评述

中国知名大学及研究院所专栏 北京中医药大学专辑

疲劳的现代研究

李峰^①, 韩晨霞^①, 吴凤芝^②, 马捷^①, 张炜悦^①, 郭思媛^③, 杨茜^①

① 北京中医药大学基础医学院, 北京 100029;

② 北京中医药大学期刊中心, 北京 100029;

③ 首都医科大学宣武医院, 北京 100053

E-mail: lifeng95@sina.vip.com

收稿日期: 2016-04-06; 接受日期: 2016-06-08

北京中医药大学航海中医药学协同创新中心项目(批准号: 522/0100604299)资助

摘要 作为 21 世纪危害人类健康的重要因素, 疲劳正逐渐引起人们的关注. 通过对 PubMed 数据库进行检索, 共检索文献 4652 篇, 系统地围绕疲劳的定义、中医药学对疲劳的认识、疲劳的临床诊疗、疲劳的生物学机制和动物模型的研制及疲劳研究的展望方面展开述评, 以对几十年来疲劳的相关研究进行回顾和展望. 目前, 有关疲劳的机制研究更多的关注中枢神经系统和内分泌系统. 近 10 年来, 随着神经影像学技术的发展, 依靠脑功能成像技术等新技术的临床研究数量增多. 然而疲劳的发病机制不仅是中枢内分泌系统失调的单纯作用结果, 其涉及神经-内分泌-免疫网络的功能协调, 并且其形成是从初始感受器经过脊髓、中枢神经、特定功能脑区、呼吸以及循环系统, 最终到达终端线粒体的一个周而复始的循环链式反应, 每一个环节都可以影响到疲劳的发生和严重程度, 临床也可针对不同的反应位点和机制开展干预研究. 总而言之, 疲劳的研究已经从整体、笼统、单纯的躯体功能等方面, 发展到了局部、具体、涉及中枢-神经-内分泌系统以及免疫系统等多方面的实验和临床探索, 基因学和细胞器是今后研究的热点和方向.

关键词 疲劳, 生物学机制, 中医药学

有关疲劳的感受及认识一直伴随着人类的活动. 调查报告发现, 有 1/2 以上的人们会感到疲劳, 其中超过 1/3 的人们明确认为受到疲劳的影响而严重降低生活质量和工作效率^[1]. 疲劳的危害已经远远超出了人们的想象, 报告显示, 仅青少年中就有 1.4% 的人群患有持续性疲劳, 而他们中间 60% 都伴有潜在活动不能自理^[2]. 通过文献分析发现, 近 20 年来, 研究领域对疲劳的关注度逐年升高, 而疲劳的研究热点

则主要稳定地集中在肌肉疲劳和心理疲劳的生理机制、生理病理学过程、诊断检测、产生原因, 以及预防控制和流行病学. 疲劳既可以作为一种症状伴随其他疾病, 如恶性肿瘤、多发性硬化综合征、缺铁性贫血等出现, 又可以作为一种独立的疾病单独出现. 尽管在日常生活中, “疲劳”已成为一种普遍的亚健康状态的表述, 然而随着时代的发展, 疲劳逐渐成为人们健康的“隐形杀手”. 自从世界卫生组织在报告中

引用格式: 李峰, 韩晨霞, 吴凤芝, 等. 疲劳的现代研究. 中国科学: 生命科学, 2016, 46: 903–912

Li F, Han C X, Wu F Z, et al. Modern research of fatigue. Sci Sin Vitae, 2016, 46: 903–912, doi: 10.1360/N052016-00019

将疲劳列为 21 世纪危害人类健康的主要因素之一, 疲劳逐渐引起了研究领域的广泛关注.

本文以 *fatigue*, *asthenia*, *asthenias*, *lassitude*, *eyestrain*, *asthenopia* 为检索词, 检索到 PubMed 数据库相关文献 4652 篇. 检索入口为主要主题词+标题, 检索年限为 1995 年至今, 得到检索结果后, 通过人工浏览提取特征词, 进行二次检索, 以排除疾病等其他原因引起的继发疲劳文献. 检索日期: 2015 年 9 月 16~21 日. 本研究分析纳入文献为原发性疲劳研究文献, 涵盖了: 肌肉疲劳、心理疲劳、视觉疲劳, 以及听力疲劳等. 排除的文献包括: (i) 慢性疲劳综合征, 疾病继发疲劳; (ii) 化疗、手术等治疗操作, 以及创伤引起的疲劳; (iii) 药物引起的疲劳; (iv) 医用仪器设备, 镍钛医用器材疲劳等.

1 疲劳的定义

现阶段, 国内外对疲劳并没有确定统一的标准定义. 1982 年第五届国际运动生物化学会议中提出: 疲劳是指躯体在生理活动过程中不能开始或持续某一特定强度的活动状态. 2004 年, *Lancet* 上发表的一篇文章提出的定义和前者相类似: 疲劳是指开始或维持随意活动出现障碍的情况^[3]. 2011 年, 日本疲劳协会认为, 疲劳是由于过度的躯体或精神活动所导致能力和效率的下降, 分别表现在躯体活动和思维作业^[4]. *Nature* 将疲劳阐释为: 极度的乏力, 表现为躯体无力感或精神疲倦; 其特点是能量缺乏, 动机

下降和注意力不集中(<http://www.nature.com/subjects/fatigue>).

由于疲劳既是生理表现, 又是病理结果, 因此在研究对象的选择上, 应该首先明确是病理性疲劳, 即经过休息后不能恢复并持续 3 个月以上的疲劳感^[5]. 而在剧烈活动后出现的, 休息后即可恢复的疲劳属于生理性疲劳, 不属于疾病研究的范畴. 在规定了诱因、时间、表现后, 就可以将疲劳定义为: 由于过度躯体或脑力活动引起的, 持续时间大于 3 个月并且休息后不能完全恢复的疲劳感, 具体表现为认知功能下降、负面情绪、躯体活动功能下降 3 个方面.

同时, 随着对疲劳的认识逐渐深入和细化, 疲劳的各个亚型也在不同的领域开展了研究. 疲劳的表现涉及躯体、认知、情绪等方面, 其复杂性导致疲劳的划分无法统一. 因此, 研究大都根据不同的诱导因素和症状侧重点, 将疲劳进行不同维度的分组^[6], 除了研究较普遍的心理疲劳和躯体疲劳、中枢疲劳和外周疲劳, 还有认知疲劳和运动疲劳、主观疲劳和客观疲劳、整体疲劳和局部疲劳^[7]. 本文通过近 20 年的疲劳文献整理发现, 原发性疲劳最常见的分类为躯体疲劳(*muscle fatigue*), 又称肌肉疲劳, 研究的文献有 2101 篇; 心理疲劳(*mental fatigue*), 又称精神疲劳或脑力疲劳, 研究的文献为 225 篇. 此外, 还有视觉疲劳(*asthenopia*) 91 篇, 听觉疲劳(*auditory fatigue*) 8 篇. 其中, 心理疲劳的文献量从 1995~2000 年度的第 14 位上升到了 2010~2015 年度的第 7 位, 由此可见, 现代社会的改变给人们带来生理、心理状态的改变, 从而大大提高了人们对心理疲劳的关注度(表 1).

表 1 1995~2015 年原发性疲劳论文高频主题词时间分布统计结果

序号	1995~1999 年	2000~2004 年	2005~2009 年	2010~2015 年
1	Muscle fatigue	Muscle fatigue	Muscle fatigue	Muscle fatigue
2	Muscle, Skeletal	Muscle, Skeletal	Muscle, Skeletal	Fatigue
3	Fatigue	Fatigue	Fatigue	Muscle, Skeletal
4	Muscle contraction	Muscle contraction	Muscle contraction	Muscle contraction
5	Exercise	Exercise	Exercise	Exercise
6	Diaphragm	Isometric contraction	Physical endurance	Physical endurance
7	Isometric contraction	Electromyography	Isometric contraction	Mental fatigue
8	Electromyography	Physical endurance	Electromyography	Isometric contraction
9	Motor neurons	Physical exertion	Physical exertion	Burnout, Professional
10	Physical endurance	Occupational diseases	Mental fatigue	Electromyography
11	Occupational diseases	Aging	Posture	Muscle strength
12	Physical exertion	Posture	Occupational diseases	Physical exertion
13	Asthenopia	Burnout, Professional	Burnout, Professional	Athletic performance
14	Mental fatigue	Task performance and analysis	Bicycling	Stress, Psychological

2 中医学对疲劳的认识

2.1 中医理论中“疲劳”的渊源

中国古人对疲、劳二字的解释如下:《说文解字注·广部》“疲,劳也。”《说文解字注·力部》“劳,剧也。”^[8]《玉篇·广部》“疲,乏也。”“疲,倦也。”可见疲、劳两字为同义字。

疲劳在古籍中通常被称作“罢极”、“疲极”、“倦怠”、“困薄”等,而“疲劳”一词在中医古代文献中出现不多,始见于《金匱要略·血痹虚劳病脉证并治第六》“夫尊荣人骨弱肌肤盛,重因疲劳汗出。”其语义与现代相近。疲,古时少用,亦作罢。劳在中医有两方面的含义,一为病证名,虚劳的简称,劳亦作瘵;一为致病因素之一,指过度劳累。

2.2 疲劳的中医病因学研究

疲劳的病因有外感,有内伤。外感包括暑、湿、风、寒等,其中以暑、湿为多,内伤包括饮食因素、劳逸过度、情志过激,其中以过劳最为常见。外感暑邪多为暑热伤气、伤津之症,例如,明·李盛春《医学研悦·病机要旨卷之五》提到“逆其时令,以致体倦身热,汗多脉虚,此为静而伤于暑也。”外感湿邪之症则多为肢体困重,如明·周文采《医方选要·中湿门》:“中湿之证,其脉多沉缓而微,其证四肢重痛不举”。

《素问·举痛论篇》中说:“劳则气耗。”《素问·调经论篇》中亦说:“有所劳倦,形气衰少”。均将“劳倦”作为致病因素之一。历代医家对劳倦内伤的认识始于此。宋代医家陈言《三因极一病证方论·三因论》中曰:“其如饮食饥饱,叫呼伤气,尽神度量,疲极筋力,为内所因也。”元代医家朱丹溪《丹溪心法·耳聋》中说:“劳役伤于血气,淫欲耗其精元。”还有所谓房劳过度,《景岳全书·卷十六·虚损》所载:“劳倦不顾者,多成劳损……或劳于名利……或劳于色欲……或劳于疾病。”

2.3 疲劳的中医病机学研究

中医认为,疲劳的病机主要有气血失常和五脏(尤其肝、脾、肾)的功能失调。

临床中常出现气血两虚而导致的疲劳。劳役致病包括劳力过度和劳神过度两方面,劳力过度则伤气,久则气少力衰,神疲形瘦;劳神思虑太过,则会劳伤心脾气血,可出现心血暗耗,神失所养及思虑伤

脾,脾不健运之症^[9]。情志不舒易致肝郁气滞,久则血液瘀滞,阻滞经脉,导致四肢百骸失养,进而表现出疲倦。

疲劳所涉及之脏腑,主要以脾、肝、肾为主,尤其首当推脾。《脾胃论·脾胃胜衰论》曰“形体劳役则脾病,病脾则怠惰、嗜卧、四肢不收、大便泄泻。”从劳役过度造成脾阳亏虚,脾胃虚弱,阴火灼伤精血,阴火上炎发生大热之证三方面论述了劳役过度对脾造成损害。《素问·六节藏象论篇》云:“肝者,罢极之本。”劳累过度,情绪心理的改变超过了肝的调节能力,则可使肝失疏泄,脏腑气血功能紊乱,导致疲劳的发生。此外,肝主筋,肝对肢体的运动、肌肉的伸缩都有着主管的作用,在肝脏功能异常时,自然会出现疲倦乏力等症状。肾虚所致的劳倦,以疲劳伴有肾虚之候为其特征。又有房劳过度伤肾,而产生劳倦。例如,清·李用粹《证治汇补·腰痛外候》:“悠悠不止,乏力酸软者,房欲伤肾也”。

此外,七情过用,也可导致五脏劳伤,例如,宋·陈言《三因极一病证方论·五劳》:“以其尽力谋虑则肝劳,曲运神机则心劳,意外致思则脾劳,预事而忧则肺劳,矜持志节则肾劳,是皆不量禀赋,临事过差,遂伤五脏。”

3 疲劳的临床评价和干预

3.1 疲劳的临床诊断和评价

临床调查显示,5%到10%的患者在门诊都会自述有疲劳的情况^[10]。由于疲劳可伴随许多疾病作为并发症出现,因此临床上,疲劳的患者通常要进行发病诱因以及病史的问诊,并进行相应的辅助检查帮助诊断^[11],从而在诊断的过程中,将疲劳和其他疾病或者原发性疲劳和继发性疲劳相鉴别。例如,可以用一些简单的问题就可以在问诊过程中将疲劳和嗜睡区分开来(表2)^[12]。另外,实验研究已经证实了许多疲劳相关的血清生物标记物^[13],例如,可以检测到血清中缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸升高以及瓜氨酸降低等变化,运用在疲劳的诊断和评价中。

量表是临床疲劳评价的关键手段。其优点在于整体量表的设计可全方位多角度把握患者日常状态下的疲劳状态以及相关的表现,并且无论对于受试者或研究者,操作过程都相对方便;但是主观性过强导致的误差是量表的缺点(表3)。

表 2 鉴别疲劳与嗜睡

嗜睡	疲劳
和感到疲倦相反, 下列哪种情况会让你睡着或打盹? 坐着和阅读 看电视 坐在安静的公共场所(如剧院、会议) 周围环境不变乘车若干小时 坐着和某人聊天 午饭后不喝酒静坐	你会出现下面这些情况么? 程度多少? 运动让我疲劳 我开始一项工作不难, 但是持续就会乏力 我感到缺乏能量

表 3 疲劳量表

量表	特点
Brief fatigue inventory	采用 0~10 分级方法评价症状程度, 评价结果不够客观
Bristol rheumatoid arthritis fatigue multi-dimensional questionnaire (BRAf-MDQ)	量表的选项囊括的疾病性质范围不够全面, 因此量表结果可信度不够
FACIT-fatigue	可应用于许多疾病的评价, 并非特异性针对疲劳评价, 但本量表囊括了日间睡眠时间、疲劳对饮食的影响等内容, 涉及面广, 且问题简单便于理解
PROMIS-fatigue	内容全面, 信度良好
疲劳自评量表	我国自行研制的疲劳量表, 符合心理测量学中有量表编制的理论和方法, 经过临床检验, 评价其信度、效度良好

随着影像学技术的不断发展, 更多无创性检测手段让研究者可以更加直观地检测疲劳: 包括脑功能的区域定位、心理现象的神经生理、电生理机制以及病理状态下脑功能的变化. 检测方法从脑电图、脑血液流图、CT、核磁共振成像技术, 发展到了功能性核磁共振、脑电地形图、认知事件相关脑电位技术、正电子发射断层扫描技术、中枢神经系统受体显像技术等新型技术手段. 这些方法正在被越来越多地应用在疲劳的临床和基础研究中, 有学者提出脑电图是临床心理疲劳检测最可靠的指标^[14].

此外, 评价疲劳的电子软件和任务测试也在临床中应用广泛, 主要通过各种仪器设备检测个体的生理指标以此间接反映疲劳程度. 常用方法有: 闪光融合频率测试法、速度知觉测试法、注意力分配值测试法、反应时测试法、脑波超慢涨落技术、时间相关电位技术等.

疲劳的临床诊断和评价是干预的基础, 只有合理的诊断和评价才能为后期干预方案的制定提供依据和思路. 诊断过程中, (i) 应该和嗜睡等易混淆的疾病相鉴别; (ii) 尤其要注意是原发性疲劳还是继发性疲劳. 因此, 在收集到疲劳的临床指征后, 应该全面综合其他检查结果, 防治忽略原发疾病; (iii) 确定是原发性疲劳, 就要结合临床评价手段进行疲劳的亚型和程度判定, 过程中可以相应地结合检测方法, 如心理疲劳可采用简单反应时测试. 另外, 如果

患者自述疲劳持续多于 6 个月, 就要考察慢性疲劳综合征的诊断标准: 记忆力下降或注意力不集中; 咽痛; 淋巴结痛; 肌肉酸痛; 多关节痛; 新发头痛; 睡后精力不能恢复; 活动后不适感, 若符合以上 4 条或以上标准, 则诊断为慢性疲劳综合征^[15].

3.2 疲劳的干预

目前对疲劳没有完整的干预方案, 有一些针对疲劳的临床研究证实部分营养成分有效, 此外物理疗法也在临床中应用较为广泛.

西药对疲劳主要以能量补充类制剂为主. 研究有左旋肉碱^[16]、一水肌酸^[17]、辅酶 Q10^[18], 以及香薰精油^[19]等. 除此之外的物理疗法包含热水浴、瑜伽和音乐疗法等. 中医药对疲劳具有明显改善作用. 中药, 如红景天、人参、黄芪^[20]、当归、刺五加等具有抗疲劳的功效^[21]. 中药复方例如“体复康”对疲劳的改善作用也已得到证实^[22], 值得在临床推广. 此外, 针灸、推拿对疲劳也有明显改善.

临床上应该根据疲劳的不同亚型拟定相应的干预方案, 并且根据不同的严重程度选择实施方案. 例如, 轻度的心理疲劳就可以采用温和的物理疗法, 如热水浴, 或者远离之前的工作环境, 适度的瑜伽, 音乐等方法. 若症状严重则应该给予相应的抗疲劳药物, 并在饮食中注重矿物质、维生素等多重营养的摄取.

4 疲劳的生物学机制

4.1 目前疲劳的机制假说

疲劳的诱因为长期压力或反复单一工作, 其机制可分为生物学机制和心理学机制两个层次^[23]. 生物学机制主要发生位置为中枢神经系统, 核心变化是受到外界刺激后中枢神经系统的疲劳感; 除了中枢神经系统相关变化, 社会心理因素等也会影响疲劳的发生和持续. 目前研究的总体通路机制模型可以分为以下 4 个层次.

(1) 多巴胺能参与的奖励机制. 多巴胺是中枢神经系统的神经递质, 可对情绪起到积极调节的作用, 并且可以提高记忆力; 起到缓解疲劳的作用^[24]. Boksem 和 Tops^[25]认为, 驱使大脑工作的根本动力体系是潜意识中的奖励系统, 包含了 3 方面内容: 欣慰感(liking)、动机(wanting)、获得方法(learning). 简单来说, 就是大脑通过潜意识对收集到的信息进行分析 and 整合, 并得出该事件回报的奖励和付出的消耗的比例关系. 当大脑潜意识分析事件为预计耗能高, 奖励获得少时, 多巴胺能的功能就会降低, 从而导致动机减弱, 机体处于能量保留的状态则表现为认知功能, 如注意力、策划能力、应变能力的降低, 并对该工作产生厌倦感, 也就是典型的疲劳表现; 相反, 当潜意识分析结果为奖励回报较高时, 多巴胺活动则会增强, 疲劳感则不出现或相对较轻.

(2) HPA 轴紊乱. 长期压力、失眠等精神因素作用于神经内分泌系统使其产生一系列变化而最终导致疲劳的发生. 下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA 轴)是人体感受压力的主要感应系统, 皮质醇是压力升高的阳性指标之一^[26]. 当急性压力刺激中枢神经系统时, 促皮质素释放因子水平升高, 促肾上腺皮质激素水平升高, 导致皮质醇增多, 从而产生抑郁的负性情绪; 同时 HPA 轴兴奋性减弱, 进而导致动机减弱; 与急性压力刺激不同, 慢性压力所产生的刺激会分别作用于中央促皮质素释放因子受体和中央肾上腺素能受体, 最终导致焦虑等其他精神心理学改变, 也都是疲劳发生的精神心理因素.

(3) GABA/Glu 通路机制失衡. 正常状态下, 中枢神经系统内抑制-兴奋平衡机制功能协调, 当该机制失衡时, 就会出现相应的疲劳感. Ishii 等人^[27]提出, 当认知活动发生时, 前额叶皮质、杏仁核、边缘系统、

基底神经节形成的作用回路作用增强, 使得促进系统产生作用帮助完成整个认知作业, 而当刺激超过了一定的强度或长度, 由岛叶皮质扣带回组成的抑制系统开始反应, 进而导致双向调节系统的平衡被破坏, 发生疲劳, 并与诱导因素形成相互影响. 其中, GABA 作为中枢神经系统内经典的抑制性神经递质已被证实和疲劳关系密切^[28].

(4) 补偿效应. 当躯体过度负荷产生疲劳时, 负反馈系统就会发挥保护作用进行调节. 然而, 当疲劳产生时, 很可能是负反馈系统的作用受到了抑制^[29], 也就是说, 当认知工作过度负荷, 效率下降时, 中枢神经系统会抑制负反馈调节来补偿下降的工作效率, 进而导致疲劳. 其中, 补偿效应可以诱发两方面的通路发生变化: (i) 作用于下丘脑-垂体-肾上腺轴, 使其功能降低, 使得对抗压力的作用受到抑制, 产生疲劳; (ii) 作用于纹状体-丘脑-皮质形成的回路, 使其功能降低发生慢性疲劳, 同时降低该回路调节信息处理的功能.

此外, 交感神经兴奋与副交感神经的活动下降也和疲劳的产生相关^[30].

4.2 未来疲劳生物学机制的研究方向

疲劳感是一种主观的体验, 和中枢神经系统有着密切的关系. 有研究发现, 整体疲劳和颈椎上的感觉体相关, 并得出了纠正颈椎形态从而改善整体疲劳的说法^[9]. 实际上, 疲劳是由身体的感受器传入中枢神经并产生一系列改变而发生的链状反应, 脊髓就是其中的重要环节. 不仅如此, 在脊柱神经学中认为, 特定的脊柱治疗可以改善疲劳, 以及脏腑和神经功能.

当效应器官接受到工作过度、压力过强等导致疲劳的信号时, 将信号通过外周神经传入脊髓, 再进入中枢神经系统, 在不同的脑区进行相应的信号传递, 产生疲劳感, 中枢神经系统传出的疲劳感作用在心肺循环系统、肌肉等功能器官和功能体系, 最终导致线粒体功能下降, 从而导致躯体整体作业效率降低以及不良情绪、认知下降的疲劳后果, 而这些感应再度经过效应器官传递信息, 形成了周而复始的疲劳链循环(图 1).

疲劳是一种复杂的现象, 其与神经-内分泌-免疫系统有着密切关系. 除了已经被研究证实过的机制,

图1 整体疲劳反应机制图

包括 HPA 轴功能紊乱, 交感、副交感神经功能紊乱, 中枢抑制性神经递质过度释放等, 还有以下 2 个方面有待深入探索。

(1) 线粒体功能和疲劳。能量耗竭是产生疲劳的一个重要原因。一项针对心理疲劳的临床随机对照实验显示, 疲劳发生后脑内脱氧血红蛋白和氧合血红蛋白的比值增大, 提示疲劳和中枢神经系统内氧消耗率增多相关^[17]。矿物质以及维生素类食物的摄入可以改善心理疲劳所导致的认知作业下降^[32], 也提示了能量代谢是疲劳反应过程中不可忽略的因素。人体在进行思维作业或者体力活动时需要葡萄糖补给, 但是能量耗竭和疲劳的单向性因果关系依然存在争议^[33]。线粒体作为能量代谢中最为重要的细胞器, 它的功能和疲劳机制有着密切关联。

随着近年来对线粒体研究的深入, 越来越多的证据显示, 线粒体很可能是临床许多疾病的关键反应场所, 由于不同器官和组织中的线粒体具有不同的特性, 其变化可导致不同的疾病^[34]。线粒体主要有 6 个作用反应通路的功能^[35]: 新陈代谢、能量产生、蛋白转运、线粒体形态、中枢神经系统功能、病毒性感染后的相关功能调节。辅酶 Q10 已在临床中被证实可以缓解疲劳^[22], 它作为线粒体酶在消除疲劳感的过程中参与了哪些反应是今后研究的方向之一。

(2) 疲劳的基因易感性。自从 21 世纪初提出中枢疲劳具有基因易感性后, 2006 年就有研究提出了疲

劳和基因改变密切相关^[36], 随后 2009 年慢性疲劳和遗传基因的相关性也通过循证医学方法得到证实^[37]。此外, 慢性疲劳后发生上调和下降的基因集合也在两年后被揭示^[23]。研究显示, 疲劳相关的基因多达 188 个^[39]。其中, 通过对慢性疲劳综合征患者进行基因组学研究发现, 和正常组对比明显上调的基因和编码作用分别为: ATP5J2, COX5B, DBI 编码能量代谢; G2MA 编码前沿性活性因子; ARHC 编码 Ras 同系物; PSMA3, PSMA4 编码蛋白酶体亚组; HINT 编码蛋白激酶抑制剂^[40]。

因此, 在研究中可以通过筛选疲劳的易感基因, 选择基因调节靶点, 确定其表达阳性后, 可以选择降低其基因表达的药物进行干预方案的制定。

5 疲劳对心理影响的情景特异性

学者认为, 当进入某一个特定、厌倦的环境时, 就会不自主地产生疲劳感, 例如, 长期不变的工作环境, 而当改变周围的环境, 疲劳感就会大大改善^[41], 这就是一种对特定环境的指向性。越来越多的临床证据证实, 疲劳在心理层面特异性指向的影响, 是具有神经生物学基础的。研究显示, 足球运动员的心理疲劳和其在比赛过程中固定的位置有直接关联^[42]。

突触可塑性是产生疲劳对特定情境具有指向性的最可能基础。当人体长期处于单一环境下, 并从事

反复工作时, 海马神经元会对该情境产生一种特殊记忆, 并和该情境所产生的疲劳感联系起来, 包括一系列反应, 如负面情绪、注意力不集中、判断和反应迟钝等, 此时神经元突触形态赫尔功能就会发生持久的改变, 从而形成特殊的记忆形态(或模式), 而当人体再次处于该情境下时, 潜意识就会自动给出疲劳样的反应。

疲劳体验会通过特定的脑区留下记忆, 并且在今后某个特定时间和场景帮助新的疲劳感的形成^[43], 通过人体功能性核磁检测, 可以发现其反应的脑区主要包括布劳德曼氏皮质区(BA39 和 BA40)、右侧杏仁核、丘脑后结节核。

目前该领域的研究已经在临床上取得进展, 亟待进一步从神经递质、受体蛋白、基因表达等分子生物学层次, 以及突触形态等形态学层次开展探索研究。

6 疲劳动物模型存在问题 and 解决思路

Barsevick 等人^[44]提出了疲劳的 5 个主要特点, 并将其在动物模型上的对应影响进行了罗列(表 4)。

动物疲劳模型由于其构建效度的侧重点不同可以大致分为 3 类: (i) 绝大部分研究采用的是躯体运动过度导致疲劳的原理^[45], 如经典的力竭游泳^[46]、跑台等; (ii) 采用疲劳和免疫系统功能相关的原理, 选择病毒注射的方法使动物产生疲劳, 如腹腔注射双链 RNA(polycytidylic acid)^[47]; (iii) 偏向于疲劳心理或中枢神经层面改变的造模方法, 如水笼法^[48], 以及水环境小平台^[49]。这种造模方法对动物的躯体活动要求不高, 而更多地给其中枢神经造成了影响从而使得动物的认知^[50]、情绪^[51]发生变化。

目前研究中, 疲劳的动物模型过于单一, 且并没有根据疲劳不同层面影响的研究侧重点进行不同疲劳模型的判定和筛选。这就为机制研究带来了不必要的干扰因素, 由于疲劳机制和表现的复杂性, 模型

的筛选应该有的放矢地根据躯体、心理不同层面进行选择。

7 结语

作为发生率高, 影响日益严重的健康问题, 疲劳正越来越多地被人们关注。虽然对疲劳的临床表现大致从躯体、认知和情绪 3 个维度来解释, 但疲劳仍无统一的定义。中医对疲劳的认识由来已久, 并将疲劳作为病证名称和致病因素全面认识, 同时对疲劳的中医病因(外感和内伤)和病机(气血失常和肝郁脾虚)进行了详尽的研究。

在现代医学对疲劳诊疗手段的研究中, 主要围绕量表、影像学及任务测试 3 个角度开展, 并且在成熟评价方法的基础上, 进行了大量的药物干预和机制探索研究。然而, 由于疲劳表现的复杂性, 临床诊断依然缺乏“金标准”, 这是临床药物开发的核心障碍。

相较临床诊疗的缓慢发展与研究不足, 研究者在疲劳的生物学机制方面进行了广泛而深入的探索。除早期普遍认为的多巴胺功能下降、HPA 轴功能紊乱等机制外, 线粒体功能与疲劳的基因易感性是当前疲劳生物机制较前沿的研究点, 值得深入探讨。今后研究应该从疲劳产生的源头, 立足于整体疲劳链反应的高度, 再挑选合理的反应环节从恰当的角度进行深入的研究。

疲劳的动物模型已经从单纯的过度运动的造模方法发展到了多重造模方法, 这是今后模型研究的主要趋势, 针对不同的疲劳类型选择不同的造模方法才可以更加真实全面地提高模型的表现、构建、预测 3 个衡量效度标准。例如, 现阶段已经分别针对躯体疲劳、中枢疲劳和免疫诱导疲劳进行了模型的建立和复制。由于机制复杂、影响广泛, 中枢疲劳动物模型的建立是一大难点, 目前研究报道主要有水笼法和水环境小平台法两种方法, 其中水笼法对动物应激造成反应过大、躯体疲劳程度过重, 近几年水环境小平台法的出现恰恰避免了以上问题的出现, 从而引起了研究者关注, 有关水环境小平台造模建立疲劳模型的研究亟待深入探索和验证。

综上, 在疲劳的现代研究中, 其临床诊疗、生物学机制和动物模型的研制 3 方面仍将是未来疲劳研究的重点和难点, 结合传统中医学的优势, 病证结合进行深入研究将是疲劳研究的突破口。

表 4 人体疲劳症状在啮齿动物上对应表现

疲劳在人体中表现	啮齿动物相关对应表现
躯体活动下降	自主活动改变, 挖掘活动下降, 跑轮运动表现下降
功能影响	昼夜节律活动改变, 社交活动下降
不良情绪	习得性无助, 焦虑
认知功能下降	注意力下降, 认知、动机、记忆力下降
时间变异性	时间进程中的非限制性

参考文献

- 1 Watanabe Y, Evengrd B, Natelson B H, et al. Preface and mini-review. In: Kuratsune H, ed. *Fatigue Science for Human Health*. Berlin: Springer, 2008. 5–11
- 2 Bleijenberg G, Knoop H. Chronic disabling fatigue in adolescents. *Am J Psychiatry*, 2013, 170: 459–461
- 3 Chaudhuri A, Behan P O. Fatigue in neurological disorders. *Lancet*, 2004, 363: 978–988
- 4 Kitani T. Term committee of Japanese society of fatigue science. *Nihon Hirougakkaishi* (In Japanese), 2011, 6: 1
- 5 Jason L A, Evans M, Brown M, et al. What is Fatigue? Pathological and nonpathological fatigue. *PM&R*, 2010, 2: 327–331
- 6 DeLuca J. *Fatigue as a Window to the Brain*. Cambridge: The MIT Press, 2005
- 7 Okhravi S M, Zavveyeh M K, Kalantari K K, et al. A study on the effects of general fatigue on head and neck proprioception in healthy young adults. *Ortopedia, Traumatologia, Rehabilitacja*, 2015, 17: 1–6
- 8 汉·许慎撰, 清·段立裁注. *说文解字注*. 上海: 上海书店出版, 1992. 700
- 9 瞿德弘, 梁嵘, 陈家旭. 中医学对疲劳病因病机的认识. *中国中医基础医学杂志*, 2001, 7: 562
- 10 Nijrolder I, van der Windt D A, van der Horst H E. Prognosis of fatigue and functioning in primary care: a 1-year follow-up study. *Ann Fam Med*, 2008, 6: 519–527
- 11 Jennifer Wright, Kim M, O'Connor. Fatigue. *Med Clin N Am*, 2014, 98: 597–608
- 12 Bailes S, Libman E, Baltzan M, et al. Brief and distinct empiric sleepiness and fatigue scales. *J Psychosom Res*, 2006, 60: 605–613
- 13 Kume S, Yamato M, Tamura Y, et al. Potential biomarkers of fatigue identified by plasma metabolome analysis in rats. *PLoS One*, 2015, 10: e0120106
- 14 Shen K Q, Li X P, Pullens W L P M, et al. Key feature extraction for fatigue identification using random forests. *Engineering in Medicine and Biology 27th Annual Conference, China, Shanghai*, 2005. 1–4
- 15 Werker C L, Nijhof S L, van de Putte E M. Clinical practice: chronic fatigue syndrome. *Eur J Pediatr*, 2013, 172: 1293–1298
- 16 Malaguarnera M, Cammalleri L, Gargante M P, et al. L-Carnitine treatment reduces severity of physical and mental fatigue and increases cognitive functions in centenarians: a randomized and controlled clinical trial. *Am J Clin Nutr*, 2007, 86: 1738–1744
- 17 Watanabe A, Katoa N, Kato T. Effects of creatine on mental fatigue and cerebral hemoglobin oxygenation. *Neurosci Res*, 2002, 42: 279–285
- 18 Sanoobar M, Dehghan P, Khalili M, et al. Coenzyme Q10 as a treatment for fatigue and depression in multiple sclerosis patients: a double blind randomized clinical trial. *Nutr Neurosci*, 2016, 19: 138–143
- 19 Varney E, Buckle J. Effect of Inhaled essential oils on mental exhaustion and moderate burnout: a small pilot study. *J Altern Complement Med*, 2013, 19: 69–71
- 20 张蕾, 高文远, 满淑丽. 黄芪中有效成分药理活性的研究进展. *中国中药杂志*, 2012, 37: 3203–3207
- 21 Tharakan B, Manyam B V. Botanical therapies in chronic fatigue. *Phytother Res*, 2006, 20: 91–95
- 22 梁嵘, 赵建明, 陈家旭, 等. 中药复方“体复康”消除运动疲劳的人体研究. *中国中医基础医学杂志*, 1998, 4: 40–41
- 23 Norheim K B, Jonsson G, Omdal R. Biological mechanisms of chronic fatigue. *Rheumatology*, 2011, 50: 1009–1018
- 24 Hauber W. Dopamine release in the prefrontal cortex and striatum: temporal and behavioural aspects. *Pharmacopsychiatry*, 2010, 43: 32–41
- 25 Boksem M A, Tops M. Mental fatigue: costs and benefits. *Brain Res Rev*, 2008, 59: 125–139
- 26 Kempke S, Luyten P, De Coninck S, et al. Effects of early childhood trauma on hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis function in patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Psychoneuroendocrinology*, 2015, 52: 14–21
- 27 Ishii A, Tanaka M, Watanabe Y. Neural mechanisms of mental fatigue. *Rev Neurosci*, 2014, 25: 469–479
- 28 Riekkki R, Pavlov I, Tornberg J, et al. Altered synaptic dynamics and hippocampal excitability but normal long-term plasticity in mice lacking hyperpolarizing GABAA receptor-mediated inhibition in CA1 pyramidal neurons. *J Neurophysiol*, 2008, 99: 3075–3089
- 29 Nakagawa S, Sugiura M, Akitsuki Y, et al. Compensatory effort parallels midbrain deactivation during mental fatigue: an fMRI study. *PLoS One*, 2013, 8: 566
- 30 Mizuno K, Tanaka M, Yamaguti K, et al. Mental fatigue caused by prolonged cognitive load associated with sympathetic hyperactivity. *Behav Brain Funct*, 2011, 7: 17
- 31 Kennedy D O, Haskell C F, Robertson B, et al. Improved cognitive performance and mental fatigue following a multi-vitamin and mineral supplement with added guarana (*Paullinia cupana*). *Appetite*, 2008, 50: 506–513
- 32 Kurzban R, Duckworth A, Kable J W, et al. An opportunity cost model of subjective effort and task performance. *Behav Brain Sci*, 2013, 36: 661–679

- 33 Vafai S B, Mootha V K. Mitochondrial disorders as windows into an ancient organelle. *Nature*, 2012, 491: 374–383
- 34 Filler K, Lyon D, Bennett J, et al. Association of mitochondrial dysfunction and fatigue: a review of the literature. *BBA Clin*, 2014, 1: 12–23
- 35 Kaiser J. Biomedicine. Genes and chronic fatigue: how strong is the evidence? *Science*, 2006, 312: 669–671
- 36 Dinos S, Khoshaba B, Ashby D, et al. A systematic review of chronic fatigue, its syndromes and ethnicity: prevalence, severity, co-morbidity and coping. *Int J Epidemiol*, 2009, 38: 1554–1570
- 37 Fang H, Xie Q, Boneva R, et al. Gene expression profile exploration of a large dataset on chronic fatigue syndrome. *Pharmacogenomics*, 2006, 7: 429–440
- 38 Saiki T, Kawai T, Morita K, et al. Identification of marker genes for differential diagnosis of chronic fatigue syndrome. *Mol Med*, 2008, 14: 599–607
- 39 Rönnbäck L, Hansson E. On the potential role of glutamate transport in mental fatigue. *J Neuroinflammation*, 2004, 1: 22
- 40 Mashiko T, Umeda T, Nakaji S, et al. Position related analysis of the appearance of and relationship between post-match physical and mental fatigue in university rugby football players. *Br J Sports Med*, 2004, 38: 617–621
- 41 Ishii A, Karasuyama T, Kikuchi T, et al. The neural mechanisms of re-experiencing mental fatigue sensation: a magnetoencephalography study. *PLoS One*, 2015, 10: e0122455
- 42 Barsevick A M, Cleeland C S, Manning D C, et al. ASCPRO recommendations for the assessment of fatigue as an outcome in clinical trials. *J Pain Symptom Manage*, 2010, 39: 1086–1099
- 43 Katafuchi T, Kondo T, Take S, et al. Brain cytokines and the 5-HT system during poly I: induced fatigue. *Ann N Y Acad Sci*, 2006, 1088: 230–237
- 44 Lalremrute V, Prasanna G S. Evaluation of protective effect of *Aegle marmelos* Corr. in an animal model of chronic fatigue syndrome. *Indian J Pharmacol*, 2012, 44: 351–356
- 45 Ifuku M, Hossain S M, Noda M, et al. Induction of interleukin-1 β by activated microglia is a prerequisite for immunologically induced fatigue. *Eur J Neurosci*, 2014, 40: 3253–3263
- 46 Tanaka M, Nakamura F, Mizokawa S, et al. Establishment and assessment of a rat model of fatigue. *Neurosci Lett*, 2003, 352: 159–162
- 47 Arai M, Yamazaki H, Inoue K, et al. Effects of intracranial injection of transforming growth factor- β relevant to central fatigue on the waking electroencephalogram of rats: comparison with effects of exercise. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2002, 26: 307–312
- 48 Zagaar M, Dao A, Levine A, et al. Regular exercise prevents sleep deprivation associated impairment of long-term memory and synaptic plasticity in the CA1 area of the hippocampus. *Sleep*, 2013, 36: 751–761
- 49 Pires G N, Tufik S, Andersen M L. Grooming analysis algorithm: use in the relationship between sleep deprivation and anxiety-like behavior. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2013, 41: 6–10

Modern research of fatigue

LI Feng¹, HAN ChenXia¹, WU FengZhi², MA Jie¹, ZHANG WeiYue¹, GUO SiYuan³
& YANG Xi¹

1 School of Basic Medical Science, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

2 Journal Center, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

3 Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

As one of the most concerned healthy issue in the 21st century, fatigue has drawn increasing attention of researchers. This review focus on the definition of fatigue, the understanding of fatigue in traditional Chinese medicine, clinical diagnosis and intervention, biological mechanism, animal model and future research direction of fatigue during the past twenty years. Pubmed database was searched and the searches were limited from the year 1995 to September 2015. A total of 4 652 papers were included. Recently, the mechanism of fatigue was proved to be related with the central nervous and endocrine system. In the past decade, with the development of neuroimaging technology, clinical studies increased with the help of brain function imaging. However, the mechanism of fatigue is not merely the consequence of imbalance of the central endocrine system. It also involves the function of the neuro-endocrine-immune network, and the formulation contains a cycle reaction beginning from the initial sensory receptor, through the spine, central nervous system, specific brain region, respiration and circulation system, then arriving at the mitochondria. Every part of this reaction circle can influence the occurrence and severity level of fatigue. Clinical intervention research could be conducted through different reaction phase. In a word, the research of fatigue has been developed from entirety, general and simple physical function to partial and specific. The basic and clinic research involves central nervous and endocrine, immune system. Future directions for fatigue research might involve gene and organelle research.

fatigue, biological mechanism, traditional Chinese medicine

doi: 10.1360/N052016-00019