

安神定志方对慢性疲劳综合征大鼠色氨酸代谢通路及运动能力的影响

韩 玲¹, 颜志浪², 刘长征¹

(1. 宜春学院美容医学院, 江西 宜春 336000; 2. 南昌医学院, 江西 南昌 330004)

摘要: **目的** 探究安神定志方对慢性疲劳综合征 (CFS) 大鼠色氨酸代谢通路及运动能力的影响。**方法** 采用慢性束缚和冷水力竭游泳相结合的方法制备 CFS 大鼠模型, 随机分为模型组, 安神定志方低、中、高剂量组 (50、100、200 mg/kg), 苳蓉益肾颗粒 (417 mg/kg) 组, 另取 SD 大鼠作为对照组。给药后, 采用鼠尾悬挂实验、冷水竭力游泳实验、旷场实验、水迷宫实验检测大鼠运动行为能力, 酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清色氨酸、TNF- α 、IL-6 水平及脑组织 5-HT 水平, 试剂盒检测血清 MDA 水平、SOD 活性。**结果** 与对照组比较, 模型组大鼠鼠尾悬挂实验静止不动时间, 水迷宫实验平均逃避潜伏期, 血清色氨酸、MDA、TNF- α 、IL-6 水平, 脑组织 5-HT 水平升高 ($P<0.05$), 冷水竭力游泳实验游泳时间、旷场实验大鼠跨格数、水迷宫实验大鼠穿越原平台位置次数、血清 SOD 活性降低 ($P<0.05$); 与模型组比较, 安神定志方各剂量组及苳蓉益肾颗粒组大鼠鼠尾悬挂实验静止不动时间, 水迷宫实验平均逃避潜伏期、血清色氨酸、MDA、TNF- α 、IL-6 水平及脑组织 5-HT 水平降低 ($P<0.05$), 冷水竭力游泳实验游泳时间、旷场实验大鼠跨格数、水迷宫实验大鼠穿越原平台位置次数、血清 SOD 活性升高 ($P<0.05$), 并呈剂量依赖性 ($P<0.05$); 与苳蓉益肾颗粒组比较, 安神定志方高剂量组大鼠各指标差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论** 安神定志方可抑制氧化应激及炎症反应, 降低色氨酸代谢水平, 提高 CFS 大鼠运动能力, 改善其疲劳症状。

关键词: 安神定志方; 色氨酸代谢; 慢性疲劳综合征 (CFS); 运动能力

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2021)12-3493-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.12.046

慢性疲劳综合征 (chronic fatigue syndrome, CFS) 是一种持续时间大于 6 个月的体力、脑力疲劳综合征, 近年来随着工作、生活压力增大, 发病率逐步上升, 其主要临床症状为极度疲劳、食欲不振、肌肉关节痛、发热头痛等, 还同时伴有失眠、抑郁及情绪低落等心理精神症状, 对患者的工作和生活造成严重影响^[1-2]。氧自由基引发的炎症及氧化应激反应与慢性疲劳综合征的发生密切相关, 炎症和脂质过氧化可使细胞内酶变性失活, 损伤线粒体等细胞器, 促使细胞衰老、凋亡, 造成机体组织器官功能低下, 产生疲劳感^[3-4]。研究发现, 慢性疲劳综合征的发生还与色氨酸代谢异常引起的 5-HT 系统功能紊乱有关, 5-HT 是一种重要的神经递质, 可提高大脑对疲劳信号的敏感性, 高水平 5-HT 可影响睡眠, 使机体产生疲倦感, 5-HT 是色氨酸的代谢产物, 因而色氨酸代谢水平可影响慢性疲劳综合征的发生发展^[5]。安神定志方由远志、石菖蒲、茯神、茯苓、龙齿、党参组成, 具有健脾益气、镇惊安神、健脾宁心的功效, 可降低炎症因子水平, 抑制炎症反应, 减轻阿尔茨海默病大鼠神经元损伤, 修复大脑学习、记忆功能, 还对抑郁症、焦虑症、原发性失眠具有较好的疗效^[6-9], 因而推测安神定志方可能对慢性疲劳综合征具有一定的疗效, 本文通过建立 CFS 模型大鼠, 探讨其对 CFS 大鼠色氨酸代谢通路及运动能力的影响。

1 材料

- 1.1 动物 清洁级雄性 SD 大鼠, 体质量 200~240 g, 购自广东中医药大学动物实验中心, 实验动物生产许可证号 SCXK (粤) 2013-0034, 在宜春学院美容医学院动物房中饲养, 维持室内温度 25 ℃, 相对湿度 50%, 整体环境清洁安静, 通风良好, 自然光照, 定期更换垫料, 保证饲料、饮水充足。
- 1.2 药物、试剂及仪器 安神定志方由远志 5 g、石菖蒲 5 g、茯神 15 g、茯苓 15 g、龙齿 25 g、党参 15 g 组成 [北京同仁堂 (集团) 有限公司]; 苳蓉益肾颗粒 (2 g/袋, 内蒙古兰太药业有限责任公司, 国药准字 Z20030099)。大鼠色氨酸 ELISA 试剂盒 (厦门仑昌硕生物科技有限公司, 货号 LCS34609); SOD 检测试剂盒、MDA 检测试剂盒及大鼠 IL-6、5-HT、TNF- α ELISA 试剂盒 (南京建成生物工程研究所, 货号 A001-3-2、A003-1-2、H007、H104、H052)。SA215 旷场实验系统、SA210 悬尾实验系统 (江苏赛昂斯生物科技有限公司); XR-XC105 型 Morris 水迷宫系统 (安徽正华生物仪器设备有限公司); XPN-100 低温高速离心机 [贝克曼库尔特生物科技 (苏州) 有限公司]。

2 方法

- 2.1 建模、分组与给药 采取慢性束缚和冷水力竭游泳相结合的方法制备模型^[10], 将大鼠放入一个长 18 cm、直径

收稿日期: 2020-12-17

基金项目: 江西省教育厅科技计划资助项目 (161028)

作者简介: 韩 玲 (1980—), 女, 硕士, 讲师, 从事中医学方向研究。Tel: 18779513666, E-mail: ubhl8h@163.com

7 cm、前端有内径为 1.5 cm 的漏斗样通气口的圆柱形塑料筒中,进行束缚来限制其活动,每天 30 min,然后放入内壁光滑的游泳箱内游泳至力竭,以头部沉入水中 3 s 不能回到水面或游泳动为无力失调,水深约 45 cm,水温 18~22 ℃,每天 1 次,持续 2 周,当大鼠体质量明显减轻、毛发稀疏泛黄、背部皮肤松弛、大便干结或稀溏,表现出精神萎靡、四肢蜷卧、饮食减少等疲劳症状时,可认为模型构建成功,共建模 63 只,取其中成功得 60 只随机分为模型组、安神定志方低、中、高剂量组(50、100、200 mg/kg),苁蓉益肾颗粒(417 mg/kg)组,每组 12 只,另取 12 只 SD 大鼠作为对照组。

将 1 剂安神定志方^[7](生药 80 g)加 800 mL 水浸泡 12 h,煎煮后过滤 3 次,合并滤液,浓缩至 1 000 mL,生药量为 80 mg/mL,生理盐水稀释至 5、10、20 mg/mL;苁蓉益肾颗粒^[11]以生理盐水溶解,得到 41.7 mg/mL 药液,灌胃剂量均为 10 mL/kg,模型组、对照组灌胃给予等剂量生理盐水,每天 1 次,持续 21 d。

2.2 大鼠运动能力检测

2.2.1 鼠尾悬挂实验 尼龙绳一端捆绑在大鼠尾端 1 cm 处,另一端固定在横杆上,使其头朝下呈倒挂状态,头部距地面 1 m 左右时会挣扎,一段时间后因体力和心理变化,会间隔性地出现静止不动状态,记录 5 min 内静止不动时间^[12]。

2.2.2 冷水竭力游泳实验 按“2.1”项下方法,测定大鼠游泳至力竭所用时间。

2.2.3 旷场实验 将大鼠置于空地上自由活动,空地有 20 个大小一致的方格,观察并记录大鼠在 3 min 内穿越方格的格数(以三爪及三爪以上均进入同一方格为准)^[13]。

2.2.4 Morris 水迷宫实验 将水池(直径 160 cm、高 50 cm)平分为 4 个象限,于正中固定 4 个不同标记,作为第一、二、三、四象限参照,向水池加水,使水深为 22 cm,水温约 25 ℃,在第三象限正中放置 1 个平台,直径 12 cm、高 20 cm,大鼠在水池中做适应训练 5 d,第 6 天开始实验,将大鼠依次从第一至第四象限面朝池壁的标记放入水中,记录找到水下平台的时间,即为平均逃避潜伏期;撤去平台,重复实验,记录大鼠在 1 min 内穿越平台原位置的次数^[14]。

2.3 标本收集 运动行为学实验结束后,各组大鼠尾静脉取血 5 mL,静置 15 min 后 4 ℃、3 000 r/min 离心 15 min,取上清,血清在-80 ℃下保存备用。乙醚麻醉大鼠后,断头处死,剪取 0.5 g 脑组织,加入 1 mL 裂解液,制备为匀浆液,在 4 ℃、3 000 r/min 下离心 20 min,收集上清,在-80 ℃下保存备用。

2.4 大鼠血清色氨酸、TNF-α、IL-6 水平及脑组织 5-HT 水平检测 取出“2.3”项下大鼠血清及脑组织样品液,置于冰水浴中缓慢解冻,采用 ELISA 法分别检测血清色氨酸、TNF-α、IL-6 水平和脑组织中 5-HT 水平,操作步骤参照相关试剂盒说明书进行。

2.5 大鼠血清 MDA 水平、SOD 活性检测 取出“2.3”项下血清,置于冰水浴中缓慢解冻,参照各自试剂盒说明书检测血清 MDA 水平、SOD 活性。

2.6 统计学分析 采用 SPSS 24.0 软件进行处理,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 鼠尾悬挂实验 与对照组比较,模型组大鼠静止不动时间延长($P<0.05$);与模型组比较,安神定志方各剂量组及苁蓉益肾颗粒组大鼠静止不动时间缩短($P<0.05$),并呈剂量依赖性($P<0.05$);与苁蓉益肾颗粒组比较,安神定志方高剂量组大鼠静止不动时间差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 各组大鼠静止不动时间比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=12$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	静止不动时间/s
对照组	—	196.07±8.17
模型组	—	241.04±10.62 [*]
安神定志方低剂量组	50	223.01±7.23 [#]
安神定志方中剂量组	100	210.42±4.38 ^{#Δ}
安神定志方高剂量组	200	198.05±4.03 ^{#Δ▲}
苁蓉益肾颗粒组	417	198.53±3.94 ^{#Δ▲}

注:与对照组比较,^{*} $P<0.05$;与模型组比较,[#] $P<0.05$;与安神定志方低剂量组比较,^Δ $P<0.05$;与安神定志方中剂量组比较,[▲] $P<0.05$ 。

3.2 冷水竭力游泳实验 与对照组比较,模型组大鼠游泳时间缩短($P<0.05$);与模型组比较,安神定志方各剂量组及苁蓉益肾颗粒组大鼠游泳时间延长($P<0.05$),并呈剂量依赖性($P<0.05$);与苁蓉益肾颗粒组比较,安神定志方高剂量组大鼠游泳时间差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 各组大鼠游泳时间比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=12$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	游泳时间/s
对照组	—	51.06±5.02
模型组	—	24.71±3.25 [*]
安神定志方低剂量组	50	33.34±3.61 [#]
安神定志方中剂量组	100	41.42±3.82 ^{#Δ}
安神定志方高剂量组	200	50.47±3.34 ^{#Δ▲}
苁蓉益肾颗粒组	417	50.23±3.48 ^{#Δ▲}

注:与对照组比较,^{*} $P<0.05$;与模型组比较,[#] $P<0.05$;与安神定志方低剂量组比较,^Δ $P<0.05$;与安神定志方中剂量组比较,[▲] $P<0.05$ 。

3.3 旷场实验 与对照组比较,模型组大鼠跨格数降低($P<0.05$);与模型组比较,安神定志方各剂量组及苁蓉益肾颗粒组大鼠跨格数升高($P<0.05$),并呈剂量依赖性($P<0.05$);与苁蓉益肾颗粒组比较,安神定志方高剂量组大鼠跨格数差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

3.4 水迷宫实验 与对照组比较,模型组大鼠水迷宫实验中穿越原平台位置次数降低($P<0.05$),平均逃避潜伏期升高($P<0.05$);与模型组比较,安神定志方各剂量组及

表 3 各组大鼠跨格数比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=12$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	跨格数/个
对照组	—	134.12±7.08
模型组	—	94.75±3.92 [*]
安神定志方低剂量组	50	106.32±4.06 [#]
安神定志方中剂量组	100	118.46±4.25 ^{#△}
安神定志方高剂量组	200	132.96±5.37 ^{#△▲}
苁蓉益肾颗粒组	417	133.05±5.48 ^{#△▲}

注:与对照组比较,^{*} $P<0.05$;与模型组比较,[#] $P<0.05$;与安神定志方低剂量组比较,[△] $P<0.05$;与安神定志方中剂量组比较,[▲] $P<0.05$ 。

表 4 各组大鼠平均逃避潜伏期及穿越原平台位置次数比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=12$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	平均逃避潜伏期/s	穿越原平台位置次数/次
对照组	—	30.02±2.07	7.83±1.04
模型组	—	49.95±4.03 [*]	1.05±0.11 [*]
安神定志方低剂量组	50	42.31±3.24 [#]	3.32±0.32 [#]
安神定志方中剂量组	100	37.01±2.05 ^{#△}	5.04±0.85 ^{#△}
安神定志方高剂量组	200	30.46±1.83 ^{#△▲}	7.42±1.03 ^{#△▲}
苁蓉益肾颗粒组	417	30.43±1.94 ^{#△▲}	7.39±1.09 ^{#△▲}

注:与对照组比较,^{*} $P<0.05$;与模型组比较,[#] $P<0.05$;与安神定志方低剂量组比较,[△] $P<0.05$;与安神定志方中剂量组比较,[▲] $P<0.05$ 。较,安神定志方高剂量组大鼠脑组织 5-HT 及血清色氨酸水平差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 5。

表 5 各组大鼠脑组织 5-HT 及血清色氨酸水平比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=12$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	5-HT/(ng·mg ⁻¹)	色氨酸/(mol·L ⁻¹)
对照组	—	0.95±0.11	25.72±0.75
模型组	—	2.54±0.32 [*]	35.57±1.91 [*]
安神定志方低剂量组	50	2.01±0.17 [#]	31.45±1.62 [#]
安神定志方中剂量组	100	1.64±0.15 ^{#△}	28.97±1.41 ^{#△}
安神定志方高剂量组	200	0.99±0.13 ^{#△▲}	26.01±1.02 ^{#△▲}
苁蓉益肾颗粒组	417	1.01±0.11 ^{#△▲}	25.97±0.97 ^{#△▲}

注:与对照组比较,^{*} $P<0.05$;与模型组比较,[#] $P<0.05$;与安神定志方低剂量组比较,[△] $P<0.05$;与安神定志方中剂量组比较,[▲] $P<0.05$ 。

表 6 各组大鼠血清氧化应激指标比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=12$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	SOD/(U·mL ⁻¹)	MDA/(nmol·mL ⁻¹)
对照组	—	141.86±8.23	5.02±0.34
模型组	—	108.72±4.68 [*]	9.26±0.63 [*]
安神定志方低剂量组	50	118.63±4.82 [#]	7.93±0.52 [#]
安神定志方中剂量组	100	128.94±4.89 ^{#△}	6.21±0.48 ^{#△}
安神定志方高剂量组	200	141.07±5.13 ^{#△▲}	5.11±0.38 ^{#△▲}
苁蓉益肾颗粒组	417	141.13±5.42 ^{#△▲}	5.15±0.40 ^{#△▲}

注:与对照组比较,^{*} $P<0.05$;与模型组比较,[#] $P<0.05$;与安神定志方低剂量组比较,[△] $P<0.05$;与安神定志方中剂量组比较,[▲] $P<0.05$ 。

表 7 各组大鼠血清 TNF-α、IL-6 水平比较 ($\bar{x}\pm s$, $n=12$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	TNF-α/(ng·mL ⁻¹)	IL-6/(ng·mL ⁻¹)
对照组	—	2.96±0.35	1.97±0.30
模型组	—	13.16±1.82 [*]	10.15±1.23 [*]
安神定志方低剂量组	50	10.03±1.26 [#]	7.26±1.06 [#]
安神定志方中剂量组	100	6.25±1.03 ^{#△}	4.85±0.82 ^{#△}
安神定志方高剂量组	200	3.06±0.43 ^{#△▲}	2.05±0.53 ^{#△▲}
苁蓉益肾颗粒组	417	3.03±0.49 ^{#△▲}	2.03±0.54 ^{#△▲}

注:与对照组比较,^{*} $P<0.05$;与模型组比较,[#] $P<0.05$;与安神定志方低剂量组比较,[△] $P<0.05$;与安神定志方中剂量组比较,[▲] $P<0.05$ 。

苁蓉益肾颗粒组大鼠水迷宫实验中穿越原平台位置次数升高 ($P<0.05$),平均逃避潜伏期降低 ($P<0.05$),并呈剂量依赖性 ($P<0.05$);与苁蓉益肾颗粒组比较,安神定志方高剂量组大鼠水迷宫实验中穿越原平台位置次数和平均逃避潜伏期差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 4。

3.5 大鼠脑组织 5-HT 及血清色氨酸水平 与对照组比较,模型组大鼠脑组织 5-HT 及血清色氨酸水平升高 ($P<0.05$);与模型组比较,安神定志方各剂量组及苁蓉益肾颗粒组大鼠脑组织 5-HT 及血清色氨酸水平降低 ($P<0.05$),并呈剂量依赖性 ($P<0.05$);与苁蓉益肾颗粒组比

3.6 大鼠血清氧化应激指标 与对照组比较,模型组大鼠血清 MDA 水平升高 ($P<0.05$),SOD 活性降低 ($P<0.05$);与模型组比较,安神定志方各剂量组及苁蓉益肾颗粒组大鼠血清 MDA 水平降低 ($P<0.05$),SOD 活性升高 ($P<0.05$),并呈剂量依赖性 ($P<0.05$);与苁蓉益肾颗粒组比较,安神定志方高剂量组大鼠血清 MDA 水平、SOD 活性差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 6。

3.7 大鼠血清 TNF-α、IL-6 水平 与对照组比较,模型组大鼠血清 TNF-α、IL-6 水平升高 ($P<0.05$);与模型组比较,安神定志方各剂量组及苁蓉益肾颗粒组大鼠血清 TNF-α、IL-6 水平降低 ($P<0.05$),并呈剂量依赖性 ($P<0.05$);与苁蓉益肾颗粒组比较,安神定志方高剂量组大鼠血清 TNF-α、IL-6 水平差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 7。

4 讨论

慢性疲劳综合征属于亚健康性疾病，又称为肌痛性脑脊髓炎，是一种以反复持续发作的极度疲劳为主要临床表现的全身性综合征，除了肌肉关节痛、头痛、食量减少、淋巴结肿大、反复性上呼吸道感染等躯体症状外，还伴有焦虑、抑郁、认知功能下降等中枢神经系统症状，且与一般性疲劳不同，充分的休息并不能缓解 CFS 患者的症状^[1-2,15]。本文采用慢性束缚和冷水力竭游泳相结合的方法制备 CFS 大鼠模型，结果发现建模大鼠体重明显变轻、毛发稀疏泛黄、背部皮肤松弛、大便干结或稀溏，表现出精神萎靡、四肢蜷卧、饮食减少等疲劳症状；以鼠尾悬挂实验、冷水竭力游泳实验、旷场实验、水迷宫实验检测大鼠运动行为能力。结果显示，大鼠鼠尾悬挂实验中静止不动时间、水迷宫实验中平均逃避潜伏期升高，冷水竭力游泳实验中游泳时间、旷场实验中跨格数、水迷宫实验中穿越原平台位置次数降低，表明大鼠经慢性束缚和冷水力竭游泳处理后，学习记忆和运动能力减弱，表现出焦虑、精神萎靡、四肢倦怠等疲劳症状，揭示模型建立成功。

慢性疲劳综合征在临床中没有明显的实验室检查指标的异常，给西医的治疗带来了困难，目前主要是针对抑郁、焦虑或失眠等的对症治疗，效果并不理想，因而中医药在 CFS 的治疗中得到了广泛的应用^[10-11]。中医认为慢性疲劳综合征属于“虚劳”“郁证”“内伤发热”等范畴，病位在肝、脾、肾，多虑、劳作过度或外邪侵袭致肝、脾、肾受损，致肝失疏泄、脾失运化、肾气不充，进而导致气血不足、阴阳两虚，从而引发懈怠安卧、脑转耳鸣、脘酸眩冒^[16]。安神定志方出自清代《医学心悟》，主要成分为远志、石菖蒲、茯神、茯苓、龙齿、党参。石菖蒲和远志镇惊安神、行气解郁、除痰活血，龙齿、茯神定惊镇心、宁心健脾，茯苓、党参健脾和胃、利水渗湿、补中益气，全方共奏健脾解郁、调理气血、化痰行气、安神利眠的功效，安神定志方还可抑制促炎因子表达，阻止炎症发生发展，减轻阿尔茨海默病造成的神经元损伤，提高大脑学习记忆能力，改善焦虑、抑郁及失眠症状^[6-9]，因而推测安神定志方可能用于治疗慢性疲劳综合征。本文结果显示，以不同剂量安神定志方处理 CFS 模型大鼠，可降低其静止不动时间、平均逃避潜伏期，升高游泳时间、跨格数、穿越原平台位置次数，并呈剂量依赖性，表明安神定志方可提高 CFS 大鼠学习记忆功能，改善其焦虑及疲劳症状，并修复其运动功能，且随剂量升高而作用增强。

慢性疲劳综合征的发病机制复杂，其中氧化应激水平增加、细胞免疫功能异常、神经炎症是重要的致病因素，高水平的氧化应激可导致外周组织细胞，特别是骨骼肌细胞的胞膜及 DNA 损伤，从而损伤患者运动功能，细胞免疫功能异常及凋亡脱落的细胞碎片可激活巨噬细胞，引发脑部炎症反应，促使神经元凋亡，损害中枢神经系统功能^[17-19]。研究发现，以色氨酸为起始的 5-HT 系统功能紊乱是慢性疲劳综合征的发病机制之一，慢性疲劳综合征患

者血中色氨酸水平明显高于健康人群，分析认为，疲劳状态下，机体脂肪动员增强，造成血中色氨酸水平升高，进入大脑代谢，在 5-HT 能神经元内合成 5-HT，增加脑内 5-HT 水平，最终引起 5-HT 系统功能紊乱^[5,20]。本文结果显示，CFS 模型大鼠经不同剂量安神定志方处理后，其血清色氨酸、MDA、TNF- α 、IL-6 水平及脑组织 5-HT 水平降低，血清 SOD 活性升高，并呈剂量依赖性，表明安神定志方可降低 CFS 大鼠氧化应激水平，抑制炎症，减弱色氨酸代谢过程，改善大鼠运动功能，减轻其疲劳症状。

综上所述，安神定志方可减弱氧化应激及炎症反应，降低色氨酸代谢水平，修复 CFS 大鼠运动功能，改善其疲劳症状，为慢性疲劳综合征的临床治疗提供了新的参考。但本文仅对表面现象进行了初步研究，安神定志方具体是通过哪些信号通路起作用的，还未涉及，有待后续深入研究其分子机制。

参考文献：

[1]

Roberts A D L, Wessely S, Chalder T, *et al.* Salivary cortisol response to awakening in chronic fatigue syndrome [J]. *Br J Psychiatry*, 2004, 184: 136-141.

[2]

Kingdon C C, Bowman E W, Curran H, *et al.* Functional status and well-being in people with myalgic encephalomyelitis/ chronic fatigue syndrome compared with people with multiple sclerosis and healthy controls [J]. *Pharmacoecon Open*, 2018, 2 (4) : 381-392.

[3]

Polli A, Oosterwijk J V, 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 (4) : 641-655.

[4]

Morris G, Maes M, Berk M, *et al.* Myalgic encephalomyelitis or chronic fatigue syndrome: how could the illness develop? [J]. *Metab Brain Dis*, 2019, 34 (2) : 385-415.

[5]

Cao Y, Li Q L. The variation of the 5-hydroxytryptamine system between chronic unpredictable mild stress rats and chronic fatigue syndrome rats induced by forced treadmill running [J]. *Neuroreport*, 2017, 28 (11) : 630-637.

[6]

王爱丽. 解郁安神定志汤联合盐酸舍曲林片治疗抑郁症临床效果观察 [J]. 临床研究, 2019, 27 (8) : 127-128.

[7]

王欣波, 赵宇. 安神定志方对阿尔茨海默病大鼠 Tau 蛋白磷酸化及 BDNF/TrkB 信号通路的影响 [J]. 海南医学院学报, 2019, 25 (21) : 1612-1616.

[8]

徐春朝. 安神定志方联合丁螺环酮治疗焦虑症的临床效果观察 [J]. 中国民康医学, 2017, 29 (24) : 77-78.

[9]

张佳凤. 安神定志方联合西药治疗高血压病伴原发性失眠临床观察 [J]. 新中医, 2018, 50 (1) : 26-29.

[10]

李德华. 还阳参对慢性疲劳综合征模型大鼠行为学的影响 [J]. 实用医技杂志, 2020, 27 (3) : 319-320.

[11]

陈海燕, 金晨曦, 吴明阳, 等. 龟鹿益神颗粒调控 MEK/ERK 通路对慢性疲劳模型大鼠行为学及骨骼肌抗氧化系统的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37 (8) : 1892-1896.

[12]

Chiu C H, Chyau C C, Chen C C, *et al.* Erinacine A-enriched hericium erinaceus mycelium produces antidepressant-like effects through modulating BDNF/PI3K/Akt/GSK-3 β signaling in mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2): 341-361.

[13]

Daniela S. Acute food deprivation separates motor-activating from anxiolytic effects of caffeine in a rat open field test model [J]. *Behav Pharmacol*, 2018, 29(6): 543-546.

[14]

孙瑞芳, 温红梅, 曾 妍, 等. 跑笼训练与技巧性取食训练对脑梗死恢复期大鼠认知功能的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2018, 33(4): 392-396; 418.

[15]

Sotzny F, Blanco J, Capelli E, *et al.* Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome-evidence for an autoimmune disease [J]. *Autoimmun Rev*, 2018, 17(6): 601-609.

[16]

郭智宽, 田 捧. 发酵虫草菌粉对慢性疲劳大鼠行为及 ACTH、CORT 的影响 [J]. 光明中医, 2020, 35(15): 2312-2315.

[17]

Jammes Y, Adjriou N, Kipson N, *et al.* Altered muscle membrane potential and redox status differentiates two subgroups of patients with chronic fatigue syndrome [J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1): 173.

[18]

Hatzigelaki E, Adamaki M, Tsilioni I, *et al.* Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome-metabolic disease or disturbed homeostasis due to focal inflammation in the hypothalamus? [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2018, 367(1): 155-167.

[19]

Groven N, Fors E A, Iversen V C, *et al.* Association between cytokines and psychiatric symptoms in chronic fatigue syndrome and healthy controls [J]. *Nord J Psychiatry*, 2018, 72(8): 556-560.

[20]

Freidin M B, Wells H R R, Potter T, *et al.* Metabolomic markers of fatigue: association between circulating metabolome and fatigue in women with chronic widespread pain [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(2): 601-606.

葛根芩连汤对湿热型溃疡性结肠炎大鼠结肠病理损伤及 Th17/Treg 的影响

黄文娟¹, 卢学嘉², 房其军³, 朱欣佚^{1*}
(1. 东南大学附属中大医院健康管理中心, 江苏 南京 210000; 2. 东南大学附属中大医院消化科, 江苏 南京 210000; 3. 南京鼓楼医院中医科, 江苏 南京 210000)

摘要: **目的** 观察葛根芩连汤对湿热型溃疡性结肠炎(UC)大鼠结肠病理损伤及Th17/Treg的影响。**方法** 建立湿热型UC大鼠模型,随机分为葛根芩连汤低、中、高剂量组(5、10、20 g/kg),柳氮磺胺吡啶组(0.3 g/kg),灌胃给药2周。HE染色观察大鼠结肠病理变化,流式细胞仪检测外周血辅助性T细胞17(Th17)、调节性T细胞(Treg)细胞比例,计算Th17/Treg比例,Western blot法检测结肠组织中维甲酸相关孤儿受体 γ t(ROR γ t)、叉状头/翅膀状螺旋转录因子(Foxp3)蛋白表达。**结果** 与模型组比较,葛根芩连汤低、中、高剂量组大鼠结肠病理损伤程度,外周血Th17、Treg、Th17/Treg比例,结肠组织IFN- γ 表达均改善($P<0.05$, $P<0.01$),同时可调节结肠组织ROR γ t、Foxp3蛋白表达,并呈一定量效关系。**结论** 葛根芩连汤对湿热型UC大鼠的作用可能通过调控ROR γ t、Foxp3表达,从而改善Th17/Treg平衡来实现。

关键词: 葛根芩连汤; 湿热型溃疡性结肠炎; 病理损伤; Th17; Treg

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2021)12-3497-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.12.047

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是临床常见的慢性非特异性胃肠道疾病,以腹痛、血便等为主要临床表

现,迁延难愈,且可能发展为结肠癌。近年来研究发现,辅助性T细胞17(T helper cell 17, Th17)和调节性T细

收稿日期: 2021-05-12

基金项目: 南京市中医药青年人才培养计划(ZYQ20066)

作者简介: 黄文娟(1988—),女,硕士,住院医师,研究方向为中医在健康管理中的运用。Tel: 18051007987, E-mail: huangwenjuan.1205@163.com

* 通信作者: 朱欣佚(1970—),男,硕士,副主任医师,研究方向为中医在健康管理中的运用。Tel: 13851779655, E-mail: china_nj_zxy@sina.com