癌因性疲乏小鼠疲乏特点探索研究

叶小榕[1]，温玉莹[2]，张文强[2]，黄远锫[2]，代彩玲[2]，郭健敏[2*]（1.四川省绵阳市中医医院，四川 绵阳 621000；2.广州湾区生物医药研究院，广东莱恩医药研究院有限公司，广东省药物非临床评价与研究重点实验室，国家中药现代化工程技术研究中心中药非临床评价分中心，广东省创新药物评价与研究工程技术研究中心，从化区抗感染药物研究与评价工程技术研究中心，广东 广州 510990）

摘要：目的 癌因性疲乏（cancer-related fatigue，CRF）是肿瘤患者最常见的症状之一，本研究通过建立Lewis肺癌、CT-26结肠癌和WEHI-3白血病小鼠CRF模型，探索CRF的动态特点及药物治疗评价指标。**方法** 以C57BL/6小鼠和BALB/c小鼠为研究对象，分别采用小鼠Lewis肺癌细胞、小鼠CT-26结肠癌细胞、小鼠WEHI-3白血病细胞来诱导CRF模型，通过转棒试验检测小鼠造模后运动耐力的变化，ELISA检测小鼠造模后血清中尿素氮（BUN）、肌酸激酶（CK）、促红细胞生成素（EPO）、白介素1（IL-1）、肿瘤坏死因子α（TNF-α）、超敏C反应蛋白（hs-CRP）含量变化和骨骼肌中超氧化物歧化酶（SOD）和乳酸脱氢酶（LDH）含量变化。**结果** 3种模型小鼠在造模后均出现被毛蓬松、弓背、活动减少、行动迟缓等症状，运动耐力均显著降低。Lewis肺癌、CT-26结肠癌、WEHI-3白血病模型小鼠在肿瘤发展后期运动耐力下降幅度均变大，分别在造模后第17天、第28天、第19天血清中BUN含量均显著下降，CK含量均显著升高。WEHI-3白血病模型小鼠在造模后第19天血清中TNF-α显著升高，CT-26结肠癌模型小鼠在造模后第28天骨骼肌中LDH含量显著降低，血清中IL-1、TNF-α、hs-CRP含量具有升高的趋势。**结论** Lewis肺癌、CT-26结肠癌、WEHI-3白血病小鼠模型，可用于观察由肿瘤引起的疲劳行为。转棒时间变化、血清中CK、BUN、IL-1、TNF-α、hs-CRP以及骨骼肌中LDH等指标可作为非临床研究中CRF药物疗效评价指标。

关键词：癌因性疲乏；荷瘤模型；转棒试验；疲乏相关因子

中图分类号：R730　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674-229X（2026）06-0421-07

Doi：10.12048/j.issn.1674-229X.2026.06.004

Exploration and Study on the Fatigue Characteristics of Cancer-Related Fatigue Mice

YE Xiaorong[1], WEN Yuying[2], ZHANG Wenqiang[2], HUANG Yuankeng[2], DAI Cailing[2], GUO Jianmin[2*] (1. *Mianyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Mianyang, Sichuan* 621000, *China*; 2. *Guangzhou Bay Area Institute of Biomedicine, Guangdong Lewwin Pharmaceutical Research Institute Co., Ltd., Guangdong Provincial Key Laboratory of Drug Non-Clinical Evaluation and Research, Non-clinical Evaluation Sub-center for Traditional Chinese Medicine of National Engineering Research Center for Modernization of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Engineering Research Center for Innovative Drug Evaluation and Research, Conghua District Anti-infective Drug Research and Evaluation Engineering and Technology Research Center, Guangzhou, Guangdong* 510990, *China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE Cancer-related fatigue (CRF) is one of the most common symptoms in cancer patients. In this study, CRF models of Lewis lung cancer, CT-26 colon cancer and WEHI-3 leukemia mice were established to investigate the dynamic characteristics of CRF and explore evaluation indicators for drug treatment of CRF. **METHODS** C57BL/6 mice and BALB/c mice were inoculated with Lewis lung cancer cells, CT-26 colon cancer cells and WEHI-3 leukemia cells to induce CRF models. The rotarod test was employed to assess changes in the exercise endurance of the mice following model induction. ELISA was used to detect the changes in the contents of urea nitrogen (BUN), creatine kinase (CK), erythropoietin (EPO), interleukin-1 (IL-1), tumor necrosis factor-α (TNF-α), and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in the serum of mice post-modeling, as well as the levels of superoxide dismutase (SOD) and lactate dehydrogenase (LDH) in skeletal muscle. **RESULTS** All three types of model mice showed symptoms such as fluffy coat, hunched back, reduced activity and slow movement after modeling. Their exercise endurance was

基金项目：广东省科技计划项目（2023B1212070029）；“广东特支计划”科技创业领军人才（2021TY060021）；科技创业领军人才（SQ2024RA3E000198）

作者简介：叶小榕，副主任医师，研究方向：儿内科临床工作　　*通信作者：郭健敏，硕士研究生导师，正高级工程师，研究方向：新药药理毒理，E-mail：guojianmin@lewwin.com.cn

significantly reduced. The decrease in exercise endurance among Lewis lung cancer, CT-26 colon cancer and WEHI-3 leukemia model mice increased during the later stage of tumor development. The BUN content in serum decreased significantly on days 17, 28 and 19 post-modeling respectively. Meanwhile the CK content increased significantly. TNF-α levels in serum from the WEHI-3 leukemia model mice significantly increased on day 19 post-modeling. The LDH content within skeletal muscle from CT-26 colon cancer model mice significantly decreased on day 28 post-modeling, and the contents of IL-1, TNF-α and hs-CRP in the serum showed an increasing trend. **CONCLUSION** Mouse models of Lewis lung cancer, CT-26 colon cancer and WEHI-3 leukemia can be utilized to observe fatigue behavior induced by tumors. Changes in rotarod test time as well as serum CK, BUN, IL-1, TNF-α, hs-CRP and skeletal muscle LDH may serve effectively as evaluation indicators for the efficacy of CRF therapeutic drugs in non-clinical studies.
KEYWORDS: cancer-related fatigue (CRF); tumor-bearing model; rotarod test; fatigue-related factors

随着人类生存环境和生活方式的改变，恶性肿瘤的发病率逐年增高。癌因性疲乏（CRF）作为恶性肿瘤的常见并发症，因其发病率高，疗效不佳，受到广泛关注。美国国家癌症综合网（NCCN）定义CRF是一种患者在肿瘤治疗过程中的主观感受，临床表现为长期的、持续的、令人痛苦的疲劳感觉，并伴随着情感和认知功能的疲惫，兴趣丧失，无法从事原先可以胜任的工作，且不能通过休息或睡眠达到缓解的目的[1]。

有相关研究显示，CRF发生率为49%，癌症活动期以及正在接受抗肿瘤治疗的患者更容易出现CRF。乏力是常见的不良反应，影响高达90%的接受放疗的患者和高达80%的接受化疗的患者[2]。尽管在过去的二十年中，有许多关于CRF证据和研究结果，癌因性疲乏发病的机制可能与肿瘤本身治疗、骨骼肌和线粒体功能障碍、外周免疫激活和炎症反应、下丘脑-垂体-肾上腺轴（hypothalamic-pituitary-adrenal，HPA轴）破坏以及睡眠障碍等因素有关[3]。但CRF病因、发病机制的研究尚无明确定论，仍缺乏公认的有效的干预手段，还需进行大量的研究来证实。而建立规范的CRF动物模型是进一步探讨CRF的产生机制是找寻有效治疗途径的前提条件。目前国内外CRF动物模型的造模方式主要有化学药物诱导CRF模型、放射性物质辐射诱导CRF模型、单一肿瘤诱发CRF模型以及肿瘤加化疗共同诱发的CRF模型。值得注意的是，目前所研究的CRF小鼠模型仍有一些关键问题待解决：不同造模方法疲劳评价指标的选择、疲劳持续时间标准、药物改善疲劳的疗效标准等[4]。因此，探索CRF小鼠模型的疲乏特点，为CRF小鼠模型的疲劳评价指标的选择和药物改善疲劳的疗效标准的制定提供依据，对于非临床研究中的药效评价具有重要意义。

针对CRF，现代医学治疗手段主要分为药物干预和非药物干预两方面。药物干预的对因、对症治疗均可减轻患者CRF程度，但存在药效单一、不良反应多、成瘾性强等不足；非药物干预治疗的方法虽多种多样，但临床操作难度大、患者配合度低，往往也难以真正奏效。因此，本文系统研究了3种不同CRF模型的疲乏特征及其诱因，旨在筛选出与特定临床症状相匹配的CRF小鼠模型，为靶向药物的开发提供重要依据。在中医学上，无CRF病名，根据其临床常见症状乏力、肢体困倦、精神差、嗜睡或失眠、纳差等，将其归属中医学“虚劳”范畴。一般以补益、扶正之法作为基本治则，以达到扶助正气而缓解疲乏的目的。中医药在改善肿瘤患者疲乏方面有其独特的优势，可辨证论治、单人单案、长远疗效肯定、无明显不良反应，有效改善CRF，提高患者生活质量，坚定患者生存信念[5]。中医药不仅有效缓解患者疲乏症状、提升生活质量，更为现代CRF的临床治疗提供了有益借鉴与补充。

疲乏的最直接和客观的表现是运动耐力的下降，本研究采用小鼠疲劳转棒试验评价各模型小鼠在肿瘤发展过程中运动耐力的变化。本研究以C57BL/6小鼠和BALB/c小鼠为研究对象，分别采用小鼠Lewis肺癌细胞、小鼠CT-26结肠癌细胞、小鼠WEHI-3白血病细胞来诱导3种不同的CRF模型。同时通过转棒实验检测小鼠造模后运动耐力的变化，ELISA检测小鼠造模后血清和骨骼肌中疲乏相关因子含量变化。探索CRF小鼠模型的疲乏的动态特点及药物治疗评价指标，为非临床研究中CRF药物改善疲劳的疗效标准的制定提供依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物

（小鼠肺癌模型）C57BL/6小鼠24只，雌雄兼用，体质量16~22 g，4~6周龄；（小鼠结肠癌模型）BALB/c小鼠24只，全部雄性，体质量20~24 g，5~

6周龄；（小鼠白血病模型）BALB/c小鼠24只，全部雄性，体质量21~27 g，7~8周龄。上述实验动物均由珠海百试通生物科技有限公司提供，实验动物质量合格证明号分别为No.44822700014541、No.44822700013109、No.44822700013110，均饲养于广东莱恩医药研究院有限公司SPF级动物房内。

1.2 细胞株

小鼠Lewis肺癌细胞LL/2细胞株，细胞培养方法：用完全培养基DMEM（含10%胎牛血清和1%的双抗）调整细胞密度，按1∶2~1∶3左右比例进行细胞传代培养。1 000 r·min^{-1}（178 *g*），离心5 min。

小鼠结肠癌细胞CT-26细胞株和小鼠白血病细胞WEHI-3细胞株，细胞培养方法：用完全培养基IMDM（含20%胎牛血清和0.05 mmol·L^{-1}的巯基乙醇）调整细胞密度，按1∶2~1∶3左右比例进行细胞传代培养。1 000 r·min^{-1}（178 *g*），离心5 min。上述细胞均从南京科佰生物科技有限公司购入，来源于ATCC。

1.3 实验器材

小鼠疲劳转棒仪（ZB-200），成都泰盟科技有限公司；多功能酶标仪（Synergy LX），美国伯腾仪器有限公司。

1.4 实验试剂

异氟烷（宠物用，批号：20220201），河北金达福药业有限公司。小鼠促红细胞生成素（EPO）ELISA检测试剂盒、小鼠白介素1（IL-1）ELISA检测试剂盒、小鼠肿瘤坏死因子α（TNF-α）ELISA检测试剂盒、小鼠超敏C反应蛋白（hs-CRP）ELISA检测试剂盒、小鼠超氧化物歧化酶（SOD）ELISA检测试剂盒、小鼠乳酸脱氢酶（LDH）ELISA检测试剂盒，大连泛邦化工技术开发有限公司，批号分别为E20221201A、E20221101A、E20220901A。

2 方法

2.1 小鼠运动耐力检测和动物筛选

在适应性观察阶段，对所有小鼠进行转棒行为训练。训练时，将小鼠轻柔放置于ZB-200小鼠疲劳转棒仪（转棒直径为3.2 cm）的相应测试位置。将仪器转数设定为16 r·min^{-1}，尽可能使动物在转棒仪上连续停留的时间不低于120 s。该训练每日至少进行1次，持续4~5 d。适应性观察结束后，对小鼠进行正式转棒测试。在测试当天，应将小鼠关在自制的笼子里，并在测试室中适应至少15 min。将能够在转棒仪上持续停留超过180 s，且整体训练表现稳定良好的小鼠判定为合格。整个实验过程中转棒仪会自动记录每只老鼠从杆上掉下来的潜伏期、掉落时速度及运动距离，并记录试验结束的原因。从所有合格小鼠中，随机选取12只作为阴性对照组；其余合格个体则用于后续各类肿瘤模型的建立。

2.2 小鼠肺癌原位模型建立和抗疲劳能力的检测

2.2.1 原位造模　收集指数期的Lewis肺癌细胞，离心去除培养基，用无菌PBS重悬清洗细胞1次，以无血清培养基重悬，活细胞计数调整细胞密度约为1×10^{6}个·mL^{-1}的细胞悬液，将细胞悬液与已融化的matrigel基质胶按1∶1比例混匀，冰上保存。小鼠麻醉后，将小鼠左侧肋弓下缘以上约1 cm处（第4、5肋弓之间）表皮剪一约0.5~1 cm的小口，沿此小口逐步剪开下层皮下及肌肉组织，隔着胸膜可以看到粉色的肺部，肺部会随着小鼠的呼吸收缩和扩张，取混匀的100 μL含matrigel基质胶的细胞悬液，沿着切口对准小鼠的左肺缓慢注射，进针深度约为3 mm，注射结束后停针15 s，而后慢速旋转出针；将剪开的小鼠肌层及表皮进行缝合，手术完成后采用医用碘伏棉球擦拭缝合部位。细胞接种量约为5×10^{4}个/只，阴性对照组动物肺内注射等体积无菌PBS，造模当天记为D0。选用足够数量的肺癌模型小鼠入组观察，每组不少于8只，雌雄兼用。

2.2.2 指标检测　（1）每天进行1~2次临床观察，记录各组动物的状态；（2）于造模后第4天，第10天、第17天对动物进行转棒时间测定；（3）根据动物状态于造模后第17天进行末次处理，采用麻醉结合腹主动脉采血法对动物进行安乐死，采集的部分血液迅速分离血清用于测定尿素氮（BUN）、肌酸激酶（CK）；剩余血液分离血清后用于测定促红细胞生成素（EPO）、炎症因子（IL-1、TNF-α）及超敏c-反应蛋白（hs-CRP）水平；（4）采集骨骼肌（后肢肌肉组织）匀浆后用于检测超氧化物歧化酶（SOD）、乳酸脱氢酶（LDH）含量。

2.3 小鼠皮下结肠癌模型的建立和运动耐力的检测

2.3.1 皮下造模　收集指数期的CT-26细胞，离心去除培养基，用无菌PBS重悬清洗细胞1次，以无血清培养基重悬，活细胞计数，调整细胞密度约为1×10^{6}个·mL^{-1}。在造模小鼠的右侧颈背部皮下注射接种0.2 mL细胞悬液，接种量为2×10^{5}个/只，阴性对照组动物右侧颈背部皮下注射等体积无菌PBS。造模当天记为D0。在造模后第3~7天对所有模型组动

物进行全身触诊观察，如观察到有肿块结节出现，则视为结肠癌模型成功。选用足够数量的结肠癌模型小鼠入组观察。每组不少于8只，全部雄性。

2.3.2 指标检测 于造模后第7天，第14天、第21天、第28天对动物进行转棒时间测定；根据动物状态于造模后第28天进行末次处理，其余检测指标同“2.2.2”项。

2.4 小鼠白血病疲乏模型的建立和运动耐力的检测

2.4.1 尾静脉造模 收集指数期的WEHI-3细胞，离心去除培养基，用无菌PBS重悬清洗细胞1次，以无血清培养基重悬，活细胞计数，调整细胞密度约为5×10^5个·mL^{-1}。对造模小鼠尾静脉注射接种0.2 mL细胞悬液，接种量约为1×10^5个/只，阴性对照组动物尾静脉给予等体积无菌PBS。造模当天记为D0。选用足够数量的肺癌模型小鼠入组观察，每组不少于8只，全部雄性。

2.4.2 指标检测 于造模后第3天，第9天、第16天、第19天对动物进行转棒时间测定；根据动物状态于造模后第19天进行末次处理，其余检测指标同“2.2.2”项。

2.5 统计学处理方法

使用GraphPad Prism 8.0.2（GraphPad）进行数据分析和作图。数据以均值±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，以$P<0.05$为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 各肿瘤模型小鼠一般状态变化

自造模后第9天起，肺癌原位模型小鼠陆续出现被毛蓬松/弓背/活动减少/行动迟缓/体温下降等状况，造模后第10天起小鼠开始出现死亡。

造模第6天，部分结肠癌皮下移植瘤小鼠右侧颈背部造模部位有皮下结节形成，造模第7天，几乎全部造模动物右侧颈背部造模部位均有皮下结节形成；自造模第7天起，结肠癌模型组小鼠陆续出现被毛蓬松/弓背/活动减少/行动迟缓等状况。

自造模第5天起，白血病模型小鼠陆续出现被毛蓬松/弓背/活动减少/眼睛闭合等状况，在第17天开始部分小鼠出现后肢瘫痪，在第18天开始小鼠出现死亡。

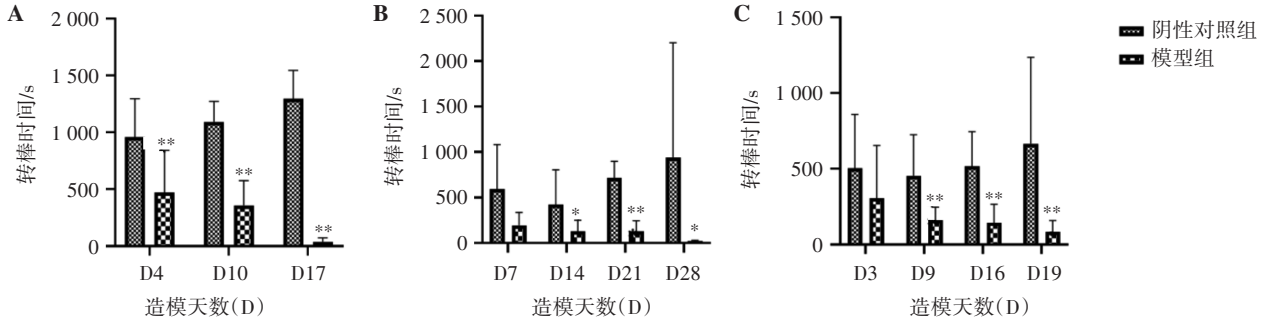
3种模型均成功诱导出了与人类CRF临床表现高度一致的行为学和生理学表型，证明了CRF模型构建成功。同时，纵向对比3个模型的行为学观察数据，可以发现不同肿瘤类型诱发的CRF其发病速度、核心表现和严重程度存在显著差异。其中，肺癌原位模型以快速的全身性能量耗竭和衰竭为特征；白血病模型出现病态行为最早，表明全身性炎症反应迅速。

3.2 各肿瘤模型小鼠运动耐力变化

与阴性对照组相比，在造模第4天、第10天以及第17天，肺癌模型小鼠转棒时间均显著低于阴性对照组，均具有统计学意义（$P<0.01$）。见图1A。该模型小鼠出现乏力症状远早于临床观察记录的生理学症状。这表明，转棒实验是早期检测CRF的敏感工具。

与阴性对照组相比，在造模第7天、第14天以及第28天，结肠癌模型小鼠转棒时间均显著低于阴性对照组，均具有统计学意义（$P<0.05$）。在造模第21天，结肠癌模型小鼠转棒时间均显著低于阴性对照组，具有统计学意义（$P<0.01$）见图1B。该模型小鼠乏力出现的时间点与前文提到的“皮下结节全部形成”及“出现病态行为”的时间点完全吻合。表明一旦结肠肿瘤建立，CRF症状迅速显现。且随着结肠癌模型建立时间的延长，该模型动物的乏力程度呈现一个渐进性恶化。

与阴性对照组相比，在造模第9天、第16天以及第19天，白血病模型小鼠转棒时间均显著低于阴性对照组，均具有统计学意义（$P<0.01$）。见图1C。



注：与阴性对照组相比，$^*P<0.05$，$^{**}P<0.01$，$n\geq8$。A.小鼠结肠癌模型；B.小鼠肺癌原位模型；C.小鼠白血病模型。

图1 各模型动物运动耐力变化

3.3 各肿瘤模型小鼠血清中BUN、EPO、CK、IL-1、TNF-α、hs-CRP水平变化

肿瘤细胞存在糖代谢异常，在线粒体氧化磷酸化途径供给ATP不足时，将转而依赖糖酵解供能来满足其快速生长的需要。甚至在有氧环境下，肿瘤细胞优先进行糖酵解，并产生大量的乳酸。骨骼肌摄取葡萄糖随之减少，继而萎缩，功能丧失[6]。能量代谢与细胞中多种酶的活性有关，血清中乳酸（BLA）、尿素氮（BUN）、肝糖原（LG）、乳酸脱氢酶（LDH）等含量的变化反映能量代谢的正常与否。肿瘤生长导致大量氧化自由基的产生，后者与生物膜发生过氧化反应使能量代谢所需要的酶和环境破坏，影响机体的供能系统产生疲乏状态[7]。

CRF也会导致系统性炎症反应异常，持续释放促炎因子。O'Higgins[8]等研究表明CRF患者血清中的促炎因子的水平明显高于无疲劳的癌症患者或健康对照者。Meyers等[9]对血液系统肿瘤的研究中也发现患者的疲劳程度与体内的TNF、IL-6及IL-1水平相关。此外，1项关于299例乳腺癌患者的研究[10]也表明，与无疲劳患者相比，疲乏的乳腺癌患者表现出更高水平的C反应蛋白。白血病是原发于造血组织骨髓的恶性肿瘤。大部分急性白血病患者在发病之初即有贫血表现（75%~90%）。慢性白血病如慢性髓性白血病和慢性淋巴细胞白血病在疾病早期可无贫血表现，但在病程进展中几乎毫无例外地发生贫血[11]。红细胞生成素（EPO）在骨髓红细胞的分裂、分化和成熟过程中起着重要作用，EPO的减少可能导致贫血，从而常导致患者出现疲劳感[12]。综上所述，机体内炎症因子IL-1、TNF-α、hs-CRP，能量代谢BUN、LDH，造血生长因子EPO以及氧化应激和肌肉损伤标志物SOD、CK等因子的水平可以间接反映机体的疲劳状况。

与阴性对照组相比，在造模第17天，肺癌模型小鼠血清中BUN显著低于阴性对照组，均具有统计学意义（$P<0.05$）；血清中CK显著高于阴性对照组，均具有统计学意义（$P<0.01$）见表1。该模型小鼠在第17天出现BUN表达显著下降、CK显著增高，与之前报告中转棒时间在第10天和第17天的显著下降的生化改变时期吻合，证明了肌肉损伤导致运动功能下降。

因此，笔者对3种不同CRF模型小鼠的相关指标进行检测，发现与阴性对照组相比，在造模第28天，结肠癌模型小鼠血清中BUN低于阴性对照组，均具有统计学意义（$P<0.01$）；血清中CK显著高于阴性对照组，均具有统计学意义（$P<0.05$）；且血清中各种炎症因子有升高趋势，见表2。这表明炎症和肌肉损伤共同驱动了结肠癌模型小鼠的进行性加重的乏力。

与阴性对照组相比，在造模第19天，白血病模型小鼠血清中BUN低于阴性对照组，均具有统计学意义（$P<0.01$）；血清中CK、TNF-α显著高于阴性对照组，均具有统计学意义（$P<0.05$），见表3。这表明炎症和肌肉损伤共同驱动了白血病模型小鼠的进行性加重的乏力。

表1　小鼠造模后血清中相关因子的含量（小鼠肺癌模型，$\bar{x}\pm s$，$n\geq 8$）

组别	BUN/mmol·L^{-1}	CK/U·L^{-1}	EPO/IU·L^{-1}	IL-1/pg·mL^{-1}	TNF-α/pg·mL^{-1}	hs-CRP/mg·L^{-1}
阴性对照组	8.29±1.00	47.58±21.04	2.15±0.12	19.31±0.72	64.18±7.00	0.72±0.02
模型组	7.22±0.86*	319.22±139.96**	2.14±0.17	19.05±0.93	61.63±5.73	0.70±0.05

注：与阴性对照组相比，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$。

表2　小鼠造模后血清中相关因子的含量（小鼠结肠癌模型，$\bar{x}\pm s$，$n\geq 8$）

组别	BUN/mmol·L^{-1}	CK/U·L^{-1}	EPO/IU·L^{-1}	IL-1/pg·mL^{-1}	TNF-α/pg·mL^{-1}	hs-CRP/mg·L^{-1}
阴性对照组	5.40±0.56	79.58±44.56	2.12±0.10	25.74±1.73	59.82±4.28	0.69±0.09
模型组	3.94±0.63**	143.00±85.26*	2.11±0.06	27.42±2.14	60.44±3.42	0.71±0.06

注：与阴性对照组相比，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$。

表3　小鼠造模后血清中相关因子的含量（小鼠白血病模型，$\bar{x}\pm s$，$n\geq 8$）

组别	BUN/mmol·L^{-1}	CK/U·L^{-1}	EPO/IU·L^{-1}	IL-1/pg·mL^{-1}	TNF-α/pg·mL^{-1}	hs-CRP/mg·L^{-1}
阴性对照组	7.84±1.27	71.08±41.40	2.77±0.21	24.56±0.86	66.48±4.56	0.92±0.03
模型组	4.66±0.97**	130.00±77.28*	2.75±0.16	24.92±1.13	69.66±1.87*	0.91±0.06

注：与阴性对照组相比，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$。

3.4 各肿瘤模型小鼠骨骼肌中SOD和LDH含量变化

与阴性对照组相比，在造模第17天和第19天，肺癌模型小鼠和白血病模型小鼠骨骼肌中的SOD和LDH含量均无显著性变化，见表4~5。

表4 小鼠造模后骨骼肌中SOD和LDH的含量（小鼠肺癌模型，$\bar{x}\pm s$，$n\geq 8$）

组别	SOD/U·mL^{-1}	LDH/IU·L^{-1}
阴性对照组	36.62±4.33	0.81±0.04
模型组	34.27±4.57	0.81±0.09

表5 小鼠造模后骨骼肌中SOD和LDH的含量（小鼠白血病模型，$\bar{x}\pm s$，$n\geq 8$）

组别	SOD/U·mL^{-1}	LDH/IU·L^{-1}
阴性对照组	36.39±2.81	1.09±0.06
模型组	35.76±3.38	1.09±0.06

与阴性对照组相比，在造模第28天，结肠癌模型小鼠骨骼肌中的LDH含量低于阴性对照组，均具有统计学意义（$P<0.01$），见表6。血清炎症因子具有升高趋势、骨骼肌LDH含量显著降低与第28天的严重乏力相吻合，这说明炎症和肌肉能量代谢障碍共同驱动了进行性加重的乏力。

表6 小鼠造模后骨骼肌中SOD和LDH的含量（小鼠结肠癌模型，$\bar{x}\pm s$，$n\geq 8$）

组别	SOD/U·mL^{-1}	LDH/IU·L^{-1}
阴性对照组	35.20±2.99	1.14±0.05
模型组	33.87±2.23	0.99±0.04**

注：与阴性对照组相比，**$P<0.01$。

4 讨论

采用化疗药物诱导正常小鼠或荷瘤小鼠造模，因药物毒副作用引发贫血等因素，进而诱发疲劳，符合临床肿瘤患者化疗后的疲劳现象。采用外周辐射诱发CRF小鼠模型，与小鼠消瘦、贫血、情绪因素无关，符合临床非转移性癌症局部放射治疗后的疲劳现象，可以用于临床放射治疗后引起疲劳的生物机制研究[13]。采用外源性肿瘤细胞接种于小鼠皮下模拟临床不同阶段肿瘤，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，这符合临床晚期恶性肿瘤不能接受放化疗患者的临床特征，因此对晚期肿瘤小鼠重度疲劳研究具有重要的参考价值。

疲乏的最直接和客观的表现是运动耐力的下降，本研究采用小鼠疲劳转棒试验评价各模型小鼠在肿瘤发展过程中运动耐力的变化。本研究采用Lewis肺癌细胞、CT-26结肠癌细胞和WEHI-3白血病细胞接种小鼠，成功建立了CRF小鼠模型，发现Lewis肺癌模型小鼠最早在造模第4天开始出现显著的运动耐力下降，第9天可观察到小鼠出现明显的活动减少、行动迟缓，在第10天起小鼠开始出现死亡。CT-26结肠癌模型小鼠最早在造模在第6天观察到小鼠明显出现活动减少、行动迟缓，第7天开始出现显著的运动耐力下降。WEHI-3白血病模型小鼠最早在造模第5天观察到小鼠出现活动减少，第9天出现显著的运动耐力下降，后肢瘫痪，在第18天开始小鼠出现死亡。3个模型小鼠在肿瘤发展后期均可见运动耐力下降幅度最大，可见荷瘤小鼠疲劳症状出现在肿瘤发展的中晚期，小鼠的死亡也与肿瘤增殖快关系密切。有研究从中医气血阴阳盛衰角度分析荷瘤小鼠症候特征，发现疲劳现象普遍存在于中晚期荷瘤小鼠[14-17]。

在非临床研究中，CRF治疗药物疗效的评价需要结合具体CRF模型的类型特点和药物治疗的目的，选择合适的实验模型和疲劳评价指标。本研究通过横向对比Lewis肺癌、CT-26结肠癌、WEHI-3白血病的CRF模型小鼠，发现3种模型小鼠分别在造模后第17天、第28天、第19天血清中BUN含量均显著下降，CK含量均显著升高。这说明，本文构建的3种CRF模型都能成功模拟癌症患者的代谢紊乱、营养不良和肌肉损伤等症状。其中，WEHI-3白血病模型小鼠在造模后第19天血清中TNF-α显著升高，该模型炎症指标变化相对另外两个模型较为显著，该模型可能是炎症驱动型CRF的最佳模型，后续可以进一步检测其他炎症因子的表达情况。CT-26结肠癌模型小鼠在造模后第28天骨骼肌中LDH含量显著降低，血清中IL-1、TNF-α、hs-CRP含量具有升高的趋势，这暗示着CRF的发生发展可能与能量代谢密切相关。

本研究进一步对3种不同CRF模型的发生发展进行纵向对比。研究发现，Lewis肺癌模型具有早发、持续且严重的CRF，这与其侵袭性强、恶病质表现突出的特点相一致。CT-26结肠癌模型出现乏力的时间与肿瘤生长同步，且乏力程度显现为渐进性恶化；同时伴随着骨骼肌LDH的降低，这说明在该模型中炎症和肌肉能量代谢障碍共同驱动了进行性加重的乏力。WEHI-3白血病模型出现严重乏力的时间与血清中BUN降低和CK增加的时间相一致，联系该模型出现的各种症状表型，笔者猜测在

白血病模型中高水平的炎症因子可能引发肌肉的分解和损伤进一步导致运动耐力下降。

目前有大量文献资料证明多糖能够通过调节能量代谢途径中相关酶和因子，以及抑制氧自由基-脂质过氧化过程缓解疲劳症状的产生，增强组织肌肉中能量供应，增强机体的耐受力。而大多植物药中均富含多糖，表明中药对治疗癌症患者广泛出现的疲乏症状具有潜力。如Li等[18]发现玛咖多糖可以通过调节血清中乳酸（BLA）、BUN、LDH和肝糖原（LG）的含量改善模型小鼠的疲乏状态。刘元雪[7]研究表明楼黄山复方对H22荷瘤小鼠的疲乏症状具有良好的改善作用，并且通过调节细胞因子IL-1B的释放和T-SOD的活性抑制生物膜的脂质过氧化作用，保护能量代谢所需要的环境和酶，提高糖代谢产生的ATP含量，从而改善疲乏症状。

因此，CRF小鼠模型的疲劳评价指标如运动耐力、能量代谢（BUN、LDH）、炎症因子（IL-1、TNF-α、hs-CRP）、氧化应激和肌肉损伤标志物（SOD、CK）以及造血生长因子（EPO）等指标可作为非临床研究中CRF药物疗效评价指标。不同肿瘤类型应用于不同的研究目的，如肺癌、结肠癌CRF模型可用于能量代谢异常，白血病CRF模型可用于贫血和骨髓浸润、炎症驱动CRF的机制研究以及细胞治疗副作用等研究。此外，中医药理论多从虚证认识CRF，且中医药辨证论治对肿瘤患者疲劳具有一定的优势，这为CRF临床及中医证候动物实验探索提供了诸多可能，中医学术界应深入拓展CRF关键科学问题研究。

参考文献

[1] Ettinger D, Akerley W , Borghaei H.NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J].J Natl Compr Canc Netw, 2013, 11(6): 645-653.

[2] 生金，潘宏铭. 2023年第2版NCCN癌因性疲乏诊治指南述评[J]. 实用肿瘤杂志，2023，38(5)：416-420.

[3] 吴人杰，谢长生. 癌因性疲乏发病机制及治疗的研究进展[J]. 肿瘤学杂志，2020，26(3)：240-244.

[4] 金铭，谢露露，毛妮，等. 癌因性疲劳动物模型的研究进展[J]. 肿瘤防治研究，2021，48(7)：738-742.

[5] 王泽坤，陈晓琦，陈召起，等. 癌因性疲乏的中西医研究进展[J]. 中华中医药杂志，2023，38(3)：1185-1189.

[6] 许雯雯，王淑安，邹征云. 肌肉微环境与恶液质的发生、发展[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志，2017，4(3)：247-252.

[7] 刘元雪. 楼黄山复方抗肝癌及改善其症状的研究[D]. 天津：天津大学，2017.

[8] O'Higgins C M, Brady B, O'Connor B, *et al*.The pathophysiology of cancer-related fatigue: current controversies[J].Support Care Cancer, 2018, 26(10): 3353-3364.

[9] Meyers C A, Albitar M, Estey E.Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome[J].Cancer, 2005, 104(4): 788-793.

[10] Orre I J, Reinertsen K V, Aukrust P, *et al*.Higher levels of fatigue are associated with higher CRP levels in disease-free breast cancer survivors[J].J Psychosom Res, 2011, 71(3): 136-141.

[11] 徐从高. 白血病贫血[J]. 中国实用内科杂志，2009，29(7)：602-605.

[12] 关洁珊，罗智杰，肖志伟，等. 正元胶囊防治肺腺癌A549移植瘤裸鼠化疗相关性疲劳的疗效及机制研究[J]. 广州中医药大学学报，2020，37(5)：929-937.

[13] 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.

[14] 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.

[15] 潘志强，方肇勤，卢文丽. H22肝癌与Lewis肺癌荷瘤小鼠证候特征比较研究[J]. 北京中医药大学学报，2008，31(3)：184-188.

[16] 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.

[17] 潘志强，方肇勤，卢文丽，等. 不同品系H22肝癌小鼠证候特征的比较研究[J]. 上海中医药大学学报，2011，25(1)：56-59.

[18] Li J, Sun Q R, Meng Q R, *et al*.Anti-fatigue activity of polysaccharide fractions from *Lepidium meyenii* Walp. (maca)[J].Int J Biol Macromol, 2017, 95: 1305-1311.

（收稿日期：2025-07-11；在线出版日期：2026-05-09）