

·综述·

慢性疲劳综合征常用动物模型研究进展

王庆勇¹,孙维伯²,杨燕¹,屈媛媛¹,冯楚文¹,王德龙¹,孙忠人¹,杨添淞³

作者单位
1. 黑龙江中医药大学
哈尔滨 150040
2. 哈尔滨医科大学
哈尔滨 150081
3. 黑龙江中医药大学附属第一医院
哈尔滨 150040
基金项目
国家自然科学基金面上项目(No. 82074539, No. 81873378);
国家自然科学基金青年项目(No. 81704170);
黑龙江省自然科学基金(No. LH2020H092)、黑龙江省博士后科研启动金(No. LBH-Q18117)
收稿日期
2020-12-07
通讯作者
杨添淞
yangtiansong2006@163.com

摘要 慢性疲劳综合征又称肌性脑脊髓炎,其被定义为使人衰弱的疲劳无法通过充足的休息得到缓解。是一种发病机制不明的异质性疾病,尚无有效的治疗方法。为研究慢性疲劳综合征的发病机制和治疗方法,目前已制备出多种动物模型,本文系统整理分析近年来慢性疲劳综合征常用的动物模型及其评价标准,以期为进一步探索其发病机制和新的治疗方法提供研究依据与思路。
关键词 慢性疲劳;动物模型;综述
中图分类号 R741;R741.02 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20201235
本文引用格式:王庆勇, 孙维伯, 杨燕, 屈媛媛, 冯楚文, 王德龙, 孙忠人, 杨添淞. 慢性疲劳综合征常用动物模型研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(7): 392-394, 413.

慢性疲劳综合征(chronic fatigue syndrome, CFS)又称肌性脑脊髓炎(myalgic encephalomyelitis, ME),是以持续或反复疲劳、弥漫性肌肉骨骼疼痛、睡眠障碍和持续6月或更长时间的主观认知障碍为特征的综合征,是一种致残的多系统慢性疾病,其病因及发病机制尚不明确^[1]。当前CFS已成为全球性的重要健康问题,据报道,全世界范围内约1%的人口患有CFS^[2],在美国,本病的患病率约为0.857%,每年花费在CFS上的费用要高于系统性红斑狼疮和多发性硬化的50%以上,给社会和家庭造成沉重负担^[3],虽然成年人更容易患病,然而儿童和青少年的患病率也达到了0.06%~2.4%^[4]。目前对于CFS的发病机制说法不一,主要集中于免疫-炎症、神经-内分泌和能量代谢等方面^[5]。许多研究人员一直在探索CFS的生物学机制,但至今没有一种规范化的疗法可以为患者进行有效治疗,关于CFS的基础研究也无国际统一的造模方式。建立CFS动物模型对研究CFS具有重要意义,故本文就近年来国内外广泛应用或新制备的用于CFS实验研究的动物模型及其评价标准进行总结讨论,从单因素造模法和复合因素造模法两大方面对CFS动物模型建立进行阐述,单因素造模法主要包括细菌诱导、强迫游泳、束缚应激、跑台训练、肾上腺切除术等;多因素造模法主要包括食物限制+强迫游泳、束缚应激+跑台训练+拥挤环境+噪音环境、电击+束缚应激+冷水游泳、负重力竭游泳+不可预知的应激等方面。

1 单因素造模法

应激是机体在受到各种强烈因素(即应激原)刺激时,体内出现以交感神经兴奋和垂体-肾上腺皮质分泌增多为主的一系列神经内分泌反应,它对生物的存活具有十分重要的意义。适宜的应激反应有助于提高个体对环境的适应能力,过度的尤其是慢性应激会导致不同程度的生理、心理障碍,甚至引起躯体疾病^[6]。单因素造模法多为使用单一应急源使得模型产生相应的应激反应以达到模拟人的疾病状态

的效果,但单因素造模法多只能从单方面侧重模型的构建,并不能完全模拟慢性疲劳的状态^[7]。

1.1 细菌诱导

细菌诱导即通过为实验动物体内注射相关的诱导细菌使机体产生疲劳的方法。1992年Chao等^[8]采用细菌诱导的方式制备了第一个成功的CFS动物模型,通过给雌性BALB/c小鼠接种副杆菌抗原或相对无毒的弓形虫Me49菌株诱导的疲劳,来探讨免疫刺激与疲劳之间的关系,阐明CFS小鼠体内TGF-β与疲劳的关系。自此,很多相似或改良的动物模型被建立。Wang等^[9]将雌性BALB/c小鼠置于跑轮中,通过每2周重复2次经由尾静脉注射流布鲁氏菌抗原溶液(Brucella abortus, BA)使小鼠产生急性免疫反应,从而引起CFS,通过药物注射后2周内小鼠的跑步活动来评定模型是否符合标准。结果显示,在BA注射2~3周后小鼠的日常活动能力下降,体质量和脾脏重量均降低,疲劳转态明显;Moriya等^[10]通过每2周于腹膜内6次重复注射流布鲁氏菌(每只小鼠0.2 mL)来诱导CFS模型,以模仿人的慢性疲劳过程。药物注射结束后,实验动物的活动能力明显下降,诱导出明显的疲劳症状,并证实BA能诱发CFS模型小鼠的贫血症状。Zhang等^[11]为诱导CFS模型,于小鼠腹膜内注射3 mg/kg的大肠杆菌的脂多糖溶液(lipopolysaccharides, LPS),24 h后将小鼠置于室温(23±2)℃、水深15 cm的透明塑料罐(25 cm×31 cm大小)中,然后对小鼠进行游泳应激测试20 min,通过对自发活动评估和旋转试验检测等来对小鼠进行造模后的行为学评价。结果显示,与对照组相比,模型组小鼠自发活动显著下降。

1.2 强迫游泳

通过运动负荷刺激实验动物建立CFS模型是一种较成熟的方法^[12],其中强制游泳试验是建立CFS模型的常用方法。Singh等^[13]在研究中将小鼠置于室温(23±2℃)、水深15 cm的玻璃瓶中(25 cm×12 cm×25 cm),强迫小鼠每天游泳6 min,连续15 d,以构建小鼠CFS模型,当小鼠四肢运动幅度变小,保持头部

高于水面而停止挣扎,并且“不动期”随造模时间的增加而延长时,则认为小鼠出现了慢性疲劳的情况。Surapaneni等^[14]在实验中通过对大鼠强迫游泳来诱导CFS模型,将大鼠置于室温(24℃~28℃)下,水深30cm的一直径35cm、高45cm的金属圆筒中,每天强制游泳15min,连续21d,最后运用动物行为学分析系统测量造模大鼠的“不动期”和“爬行期”的持续时间以评价造模质量。Sachdeva等^[15]通过对大鼠进行负重游泳训练来诱导CFS模型,将负重为其体重(10±2%)的小鼠置于温度(22±3)℃、水深30cm的长方形罐(60cm×30cm×45cm)内强迫游泳28d,当出现明显的疲劳迹象时将动物从水中移除,并放置在清晰的观察室中,记录大鼠开始梳毛(舔和摩擦皮肤/毛皮)之前的时间,以评估游泳后疲劳;根据Dawson等^[16]的标准评估大鼠的耐力能力。分别在第1、7、14、21和28天进行耐力能力和游泳后疲劳的评估。此外,呼德尔朝鲁等^[17]也通过单纯游泳运动成功构建了CFS模型,通过强迫小鼠连续游泳28d,25min/次来构建CFS小鼠模型;最后通过观察小鼠运动能力、学习记忆能力、精神状态和行为方式,对CFS小鼠模型进行评价。

1.3 束缚应激

应激反应是为躲避危险和不利环境所造成的神经生物学的改变,过度的尤其是慢性应激会导致机体不同程度的损伤。最早的束缚应激进行固定的做法是用软带子作成的镣铐将四肢捆绑,使动物不能自由活动,为防止自伤和动物挣扎,把动物头部也固定在一定位置,这种状态制造最纯粹的挫折应激,剥夺了动物跑动的自由。Chiba等^[18]的研究证实慢性束缚应激能导致焦虑和抑郁样行为,并于慢性束缚应激的第5周通过旷场试验、高架十字迷宫、强迫游泳等对模型进行评价,对大鼠慢性束缚应激后的体重、旷场试验移动距离、高架十字迷宫实验中大鼠在开臂和闭臂的进入次数、时间以及在强迫游泳实验中的不动期进行记录。王天芳等^[19]等应用自制可调节束缚桶对大鼠进行束缚应激造模。每次束缚时,使动物钻进束缚筒内,并调节到其不产生强烈反抗的紧张程度,平架在木板上,通过调节玻璃瓶的大小以改变大鼠的活动空间,每天随机确定开始束缚时间,每次束缚3h。最后通过水迷宫实验、旷场实验、悬尾试验及力竭游泳等分别观测大鼠的一般情况、学习记忆情况、探究行为、情绪反应及体力情况来评价造模是否成功。张斌等^[20]采用经典的慢性束缚应激的造模方法来复制大鼠慢性应激的模型。将大鼠置于有机玻璃制成的通风良好的束缚管中进行造模,大鼠在束缚管中活动受限,但不会造成肉眼可见的躯体伤害,每日束缚应激时间为6h,连续14d应激时禁水禁食,而后结合大鼠大脑皮质脑电和肌电描记技术检测造模12h后大鼠的脑电和肌电变化,分析各睡眠时相的持续时间及所占睡眠总时间的比例以评价模型。丁秀芳等^[21]将大鼠置于特制的束缚制动筒中,固定其身体与尾部,使之不能随意活动,但无损伤。每天束缚制动1次,随机选择时间,持续时间从第1天的1h逐渐增至每天6h,连续21d,束缚制动期间禁食、禁水。通过观察造模期间大鼠的一般情况(包括行为、反应、排便、饮食、体重等)和行为学观察(旷场实验中大鼠的穿格次数及后肢直立次数等)来评价模型情况。

1.4 跑台训练

跑台训练是另一种通过运动负荷刺激实验动物建立CFS模型的方法。其通过强制性的跑台被动跑步,造成大鼠的躯体性疲劳。方剑乔等^[22]应用跑台运动构建运动性疲劳大鼠模型,在大鼠适应性喂养3d后,运动组大鼠进行1周5级递增跑台运动:适应性训练在坡度为5°的跑台上,分别以10、15、20、24、28m/min的速度各运动10min,每日1次,共6d;第7天按训练模式运动至28m/min后持续运动直至力竭。若动物不能坚持负荷跑速,滞留跑台后1/3处达3次以上,刺激驱赶10s仍无效,即达到力竭标准,认为造模成功。张嘉伟等^[23]利用跑台训练建立有氧训练力竭模型,训练组每天上午和下午进行2次运动训练,每次持续1h,每天总运动时间为2h,跑台速度为22m/min,运动强度为73%的氧耗,在所设定的运动时间中,当大鼠的运动能力明显下降时,从跑台中取出大鼠进行短暂休息,一般为5min,然后继续运动,直至不能维持原工作强度,大鼠表现出明显的力竭症状。以此可作为跑台有氧运动力竭动物模型。史丽萍等^[24]通过电动跑台运动对实验动物进行疲劳模型建立。每只小鼠在实验前2d进行5~10min的跑台运动训练以便熟悉跑台,试验时,小鼠均采用持续水平跑,速度0.37m/s,并且实验过程中采用声、触刺激(大头针尾部刺激),动物在跑台运动过程中,每次刺激时间1~2s,刺激频率为4次/秒以上,以不能维持原强度工作,降低强度或短时间休息后仍不能恢复运动能力为力竭标准,视为造模成功。

1.5 肾上腺切除

人类在面对各种压力时,机体所做出的适应和反应对人类健康至关重要,肾上腺作为下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴和交感-肾上腺髓质系统的一部分,是应激反应的重要调节因子^[25],故可通过切除肾上腺导致机体的疲劳状态。Lee等^[26]就CFS患者皮质醇缺乏症的特点,应用双侧肾上腺切除术(adrenalectomy, ADX)建立CFS小鼠模型。将小鼠适应性饲养7d后分为4组,将ADX组小鼠在100mg/kg的氯胺酮麻醉下进行双侧ADX,然后将切除肾上腺的小鼠置于加热室中,每天以聚维酮碘用于皮肤创伤处帮助愈合,并在自来水中提供生理盐水和1%葡萄糖,以补偿醛固酮的损失,按上述方法将小鼠恢复7d。通过对造模后小鼠的焦虑和运动行为评估(旷场试验)、运动能力评估(旋转实验)、肌肉力量评估(握力试验)、疼痛敏感性评估(足底实验)以及长期记忆评估(被动回避测试)来评价造模。

2 复合因素造模法

当前CFS的发病机制尚不明确,许多专家认为,CFS是由多种因素共同诱发而成^[27]。单因素造模法并不能很好地复制CFS的病因病机和发病特点,因此,慢性复合应激造模成为一种合理的造模方式,可更好地模拟CFS的发病过程。

2.1 食物限制+强迫游泳

Liu等^[28]采用食物限制和强迫游泳的组合方式来诱导CFS模型,将小鼠适应性饲养1周后随机分组,对照组小鼠自由接触

水和食物,实验组小鼠饮食控制在对照组的1/2,在食物限制1周后,将大鼠单独放入一个室温24℃,高50 cm、直径30 cm的容器中,水深30 cm,并反复强迫小鼠游泳3周。当小鼠鼻子低于水面超过10 s视为小鼠到达极度疲劳状态。

2.2 束缚应激+跑台训练+拥挤环境+噪音环境

Chi等^[29,30]采用束缚应激、强迫运动、拥挤和嘈杂环境四种方法联合模拟CFS的多因素致病机制。在大鼠适应性饲养1周后,将模型组大鼠暴露于上述环境下4周,将大鼠分别固定于长20 cm、直径5 cm的PVC管中4 h以模拟束缚应激;将大鼠置于跑步机上以20 m/min的速度跑步1 h以模拟强迫运动;将10只大鼠共同置于一标准的饲养笼中以模拟拥挤环境;将大鼠每天暴露于摇滚乐环境下4 h以模拟嘈杂环境。通过每周记录大鼠体重和饮食摄入量、Morris水迷宫试验、旷场试验和悬尾试验对CFS模型进行评价。Shao等^[31]在Chi等的基础上将大鼠接受摇滚音乐刺激的时间延长至12 h来模拟嘈杂环境用于构建模型,并以相同的方式作为模型评价标准。

2.3 电击+束缚应激+冷水游泳

Chi等^[32]采用电击、束缚应激和冷水游泳的方式模拟CFS的多因素致病机制。首先将大鼠在室温(23±2)℃下以12 h光暗循环环境适应性饲养1周,然后将用耐腐蚀材料制成的20×30 cm²大小的电路板置于大鼠饲养笼底部,连接到电路板和变压器以调整电压计,大鼠每天喂食2次,电路板每天通电4次(每次3 min)来电击大鼠;将CFS组大鼠每隔1 d置于长20 cm,直径5 cm的PVC管中2 h进行束缚应激刺激;在束缚应激后将大鼠每天放置于21℃的水中30 min进行冷水游泳刺激。最后应用Morris水迷宫试验、旷场试验和悬尾试验进行模型评价。Zou等^[33]同样通过对CFS模型组和运动组大鼠进行电击、束缚应激和冷水游泳实验来建立CFS模型。将大鼠随机置于一个36×32×25 cm³的塑料盒子(由5个房间和一个干扰发生器组成)的任一房间内,每天在随机时间点对大鼠进行电流强度为1 mA的电击15次,每次5 min,间隔时间20 s;每隔1 d将动物放置于长20 cm、直径5 cm的PVC管中进行束缚应激刺激;每隔1 d将大鼠于12℃的水中放置5 min进行冷水游泳刺激,结束后用毛巾擦拭老鼠,然后用吹风机吹干,通过旷场试验、悬尾试验以及Morris水迷宫试验对造模进行评价。

2.4 剥夺睡眠+力竭游泳

靳文等^[34]应用力竭游泳复合不同程度睡眠剥夺的方法探讨建立模拟人类慢性疲劳的动物模型。具体方法为每日9时开始,大鼠在水深50 cm、水温(25±1)℃的玻璃游泳池内负重体质量5%的质量进行力竭游泳,并记录力竭游泳时间,后从13时开始将模型组大鼠放入水深1.5 cm塑料盒中进行睡眠剥夺20 h,大鼠能自由进食饮水,但不能正常睡眠,实验持续13 d。每日观察大鼠的精神状态、体质量、饮食、活动情况、步态、二便,以及爪、鼻唇、耳等的色泽等行为表现来评价模型情况。赵丽等^[35]也采用相同的方法建立CFS大鼠模型。力竭标准为大鼠头部低于水面10 s不能浮出水面。该方法通过剥夺睡眠和身体疲劳来模拟现代人的生活状态,比较符合人类慢性疲劳产生的原因。

3 总结

CFS是一种发病机制未明的多因素致病的复杂性疾病,由于其病因复杂,症状多样,病理生理机制尚不清楚,目前仍无国际统一的造模方法。对现有文献报道分析可发现,CFS的造模方法主要可归纳为单因素造模法和复合因素造模法两种。但单因素造模法只是单从某一方面对CFS模型进行构建,或模拟躯体疲劳(强制游泳、跑台训等)或模拟心理疲劳(慢性束缚、睡眠剥夺、电刺激、夹尾刺激等),并不能完全模拟CFS的疾病状态,不过单因素造模法可应用于研究某种单一疲劳的机制。多因素造模法即慢性复合应激造模是联合多种刺激诱导,让实验动物能更好地模拟CFS的疾病状态。实验性疲劳主要可分为四类:身体疲劳;精神疲劳;环境疲劳;免疫诱导疲劳。不同疲劳模型有不同的造模方式。身体疲劳主要造模方式为强迫运动和游泳;精神和环境疲劳主要造模方式为慢性束缚、睡眠剥夺、电刺激、夹尾刺激等;免疫诱导疲劳模型主要由细菌诱导构建。但值得注意的是,复合应激造模应当同时给予实验动物躯体疲劳和精神疲劳刺激,而不是单纯的复合多种刺激源来诱导模型,只有从多角度同时刺激模型才能更好地拟CFS的疾病状态。

本文在单因素造模中首次就ADX和细菌诱导造模方式进行总结,这两种方式均为从免疫角度诱导疲劳,这同时也表明疲劳与免疫-神经内分泌之间联系密切,应加以重点研究。正如CFS尚无明确统一的发病机制,关于建立CFS模型的成功评价同样没有统一的标准。通过对近年来常用造模方法的总结可以看出,国内外学者多采用行为学评价的方式来评价模型建立是否成功,主要包括旷场实验、水迷宫实验、高架十字迷宫、悬尾实验、强迫游泳和抓力实验等。高怀林疲劳量表是国内CFS动物实验的常用评价量表,其评价内容主要包括动物精神状态、皮肤颜色程度、耳尾颜色和粪便变化情况,有明确的得分界限来区分造模是否成功,能从多角度、全面系统地对大鼠的精神和身体状态进行评价,确保成功构建CFS动物模型。

参考文献

[1] Shikova E, Reshkova V, Kumanova A, et al. Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and human herpesvirus-6 infections in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome[J]. J Med Virol, 2020, 92: 3682-3688.

[2] GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. Lancet Neurol, 2019, 18: 269-285.

[3] Valdez AR, Hancock EE, Adebayo S, et al. Estimating Prevalence, Demographics, and Costs of ME/CFS Using Large Scale Medical Claims Data and Machine Learning[J]. Front Pediatr, 2019, 6: 412.

[4] Parslow RM, Harris S, Broughton J, et al. Children's experiences of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME): a systematic review and meta-ethnography of qualitative studies[J]. BMJ Open, 2017, 7: e012633.

[5] 杨燕,李超然,王德龙,等.电针对慢性疲劳综合征大鼠学习记忆能力及血清细胞因子分泌的影响[J].神经损伤与功能重建,2019,14: 541-543.

[6] 饶红梅.慢性束缚应激大鼠行为学及NPY、CCK变化与肝主疏泄的关系[D].北京中医药大学,2007.

[7] 林基伟,汪栋材,吴海滨,等.慢性疲劳综合征动物模型研究概况[J].

- [8] Kim K, Lee S, Kim D, et al. Effects of mirror therapy combined with motor tasks on upper extremity function and activities daily living of stroke patients [J]. *J Phys Ther Sci*, 2016, 28: 483-487.
- [9] Lissalde-Rodríguez ME, García-Fernández JA. Mirror therapy in hemiplegic patient [J]. *Rev Neurol*, 2016, 62: 28-36.
- [10] Park JY, Chang M, Kim KM, et al. The effect of mirror therapy on upper-extremity function and activities of daily living in stroke patients [J]. *J Phys Ther Sci*, 2015, 27: 1681-1683.
- [11] Samuelkamaleshkumar S, Reethajanetsureka S, Pauljebaraj P, et al. Mirror therapy enhances motor performance in the paretic upper limb after stroke: a pilot randomized controlled trial [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2014, 95: 2000-2005.
- [12] Mirela Cristina L, Matei D, Ignat B, et al. Mirror therapy enhances upper extremity motor recovery in stroke patients [J]. *Acta Neurol Belg*, 2015, 115: 597-603.
- [13] Lee HJ, Kim YM, Lee DK. The effects of action observation training and mirror therapy on gait and balance in stroke patients [J]. *J Phys Ther Sci*, 2017, 29: 523-526.

(本文编辑:王晶)

(上接第394页)

- 新中医, 2019, 51: 19-22.
- [8] Chao CC, DeLaHunt M, Hu S, et al. Immunologically mediated fatigue: a murine model[J]. *Clin Immunol Immunopathol*, 1992, 64: 161-165.
- [9] Wang XQ, Takahashi T, Zhu SJ, et al. Effect of Hochu-ekki-to (TJ-41), a Japanese Herbal Medicine, on Daily Activity in a Murine Model of Chronic Fatigue Syndrome[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2004, 1: 203-206.
- [10] Moriya J, He Q, Uenishi H, et al. Induction Murine Models of Chronic Fatigue Syndrome by *Brucella abortus* Antigen Injections: Is Anemia Induced or Not?[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:191489.
- [11] Zhang ZT, Du XM, Ma XJ, et al. Activation of the NLRP3 inflammasome in lipopolysaccharide-induced mouse fatigue and its relevance to chronic fatigue syndrome[J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13: 71.
- [12] 聂晓莉, 李晓勇, 靳文, 等. 慢性疲劳大鼠模型的建立及其对肝功能的影响[J]. *热带医学杂志*, 2007, 4: 323-325, 344.
- [13] Singh A, Naidu PS, Gupta S, et al. Effect of natural and synthetic antioxidants in a mouse model of chronic fatigue syndrome[J]. *J Med Food*, 2002, 5: 211-220.
- [14] Surapaneni DK, Adapa SR, Preeti K, et al. Shilajit attenuates behavioral symptoms of chronic fatigue syndrome by modulating the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and mitochondrial bioenergetics in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 143: 91-99.
- [15] Sachdeva AK, Kuhad A, Chopra K. Epigallocatechin gallate ameliorates behavioral and biochemical deficits in rat model of load-induced chronic fatigue syndrome[J]. *Brain Res Bull*, 2011, 86: 165-172.
- [16] Dawson CA, Nadel ER, Horvath SM. Cardiac output in the cold-stressed swimming rat[J]. *Am J Physiol*, 1968, 214: 320-325.
- [17] 呼德尔朝鲁, 霍得逸, 卢莎. 单纯游泳运动构建慢性疲劳综合征小鼠模型[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2017, 17: 85-85, 89.
- [18] Chiba S, Numakawa T, Ninomiya M, et al. Chronic restraint stress causes anxiety- and depression-like behaviors, downregulates glucocorticoid receptor expression, and attenuates glutamate release induced by brain-derived neurotrophic factor in the prefrontal cortex[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2012, 39: 112-119.
- [19] 王天芳, 陈易新, 季绍良, 等. 慢性束缚致慢性疲劳动物模型的研制及其行为学观察[J]. *中国中医基础医学杂志*, 1999, 5: 3-5.
- [20] 张斌, 张乔, 马英男. 慢性束缚应激对大鼠睡眠时相的影响及酸枣仁汤的干预作用[J]. *中医药信息*, 2014, 31: 126-129.
- [21] 丁秀芳. 慢性束缚应激对大鼠LC-NE系统的影响及逍遥散的干预作用的研究[D]. 南方医科大学, 2013.
- [22] 方剑乔, 梁宜, 汪存信, 等. 经皮穴位电刺激对力竭运动大鼠海马、中脑5-HT及代谢产物含量影响的机制[J]. *中国康复医学杂志*, 2009, 24: 193-196.
- [23] 张嘉伟, 任文君. 有氧训练大鼠腓肠肌组织微小RNA-133a和肌细胞增殖因子2的表达[J]. *中国组织工程研究*, 2012, 16: 3730-3734.
- [24] 史丽萍, 马东明, 解丽芳, 等. 力竭性运动对小鼠肝脏超微结构及肝糖原肌糖原含量的影响——“肝为罢极之本”的实验研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2005, 9: 971-973.
- [25] Berger I, Werdermann M, Bornstein SR, et al. The adrenal gland in stress - Adaptation on a cellular level[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2019, 190: 198-206.
- [26] Lee JS, Jeon YJ, Park SY, et al. An Adrenalectomy Mouse Model Reflecting Clinical Features for Chronic Fatigue Syndrome[J]. *Biomolecules*, 2020, 10: 71.
- [27] Yang T, Yang Y, Wang D, et al. The clinical value of cytokines in chronic fatigue syndrome[J]. *J Transl Med*, 2019, 17: 213.
- [28] Liu Y, Zhang HG, Li XH. A Chinese herbal decoction, Danggui Buxue Tang, improves chronic fatigue syndrome induced by food restriction and forced swimming in rats[J]. *Phytother Res*, 2011, 25: 1825-1832.
- [29] Chi A, Zhang Y, Kang Y, et al. Metabolic mechanism of a polysaccharide from *Schisandra chinensis* to relieve chronic fatigue syndrome[J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, 93: 322-332.
- [30] Chi A, Shen Z, Zhu W, et al. Characterization of a protein-bound polysaccharide from *Herba Epimedii* and its metabolic mechanism in chronic fatigue syndrome[J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 203: 241-251.
- [31] Shao C, Ren Y, Wang Z, et al. Detection of Urine Metabolites in a Rat Model of Chronic Fatigue Syndrome before and after Exercise[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 8182020.
- [32] Chi A, Kang C, Zhang Y, et al. Immunomodulating and antioxidant effects of polysaccharide conjugates from the fruits of *Ziziphus Jujube* on Chronic Fatigue Syndrome rats[J]. *Carbohydr Polym*, 2015, 122: 189-196.
- [33] Zou J, Yuan J, Lv S, et al. Effects of exercise on behavior and peripheral blood lymphocyte apoptosis in a rat model of chronic fatigue syndrome[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2010, 30: 258-264.
- [34] 靳文, 李晓勇, 赵晓山, 等. 慢性疲劳大鼠模型创建研究[J]. *山东中医药大学学报*, 2008, 2: 107-108.
- [35] 赵丽. 艾灸对慢性疲劳模型大鼠神经内分泌免疫系统的影响[D]. 广州中医药大学, 2012.

(本文编辑:王晶)