



▲“辟谷精”实现吃饱喝足后的“辟谷”，人们有望更容易地降糖降脂。图为脂肪细胞示意图。

# 厦大研发出「辟谷精」治病延寿

在昨晚上线的《自然·代谢》杂志，厦门大学林圣彩院士和邓贤明教授合作，成果发表

AMPK 是人体的“魔法蛋白”，激活它能降低脂肪合成，促进脂肪燃烧，减轻慢性炎症，延长寿命。

如果能弄清楚 AMPK 是怎么被激活的，并研制出激活的药物，就等于拿到长寿健康的钥匙。

厦门大学林圣彩院士和邓贤明教授合作，用了六年时间开发 AMPK 的激活剂——“Aldo-metanib”（意译“辟谷精”）。

目前林圣彩团队已经在小鼠等动物上检验“辟谷精”作用。一旦“辟谷精”投用，吃了它，降糖、缓解脂肪肝、延长寿命等其实也不难了，实现吃饱喝足后的“辟谷”。

这一成果发表在昨晚上线的《自然·代谢》杂志，它是顶级科学杂志《自然》的子刊。

本版文/本报记者 余峥



## “魔法蛋白”是什么？

AMPK 的大名是“单磷酸腺苷(AMP)活化蛋白激酶”，堪称人体“魔法蛋白”，它是细胞中的维持代谢平衡的关键，代谢平衡失控将导致代谢紊乱，产生脂肪肝、糖尿病、癌症等代谢性疾病。

## “辟谷精”是什么？

厦大团队研发的 AMPK 激活剂，是一种模拟辟谷的药物，创造了吃饱喝足下的辟谷情形，即便在吃饱喝足状态下机体里的细胞也能假装饥饿，从而激活 AMPK，改善众多的状况，包括慢性炎症、糖尿病、肥胖、心血管等疾病。

“辟谷精”的化学结构

## 为何 AMPK 这么有“魔法”？

细胞感觉“饥饿”时，“魔法蛋白”会被激活，关闭合成代谢，激活分解代谢

要理解林圣彩团队的这一成果，要从 AMPK 说起。

AMPK 的大名是“单磷酸腺苷(AMP)活化蛋白激酶”。科学家已经发现它的伟大功绩：它是细胞中维持代谢平衡的关键。

林圣彩说，所有生命体的代谢就是营养物质和能量的相互转换，这个转换要处于一个平衡状态，才能维持生存和生命活动和健康。

具体是这样：人类能量的来源是每天吃进去的营养物质，这些葡萄糖、脂肪等的分解，被称为分解代谢。同时，机体也会把多出来的糖转化为脂肪，连同多出来的脂肪一道储存起来，这就是合成代谢，合成代谢是消耗能量的。

然而，我们不可能无时无刻地吃东西，因此，我们的机体和机体里的细胞会经常“饥饿”，当它饿的时候，它就“充电”，这时该 AMPK 上场了——AMPK 会被激活，关闭合成代谢，激活分解代谢，以补充能量和减少能量消耗。

## 为何“辟谷精”能治病能延寿？

它阻止醛缩酶(ALDO)接触到葡萄糖，即便在吃饱喝足状态下，机体也能假装饥饿，从而激活“魔法蛋白”

在意识到 AMPK 的激活剂是健康长寿“钥匙”后，过去三十多年，无数的药物研发公司前赴后继地投入大量的人力物力去寻找 AMPK 激活剂。但是，他们都是基于 AMPK 经典理论，即认为要通过升高细胞的 AMP 水平激活 AMPK，即“能量信号”。

“能量信号”的 AMPK 激活通路有啥弊端？科学家说，它需要抑制线粒体(相当于发电站)等重要的产生能量的场所和途径，也就必然造成严重的毒性(有许多线粒体抑制剂都有剧毒，例如百草枯)。此外，直接靶向 AMPK，无差别地激活细胞中所有的 AMPK，则往往引起意想不到的副作用，例如心肌梗死。

而厦大团队通过“林通路信号”——这种精密而灵敏的调节 AMPK 的方式设计 AMPK 的激活剂，将有可能模仿生理条件下，激活 AMPK 并行使许多有益的功效的场景，解决经典途径解决不了的问题。

在此基础上，林圣彩团队同擅长药物开发的邓贤明团队合作，在庞大的药物库中筛选到了

也就是说，AMPK 是人体代谢平衡的关键分子——如果调控异常，细胞饥饿时，无法及时给自己“充电”，人体“天平”就会失控，导致疾病产生，这也是术语所说的“代谢紊乱”。还有，饥饿似乎是自然界赋予生命一个必需的环节，尽管其中的奥秘还尚未清楚。

代谢紊乱有啥后果？代谢紊乱是导致包括脂肪肝、糖尿病、癌症等代谢性疾病的罪魁祸首。林圣彩说，生活越来越好，营养物质摄入量越来越过剩，过剩到 AMPK 越来越没机会被激活，或者其激活的分解代谢不足以消耗掉过度摄入的营养物质，这就使得代谢性疾病变得越来越多，肥胖症已经被称为一种流行病。

这也是 AMPK 被称为人体“魔法蛋白”的原因——它能够帮助身体管理营养信号，使身体控制健康的生理节奏，从而长寿。此外，人们还发现 AMPK 的激活会增加自噬等抵抗衰老的途径，所以激活 AMPK 也是一条“抗衰老”的路径。

“辟谷精”，它是“林通路”中 AMPK 被激活的靶点——能够感知葡萄糖的醛缩酶(ALDO)的抑制物。

也就是说，“辟谷精”可以通过抑制醛缩酶，从而自认为细胞处于饥饿状态，启动 AMPK 激活的程序，从而起到降糖、缓解脂肪肝、延长寿命等作用。

为什么将这种 AMPK 激活剂取名“辟谷精”？林圣彩解释说：厦大团队的 AMPK 激活剂，创造了吃饱喝足下的辟谷情形——它阻止醛缩酶(ALDO)接触到葡萄糖，即便在吃饱喝足状态下机体也能假装饥饿，从而激活 AMPK。

而且，不同于传统途径，“林通路”仅引起细胞内一小部分的 AMPK 的激活，避免了经典途径无差别地激活 AMPK 带来的副作用。

不仅如此，与糖尿病“神药”二甲双胍相比，“辟谷精”不局限于肝脏和肠道，而是能够进入包括肌肉、脂肪乃至免疫细胞等多个组织和器官中，从而能够达到比二甲双胍更为广泛的效果，这将是糖尿病人的福音。

## 实验

### “辟谷精”真的有效吗？

喂饲一年，小鼠延长 7.5% 寿命

林圣彩团队在小鼠、大鼠以及秀丽隐杆线虫模式动物上检验了“辟谷精”通过 AMPK 行使的生理功能。

他们发现，在模拟营养过剩的高脂肪饮食诱导的肥胖小鼠和大鼠中，“辟谷精”能够显著地减脂、降低血糖、缓解脂肪肝和胰岛素抵抗，而后者是糖尿病的重要表型之一。而在肝脏或肌肉中去除 AMPK 基因，“辟谷精”则无效，说明了“辟谷精”通过 AMPK 行使功能。

更重要的是，“辟谷精”通过激活 AMPK，显著延长了线虫的寿命，且体内的长寿相关代谢物 NAD+ 水平和线粒体数量、功能也显著提升，这充分体现了“辟谷精”促进健康长寿的功效。

为了最终确定“辟谷精”通过“林通路”激活 AMPK 可能具有的安全性，他们花费了将近五年的时间，给小鼠长期喂饲“辟谷精”，长期跟踪这些小鼠的生理表征。结果发现，喂饲一年“辟谷精”(相当于正常小鼠寿命的一半时间)，显著提升小鼠的寿命(延长 7.5% 寿命)。

他们还观察到，给药小鼠的肌肉力量和运动能力得到了显著提高。肌肉力量和运动能力都是衰老的重要指标之一，这也表明“辟谷精”在延长了小鼠的寿命的同时，也延缓了小鼠的衰老。

目前，林圣彩团队正紧锣密鼓地开展“辟谷精”的临床前研究，希望早日将“辟谷精”投入到临床使用。

## 揭秘

### 厦大为何能研发“辟谷精”？

在 AMPK 激活剂研究领域深耕十余年

林圣彩团队在细胞和机体内 AMPK 激活机制领域，已经深耕十余年，他们发现 AMPK 通过感知葡萄糖本身的水平，而不是其释放的能量而被激活的机理，这一机理被命名为“林通路”。

AMPK 是在营养物质摄入不足的时候被激活的，而营养物质摄入不足的标志就是机体葡萄糖水平的下降——比如过度饥饿引起的血糖降低。传统的理论把葡萄糖看作一种“能量信号”，它的下降将引起细胞内的能量分子——三磷酸腺苷(ATP)含量的下降，进而引起另一种代表低能量状态的分子——AMP(单磷酸腺苷)水平的上升，后者可以作为 AMPK 的激活剂直接激活 AMPK。

不过，林圣彩的研究发现，这一过程根本没有 AMP 什么事——AMPK 能够在 ATP 水平下降之前就被激活，及时补充了潜在 ATP 的不足，是一条全新的、完全建立在实际的生理情况上的通路。

林圣彩把自己的发现总结为一种“状态信号”，即“林通路信号”，以区别于传统的“能量信号”。

“林通路信号”认为：葡萄糖的高与低本身就是一种“状态”，可以引起一系列生理生化反应。葡萄糖水平对机体代谢的调节不需要“绕道”能量水平，而是可以直接地被感知，进而让细胞感受到“富足”，启动合成代谢；而葡萄糖水平下降时，细胞感知到“贫穷”，关闭合成代谢。

[全力争创全国文明典范城市]

# 同创典范城市 共享文明成果