

## ·综述·

## 针灸防治慢性疲劳综合征实验研究进展

冯楚文<sup>1,2</sup>, 屈媛媛<sup>1</sup>, 孙忠人<sup>1</sup>, 杨燕<sup>1</sup>, 王玉琳<sup>1,3</sup>, 李超然<sup>1</sup>, 王德龙<sup>1</sup>, 王庆勇<sup>1</sup>, 张琳<sup>1</sup>, 杨添淞<sup>1,2</sup>

## 作者单位

1. 黑龙江中医药大学

哈尔滨 150040

2. 黑龙江中医药大学附属第一医院

哈尔滨 150040

3. 黑龙江中医药大学附属第二医院

哈尔滨 150040

## 基金项目

国家自然科学基金

(No. 8207453

9; 81704170);

黑龙江省自然科学基金

(No. LH2

020H092);

黑龙江省博士后

启动基金

(No. L

BH-Q18117);

黑龙江省中医药

科研项目

(No. Z

HY2020-79)

收稿日期

2020-12-19

通讯作者

杨添淞

958218699@qq.

com

**摘要** 慢性疲劳综合征以不能缓解的严重疲劳为特征,严重影响患者的生活质量,在全球范围内发病率达0.8%~3.5%。本病的发病机制尚不明确,主要应用药物对症和行为认知疗法、渐进式分级运动疗法等非药物治疗。虽然这些治疗手段可缓解部分症状,但并不能完全治愈本病。针灸治疗慢性疲劳综合征疗效确切,可从多靶点、多层次、多维度发挥作用。目前针对针灸防治慢性疲劳综合征开展实验研究逐年增多。笔者归纳、梳理近年来国内外相关研究,对动物模型制备及评价常用方法、针灸防治CFS的作用机制和实验概况进行总结,以期为进一步探索本病发病机制、寻找特异性治疗靶点、发现有效治疗方法提供参考依据。

**关键词** 针灸;慢性疲劳综合征;实验研究;综述

**中图分类号** R741;R741.05 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20200666

**本文引用格式:**冯楚文, 屈媛媛, 孙忠人, 杨燕, 王玉琳, 李超然, 王德龙, 王庆勇, 张琳, 杨添淞. 针灸防治慢性疲劳综合征实验研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(12): 730-735, 739.

慢性疲劳综合征(chronic fatigue syndrome, CFS)是一种以医学无法解释的持续超过6个月,经休息不缓解的极度疲劳为主要特征的疾病,同时可伴有睡眠障碍、记忆力减退、认知障碍、运动后不适、头痛、肌肉和(或)关节疼痛等症状<sup>[1]</sup>。全球范围内罹患CFS的人数达到全球总人口的0.8%~3.5%<sup>[2]</sup>。CFS严重影响患者生活、工作、社交,患者的生活质量甚至低于癌症、糖尿病和卒中患者<sup>[3]</sup>。CFS病因复杂,其病理机制可能和免疫学、代谢学、神经生物学、内分泌学、心理学等相关<sup>[4]</sup>。学者们普遍认可CFS是一种由神经-心理-内分泌-免疫系统引起的复杂的多系统疾病。CFS的发病机制不明确、缺乏普遍认可的病例定义,无特异性的诊断标志物,未形成系统、规范、有效的国际公认治疗方案。因此,深入研究CFS的发病机制、寻找治疗靶点,探索更有效的治疗手段极为重要。

针灸疗法具有安全、可靠、经济、有效等优势,通过多靶点作用在防治CFS上发挥重要作用。不同刺、灸方法与辨证选穴相结合,可有效缓解CFS症候群,改善疾病相关病理变化,延缓本病的发生和(或)发展。笔者对近10年来针刺、艾灸作为干预手段防治CFS并对作用机制进行研究的实验研究进行梳理,总结动物模型制备及评价常用方法、针灸防治CFS的作用机制和相关实验研究,以期对针灸防治CFS提供参考依据。

## 1 动物模型制备及评价常用方法

## 1.1 CFS动物模型制备方法

1.1.1 单因素造模方法 单因素造模是指通过一种模拟CFS诱因的干预手段作用于实验动物,使它们出现和CFS相似的临床症状。该法具有重复性高、可控性强的特点,在研究不同强度干预刺激与疲劳程度的量效关系中具有优势。常用的单因素造模方法有强制游泳、强制束缚、跑台运动、睡眠剥夺、肾上腺

腺切除术、脂多糖干预等。CFS发病机制复杂,单因素干预下制备的动物模型能否模拟出CFS复杂的发病过程和临床症候群仍有待深入研究。

1.1.2 多因素造模方法 多因素造模是指联合应用2种以上模拟CFS诱因的干预手段作用于实验动物,通过多种应激因素共同刺激实验动物,尽可能贴近CFS患者在多重因素共同参与下的发病情景,最大程度呈现CFS的复杂病因和临床表现。常用选用的应激刺激包括强制游泳、强制跑台、爬杆实验、慢性束缚、昼夜颠倒、睡眠剥夺、空瓶刺激、悬尾、禁食水、夹尾等方法,通过2种以上方法的组合应用制备CFS动物模型。

## 1.2 CFS模型动物造模成功的参考依据

造模成功的CFS模型动物(大鼠或小鼠)大多出现体重增长幅度显著降低、水和食物的摄入量减少、皮肤和毛发的营养程度减退、精神萎靡、活动减少、排泄物性状改变、出现烦躁行为及易激惹现象,可根据这些变化辅助推断动物是否达到疲劳状态。

力竭游泳和跑台时间能够反映实验动物体力及疲劳情况,通过力竭不能再负荷运动的时间,体现了动物体力下降和疲劳的严重程度,是出现明显体力疲劳的关键指标。旷场实验、高架十字迷宫试验及糖水消耗实验是常用于观察动物在应激刺激后情绪方面变化的行为学评价方法。CFS模型动物在旷场实验中出现在中央区停留次数增多、时间延长,水平和垂直运动次数较少的行为,在新环境中探索性及适应性下降;在高架十字迷宫试验中出现进入开臂区域的次数减少、时间缩短的情况;糖水摄入量明显下降,对糖水奖励刺激呈现低敏性;当动物出现上述变化时,说明它们出现了焦虑和抑郁行为,与CFS在情绪上出现的变化相符合。CFS模型动物在Mirrors水迷宫实验中逃避潜伏期延长、穿越平台次数减少,提示它们的学习记忆能力下降,与CFS认知功能障碍症状相似。悬尾实验中动物表现出挣扎次数显著减少、静止时间延长的行为,可体现出造模因素对实

验动物在体力和情绪上的双重影响。

造模后CFS模型动物出现上述变化是评价造模是否成功的重要参考依据。由于CFS症状的多样性及不同造模方法的作用偏重性,通常采用多种方式对CFS模型动物造模情况进行联合评估。

## 2 针灸防治CFS的作用机制

### 2.1 调节炎症细胞因子水平

细胞因子作为炎症反应和免疫反应的重要调节因子,对免疫系统的变化非常敏感,与CFS密切相关。大量研究发现,CFS患者的细胞因子水平发生改变,以促炎细胞因子的表达变化最为常见,如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$ 、干扰素(interferon, IFN),白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-2、IL-6、IL-10、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- $\beta$ <sup>[6]</sup>等。此外,Th1/T h2失衡也参与CFS的发生和(或)发展<sup>[6]</sup>。

研究证明,经过慢性游泳和慢性应激刺激造模后,模型大鼠血清IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ 和TGF- $\beta$ 1含量增加,IFN- $\gamma$ 含量下降。电针干预大鼠头部腧穴后,大鼠的学习记忆能力较干预前提高,疲劳症状缓解,血清炎症因子水平趋近于正常对照组<sup>[7,8]</sup>。经强迫游泳、慢性束缚和睡眠剥夺多因素负荷造模后,造模大鼠出现多种细胞因子表达发生改变,通过不同频率电针刺激大鼠背俞穴,大鼠体重增长,活动能力提高,其作用机制可能与下调血清IL-4、IL-10表达,增加IL-2、IFN- $\gamma$ 含量,提高IFN- $\gamma$ /IL-4比值,抑制Th细胞向Th2分化,调节Th1/Th2的平衡有关,且研究发现2 Hz的电针效果更显著<sup>[9]</sup>。在施加造模因素前对大鼠进行电针干预,随后对大鼠进行强迫游泳、慢性束缚和昼夜颠倒干预,发现逆时针灸干预的大鼠力竭游泳时间较未经逆时针灸的模型组大鼠延长,血清IL-6、IL-8水平较模型组大鼠低,逆时针灸干预可能从抑制CFS大鼠炎症细胞因子的释放起到抗疲劳的作用,说明针灸可在预防CFS上发挥独特优势<sup>[10]</sup>。

### 2.2 调节免疫反应

很多CFS患者在发病前都有病毒感染史,这被认为是CFS患者出现某些免疫功能受损的原因<sup>[11]</sup>。CFS与免疫功能紊乱密切相关,但CFS患者免疫指标的变化是引发病原因还是罹患本病后导致的结果尚有待进一步研究。因此探索治疗前后免疫相关参数的变化,对诊治CFS极为重要。

通过强迫游泳对大鼠进行单因素干预造模,造模组大鼠力竭游泳时间较正常对照组显著缩短,经黄芪穴位注射治疗后,大鼠的力竭游泳时间延长,巨噬细胞吞噬百分率、吞噬指数较模型组显著升高,在调节非特异性免疫上发挥作用<sup>[12]</sup>。经强迫游泳和慢性束缚造模的大鼠自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)细胞活性降低;经针刺治疗后,针刺组NK细胞活性升高,其作用机制与通过miR-34a-5p/ERK/p ERK非依赖性途径调控NK细胞活性有关<sup>[13]</sup>,在调节CFS免疫异常上起作用。通过强迫游泳和睡眠剥夺造模后模型组与正常组大鼠相比,悬挂实验静止时间延长、力竭游泳时间缩短;经过艾灸治疗后,艾灸组大鼠较模型组大鼠悬挂静止时间缩短,力竭游泳时间延长,且与正常组无

显著差异,其作用机制可能与提高模型组大鼠IgA、IgM、IgG、C3、C4水平,改善免疫功能有关<sup>[14]</sup>。

### 2.3 改善神经-内分泌水平

CFS患者的疲劳症状可能是中枢性原因导致,关于神经-内分泌的研究大多从下丘脑-垂体-靶器官内分泌轴紊乱及脑组织、免疫器官、血浆中CFS相关激素变化开展。大量研究证实,针灸有调节神经-内分泌水平的作用。

在强迫游泳和睡眠剥夺复合刺激造模成功后,大鼠血清促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、促皮质素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)、肾上腺皮质激素(cortin, CORT)含量增高,出现下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴功能亢进,负反馈调节失衡的现象,经艾灸治疗后大鼠血清ACTH、CRH、CORT较模型组显著下降,说明艾灸改善CFS大鼠症状可能通过抑制HPA轴亢进起效<sup>[15]</sup>。经强迫游泳、慢性束缚、空瓶刺激和昼夜颠倒多重因素造模后,大鼠出现下丘脑-垂体-卵巢(hypothalamus-pituitary-ovary, HPO)轴和HPA轴的紊乱及血浆儿茶酚胺表达的增多,针刺治疗可提高大鼠下丘脑促性腺激素释放激素(Gonadotropin releasing hormone, GnRH)、血清促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)、三碘甲状腺原氨酸(triiodothyronine, T3)水平,改善了多重因素刺激下CFS大鼠对HPO、HPA轴的抑制状态,血浆去甲肾上腺素、肾上腺素和多巴胺表达下调<sup>[16-18]</sup>。此外,艾灸还可以上调多重因素刺激下CFS大鼠海马5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)的表达,达到抗疲劳的效果,说明调节神经-内分泌系统紊乱可能是针灸能够有效治疗CFS的作用机制之一<sup>[19]</sup>。

### 2.4 抗氧化应激

氧化应激损伤是CFS的发病机制之一<sup>[20]</sup>。氧化应激是一种活性氧生成超过抗氧化防御能力的状态,氧化应激参与了多种病理生理过程,如炎症、癌症、衰老和慢性疲劳等<sup>[21]</sup>。由于神经元和神经胶质细胞易受到代谢变化的影响,氧化应激还可能会导致中枢神经系统的变化。因此,从抗氧化应激角度入手,可在治疗CFS上发挥一定作用。

挑刺治疗强迫游泳和慢性束缚造模的CFS大鼠后,大鼠血清超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)活性较模型组大鼠升高,丙二醛(maleic dialdehyde, MDA)水平较模型组降低,说明挑刺膏肓穴治疗CFS的作用机制可能与提高CFS大鼠机体抗氧化能力有关<sup>[22]</sup>。经强迫游泳、慢性束缚和睡眠剥夺造模成功后,模型组大鼠出现骨骼肌ATP合酶蛋白、骨骼肌过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 辅激活因子1 $\alpha$ (peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ )蛋白及mRNA的表达下降、骨骼肌SIRT1蛋白表达升高,针刺足三里治疗后大鼠骨骼肌AMPK、SIRT1表达提高,可直接或间接参与PGC-1 $\alpha$ 的激活,增加线粒体的ATP合成,在改善机体线粒体氧化应激和维持机体能量代谢方面发挥作用,从而治疗CFS<sup>[23]</sup>。

## 2.5 其他作用

除上述作用机制外,针灸还在治疗改善CFS认知障碍、睡眠障碍、自发活动等方面发挥作用。针刺CFS模型大鼠可通过刺激基底前脑局部释放腺苷,作用于纹状体、下丘脑腹外侧视前区A1受体以及纹状体、伏隔核区A2a受体,发挥调节CFS睡眠障碍的作用<sup>[24]</sup>;针刺可上调叙利亚黄金地鼠中枢神经系统内Per1 mRNA、Per2 mRNA、PER1、PER2表达水平,进而调节模型动物的自发活动及昼夜节律;针刺可通过上调海马miR-184的表达,激活5-HT/Gnai/PLC通路,从而抑制Casp-3蛋白表达,起到抑制神经元凋亡,改善CFS认知障碍<sup>[25]</sup>。

## 3 针灸防治CFS实验研究总结

表1 针灸防治CFS的相关实验研究总结

实验动物	造模方法	造模周期	治疗方法	作用部位	治疗时间	可能的作用机制
SD雄性大鼠	强迫游泳+慢性束缚	14 d	针刺	双侧百会、关元、足三里	与造模同时进行,共14d	降低血浆T-bet表达,升高GATA-3表达,调节升高的T-bet/GATA-3比值,纠正Th1/Th2失衡 <sup>[26,27]</sup> 。
SD雄性大鼠	强迫游泳+悬吊	12 d	针刺	双侧三阴交、足三里	造模结束后治疗21d	提高SOD、GSH-Px活力,降低MDA活性 <sup>[28]</sup> 。
雄性昆明小鼠	强迫游泳+慢性束缚	12 d	针刺	1组:合谷、太冲; 2组:合谷、太冲、三阴交; 3组:合谷、太冲、足三里	造模后治疗7d	提高SOD、GSH-Px活力,降低MDA活性,且“合谷+太冲+足三里”组抗氧化能力优于其余2组 <sup>[29]</sup> 。
SD大鼠	强迫游泳+慢性束缚	21 d	针刺	肝俞、肾俞、脾俞、足三里	造模后治疗21d	通过miR-34a-5p/ERK/p ERK非依赖性途径调控NKCC发挥免疫调节作用 <sup>[13]</sup> 。
SD大鼠	强迫游泳+慢性束缚	21 d	针刺	百会、神门、肝俞、肾俞、脾俞、足三里	造模后治疗21d (治疗5d,休息2d)	刺激基底前脑局部释放腺苷,作用于纹状体、下丘脑腹外侧视前区A1受体及纹状体、伏隔核区A2a受体,调节睡眠障碍;上调海马miR-184表达,激活5-HT/Gnai/PLC通路,下调Casp-3蛋白表达、抑制神经元凋亡,改善认知障碍 <sup>[24,30]</sup> 。
SD雄性大鼠	强制游泳+慢性束缚+慢性应激刺激	30 d	针刺	百会、足三里、肾俞	与造模同时进行30d	降低TGF- $\beta$ 1和IL-1 $\beta$ 含量 <sup>[31]</sup> 。
SD大鼠雌雄各半	强制游泳+慢性束缚	14 d	针刺	肺俞、心俞;肝俞、脾俞、肾俞。 隔天1次交替进行	与造模同时进行14d	增加SOD表达、降低MDA、NO水平 <sup>[32]</sup> 。
SD雄性大鼠	强迫游泳+慢性束缚+慢性应激刺激	30 d	针刺	四神穴、颞三穴双侧、涌泉穴	与造模同时进行30d	增加IFN- $\gamma$ 的含量,降低IL-1 $\beta$ 的含量 <sup>[33]</sup> 。

针灸防治CFS的实验研究中,实验动物多选择应用SD大鼠,造模周期从12~30 d不等,治疗手段涉及针刺、电针、艾条灸、艾炷灸、穴位埋线、穴位贴敷、穴位注射、火针、挑刺等刺灸方法;治疗干预时机分为与造模同时进行、造模成功后进行及造模成功后继续施加造模因素进行治疗3种;治疗时间7~30 d不等。根据不同刺灸方法结合不同刺激部位在治疗CFS上发挥多靶点、多途径的治疗作用,将20年来针灸防治CFS的实验研究进行归纳整理,详见表1。

## 4 结语

综上,大量研究表明针灸可有效改善CFS临床症状,其作用机制可能与调节炎症因子水平、调节免疫失衡、抗氧化应激、

表1 针灸防治CFS的相关实验研究总结(续)

实验动物	造模方法	造模周期	治疗方法	作用部位	治疗时间	可能的作用机制
叙利亚金黄地鼠	强制游泳+慢性束缚	10 d	针刺	肝俞、脾俞、肾俞	造模后治疗3d	上调视交叉上核内Per1mRNA、Per2mRNA、PER1、PER2表达水平,参与调节自发活动和昼夜节律 <sup>[25]</sup> 。
SD雄性大鼠	强迫游泳+慢性束缚+空瓶实验+昼夜颠倒	45 d	针刺	百会、足三里、太冲	造模后25d开始治疗,共治疗21d	提高下丘脑GnRH、血清LH、FSH的水平,改善HPO轴抑制状态;提高下丘脑TRH、血清TSH、T3水平,改善HPT轴的抑制作用;减少下丘脑CRH mRNA及血清CORT、ACTH的表达 <sup>[18,34,35]</sup> 。
SD雄性大鼠	强迫游泳+夹尾	10 d	针刺电针	足三里、太溪	与造模同时进行,共计10d	调节脾脏指数、心脏指数 <sup>[36]</sup> 。
SD雄性大鼠	强迫游泳+慢性应激刺激	28 d	电针	双侧感觉区、百会穴、宁神穴	造模第15d开始治疗,治疗14d	下调血清炎性细胞因子IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-10、TGF- $\beta$ 1、TNF- $\alpha$ 水平,上调IFN- $\gamma$ 水平,降低海马和下丘脑区的NF- $\kappa$ B p65及COX-2蛋白含量,改善病变脑组织炎症浸润,减轻神经细胞病理改变, <sup>[7,8,37,38]</sup> 。
SD大鼠	强迫游泳+慢性应激刺激	15 d	电针	百会、额区、顶区	与造模同步进行,共15d	下调海马与下丘脑TGF- $\beta$ 1mRNA、Smad4 mRNA转录水平,降低海马、下丘脑区中TGF- $\beta$ 1蛋白和Smad蛋白的表达 <sup>[39,40]</sup> 。
SD大鼠	强迫游泳+慢性束缚+睡眠剥夺	21 d	电针	心俞、肺俞、脾俞、肝俞、肾俞	造模后治疗28d(治疗5d,休息2d)	抑制Th细胞向Th2分化,维持Th1/Th2的平衡,下调血清中ACTH与CORT水平,调节下丘脑内5-HT1aR mRNA、CRH mRNA的表达 <sup>[9]</sup> 。
SD大鼠	强迫游泳+慢性束缚+睡眠剥夺	14 d	电针	足三里	造模后治疗10d	提高ATP合成、改善线粒体氧化应激 <sup>[23]</sup> 。
SD雄性大鼠	强迫游泳+慢性束缚+昼夜颠倒	21 d	电针	百会、足三里、三阴交、太冲	造模前10d治疗组、前20d治疗组	降低IL-6、IL-8水平 <sup>[10]</sup> 。
wistar雄性大鼠	强迫游泳+慢性束缚	21 d	电针	脾俞	造模后治疗7d	调节Th1/Th2平衡 <sup>[41]</sup> 。
SD大鼠	强迫游泳+慢性束缚	9 d	电针	足三里、肾俞	造模后治疗3d	改善昼夜节律、提高大鼠痛阈 <sup>[42,43]</sup> 。

表1 针灸防治CFS的相关实验研究总结(续)

实验动物	造模方法	造模周期	治疗方法	作用部位	治疗时间	可能的作用机制
Wistar大鼠雌雄各半	强迫游泳+慢性应激刺激	21 d	电针	合谷+太冲组 气海+中脘组	造模后治疗21d (隔日1次)	调节海马中5-HT1a受体及下丘脑中CRH表达,与两组穴位的特异性作用不明显 <sup>[44]</sup> 。
SD雄性大鼠	强迫游泳+慢性束缚+空瓶实验+昼夜颠倒	28 d	电针	百会、足三里、太冲	造模后治疗21d	提高血浆NE、E、DA水平 <sup>[17]</sup> 。
SD大鼠	强迫游泳+慢性束缚	14 d	电针	足三里、肾俞	造模后治疗7d	调整下丘脑CRH含量,改善HPA功能 <sup>[45]</sup> 。
SD大鼠雌雄各半	强迫游泳+慢性束缚	21 d	电针	足三里、肾俞	造模15d开始治疗,共计7d	调节自发活动及CRH和褪黑素分泌的昼夜节律 <sup>[46,47]</sup> 。
SD雄性大鼠	强迫游泳+睡眠剥夺	21 d	艾条灸	气海、关元	造模后治疗21d	提高IgA、IgM、IgG、C3、C4水平,改善免疫功能 <sup>[14]</sup> 。
SD雄性大鼠	强迫游泳+睡眠剥夺	21 d	艾条灸	足三里组肾俞组 足三里+肾俞组	造模后治疗21d (治疗5d,休息2d)	提高IgA、IgM、IgG、C3、C4水平,下调IL-1 $\beta$ 、IL-6的表达,艾灸足三里+肾俞组有效程度优于单穴应用组 <sup>[48]</sup> 。
SD雄性大鼠	强迫游泳+睡眠剥夺	21 d	艾条灸	肺俞、足三里	与造模同时进行21d	下调IL-1 $\beta$ 、LA、BUN水平 <sup>[49]</sup> 。
Wistar大鼠	强迫游泳+睡眠剥夺	21 d	艾条灸	足三里、肾俞	造模结束后治疗21d	下调ACTH、CORT、CRH水平,纠正HPA轴功能 <sup>[15]</sup> 。
SD大鼠雌雄各半	强制游泳+慢性束缚	14 d	艾条灸	肺俞、心俞;肝俞、脾俞、肾俞。隔天1次交替进行	与造模同时进行14d	降低CRP、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 水平 <sup>[50]</sup> 。
SD大鼠雌雄各半	睡眠剥夺	14 d	艾条灸	印堂、神阙	与造模同时进行14d	下调ACTH、GC的表达;下调海马Bax及Caspase-3的表达,上调Bcl-2的表达,抑制海马神经细胞凋亡、保护海马神经元 <sup>[51]</sup> 。
Wistar雄性大鼠	强迫游泳+慢性束缚+空瓶实验+昼夜颠倒	42 d	艾条灸	百会、肝俞、脾俞、肾俞、足三里	造模开始第29天开始治疗,共计21d	上调海马中5-羟色胺的表达 <sup>[19]</sup> 。
SD雄性大鼠	强迫游泳	21 d	艾炷灸	足三里	与造模同时进行21d	下调海马IL-6的表达,抑制海马小胶质细胞的活性 <sup>[52]</sup> 。
SD雄性大鼠	强制游泳+慢性束缚	21 d	艾条灸	关元	与造模同时进行21d	上调IgA、IgM、IgG水平;提高IL-2水平、降低IL-6水平;降低ACTH、CORT水平,调节HPA轴含量 <sup>[53,54]</sup> 。
Wistar雄性大鼠	强迫游泳	14 d	黄芪穴位注射	足三里、脾俞、太冲	造模开始后第2、7、13d进行	提高巨噬细胞吞噬百分率、吞噬指数 <sup>[12]</sup> 。

表1 针灸防治CFS的相关实验研究总结(续)

实验动物	造模方法	造模周期	治疗方法	作用部位	治疗时间	可能的作用机制
SD雄性大鼠	强迫游泳+慢性束缚	14 d	挑刺、火 针、针刺、 艾条灸	双侧膏肓穴	造模后隔日 治疗一次,共 计治疗三次	提高SOD、GSH-Px活力、 降低MDA活性,增加 IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 含量,降低 IL-1 $\beta$ 表达,通过抗氧化作 用、调节炎症因子水平及 免疫功能发挥作用 <sup>[22,55]</sup> 。
SD大鼠雌雄各半	强迫游泳+慢性束缚	14 d	穴位埋线	肺俞、心俞;肝俞、 脾俞、肾俞。 隔天1次交替进行	与造模同时进 行14d	提高脾脏系数、降低血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6水平,增加大 脑皮质BDNF、NGF光密 度和阳性面积 <sup>[56]</sup> 。

改善神经-内分泌水平等方面有关。

对20年来关于CFS的实验研究进行总结发现,关于针灸防治CFS的实验研究仍存在一些不足之处。第一,建立一个重复性好、操作容易、价格合理与CFS患者临床症状相似度高的实验动物模型是深入研究的基础。目前关于动物模型制备方法多种多样,造模时应用的刺激方法、干预时间、评价指标均有不同,需要建立规范、系统的评价体系。而关于CFS中医证候模型的研究较少,现有中医证候模型通常是从中医病因入手,复制证候模型,后再从病因角度复制疾病模型。由于实验动物与人类在基因、功能等方面的差别及研究者解读中医理论角度不同,选择的造模方法也不尽相同,虽然复制的模型与人类中医证候具有相似性,但仍存在一定差异,其可信度仍有待进一步研究。第二,不同研究对动物模型治疗的时机不同,现有研究大致分为造模与治疗同时进行、造模成功后治疗及造模成功后继续施加造模因素进行治疗3种情况。但对这3个治疗时间节点的有效性的对比研究尚属空白,需结合CFS的发病特点深入研究最合理、最有效的治疗介入时机。第三,不同刺、灸方法在治疗CFS的量效关系、时效关系研究尚为薄弱环节,仍有待进一步深入。随着现代化方法和技术的应用,逐步明晰针灸具体的量效和时效关系,可为针灸理论治疗CFS提供高质量的证据。第四,针对不同治疗方法的对比研究较少,刺灸法包含刺法、灸法、特种针具刺法、特定部位刺法、腧穴特种疗法等多项内容,现有研究涉及应用各种方法,但缺少对有效治疗方法的横向对比,尚未形成广泛认可的治疗方法。第五,研究证实针灸在防治CFS上发挥多靶点作用,现有研究多从炎症因子、免疫、氧化应激、神经-内分泌紊乱及致病通路等方面进行研究,但将针灸疗法与基因组学、蛋白质组学、代谢组学、基因敲除等科学技术相结合的研究占比极少。未来随着这些技术在针灸防治CFS领域应用,可更加深入了解本病的发病机制,也会找到更多的治疗靶点,为精准高效的治疗提供保障。随着更多结合现代科学技术手段研究的涌现,会发掘出更适宜的治疗CFS的有效针灸疗法与腧穴组合,更好的发挥针灸多靶点、多维度、多途径治疗CFS的作用。

参考文献

[1] Cleare AJ, Reid S, Chalder T, et al. Chronic fatigue syndrome[J]. BMJ

Clin Evid, 2015, 2015: 1101.  
 [2] Johnston S, Brenu EW, Staines D, et al. The prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: A meta-analysis[J]. Clin. Epidemiol, 2013, 5: 105-110.  
 [3] Jesus CM, Maria CZ, Sergio GG, et al. Poor self-reported sleep quality and health-related quality of life inpatients with Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis[J]. J Sleep Res, 2018, 27: e12703.  
 [4] Missailidis D, Annesley SJ, Fisher PR. Pathological mechanisms underlying Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome[J]. Diagnostics, 2019, 9: 80.  
 [5] Tiansong Y, Yan Y, Delong W, et al. The clinical value of cytokines in chronic fatigue syndrome[J]. J Transl Med, 2019, 17: 213.  
 [6] Brenu EW, Driel ML, Staines DR, et al. Immunological abnormalities as potential biomarkers in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis[J]. J Transl Med, 2011, 9.  
 [7] 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.  
 [8] 高春风.头针对慢性疲劳综合征大鼠免疫细胞因子的影响[D].黑龙江中医药大学, 2014.  
 [9] 金小千.不同频率电针背俞穴对CFS大鼠HPA轴及免疫影响与临床研究[D].广州中医药大学, 2017.  
 [10] 华金双,邵伯雍,傅文.逆针灸对慢性疲劳大鼠行为学及IL-1 $\beta$ 、IL-6的影响[J].中医研究, 2017, 30: 73-76.  
 [11] Sotzny F, Blanco J, Capelli E, et al. European Network on ME/CFS (EUROMENE). Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome-Evidence for an autoimmune disease[J]. Autoimmun Rev, 2018, 17: 601-609.  
 [12] 徐国庆.黄芪穴位埋植剂微创埋植对大鼠游泳耐力及非特异性免疫的影响[D].大连医科大学, 2010.  
 [13] 袁宏洁.针刺对慢性疲劳综合征模型大鼠NK细胞杀伤活性的影响及其miR-34a-5p/ERK/pERK调控机制研究[D].成都中医药大学, 2018.  
 [14] 林玉敏,江钢辉,李瑜欣,等.艾灸“气海穴”和“关元穴”对慢性疲劳模型大鼠的行为学及免疫系统的影响[J].上海中医药杂志, 2017, 51: 93-96.  
 [15] 赵丽,江钢辉.艾灸对慢性疲劳综合征模型大鼠的行为及下丘脑-垂体-肾上腺轴激素水平的影响[J].山东中医杂志, 2014, 33: 301-303.  
 [16] 刘绍文.针刺对多重应激致慢性疲劳大鼠下丘脑-垂体-睾丸轴影响的实验研究[D].辽宁中医药大学, 2011.  
 [17] 毛袁媛.针刺对多重应激致慢性疲劳大鼠模型血浆儿茶酚胺水平影响的实验研究[D].辽宁中医药大学, 2011.  
 [18] 李高军.针刺对多重应激致慢性疲劳大鼠HPO轴影响的实验研究[D].辽宁中医药大学, 2010.  
 [19] 毛翔,孙兴华,张蕴.艾灸对多因素致慢性疲劳大鼠海马5-HT1A受体mRNA表达干预的实验研究[J].针灸临床杂志, 2013, 29: 86-88.  
 [20] Polli A, Van OJ, Nijs J, et al. Relationship Between Exercise-induced Oxidative Stress Changes and Parasympathetic Activity in Chronic Fatigue Syndrome: An Observational Study in Patients and Healthy Subjects[J]. Clin Ther, 2019, 41: 641-655.  
 [21] Visconti R, Grieco D. New insights on oxidative stress in cancer[J].

中西医结合杂志, 2010, 19: 507-510.

[34] 韦庆锋, 吴慧. 纳洛酮联合醒脑静注射液治疗重度一氧化碳中毒的疗效观察[J]. 广西医学, 2012, 34: 1050-1051.

[35] Xiang W, Xue H, Wang B, et al. Combined application of dexamethasone and hyperbaric oxygen therapy yields better efficacy for patients with delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning[J]. Drug Des Devel Ther, 2017, 11: 513-519.

[36] 王锐. 甲强龙治疗急性一氧化碳中毒迟发型脑病临床观察[J]. 中国

实用神经疾病杂志, 2015: 99-100.

[37] 常学文. 中医药治疗急性一氧化碳中毒迟发性脑病临床分析[J]. 光明中医, 2015, 30: 985-987.

[38] Xiao QM, Qi HN, Wang WZ, et al. Effects of extract of Ginkgo biloba on magnetic resonance imaging and electroencephalography in patients with delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning[J]. Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi, 2017, 35: 145-147.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第735页)

Curr Opin Drug Discov Devel, 2009, 12: 240-245.

[22] 钱桂凤, 裴文娅, 曾婧纯, 等. 挑刺膏肓穴对慢性疲劳综合征大鼠血清抗氧化指标和细胞因子的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46: 1071-1073.

[23] 董佳梓, 魏云涛, 许环宇, 等. 电针“足三里”对慢性疲劳综合征大鼠骨骼肌腺苷酸活化蛋白激酶/过氧化物酶体增殖物活化受体 $\gamma$ 共激活因子 $\alpha$ 信号通路基因表达的影响[J]. 针刺研究, 2018, 43: 335-340.

[24] 金红娇. 针刺调控慢性疲劳综合征睡眠障碍的基底前脑腺苷及其受体机制研究[D]. 成都中医药大学, 2018.

[25] 洪肖娟. 卯时针刺对慢性疲劳综合征金黄地鼠自发活动节律的影响及其Per1mRNA、Per2mRNA、PER1、PER2机制研究[D]. 成都中医药大学, 2011.

[26] 王向义, 刘长征, 雷波. 针刺对慢性疲劳综合征大鼠血浆T细胞转录因子/GATA结合蛋白3表达的影响[J]. 针刺研究, 2017, 42: 246-248, 262.

[27] 王向义, 刘长征, 雷波. 针刺对慢性疲劳综合征大鼠血清Th1/Th2的影响[J]. 针刺研究, 2014, 39: 387-389.

[28] 刘长征, 雷波. 针刺对慢性疲劳综合征大鼠血清丙二醛含量及超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶活性的影响[J]. 针刺研究, 2012, 37: 38-40, 58.

[29] 翟恒, 张博文, 苑迅. 针刺不同穴组对慢性疲劳综合征小鼠行为及抗氧化能力的影响[J]. 中国当代医药, 2016, 23: 12-15.

[30] 朱昕昀. 针刺对CFS认知功能障碍模型大鼠海马miRNA-184表达的影响及其调控5-HT/Gnai/PLC/Casp-3通路的机制研究[D]. 成都中医药大学, 2018.

[31] 黄焕斌. 针刺对慢性疲劳大鼠血清TGF- $\beta$ 1和IL-1 $\beta$ 的调节作用的研究[D]. 广州中医药大学, 2010.

[32] 罗英华, 罗伟君, 唐纯志. 针刺背俞穴对慢性疲劳大鼠氧化应激的影响[J]. 中医药导报, 2012, 18: 63-64.

[33] 蔡志宏. 针刺对慢性疲劳模型大鼠免疫机能调节作用研究[D]. 广州中医药大学, 2011.

[34] 王爽. 针刺对多重应激致慢性疲劳大鼠HPT轴影响的实验研究[D]. 辽宁中医药大学, 2010.

[35] 曲长江, 解坤, 曲静, 等. 针刺对多因素致慢性疲劳大鼠HPA轴功能影响的实验研究[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37: 2055-2057.

[36] 陈传伟. 针刺干预慢性疲劳综合征的临床及作用机理研究[D]. 广州中医药大学, 2010.

[37] 杨燕, 王德龙, 郭静, 等. 电针对慢性疲劳综合征大鼠行为学及大鼠脑组织病理形态学的影响[J]. 中国医药导报, 2018, 15: 9-12.

[38] 杨添淞, 杨燕, 王德龙, 等. 电针干预对慢性疲劳综合征大鼠海马和下丘脑区p65及COX-2蛋白表达的影响[J]. 神经损伤与功能重建,

2018, 13: 325-327.

[39] 王德龙, 杨燕, 姜凡, 等. 电针对慢性疲劳综合征大鼠脑组织转化生长因子- $\beta$ 1基因转录和蛋白表达的影响[J]. 神经损伤与功能重建, 2018, 13: 169-171+203.

[40] 杨添淞, 许骏, 于国强, 等. 电针对CFS模型大鼠海马与下丘脑中Smad4蛋白表达的影响[J]. 中医药学报, 2016, 44: 49-51.

[41] 张文静. 基于“健脾益气”法探讨针刺脾俞穴联合人参皂苷Rg3抗疲劳机制的实验研究[D]. 辽宁中医药大学, 2016.

[42] 贺智倩. 电针调整慢性疲劳大鼠自发活动的中枢机制研究[D]. 成都中医药大学, 2013.

[43] 裴钰. 电针调整慢性疲劳大鼠痛阈的下丘脑CRH机制研究[D]. 成都中医药大学, 2012.

[44] 吴祥俊. 电针调节慢性疲劳大鼠海马5-HT1aR、下丘脑CRH的机理研究[D]. 广州中医药大学, 2013.

[45] 马文彬. 下丘脑CRH预处理对电针调整慢性疲劳大鼠疲劳状态的影响研究[D]. 成都中医药大学, 2011.

[46] 谭丽君. 电针对慢性疲劳大鼠自发活动及下丘脑CRH昼夜节律的调整作用[D]. 成都中医药大学, 2010.

[47] 符惠果. 电针对慢性疲劳大鼠体温、褪黑素昼夜节律的调整作用[D]. 成都中医药大学, 2010.

[48] 林玉敏. 艾灸对慢性疲劳模型大鼠的免疫干预及临床研究[D]. 广州中医药大学, 2014.

[49] 孙赫, 刘纯燕, 章泽钊, 等. 艾灸足三里和肺俞对慢性疲劳综合征模型大鼠血清IL-1 $\beta$ 、LA、BUN水平的影响[J]. 动物医学进展, 2014, 35: 115-118.

[50] 罗英华, 唐纯志, 罗伟君. 艾灸背俞穴对慢性疲劳大鼠炎症性应激的影响[J]. 新中医, 2012, 44: 161-162.

[51] 雷龙鸣. 艾灸对亚健康脑力疲劳模型大鼠学习记忆能力与海马神经元的影[D]. 湖北中医药大学, 2011.

[52] 蒲荣. 艾灸对慢性疲劳大鼠海马炎症性细胞因子和小胶质细胞影响的实验研究[D]. 北京中医药大学, 2018.

[53] 崔莲花. 温和灸关元穴对慢性疲劳大鼠ACTH、CORT的影响[D]. 辽宁中医药大学, 2012.

[54] 赵奕. 温和灸关元穴对慢性疲劳大鼠免疫功能的影响[D]. 辽宁中医药大学, 2012.

[55] 钱桂凤, 李虹竹, 赵玮璇, 等. 火针膏肓穴对慢性疲劳综合征大鼠血清SOD、MDA及GSH-Px的影响[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33: 3291-3294.

[56] 杨启昭. 背俞穴埋线干预慢性疲劳综合征大鼠的作用机制研究[D]. 广州中医药大学, 2015.

(本文编辑:唐颖馨)