

·综述·

急性一氧化碳中毒迟发型脑病早期预测及治疗的研究进展

李瑞, 孙斌, 刘丰进, 邱建清

作者单位
滨州医学院附属医院
急诊医学科
山东 滨州 256600
收稿日期
2021-06-22
通讯作者
邱建清
qjq6341@163.co

摘要 急性一氧化碳中毒迟发型脑病(DEACMP)不能被及时且有效的纠正将明显增加患者的致残率及死亡率,早期预测DEACMP的发生,并且有效及时的处理对改善患者的预后具有至关重要的作用。目前预测DEACMP发生的主要方法包括:询问患者的基础疾病及患者在一氧化碳中毒环境中的暴露时间与发病期间的昏迷时间,研究其高压氧治疗的有效程度以及相关的实验室检查、脑电生理检查、脑影像学检查等。由于DEACMP在一定程度上可逆,在早期进行高压氧等治疗的基础上,联合其他治疗措施,多数患者可康复。本文拟就DEACMP早期预测及治疗进展作一综述。

关键词 急性一氧化碳中毒;迟发型脑病;早期预测;治疗

中图分类号 R741;R741.02;R741.05;R742 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssngcj.20200592

本文引用格式:李瑞, 孙斌, 刘丰进, 邱建清. 急性一氧化碳中毒迟发型脑病早期预测及治疗的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(12): 736-739.

在冬春季以煤炭取暖的地区,急性一氧化碳中毒(acute carbon monoxide poisoning, ACOP)发生率较高。约3%~30%的ACOP患者在接受治疗后,经过约2~60 d的“假愈期”后会出现意识、认知及记忆力障碍,痴呆木僵,四肢肌张力增高,静止性震颤等以锥体外系损伤为主要的症状或体征,称之为急性一氧化碳中毒迟发型脑病(delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning, DEACMP)^[1,2]。

1 DEACMP早期预测

1.1 基础疾病

ACOP的患者中,老年人,尤其是合并有高血压病、冠心病、脑血管病或糖尿病的老年患者更容易出现DEACMP^[3]。可能是因为合并有一定基础疾病的老年患者,脑动脉弥漫性硬化导致脑血管在中毒后受损更加严重,脑细胞长期暴露于严重缺血缺氧的环境中而发生脱髓鞘病变,进而发生DEACMP。

1.2 一氧化碳(carbonic oxide, CO)暴露时间与中毒昏迷时间

多项研究均发现发生DEACMP患者的CO暴露时间与昏迷时间较长^[4]。因为CO暴露时间和昏迷时间越长,缺血缺氧对脑组织的损伤就越严重,细胞间离子动态平衡被打破,细胞水肿,加速细胞凋亡,并且细胞被破坏后释放的谷氨酸等物质会产生神经毒性,直接影响患者的认知功能。

1.3 高压氧治疗的有效程度

高压氧治疗能减短CO清除的半衰期,加快碳氧血红蛋白的解离速度,恢复血红蛋白的携氧能力,挽救部分还具有恢复能力的脑细胞。同时高压氧能增强颅内动脉血管的张力,降低颅内压,促进颅内毛细血管尽早恢复其交换氧的能力,改善脑部缺血缺氧的状况。高压氧治疗不仅可以满足神经

纤维髓鞘再生的外在条件,而且还可以促进轴索再发出新的侧枝,形成新的突触连接,激活上行网状激活系统,促进脑的康复。邱建清等^[5]应用COX比例风险模型进行多因素COX回归分析,数据显示ACOP后接受及时、有效、足疗程的高压氧治疗与后期是否发生DEACMP有重要关联。

1.4 免疫与炎症反应

ACOP患者体内炎症因子如高敏C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞介素(interleukin, IL)-6、(interferon, IFN)- γ 等升高,破坏血脑屏障,增加血管通透性,致使脑组织及脑神经水肿。CRP是急性时相反应极为灵敏的指标,ACOP程度与CRP的水平呈正相关,发生DEACMP组患者在中毒急性期血清中CRP的水平升高比较明显,并且在治疗期间一直处于高水平状态^[6];IL-6、IFN- γ 是具有广泛免疫调节作用的细胞因子,在机体免疫反应、炎症反应和应激中发挥着重要作用。吴冬梅等^[7]在回顾性研究中发现CO中毒后血液中IL-6水平一直居高不下,而未发生DEACMP的患者治疗后IL-6的水平逐渐趋于正常;余小骊等^[8]发现发生DEACMP的患者中毒期间IFN- γ 的水平显著高于未发生的患者。IFN- γ 介导免疫炎症反应的前期诱导阶段,主要由Th1细胞受到外界刺激时分泌产生,促进T细胞活化增强免疫反应。虽然ACOP患者血清炎症因子的水平在预测DEACMP发生方面敏感性高,但是其特异性较低,在ACOP患者合并其他炎症或损伤时,这种检测在预测DEACMP方面的作用就会大大降低。

1.5 心肌损伤程度

ACOP对脑组织和心肌均有损害作用。缺血缺氧造成心脏血管内皮细胞ATP合成减少,细胞代谢途径被中断,大量内皮素进入血液,血管收缩,导致

心肌细胞被破坏。肌红蛋白(myoglobin, Mb)、心肌肌钙蛋白(cardiac troponin, cTn) I、肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme-MB, CK-MB)因为心肌的损害进而升高。安连朝等^[9]在回顾性研究中发现发生 DEACMP 组(A组)患者的 ST-T 段改变、I 度房室传导阻滞、室内传导阻滞的发生率显著高于未发生 DEACMP 组(B组)($P < 0.05$); A 组患者的血清 Mb、cTnI、CK-MB 的浓度明显高于 B 组($P < 0.05$)。说明检测心肌损伤指标在 ACOP 患者群体中对于预测是否发生 DEACMP 有一定的参考价值。

1.6 脑组织损伤病变程度

对脑组织的损伤程度的直接或间接检测有助于预测 DEACMP 的发生风险。髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)是构成中枢神经髓鞘的主要蛋白质,参与中枢神经髓鞘的构成并维持其功能的稳定发挥。发生 DEACMP 的 ACOP 患者脑脊液中的 MBP 水平明显高于未发生的患者^[10]。S100B 蛋白在正常情况下由于血脑屏障的存在,在血液及尿液的含量微乎其微,但 ACOP 患者的血脑屏障受损越严重, S100B 蛋白在患者血液及尿液中的含量显著升高^[11]。因此,检测 MBP 和 S100B 的水平可反映脑组织受损的状况,有助于预测 DEACMP 的发生风险。

脑电图的波谱可间接反映大脑皮质及皮层下功能区的异常状况。ACOP 患者急性期脑电图表现中-重度异常者,后期发生 DEACMP 的可能性较表现正常或轻度异常者更高^[12]。因为发生 DEACMP 患者在中毒后脑损伤一直存在,所以 EEG 表现持续异常的 ACOP 患者发生 DEACMP 风险较高。

有研究表明^[13]脑动脉内皮细胞可因严重缺血缺氧而导致闭塞性动脉内膜炎,随之产生脑动脉栓塞、脑出血及脑血管反应性下降。利用 TCD 观测屏气实验及过度通气实验中的动脉平均流速(Vm)变化率、波动指数(PI)变化率、屏气系数(BHI)和过度换气指数(HVI)等指标,若上述指标下降,提示发生 DEACMP 的风险增加。因此早期识别 ACOP 患者脑血管反应性下降也可对 DEACMP 的发生有早期预测的作用

影像学研究显示, DEACMP 患者磁共振弥散加权成像的脑白质区平均扩散系数(ADC)与部分各向异性(FA)数值下降更明显^[14]。ADC 值与 FA 值可以用来间接反映脑组织的损害,通过不同时期的值可以了解脑组织缺血水肿和白质纤维脱髓鞘的微观变化,也可作为预测 DEACMP 的可靠依据。

在临床诊疗中,需要根据患者的个人情况来选择合适的检查方式。对于体质差或凝血功能较差的患者, MBP 的检测不仅增加颅内感染的风险,同时也增加出血的风险;对于配合度差(如昏迷、意识不清等)的患者,避免使用需要进行屏气实验的 TCD 检查。随着研究的不断深入,近年来很多新的实验指标可能会为 DEACMP 的预测带来更大的希望。

2 治疗措施

2.1 高压氧治疗

目前高压氧治疗仍然是 DEACMP 的最常用治疗方式^[15]。

高压氧治疗可有效提高患者血氧分压,促使 DEACMP 患者损伤的脑血管及神经恢复,阻止因血管内皮损伤而造成血小板等的聚集和凝血因子的启动,减少微小血栓的形成;同时促进脑血管侧支循环的形成,减轻脑组织因缺氧而造成的损伤。此外,高压氧治疗还可以提高脑组织中谷胱甘肽过氧化物酶、谷胱甘肽还原酶、过氧化氢酶等的活性,增加脑组织的抗氧化能力^[16]。因此在基础临床治疗中辅以高压氧治疗是可以提升治疗效果的。

2.2 对于脑保护方面的联合用药

2.2.1 修复受损脑组织 神经节苷酯可嵌入受损的细胞膜中增强受损神经元的修复能力,并且可以切断自由基与细胞膜过氧化脂质的恶性循环,减少自由基的生成,稳定膜结构和功能,减轻细胞毒性水肿,神经节苷酯长期作用于神经元细胞膜可刺激产生内源性神经营养因子,促进轴突与突触的生长,修复受损的脑组织^[17,18]。磷酸肌酸钠是细胞能量补充剂,在缺血缺氧的环境下增强二磷酸腺苷(ADP)有效及时的生成三磷酸腺苷(ATP),增强脑细胞对无氧环境的耐受能力,促进脑细胞功能的恢复^[19]。磷酸肌酸钠联合高压氧治疗 DEACMP 的总有效率高达 90.9%^[20]。

2.2.2 改善脑循环 丁苯酞对血小板的凝集具有较强的抑制作用,有利于减少脑部缺血灶的形成,改善脑部微循环的状态,降低炎症反应对脑组织及脑血管的损伤,起到减轻脑水肿的作用^[21]。丁苯酞联合高压氧治疗对改善 DEACMP 患者的脑功能的总有效率高达 90.0%^[22]。

奥扎格雷钠可降低血小板聚集,减少血栓形成。奥扎格雷钠联合高压氧治疗的 DEACMP 患者总有效率达 90.5%^[23],明显高于常规治疗组;并且该药作为一种具有选择性的血栓素合成酶抑制剂可促进前列环素 I₂ 的生成,抑制血栓素 A₂ 的产生,发挥溶解血栓的作用,使堵塞的脑动脉再疏通。

2.2.3 清除氧自由基 依达拉奉容易通过血脑屏障到达脑组织发挥抗氧化、抑制脂质过氧化的作用,及时有效清除脑组织内过剩的氧自由基和具有细胞毒性的羟基基团,减轻脑组织损伤和脑水肿程度,发挥抵抗神经元细胞凋亡的重要作用^[24]。在针对 DEACMP 的抗凝、改善微循环、减轻脑水肿、高压氧治疗基础上联合应用依达拉奉可明显增加治疗的显效及有效率^[25]。

2.3 对于认知障碍患者的联合用药

对于以认知障碍为主要表现的患者,乙酰胆碱酶抑制剂主要有以下两方面的作用:一是减少乙酰胆碱的水解,增强海马体的功能;二是保护神经的作用,在大脑皮质及海马体中发挥抗凋亡的作用,促进患者认知能力的恢复^[26]。

杨立阳等^[27]发现奥拉西坦选择作用于大脑皮质区域及海马区域,增加乙酰胆碱的含量,抑制脑磷脂的分解,激活腺苷酸活化酶,发挥拟胆碱作用。同时, Sun ML 等^[28]在高压氧等基础治疗上联合运用奥拉西坦治疗有认知障碍的 DEACMP 患者,总有效率达到了 96.3%。尼莫地平作为二氢吡啶类钙通道拮抗剂,脂溶性较高,易于透过血脑屏障作用于脑血管及神经,增加脑血管流量,对脑缺血具有保护作用。杨会欣等^[29]发现尼莫地平联合高压氧治疗 DEACMP 患者认知障碍有效率高达 95.24%,显著高于单用高压氧治疗组;并且 Pantoni L 等^[30]的研究中,联用尼莫

地平治疗组简易智能精神量表评分降低超过3分的患者减少44%，这一结论再次验证了尼莫地平对改善患者认知功能的有效性。

2.4 对于意识障碍患者的联合用药

在针对有意识障碍患者的治疗过程中，唐学军等^[31]等认为阿片类受体拮抗剂纳洛酮作为DEACMP意识不清患者的辅助用药可以降低脑内产生过量的β-内啡肽，促使患者尽快苏醒，并且纳洛酮还有心肌保护、维持血压平稳的作用，可切实提高DEACMP患者的治愈率。醒脑静可透过血脑屏障作用于神经中枢，并且可有效的修复被破坏的血脑屏障，有利于受损脑组织的修复，促进昏迷患者的苏醒^[32]。有研究显示醒脑静与纳洛酮联合应用的效果比单用其中一种药物的临床效果更明显^[33,34]。

2.5 糖皮质激素的应用

在高压氧等基础治疗的水平上联用糖皮质激素可抵抗DEACMP患者发生的免疫炎症反应，减轻脑细胞水肿，防止脑细胞凋亡和变性坏死，并且短期内应用大剂量糖皮质激素可减少神经髓鞘的脱失^[35,36]。

2.6 中医药治疗

有报道用“补阳还五汤”治疗DEACMP患者，总有效率达95.6%^[37]；并且在给予高压氧、防治脑水肿的基础上联用银杏叶提取物治疗DEACMP患者，总有效率达81.03%^[38]。其临床效果及药理作用值得进一步探索。

3 结论

DEACMP的发生及发展不能简单运用某一发病机制来解释，缺血缺氧及再灌注损伤、自由基导致的细胞毒性损伤、免疫炎症对脑组织的损伤、能量代谢失衡等在其发生过程中都起着不可忽视的作用。这也给早期预测及精准治疗方案的增加了难度。因此，在对DEACMP的早期预测方案中，应该结合患者中毒治疗期间的精神、生活、运动的评分量表联合一种或两种对脑组织损伤检测进行动态监测，尽早发觉DEACMP发生的改变。在治疗中，可以结合患者自身特点，采取个体化治疗，应用多种联合的方式减轻患者脑神经的损伤，提高患者生存质量。

参考文献

[1] Xu XM, Luo H, Rong BB, et al. Management of delayed encephalopathy after CO poisoning: An evidence-based narrative review [J]. *Medicine*, 2019, 98: e18199.
 [2] Vamadevan T, Howlett D, Filyridou M. Imaging appearances of toxic and acquired metabolic encephalopathic disorders[J]. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2019, 80: 372-376.
 [3] 丁伟利, 张向芬, 刘春云. 重度一氧化碳中毒并迟发脑病的高危因素分析[J]. *临床荟萃*, 2005, 15: 257.
 [4] 刘勇林, 肖卫民, 吴志强, 等. 急性一氧化碳中毒迟发性脑病的危险因素分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2018, 21: 1552-1556.
 [5] 邱建清, 张金英, 赵连成, 等. Cox比例风险模型分析对急性一氧化碳中毒迟发性脑病的早期预测评价[J]. *滨州医学院学报*, 2011, 34: 282-284.
 [6] Thambisetty M. Soluble interleukin-6 receptor levels and risk of dementia: one more signpost on a long road ahead[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2014, 62: 772-774.
 [7] 吴冬梅, 王春艳, 李婷, 等. 评价一氧化碳中毒迟发性脑病病情及预

后的生物学指标研究进展[J]. *医学信息*, 2015, 21: 345-345.

[8] 余小疆, 刘莉琼, 吴豫, 等. 一氧化碳中毒及迟发性脑病与血清中免疫相关细胞因子的表达[J]. *中国免疫学杂志*, 2014, 30: 121-122, 125.
 [9] 安连朝, 武晓宁, 栗小提. 急性一氧化碳中毒迟发脑病与心肌损伤程度的关系研究[J]. *医学临床研究*, 2019, 36: 15-17.
 [10] 苏燕玲, 卜志平, 段凯. 监测脑脊液中碱性髓鞘蛋白和特异性烯醇化酶预测急性一氧化碳中毒迟发脑病的意义[J]. *当代医学*, 2011, 17: 31-33.
 [11] Di C, Zeng Y, Mao J, et al. Dynamic changes and clinical significance of serum S100B protein and glial fibrillary acidic protein in patients with delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning[J]. *Pak J Med Sci*, 2018, 34: 945-949.
 [12] 王春艳, 李俊. 102例一氧化碳中毒患者脑电图分析及对迟发性脑病的预测意义[J]. *中国实用医药*, 2017, 12: 52-53.
 [13] Sam Kevin, Peltenburg Boris, Conklin John, et al. Cerebrovascular reactivity and white matter integrity[J]. *Neurology*, 2016, 87: 2333-2339.
 [14] Jeon SB, Sohn CH, Seo DW, et al. Acute Brain Lesions on Magnetic Resonance Imaging and Delayed Neurological Sequelae in Carbon Monoxide Poisoning[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75: 436-443.
 [15] Chang DC, Lee JT, Lo CP, et al. Hyperbaric oxygen ameliorates delayed neuropsychiatric syndrome of carbon monoxide poisoning[J]. *Undersea Hyperb Med*, 2010, 37: 23-33.
 [16] 李蓉, 李文斌, 李娅, 等. 高压氧治疗对急性一氧化碳中毒大鼠脑组织抗氧化能力的影响[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96: 2192-2195.
 [17] 张立梅, 王剑锋, 王延平. 神经节苷脂治疗急性一氧化碳中毒迟发性脑病疗效观察[J]. *中国民族民间医药*, 2010, 19: 7-8.
 [18] 孔繁托, 张桂兰, 李敬, 等. 神经节苷脂联合纳美芬对急性一氧化碳中毒迟发性脑病患者血浆丙二醛、超氧化物歧化酶及诱导型一氧化氮合酶的影响[J]. *临床急诊杂志*, 2016, 17: 26-29.
 [19] 李德平. 磷酸肌酸钠治疗急性一氧化碳中毒心肌损伤疗效观察[J]. *临床合理用药杂志*, 2019, 12: 35-36.
 [20] 李伟, 台立稳. 磷酸肌酸钠联合高压氧治疗一氧化碳中毒迟发性脑病疗效观察[J]. *中国社区医师*, 2016, 32: 97-99.
 [21] Xiang W, Xue H, Wang B, et al. Efficacy of N-Butylphthalide and Hyperbaric Oxygen Therapy on Cognitive Dysfunction in Patients with Delayed Encephalopathy After Acute Carbon Monoxide Poisoning[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 1501-1506.
 [22] 洪诸权, 潘莹. 丁苯酞软胶囊在急性一氧化碳中毒迟发脑病认知功能障碍治疗中的应用[J]. *中外医疗*, 2015, 34: 123-124.
 [23] 彭勇军, 詹成, 邵婷婷, 等. 奥扎格雷钠治疗一氧化碳中毒迟发脑病疗效观察[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2007, 10: 91-92.
 [24] 苏立军, 刘玉法, 高丽, 等. 神经节苷脂联合依达拉奉治疗急性一氧化碳中毒迟发型脑病的临床观察[J]. *中国医学创新*, 2015, 12: 1-3.
 [25] 毛媛媛, 滕海英, 张钱林, 等. 依达拉奉联合高压氧治疗一氧化碳中毒迟发型脑病的效果观察[J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2018, 6: 39-41.
 [26] Kumi Yanagiha, Kazuhiro Ishii, Akira Tamaoka. Acetylcholinesterase inhibitor treatment alleviated cognitive impairment caused by delayed encephalopathy due to carbon monoxide poisoning: Two case reports and a review of the literature[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96: e6125.
 [27] 杨力阳. 奥拉西坦与吡拉西坦的药理分析及临床效果[J]. *中国医药指南*, 2019, 17: 37, 39.
 [28] Sun ML, Shi DM, Yin HN, et al. Quantitative EEG and event-related potential P300 analysis oxiracetam injection curative effect in the treatment of delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning[J]. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*, 2018, 36: 158-160.
 [29] 杨会欣, 赵灵敏, 牛立红. 尼莫地平联合高压氧治疗急性一氧化碳中毒迟发脑病认知功能障碍的疗效观察[J]. *河北医药*, 2014, 36: 33-35.
 [30] Pantoni L, del Ser T, Soglian AG, et al. Efficacy and safety of nimodipine in subcortical vascular dementia: a randomized placebo-controlled trial[J]. *Stroke*, 2005, 36: 619-624.
 [31] 唐学军. 纳洛酮、依达拉奉与高压氧联用治疗急性一氧化碳中毒迟发型脑病的临床研究[J]. *中国医药导报*, 2012, 9: 46-47, 50.
 [32] 高建强, 史兴卫, 王光磊, 等. 醒脑静注射液治疗急性一氧化碳中毒后迟发性脑病研究[J]. *中国预防医学杂志*, 2018, 19: 466-468.
 [33] 徐元虎. 醒脑静注射液的药理药理学研究与临床应用现状[J]. *现代*

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 γ 共激活因子 α 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- β 1和IL-1 β 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- β 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 β 、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响[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)