

## “功能医学”与抗衰老

闻莉<sup>1</sup> 潘洁<sup>2,3</sup> 胡学庆<sup>1</sup> 包祺<sup>1,3</sup> 综述, 马奇<sup>1</sup> 赵启明<sup>4</sup> 审校

(1. 浙江大学医学院附属第二医院整形外科 浙江 杭州 310009; 2. 浙江大学医学院附属第二医院内分泌科 浙江 杭州 310009; 3. 浙江大学胃肠病研究所 浙江 杭州 310000; 4. 浙江医院整形外科 浙江 杭州 310013)

**[摘要]** “功能医学”与抗衰老医学均为近段时间以来医疗美容行业乃至大健康产业领域的热门学科分支, 本文通过对“功能医学”基本概念的阐释, 来比较其与传统医学的差异。与此同时, 通过对抗衰老医学基本理念的挖掘, 找到其与“功能医学”在目标和实践途径上的一致性, 进而从激素相关信号通路、氧自由基与抗氧化剂、晚期糖基化终产物及其拮抗剂三个方面对如何将“功能医学”的基本原理应用于抗衰老医学科研及临床实践的现状与进展进行综合论述, 为抗衰老医学, 特别是与“功能医学”等相关交叉学科领域, 寻找新的发展方向做一些探索性的工作。

**[关键词]** 功能医学; 抗衰老医学; 信号通路; 氧自由基; 抗氧化剂; 晚期糖基化终产物

**[中图分类号]** R622 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-6455 (2018) 09-0006-03

## Functional Medicine and Anti-aging

WEN Li<sup>1</sup>, PAN Jie<sup>2,3</sup>, HU Xue-qing<sup>1</sup>, BAO Qi<sup>1,3</sup>, MA Qi<sup>1</sup>, ZHAO Qi-ming<sup>4</sup>

(1. Department of Plastic and Reconstructive Surgery, the Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310009, Zhejiang, China; 2. Department of Endocrinology and Metabolism, the Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310009, Zhejiang, China; 3. Institute of Gastroenterology, Zhejiang University, Hangzhou 310000, Zhejiang, China; 4. Department of Plastic Surgery, Zhejiang Hospital, Hangzhou 310013, Zhejiang, China)

**Abstract:** “Functional medicine” and anti-aging medicine are two current topics highlighted in aesthetic field and healthy industry. By demonstrating the basic concepts of functional medicine, we tried to compare it with traditional medicine. Meanwhile, in excavating the content of anti-aging medicine, we revealed the inner linkage between anti-aging medicine and functional medicine in the aspect of ultimate goal and way of application. In the review, we systematically summarized the current scientific and clinical status of how functional medicine is contributing to the anti-aging strategy in terms of hormone related signaling pathways, reactive oxygen species and antioxidant, as well as advanced glycation end-products and their antagonists, thus to explore new orientation of the development of these interdisciplinary field.

**Key words:** functional medicine; anti-aging medicine; signaling pathway; oxygen free radicals; antioxidants; Advanced glycation end-products (AGEs)

### 1 “功能医学”的基本概念

所谓“功能医学”是替代医学(Alternative medicine)的一种, 主要关注环境与人体消化系统、内分泌系统及免疫系统的关系<sup>[1]</sup>。它专注于为患者提供个性化治疗手段。但目前有不少无良从业者, 套用“功能医学”的概念, 使用许多未经证实有效或已经被证实无效的手段, 行伪科学之实。因此, 作为专业抗衰老从业者, 要科学甄别, 秉着患者生命所系的责任感, 积极实践真实的“功能医学”。因此, 在没有业内广泛认同的前提下, 本文将所有“功能医学”名词都添加双引号。

“功能医学”是以科学为基础的保健医学, 属预防医学领域。其应用是以人的基因、环境、饮食、生活型态、心灵等共同组合成的独特体质作为治疗的指标, 而非只是治疗疾病的症状<sup>[2]</sup>。

国外学者对“功能医学”的定义是: 从遗传、环境、生理、心理和生活方式的关系着手, 研究人体功能下降到病理改变的发病过程。从而在保健、慢性病以及抗衰老等方面提供诊断和干预治疗方案<sup>[3]</sup>。国内学者也对“功能医学”进行了基本定义, “功能医学”(Functional medicine)是指从遗传、环境、心理、生活方式和生理的

联动关系入手,通过研究人体由生理功能下降到病理改变的发病过程,来判断功能变化程度、疾病的发展进程,找出功能下降和疾病产生的原因,做到早期发现疾病及预防未来疾病的发生。在此基础上,医生给出具有针对性的“个性化干预方案”<sup>[4]</sup>。

## 2 “功能医学”与传统医学比较

“功能医学”与传统医学的比较,传统医学的特点是以疾病为中心,以医生为中心,同一治疗方案所有患者,专科化,以症状为基础作出诊断,追求疾病的早期发现。传统医学的出发点与落脚点都是疾病,鉴别是什么疾病,找出单一的致病原因,并将不同病症分别认定,主要依靠病理诊断,解决的主要问题是怎样医治疾病。

而“功能医学”主要的出发点与落脚点是健康,解决的主要问题是为什么生病,需要考虑复杂的身体内部联动关系,寻找不同病症间的关联性,将身体功能具体量化从而达到防病治病的目的。因此,“功能医学”的特点是:以健康为中心,以患者为中心,将患者作为一个功能整体进行施治,关注病因,关注患者个体化的生理化学指标的改变,从而在指标尚未改变到引起疾病的程度就进行干预,因此是以预防疾病的发生为主。

因此,总结“功能医学”的基本特点是功能评估、早期干预、个性化治疗与治未病。

## 3 抗衰老医学的理念

衰老是自然规律,是难以抗拒的,无法逆转的,衰老只能延缓。因此,抗衰老医学的主要工作还是延缓衰老,留住年轻,延长健康生存时间,降低衰老相关疾病的发生。衰老相关疾病包括:肿瘤,心血管疾病,糖尿病,骨质疏松,神经退行性病变(Parkinson's病, Alzheimer病)<sup>[5-6]</sup>。抗衰老医学应用早期检测(蛋白、分子、基因等水平),进行诊断,采用主动干预措施,个性化临床治疗手段,动态监测衰老相关功能失常、功能丧失,从而有效延缓衰老,防治衰老相关疾病。

## 4 “功能医学”与抗衰老医学

“功能医学”与抗衰老医学拥有共同的目标一治未病,使人们健康地衰老。它们拥有共同的实践途径一检测不足,个体化补充。目前临床上有许多检验指标是能够测定其水平的,而这些指标水平的高低又能够提示某些衰老相关信号通路的分子表达情况,一些已经在临床应用或处于临床前研究阶段的药物能够促进或者抑制这些信号分子的表达,从而达到延缓衰老,抑制衰老相关疾病的目的。这就是应用“功能医学”理念所要达到的抗衰老医学目

的。下面将分激素相关信号通路、氧自由基与抗氧化剂、晚期糖基化终产物及其拮抗剂三部分来探讨将“功能医学”正确理念应用于抗衰老医学实践的试验及临床案例。

## 5 激素相关信号通路

Milman研究了184例90~99岁老人的血浆IGF-1水平,结果发现血浆IGF-1水平低的女性比水平高的女性生存时间显著延长,但在男性受试者中无此现象。而在具有肿瘤病史的患者中,无论男女,IGF-1水平低者生存时间延长<sup>[7]</sup>。其他一些研究表明,阻断GH(生长激素, Growth hormone)—IGF-1通路,能够使患者的生存延长。如GH-IGF-1阻断剂二甲双胍(Metformin),Bannister的研究表明,应用二甲双胍治疗的2型糖尿病患者的生存率显著高于非糖尿病的对照组患者,而应用磺脲类药物治疗,则会降低生存<sup>[8]</sup>。

2015年,美国FDA批准了一项称为“Targeting Aging With Metformin (TAME)”的人体药物研究,将有3 000例70~80岁老人参与试验,全美15个医学中心参与,需历时5~7年,用于评价是否能将二甲双胍作为抗衰老药物,应用于人类<sup>[9]</sup>。最新的研究表明,原本用于治疗肢端肥大症的生长抑素类似物,以及生长激素受体拮抗剂培维索孟(Pegvisomant),因其能够抑制GH/IGF-1轴,发现其有抑制衰老相关疾病及延缓衰老的潜力<sup>[10-11]</sup>。

## 6 氧自由基与抗氧化剂

氧自由基理论(Free radical theory reactive oxygen species, ROS)于1956年由Denham Harman首先提出,目前的技术水平,医学上可以准确地通过定量、半定量的方法测定血浆或其他组织液中的氧自由基水平,从而根据氧自由基的水平选择一定的抗氧化剂。

传统的抗氧化剂如维生素E、维生素C,在Hemilä H的研究中提示,维生素E联合维生素C能够显著延长吸烟男性的生存,而单纯补充维生素E则并无此效应<sup>[12]</sup>。辅酶Q10亦是传统的抗氧化剂,Hoppe U的研究表明随着年龄的递增辅酶Q10在皮肤内的水平逐渐降低,而补充辅酶Q10能够减轻皱纹加深程度<sup>[13]</sup>。另一种由辅酶Q10衍生物合成转化而来的抗氧化剂是Idebenone艾地苯,艾地苯原为治疗慢性脑血管病及脑外伤等所引起的脑功能损害,由于相似之抗氧化特性,近来在部分保养品应用中类似于辅酶Q10(CoQ10)成份,但与Q10有一个重要的差异在于,Q10在缺氧条件下会由抗氧化转为自氧化,而制造出自由基,而艾地苯则无此风险;且对肌肤的穿透力更佳,实验证实,抗氧化的效果也更好。Weyer的研究表明,艾地苯能够显著改善衰老相关疾病—Alzheimer病患者的症状<sup>[14]</sup>。另一类抗氧化剂硫辛酸(Lipoic acid, LA),Ziegler及Haak的研究表明,其能改善衰老相关疾

病—糖尿病患者的周围神经症状、微循环状态<sup>[15-16]</sup>。

众所周知,线粒体是氧自由基的源头,目前最新的抗氧化剂是mitochondria-targeted antioxidants靶向线粒体的抗氧化剂,即能从源头上清除氧自由基<sup>[17]</sup>。SkQ1即为此类新型抗氧化剂,Anisimov的研究表明,在动物实验中,它能显著延长生存时间。且在俄罗斯,已被应用于治疗衰老相关眼病<sup>[18]</sup>。

## 7 晚期糖基化终产物及其拮抗剂

最近的研究表明,晚期糖基化终产物(Advanced glycation end-products, AGEs)亦与衰老相关。实验证实,摄入高AGEs食物导致组织损伤,反之则有保护作用。很多药物被证实为AGEs相关通路的阻滞剂,如aminoguanidine, benfotiamine, 阿司匹林,二甲双胍,肾素-血管紧张素拮抗剂,其中ALT-711(alagebrium chloride)被认为是最有前景的下一代抗衰老药物,它能够催化破坏AGEs交联。

Pullerits R与Papagrigroraki A的研究证实,全血、血浆及滑膜腔的晚期糖基化终产物的水平能够被准确测定<sup>[19-20]</sup>。从而为抑制晚期糖基化终产物的产生提供了依据。Kumar S的研究证实,长期应用阿司匹林能够减少衰老相关疾病,包括动脉粥样硬化、糖尿病及肿瘤,所导致的死亡,同时能够延长老年患者的生存时间<sup>[21]</sup>。Zhenda也报道肾素-血管紧张素拮抗剂洛沙坦(Ang II receptor blocker-losartan),作为另一种晚期糖基化终产物亦能够在内皮细胞内降低AGEs的表达<sup>[22]</sup>。Stirban报道苯磷硫胺(Benfotiamine)能够降低糖尿病患者血管内皮细胞的AGEs<sup>[23]</sup>。ALT-711(alagebrium chloride)被认为是最有前景的下一代抗衰老药物,它能够催化破坏AGEs交联。大量研究表明,其能减轻衰老相关疾病,如扩张型心衰、糖尿病肾病<sup>[24-25]</sup>。奥利司他(Orlistat)是一种强效和长效的特异性胃肠道脂肪酶抑制剂,亦是抗AGEs药物。Diamanti-Kandarakis的研究表明,奥利司他能够显著降低正常人及多囊卵巢综合征患者体内AGEs的水平<sup>[26]</sup>。

## 8 总结

综上所述,尽管“功能医学”饱受争论,但取其精华去其糟粕,其部分理论和实践技术是值得借鉴的,特别是它与抗衰老医学相结合,能够产生交叉学科融合的创新领域。即通过不同蛋白、分子、基因水平的检测,根据患者个体化的需求,选择个性化的治疗方案,以达到延缓衰老、抑制衰老相关疾病的目的。无论“功能医学”还是抗衰老医学均处于起步阶段,需要相关业者提高自身素质,净化行业环境,为患者提供高质量的医疗服务。

## 【参考文献】

- [1] Ehrlich G, Callender T, Gaster B. Integrative medicine at academic health centers: A survey of clinicians' educational backgrounds and practices[J]. *Family Medicine*, 2013, 45(5): 330-334.
- [2] David SJ. Textbook of Functional Medicine[M]. Gig Harbor: Institute for Functional Medicine, 2010: 3-4.
- [3] Hyman M. Systems biology, toxins, obesity, and functional medicine[J]. 13th International Symposium of the Institute for Functional Medicine, 2014, 1(1): 1-2.
- [4] 曾强. 功能医学概论[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 6-7.
- [5] Wenz T, Rossi SG, Rotundo RL, et al. Increased muscle PGC-1 $\alpha$  expression protects from sarcopenia and metabolic disease during aging[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(48): 20405-20410.
- [6] Anton B, Vitetta L, Cortizo F, et al. Can we delay aging? The biology and science of aging[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2005, 1057: 525-535.
- [7] Milman S, Atzmon G, Huffman DM, et al. Low insulin-like growth factor-1 level predicts survival in humans with exceptional longevity[J]. *Aging Cell*, 2014, 13(4): 769-771.
- [8] Bannister CA, Holden SE, Jenkins-Jones S, et al. Can people with type 2 diabetes live longer than those without? A comparison of mortality in people initiated with metformin or sulphonylurea monotherapy and matched, nondiabetic controls[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(11): 1165-1173.
- [9] Check Hayden E. Anti-ageing pill pushed as bona fide drug[J]. *Nature*, 2015, 522(7556): 265-266.
- [10] Giustina A, Chanson P, Kleinberg D, et al. Expert consensus document: a consensus on the medical treatment of acromegaly[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10(4): 243-248.
- [11] Kopchick JJ. Lessons learned from studies with the growth hormone receptor[J]. *Growth Horm IGF Res*, 2016, 28(1): 21-25.
- [12] Hemilä H, Kaprio J. Vitamin E may affect the life expectancy of men, depending on dietary vitamin C intake and smoking[J]. *Age Ageing*, 2011, 40(2): 215-220.
- [13] Hoppe U, Bergemann J, Diembeck W, et al. Coenzyme Q10: acutaneous antioxidant and energizer[J]. *Biofactors*, 1999, 9(1): 371-375.
- [14] Weyer G, Babej-Dolle RM, Hadler D, et al. A controlled study of 2 doses of idebenone in the treatment of Alzheimer's disease[J]. *Neuropsychobiology*, 1997, 36(1): 73-82.
- [15] Ziegler D, Ametov A, Barinov A, et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(11): 2365-2370.
- [16] Haak E, Usadel KH, Kusterer K, et al. Effects of alpha-lipoic acid on microcirculation in patients with peripheral diabetic neuropathy[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2000, 108(3): 168-174.
- [17] Vaiserman AM, Lushchak OV, Koliada AK. Anti-aging pharmacology: Promises and pitfalls[J]. *Ageing Res Rev*, 2016, 31: 9-35.
- [18] Anisimov VN, Egorov MV, Krasilshchikova MS, et al. Effects of the mitochondria-targeted antioxidant SkQ1 on lifespan of rodents[J]. *Aging (Albany NY)*, 2011, 3(11): 1110-1119.
- [19] Pullerits R, Bokarewa M, Dahlberg L, et al. Decreased levels of soluble receptor for advanced glycation end products in patients with

- rheumatoid arthritis indicating deficient inflammatory control[J]. Arthritis Res Ther,2005,7(4):R817-R824.
- [20]Pullerits R,Bokarewa M,Dahlberg L,et al.Advanced glycation end products are increased in the skin and blood of patients with severe psoriasis[J].Acta Derm Venereol,2017,97(7):782-787.
- [21]Kumar S,Lombard DB.Finding ponce de Leon's pill: challenges in screening for anti-aging molecules[J].F1000Res,2016,5(1):406-416.
- [22]Zheng Z,Cheng C,Dong R,et al.Advanced glycation end products upregulate angiopoietin-like protein 4 expression by activating the renin-angiotensin system in endothelial cells[J].Biomed Rep,2015,3(4):578-582.
- [23]Stirban A,Negrean M,Stratmann B,et al.Benfortiamine prevents macro-and microvascular endothelial dysfunction and oxidative stress following a meal rich in advanced glycation end products in individuals with type 2 diabetes[J].Diab Care,2006,29(1):2064-2071.
- [24]Little WC,Zile MR,Kitzman DW,et al.The effect of alagebrium chloride (ALT-711), a novel glucose cross-link breaker, in the treatment of elderly patients with diastolic heart failure[J].J Card Fail,2005,11(1):191-195.
- [25]Thallas-Bonke V,Lindschau C,Rizkalla B,et al.Attenuation of extracellular matrix accumulation in diabetic nephropathy by the advanced glycation end product cross-link breaker ALT-711 via a protein kinase C--dependent pathway[J].Diabetes,2004,53(1):2921-2930.
- [26]Diamanti-Kandarakis E,Katsikis I,Piperi C,et al.Effect of long-term orlistat treatment on serum levels of advanced glycation end-products in women with polycystic ovary syndrome[J].Clin Endocrinol (Oxf),2007,66(1):103-109.

[收稿日期]2018-04-10 [修回日期]2018-07-27

编辑/朱婉蓉

•论著•

## 肠道菌群与痤疮发生的相关性分析：110例肠道菌群样本的回顾性研究

王萃<sup>1</sup>, 张柳萦<sup>2</sup>, 黄卫新<sup>2</sup>

[1. 树兰(杭州)医院整形美容科 浙江 杭州 310000; 2. 浙江同创越诚健康科技有限公司 浙江 绍兴 312000]

**[摘要]**目的：探讨肠道菌群是否参与痤疮的发病。方法：回顾性调查分析树兰(杭州)医院曾进行肠道菌群检测的110例患者。根据皮肤状态将其分为痤疮组和非痤疮组，并设计LND评分表对痤疮严重程度进行量化评估，运用R统计软件(t检验，皮尔逊相关性检验)进行两组间肠道6种优势细菌菌群差异分析。结果：两组肠道菌群多样性未发现显著差异，但痤疮组的乳酸菌、双歧杆菌数量均少于非痤疮组，且痤疮组的双歧杆菌与肠杆菌比值(B/E值)低于非痤疮组，差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。痤疮严重程度与B/E值之间并无统计意义的相关性。结论：痤疮患者肠道内益生菌数量的丢失可能参与痤疮的发病机制，但痤疮严重程度与益生菌的丢失量之间并无线性相关。

**[关键词]** 痤疮；肠道微生态；聚合酶链式反应；回顾性

**[中图分类号]** R758.73<sup>+</sup>3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-6455(2018)09-0009-04

## Correlation Analysis of Intestinal Microflora and Acne: A Retrospective Study on 110 Patients

WANG Cui<sup>1</sup>, ZHANG Liu-ying<sup>2</sup>, HUANG Wei-xin<sup>2</sup>

[1. Department of Plastic Surgery, Shulan (Hangzhou) Hospital, Hangzhou 310000, Zhejiang, China; 2. Zhejiang Tongchuang Yuecheng Health Technology Co., Ltd, Shaoxing 312000, Zhejiang, China]

**Abstract:** **Objective** In this study, we retrospective investigate changes in intestinal microflora in patients with acne, and their role in this dermatological disorder. **Methods** 110 patients whose fecal flora were analyzed within a year were retrospective studied. They were classified into acne group and non-acne group. LND tool was used to assess the acne. The numbers of intestinal microflora between the two groups were statistical analyzed. **Results** The number of fecal lactobacillus, as well as bifidobacterium were significantly decreased in patients with acne compared with the non-acne group, and B/E (Bifidobacterium/