

疲劳模型的建立及中药抗疲劳作用研究进展

黄保年¹, 车环宇², 刘雪坤^{1,2*}, 郭鑫^{1,2*}

1. 延边大学药学院, 吉林 延边 133000

2. 通化师范学院医药学院, 吉林 通化 134000

摘要: 疲劳是一个复杂的生理现象, 严重影响着人们的生活质量。近年来, 关于疲劳的研究在不断增加, 研究表明疲劳成因呈现多样化, 包括过度劳累、睡眠不足、营养不良、慢性疾病及心理压力等。为缓解相关人群疲劳症状、提高工作效率和生活质量, 寻找安全有效的治疗方法迫在眉睫。目前, 大多数相关实验研究是在啮齿类动物模型上进行。基于对常见疲劳动物模型造模方法的深入研究与系统总结, 整理并分析了中药治疗疲劳的研究现状, 为未来抗疲劳研究提供理论依据和参考。

关键词: 中药; 抗疲劳; 动物模型; 氧化应激; 能量代谢; 代谢产物; 免疫信号; 肠道菌群

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)05-1805-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.05.029

Establishment of fatigue model and research progress of anti-fatigue effect of traditional Chinese medicine

HUANG Baonian¹, CHE Huaqnyu², LIU Xuekun^{1,2}, GUO Xin^{1,2}

1. School of Pharmacy, Yanbian University, Yanbian 133000, China

2. School of Medicine, Tonghua Normal University, Tonghua 134000, China

Abstract: Fatigue is a complex physiological phenomenon that significantly impacts quality of life. In recent years, research on fatigue has been increasing, with studies demonstrating that its etiology manifests diversely, including factors such as overexertion, sleep deprivation, nutritional deficiencies, chronic diseases, and psychological stress. To alleviate fatigue symptoms in affected populations and enhance work efficiency and life quality, there is an urgent need to identify safe and effective therapeutic interventions. Currently, most experimental studies in this field are conducted using rodent models. Through in-depth investigation and systematic summarization of established modeling methods in common animal fatigue models, this paper collates and analyzes the current research status of traditional Chinese medicine in treating fatigue, aiming to provide theoretical foundations and references for future anti-fatigue research.

Key words: traditional Chinese medicine; anti-fatigue; animal model; oxidative stress; energy metabolism; metabolites; immune signaling; intestinal flora

疲劳在西医中被定义是“肌体生理过程不能将其机能持续在特定水平或器官不能维持其预定的运动强度”^[1]。随着生活、工作节奏加快, 人们所承受的心理压力也越来越大, 由此引发的亚健康状态和疾病更加复杂多样, 疲劳即是其中之一^[2]。疲劳是人体一种重要反馈机制, 在人体经历较长时间或高强度生理活动后自然产生, 主要功能和目的在于

向运动者或身体发出信号, 表明当前运动强度或工作负荷已经超出身体的正常适应能力, 从而促使人们意识到需要减少活动强度、调整运动计划或进行充分休息^[3]。疲劳的产生是一个复杂的过程, 从生物化学角度来看, 主要可以归结为 2 个方面: 能量体系输出的最大功率下降及肌肉力量和内脏器官功能的下降^[4]。化学药治疗疲劳主要以能量补充类

收稿日期: 2024-10-26

基金项目: 吉林省中医药管理局项目 (2024200)

作者简介: 黄保年, 男, 硕士研究生, 研究方向为药学。E-mail: 2893502004@qq.com

*通信作者: 郭鑫, 女, 讲师, 从事药理学研究。E-mail: gx307311439@163.com

刘雪坤, 男, 博士, 教授, 从事药物化学研究。E-mail: liuxuekunth@126.com

制剂为主,但是这些只能缓解疲劳的症状,长期服用可能引发不良反应^[5]。在中医学的广阔体系中,疲劳被认为是一种身体状态的失衡,通常归类于“虚”“虚损”或“虚劳”等范畴^[6]。相比于化学药,中药在抗疲劳方面的应用历史悠久,效果显著,能够及时消除或延缓运动性疲劳的产生,中药因多组分、多功效协同,成分天然安全、不良反应小等而具有独特优势^[7]。近年来,研究者发现肠道菌群与疲劳之间也存在关联。中药活性成分可以被肠道菌群代谢,产生新的活性物质,这些物质可以增强肠道屏障功能,防止有害物质进入血液循环,从而改善疲劳症状^[8]。中药活性成分在肠道菌群的作用下,经过肠道与各器官之间形成的“肠-器官轴”发挥抗疲劳作用。本文从动物模型出发,探讨中药治疗疲劳的药效学机制,为中药治疗疲劳更广泛的临床应用和深入的机制研究提供参考。

1 疲劳动物模型分类

1.1 生理性疲劳动物模型

生理性疲劳是指在正常生理状态下,由于长时间持续工作或学习、缺乏休息等,导致机体出现一系列生理功能紊乱的现象。随着对生理健康日益重视,人们开始关注运动性疲劳对认知、情绪、行为的影响^[9]。为了研究生理性疲劳的发生机制和探索有效的干预措施,研究者使用多种造模方法构建了不同特征的疲劳动物模型。

1.1.1 游泳疲劳模型 游泳法造模属于诱发性疲劳模型,具有制作简单、成本低、可重复利用等特点。游泳法主要按水温的不同分为温水和冷水 2 种,通过过度游泳运动,以诱导其产生疲劳状态^[10]。韩荣欣等^[11]在常温条件下,将小鼠在给药后的一段时间内放置在游泳箱中,其尾部固定一个相当于小鼠体重 5% 的铅皮,以增加游泳的难度和负荷,记录小鼠从开始游泳到完全沉入水面以下 10 s 所用的时间。石世德等^[12]构建了一项大鼠冷水游泳运动实验模型,采用随机时间段干预模式,每日单次进行,持续时间为 6~10 min。

1.1.2 爬杆疲劳模型 爬杆法造模是常用的一种自发性疲劳模型的造模手段,其简单且易于观察实验动物的状态。李振宇等^[13]在小鼠末次给药 1 h 后,将实验小鼠置于直径 3 cm 的有机玻璃杆底端,待其肌肉完全放松后,进行适应性训练(每只小鼠 2 次)。正式实验时,记录小鼠第 3 次攀爬过程中从杆顶至完全脱落的时间,以此作为爬杆潜伏期进行行

为学评估。

1.1.3 跑台疲劳模型 跑台法造模是指通过特制的跑台设备,使动物(如大鼠、小鼠等)在跑台上进行运动,以达到特定的训练或造模目的。史丽萍等^[14]根据以往的实验方法(在跑台运动过程中,每次刺激时间在 1~2 s 以上,刺激频率在 4 次/s 以上,当降低强度或短时间休息后,动物仍不能恢复运动能力为力竭),优化方案,构建了一种更好的疲劳模型:实验前 1 周小鼠自由饮水、摄食,1 周后随机分组,为了帮助小鼠熟悉跑台环境并逐渐增加其体能,在实验前 2 天,分别让小鼠进行 5~10 min 跑台训练,转速为 0.17 m/s。实验开始后,将跑台转速设置为 0.37 m/s,在运动过程中给予声、电刺激,适度且均匀,以小鼠运动至力竭时间为观察指标,以此建立模型。此方法将小鼠自身体能与外界干扰相结合,可以更好地模拟疲劳状态,更加符合实际情况。

1.1.4 其他 尹美玲等^[15]在末次给药处理后,将实验小鼠置于跑轮运动装置中,分别以 16、20 r/min 的转速进行运动训练,每个转速组训练持续 30 min,组间间隔 2 h。随后提高速度直到小鼠力竭。邵继萍^[16]将小鼠放在 0% 坡度的跑步机上,每天以相同速度进行训练,通过增加速度和坡度使小鼠达到疲劳状态。

1.2 心理性疲劳动物模型

心理性疲劳,又称为心理疲劳或精神疲劳,是指在长期的精神压力、情绪困扰或认知负荷下,个体出现心理和生理功能紊乱的状态。这种状态可能导致个体出现注意力不集中、疲劳感加剧等症状,严重时甚至可能引发心理疾病^[17]。为了研究心理性疲劳的发生机制、评估其影响及寻找有效的干预措施,构建精确且具有高度生物学相关性的动物模型显得尤为关键。

1.2.1 慢性束缚应激疲劳模型 慢性束缚应激造模是一种广泛用于模拟人类慢性压力反应的造模手段。该模型通过对实验动物施加一系列不可预测的轻度应激刺激,以模拟人类长期面对心理压力环境,进而探究其产生的影响。该模型操作简单,制造成本低,应用广泛。孟昭琴等^[18]将大鼠正常喂养 3 d 后进行干预,除安静对照组外,其他各组束缚 1 次/d,依次递进延长,每周 5 d,连续进行 4 周,即第 1 周束缚 2 h,每周依次增加 0.5 h。束缚时,让小鼠在束缚筒中感到放松的状态,平放在地板上。

该实验揭示了动物在经历持续的精神紧张和应激状态下,其大脑海马结构中的氨基酸递质含量会发生变化,进而可能引发精神疲劳和负面情绪。这种实验设计通常通过限制动物活动空间或施加其他形式的刺激来实现。

1.2.2 电刺激疲劳模型 电刺激法造模是一种通过电刺激技术模拟生物肌肉疲劳的实验模型。该模型利用电流通过肌肉组织,模拟肌肉在运动过程中收缩和放松,从而达到疲劳效果。邹军等^[19]使用波宽 2 ms 的电脉冲,1 mA 电流强度对大鼠进行电击,每天 15 次电击,每次间隔 20 s。张俊慧等^[20]将大鼠置于固定器中,造模组大鼠两足踝关节使用等渗盐水浸湿,刺激 2 周,每天刺激 2 次,每次刺激 10 min。其优点在于能够模拟体内外环境对生物体的电信号影响,可以通过调整刺激参数,灵活地模拟不同状态。

1.2.3 夹尾刺激疲劳模型 夹尾刺激法是一种经典的造模手段,属于行为学模型,主要是使其被动受激,紧张愤怒,导致心理性疲劳。实验动物在这种状态下会经历持续的不适感和应激反应,模拟人类在长期心理压力下可能出现的症状。胡波等^[21]用尖端缠有纱布的止血钳夹刺激大鼠尾部,并将其置于与其他大鼠撕打的环境中,以模仿人类在恶劣生存环境下竞争激烈、精神压力大的情况。持续 21 d,每次刺激 2 h。此模型操作步骤相对简单,易于掌握,行为学变化和生理生化变化较为稳定,可重复性好。尤其在模拟情志刺激对机体的影响时,与临床上因情志因素导致的功能性消化不良等症状十分相似。

1.2.4 睡眠剥夺疲劳模型 睡眠剥夺法是一种用于模拟人类睡眠障碍和疲劳状态的造模方法。该模型通过限制或完全剥夺实验动物(如啮齿类动物)的睡眠,以诱导一系列生理和心理的变化,这些变化类似于人类在长期睡眠不足情况下的反应。睡眠剥夺方法包括连续睡眠剥夺、选择性睡眠剥夺及间歇性睡眠剥夺。靳文等^[22]将大鼠分成 4 组,模型组分别进行 12、16、20 h 睡眠剥夺,对照组不做处理。精确调控睡眠剥夺时长和剥夺强度等关键参数。该动物模型可有效模拟人类失眠症及睡眠障碍的病理生理状态,为深入研究睡眠剥夺对神经内分泌系统、免疫调节及代谢功能的影响机制提供了可靠的模型参考。此外,也可以结合脑电监测技术,实时观察动物的睡眠状态,确保睡眠剥夺的准确性和有

效性。

1.2.5 悬尾疲劳模型 悬尾法造模基于动物在不可逃避应激条件下的行为反应特征,将实验小鼠尾部固定于特制悬尾装置,使其身体呈倒置悬空状态。在这种情况下,小鼠会经历一系列行为反应,从最初挣扎、试图逃脱,到后来静止不动,可以评估各类受试物的抗疲劳活性。如 Zhang 等^[23]将小鼠置于隔音行为观察箱中,通过专用固定装置将其尾部固定于悬尾支架上,连续记录 6 min 的动物行为学表现,并对小鼠的不动时间进行分析。

1.3 病理性疲劳模型

病理性疲劳动物模型是一种用于研究慢性病理状态下动物疲劳的实验模型。其可能伴有慢性消耗性疾病,而且病理性疲劳通过休息不能缓解^[24]。与生理性疲劳不同,病理性疲劳通常与特定的病理过程相关,如癌症、自身免疫疾病、慢性感染等^[25]。这些疾病状态可以引起持续的能量消耗、营养不良、炎症反应和心理压力,从而导致动物出现类似人类的症状,如持续的疲劳感、活动能力下降和认知功能受损。

1.3.1 术后疲劳模型 术后疲劳综合征(postoperative fatigue syndrome, POFS)是临床外科常见的并发症之一,是以乏力、失眠、注意力不集中、抑郁、焦虑等症状为主要表现的一组证候群,它可能影响患者的康复进程,使患者住院时间延长,并显著降低生活质量^[26]。为深入探究 POFS 的病理机制及干预策略,研究者已成功建立多种动物模型。

(1) 肝切除实验疲劳模型: 肝切除实验疲劳模型是研究肝细胞再生的经典模型,在实验动物上切除部分肝,达到合适的刺激强度,引起 POFS 的发生,以此建立动物模型。如杨建新等^[27]将大鼠随机分为 4 组,分别按 0、30%、50%及 70%的切肝量切除部分肝脏(用双极射频电凝器切除肝脏),术后大鼠自由进食、饮水,观察其行为学指标、营养学指标、基因表达等以综合评价该模型。结果表明 70%肝切除大鼠出现活动减少、对刺激不敏感,小肠黏膜应激反应损伤和肝脏白蛋白基因表达等发生明显改变,适合作为 POFS 研究的实验动物模型。并以此模型为基础,进行了生长激素、抗术后疲劳方、红景天苷、缺氧预处理等动物实验研究,均取得了良好的效果,并进一步证实了肝切除模型的稳定性。该模型构建方案成熟稳定,兼具良好的

可重复性和结果可靠性。通过优化手术操作流程显著缩短术程时长,有效降低围术期实验动物的应激水平及术后并发症发生率,使实验动物生存率得以显著提升。

(2) 中段小肠切除吻合实验疲劳模型: 中段小肠切除吻合实验疲劳模型是通过切除不同长度的中段小肠,达到手术创伤程度,从而导致大鼠发生 POFS。谈善军等^[28]通过构建 70% 中段小肠切除端吻合术的术后疲劳综合征大鼠模型,采用高效液相色谱法定量分析骨骼肌组织中三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)、二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)及单磷酸腺苷(adenosine monophosphate, AMP)含量,并结合比色法测定 Na^+ , K^+ -ATP 酶和 Ca^{2+} -ATP 酶活性,系统评估了人参皂苷 Rb_1 对 POFS 大鼠骨骼肌能量代谢的调控作用。

1.3.2 癌因性疲劳(cancer-related fatigue, CRF)模型 CRF 是一种具有多维度病理特征的临床综合征,作为恶性肿瘤患者最常见的治疗相关并发症,其持续性特质表现为常规休息无法缓解的耗竭状态,目前临床上没有较好的治疗方法,严重影响患者的生活质量和治疗效果^[29]。CRF 不仅包括身体疲劳,还涉及心理、情感和认知方面的疲劳,其发生机制复杂,涉及多种生物学和心理学因素。

(1) 化疗药物诱导 CRF 疲劳模型: 化疗药物诱导 CRF 疲劳模型的构建原理是基于化疗药物的双相作用机制,通过细胞毒性作用靶向杀伤肿瘤细胞的同时,其非选择性抑制特性可破坏正常组织稳态,尤其是具有高增殖活性的骨髓造血系统及胃肠黏膜上皮。这种病理级联反应可诱发系统性炎症状态及线粒体能量代谢障碍,最终模拟出与临床化疗患者高度吻合的持续性疲劳表型。Dougherty 等^[30]对小鼠 ip 5-氟尿嘧啶,诱导 CRF 模型。在采用化疗药物诱导正常小鼠造模上,有研究者认为从临床实际角度来看,使用正常小鼠而非肿瘤小鼠来模拟化疗药物诱导的 CRF 可能存在一定局限性,因为肿瘤患者本身就处于一个与正常生理状态不同的疾病环境中。但是从生物学角度分析,2 种小鼠给予化疗药物后都可以观察到其疲劳后的一些变化,因此都可以用于造模。但需要注意: 由于动物与人体之间生理和心理差异,此模型可能无法完全复制人体 CRF 的所有特征。因此,在将实验动物模型治疗方案转化到人类疾病治疗时需要保持谨慎。

(2) 放射性物质辐射诱导的 CRF 疲劳模型: 放射性物质辐射诱导 CRF 疲劳模型通常选择小鼠或大鼠作为实验对象,利用合适的放射性物质模拟癌症治疗。这些放射性物质可以通过辐射照射模拟癌症治疗效果,导致动物出现疲劳症状。Renner 等^[31]采用放射性物质 ^{137}Cs 产生的 γ 射线辐射小鼠,控制辐射剂量为每天 800 cGy,连续进行 3 d,每天分 2 次照射小鼠腹部或骨盆区域,每只小鼠累计接受 2 400 cGy 辐射可诱导典型的 CRF 模型。该模型能够较好地模拟患者在接受放疗过程中可能经历的生理变化和病理过程,从而更真实地反映 CRF 的发生和发展机制。

(3) 恶病质晚期荷瘤小鼠 CRF 疲劳模型: 恶病质晚期荷瘤小鼠 CRF 疲劳模型是基于临床晚期肿瘤患者的恶液质现象,将人类癌细胞株注射到小鼠体内,建立人源化肿瘤模型,定期观察小鼠的行为和生理变化。方肇勤等^[32]对小鼠的右腋下接种小鼠肝癌 H_{22} 细胞 0.2 mL (含瘤细胞数 8×10^6 个)。接种 5 d 后选出瘤体大小适中的小鼠随机分为 10 组,每组小鼠每日给予 0.5 mL 不同中药复方,正常组及模型组给予等量自来水。结果发现小鼠死亡与肿瘤增殖密切相关,并从中医气血阴阳盛衰角度分析荷瘤小鼠证候特征,发现疲劳现象普遍存在于中晚期荷瘤小鼠中。这种模型可以在小鼠体内诱导晚期癌症,并观察其出现恶病质和疲劳症状过程,甚至可以动态观察肿瘤形成至小鼠自然死亡不同阶段的疲劳状态,这对晚期肿瘤小鼠重度疲劳的研究具有重要参考价值。

1.4 综合性疲劳动物模型

在同一实验研究中,往往不止使用一种疲劳动物模型,有时同时使用生理性、心理性和病理性疲劳动物模型可更全面地模拟和评估疲劳症状及其在不同情境下的表现。这种多模型方法有助于从多个角度理解疲劳的复杂性,并可能提供更接近人类疲劳体验的实验环境。通过这种综合性的实验设计,可以更全面地理解疲劳在不同状态下的表现和机制,为开发有效的疲劳治疗策略提供科学依据。

1.4.1 生理性+心理性疲劳动物模型 赵丽^[33]将大鼠在温度 22~26 °C 下饲养 1 周,第 8 天对模型组和艾灸组用剥夺睡眠和力竭游泳法建立综合性疲劳模型。将大鼠放在含有水的塑料盒(水的高度刚好没过鼠的四肢)中,实验中大鼠自由进食饮水。次日取出睡眠剥夺 20 h,后在水温 (25 ± 1) °C 中进

行力竭游泳,每天让大鼠进行力竭游泳并记录时间(头部沉入水中且 10 s 内不上浮),进行 3 周;王智^[34]将实验小鼠适应性饲养 1 周后,采用随机数字表法将其分为 4 组,建立慢性束缚应激(chronic restraint stress, CRS)模型。具体方案如下:CRS-15 组从实验第 1 天开始接受束缚处理,CRS-10 组于实验第 6 天开始束缚,CRS-5 组自实验第 11 天开始束缚。所有束缚处理均在特制束缚装置中进行,每日持续 8 h,处理期间动物禁食禁水。在第 16 天进行空场实验(将小鼠放入四周封闭的测试箱中适应环境 3 min,实验时保持安静,每只小鼠独立采用小鼠自动活动测试仪,检测其在 5 min 内的自主运动轨迹)、前肢抓力测试(将小鼠置于抓力仪上,使其前肢握住抓力仪,牵拉其尾部,逐渐增大拉力直到其松开,以此作为小鼠的最大拉力)及负重游泳[水温(25±0.5)℃,小鼠尾部附上相当于自身体质量 8%的铅皮,置于游泳箱中游泳,小鼠头部沉入水中 7 s 内不上浮则定为力竭]。此模型同时使用了生理性和心理性疲劳模型,可以更好地模拟日常生活中正常人面对压力的疲劳状态,为研究治疗方案提供模型支持。

1.4.2 生理性+病理性疲劳动物模型 美国俄亥俄州立大学神经科学系 Norden 等^[35]报道,将结肠癌细胞接种于小鼠肩胛间皮下复制荷瘤小鼠 CRF 模型,在肿瘤生长的前 2 周,强迫游泳和蔗糖偏好测试发现荷瘤小鼠的自愿活动减少和抑郁样行为明显增加;在 3 周时,荷瘤小鼠握力降低,但这与肌球蛋白异构体表达改变或肌肉收缩特性受损无关;这些疲劳和抑郁样行为的增加与皮层和海马中白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) mRNA 表达的增加是平行的。二甲胺四环素降低了肿瘤诱导的 IL-1 β 在大脑中的表达,减少了抑郁样行为,并不改变肌肉质量的情况下提高了握力。潘志强等^[36]将裸鼠随机分成正常组、肝癌组、胃癌组,每组各 10 只。正常组右腋下接种 0.2 mL 的无菌生理盐水;肝癌组和胃癌组分别右腋 sc 体外培养传代第 8 天的人肝癌 SMMC-7721 细胞、人胃癌 SGC-7901 细胞 0.2 mL (0.25%胰蛋白酶处理,无菌生理盐水调整细胞密度为 1.9×10^7 个/mL),检测抓力、旷场水平穿越格数和直立次数。生理性和病理性疲劳动物模型的构建方法多样,通过模拟不同的疲劳类型和病理状态,为研究疲劳的发生机制和影响提供了重要参考。

1.4.3 心理性+病理性疲劳动物模型 如余震等^[37]将大鼠随机分成 4 组,2%戊巴比妥钠麻醉,对照组开腹仅翻动肠襻;其余 3 组分别切除中段小肠长度的 70%、40%、10% (距系膜侧缘 2 mm 处),结扎切断肠系膜血管,每只鼠分开单独饲养。在术后的第 1、7 天进行鼠尾悬吊实验,利用生物信号记录仪以电子信号波形式记录其因对抗厌恶条件及试图逃走时释放的动能和势能。结果得出 70%小肠切除能够体现出 POFS 患者的临床特征。此模型比较适合于患者长期经历病痛折磨而产生的疲劳,尤其是慢性疾病,通过该模型可以探寻良好的治疗方案。

1.4.4 心理性+生理性+病理性疲劳动物模型 杨建新等^[38]将大鼠随机分为 4 组,使用 10%水合氯醛进行麻醉,在上午用双极射频电凝器分别切除肝脏的 0、30%、50%和 70%,其中 A 组切开腹腔,牵拉肝脏,不切肝;B 组切除全肝的 30%;C 组切除全肝的 50%;D 组切除全肝的 70%。4 组大鼠自由进食、饮水,观察并记录大鼠的情况,第 3、5 天进行鼠尾悬挂实验,第 4、6 天进行负重游泳力竭实验。结果得出 70%肝切实验大鼠体力耐受力下降,出现抑郁表现,并在营养学指标、小肠黏膜应激反应损伤和肝清蛋白基因表达等方面发生明显改变,具有临床 POFS 的基本特征。此模型可全面模拟病人的疲劳状态,为研究疲劳的发生机制、影响因素和干预措施提供了重要实验参考。

2 中药抗疲劳作用机制

近年来,中药治疗疲劳的相关研究多使用动物模型。研究表明,中药的抗疲劳作用机制具有多重复杂性,主要通过调节相关信号通路,如抑制氧化应激、调节能量代谢、降低代谢产物的积累、调节免疫信号和“肠-器官轴”等发挥抗疲劳作用。

2.1 调节相关信号通路

2.1.1 抑制氧化应激 自由基是生物体新陈代谢过程中产生的副产物,自由基积累会引起机体产生氧化应激反应^[39]。在正常情况下,其产生和清除处于动态平衡;当运动过度时,自由基形成速度大于清除速度,大量自由基积累,导致身体疲劳^[40]。

机体在疲劳时会产生活性氧等自由基,主要来源是功能失调的线粒体和还原型辅酶 II,超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)和过氧化氢酶(catalase, CAT)是体内自然存在的自由基清除剂,其中, SOD 是清除超氧阴离子自由基的特异

性酶,是机体内清除活性氧自由基的第 1 道防线^[41]。活性氧水平升高会引起氧化应激反应,继而促进脂质过氧化产物丙二醛增多,破坏酸碱平衡,导致运动能力下降,产生疲劳^[42]。研究表明,清除自由基,抑制氧化应激可以缓解疲劳。如淫羊藿黄酮能延长小鼠负重游泳时间,降低血清肌酐和尿素氮水平,并抑制体内丙二醛生成,同时体外实验也证明其能有效抑制羟基自由基产生^[43]。人参皂苷可以通过抑制羟基和氧自由基产生,抑制过氧化氢的脂质过氧化,加速自由基清除,从而发挥抗疲劳作用^[44]。张利伟^[45]发现松茸多糖通过降低丙二醛含量、提高 SOD 活性,可以有效抑制运动导致的骨骼肌损伤,从而达到缓解疲劳的作用。

核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2)/抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE) 信号是参与机体抗氧化反应的重要调节途径。Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Kelch like ECH associated protein 1, Keap1) 是体内强效抗氧化剂,受 Nrf2 调节并与之结合,在细胞经历氧化应激时, Nrf2 脱离 Keap1,与 ARE 结合促进其转录和翻译,从而生成抗氧化酶或蛋白质^[46]。安五脂素可降低疲劳小鼠骨骼肌中 Keap1 表达,增加 Nrf2 蛋白表达,从而通过调节 Nrf2/ARE 信号通路相关蛋白表达发挥抗疲劳作用^[47]。

2.1.2 调节能量代谢 糖是耐力运动中的重要因素,是肌肉活动能量的主要来源,体内糖原储备和血糖水平的高低直接影响运动耐量。已有研究表明,长期运动中血糖水平和骨骼肌糖原降低是导致运动性疲劳的直接原因,当强烈运动消耗大量血糖时,肌糖原和肝糖原分解供能,糖原量降低到一定水平,导致疲劳发生^[48]。因此,可以通过研究运动后体内糖原含量来衡量人体的抗疲劳程度^[49]。如红枣多糖溶液可以使小鼠游泳时间延长,血乳酸蓄积明显减少,表明糖原储备有助于缓解疲劳^[50]。腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)是调节机体能量代谢的关键分子,主要作用是通过抑制合成代谢减少 ATP 的消耗和刺激分解代谢促进 ATP 的生成。当细胞能量消耗增加时,细胞内 AMPK 水平上升,促进下游靶蛋白乙酰辅酶 A 羧化酶 (acetyl-coenzyme A carboxylase, ACC) 磷酸化,激活脂肪酸分解代谢途径以适应能量需求的增加;AMPK 还调控脂肪合成酶 (fatty acid synthase complex, FAS) 的活性从

而增加能量供应^[51]。柴胡多糖可以改善糖原储备,通过调节骨骼肌中 AMPK/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活酶因子-1 α (peroxisome proliferators-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α) 信号通路缓解身体疲劳^[52]。巴戟天叶提取物可增加骨骼肌中链脂酰辅酶 A 脱氢酶 (acyl-CoA dehydrogenase medium-chain, ACADM) 和长链脂肪酸转运蛋白 (fatty acid translocase/cluster of differentiation 36, FAT/CD36) 基因表达,促进脂质分解代谢、线粒体脂肪酸转运和细胞摄取,从而提高运动耐力^[53]。

此外,中药可通过促进线粒体生物产生,修复线粒体功能障碍发挥作用,如黄芪和西洋参。AMPK 通过调节肌肉中复合物 I 的活性提升、ATP 水平及线粒体生物合成,发挥抗疲劳效果,若缺失会导致线粒体呼吸功能障碍^[54]。AMPK 可调节其下游 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 相关通路,促使 PGC-1 α 转录,从而促进线粒体生物合成并改善其功能^[55]。安五脂素可显著增加 p38 MAPK 磷酸化和 PGC-1 α 、Nrf1、线粒体转录因子 A 的表达发挥抗疲劳作用^[56]。

2.1.3 降低代谢产物的积累 在大强度运动中,无氧糖酵解速度加快,乳酸代谢产物积累,导致 pH 值变化,进而导致疲劳发生^[57]。血乳酸、乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 和血尿素氮是研究疲劳的重要指标。乳酸作为糖原不完全燃烧的代谢产物,而 LDH 则催化肌肉和血液中乳酸转化为丙酮酸,从而维持乳酸含量的相对稳定^[58]。据推测,调节细胞的 pH 值和糖酵解速度可以减少乳酸产生,减缓能量消耗,缓解疲劳^[59]。

余甘子水提物可以通过提高 LDH 活性,加强糖异生清除血液中的乳酸,同时,它还能促进蛋白质和碳水化合物的代谢,其中间代谢产物如酸、谷氨酸等可以消耗血液中的氨和尿素氮来缓解疲劳^[60]。中药九香虫提取物通过降低血清乳酸和尿素氮水平,发挥抗疲劳效果^[61]。Zhu 等^[62]从小鼠的游泳试验中得出:大麻叶水提取物通过减少乳酸积累、提高防御性抗氧化酶活性表现出抗疲劳活性。

2.1.4 调节免疫信号 人体免疫系统由免疫器官、免疫细胞和生物活性物质组成,在免疫监视、防御和调节中发挥重要作用。适度运动可以增强机体免疫力,而超负荷运动则会导致免疫器官萎缩,对物质和能量代谢及肠道菌群多样性产生消极影响^[63]。提高机体免疫力,可以促进修复疲劳带来的损伤,

增强运动能力。中药多糖可以与细胞膜上的受体结合,诱导巨噬细胞和树突状细胞成熟,增强巨噬细胞的吞噬(如白术、当归、夏枯草等)和抗原呈递能力,促进细胞因子释放,调节机体免疫。

Wei 等^[64]研究发现,铁皮石斛多糖(*Dendrobium officinale* polysaccharides, DOPS)可增强疲劳损伤小鼠 T 细胞和 B 细胞的增殖,表明 DOPS 可能是通过增强机体免疫力发挥抗疲劳作用。枸杞多糖(*Lycium barbarum* polysaccharides, LBP)通过提高

胸腺和脾脏指数及增强 T 淋巴细胞增殖,进而增强小鼠的免疫功能。Zhao 等^[65]采用复合因子建立亚健康小鼠模型,通过实验研究发现 LBP 可以改善模型小鼠胸腺指数、脾脏指数、B 淋巴细胞增殖能力。人参酸杂多糖 50、75 mg/kg 可使小鼠胸腺和脾脏指数升高,促进 T 淋巴细胞或 B 淋巴细胞增殖,增强小鼠免疫能力^[66]。

常见中药通过调节相关信号通路发挥抗疲劳的作用机制见图 1。

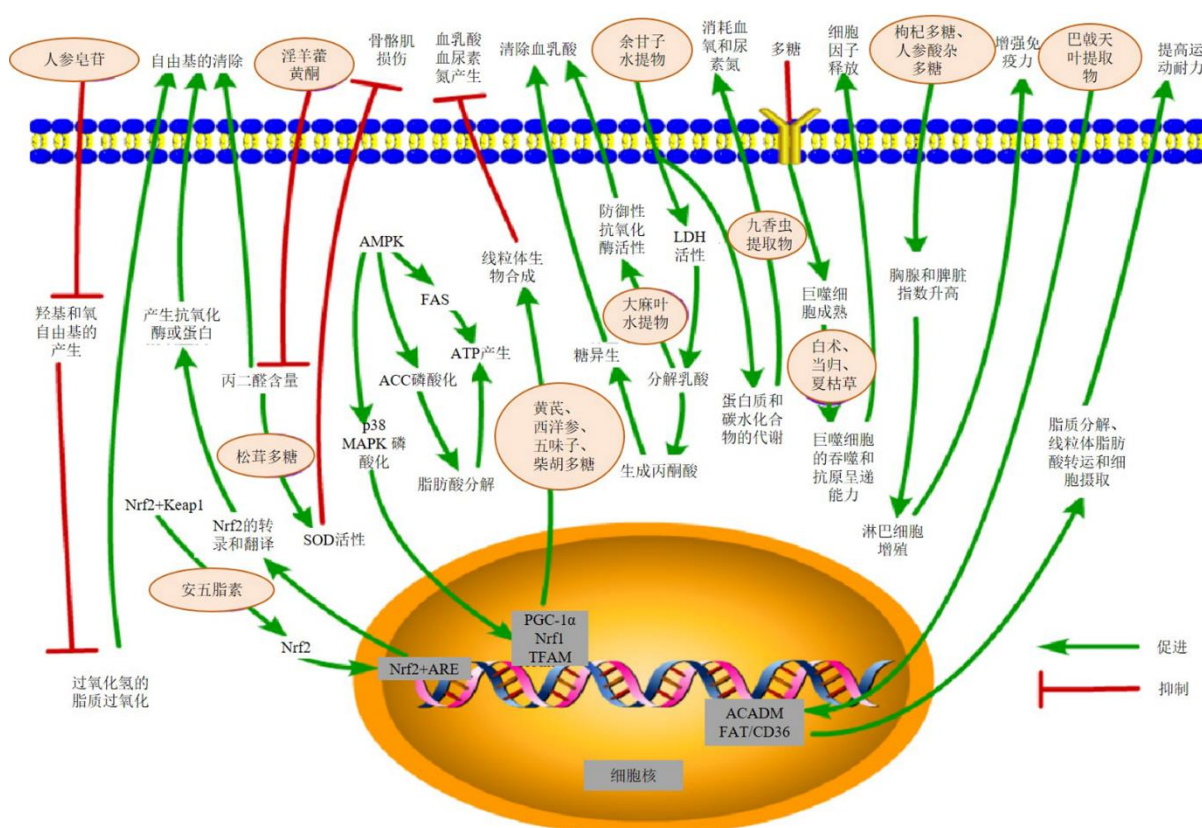


图 1 中药通过调节相关信号通路发挥抗疲劳的作用机制

Fig. 1 Mechanism by which traditional Chinese medicine exerts its anti-fatigue effects by regulating relevant signaling pathways

2.2 调节肠道菌群

2.2.1 肠-肝轴 肠-肝轴也称肠肝循环,是指胆汁酸和其他内源性物质在肝脏合成后分泌到肠道,部分被重吸收回肝脏的过程。中药中活性成分能够促进胆汁分泌,加速代谢废物通过胆汁排出体外,减少体内毒素积聚,从而减轻疲劳感^[67]。如陆晓丹^[68]通过研究小鼠体内糖原含量、肠道菌群、血清代谢物和肝脏基因之间的关联,发现血清中的代谢物 γ -谷氨酰酪氨酸和尿酸,可以将小鼠肝脏中 RAS 癌基因家族成员 Rab43 (member RAS oncogene

family, Rab43) 和抑制素 β A 亚单位 (Inhibin beta A subunit, *Inhba*) 基因与肠道菌群联系起来。基于研究结果,其推测带鱼糖蛋白 (hairtail glycoprotein, HGP) 可能通过“肠-肝轴”机制发挥其抗疲劳作用。具体而言, HGP 可能通过上调 Rab43 基因表达,降低血清中 γ -谷氨酰酪氨酸水平,同时调节肠道菌群组成——表现为乳酸杆菌 *Lactobacillus* 和杆菌 *Bacillus* 丰度降低,而梭菌 *Clostridium*、拟杆菌 *Bacteroides* 和棒状杆菌 *Corynebacterium* 丰度增加。这种肠道微生态的改变可能进一步影响肝脏代谢,

促进肝糖原分解和能量释放,从而发挥抗疲劳作用。同时,HGP 还可能通过抑制 *Inhba* 基因,降低血清中尿酸水平,减少肠道中乳酸杆菌和杆菌,增加梭菌、毛螺菌和拟杆菌的丰度,从而调节腓肠肌的质量,减轻疲劳。Zhang 等^[69]在对疲劳小鼠使用槟榔多酚 (*Areca polyphenol*, AP) 干预后,发现其肠道菌群结构发生改变,影响了结肠蛋白质和血清氨基酸的代谢,导致肝脏蛋白质含量变化,提高能量生成,并改善氧化还原平衡,从而减轻了疲劳。据此得出结论:AP 通过肠-肝轴上调三羧酸 (tricarboxylic acid, TCA) 循环和肝脏氧化还原酶相关蛋白质表达,影响能量稳态和氧化还原平衡,最终发挥抗疲劳作用机制。中药成分通过肠-肝轴不仅可以直接清除代谢废物,还能优化肠道环境、提高能量利用率、抗氧化抗炎及保护肝脏,进而实现缓解疲劳作用。

2.2.2 肠-脑轴 肠-脑轴包含从消化道到大脑之间双向的信息交流网络,涉及神经信号、免疫系统、内分泌系统及微生物组等多层面的交互作用。5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 可以进入大脑,发挥抑制性神经递质作用,影响脑垂体和精神状态,导致疲劳相关症状;同时通过产生色氨酸 (5-HT 的前体) 与肠道微生物群密切相关。血液中色氨酸水平升高,使其通过血脑屏障进入中枢神经系统,最后经色氨酸羟化酶 2 (tryptophan hydroxylase 2, TPH2) 转化为 5-HT^[70]。高浓度的 5-HT 不仅会导致中枢疲劳,还会间接抑制多巴胺和去甲肾上腺素 (norepinephrine, NA) 释放。这 2 种神经递质能够激活控制中枢疲劳的前额叶皮层,并在运动动机方面发挥积极作用^[71]。如 Zhu 等^[72]发现螺旋藻多糖 200 mg/kg 可以显著延长大鼠力竭运动时间,其抗疲劳作用机制可能与调节中枢神经系统 5-HT 能系统有关:螺旋藻多糖通过下调大鼠尾壳核中 5-HT 合成酶和 TPH2 表达,同时上调 5-HT_{1B} 受体表达,从而抑制局部 5-HT 的合成与释放,最终发挥抗疲劳作用。郝文丽等^[73]发现枸杞多糖可抑制游泳力竭小鼠 5-HT 的合成,降低其在下丘脑中的含量,提高多巴胺活性。

中药通过调节肠-脑轴,不仅可以改善肠道本身的健康状况,还能够间接影响大脑的功能,从而达到全面的抗疲劳效果。

2.2.3 肠-骨骼轴 近年提出的“肠-骨骼轴”理论强调了肠道微生态系统与骨骼代谢之间的双向调控

关系。研究表明,这一相互作用机制在慢性疲劳综合征及其他疲劳相关疾病的病理生理过程中扮演着重要角色。研究表明,中药中多种活性成分能够抑制肠道内促炎因子的产生,如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6 等,这些因子若过量可通过“肠-骨轴”信号通路诱发系统性炎症反应,导致骨质疏松症发生,最终表现为疲劳症状加重^[74]。刘畅等^[75]通过分析玛咖中活性成分玛咖酰胺的抗疲劳作用,发现磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 通路对 *N*-苄基-9Z,12Z-十八碳二烯酰胺 (*N*-benzyl-9Z,12Z-octadecadienamide, Mm) 的生物活性具有重要作用。这一结论与先前研究中关于肠道微生物群落和 PI3K/Akt 通路在代谢综合征及肌肉萎缩中的作用相吻合。同时还发现 Mm 可通过多种氨基酸代谢途径调节 *L*-谷氨酸/鸟氨酸/脯氨酸轴,从而调节小鼠骨骼肌疲劳。

尽管关于肠-骨骼轴在抗疲劳机制中的研究仍处于初级阶段,但初步证据已证明,通过中药调理肠道微生物组、抑制炎症、优化营养吸收等手段,确实能在一定程度上改善骨骼健康,增强身体的抗疲劳能力。

2.2.4 肠-肾轴 研究表明,中药通过调节“肠-肾轴”发挥抗疲劳作用的机制涉及多个层面的复杂调控网络。其中包含免疫炎症、能量物质代谢、肠道黏膜、肠道菌群等多方面的相互影响^[76]。中药可以通过多靶点调控机制改变肠道菌群结构,影响肠道代谢产物,进而调节肾脏功能,从而发挥抗疲劳效果。如白雪松等^[77]发现黄芪超微粉饮片能够调节肠道菌群,改善肠道微生态环境。肠道菌群的平衡改善后,有利于增加能量供应、减少代谢物质蓄积,进而减轻肾脏等器官的负担。从肠-肾轴角度考虑其机制可能是通过调节肠道菌群代谢产物,如短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs) 等,影响肾脏能量代谢和功能,从而提高机体的抗疲劳能力。熟地黄和山茱萸通过肠道菌群及其代谢产物,调节氨基酸、胆汁酸和甘油磷脂等代谢途径,延缓慢性肾脏病发生,提高肾脏对代谢废物的清除能力,从而减轻疲劳感^[78]。

“肠-肾轴”的调控机制中,SCFAs 发挥着关键的信号分子作用。其通过抑制组蛋白去乙酰化酶和激活 G 蛋白偶联受体来调节基因表达和信号传导^[79]。这些研究为中药抗疲劳领域的应用提供了科学依据。

2.2.5 肠-心脏轴 肠-心脏轴是肠道与心脏之间通过神经-内分泌-免疫网络建立的双向调控系统。研究表明,肠道菌群及其代谢产物可通过调节脂质代谢、影响自主神经系统活性、调控炎症反应等途径影响心血管功能^[80]。中药活性成分可作为益生元,促进肠道内益生菌生长,或直接保护肠道屏障功能,从而维护心脏健康^[81]。如人参中的多糖和人参皂苷可作为特定肠道微生物的代谢底物,通过重构肠道菌群,触发多种分子和细胞信号通路,达到治疗疲劳的效果^[82]。

中药通过对肠-心脏轴的调节,可以改善肠道健康,增加有益菌群,抑制有害菌群,进而影响心脏功能,在整体水平上发挥抗疲劳作用。

2.2.6 肠-皮肤轴 肠-皮肤轴是指肠道与皮肤之间

的双向沟通机制,通过免疫、神经和内分泌途径实现信号传递^[83]。四君子汤、逍遥散可以通过调节神经递质含量,抑制炎症因子,减少皮肤炎症,进而调节肠道菌群(增加有益菌数量,产生更多的 SCFAs)等作用来缓解慢性疲劳综合征患者的疲劳状态^[84]。参苓白术散中的活性成分可以通过纠正肠道菌群失调(促进有益菌的生长繁殖,抑制有害菌的滋生),降低皮肤炎症反应,增强机体的能量代谢,提高身体的耐力和抗疲劳能力^[85]。

中药通过调节肠道菌群及其代谢产物、免疫系统、神经系统及内分泌系统等多个途径,影响皮肤健康,从而调节肠-皮肤轴,缓解疲劳症状。

常见中药通过调节肠道菌群发挥抗疲劳的作用机制见图 2。

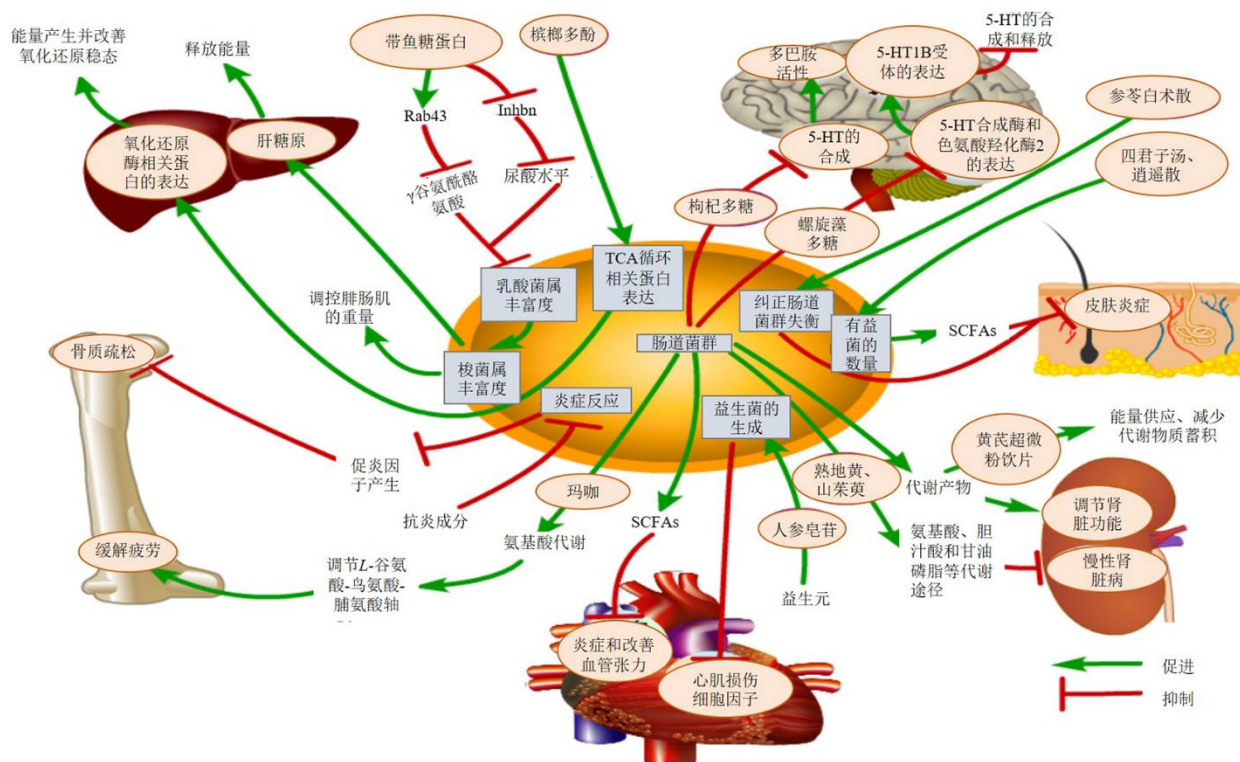


图 2 中药通过调节肠道菌群发挥抗疲劳的作用机制

Fig. 2 Mechanism by which traditional Chinese medicine regulates the gut microbiome to exert an anti-fatigue effect

3 结语与展望

疲劳作为日常生活中的常见症状,是目前研究的热点之一。现有的化学药治疗手段虽能有效缓解疲劳症状,但长时间服用会产生严重不良反应。而中药治疗疲劳历史悠久,效果显著,其发展历程见证了传统智慧与现代科技的完美交融。从古老的草药到现代实验室中的高通量筛选,从经验主义到基于证据的精准医疗,中药的抗疲劳机制逐渐明晰。

通过对能量代谢的优化、氧化应激的对抗、免疫系统的调节以及代谢产物平衡的维持等多个层面的作用,中药展现了其独特的生物学效应和临床应用潜力。目前,国内外针对疲劳进行的实验研究主要是动物模型的建立及治疗机制的探索,也取得了相当大的成果。这些研究成果不仅加深了对于中药活性成分作用机制的认识,也为抗疲劳产品的研发提供了坚实的理论基础。

面对日益增长的社会需求和健康挑战, 现有的研究已充分展示中药治疗疲劳的独特潜力, 却也存在着一些亟待解决的问题: (1) 对中药多成分、多靶点作用机制研究不够全面具体; (2) 中药标准化和质量控制不规范, 不同产地、炮制方法和提取工艺可能影响药效; (3) 中药抗疲劳临床研究较少, 缺乏大规模、长期的临床试验以验证其安全性和有效性; (4) 现代科学技术在中药抗疲劳机制研究中的应用需加强。未来可加强组学技术 (基因组学、转录组学、蛋白组学、代谢组学) 的应用, 并促进跨学科合作 (中医药与现代生物医学、信息科学、人工智能等领域的结合), 探索更多创新研究路径和技术手段, 加快成果转化。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张宏霞, 武宏伟, 刘新民. 抗疲劳药食两用中药现状分析 [J]. 湖南中医药大学学报, 2017, 37(10): 1166-1172.
- [2] 汪睿颖, 周志奎, 田琦, 等. 抗疲劳类食物物质研究进展 [J]. 药物生物技术, 2023, 30(6): 652-656.
- [3] 周剑. 运动性疲劳产生的原因及消除方法 [J]. 中学课程辅导: 教师通讯, 2019(18): 150.
- [4] 张勤, 莫迎锐. 运动性疲劳产生机制的综述 [J]. 科技信息, 2007(10): 148.
- [5] 冯雯, 张彤, 徐诗静. 从中西医结合医角度谈慢性疲劳综合征 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(69): 266-267.
- [6] 孙志双, 陈会良, 顾有方. 中药抗运动性疲劳的研究进展 [J]. 中国中医药科技, 2008, 15(2): 157-158.
- [7] 杨言言, 李惠珍, 艾志福, 等. 中药防治疲劳作用机制的研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(7): 2309-2318.
- [8] Che Q Y, Luo T T, Shi J H, *et al.* Mechanisms by which traditional Chinese medicines influence the intestinal flora and intestinal barrier [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 863779.
- [9] 王世刚. 高校大学生参加比赛过程中的生理疲劳与恢复 [J]. 文体用品与科技, 2023(2): 125-127.
- [10] 蒲荣. 艾灸对慢性疲劳大鼠海马炎症细胞因子和小胶质细胞影响的实验研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [11] 韩荣欣, 张红印, 沈颖昕, 等. 酸枣仁蛋白酶解产物功能特性及抗疲劳活性研究 [J]. 食品研究与开发, 2021, 42(2): 1-7.
- [12] 石世德, 周民伟, 李建军, 等. 怡欣乐口服液对慢性疲劳模型动物免疫调节作用的影响 [J]. 实用医学杂志, 2004, 20(5): 501-503.
- [13] 李振宇, 孙志新, 舒尊鹏, 等. 三参颗粒对小鼠耐缺氧及抗疲劳能力的影响 [J]. 中医药信息, 2016, 33(1): 5-7.
- [14] 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, 32(9): 971-973.
- [15] 尹美玲, 孙乐, 滕李利, 等. 二氢杨梅素对小鼠的抗疲劳作用及机制研究 [J]. 中国现代中药, 2022, 24(9): 1712-1719.
- [16] 邵继萍. 丹参提取物对持续性训练下小鼠骨骼肌的抗疲劳作用 [J]. 赤峰学院学报: 自然科学版, 2015, 31(15): 200-202.
- [17] 孙雷, 任金玉, 张晓丹. 青少年数字化生活方式与数字视疲劳关联性的研究进展 [J]. 中国学校卫生, 2023, 44(9): 1428-1431.
- [18] 孟昭琴, 司绪岚, 房冬梅. 运动干预对大鼠慢性疲劳综合征形成的影响 [J]. 北京体育大学学报, 2012, 35(2): 54-58.
- [19] 邹军, 苑建齐, 吕爽, 等. 运动配合中药及艾灸对慢性疲劳综合症大鼠行为及外周血淋巴细胞凋亡的影响 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(9): 2214-2217.
- [20] 张俊慧, 胡兵, 沈思钰, 等. 复方消疲悦意饮对实验性慢性疲劳大鼠行为学的影响 [J]. 医学研究生学报, 2008, 21(8): 817-819.
- [21] 胡波, 邹万成, 张六通, 等. 补气通络方及其拆方对 CFS 大鼠神经内分泌免疫网络的影响 [J]. 湖北中医杂志, 2009, 31(3): 8-10.
- [22] 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, 32(2): 107-108.
- [23] Zhang X Y, Jing S, Lin H J, *et al.* Anti-fatigue effect of anwulignan via the Nrf2 and PGC-1 α signaling pathway in mice [J]. *Food Funct*, 2019, 10(12): 7755-7766.
- [24] 叶瑞优, 廖潇莎. 让免疫筑起生命的屏障: 记中科院微生物所研究员周旭宇 [J]. 科学中国人, 2011(20): 60-61.
- [25] 杨涛, 张炜宁, 梁长才. 程丑夫运用升阳益胃汤辨治气虚湿热型病理性疲劳经验 [J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(1): 125-127.
- [26] 李柯, 史蕾喆, 李若存, 等. 术后疲劳综合征中医药研究进展 [J]. 湖南中医杂志, 2012, 28(6): 136-138.
- [27] 杨建新, 邓时贵, 杨明, 等. 大鼠手术后疲劳综合征模型的建立及其评价 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2004, 11(5): 424-427.
- [28] 谈善军, 周锋, 余震, 等. 术后疲劳综合征大鼠骨骼肌能量代谢特点及人参皂苷 Rb₁ 的干预研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(24): 3489-3493.
- [29] 谢海纳, 潘志强. 癌因性疲劳学术问题及其动物模型研究述要 [J]. 上海中医药大学学报, 2019, 33(6): 1-7.
- [30] Dougherty J P, Wolff B S, Cullen M J, *et al.* Taltirelin

- alleviates fatigue-like behavior in mouse models of cancer-related fatigue [J]. *Pharmacol Res*, 2017, 124: 1-8.
- [31] Renner M, Feng R, Springer D, *et al*. A murine model of peripheral irradiation-induced fatigue [J]. *Behav Brain Res*, 2016, 307: 218-226.
- [32] 方肇勤, 侯俐, 卢文丽, 等. 荷瘤小鼠证候的发生、演变、兼证及预后 [J]. 上海中医药杂志, 2007, 41(1): 57-62.
- [33] 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: 广州中医药大学, 2012.
- [34] 王智. 慢性束缚应激致小鼠体力疲劳模型的建立及莲须抗疲劳作用与机制研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2023.
- [35] Norden D M, Bicer S, Clark Y, *et al*. Tumor growth increases neuroinflammation, fatigue and depressive-like behavior prior to alterations in muscle function [J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 43: 76-85.
- [36] 潘志强, 方肇勤, 卢文丽. 荷瘤裸鼠证候特征的研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2008, 10(9): 135-138.
- [37] 余震, 章晓东, 陈震, 等. 术后疲劳综合征动物模型的建立及其评价 [J]. 肠外与肠内营养, 2009, 16(2): 100-104.
- [38] 杨建新, 杨明. 腹部术后疲劳综合征大鼠模型的建立及其评价 [J]. 中国普通外科杂志, 2005, 14(1): 40-43.
- [39] Pingitore A, Lima P P G, Mastorci F, *et al*. Exercise and oxidative stress: Potential effects of antioxidant dietary strategies in sports [J]. *Nutrition*, 2015, 31(7-8): 916-922.
- [40] Powers S K, DeRuisseau K C, Quindry J, *et al*. Dietary antioxidants and exercise [J]. *J Sports Sci*, 2004, 22(1): 81-94.
- [41] 耿雪, 李志慧, 谭锐, 等. 运动与氧化应激 [J]. 军事医学, 2018, 42(8): 631-636.
- [42] 陈元武, 俞旗. 浅析运动时血中 SOD、LPO、LDH 和 LA 变化与运动性疲劳的关系 [J]. 体育与科学, 1992, 13(2): 16-17.
- [43] Zhang X Y. Mechanism of resisting exercise fatigue by *Epimedium* flavones in mice [J]. *Chin J New Drugs*, 2009
- [44] Tang H. The effect of ginsenoside Rg₁ on improving physical performance during recovery after exhaustive swimming in mice [J]. *Sports Med*, 2002, 21(4), 375377.
- [45] 张利伟. 松茸多糖对缓解运动员有氧运动疲劳恢复应用研究 [J]. 中国食用菌, 2020, 39(1): 49-51.
- [46] 杨芳芳. 红景天苷对运动疲劳大鼠骨骼肌线粒体自由基代谢及呼吸链功能的影响 [J]. 扬州大学学报: 农业与生命科学版, 2021, 42(5): 61-66.
- [47] Zhang X Y, Jing S, Lin H J, *et al*. Anti-fatigue effect of anwulignan via the Nrf2 and PGC-1 α signaling pathway in mice [J]. *Food Funct*, 2019, 10(12): 7755-7766.
- [48] 马乐乐, 林俊芝, 刘海燕, 等. 抗疲劳高频药物保健作用的精准定位与分析 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(15): 3608-3616.
- [49] 侯春丽, 闫守扶, 孙红梅. 运动性疲劳的细胞机制及研究进展 [J]. 首都体育学院学报, 2003, 15(1): 89-92.
- [50] 池爱平, 陈锦屏, 熊正英. 木枣多糖抗疲劳组分对力竭游泳小鼠糖代谢的影响 [J]. 中国运动医学杂志, 2007, 26(4): 411-415.
- [51] 林志健, 张冰, 刘小青. AMPK-ACC 信号通路及相关代谢疾病的研究进展 [J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(5): 474-477.
- [52] Jiang P, Ji X, Xia J, *et al*. Structure and potential anti-fatigue mechanism of polysaccharides from *Bupleurum chinense* DC [J]. *Carbohydr Polym*, 2023, 306: 120608.
- [53] Osman W N W, Mohamed S. Standardized *Morinda citrifolia* L. and *Morinda elliptica* L. leaf extracts alleviated fatigue by improving glycogen storage and lipid/carbohydrate metabolism [J]. *Phytother Res*, 2018, 32(10): 2078-2085.
- [54] Wan J J, Qin Z, Lei H, *et al*. Erythromycin has therapeutic efficacy on muscle fatigue acting specifically on orosomucoid to increase muscle bioenergetics and physiological parameters of endurance [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 161: 105118.
- [55] 陈广琴, 何金龙, 曲楠, 等. AMPK/p38 MAPK 通路介导黄芪多糖抑制大鼠心肌肥厚的研究 [J]. 广西医科大学学报, 2020, 37(6): 1018-1023.
- [56] Sébastien H, J R S. AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19(2): 121-135.
- [57] Vijay Raj V, Mangalvedhe P V, Shetty M S, *et al*. Impact of exercise on fatigue in patients undergoing dialysis in a tertiary care hospital [J]. *Cureus*, 2023, 15(2): e35004.
- [58] Qi B, Liu L, Zhang H, *et al*. Anti-fatigue effects of proteins isolated from *Panax quinquefolium* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 153(2): 430-434.
- [59] Connes P, Bouix D, Py G, *et al*. Does exercise-induced hypoxemia modify lactate influx into erythrocytes and hemorheological parameters in athletes? [J]. *J Appl Physiol*, 2004, 97(3): 1053-1058.
- [60] 崔炳权, 黄伟侨, 林元藻. 余甘子抗疲劳、抗缺氧作用实验研究 [J]. 中国现代中药, 2008, 10(6): 26-28.
- [61] 李娟, 张一唱, 崔光红, 等. 九香虫提取物的抗疲劳和补肾壮阳活性评价 [J]. 中南民族大学学报: 自然科学版, 2018, 37(2): 45-48.
- [62] Zhu J Q, Yi J J, Kang Q Z, *et al*. Anti-fatigue activity of hemp leaves water extract and the related biochemical changes in mice [J]. *Food Chem Toxicol*, 2021, 150:

- 112054.
- [63] Yuan X, Xu S J, Huang H Y, *et al.* Influence of excessive exercise on immunity, metabolism, and gut microbial diversity in an overtraining mice model [J]. *Scand J Med Sci Sports*, 2018, 28(5): 1541-1551.
- [64] Wei W, Li Z P, Zhu T, *et al.* Anti-fatigue effects of the unique polysaccharide marker of *Dendrobium officinale* on BALB/c mice [J]. *Molecules*, 2017, 22(1): 155.
- [65] Zhao R, Hao W L, Ma B L, *et al.* Improvement effect of *Lycium barbarum* polysaccharide on sub-health mice [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2015, 18(12): 1245-1252.
- [66] Jiao L L, Li J M, Liu F R, *et al.* Characterisation, chain conformation and antifatigue effect of steamed ginseng polysaccharides with different molecular weight [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 712836.
- [67] 范圣先, 王剑, 李强, 等. 肠-菌-肝轴及其在肠衰竭相关性肝损害发生发展中的作用 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2021, 24(1): 94-100.
- [68] 陆晓丹. 带鱼糖蛋白抗疲劳活性及其作用机制研究 [D]. 福州: 福建农林大学, 2023.
- [69] Zhang Y, He Y, Yuan L Y, *et al.* Multi-omics revealed anti-fatigue property of polyphenol from *Areca* nut [J]. *Phytomedicine*, 2024, 132: 155838.
- [70] Liu Z D, Wu Y J, Liu T H, *et al.* Serotonin regulation in a rat model of exercise-induced chronic fatigue [J]. *Neuroscience*, 2017, 349: 27-34.
- [71] Kavanagh J J, McFarland A J, Taylor J L. Enhanced availability of serotonin increases activation of unfatigued muscle but exacerbates central fatigue during prolonged sustained contractions [J]. *J Physiol*, 2019, 597(1): 319-332.
- [72] Zhu M J, Zhu H Z, Ding X M, *et al.* Analysis of the anti-fatigue activity of polysaccharides from *Spirulina platensis*: Role of central 5-hydroxytryptamine mechanisms [J]. *Food Funct*, 2020, 11(2): 1826-1834.
- [73] 郝文丽, 陈志宝, 赵蕊, 等. 枸杞多糖对亚健康小鼠免疫功能及抗疲劳作用的影响 [J]. 中国生物制品学杂志, 2015, 28(7): 693-697.
- [74] 武静, 田维毅, 蔡琨, 等. 中药与肠道菌群相互作用机制研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2024, 40(10): 1823-1829.
- [75] Liu C, Hua H Y, Zhu H K, *et al.* Study of the anti-fatigue properties of macamide, a key component in maca water extract, through foodomics and gut microbial genomics [J]. *Food Biosci*, 2022, 49: 101876.
- [76] 潘秀娟, 万有仓. 短链脂肪酸治疗幼鼠肠道屏障系统功能免疫炎性的机制研究 [J/OL]. 解剖科学进展, [2024-10-30]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1347.Q.20241029.1801.016.html>.
- [77] 白雪松, 刘鹤, 宋岩, 等. 基于肠道微生态研究黄芪超微粉饮片的抗疲劳作用 [J]. 中国现代应用药理学, 2022, 39(20): 2578-2584.
- [78] 李佳琦, 王婧夷, 邢海涛, 等. 慢性肾脏病肠道菌群-代谢网络及中医药应用研究进展 [J]. 天津中医药大学学报, 2023, 42(3): 382-391.
- [79] 曾霖, 张鹏翔, 黄倩, 等. 基于短链脂肪酸防治代谢性疾病的研究进展 [J]. 中国全科医学, 2022, 25(9): 1141-1147.
- [80] 杨波. 基于肠道菌群及其代谢改变探讨针刺 APP/PS1 小鼠干预阿尔茨海默病的机理 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2022.
- [81] 陈毅, 王永芳, 宋莎莎, 等. 肠-皮肤轴在三种炎症性皮肤病中的研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2022, 38(7): 979-982.
- [82] 郑怡菲, 李涛, 赵余庆. 人参有效成分抗疲劳作用机制的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2023, 46(11): 2496-2504.
- [83] Zou X Y, Zou X F, Gao L X, *et al.* Gut microbiota and psoriasis: Pathogenesis, targeted therapy, and future directions [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14: 1430586.
- [84] 徐秋露, 韩秀珍, 李悦, 等. 逍遥散及其类方治疗慢性疲劳综合征研究进展 [J]. 江苏中医药, 2023, 55(5): 74-77.
- [85] Wang R, Liu Y, Jiang Y, *et al.* Shenling Baizhu San alleviates central fatigue through SIRT1-PGC-1 α -mediated mitochondrial biogenesis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 339: 119110.

[责任编辑 赵慧亮]