

◆方药实验研究◆

龟鹿益神颗粒对慢性疲劳综合征大鼠行为及相关雄性激素的影响

耿玉杰¹, 金晨曦², 曹小青¹, 邢圣杰¹, 吴明阳¹, 金杰³

1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450000
2. 南昌大学玛丽女王学院, 江西 南昌 330000
3. 河南中医药大学第一附属医院, 河南 郑州 450000

[摘要] 目的: 观察龟鹿益神颗粒对慢性疲劳综合征(Chronic fatigue syndrome, CFS)大鼠行为学及血清睾酮(Testosterone, T)、双氢睾酮(Dihydrotestosterone, DHT)、硫酸脱氢表雄酮(Dehydroepiandrosterone sulfate, DHEAS)的影响, 探讨龟鹿益神颗粒抗疲劳的作用机制。方法: 雄性SD大鼠60只, 随机分成正常组、模型组、苁蓉益肾颗粒组、龟鹿益神颗粒低、中、高剂量组, 每组10只, 采用慢性束缚、力竭游泳复合方法构建CFS大鼠模型, 造模成功后, 正常组、模型组每天给予10 mL/(kg·d)生理盐水灌服, 其他各组给予相应药物灌服, 龟鹿益神颗粒低、中、高剂量组, 分别按照1.625 g/(kg·d), 3.250 g/(kg·d), 6.500 g/(kg·d)的剂量灌胃, 苁蓉益肾颗粒组给予苁蓉益肾颗粒混悬液417 mg/(kg·d), 每天1次, 连续14天。造模前、后及灌胃后分别测量大鼠行为学指标, 末次灌胃12 h后ELISA法测定各组大鼠血清T、DHT、DHEAS的含量。结果: 造模前各组大鼠体质量、旷场跨格运动次数、力竭游泳时间无明显差异。造模后, 与正常组比较, 各组大鼠体质量、旷场跨格运动次数、力竭游泳时间均明显减少($P < 0.05$); 给药后, 与正常组比较, 模型组大鼠体质量、旷场跨格运动次数、力竭游泳时间及血清T、DHT、DHEAS的含量明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$); 与模型组比较, 龟鹿益神颗粒各剂量组和苁蓉益肾颗粒组大鼠体质量、旷场跨格运动次数、力竭游泳时间及血清T、DHT、DHEAS均有显著上升($P < 0.05$, $P < 0.01$); 与苁蓉益肾颗粒组相比, 龟鹿益神颗粒中、高剂量组大鼠体质量、旷场跨格运动次数、力竭游泳时间及血清T、DHT、DHEAS的含量明显上升($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结论: 龟鹿益神颗粒可显著改善CFS大鼠的疲劳状态, 升高机体内T、DHT、DHEAS的含量, 此可能是其抗疲劳机制之一。

[关键词] 慢性疲劳综合征(CFS); 龟鹿益神颗粒; 睾酮(T); 双氢睾酮(DHT); 硫酸脱氢表雄酮(DHEAS); 动物实验; 大鼠

[中图分类号] R285.5 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415 (2019) 04-0007-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2019.04.003

Guilu Yishen Granules Have Effect on Behavior and Relevant Androgen of Rats with Chronic Fatigue Syndrome

GENG Yujie, JIN Chenxi, CAO Xiaoqing, XING Shengjie, WU Mingyang, JIN Jie

Abstract: Objective: To observe the effect of Guilu Yishen granules on behavior, testosterone(T), dihydrotestosterone (DHT) and dehydroepiandrosterone sulfate(DHEAS) in serum of rats with chronic fatigue syndrome(CFS), and discuss its functional mechanism of anti-fatigue. **Methods:** 60 male SD rats were divided into the normal group, the model group, the Congrong Yishen granules group and the Guilu Yishen granules groups of low, middle and high dose randomly, 10 rats in each group. The model of rats with CFS was established by composite method of chronic restraint and exhaustive swimming. After the establishment, the normal group and the model group received saline in 10 mL/(kg·d) via gavage every day, while the other groups received the corresponding medicine via gavage. The Guilu Yishen granules groups of low, middle and high dose received the suspension of Guilu Yishen granules in 1.625 g/(kg·d), 3.250 g/(kg·d) and 6.500 g/(kg·d) via gavage respectively, and the Congrong Yishen granules group received the suspension of Congrong Yishen granules in 417 mg/(kg·d)

[收稿日期] 2018-09-08

[基金项目] 河南省重点中医学科(专科)学术带头人培养资助项目(豫中医201143号); 国家中医药管理局第四批全国中医(临床、基础)优秀人才研修项目(国中医药办人教函[2017]124号); 河南省中医药管理局基金资助项目(2013ZY02028)

[作者简介] 耿玉杰(1990-), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 中医药防治脑血管疾病。

[通信作者] 金杰, E-mail: J159371@126.com。

via gavage, 1 time per day and for 14 days continuously. Measured the behavioral indexes of rats before and after the model establishment and after gavage, and detected the contents of T, DHT and DHEAS in serum of rats in each group after the last gavage for 12 hours via ELISA method. **Results:** Before the model establishment, comparing the body mass, frequency of crossing squares in open field and time of exhaustive swimming of rats in each group, there were no significant differences being found. After the model establishment, comparing with the normal group, the body mass, frequency of crossing squares in open field and time of exhaustive swimming of rats in the other groups were all significantly decreased ($P < 0.05$). After gavage, comparing with the normal group, the body mass, frequency of crossing squares in open field, time of exhaustive swimming and contents of T, DHT and DHEAS in serum of rats in the model group were all significantly decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$); comparing with the model group, the body mass, frequency of crossing squares in open field, time of exhaustive swimming and contents of T, DHT and DHEAS in serum of rats in the Guilu Yishen granules groups of each dose and the Congrong Yishen granules group were all significantly increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$); comparing with the Congrong Yishen granules group, the body mass, frequency of crossing squares in open field, time of exhaustive swimming and contents of T, DHT and DHEAS in serum of rats in the Guilu Yishen granules groups of middle and high dose were all significantly increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion:** Guilu Yishen granules can significantly improve the fatigue state of rats with CFS, and one of its functional mechanism may be promoting the contents of T, DHT and DHEAS in body.

Keywords: Chronic fatigue syndrome (CFS); Guilu Yishen granules; Testosterone (T); Dihydrotestosterone (DHT); Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS); Animal experiment; Rats

慢性持久的疲劳是慢性疲劳综合征 (Chronic fatigue syndrome, CFS) 临床最典型的症状之一, 中医称之为“虚劳”“懈怠”等, 随着社会生活压力的增大, 其发病率逐年升高, 严重危害了患者的身心健康。目前西医对其病因及发病机制尚无确切定论, 对 CFS 的治疗仅局限于支持及对症治疗, 临床疗效差。根据中医藏象理论及长期的临床实践发现 CFS 的发病关键在于肾虚^[1-2], 肾为先天之本, 有藏精, 主骨, 生髓, 充脑, 开窍于耳及二阴的生理功能, 肾精充足是机体一切生命活动的物质基础。肾脏的功能受损, 则会导致脏腑功能失调, 出现相应的病理改变, 即相应的体力疲劳和脑力疲劳, 形成 CFS。

研究显示血清睾酮 (Testosterone, T) 是判断运动性疲劳和恢复的重要指标, 并指出长期大运动量训练可引起机体血清 T 显著下降, 而通过中医补肾药可促进血清 T 的分泌, 以达到抗疲劳的作用^[3]。可见 T 在 CFS 发病过程中起到至关重要的作用。从长期的临床实践和相关中医药研究亦发现中医补肾药治疗 CFS 有明显优势, 疗效显著^[4-5]。本研究通过建立 CFS 大鼠模型, 观察龟鹿益神颗粒通过影响血清雄激素的分泌从而达到抗疲劳的疗效, 进而探讨其抗疲劳机制, 为临床提供实验依据。

1 材料与方

1.1 实验动物与分组 雄性 SPF 级 SD 大鼠 60 只, 体质量 (240 ± 20) g, 由河南省实验动物中心提供 (无特定病原), 许可证号: SCXK(豫): 2011-0013, 在河南中医药大学第一附属医院中心实验室适应性喂养 7 天, 室温保持在 (22 ± 2) °C, 相对湿度 45% ~ 50%, 12 h 明暗交替, 饲以无菌饲料和水。将大鼠按随机数字表法分为正常组、模型组、苁蓉益肾颗粒组、龟鹿

益神颗粒低、中、高剂量组 6 组, 每组 10 只。

1.2 实验药物 龟鹿益神颗粒配方组成为: 党参颗粒 3 g/袋 (2 袋), 枸杞颗粒 4 g/袋, 制龟板 0.5 g/袋, 鹿角霜 0.5 g/袋, 仙鹤草 1 g/袋 (相当于饮片 15 g), 其余药物相当于饮片 10 g。龟鹿益神颗粒方所含的中药配方颗粒由江阴天江药业有限公司生产, 苁蓉益肾颗粒由内蒙古兰太药业有限责任公司生产, 生产批号: 16091601, 国药准字 Z20030099, 规格: 2 g/袋。

1.3 实验试剂 T、双氢睾酮 (Dihydrotestosterone, DHT)、硫酸脱氢表雄酮 (Dehydroepiandrosterone Sulfate, DHEAS) ELISA 试剂盒均由苏州卡尔文生物科技有限公司提供。

1.4 给药方法及模型制备 采用慢性束缚联合冷水力竭游泳的方法制备 CFS 大鼠模型。慢性束缚法: 采用自制束缚筒 (选用 550 mL 矿泉水空瓶, 长 22 cm, 直径 6.4 cm, 瓶口有漏斗样通气口, 瓶底末端有活动性盖子, 使大鼠能够正常呼吸), 将大鼠从束缚筒末端放入, 大鼠头部置于前方通气口, 并用自制木板抵住筒末端, 使其活动受限, 每天束缚 0.5 h。力竭游泳法: 大鼠 (1 只/次) 在 80 cm × 65 cm × 55 cm 自制游泳箱内进行自由游泳, 水温 (20 ± 2) °C, 水深约 45 cm, 超过大鼠的身长 (包括鼠尾), 自制泳箱四壁光滑, 以大鼠头部沉入水中 3 s 不能回到水面或游泳肢体无力失调为力竭标准, 大鼠力竭后, 迅速将其从水中捞出, 以免出现溺水或死亡。造模过程中, 龟鹿益神颗粒低剂量组 2 只死亡脱落, 正常组及龟鹿益神颗粒中、高剂量组各 1 只死亡脱落, 予以剔除。

造模结束后, 正常组普通饲养, 模型组给予生理盐水按 10 mL/(kg·d) 剂量灌胃, 苁蓉益肾颗粒组给予苁蓉益肾颗粒混悬液 417 mg/(kg·d), 龟鹿益神颗粒低、中、高剂量组, 分别按

照 1.625 g/(kg·d), 3.250 g/(kg·d), 6.50 g/(kg·d)的剂量灌胃, 每天1次, 连续14天。

1.5 一般情况观察 每天观察并记录大鼠的体质量、进食量、饮水量、鼠毛色泽和粪便形态等。

1.6 检测指标测定 将大鼠放入敞箱的中央正中格, 观察大鼠在3 min内的行为举动。测定标准为大鼠3爪以上跨入方格内方可记数, 测量时保持室内安静。每只大鼠每次在造模前1天、造模后第2天和灌胃后第2天分别测定1次, 每次时间3 min, 分别测量各组大鼠跨格运动次数。

在造模结束大鼠禁食12 h后取材, 体积分数10%水合氯醛按0.003 mL/g剂量进行麻醉后, 清洁无菌条件下打开大鼠腹腔, 经腹主动脉采血5 mL, 分离血清, 采用ELISA法测定血清T、DHT、DHEAS水平, 具体操作方法严格按照试剂盒说明书进行测定。

1.7 统计学方法 采用SPSS20.0统计学软件进行数据的分析和处理, 所有数据均采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 2独立样本间均数比较符合正态分布时, 据方差齐性不同分别选用t检验(方差齐)或近似t检验(方差不齐), 多组间样本均数比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠一般情况 与正常组大鼠比较, 其余各组大鼠进食量、饮水量、活动量减少, 多有溏便, 鼠毛晦暗失去光泽等表现, 表明模型复制成功。与模型组大鼠相比, 各给药组大鼠灌胃后进食量、饮水量、活动量, 溏便, 鼠毛晦暗失去光泽情况明显改善。

2.2 各组大鼠体质量检测结果比较 见表1。造模前各组大鼠体质量无显著性差异。造模后与正常组比较, 其余5组体质量明显下降($P < 0.05$)。给药后与模型组比较, 各给药组体质量均明显升高($P < 0.05$); 与苁蓉益肾颗粒组比较, 龟鹿益神颗粒中、高剂量组体质量明显升高($P < 0.05$)。

表1 各组大鼠体质量检测结果比较 $(\bar{x} \pm s)$ g

组别	n	造模前	造模后	给药后
正常组	9	235.26 ± 15.14	365.46 ± 24.84	422.47 ± 25.21
模型组	10	231.64 ± 24.19	329.76 ± 27.28 ^①	336.29 ± 27.16
苁蓉益肾颗粒组	10	236.86 ± 20.68	334.74 ± 32.56 ^①	366.09 ± 41.69 ^②
龟鹿益神颗粒低剂量组	8	230.90 ± 17.96	336.19 ± 23.79 ^①	383.11 ± 17.95 ^②
龟鹿益神颗粒中剂量组	9	240.61 ± 25.39	327.70 ± 33.09 ^①	417.27 ± 28.26 ^{②③}
龟鹿益神颗粒高剂量组	9	248.72 ± 23.10	334.98 ± 29.94 ^①	414.52 ± 35.51 ^{②③}

与正常组比较, ① $P < 0.05$; 与模型组比较, ② $P < 0.05$; 与苁蓉益肾颗粒组比较, ③ $P < 0.05$

2.3 各组大鼠力竭游泳时间比较 见表2。造模前各组大鼠力竭游泳时间无显著性差异。造模后, 与正常组比较, 其余5组大鼠力竭游泳时间均明显减少($P < 0.05$)。给药后, 与模型组比较, 各给药组大鼠力竭游泳时间均明显延长($P < 0.05$); 与苁蓉益肾颗粒组相比, 龟鹿益神颗粒中、高剂量组、大鼠力竭游泳时间明显延长($P < 0.01$)。

与正常组比较, ① $P < 0.05$; 与模型组比较, ② $P < 0.05$; 与苁蓉益肾颗粒组比较, ③ $P < 0.01$

表2 各组大鼠力竭游泳时间比较 $(\bar{x} \pm s)$ min

组别	n	造模前	造模后	给药后
正常组	9	56.32 ± 15.55	63.03 ± 17.98	64.06 ± 11.79
模型组	10	58.80 ± 12.10	35.35 ± 9.88 ^①	36.92 ± 6.04
苁蓉益肾颗粒组	10	57.93 ± 8.95	30.86 ± 9.12 ^①	48.90 ± 8.94 ^②
龟鹿益神颗粒低剂量组	8	55.98 ± 9.20	34.91 ± 8.68 ^①	46.47 ± 7.82 ^②
龟鹿益神颗粒中剂量组	9	53.82 ± 10.85	37.51 ± 12.33 ^①	57.74 ± 11.80 ^{②③}
龟鹿益神颗粒高剂量组	9	55.36 ± 7.18	32.90 ± 12.40 ^①	57.76 ± 8.64 ^{②③}

与正常组比较, ① $P < 0.05$; 与模型组比较, ② $P < 0.05$; 与苁蓉益肾颗粒组比较, ③ $P < 0.01$

2.4 各组大鼠跨格运动次数比较 见表3。造模前各组大鼠旷场跨格运动次数无显著性差异。造模后, 与正常组比较, 其余5组跨格次数明显下降($P < 0.05$)。给药后, 与模型组比较, 给药各组均明显增多($P < 0.05$); 与苁蓉益肾颗粒组相比, 龟鹿益神颗粒中、高剂量组明显增多($P < 0.01$)。

表3 各组大鼠跨格运动次数比较 $(\bar{x} \pm s)$ 次

组别	n	造模前	造模后	给药后
正常组	9	52.22 ± 5.33	66.56 ± 10.24	63.00 ± 7.52
模型组	10	53.90 ± 9.76	27.40 ± 8.21 ^①	20.10 ± 8.57
苁蓉益肾颗粒组	10	56.80 ± 13.93	31.20 ± 10.03 ^①	40.50 ± 9.73 ^②
龟鹿益神颗粒低剂量组	8	50.75 ± 12.67	37.88 ± 13.85 ^①	48.13 ± 10.51 ^②
龟鹿益神颗粒中剂量组	9	53.33 ± 12.18	34.56 ± 14.82 ^①	60.78 ± 13.98 ^{②③}
龟鹿益神颗粒高剂量组	9	51.33 ± 15.38	31.33 ± 13.21 ^①	59.44 ± 14.79 ^{②③}

与正常组比较, ① $P < 0.05$; 与模型组比较, ② $P < 0.05$; 与苁蓉益肾颗粒组比较, ③ $P < 0.01$

2.5 各组大鼠血清T、DHT、DHEAS水平比较 见表4。与正常组比较, 模型组血清T、DHT、DHEAS含量明显降低($P < 0.01$); 与模型组比较, 各给药组血清T、DHT、DHEAS含量明显升高($P < 0.01$); 与苁蓉益肾颗粒组比较, 龟鹿益神颗粒低剂量组血清T、DHT、DHEAS含量明显降低($P < 0.01$), 龟鹿益神颗粒中、高剂量组差异无统计学意义。

表4 各组大鼠血清T、DHT、DHEAS水平比较 $(\bar{x} \pm s)$ nmo/l

组别	n	T	DHT	DHEAS
正常组	9	4.85 ± 0.40	21.82 ± 1.38	14.80 ± 1.47
模型组	10	2.42 ± 0.46 ^①	13.71 ± 1.49 ^①	13.71 ± 1.49 ^①
苁蓉益肾颗粒组	10	4.61 ± 0.32 ^②	20.90 ± 1.15 ^②	20.90 ± 1.15 ^②
龟鹿益神颗粒低剂量组	8	3.24 ± 0.31 ^{②③}	16.91 ± 1.52 ^{②③}	16.91 ± 1.52 ^{②③}
龟鹿益神颗粒中剂量组	9	4.61 ± 0.43 ^②	21.11 ± 1.37 ^②	21.11 ± 1.37 ^②
龟鹿益神颗粒高剂量组	9	4.54 ± 0.39 ^②	20.67 ± 1.30 ^②	20.67 ± 1.30 ^②

与正常组比较, ① $P < 0.01$; 与模型组比较, ② $P < 0.01$; 与苁蓉益肾颗粒组比较, ③ $P < 0.01$

3 讨论

《黄帝内经》云：“肾足少阴之脉”“是主肾所生病”，有“嗜卧”之症。《灵枢·海论》云：“髓海不足，则脑转耳鸣，胫酸眩冒，目无所见，懈怠安卧”。《素问·六节藏象论》曰：“肾者，作强之官，技巧出焉”，指出了肾中精气充足则肢体筋骨强健，动作灵敏，精力充沛。当各种因素造成肾精亏虚，则可导致髓海不足，脑失充养，人体就会出现头晕耳鸣、失眠健忘、神疲乏力、腰膝酸软、倦怠嗜卧等疲劳症状。现代研究表明 CFS 与下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴(Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)异常有关，而 HPA 与下丘脑 - 垂体 - 性腺轴(Hypothalamic pituitary gonadal axis, HPG)关系密切。沈自尹^[6]经过大量的实验研究证明中医的肾具有 HPA 的功能，由此可见 CFS 的发病与肾虚关系尤为密切。沈小珩等^[4]、张惟郁等^[5]用补肾的方法治疗 CFS 可取得较好的疗效，可见 CFS 的发病与肾虚密切相关。

肾脏具有藏精，主生长发育和生殖，推动和调控脏腑气化等作用，肾精是构成人体生命活动的最基本物质，是生命之本原，亦是脏腑形体官窍机能活动的物质基础^[7]。如《素问·金匱真言论》曰：“夫精者，身之本也。”而雄激素代表 T 具有刺激人体生殖器官的生长发育，维持生精，提高人体性能以及人体代谢的作用，且雄激素 T、DHT、DHEAS 的分泌对维持肾脏功能正常发挥起到主要作用。龟鹿益神颗粒是金杰在龟鹿二仙胶的基础上加味化裁而成的自拟方，有填精益髓，益气养血之效，方中鹿角霜为血肉有情之品，能温补督脉、添精益血；龟板补肾滋阴，养血强骨；党参补中益气、和胃生津；仙鹤草补虚、强壮之效，枸杞子滋补强壮，生精助阳。现代药理研究表明龟板有提高细胞免疫功能和耐缺氧的能力^[8]；鹿角霜具有明显的抗脂质过氧化作用^[9]；党参具有增强免疫、延缓衰老、抗自由基等作用^[10-11]；仙鹤草中含有的鞣质分子有清除各种氧自由基的能力，可提高运动性疲劳大鼠的抗氧化能力，具有抗疲劳作用^[12]；枸杞中的黄酮类化合物有清除自由基、抗氧化等作用^[13]；该方是填精益髓，气血阴阳双补之方，起到阴阳调和之效。且应用新型中药提纯后的颗粒剂，药效确切，较传统中药更加方便、快捷，在临床上治疗 CFS 已获得显著疗效。

早期临床研究发现通过保护骨骼肌及其线粒体膜的稳定性，提高骨骼肌的抗疲劳能力，减少其损伤，可以改善慢性疲劳状态，从而达到抗疲劳的作用^[14-15]。也有研究表明 CFS 患者的骨骼肌中存在能量障碍，骨骼肌的生化异常会关系到能量障碍，骨骼肌能量障碍在 CFS 患者中会明显导致疲劳感的产生^[16-17]。长期耐力运动后，机体 T 合成的减少或消耗过多，可导致骨骼肌蛋白降解作用增强，出现肌纤维损伤和运动能力的下降^[18]，从而产生疲劳感。研究证实多数外周组织中存在 5 α -还原酶，可将 T 转化为生物活性更高的 DHT^[19]，DHT 是人类骨细胞最强的雄激素受体结合配基，因此 T 是骨骼肌内合成激素的主要活性形式。T 可以刺激组织摄取氨基酸，促进肌纤

维和骨骼的生长，对骨骼肌有促进合成的作用。研究表明 T 含量上升可以提高身体素质，增强机体免疫应激能力及对应激刺激的适应能力^[20]。此外 T 还能促进骨髓造血，通过代谢作用诱导 S-氨基-Y 酮戊酸合酶，刺激肾脏释放红细胞生成素，促进血液红细胞的生成和血红蛋白的合成，增加血液中的血含氧量，从而增强机体的抗氧化酶活性，提高血氧分压，使组织血氧达到最高水平，进一步提高机体的抗氧化能力，促进机体的有氧运动能力，从而提高抗疲劳能力。从本次实验结果中发现龟鹿益神颗粒可以提高血清 T、DHT 的水平，改善 CFS 大鼠的一般情况和行为学指标，从而达到抗疲劳的作用。

疲劳时体内可产生大量氧自由基、过氧化脂质^[21]，本课题组前期研究表明，通过提高抗氧化能力，清除氧自由基对细胞和组织的损伤可能是治疗 CFS 的作用机理之一^[22]。研究显示 DHEAS 水平低下与动脉粥样硬化有密切的联系，DHEAS 抗氧化活性能够降低血浆脂质的过氧化物，并能够对低密度脂蛋白的氧化修饰起到抑制作用^[23]，还可有效的调节脂代谢和糖代谢^[24]，外源性 DHEAS 可通过抑制 Ca²⁺ 内流，减少脂质过氧化物的生成及提高抗氧化酶活性等^[25]，从而进一步提高机体抗疲劳能力。本实验结果表明龟鹿益神颗粒可显著改善 CFS 大鼠的行为学指标，且能明显提高大鼠血清 T、DHT、DHEAS 的含量，促进其骨骼肌能量的合成及提高机体抗氧化能力，以达到抗疲劳的作用，这可能是龟鹿益神颗粒治疗 CFS 的机理之一。

[参考文献]

- [1] 金杰, 郭智宽. 从肾论治慢性疲劳综合征[J]. 光明中医, 2010, 25(11): 1984-1985.
- [2] 郭智宽, 金杰. 金杰教授治疗慢性疲劳综合征经验[J]. 中医临床研究, 2011, 3(1): 86-88.
- [3] 乔玉成, 张红娟, 卢向阳, 等. 补充五子壮阳汤对大运动量训练大鼠雄激素水平及运动能力的影响[J]. 中国运动医学杂志, 2004, 23(3): 307-308.
- [4] 沈小珩, 郑岚, 朱伟嵘, 等. 苁蓉益肾颗粒治疗肾虚型慢性疲劳综合征的临床疗效观察[J]. 中国药房, 2008, 19(18): 1416-1418.
- [5] 张惟郁, 许建中, 沈小珩. 左归丸治疗肾虚型慢性疲劳综合征的临床观察[J]. 中成药, 2009, 31(12): 1815-1817.
- [6] 沈自尹. 从肾本质研究到证本质研究的思考与实践[J]. 上海中医药杂志, 2000, 34(4): 4-7.
- [7] 孙广仁. 中医基础理论[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 122-124.
- [8] 董美仙. 龟鹿二仙膏补肾抗衰的实验研究及“气助阴生阳长”的理论探讨[D]. 广州: 广州中医药大学, 2006.
- [9] 高学敏. 中药学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 481.

- [10] 段琦梅, 梁宗锁, 聂小妮, 等. 黄芪和党参提取物的抗氧化活性研究[J]. 西北植物学报, 2010, 30(10): 2123-2127.
- [11] 陈亚丹. 党参多糖对铅中毒小鼠记忆障碍及免疫功能低下的影响[D]. 长春: 吉林大学, 2009.
- [12] 宋李亚, 石君杰, 梅诗雪, 等. 仙鹤草对抗大鼠运动性疲劳的实验研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(35): 4481-4482.
- [13] 蒋兰, 杨毅, 江荣高. 枸杞的药理作用及其加工现状[J]. 食品工业科技, 2018, 39(14): 330-334.
- [14] 叶双双. 龟鹿益神配方颗粒对慢性疲劳大鼠行为和骨骼肌线粒体的影响[D]. 郑州: 河南中医学院, 2014.
- [15] 王晨. 龟鹿益神颗粒对慢性疲劳大鼠行为学和骨骼肌中PGC-1 α 的影响[D]. 郑州: 河南中医学院, 2014.
- [16] Rutherford G, Manning P, Newton JL. Understanding Muscle Dysfunction in Chronic Fatigue Syndrome[J]. Journal of Aging Research, 2016, 2016(4): 2497348.
- [17] Hollingsworth KG, Jones DE, Taylor R, et al. Impaired cardiovascular response to standing in Chronic Fatigue Syndrome[J]. European Journal of Clinical Investigation, 2010, 40(7): 608-615.
- [18] 郑陆, 隋波, 潘力平, 等. 过度训练大鼠骨骼肌总蛋白含量和雄激素受体结合容量的变化[J]. 中国运动医学杂志, 2000, 19(2): 145-147.
- [19] Baulieu EE, Lasnizki I, Robel P. Metabolism of testosterone and action of metabo-lites on prostate glands grown in organ culture[J]. Nature, 1968, 219(5159): 1155-1156.
- [20] 宛霞, 赵晓进. 陈氏太极拳运动时血浆胰岛素、睾酮的变化[J]. 中国应用生理学杂志, 1997, 13(1): 94-95.
- [21] 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(1): 38-40, 58.
- [22] 冯勤勤, 赵玉杰, 金杰, 等. 升阳益胃颗粒对慢性疲劳大鼠运动及血清SOD、MDA水平的影响[J]. 中医学报, 2017, 32(7): 1223-1226.
- [23] 许淑静, 高丽, 陈国洪, 等. 36例婴儿痉挛患儿血清孕酮与硫酸脱氢表雄酮表达及药物影响的研究[J]. 中国小儿急救医学, 2014, 21(12): 799-801.
- [24] 叶青, 刘艳, 欧阳凯, 等. 多囊卵巢综合征患者血清DHEA-S与SHBG检测的临床意义[J]. 热带医学杂志, 2014, 14(10): 1309-1311.
- [25] 王雁, 饶曼人. 脱氢表雄酮硫酸酯对体外大鼠脑皮层神经细胞拟老化反应的影响[J]. 药学学报, 1998, 33(6): 413-417.

(责任编辑: 冯天保, 钟志敏)