

· 综 述 ·

不同慢性应激综合模式下慢性疲劳动物实验研究概况

张 丽 张振贤 黄 瑶 王重卿

慢性疲劳综合征(chronic fatigue syndrome, CFS)是以不明原因引起的极度疲劳,伴健忘、注意力不集中、低热或自觉发热、咽喉痛、肌肉关节痛、颈部或腋窝淋巴结触痛、睡眠障碍和劳累后不适等症状持续半年以上为特征的临床症候群,严重影响患者的工作能力工作效率及日常生活,是随着生活节奏的加快,劳动强度的增加,工作压力及各种心理压力而产生的一种疾病^[1]。

1 慢性疲劳综合征与不同慢性应激刺激的关系

应激(stress)是机体受到各种强烈的或有害的刺激后出现的以交感神经—肾上腺髓质和下丘脑—垂体—肾上腺皮质反应为主的非特异性全身反应。适度应激可提高机体的适应能力和维持内环境稳定;过度应激则对人体有害,甚至会产生应激性疾病^[2]。慢性应激刺激是借助应激源的性质、强度和持续时间,以及机体的反应性等来具体调整进而对模型产生一定的效应。一般来说,应激源刺激程度、发生频度、持续时间与引起的应激反应及对机体的影响是呈正比的^[3]。

应激过程中机体的机能变化主要以生理活动和心理活动形式表示^[4],按照应激源本身和机体反应的特点,应激可分为躯体应激和心理应激两大类。两类应激均兼有躯体和心理的因素,如创伤,躯体因素是主要的,但同时又有惊恐、疼痛、情绪反应等,因此只能说某些应激以躯体因素为主,某些以心理因素为主。应激对健康的影响也表现为这两个方面的综合结果。因此,这些不同的应激因素可以造成躯体疲劳、心理疲劳及身心俱疲的结果。

不同的应激因素也会对动物模型也会产生不同影响。一个良好有效的慢性应激动物模型应体现以下特征^[5]:(1)行为表现的模拟性(模型与疾病之间症状的

一致性);(2)具有合理的理论基础,造模手段与临床慢性应激障碍或抑郁症的病因之间有关联;(3)动物模型体内的病理生理学改变与人类在接受慢性应激后或抑郁症患者有相似性;(4)相应药物治疗有效外,模型所致的行为学改变必须持续足够长的时间,以便药物的长期应用。

1.1 不同慢性应激因素与慢性疲劳建模情况

从各应激源来分析模型,大鼠孤养封闭是模拟现实中人们某种程度上的孤独状态及拥挤生活空间对身心的束缚;禁食禁水刺激造成的大鼠觅食挫折是模拟人们生活中的一些本能受挫;昼夜颠倒刺激模拟了人们在压力环境下失眠、生活不规律现象;潮湿垫料则模拟了现实中人们厌恶的某些生活环境;而夹尾、电击、冰水游泳刺激造成的大鼠躯体性厌恶刺激,则模拟人们日常躯体接受的各类负性刺激。

这些慢性应激反应较理想地模拟了人们长期因社会性压力等各方面不定期的负性因素所产生的慢性应激反应。慢性应激动物模型主要有单一应激模型和复合应激模型两类:单一应激模型主要包括强迫游泳、电击、悬尾等应激源建立动物行为绝望模型,束缚、天敌暴露、社会性斗争挫败、恐惧等应激源建立心理应激模型,社会隔离(孤养)、早期母系分离等应激源建立社会性应激模型;复合应激模型主要为慢性轻度不可预见性应激模型(chronic unpredictable mild stress, CUMS),应激源包括不定期的禁食、禁水、昼夜颠倒、夹尾、冰水游泳等。又可依据机体反应的不同,将应激分成3类:躯体应激、心理应激和综合应激(或混合应激)。因此可以根据不同的应激反应类型建立并应用相应的动物模型,既是研究应激发生发展机制的重要基础,也是进行抗应激药物筛选和评价的重要前提^[6]。

1.1.1 躯体疲劳造模

1.1.1.1 单因素刺激 李欢欢等^[7]的实验中给予冷水游泳刺激,每天上午 8:00 将大鼠置于水温 10℃,水深为 20 cm 的水池中强迫游泳,5 min/次,1 次/天,持续 2 周。聂晓莉等^[8]采取强制游泳方法,将全部大鼠在同一环境内采用分笼饲养(100 只大鼠随机分为正常对照组和慢性疲劳模型组,两组又按强

基金项目:国家自然科学基金面上项目(No. 81173227);国家自然青年科学基金项目(No. 81303099);上海市卫生局项目(No. 30304115240)

作者单位:上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院中医内科(上海 200437)

通讯作者:张振贤, Tel: 18930568215, E-mail: zhenxianzhang@hotmail

DOI: 10. 7661/CJIM. 2016. 08. 1015

制游泳周数各分为 5 个亚组, 5 只/笼, 标准饮食)。实验开始前 3 天, 每天每只大鼠学习游泳 20 min。水温保持在 $(24 \pm 1) ^\circ\text{C}$, 水深 30 cm, 随后连续进行 5 周实验。而慢性疲劳模型各亚组造模前观测大鼠力竭游泳时间, 随后每日强制游泳 2 h, 并在每亚组大鼠游泳后换水, 各亚组大鼠分别在 1~5 周的周末测定其力竭游泳时间。正常对照组大鼠除在疲劳模型组大鼠游泳期间禁食禁水外并未作其他干预措施。史丽萍等^[9]将动物饲养 1 周后, 随机分为 4 组: 正常对照组 8 只、1 次衰竭组(又“一衰组”)8 只、3 次衰竭组(又“三衰组”)8 只、6 次衰竭组(又“六衰组”)8 只, 所有动物实验前均未进行过跑台训练。每只小鼠实验前 2 天进行 5~10 min 的跑台训练, 跑速 0.17 m/s, 以熟悉跑台。实验时, 小鼠均采用持续水平跑, 跑速 0.37 m/s, 实验过程中采用声、触刺激。从而造成小鼠力竭性运动疲劳模型。

1.1.1.2 复合因素刺激 尹喜玲等^[10]慢性疲劳建模的方法: 束缚跑台组: 上午束缚, 下午进行跑台训练, 连续 12 天。束缚每 3 天循序加量 1 次, 时间分别为 1、1.5、2、2.5 h。跑台训练前 3 天为适应性训练, 每天完成 10 m/min $\times$ 10 min 的跑台运动, 以后为力竭性训练, 每天完成 10 m/min $\times$ 10 min 的运动后, 加速至 20 m/min $\times$ 20 min、30 m/min $\times$ 30 min、40 m/min $\times$ 40 min, 并依次不断递增跑速, 直至大鼠力竭。悬吊游泳组: 上午悬吊, 下午进行负重游泳, 连续 12 天。悬吊每 3 天循序加量 1 次, 时间分别为 1、1.5、2、2.5 h。游泳训练前 3 天适应性游泳 30 min, 以后为力竭性训练, 负重 3%。

1.1.2 心理疲劳造模

纵观应激理论的发展, 中医学无“心理应激”这一概念, 但是中医脏象及七情学说很早就认识到不良的环境或精神刺激与机体疾病的发生发展存在密切的关系。而现代心理应激理论以神经内分泌免疫网络为核心, 在神经内分泌与免疫系统之间, 存在着多种神经递质、神经肽、激素以及免疫因子所介导的相互作用与调节, 在整体水平上构成神经内分泌网络, 神经内分泌免疫网络是维持机体内环境及生理功能平衡和稳定的根本基础^[11]。

1.1.2.1 单因素刺激(主要为慢性束缚) 丁秀芳^[12]通过慢性束缚应激来造成大鼠情志上的刺激, 进而模拟肝郁证动物模型, 束缚 1 次/天, 造模时间随机, 持续时间从第 1 天的 1 h 逐渐增至每天 6 h, 连续造模 21 天。左凤同等^[13]通过给予慢性束缚的刺激来研究慢性刺激成年小鼠对其老年期认知功能的影响,

6 h/天(上午 8:00–14:00)的连续慢性束缚刺激, 共 6 周, 束缚期间各组小鼠均禁食水。丁杰等^[14]采用慢性束缚方法制作大鼠应激模型, 将大鼠随机分为正常对照组、模型组和治疗组。在造模第 21 天结束后的第 2 天进行 Y 迷宫实验, 观察并记录达标所需的训练次数(N)、错误反应次数(EN)、总反应时间(TRT)、主动回避率、正确反应率。张斌等^[15]采用经典的慢性束缚应激的造模方法, 复制大鼠慢性应激的模型, 结合大鼠大脑皮层脑电和肌电描记技术, 监测模型复制后大鼠 12 h 脑电图和肌电图的变化, 分析各睡眠时相的持续时间及所占睡眠总时间的比例, 并探究中药复方酸枣仁汤对其干预作用。田菲^[16]采用对大鼠进行 14 天束缚应激(6 h/天)的造模方法, 实验组通过每日给予 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)帕罗西汀(20 mg/kg, RS+Par 组)或保护肝脏的中药方剂四逆散(100 mg/kg, RS+Si 组)进行干预。

1.1.2.2 复合因素刺激 韩娟^[17]从心理应激出发, 采取旋转、限制、拥挤 3 种应激方法, 模拟中医情志不遂来建模。旋转: 老式电唱机一台, 调至转速 45 次/min, 每天随机择时旋转刺激, 为避免动物习惯化反应, 第 1、3 周 1 次/天, 第 2 周每天 2 次, 15 min/次。限制: 将限制组与限药组大鼠放入空底 19cm $\times$ 6cm $\times$ 6cm 的塑料筒内, 置入栅板上, 保证大鼠不受压, 但是运动受限(以不能回转身为度), 光线晦暗, 限制刺激每天晚上进行 1 次。第 1 周 60 min/次, 第 2 周 120 min/次, 第 3 周 180 min/次。拥挤: 标准大鼠笼, 6~7 只/笼为非应激组; 13~14 只/笼为应激组, 将 VI 组(拥挤组)和 VII 组(拥挤组)的动物按相同性别, 合并 2 个标准笼中喂养。拥挤应激贯穿实验全过程。

1.1.3 躯体兼心理疲劳造模(复合或多重应激因素) 夏映红等^[18]采用的慢性应激由电击足底、冰水游泳及热应激等刺激组成, 在 21 天内进行随机刺激。在应激第 22 天进行强迫游泳实验行为测定。崔冬雪等^[19]采取的慢性应激和运动方案是对应激组接受 28 天不同的应激刺激, 包括电击足底(电压 40 V, 每次 10 s, 间隔 50 s, 刺激 1 次, 共 30 次)、冰水游泳($4 ^\circ\text{C}$, 5 min)、热应激($45 ^\circ\text{C}$, 5 min)、夹尾(止血钳, 距尾根 1 cm, 1 min)、禁食水、昼夜颠倒、明暗交替(1 h 照明, 1 h 黑暗, 进行 12 h)、拥挤等刺激。所有应激动物独自接受应激刺激。运动组: 每天下午 14:00–16:00 进行游泳运动锻炼。第 1 周前 3 天每天游泳 10 min, 后 3 天游泳 20 min, 每 3 天游泳时间增加 10 min, 每周增加 20 min, 每周游泳 6 天。在第 3 周游泳时间增加到 60 min 后保持此时间再进行游

泳 7 周。7 周后运动组继续进行游泳运动 4 周,到实验结束。运动 + 应激组:进行 10 周的游泳运动(同运动组)锻炼后,接受 28 天的应激刺激(同应激组),在应激刺激期间继续游泳运动。金光亮等^[20]通过进行不可预知的多种应激随机组合方法来观察大鼠体重及对 1% 蔗糖水的摄取量,放免法测定血浆促皮质素(ACTH)水平。孙燕等^[21]将成年 SD 大鼠分为对照组(无束缚应激)、急性组和慢性组,通过腹壁回撤反射(AWR)评分评估应激前后大鼠内脏对结直肠扩张(CRD)的敏感性;并通过放免法检测应激前后不同时间点大鼠血浆促肾上腺皮质激素(ACTH)以及皮质酮(CORT)水平。桑倩^[22]模型组大鼠,施行单笼孤养,分别接受 35 天 6 种不同的慢性轻度不可预见性应激刺激,包括禁食、禁水:24 h;昼夜颠倒:保持昼夜颠倒各 12 h;夹尾:1 min/次;冰水游泳:4 ℃ 冰水中游泳 5 min;电击足底:30 ~ 36 V 交流电,电流强度 1.0 mA,每隔 1 min 刺激 1 次,每次持续 10 s,共 30 次;潮湿垫料:24 h/次,向动物笼中加入 200 ~ 300 mL 水,使垫料足够潮湿。以上刺激每日 1 种,轮流进行 5 次,各刺激随机安排,每种刺激不连续且在每轮安排的顺序不同,形成一种温和的不可预见性应激,避免大鼠对同种刺激产生适应。

此外,郑娟娟等^[23]采取了强制游泳法(包括温度刺激——寒冷,体力消耗——游泳以及精神刺激——强制冷水游泳所致情绪刺激的由多种应激因素所致的应激动物模型)和慢性束缚、跑台训练的单因素造模方法;还介绍了多因素造模方法,包括力竭游泳加剥夺睡眠、束缚炮台、悬吊游泳、冷水游泳加束缚应激、负重游泳加夹尾激怒等复合因素刺激的造模方法。曲长江等^[24]也介绍了多因素诱导的造模方法对慢性疲劳综合征的研究,主要用束缚、游泳、昼夜颠倒、空瓶刺激等方法建立慢性疲劳大鼠模型,并与双因素造模(束缚加游泳)方法相比较。动态监测大鼠体重;测定血清谷丙转氨酶(GPT)和碱性磷酸酶(ALP)酶活性评估肝脏功能。

慢性温和应激抑郁模型,综合运用不定期的禁食、禁水、昼夜颠倒、夹尾、冰水游泳等不同的应激因子长期温和刺激大鼠,使其不可预料刺激的发生,与人类抑郁症中慢性、低水平的应激源促进疾病发生、加速疾病发展的机制更接近^[25,26]。同时 Farhan M 等^[27]也采用具有多变性的应激因子,使动物难以预料刺激的发生,进而避免动物适应性的产生,给予大鼠 10 天的不可预知的慢性温和应激进行造模,将大鼠第 1、6 天置于 4 ℃ 冷室每天 50 min、第 2、7 天笼子倾斜颠簸

60 min/天、第 3、8 天限制空间活动、第 4、9 天进行食水剥夺 12 h/天、第 5、10 天昼夜颠倒每天 3 h。于琦等^[28]在制作动物模型过程中采用应激刺激方法包括:夹尾 1 min,水平振荡 160 次/min、30 min,4 ℃ 冰水游泳 5 min,水 24 h,禁食 24 h,昼夜颠倒 24 h,45 ℃ 热环境 5 min。以上刺激每日随机 1 种,每种刺激各 3 次,使动物不能预知刺激产生的时间和次数。

2 慢性疲劳模型大鼠在不同慢性应激模型的实验效果及各指标情况

慢性应激时,机体内稳态处于失衡状态,可引起动物行为学的改变,也可通过应激引起的一系列神经生化改变造成大脑器质性损害,进而影响到情绪变化(与海马受损密切相关),同时也会使机体免疫力降低。此外,多重慢性应激因素引起的慢性疲劳模型大鼠在症状和实验室检测指标上与人类 CFS 的表现更接近。

2.1 不同慢性应激模型对大鼠行为学的影响结果

2.1.1 体重、食物利用率等一般情况的变化

束缚跑台、悬吊游泳、束缚游泳可使大鼠一般情表现出体重减轻、饮食水量均下降,精神萎靡不振等。实验结束时束缚悬吊游泳组、束缚游泳组大鼠的体重比空白对照组分别降低 12.7%、10.7% 和 9.8%;食物利用率比值均明显低于空白对照组^[10]。

旋转、限制、拥挤的应激方法,使动物躯体活动受限、被迫旋转、生活空间拥挤,可模拟中医情志不遂模型,使大鼠产生挣扎、急躁、愤怒、抑郁、绝望等心理和行为变化,在造模初期出现烦躁、愤怒的表现,随着造模时间延长,大鼠表现为食欲减少、体重减轻、毛色枯黄、精神抑郁。较长的造模周期与每天造模时间的不固定,可增强上述心理应激效果从而也形成慢性疲劳综合征的一系列症候^[17]。

长期慢性应激如电击足底、冷水游泳、热应激、夹尾、禁食水、昼夜交替、拥挤等,可造成功能失衡,这些不可预知应激刺激消耗体重,使体重下降,增长速度减缓并且出现负增长,慢性应激导致大鼠体重增长缓慢,可能与下丘脑—垂体—肾上腺轴被激活引起下丘脑分泌促肾上腺皮质激素释放因子引起的食欲减退以及在应激条件下,能量消耗增加双重作用的结果^[19,22]。

综上所述,冷水游泳、力竭游泳、跑台训练、电击等单因素应激模型及束缚跑台训练,或悬吊游泳等复合因素应激均可以造成大鼠体力严重消耗使其处于躯体疲劳状态,也出现体重减轻、饮食、水量均下降等表现。

2.1.2 活动时间及学习记忆能力的变化

慢性束缚应激可使受刺激组通过水迷宫时间与对照组比延长,学习记忆成绩较差,而更年期各组小鼠学习记忆成绩明显优于其他各组,形成慢性疲劳综合征的一系列症候,故采取 21 天慢性束缚应激的方法可以复制与中医肝郁脾虚证相似的动物模型^[14]。模型组大鼠记忆力也明显下降,出离水迷宫时间明显延长,游错方向的次数也显著增多,反映了模型动物脑力也处于疲劳状态^[29]。慢性束缚应激对大鼠空间学习记忆的损伤较明显可能与大鼠中枢神经系统中海马区神经元的数量及功能相关^[30]。

2.1.3 游泳时间、穿格子数及站立次数的变化

强制游泳的应激刺激可造成躯体处于疲劳状态,模型组大鼠在造模 2 周以后其力竭游泳时间显著减少,并随着造模时间延长至 5 周,大鼠力竭游泳时间呈现出减少的趋势^[9]。

长期慢性应激如电击足底、冷水游泳、夹尾、禁食水、昼夜交替等不可预知应激刺激可使模型组大鼠水平穿越格子数明显减少、中央格停留时间延长、站立次数明显减少、粪便粒数增多^[22]。这些不可预知应激因素与孤养相结合也会出现上述行为学变化,也说明了这种复合模式在抑郁动物的行为学指标显示建模成功^[31]。

因此,包括力竭游泳加剥夺睡眠、束缚炮台、悬吊游泳、冷水游泳加束缚应激、负重游泳加夹尾激怒等多重因素刺激的造模方法致慢性疲劳模型大鼠体力疲劳程度较双重因素(冷水游泳加慢性束缚)组加重,学习记忆能力减退更为明显;情绪方面变化更加复杂多样,而非单纯抑郁,从而使躯体疲劳与心理疲劳状态表现更为明显。多重因素致慢性疲劳模型大鼠在症状和实验检测指标上更接近人类 CFS 的表现,明显优于双因素造模方法,因此,研究者们大多通常会采用该复合模式建模,以便取得更好的实验效果。

2.2 不同慢性应激模型的实验检测指标及脑中神经递质的变化

2.2.1 血液相关递质及肝功能相关指标的变化

强制游泳刺激后的大鼠,随造模时间的延长,造模 2 周时 AST 升高,其升高趋势持续到 5 周;大鼠造模 3 周时 ALT 升高,且持续到 5 周;其他肝功能相关指标并未见异常。可见大鼠强制游泳 2 周可以造成慢性疲劳模型,并引起大鼠肝功能损伤^[8]。小鼠力竭性运动可造成其肝脏的损害,肝糖原、肌糖原的减少,且随着力竭次数的增加其程度加重^[9]。悬吊或束缚与游泳的复合模型刺激可使血清激素水平变化:悬吊游泳

组、束缚游泳组大鼠的血清 T 水平比空白对照组低 73.3% 和 56.5%;两组大鼠血清 C 水平分别高于空白对照组 51.6% 和 52.9%;两组的 T/C 比值较空白对照组下降 87.7% 和 78.7%。实验表明给予悬吊或束缚与游泳的复合模型刺激,大鼠的血 T 水平下降早,且一直维持在低水平^[10]。

慢性束缚应激能让大鼠生长显著迟缓;血清 GPT 和 ALP 活性升高;模型大鼠上台潜伏期延长,探索试验的站台穿越次数、靶象限游泳时间百分比降低,提示慢性束缚应激能够导致肝功能和空间学习记忆能力损害^[16]。此外,急性和慢性束缚应激刺激均可引起大鼠内脏敏感性增高,但作用并未有一定的持续性。急性束缚应激短暂显著提高血浆 ACTH 和 CORT 水平,而慢性束缚应激可能长期提高激素水平^[21]。

由电击足底、冷水游泳、热应激组成的慢性应激会引起血浆皮质醇含量亦明显升高,达正常对照组的 2 倍以上。提示慢性可变应激引起的强迫游泳行为改变与糖皮质激素的增加有关^[18]。而且(由力竭游泳加剥夺睡眠、束缚炮台、悬吊游泳、冷水游泳加束缚应激、负重游泳加夹尾激怒等)多因素组与双因素(冷水游泳加慢性束缚)组血清 CORT 含量均高于正常对照组,两者 ACTH 含量则均低于正常对照组;多因素致慢性疲劳模型大鼠,血清 CORT、ACTH 含量又高于传统束缚加游泳的双因素模型大鼠^[26]。

通过中医的形劳、神劳、房劳等复合因素刺激建立的慢性疲劳动物模型,与正常组比较,模型组小鼠血清乳酸和尿素氮水平显著升高,体重和肝糖原水平也有显著降低。实验结果提示此方法建模比较成功,其改变与慢性疲劳的临床表现更呈现相似性,可作为研究慢性疲劳综合征的动物模型^[32]。

2.2.2 脑区及脑中神经递质的变化

2.2.2.1 大脑皮质及海马的变化 冷水游泳应激可导致海马的 NG 含量均低于正常对照组,还发现其前脑皮质层的 NG 含量下降程度比海马更为明显。也提示了在长时程、高强度。适应不良的应激下,前脑皮层结构受损较海马更为严重^[7]。

慢性束缚应激刺激对海马神经元功能的损害可持续至动物老年期,与老年对照组小鼠及成年慢性刺激组小鼠比较,老年慢性刺激组小鼠海马脑区突触素 IHS 值明显降低,学习记忆能力下降,说明老年慢性刺激组小鼠的海马神经元细胞功能较老年对照组显著受损。提示成年期慢性不良的应激刺激有可能导致其老年期记忆能力下降^[13]。慢性束缚对大脑皮层脑电变化,从睡眠持续时间来分析模型情况来看,它可使大鼠

各睡眠时相持续时间和所占睡眠总时间的比例发生明显的改变,大鼠的正常睡眠结构已被打乱^[15]。

由电击足底、冷水游泳、热应激组成的慢性应激建模后,在镜下可见模型组大鼠海马 CA3 区细胞树突枝减少,细胞缺失。提示慢性应激刺激引起大鼠行为抑郁与海马结构受损有关,而皮质醇含量升高在其中起重要作用^[18]。在以上应激基础上再加上夹尾、禁食水、昼夜交替等不可预知慢性应激刺激可使海马 5-HT_{1A}R mRNA 表达变化在处理 21 天后,模型组大鼠与对照组比较,5-HT_{1A}R mRNA 表达明显降低^[28]。

慢性应激时,机体内稳态失衡,一系列的神经生化改变可导致大脑器质性损害,与情绪密切相关的边缘系统尤其是海马结构最易受到损害。这可能与抑郁情绪的发生有关。急性应激对海马结构的形态结构无明显影响,而慢性应激时,海马结构存在器质性的改变(神经细胞的变性和丢失;细胞萎缩、轴突末梢结构改变;细胞再生减少)^[33]。

2.2.2.2 下丘脑内 NE、Ach、5-HT 的变化 旋转、限制、拥挤的应激方法,使心理应激模型下丘脑内 NE、Ach、5-HT 与正常对照组比较差异均有统计学意义;旋转及拥挤所导致的 NE、Ach 和 5-HT 的下降与模型组比较,差异无统计学意义,但呈现有升高趋势^[18]。

3 结语

无论单一应激模型还是复合应激模型,这些应激源都可以给动物模型造成一定程度上的躯体疲劳及心理疲劳,进而影响到机体各个系统的变化。免疫系统、神经系统和内分泌系统都有丰富的反馈调节和很强的可塑性,因而容易形成对应激原的耐受。同时这 3 大系统还具有很强的自稳功能,慢性束缚应激作为一种非损伤刺激,不能完全破坏神经—免疫—内分泌网络的自稳功能。

由于 CFS 的发病机制不明确,目前关于慢性应激刺激引发 CFS 的研究主要体现在动物模型建模上,诸如慢性束缚、力竭游泳、夹尾激怒等来模拟人类长期精神压力大,体力超负荷运转等多重应激疲劳状态;采用力竭游泳实验、鼠尾悬挂实验、旷场实验及水迷宫实验来评价动物体力、情绪、学习记忆力等行为学指标。对于慢性应激有引发的这些一系列行为变化、情绪变化,甚至出现大脑器质性损害,目前尚缺少实验室指标证明。临床上为了更好地预防及治疗 CFS,应寻求更多的中西医结合疗法来探究其机制。

总之,经典的慢性束缚造模方法在足够的刺激时间内是可以很好的复制与中医肝郁脾虚证相似的

动物模型的;慢性不可预知的多重应激也可以较好的模拟中医肝郁证模型;同时慢性综合应激结合孤养模型能够成功建立抑郁动物模型。各种建模的方法各有优缺点,综合来说,适度的慢性不可预见性应激模型及多重应激模型,可以真实地模拟人们在现实生活中遭遇的各种负性刺激,也能更好地反应机体的整体性。

参 考 文 献

- [1] 杨家林. 慢性疲劳综合征的中医辨治[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(1): 17-19.
- [2] 严灿, 吴丽丽, 徐志伟. 应用心理应激理论和方法开展中医药实验研究的思路[J]. 广州中医药大学学报, 2004, 21(4): 325-328.
- [3] 于琦. 慢性应激大鼠模型中医证候性质及其形成机理的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2008.
- [4] 庄清. 应激、健康与应激管理[J]. 中国运动医学杂志, 2004, 23(2): 226-228.
- [5] Redei EE, Ahmadiyah N, Baum AE, et al. Novel animal models of affective disorder[J]. Sem in Clin Neuropsychiatry, 2001, 6(1): 43-67.
- [6] 谢兴振, 迟晓丽, 周文霞, 等. 应激动物模型研究进展[J]. 中国新药杂志, 2008, 17(16): 1375-1379.
- [7] 李欢欢, 林文娟. 慢性冷水游泳应激对大鼠海马、前脑皮层神经颗粒素含量的影响[J]. 中华精神科杂志, 2005, 38(3): 174-177.
- [8] 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, 7(4): 323-344.
- [9] 史丽萍, 马东明, 解丽芳. 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[J]. 辽宁中医杂志, 2005, 32(9): 971-973.
- [10] 尹喜玲, 肖颖, 李可基. 多重应激建立疲劳综合征东阿模型的研究[J]. 中国运动学杂志, 2005, 24(4): 452-456.
- [11] 徐洪雁, 赵歆, 陈家旭, 等. 慢性束缚应激大鼠海马 CA1 区 L-ENK 的变化及逍遥散的调节作用[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2005, 7(5): 18-22.
- [12] 丁秀芳. 慢性束缚应激对大鼠 LC-NE 系统的影响及干预作用的研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2013.
- [13] 左凤同, 刘俊艳, 董玉娟, 等. 慢性应激刺激成年小鼠对其老年期认知功能的影响[J]. 脑与神经疾病杂志, 2008, 16(4): 388-389.
- [14] 丁杰, 陈家旭, 饶红梅. 慢性束缚应激大鼠 Y 迷宫实验变化及逍遥散对其的调节[A]. 见: 第二次全国中西医结合诊断学术研讨会论文集[C]. 丽江: 中国中西医结合学会, 2008.

- [15] 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(4): 126-129.
- [16] 田菲. 慢性束缚应激致肝损伤及影响空间学习记忆能力的实验研究[D]. 西安:第四军医大学:2011.
- [17] 韩娟. 慢性应激对大鼠下丘脑神经递质的影响及中药的调节作用[J]. 吉林中医药, 2002, 22(4): 54-55.
- [18] 夏映红,胡冰,孙晓霞,等. 慢性可变应激对大鼠强迫游泳行为的影响与海马结构的平行改变[J]. 吉林大学学报, 2006, 32(6): 974-976.
- [19] 崔冬雪,刘建国,季浏,等. 游泳运动、慢性应激及其交互作用对大鼠体重增长的影响[J]. 浙江体育科学, 2006, 28(1): 84-86.
- [20] 金光亮,南睿,郭霞珍. 慢性应激肝郁证大鼠模型的建立[J]. 北京中医药大学学报, 2003, 26(2): 18-21.
- [21] 孙燕,柳锋霖,宋耿青,等. 急性和慢性束缚应激对大鼠内脏敏感性和神经内分泌的影响[J]. 中华消化杂志, 2006, 26(1): 38-41.
- [22] 桑倩. 慢性应激对大鼠空间学习记忆影响机制的研究[D]. 浙江:浙江理工大学: 2010.
- [23] 郑娟娟,赵毅,姚斐. 慢性疲劳综合征的动物造模方法研究概况[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(9): 2289-2291.
- [24] 曲长江,刘白露,解坤,等. 多因素诱导建立慢性疲劳综合征动物模型的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(12): 2554-2557.
- [25] Katz R, Hersch S. Amitriptyline and scopolamine in an animal model of depression[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 1981, 5(3): 265-271.
- [26] Willner P, Twell A, Sampson D, et al. Reduction of sucrose preference by chronic mild stress and its restoration by a tricyclic antidepressant[J]. *Psychopharmacology*, 1987, 93(4): 358-364.
- [27] Farhan M, Ikram H, Kanwal S. Unpredictable chronic mild stress induced behavioral deficits: A comparative study in male and female rats[J]. *Pharm Sci*, 2014, 27(4): 879-884.
- [28] 于琦,金光亮. 三种复方对慢性应激肝郁模型大鼠海马 5-HT_{1A}受体基因表达的影响[J]. 北京中医药, 2008, 27(1): 57-59.
- [29] 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(5): 25-29.
- [30] 王逸,卢聪,宋广青,等. 慢性束缚应激对 SD 和 Wistar 大鼠学习记忆能力的影响[J]. 中国实验动物学报, 2014, 22(2): 40-44.
- [31] 王海涛,薛黎明,秦雪梅. 慢性不可预知和慢性束缚应激抑郁模型大鼠行为学研究[J]. 山西大学学报(自然科学版), 2010, 33(1): 157-160.
- [32] 余曦明,陈思源,余望贻. 中医慢性疲劳综合征动物模型的建立与评价[J]. 基础医学, 2014, 4(2): 22-24.
- [33] 张艳美. 慢性应激、大脑损害与抑郁症[J]. 国外医学精神病学分册, 2001, 28(2): 105-109.

(收稿:2015-02-14 修回:2016-03-25)

中国中西医结合杂志社微信公共账号已开通

中国中西医结合杂志社已经开通微信公共账号,可通过扫描右方二维码或者搜索微信订阅号“中国中西医结合杂志社”加关注。本杂志社将通过微信不定期发送《中国中西医结合杂志》、*Chinese Journal of Integrative Medicine* 的热点文章信息,同时可查看两本期刊的全文信息,欢迎广大读者订阅。

