

基于文本挖掘技术探讨针刺治疗肥胖症的作用机制

王振杰¹, 王金金¹, 蔡晓琳¹, 王宇霓¹, 黄佩颖¹, 张雨欣¹, 黄一兴¹, 张维炊¹, 朱金凤¹, 罗紫艺¹, 杜以宽², 杨春^{1*} (1. 广东医科大学东莞市干细胞与再生组织工程重点实验室, 广东东莞 523808; 2. 南方医科大学第十附属医院, 广东东莞 523059)

摘要: **目的** 通过使用计算工具和公开数据确定肥胖症相关的基因和信号通路, 了解针刺治疗肥胖症的潜在机制, 并初步探索针刺在肥胖相关癌症表达中的差异基因。 **方法** 使用文本挖掘的方法, 通过 GenCLiP 3 检索和筛选出与“肥胖”“瘦素”“针刺”高度相关的基因, 并使用 David 功能富集进行 GO 分析和 KEGG 分析, 利用 String 数据库进行蛋白质间相互作用分析, 最后通过基因表达谱交互分析 (GEPIA) 数据库对核心基因进行 Boxplot 和 Survival Analysis 分析。 **结果** 筛选出脂联素 (ADIPOQ)、瘦素 (LEP)、胰岛素 (INS) 等 14 个关键基因, 主要富集于非酒精性脂肪肝、脂肪细胞因子信号通路、AMPK 信号通路、胰岛素分泌以及 JAK-STAT 信号通路等 10 条通路。 GEPIA 筛选结果显示白介素 6 (IL6) 在胰腺癌 (PAAD) 的表达中均有重要意义。 **结论** 针刺疗法可能通过调节 ADIPOQ、LEP、INS 等基因和参与 AMPK 等信号通路改善肥胖症, 同时针刺可以辅助治疗 PAAD, 为肥胖症的治疗提供了新的思路。

关键词: 文本挖掘技术; 针刺; 肥胖症; 瘦素; 脂联素; 胰腺癌; 作用机制

中图分类号: R 285

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2024) 05-0474-09

Exploring the mechanism of acupuncture in the treatment of obesity based on text mining

WANG Zhenjie¹, WANG Jinjin¹, CAI Xiaolin¹, WANG Yuni¹, HUANG Peiying¹, ZHANG Yuxin¹, HUANG Yixing¹, ZHANG Weichui¹, ZHU Jinfeng¹, LUO Ziyi¹, DU Yikuan², YANG Chun^{1*} (1. Dongguan Key Laboratory of Stem Cell and Regenerative Tissue Engineering, Guangdong Medical University, Dongguan 523808, China; 2. The Tenth Affiliated Hospital of Southern Medical University, Dongguan 523059, China)

Abstract: **Objective** To identify obesity-related genes and signaling pathways, computational tools and publicly available data were used to analyze the potential mechanisms of acupuncture for the treatment of obesity, and to initially explore the differential genes of acupuncture in the expression of obesity-associated cancers. **Methods** Text mining methods were used to search the genes highly associated with “obesity” “leptin” and “acupuncture” by GenCLIP 3, and then David’s functional enrichment for GO analysis and KEGG analysis, and the String database was used to identify the difference genes. Finally, the Boxplot and Survival Analysis of the core genes were performed by the Gene Expression Profiling Interaction Analysis (GEPIA) database. **Results** 14 key genes, including adiponectin (ADIPOQ), leptin (LEP), and insulin (INS), were screened, which were mainly enriched in 10 pathways, including non-alcoholic fatty liver disease, adipocytokine signaling pathway, AMPK signaling pathway, insulin secretion, and JAK-STAT signaling pathway, etc. The results of GEPIA screening showed that interleukin 6 (IL6) was important in the expression of both pancreatic adenocarcinoma (PAAD). **Conclusion** Acupuncture therapy may improve obesity by regulating genes such as ADIPOQ, LEP, and INS and participating in signaling pathways such as AMPK, while acupuncture can assist in the treatment of PAAD, which provides new ideas for the treatment of obesity.

Key words: text mining technology; acupuncture; obesity; leptin; adiponectin; pancreatic adenocarcinoma; mechanism of action

收稿日期: 2024-02-04

基金项目: 广东省自然科学基金 (2021B1515140012, 2023A1515010083), 广东医科大学大学生创新实验计划 (2021ZZDS006, 2022ZYDS003, 2022FYDB009, 2022FCDS003, 2023ZYDS001, 2023FZDS001, 2023FYDB010), 广东医科大学大学生创新创业训练项目 (GDMU2021003, GDMU2021049, GDMU2022031, GDMU2022047, GDMU2022063, GDMU2022077, GDMU2022078, GDMU2023008, GDMU2023015, GDMU2023026, GDMU2023042, GDMU2023102), 广东医科大学-南方医科大学结对项目 (4SG24028G)

作者简介: 王振杰, 女, 在读本科生, E-mail: jf1201818@163.com

通信作者: 杨春, 女, 博士, 教授, E-mail: yangchunangel@163.com

肥胖症 (obesity) 是一种由多种原因引起的慢性代谢性疾病,可增加 2 型糖尿病、心血管疾病和癌症等疾病的风险^[1-2]。尽早对肥胖症进行干预,有利于预防各种并发症的发生。针刺疗法在肥胖症的治疗上具有独特的优势,研究表明,针刺可以降低血清瘦素(leptin, LEP)的水平,减少白色脂肪含量,达到减肥效果^[3]。但肥胖症的发生机制复杂多变,目前针刺治疗肥胖症的分子机制尚未明确,仍需进一步的深入研究。

文本挖掘(text mining, TM)技术是一种从已发表的研究中自动检索数据和研究分子机制的有效方法,将其用于中医和针灸,可以提取与疾病相关的基因、蛋白质、分子相互作用等信息,探索针刺治疗肥胖症的基因关系、完善蛋白质关联网络^[4]。本研究拟通过文本挖掘和综合生物信息学分析,挖掘针刺治疗肥胖症的潜在机制,为针刺治疗肥胖相关疾病提供研究基础。

1 材料和方法

1.1 数据来源

本研究的基因数据都来自 GenCLiP 3 文献挖掘软件。在 GenCLiP 3 网址 (<http://ci.smu.edu.cn/genclip/3/analysis.php>) 检索设置表型加蛋白(基因)进行检索。通过检索字符('obesity' OR 'adiposis' OR 'corpulency') AND ('Leptin') 得到与“肥胖”和“瘦素”相关的基因(基因集 1); 检索字符('acupuncture' OR 'needling' OR 'prodding') AND ('Leptin') 得到与“针刺”和“瘦素”相关的基因(基因集 2)。

1.2 交集基因筛选

将检索获得的两组相关基因取交集并进行可视化处理。利用 Venny2.1 在线软件 (<https://bioinfo.gp.cnb.csic.es/tools/venny/>) 制作韦恩图,对检索的两组基因集取交集。

1.3 David 功能富集

通过 DAVID Bioinformatics Resources 6.8 软件对获得的交集基因进行 David 功能富集 (<https://david.ncifcrf.gov/home.jsp>)。将基因导入软件后,进行基因生物功能学(gene ontology, GO)及京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析,获取相关基因的生物过程(biological process, BP)、细胞成分(cellular component, CC)、分子功能(molecular function, MF)、KEGG 结果。将 BP、CC、MF 结果导入 Excel,制成 GO 分析直方图。同时,独立提取 KEGG 的前 10 个结果,并使用 R 语言的 ggplot2 软件包绘制气泡图。 $P < 0.05$ 表示差异具有

统计学意义。

1.4 构建蛋白互作网络(protein-protein interaction, PPI)图

利用 String 数据库构建交集基因的 PPI 网络,研究各基因及蛋白的相互关系。将交集基因映射到 PPI 中,筛选基因间 interaction score > 0.4 的基因构建 PPI 网络,并根据基因间的连通度对基因进行排序,前 10 位被定义为 PPI 网络的关键基因。

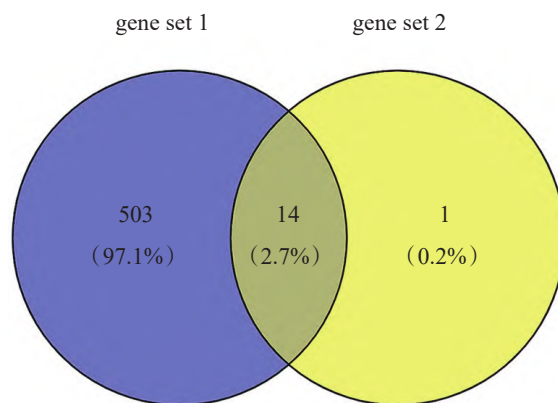
1.5 基因表达谱交互分析(gene expression profiling interaction analysis, GEPIA)筛选

将相关基因导入 GEPIA 软件 (<http://gepia.cancer-pku.cn/>) 进行 Boxplot 和 Survival Analysis 筛选,查找这些基因在相关癌症中的表达水平,探索相关基因与对应癌症之间的关系。

2 结果

2.1 筛选基因

GenCLiP 3 基因检索设置表型加蛋白(基因)检索: 基因集 1 得到 517 个基因, 基因集 2 得到 15 个基因。通过韦恩图取交集得到共 14 个交集基因同时与“肥胖”“瘦素”“针刺”相关, 见图 1。分别是: LEP、脂联素(adiponectin, ADIPOQ)、瘦素受体(leptin receptor, LEPR)、饥饿素(ghrelin, GHRL)、抵抗素(resistin, RETN)、白介素 6(interleukin 6, IL6)、神经肽 Y(neuropeptide Y, NPY)、溶血磷脂酸(lysophatidic acids, LPA)、高血糖素(glucagon, GCG)、胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)、YY 肽(peptide YY, PYY)、胰岛素(insulin, INS)、促性腺激素释放激素 1(gonadotropin-releasing hormone-1, GNRH1) 以及胰高血糖素样肽-1 受体(glucagon-like peptide-1 receptor, GLP1R)。



“gene set 1”表示“肥胖-瘦素”相关基因,“gene set 2”表示“针刺-瘦素”相关基因。

图1 “肥胖-瘦素”和“针刺-瘦素”相关基因韦恩图

2.2 交集基因的GO和KEGG富集分析

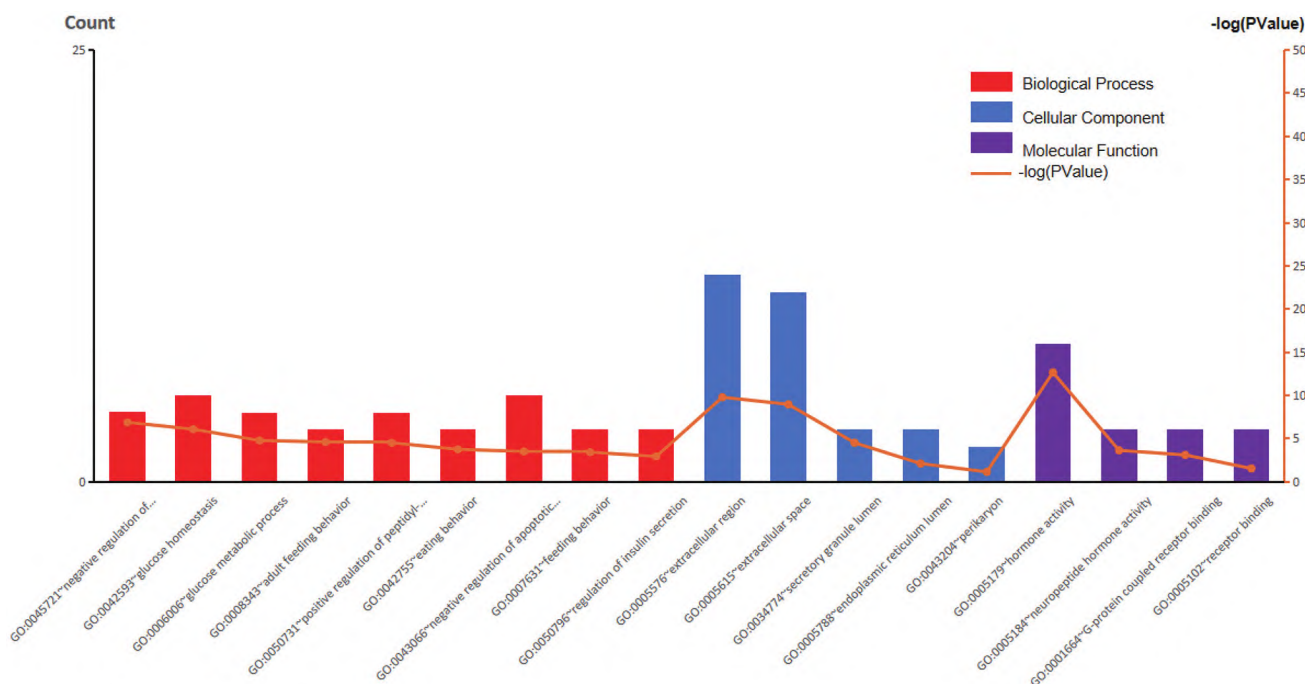
为探讨这些交集基因对应的细胞功能,本研究使用DAVID数据库对基因进行GO和KEGG富集分析。GO分析包括对BP、CC以及MF等方面进行富集分析。GO分析显示,BP方面这些基因与糖异生的负调控、葡萄糖稳态、葡萄糖代谢过程、成人喂养行为、肽基酪氨酸磷酸化的正调控等9个生物功能相关;CC方面与细胞外区域、细胞外空间、分泌颗粒腔、内质网腔、核周体5种细胞成分相关;MF方面,这些基因与激素活性、神经肽激素活性、G蛋白偶联受体结合、受体结合4项分子功能相关,见图2。

KEGG通路分析结果显示这些差异基因共参与10条信号通路,包括非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)、脂肪细胞因子信号通路、

腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)信号通路、胰岛素分泌、酪氨酸激酶(janus activated kinase, JAK)-信号转导及转录激活因子(singal transducers and activators of transcription, STAT)信号通路、环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, CAMP)信号通路、细胞因子-细胞因子受体相互作用、神经活性配体-受体相互作用、II型糖尿病、脂肪细胞脂解调节,见图3。其中3种表达最丰富的途径是:非酒精性脂肪肝($P<0.001$)、脂肪细胞因子信号通路($P<0.001$)和AMPK信号通路($P<0.001$),见表1。

2.3 PPI网络构建

为研究各蛋白之间的相互关系,从而了解核心调控基因,本研究利用String数据库对14个交集基因进

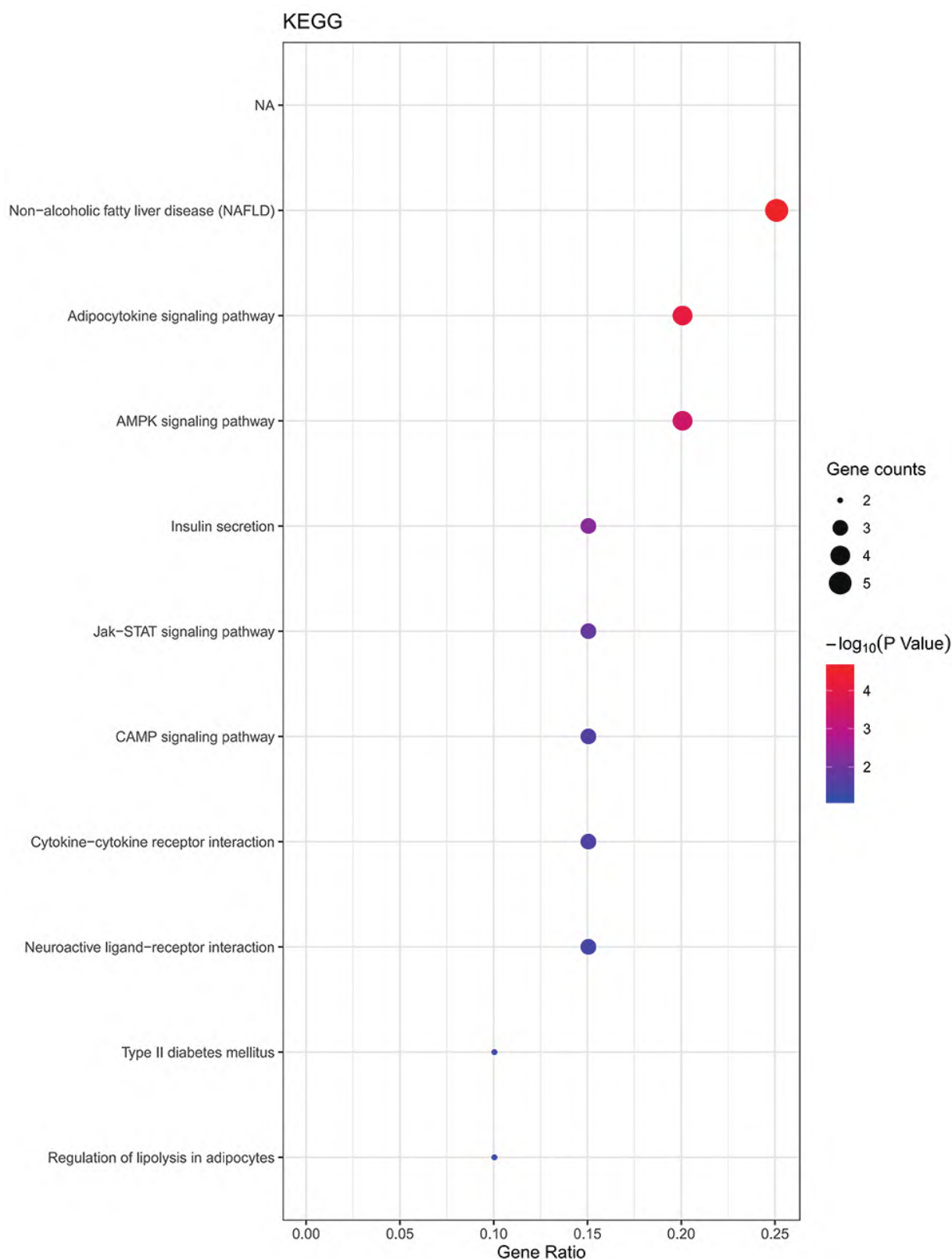


红色表示BP,蓝色表示CC,紫色表示MF,橙色折线对应数据为各项参数对应 $-\log_{10}(P\text{值})$ 的值

图2 交集基因的GO分析直方图

表1 交集基因KEGG富集分析结果

富集通路	%	P	靶向基因
hsa04932:Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)	0.250878073	2.58E-05	LEP,IL6,INS,LEPR,ADIPOQ
hsa04920:Adipocytokine signaling pathway	0.200702459	8.11E-05	LEP,NPY,LEPR,ADIPOQ
hsa04152:AMPK signaling pathway	0.200702459	4.33E-04	LEP,INS,LEPR,ADIPOQ
hsa04911:Insulin secretion	0.150526844	0.005134767	GCG,INS,GLP1R
hsa04630:Jak-STAT signaling pathway	0.150526844	0.014415179	LEP,IL6,LEPR
hsa04024:cAMP signaling pathway	0.150526844	0.025974035	NPY,GHRL,GLP1R
hsa04060:Cytokine-cytokine receptor interaction	0.150526844	0.037975502	LEP,IL6,LEPR
hsa04080:Neuroactive ligand-receptor interaction	0.150526844	0.048238704	LEP,LEPR,GLP1R
hsa04930:Type II diabetes mellitus	0.100351229	0.061109815	INS,ADIPOQ
hsa04923:Regulation of lipolysis in adipocytes	0.100351229	0.070965404	NPY,INS



圆点的大小表示被富集基因的数量,圆点的颜色表示 $-\log_{10}(P \text{ 值})$ 的值。

图3 交集基因的KEGG通路分析气泡图

行分析,利用Cytoscape构建PPI网络图,14个基因的PPI网络见图4。随后利用插件MCODE得到PPI网络中存在紧密联系的核心基因的MCODE网络,共包含

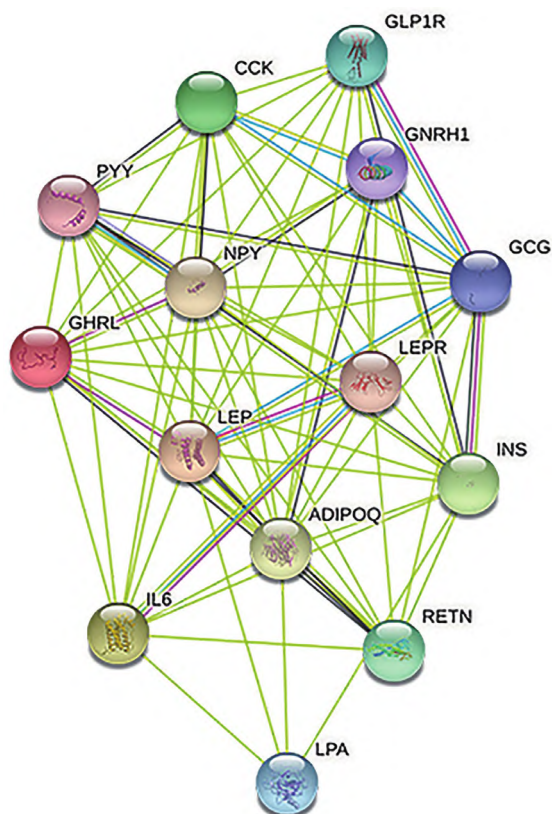
其中13个基因,见图5。同时利用MCC方法得到表达Degree位于前10位的基因分别为:ADIPOQ、LEP、INS、GCG、LEPR、GHRL、NPY、PYY、CCK及IL6,

见图6。

2.4 GEPIA 筛选

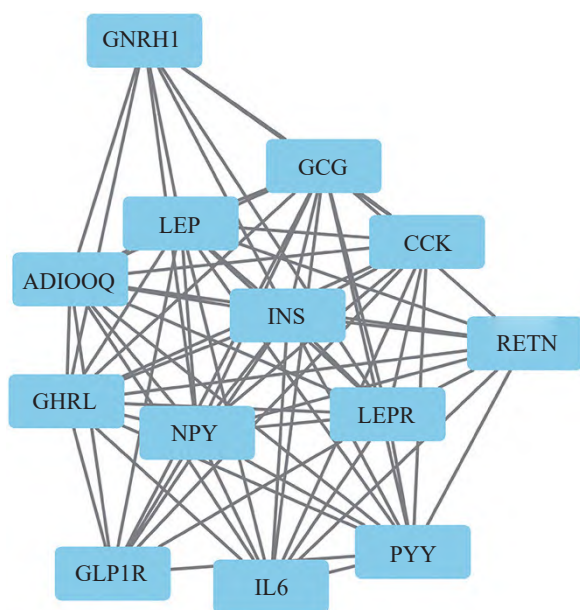
本研究利用 GEPIA 数据库分析相关基因，通过

Boxplot(图7)和Survival Analysis(图8)发现IL6基因在胰腺癌(pancreatic adenocarcinoma, PAAD)中表达有意义。



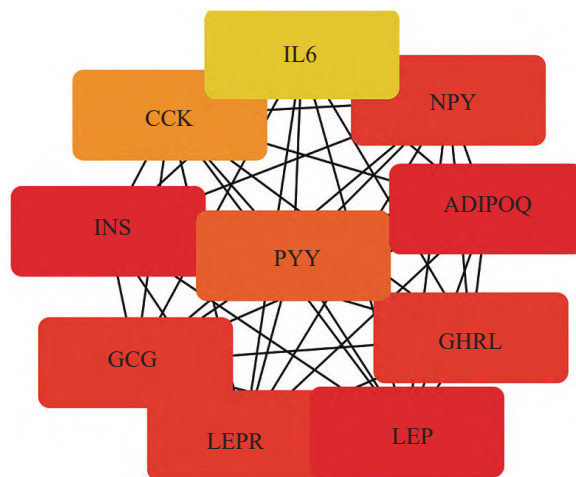
不同的节点代表不同的蛋白质，每个节点间表示一种蛋白质-蛋白质相互作用。

图4 交集基因的PPI网络



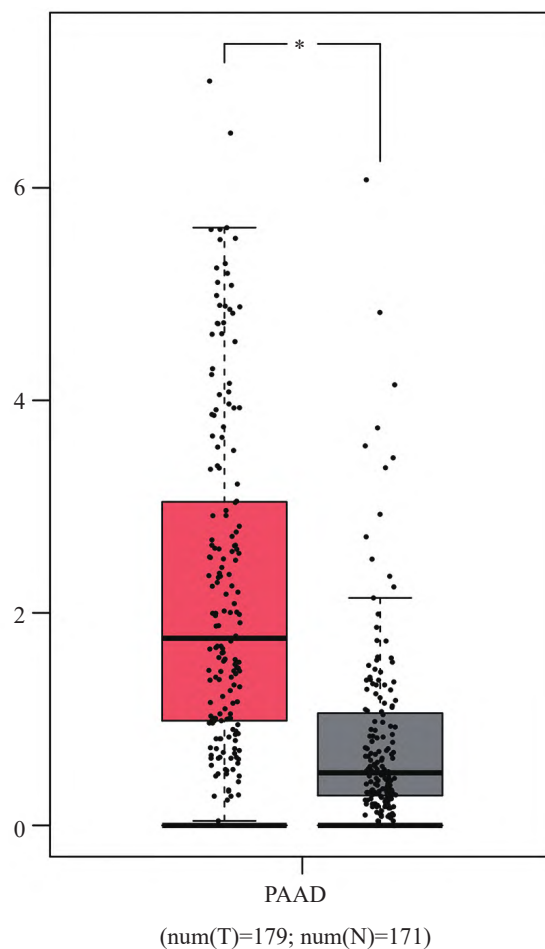
节点间连线越多,表示节点越重要。

图5 核心基因的MCODE网络图



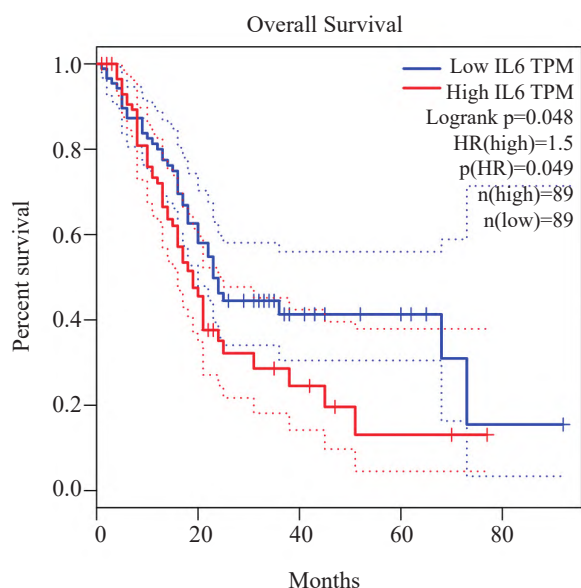
颜色越红表示Score越高。

图6 Degree位于前10的基因相互作用网络图



红色表示肿瘤组织(T),灰色表示正常组织(N), $*P<0.05$ 。

图7 胰腺癌中IL6基因的箱线图



将患者按中位数分为低表达组和高表达组,低表达组和高表达组的PAAD患者均为89例。

图8 胰腺癌中IL6基因的生存分析图谱

3 讨论

随着经济的迅速发展,肥胖人群的数量呈上升趋势且逐渐年轻化。截至2022年,全球5~19岁的儿童和青少年中有1.6亿人患有肥胖症^[5]。肥胖症的主要特征是内脏脂肪,尤其是白色脂肪组织的过度积累。目前临床上既有西医治疗方法如减肥手术、药物治疗等,也有中医治疗方式如通过中医药调节肠道菌群、调节脂肪代谢等,这些治疗方法均能够在一定程度上改善肥胖症^[6]。但由于反弹现象、手术的高风险和其他问题^[7],肥胖问题尚未得到有效解决。

随着对脂肪种类和功能的深入探索,越来越多的学者将减肥机制聚焦于脂肪转化,青睐促进白色脂肪棕色化、调节白色脂肪组织中相关脂肪因子分泌以及促进棕色脂肪组织产热等研究方向^[8]。针刺作为一种以针刺入人体特定穴位从而达到治疗目的的中国传统医术,在肥胖症的治疗上具有独特优势。针刺疗法既能够调节LEP等激素的产生从而调控身体质量^[9],又能降低白色脂肪细胞的炎性反应,增加棕色脂肪的含量,达到减轻身体质量的效果^[10]。因此,本研究认为针刺疗法可能通过调节脂肪形态的转化和瘦素等脂肪因子的表达水平发挥干预肥胖的作用。

本研究使用文本挖掘技术,将“肥胖”“瘦素”和“针刺疗法”共同的交集基因检索出来,构建PPI网络分析,发现ADIPOQ、LEP以及INS是针刺治疗肥胖的关键基因。

ADIPOQ能够刺激脂肪酸氧化和在骨骼肌中增加脂肪的吸收,并通过作用于下丘脑来调节能量消耗。研究表明,成人血清中ADIPOQ水平与体脂量呈负相关^[11]。当肥胖患者体内的脂肪激素代谢异常时,ADIPOQ的降低尤为明显,常引起脂肪合成堆积^[12],而针刺可以提高血清中ADIPOQ水平进而改善肥胖^[13]。LEP是肥胖基因的产物,在血液循环中的水平与脂肪量成正比。正常人体内,LEP具有抑制食欲作用,同时还可以通过抑制NPY和激活下丘脑中的 α -黑色素细胞刺激素等来增加能量消耗,进而逆转肥胖^[14]。但是在肥胖个体中,随着LEP含量的上升,这种食欲抑制现象反而减弱,因而影响了减肥效果的发挥^[15]。而针刺疗法可以降低肥胖小鼠体内的LEP含量,并通过改善瘦素抵抗、促进瘦素受体基因表达以及激活瘦素信号通路等方式实现减肥^[14,16]。Wang等^[17]对肥胖小鼠的电针治疗结果显示小鼠身体质量减轻与电针消除肥胖引起的脂肪堆积、显著降低LEP、化合素和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平有关。INS是由胰脏内的胰岛 β 细胞分泌的一种蛋白质激素,具有降低血糖、促进糖原、脂肪、蛋白质合成的作用。当机体内INS对葡萄糖的摄取和利用能力降低时,就会产生胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)。而大部分肥胖症患者都存在不同程度的胰岛素抵抗现象,针刺能够有效改善IR。尹刚等^[18]发现针刺“足三里”“三阴交”可以改善肥胖糖尿病大鼠的糖脂代谢及IR;何丽杰等^[19]对单纯性肥胖症患者施以针刺联合穴位埋线治疗,发现患者的胰岛素抵抗状态明显改善。上述发现证实了针刺疗法通过调节脂肪因子分泌干预肥胖症的可行性。

有趣的是,INS作为肥胖检测因子,与LEP、ADIPOQ间密切相关^[20],具体表现为:(1)INS可以通过PI3K-PKBmTOR等通路刺激LEP分泌^[21],而LEP又可以使胰岛 β 细胞膜超极化、抑制副交感神经、刺激交感神经等途径直接或间接抑制INS合成和分泌^[22];(2)ADIPOQ可以增强骨骼肌和肝脏中的胰岛素受体底物信号传导,增加INS敏感性^[23],瘦素信号传导受损则可以减少ADIPOQ分泌^[24]。由此可知,在肥胖个体中,LEP、ADIPOQ和INS是互相关联的状态。这些发现与PPI网络分析的结果不谋而合。

GO功能分析发现,LEP、ADIPOQ、INS等关键基因主要参与糖异生的负调控、葡萄糖稳态、葡萄糖代谢等生物过程,并富集在非酒精性脂肪肝、脂肪细胞因子信号通路、AMPK信号通路、胰岛素分泌、JAK-

STAT信号通路等通路。其中, AMPK在调节糖脂代谢平衡的过程发挥重要作用。研究显示, 激活的AMPK可以增加乙酰辅酶A羧化酶(acetyl CoA carboxylase, ACC)、胰岛素受体的表达和激活, 以及葡萄糖转运蛋白1/4型蛋白的产生, 从而改善胰岛素敏感性和葡萄糖代谢, 进而预防肥胖和IR^[25]。值得注意的是, AMPK相关生理生化功能的实现与上述关键基因的表达密切相关。例如, ADIPOQ与其受体1结合, 可以活化AMPK, 抑制磷酸烯醇丙酮酸羧激酶和葡萄糖6-磷酸酶转录, 从而导致糖异生减少^[26]。LEP则可以通过增加胰岛B细胞的AMPK活性, 激活ATP敏感型钾离子通道, 引起钾离子外流, 从而抑制胰岛素释, 参与葡萄糖稳态调控^[27]。此外, LEP还可以通过激活PI3K-AKT、JAK2-STAT和AMPK-ACC等信号通路减少脂肪生成和上调脂肪酸氧化^[28]。而INS则可以通过其受体及信号通路诱导下游途径PI3K级联反应的激活, 抑制下丘脑中AMPK的活性, 介导NPY的下调, 从而抑制食欲^[29]。由此可见, 肥胖个体中LEP、ADIPOQ及INS水平的表达影响着AMPK信号通路的调控, 并表现在机体的各种生物过程中, 这与GO分析的结果相一致。同时, 针刺疗法已被证实可以通过调控AMPK信号通路干预肥胖。例如, Xu等^[30]发现电针可以通过促进AMPK磷酸化以及增加上游激酶LKB1来活化下丘脑AMPK信号通路, 从而促进葡萄糖摄取和脂肪酸氧化。Li等^[31]发现电针可以改变AMPK/ACC信号通路中相关分子的表达, 并通过上调AMPK以及下调ACC水平增强IR大鼠模型中的胰岛素敏感性。

此外, AMPK作为一种细胞能量转换器, 与棕色脂肪产热和白色脂肪棕色化直接相关^[32]。研究发现, AMPK可以活化过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子1 α (peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator 1 α , PGC-1 α), 增加解耦联蛋白1 (uncoupling protein-1, UCP1) 的表达, 促进脂肪产热和能量消耗^[32-33]。而且实验证实, 电针可以通过调控AMPK α -PGC-1 α -FNDC5-鸢尾素(Irisin)信号通路, 促进鸢尾素的释放, 上调UCP1的表达, 诱导白色脂肪组织棕色化, 干预肥胖大鼠身体质量^[34]。此外, 王丽华等^[35]研究发现, 电针能增强肥胖大鼠双侧附睾脂肪组织中PGC-1 α 和UCP1的蛋白表达, 下调甘油三酯、胆固醇, 促进脂肪的“棕色化”, 并提出脂肪的“棕色化”也可能与过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 有关。有趣的是, KEGG分析结果中排名第1位的非酒精性脂肪

肝也与PPAR γ 的调节有关。王海英等^[36]证明针刺可能通过调节沉默信息调节因子1 (silent information regulator 1, Sirt1) /PPAR γ 信号通路降低NAFLD大鼠的体脂量, 减少内脏脂肪堆积, 改善脂质代谢, 进而有效治疗肥胖症。其中, Sirt1依赖的PPAR γ 去乙酰化能够促进能量消耗, 调控UCP1等棕色化基因的表达, 抑制白色脂肪基因的表达, 促使白色脂肪棕色化^[37]。由此可见, AMPK通路在针刺治疗肥胖症中发挥重要作用, 值得进一步的实验验证。此外, 非酒精性脂肪肝与AMPK通路之间存在一定的联系, 为后续的临床研究提供新思路。

肥胖是一种以慢性低度炎症状态为特征的代谢紊乱。有令人信服的证据表明, 体质量过重与至少13个解剖部位的癌症风险增加有关^[38-39]。其中, PAAD属于“炎症相关性肿瘤”, 其恶性程度极高, 早期诊断困难。有研究发现, 肥胖可以显著提高胰腺导管腺癌的患病率, 并暗示其可以通过胰岛素以外的其他细胞因子的内分泌-外分泌信号发挥作用^[40]。通过GEPIA筛选, 本研究发现IL6在PAAD中表达差异明显。IL6被认为是衔接炎症与肿瘤最为核心的炎症因子, 可通过结合跨膜受体糖蛋白130激活JAK-STAT信号通路, 从而诱导肿瘤细胞恶性增殖, 为肿瘤细胞的生长和迁移提供条件^[41]; PAAD又可以通过调控核因子- κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 和STAT3等信号通路释放促炎因子(IL6、TNF- α), 维持炎症状态并促进肿瘤增殖^[42], 由此形成恶性循环。研究发现, IL6在肥胖状态下高度表达, 胰腺癌患者的血清IL6水平同样显著高于健康人群^[43], 而针刺可以通过调节IL6的表达进而改善肥胖和舒缓胰腺癌患者的疼痛。陈霞等^[44]研究发现“调气”电针可能是通过JAK-STAT信号通路与负反馈因子SOCS直接结合进行交互作用以减少IL6等炎症因子达到镇痛作用。Huang等^[45]对小鼠足三里、百会、神庭等穴位进行电针治疗后发现小鼠体内IL6、TNF- α 的水平下降, 其机制可能是通过调控TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路以及抑制p38MAPK/STAT3信号通路来实现的。这表明针刺通过JAK-STAT信号通路调节IL6的水平可能成为临床上胰腺癌根治术后的有效康复方法, 而本研究通过KEGG通路分析显示IL6参与JAK-STAT信号通路, 也从侧面印证了针刺具有辅助治疗胰腺癌的潜力。

尽管现有研究已经证明了针刺治疗肥胖的可行性, 但是将其运用到临床治疗仍面临许多挑战。针刺效应是一种多靶点、多角度的综合作用, 其疗效不仅依

赖于穴位的选择,进针的深度、针刺的手法以及刺激时间都至关重要^[46]。此外,患者的体型、体质乃至患者在接受治疗时的状态都会影响到针刺疗效的发挥^[47]。因此,推动针刺疗法走进肥胖症的临床治疗,还需要进一步提高相关医护人员的针刺水平,做到因人而治。也正是针刺这种“因人而治”的特性,使得其很难在实验中得到量化处理。如何推动针刺的动物实验,提高动物模型的复制技术水平,从而达到量化实验的效果,仍然需要进一步的探索。目前,国内外对针刺适用病种的认可还存在差异,还需要进一步加强针刺机制的基础性研究,才能推动其临床治疗的发展。

综上所述,通过文本挖掘和对前人成果的研究,本研究发现针刺疗法能够通过调节ADIPOQ、LEP、INS等基因、参与AMPK等信号通路改善肥胖症,并且预测针刺可以改善肥胖症进而辅助治疗PAAD,改善预后发展,但其是否可行还需要进一步的研究来证实。

参考文献:

- [1] LA SALA L, PONTIROLI A E. Prevention of diabetes and cardiovascular disease in obesity[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 8178.
- [2] PIENING A, EBERT E, GOTTLIEB C, et al. Obesity-related T cell dysfunction impairs immunosurveillance and increases cancer risk[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 2835.
- [3] 莫灿婷,唐红珍,谢汉兴,等.针刺对肥胖大鼠下丘脑Leptin/JAK2/STAT5 信号通路的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(7): 4070-4073.
- [4] KRALLINGER M, LEITNER F, VALENCIA A. Analysis of biological processes and diseases using text mining approaches[J]. *Methods Mol Biol*, 2010, 593: 341-382.
- [5] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity and overweight (2024-03-01)[EB/OL]. [2024-04-15]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- [6] CHEN Y K, LIU T T, TEIA F, et al. Exploring the underlying mechanisms of obesity and diabetes and the potential of traditional Chinese medicine: An overview of the literature[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1218880.
- [7] LI C, ZHANG H, LI X. The Mechanism of traditional Chinese medicine for the treatment of obesity[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13: 3371-3381.
- [8] SCHIRINZI V, POLI C, BERTEOTTI C, et al. Browning of adipocytes: a potential therapeutic approach to obesity[J]. *Nutrients*, 2023, 15(9): 2229.
- [9] 李晓民,吴子建,蔡荣林,等.针灸辨证治疗对单纯性肥胖患者疗效及对血脂、体内瘦素、前列腺素E水平的影响[J]. *中医药临床杂志*, 2021, 33(9): 1795-1799.
- [10] 熊金龙,阮志忠.从慢性炎症角度探讨针灸治疗肥胖症的机制[J]. *基层中医药*, 2023, 2(11): 87-91.
- [11] RUPEREZ F J, MARTOS-MORENO G A, CHAMO-SO-SANCHEZ D, et al. Insulin resistance in obese children: what can metabolomics and adipokine modelling contribute?[J]. *Nutrients*, 2020, 12(11): 3310.
- [12] 司原成,苗维纳,吴高鑫,等.针刺对营养性肥胖小鼠肠黏膜TLR1/TLR2 基因的良好调控作用[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(3): 1166-1169.
- [13] 兰彩莲,潘晓华,万隆,等.电针对肥胖大鼠脂肪组织脂联素与瘦素表达的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(14): 3433-3436.
- [14] WANG L, YU C C, LI J, et al. Mechanism of action of acupuncture in obesity: a perspective from the hypothalamus[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 632324.
- [15] HENNING R J. Obesity and obesity-induced inflammatory disease contribute to atherosclerosis: a review of the pathophysiology and treatment of obesity[J]. *Am J Cardiovasc Dis*, 2021, 11(4): 504-529.
- [16] LI X, WU Z, CHEN Y, et al. Effect of acupuncture on simple obesity and serum levels of prostaglandin E and leptin in sprague-dawley rats[J]. *Comput Math Methods Med*, 2021, 2021: 6730274.
- [17] WANG H F, CHEN L, XIE Y, et al. Electroacupuncture facilitates M2 macrophage polarization and its potential role in the regulation of inflammatory response[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 140: 111655.
- [18] 尹刚,申国明,江爱娟,等.基于PKC β /P66shc 信号通路探讨针刺干预肥胖糖尿病大鼠氧化应激的作用机制[J]. *针刺研究*, 2021, 46(8): 642-648.
- [19] 何雨杰,车启富.针刺联合穴位埋线治疗单纯性肥胖症患者的效果及其对TC、TG、HDL-C、LDL-C水平的影响[J]. *中国医学创新*, 2021, 18(19): 44-48.
- [20] 崔耀辉,常陆春,李彭妮,等.揠针疗法治疗脾虚湿阻型单纯性肥胖的效果及对血清中脂肪因子LEP、ADP、Ins水平的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(1): 230-233.
- [21] TSAI M, ASAKAWA A, AMITANI H, et al. Stimulation of leptin secretion by insulin[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2012, 16(Suppl 3): S543-S548.
- [22] 胡冰林.电针对胰岛素抵抗肥胖大鼠白色脂肪组织ApN/Leptin/Resistin 表达的影响[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2019.
- [23] CHOI H M, DOSS H M, KIM K S. Multifaceted physiological roles of adiponectin in inflammation and diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 1219.
- [24] SINGH P, SHARMA P, SAHAKYAN K R, et al. Differential effects of leptin on adiponectin expression with weight gain versus obesity[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2016, 40(2): 266-274.
- [25] LEE H A, CHO J H, AFINANISA Q, et al. Ganoderma lu-

- cidum extract reduces insulin resistance by enhancing AMPK activation in high-fat diet-induced obese mice[J]. *Nutrients*, 2020, 12(11): 3338.
- [26] KHORAMIPOUR K, CHAMARI K, HEKMATIKAR A A, et al. Adiponectin: structure, physiological functions, role in diseases, and effects of nutrition[J]. *Nutrients*, 2021, 13(4): 1180.
- [27] MARROQUI L, GONZALEZ A, NECO P, et al. Role of leptin in the pancreatic beta-cell: effects and signaling pathways[J]. *J Mol Endocrinol*, 2012, 49(1): R9-R17.
- [28] WU L, LI H, XU W, et al. Dissimilar regulation of glucose and lipid metabolism by leptin in two strains of gibel carp (*Carassius gibelio*)[J]. *Br J Nutr*, 2021, 125(11): 1215-1229.
- [29] BRISKI K P, MANDAL S K, BHEEMANAPALLY K, et al. Effects of acute versus recurrent insulin-induced hypoglycemia on ventromedial hypothalamic nucleus metabolic-sensory neuron AMPK activity: impact of alpha1-adrenergic receptor signaling[J]. *Brain Res Bul*, 2020, 157: 41-50.
- [30] XU J, CHEN L, TANG L, et al. Electroacupuncture inhibits weight gain in diet-induced obese rats by activating hypothalamic LKB1-AMPK signaling[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2015, 15: 147.
- [31] LI Z, LAN D, ZHANG H, et al. Electroacupuncture mitigates skeletal muscular lipid metabolism disorder related to high-fat-diet induced insulin resistance through the AMPK/ACC signaling pathway[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 7925842.
- [32] 蓝雁龄, 蔡玮青, 杨春. 腺苷酸活化蛋白激酶影响针刺调控白色脂肪组织棕色化过程的研究进展[J]. *广东医科大学学报*, 2020, 38(6): 647-649.
- [33] RAVUSSIN E, GALGANI J E. The implication of brown adipose tissue for humans[J]. *Annu Rev Nutr*, 2011, 31: 33-47.
- [34] GAO Y, YU L, FU Y, et al. Effect of 4-week electroacupuncture intervention on "Browning" of white fat in rats and its mechanism[J]. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*, 2020, 36(5): 471-477.
- [35] 王丽华, 李佳, 黄伟, 等. 电针对肥胖大鼠白色脂肪组织过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子1 α 、解耦联蛋白1的影响[J]. *针刺研究*, 2018, 43(8): 495-500.
- [36] 王海英, 方红娟, 王强, 等. 电针对腹型肥胖大鼠肝脏脂代谢及Sirt1/PPAR γ 通路的影响[J]. *针刺研究*, 2019, 44(7): 492-496.
- [37] MAYORAL R, OSBORN O, MCNELIS J, et al. Adipocyte SIRT1 knockout promotes PPAR γ activity, adipogenesis and insulin sensitivity in chronic-HFD and obesity[J]. *Mol Metab*, 2015, 4(5): 378-391.
- [38] AVGERINOS K I, SPYROU N, MANTZOROS C S, et al. Obesity and cancer risk: emerging biological mechanisms and perspectives[J]. *Metabolism*, 2019, 92: 121-135.
- [39] FRIEDENREICH C M, RYDER-BURBIDGE C, MCNEIL J. Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms[J]. *Mol Oncol*, 2021, 15(3): 790-800.
- [40] RUIZ C F, GARCIA C, JACOX J B, et al. Decoding the obesity-cancer connection: lessons from preclinical models of pancreatic adenocarcinoma[J]. *Life Sci Alliance*, 2023, 6(11): e202302228.
- [41] LONG K B, TOOKER G, TOOKER E, et al. IL6 receptor blockade enhances chemotherapy efficacy in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(9): 1898-1908.
- [42] 罗妍. 胰腺癌放疗中炎症因子在胃、十二指肠放射性损伤中的变化及临床意义[D]. 大连: 大连医科大学, 2015.
- [43] TANTAU A, LEUCUTA D C, TANTAU M, et al. Inflammation, tumoral markers and Interleukin-17, -10, and -6 profiles in pancreatic adenocarcinoma and chronic pancreatitis[J]. *Dig Dis Sci*, 2021, 66(10): 3427-3438.
- [44] 陈霞, 栗胜勇, 黄云龙, 等. 基于JAK-STAT/SOCS信号通路交互作用探讨“调气”电针对神经根型颈椎病大鼠的镇痛作用机制[J]. *时珍国医国药*, 2018, 29(3): 733-736.
- [45] HUANG J, GONG Z, KONG Y, et al. Electroacupuncture synergistically inhibits proinflammatory cytokine production and improves cognitive function in rats with cognitive impairment due to hepatic encephalopathy through p38MAPK/STAT3 and TLR4/NF- κ B signaling pathways[J]. *Evid-based Compl Alt*, 2021, 2021: 1-15.
- [46] 叶炎生, 吴广文, 朱定钰. 基于针灸效应浅论留针时间的影响因素[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(6): 3681-3683.
- [47] 王培, 辛思源, 李静, 等. 针刺得气影响因素研究概况[J]. *中医杂志*, 2018, 59(3): 254-258.

(责任编辑: 刘建滔)