] Ademokun A, Wu YC, Dunn-Walters D. The ageing B cell population: composition and function[J]. Biogerontology. 2010, 11(2):125-137.
- [19] 沈文宾, 周次利, 吴焕淦, 等. 针灸调节免疫衰老及其表观遗传机制[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(11):1782-1787.
- [20] 华亮, 陈泽斌. 足三里、关元穴针刺预处理对老龄大鼠细胞免疫功能的影响[J]. 湖北中医杂志, 2012, 34(4):22-24.
- [21] 肖凌, 王光安, 王华. “双固一通”配穴电针对衰老大鼠 T 细胞亚群比例的影响[J]. 中国针灸, 2012, 32(5):435-439.
- [22] 夏世金, 俞卓伟, 沈自尹. 补肾法干预免疫衰老和炎症衰老重建稳态的研究[J]. 中国老年医学杂志, 2010, 30(2):265-267.
- [23] 刘建民, 王华, 毛慧芳, 等. “双固一通”电针对老年阳虚模型大鼠淋巴细胞凋亡和促炎因子 IL-6、IL-1 的影响[J]. 上海针灸杂志, 2014, 33(01):66-69.
- [24] Ding X, Yu J, Yu T, et al. Acupuncture regulates the aging-related changes in gene profile expression of the hippocampus in senescence-accelerated mouse (SAMP10) [J]. Neurosci Lett. 2006, 399(1/2):11-16.

治疗(外涂止汗药、电离子渗透疗法、胆碱能受体阻滞药、肉毒杆菌毒素 A^[21])和手术治疗(局部皮肤切除、交感神经切除术、侵袭性交感神经节切除术和胸腔镜辅助下交感神经节切除术)^[22]。外涂药物多有局部刺激的不良反应,而内服药物仅对部分患者发挥短暂作用,但可导致视力模糊、口干、便秘、尿潴留等不良反应,因而不宜长期应用;手术等有创治疗多不被患者接受,仅适用于极其个别严重局部多汗患者^[23]。

我们上述对于汗证的论述,仅局限于个人粗浅的认识和理解,愿抛砖引玉,尚待于今后更多学者进一步深入探讨,细化各类证型中的详细论治,完善和精确汗证的中医概念和内涵。

参考文献

- [1] 邵世才,张丽君.《伤寒杂病论》汗证浅析[J]. 环球中医药,2013,6(1):35-37.
- [2] 朱文锋. 中医诊断学[M]. 北京:中国中医药出版社,2007:17-19.
- [3] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京:南京大学出版社,1994:32-33.
- [4] 刘建和,莫观海,陈敏,等. 冠心病介入术后汗证的相关性研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2009,8(4):391-392.
- [5] 黄清苑,温利辉. 归脾汤合牡蛎散治疗脑外伤术后汗证 38 例[J]. 陕西中医,2011,32(7):846-847.
- [6] 王丹,贺嵘. 从心肾论治自汗证疗效观察[J]. 陕西中医,2011,32(8):1022-1023.
- [7] 陶慧娟. 生脉散加黄芪治疗汗证 80 例[J]. 现代中西医结合杂志,2008,17(1):81.
- [8] 马迪,张芸,吴燕. 糖尿病汗出异常的中医辨治体会[J]. 云南中医学院学报,2014,37(5):84-87.
- [9] 苑凤来,苑思坤. 当归六黄汤加味治疗糖尿病泌汗异常 43 例[J]. 河北中医,2012,34(1):58-59.
- [10] 张红. 加味桂枝龙骨牡蛎汤治疗糖尿病汗证临床观察[J]. 北京中医药,2011,30(3):216-217.
- [11] 华传金,张志远,徐远. 糖尿病汗证辨治经验[J]. 北京中医,2007,26(1):44-45.
- [12] 曲红,周蔓蔓. 中风后遗症之汗证亦可从痰瘀论治[J]. 天津中医药,2009,26(3):213-214.
- [13] 李志明,许春霞,张葆,等. 自拟补虚敛汗方治疗肺癆汗证 40 例[J]. 贵阳中医学院学报,2011,33(1):32-34.
- [14] 师宝胜. 茵陈五苓散治疗甲状腺机能亢进多汗症 1 例[J]. 河北中医,2005,27(6):466.
- [15] 嘉士健. 中医药治疗更年期汗证[J]. 长春中医药大学学报,2013,29(6):1049-1051.
- [16] 孙利民. 活血化痰法治疗汗证举隅[J]. 四川中医,2013,31(1):124-125.
- [17] 刘静静,宋立群,宋业旭. 宋立群教授运用当归六黄汤主方治疗汗证验案[J]. 内蒙古中医药,2011,30(5):66.
- [18] 高谦. 从脾胃论治汗证体会[J]. 长春中医药大学学报,2010,26(2):194-195.
- [19] 张茗,王桂媛,张志刚. 脏腑经络辨证对于汗证治疗的思考[J]. 中医药学报,2011,39(4):138-139.
- [20] Heckmann M, Plewig G. Hyperhidrosis Study Group. Low-dose efficacy of botulinum toxin A for axillary hyperhidrosis: a randomized, side-by-side, open-label study [J]. Aech Dermatol, 2005, 141: 1255-1259.
- [21] 曹庆科,邓佳,于志湖. A 型肉毒毒素治疗多汗症研究进展[J]. 中国麻风皮肤病杂志,2006,22(12):1009-1011.
- [22] 郝孟辉. 多汗症的病因及治疗进展[J]. 中国煤炭工业医学杂志,2008,11(7):1120-1122.
- [23] 顾有守. 多汗的病因和治疗[J]. 临床皮肤科杂志,2002,31(1):53-54.

(2016-08-25 收稿 责任编辑:徐颖)

(上接第 946 页)

- [25] 张全爱,孙晓慧,高宏,等. 针刺对阿尔茨海默氏病 SAMP8 小鼠学习记忆能力及海马区胰岛素受体 mRNA 表达的影响[J]. 甘肃中医学院学报,2014,31(3):14.
- [26] Pedro De, Magalhaes JP. From cells to aging: a review of models and mechanisms of cellular senescence and their impact on human aging [J]. Exp Cell Res, 2004, 300(1):1-10.
- [27] 肖明良,杨晓忱,钟润琪,等. 艾灸对亚急性衰老小鼠脑细胞端粒长度影响的实验研究[J]. 北京中医药,2013,32(1):65-67.
- [28] 高骏,刘旭光,颜贤忠,等. 代谢组学研究针灸关键问题的初步策略分析与探讨[J]. 针刺研究,2011,36(4):296-301.

- [29] 杜艳,赵利华,吴海标,等. 艾炷灸对 D-半乳糖衰老小鼠大脑皮层细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子、视网膜母细胞瘤抑制蛋白及 c-fos 的影响[J]. 针刺研究,2010,35(4):250-254,276.
- [30] 赵利华,韦良玉,陈煌,等. 艾灸对 D-半乳糖衰老小鼠学习记忆、大脑组织 NOS/NO-cGMP 信号系统及 c-fosmRNA 的影响[J]. 上海针灸杂志,2012,31(3):194-197.
- [31] 王玉琳,金泽,孙忠人. 针刺对 D-gal 致衰老大鼠模型脑组织 NO、NOS、Ca⁺-Mg²⁺-ATPase 酶活性的影响[J]. 针灸临床杂志,2011,27(8):52-54.

(2016-05-28 收稿 责任编辑:白桦)