



橄榄苦苷在肌肉耐力提升中的作用研究

李焕, 张圳, 张卫东, 刘霞

Study on the role of oleuropein in enhancing muscle endurance

LI Huan, ZHANG Zhen, ZHANG Weidong, LIU Xia

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202510011>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

ORM1促肝细胞增殖的作用及其机制探索

Exploration of the role and mechanism of ORM1 in promoting hepatocyte proliferation

药学实践与服务. 2025, 43(5): 222-227 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202410014](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202410014)

基于无监督自动降维分析与手动圈门联用的骨骼肌髓系细胞多色流式分析方法

Multicolor flow cytometric analysis method for skeletal muscle myeloid cells based on unsupervised automatic dimensionality reduction combined with manual gating

药学实践与服务. 2025, 43(7): 325-328, 366 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202404077](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202404077)

虎奶菇菌核多糖功能化纳米硒抗疲劳功效研究

Anti-fatigue activity of selenium nanoparticles functionalized by polysaccharides from *Pleurotus tuber-regium* sclerotium

药学实践与服务. 2024, 42(10): 426-432 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202206072](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202206072)

金线莲苷对小鼠酒精性肝损伤的作用机制研究

Mechanism of *Kinsenoside* in alcoholic liver injury in mice

药学实践与服务. 2026, 44(1): 12-19 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202309030](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202309030)

黄芪甲苷衍生物治疗慢性心力衰竭小鼠的药效评价及作用机制研究

Efficacy and mechanism of astragaloside IV derivatives on chronic heart failure in mice

药学实践与服务. 2024, 42(5): 190-197 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202310004](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202310004)

淫羊藿中黄酮苷类化合物的群体感应抑制作用研究

Quorum-sensing inhibition of flavonoid glycosides from *Epimedium brevicornum*

药学实践与服务. 2025, 43(4): 169-173 DOI: [10.12206/j.issn.2097-2024.202409060](https://doi.org/10.12206/j.issn.2097-2024.202409060)



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 论著 ·

橄榄苦苷在肌肉耐力提升中的作用研究

李 焕¹, 张 圳^{1,2}, 张卫东¹, 刘 霞¹ (1. 海军军医大学药理学系, 上海 200433; 2. 海军第九七一医院消化内科, 山东青岛 266000)

[摘要] 目的 Orosomucoid1(ORM1)是抗疲劳药物研发新靶标, 前期研究提示橄榄苦苷(oleuropein,OLE)是上调ORM1表达的潜在候选分子。本研究将进一步确定橄榄苦苷对ORM1蛋白表达的促进作用, 评估其对肌肉耐力的影响。方法 采用蛋白免疫印迹检测橄榄苦苷对肝细胞和肝组织中ORM1蛋白表达的影响; 采用转棒实验、负重游泳实验, 评估橄榄苦苷对肌肉耐力的影响; 采用试剂盒检测肝脏和肌肉组织中的糖原含量; 采用PAS染色观察腓肠肌糖原沉积; 采用ELISA试剂盒检测血清ORM1蛋白表达。结果 橄榄苦苷以时间和剂量依赖的方式增加肝细胞ORM1蛋白表达, 同时也以时间和剂量依赖的方式提高小鼠强迫游泳和转棒时间, 升高肝组织ORM1表达, 增加血清中ORM1含量, 并提升肝脏和肌肉组织中的糖原含量。结论 橄榄苦苷可能通过增加体内ORM1的表达水平, 提升骨骼肌糖原储备, 从而增强肌肉耐力。

[关键词] 橄榄苦苷; 肌肉疲劳; ORM1; 糖原; 肌肉耐力

[文章编号] 2097-2024(2026)00-0001-06 **[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202510011

Study on the role of oleuropein in enhancing muscle endurance

LI Huan¹, ZHANG Zhen^{1,2}, ZHANG Weidong¹, LIU Xia¹ (1. School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433 China; 2. Gastroenterology Department of No. 971 Hospital of the Navy, Qingdao 266000, China)

[Abstract] **Objective** Orosomucoid1 (ORM1) is a novel target in the quest for anti-fatigue pharmacotherapy. Preliminary investigations have illuminated oleuropein (OLE) as a promising candidate molecule, poised to enhance ORM1 expression. To elucidate the influence of oleuropein on ORM1 protein expression and assess its ramifications on muscle endurance. **Methods** The impact of oleuropein on ORM1 protein expressions within hepatocytes and liver tissue was meticulously quantified through Western blotting; the effects of oleuropein on muscle endurance were evaluated via the rotarod and forced swimming tests; glycogen content within liver and muscle tissues was determined utilizing a specialized kit; and PAS staining was employed to visualize glycogen deposition in the gastrocnemius muscle. **Results** Oleuropein demonstrated a capacity to elevate ORM1 protein expression in hepatocytes in a time- and dose-dependent manner, concurrently prolonging the duration of swimming and rotarod performance in mice, also in a time- and dose-dependent fashion. Furthermore, oleuropein augmented ORM1 expression in liver tissue, elevated serum ORM1 levels, and enhanced glycogen reserves within the liver and muscle. **Conclusion** Oleuropein may serve to amplify muscle endurance by elevating ORM1 levels *in vivo* and augmenting glycogen stores within skeletal muscle.

[Key words] oleuropein; muscle fatigue; orosomucoid1; glycogen; muscle endurance

肌肉疲劳通常是由于反复使用肌肉而导致收缩活动中力量或力量的可逆性下降^[1]。与此相关, 肌肉在一段时间内重复执行收缩以抵抗疲劳的能力, 或是长时间维持特定最大自主收缩百分比的能

力也被称为肌肉耐力^[2]。军事训练、长时间的战斗或不适当的运动都会引起肌肉疲劳, 引发肌肉耐力下降, 从而影响军事行动和运动成绩^[2]。肌肉疲劳通常是急性的, 休息后可缓解; 也可以是慢性和持续性的, 常继发于衰老、制动、药物或疾病, 严重影响生活质量^[3]。由于缺乏特异的靶标, 目前并无肌肉耐力提升药物上市, 安非他明、莫达非尼和咖啡因可以显著改善疲劳, 但实质为中枢兴奋剂, 存在成瘾、耐受、影响生物节律等风险^[4]; 人参、红景天等天然产物以及维生素和矿物质等营养物质, 效果缓慢而不显著, 市场亟需靶点明确的抗疲劳药物。

Orosomucoid(ORM)也称 α 1-酸性糖蛋白(α 1-acid glycoprotein, AGP), 是一组主要在肝脏合成的

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82073907; 82073842); 上海市2021年度“科技创新行动计划”优秀学术/技术带头人计划项目(21XD1404700)

[作者简介] 李 焕, 硕士研究生, Tel: 18223237600, Email: hmhsm0523@163.com

[通信作者] 张卫东, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 中药及复方的药效物质基础和创新药研究, Email: wdzhangy@hotmail.com; 刘 霞, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 心脑血管药理学, Email: lxflying@aliyun.com

分泌蛋白,小鼠中有3种亚型:ORM1,ORM2和ORM3,而人体中有2种亚型:ORM1和ORM2,其中,ORM1是主要亚型。团队前期研究发现,ORM1是一种内源性的抗疲劳蛋白^[5-6],各种形式的疲劳均可诱导肝脏和血清中的ORM显著增加,如啮齿类动物的强迫游泳、跑台和睡眠剥夺模型,以及慢性疲劳综合征人群^[5-6]。有趣的是,ORM1可以正反馈作用于骨骼肌细胞膜上C-C趋化因子受体5型受体(CCR5),并激活腺苷酸活化蛋白激酶(adenylate-activated protein kinase, AMPK),增加肌糖原含量,从而提升肌肉耐力^[5-11]。然而,ORM需要从血浆中制备,并通过静脉注射给药^[12],难以成药。因此,我们试图寻找一种可以刺激内源性ORM1增加、进而抗肌肉疲劳的药物。

团队前期通过高通量筛选,发现橄榄油提取物橄榄苦苷具有提升肝细胞ORM1表达的潜力,提示其可能具有抗肌肉疲劳活性。橄榄苦苷作为橄榄油中的核心活性成分,已被广泛报道具有抗炎、抗氧化、神经保护及抗肿瘤等多种药理作用^[13-16]。本研究将进一步确定橄榄苦苷对ORM蛋白表达的促进作用,并评估橄榄苦苷对肌肉耐力的影响,以期耐力提升药物研发提供新的候选分子。

1 材料与方法

1.1 试剂

ORM1、 β -Actin、 β -Tubulin抗体以及兔二抗购自武汉三鹰公司;化合物橄榄苦苷(97%)购自上海源叶公司;肝糖原、肌糖原检测试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物公司。ORM1 ELISA试剂盒购自美国Abcam公司,其他试剂以及仪器设备由本实验室提供。

1.2 实验细胞及细胞给药方案

小鼠肝细胞系AML12,购自武汉普诺赛生命科技有限公司。培养液配方:DMEM/F12、10% FBS、10 μ g/ml胰岛素、5.5 μ g/ml转铁蛋白、5 ng/ml硒、40 ng/ml地塞米松以及1%青链霉素双抗(P/S)。培养条件:5%CO₂、37℃恒温孵育箱。用PBS溶液配置浓度30 mmol/L的橄榄苦苷母液,稀释1 000倍后得到的浓度为30 μ mol/L工作液,依次梯度稀释3倍后得到浓度为0.3、1、3、10、30 μ mol/L工作液,当细胞生长至对数分裂期即进行给药。

1.3 实验动物

C57BL/6J雄性小鼠109只,周龄6~8周,体重(20 \pm 2)g,购自杭州子源实验动物科技有限公司,动物实验许可证号:SYXK(沪)2017-0004。小鼠在

恒定温度(22℃)和相对湿度(70%)的环境中饲养,12 h光/暗循环照明,8时至20时为照明时间,小鼠可自由获得食物和水,该实验由海军军医大学动物实验伦理委员会批准,所有动物均得到了人道关怀,实验程序严格按照海军军医大学机构动物护理指南进行。

1.4 实验分组及给药方案

77只小鼠随机分为11组,每组7只。其中6组用于药量效性研究,根据给药剂量不同分为0、1、3、10、30、100 mg/kg剂量组;剩余5组用于药物时效性研究,根据给药天数不同分为0、1、3、7、14 d组。剩下32只小鼠随机分为4组,每组8只,根据上述结果确定最佳给药时间和剂量后给药,用于研究非运动状态下药物对小鼠的影响。将橄榄苦苷溶于生理盐水中,制备不同浓度的橄榄苦苷溶液,按照容积0.1 ml/10 g,通过灌胃给药的方式,适应性喂养1周后给药。按不同给药剂量对小鼠给药7 d,每天一次,随后进行实验;确定最佳给药剂量后,按计划天数给药,每天一次,随后进行实验。转棒实验结束后,小鼠休息7 d,随后按以往分组重新给药后进行负重强迫游泳实验。

1.5 转棒实验

小鼠于正式测试前进行3 d的适应性训练,分为3个阶段,3个阶段之间无时间间隙:T1阶段,转棒以加速度5 r/min²从静止开始匀加速至速度为5 r/min;T2阶段,更改加速度为10 r/min²,加速至15 r/min后匀速转动2 min;T3阶段,继续以加速度10 r/min²加速至20 r/min后继续匀速2 min。若小鼠在测试过程中掉落,记录掉落时间,待20 min后重新对掉落小鼠开始实验,记录小鼠在转棒上持续的时间。小鼠在进行适应性实验期间训练小鼠体力,加强小鼠的协调能力。正式实验阶段,T1、T2、T3各阶段加速度不变,结束时匀速度分别达到5、15、18 r/min,记录小鼠转棒持续时间^[17]。

1.6 负重强迫游泳实验

小鼠于正式测试前进行3 d适应性训练,将小鼠放置在圆柱形玻璃器皿中,该器皿填充了40 cm深的21~23℃的水,以防止小鼠尾巴接触底部。在每只小鼠尾端3 cm处系上一个金属环,适应性训练的第1、2、3天,小鼠负重自身体重的3%,在水中分别进行10、20、30 min游泳训练。正式测量时,负重5%,测量从小鼠进入水中开始,在沉入水下10 s后结束^[18]。

1.7 肌肉组织碘酸雪夫染色

取小鼠腓肠肌和比目鱼肌于4%多聚甲醛中

固定 24 h 后,常规石蜡包埋切片处理,随后 PAS 染色观察肌肉形态及糖原含量。

1.8 Western blotting 检测组织中 ORM1 蛋白表达

取小鼠肝脏组织 20~30 mg,放入 2 ml 研磨管中,按照 1:10 比例加入含有蛋白酶抑制剂和磷酸酶抑制剂的裂解液,研磨离心后取上清液,BCA 法蛋白定量后经 SDS-PAGE 分离,蛋白电转至 PVDF 膜,将 PVDF 膜在 5% 牛奶中封闭 1 h,加入 1:1 000 的一抗,4℃ 孵育过夜,TBST 洗涤,加入酶标二抗室温 1 h, PVDF 膜置于化学发光图像分析仪进行拍摄保存。

1.9 统计分析

实验数据采用 GraphPad Prism 9.0 软件进行统计与分析。各组数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,如各组数据满足正态性和方差齐性,两组之间采用独立样本 *t* 检验,多组间采用单因素方差分析;如服从正态分布不满足方差齐性,选用 Welch 矫正后

的 ANOVA 检验;若不服从正态分布,则进行非参数检验,采用 Kruskal-Wallis 检验法进行比较。整个分析过程中,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 实验结果

2.1 橄榄苦苷提升肝细胞中 ORM1 含量

为验证橄榄苦苷能否在肝细胞中提升 ORM1 表达,首先进行时间-效应研究,即在统一收样前 0、2、6、12、24、48 h 加入相同浓度的橄榄苦苷,首次给药浓度根据文献报告选用 10 $\mu\text{mol/L}$ ^[19]。结果显示,给橄榄苦苷后 2 h 即有上升趋势,6~24 h 之间,肝细胞中 ORM1 的含量显著提高,在 12 h 时,该效应到达高峰(图 1A、1B);在确定最佳时间为 12 h 后,进行剂量-效应研究,即给药浓度设置 0.3、1、3、10、30 $\mu\text{mol/L}$ 。结果显示,在 0.3 $\mu\text{mol/L}$ 剂量下即有提升趋势,当橄榄苦苷剂量在 1、3 $\mu\text{mol/L}$ 时,肝细胞中 ORM1 的含量显著提高(图 2A、2B)。

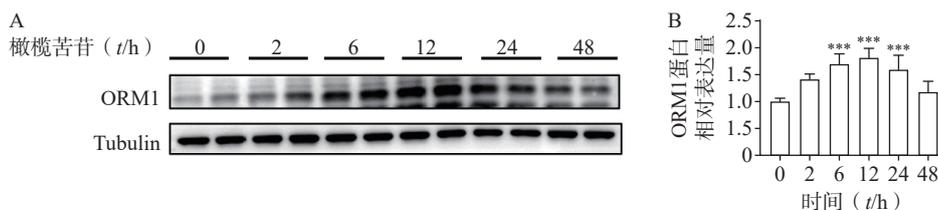


图 1 橄榄苦苷不同处理时间对 AML12 细胞 ORM1 表达的影响 ($n=6$)

A. 药物处理时间不同对 AML12 细胞 ORM1 表达的影响; B. 相应灰度分析
*** $P<0.001$, 与 0 h 组比较。

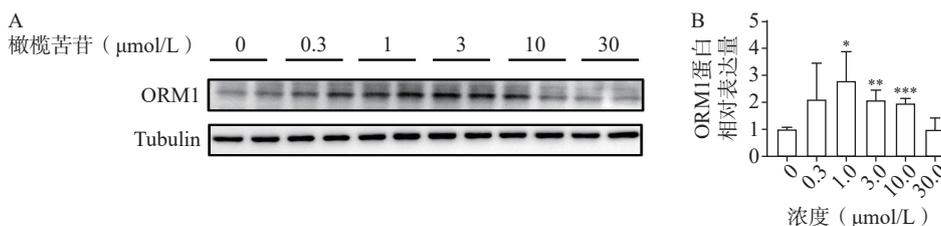


图 2 不同剂量下橄榄苦苷对 AML12 细胞 ORM1 含量的影响 ($n=6$)

A. 不同剂量下药物对 AML12 细胞 ORM1 表达的影响; B. 相应灰度分析
* $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$, 与 0 $\mu\text{mol/L}$ 组比较。

2.2 橄榄苦苷提升小鼠转棒时间

橄榄苦苷在体外实验中能稳定促进抗疲劳靶蛋白 ORM1 提升,强烈提示该药物具有抗肌肉疲劳的潜力,继续体内实验,研究药物对肌肉耐力的影响。首先采用转棒实验对小鼠进行评估。转棒实验作为一种行为学测试,通过小鼠在转棒上停留时间的变化,来评估运动能力,从而间接反映肌肉疲劳情况^[20]。该实验依赖小鼠的平衡协调能力,适应性训练可以帮助小鼠掌握“主动踏步”策略,也是确保实验数据可靠的关键,避免因技能缺

失导致的假阳性结果。采用渐进增加转速的方式,每天上午、下午各训练 30 min,训练 3 d,具体适应给药流程图如图 3A 所示。不同给药剂量下,小鼠转棒停留时间部分服从正态分布,采用 Kruskal-Wallis 检验,实验结果显示,在 10、30、100 mg/kg 的给药剂量下,小鼠在转棒上停留的时间显著延长(图 3B);选取 30 mg/kg 作为最佳剂量,分别给药 1、3、7、14 d,小鼠转棒停留时间服从正态分布,但未通过方差齐性检验($P<0.05$),选用 Welch 矫正后的 ANOVA 检验,结果显示,给药超过 1 d 以上,小

鼠在转棒上停留时间即呈延长趋势, 给药 ≥ 7 d时 差异显著(图 3C)。

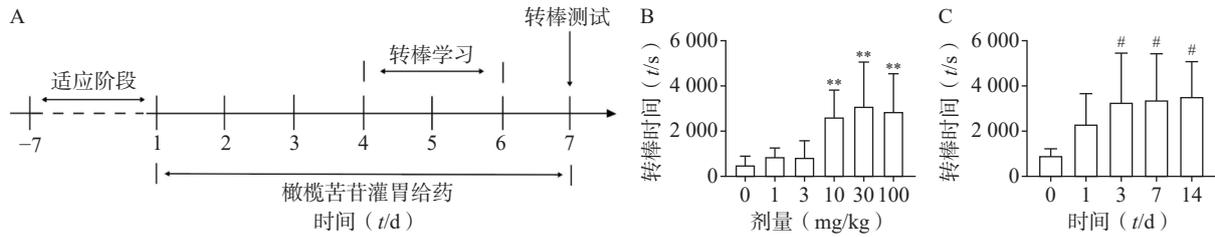


图 3 橄榄苦苷对小鼠转棒实验结果的影响 (n=7)

A. 小鼠转棒实验安排示意图; B. 不同给药剂量小鼠转棒时间比较; C. 不同给药时间小鼠转棒时间比较
** $P < 0.01$, 与 0 mg/kg 组比较; # $P < 0.05$, 与 0 d 组比较。

2.3 橄榄苦苷提升小鼠负重游泳时间

小鼠休息 7 d 后重新给药, 给药结束后进行负重游泳实验。负重游泳实验作为一种动物行为学测试, 通过测量动物在特定负重下游泳的总时间或力竭时间, 可以间接反映其肌肉在持续运动状态下的耐力表现, 进而用于评估肌肉疲劳。不同剂量或不同给药时间下, 小鼠负重游泳时间均符合正态分

布, 并通过方差齐性检验 ($P > 0.05$), 进行单因素方差分析。结果显示, 在剂量为 10 ~ 100 mg/kg, 给药 7 天的情况下, 小鼠游泳时间显著延长(图 4B), 基于量效实验结果, 选取最佳剂量(中间剂量) 30 mg/kg 进行时效研究。随后, 分别给药 1、3、7 d 发现, 小鼠的负重游泳时间呈延长趋势, 且当给药时间 ≥ 3 d 时均存在差异显著(图 4C)。

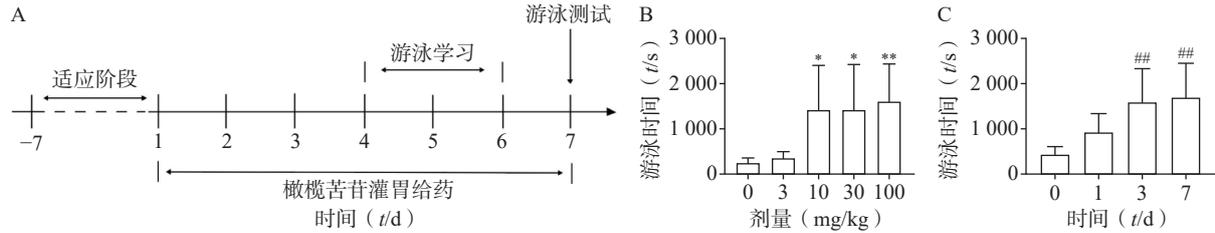


图 4 橄榄苦苷对小鼠负重游泳实验结果的影响 (n=7)

A. 小鼠负重游泳实验安排示意图; B. 不同给药剂量小鼠负重游泳时间比较; C. 不同给药时间小鼠负重游泳时间比较
* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, 与 0 mg/kg 组比较; ## $P < 0.01$, 与 0 d 组比较。

2.4 橄榄苦苷提升小鼠肝脏和肌肉糖原含量

近年来, 越来越多的研究证实了糖原与肌肉疲劳之间的关系, 糖原作为骨骼肌中的主要能量储备, 其水平直接影响肌肉的耐力和疲劳程度, 增加糖原含量可以显著改善肌肉耐力^[5,21]。本团队前期研究发现, ORM1 可以通过增加肌肉糖原含量来提高肌肉耐力。因此, 在这里我们试图探索橄榄苦苷是否有类似的效应。采用未进行任何人为运动干预小鼠作为研究对象, 通过糖原检测试剂盒检测肝脏和肌肉组织的糖原含量。肝脏或肌肉中糖原含量均符合正态分布, 并通过方差齐性检验 ($P > 0.05$), 采用单因素方差分析发现, 橄榄苦苷在 30 mg/kg 时显著增加肝脏中糖原含量(图 5A), 在 30 ~ 100 mg/kg 剂量范围内显著增加肌肉糖原含量(图 5B); 通过碘酸雪夫染色(Periodic Acid-Schiff, PAS), 对橄榄苦苷给药后的肌肉组织进行糖原含量的观察。实验结果表明, 与 0 mg/kg 组相比, 给药组中代表糖原的洋红色染色部分颜色更深, 染色

区域明显增大, 并在 30 mg/kg 剂量组最为明显(图 6)。

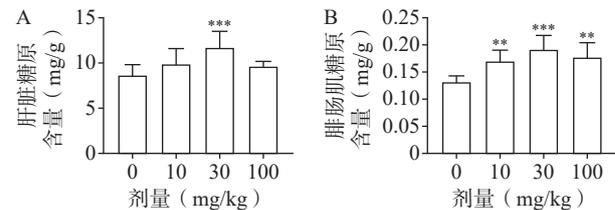


图 5 橄榄苦苷提升小鼠组织糖原含量 (n=8)

A. 小鼠肝脏组织糖原含量; B. 小鼠肌肉组织糖原含量
** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$, 与 0 mg/kg 组比较。

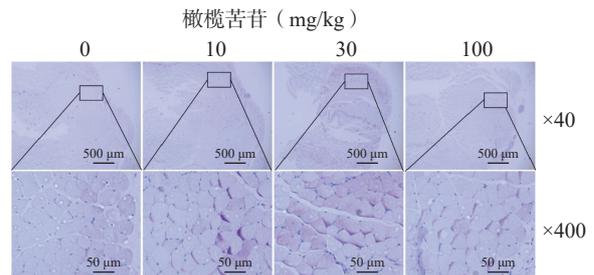


图 6 小鼠腓肠肌 PAS 染色

2.5 橄榄苦苷提升小鼠肝脏和血清 ORM1

通过两种模型确认橄榄苦苷的抗肌肉疲劳效应后,我们进一步探究橄榄苦苷能否在体内提升 ORM1 表达。ORM1 主要由肝脏分泌,入血后进入效应器官。因此,这里使用蛋白免疫印迹分析技术检测肝脏组织中的 ORM1,并使用 ELISA 技术检测血清中 ORM1。选择 10、30、100 mg/kg 作为研

究剂量,无任何人为运动干预小鼠经过适应性饲养后,通过灌胃给药 7 d 后,解剖小鼠得到血清和肝脏组织并进行检测。所有均符合正态分布,且通过方差齐性检验($P>0.05$),采用单因素方差分析发现,肝脏(图 7A、7B)和血清(图 7C)中的 ORM1 含量均显著升高。

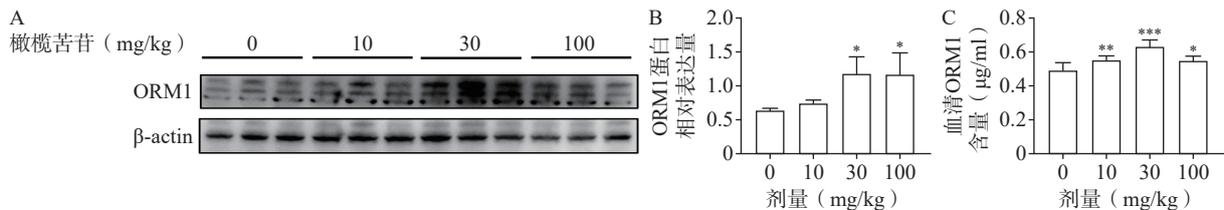


图 7 橄榄苦苷提升小鼠肝脏、血清 ORM1 含量

A.WB 检测肝脏中 ORM1 含量($n=3$); B. 肝脏 ORM1 表达灰度分析($n=3$); C.ELISA 检测血清 ORM1 含量($n=8$)
* $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$,与 0 mg/kg 组比较。

3 讨论

目前,针对肌肉疲劳的特定药物尚未问世,原因在于缺乏明确的靶点。非特定的治疗手段,如营养补充剂、免疫疗法(例如 IgG 和干扰素 $\alpha 2$),以及药物(如类固醇、莫达非尼和咖啡因),虽已在实验中被广泛应用,但在多项研究中往往显示出负面、无结论或微弱的效果^[22-26]。自上世纪初以来,研究逐渐揭示了碳水化合物作为运动燃料的重要性,肌肉糖原对运动表现的关键作用在众多研究中得到了充分证实。当糖原储备不足时,肌肉耐力将显著下降。进一步的研究表明,糖原的减少直接导致肌浆网中 Ca^{2+} 的释放减少,从而影响肌肉的收缩能力与疲劳程度^[27]。因此,改善能量代谢,尤其是提升糖原含量,或许是治疗肌肉疲劳的有效途径。

基于团队之前的发现,内源性抗疲劳蛋白 ORM1 通过 CCR5-AMPK 通路提升肌肉中的糖原含量与运动耐力。本研究结果表明天然化合物橄榄苦苷不仅展现出抗疲劳的显著效果,同时也能够显著提升体内 ORM1 蛋白的表达水平及骨骼肌中的糖原储备。此结果提示,橄榄苦苷的抗疲劳功能与调节 ORM1 的表达密切相关。

橄榄苦苷是一种天然酚类化合物,主要来源于油橄榄(*Olea europaea L.*)的叶片和未成熟果实^[28-29]。该化合物具有抗炎、抗氧化及代谢调节等多种药理活性^[13,14,29],为其在肌肉疲劳治疗方面的应用提供了潜在基础,展现出良好的开发前景。综上所述,本研究以橄榄苦苷与靶蛋白 ORM1 之间的关系为切入点,对小鼠在给药后的运动耐力变化进行了细

致评估,明确指出橄榄苦苷能够显著提升肌肉耐力,展现出其抗疲劳的潜力。这为橄榄苦苷在治疗肌肉疲劳方面提供了坚实的科学依据。然而,文中尚未验证橄榄苦苷是否通过 ORM1 发挥其抗疲劳的功能,未来的研究将进一步采用 ORM1 基因敲除鼠进行深入评估,以探讨橄榄苦苷对 ORM1 的具体调控机制。

【参考文献】

- [1] ALLEN D G, LAMB G D, WESTERBLAD H. Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms[J]. *Physiol Rev*, 2008, 88(1): 287-332.
- [2] WAN J J, QIN Z, WANG P Y, et al. Muscle fatigue: general understanding and treatment[J]. *Exp Mol Med*, 2017, 49(10): e384.
- [3] CONSTANTIN-TEODOSIU D, CONSTANTIN D. Molecular mechanisms of muscle fatigue[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11587.
- [4] KIM D. Practical use and risk of modafinil, a novel waking drug[J]. *Environ Health Toxicol*, 2012, 27: e2012007.
- [5] SUN Y, ZHANG Z X, LIU X. Orosomucoid(ORM) as a potential biomarker for the diagnosis of chronic fatigue syndrome (CFS)[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2016, 22(3): 251-252.
- [6] LEI H, SUN Y, LUO Z M, et al. Fatigue-induced orosomucoid 1 acts on C-C chemokine receptor type 5 to enhance muscle endurance[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 18839.
- [7] BERGER E G, ALPERT E, SCHMID K, et al. Immunohistochemical localization of alpha1-acid-glycoprotein in human liver parenchymal cells[J]. *Histochemistry*, 1977, 51(4): 293-296.
- [8] LEE Y S, CHOI J W, HWANG I, et al. Adipocytokine orosomucoid integrates inflammatory and metabolic signals to preserve energy homeostasis by resolving immoderate inflammation[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(29): 22174-22185.
- [9] CORREALE M, BRUNETTI N D, DE GENNARO L, et al. Acute phase proteins in atherosclerosis(acute coronary syn-

- drome)[J]. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2008, 6(4): 272-277.
- [10] BARANIUK J N, CASADO B, MAIBACH H, et al. A Chronic Fatigue Syndrome - related proteome in human cerebrospinal fluid[J]. *BMC Neurol*, 2005, 5: 22.
- [11] QIN Z, WAN J J, SUN Y, et al. ORM promotes skeletal muscle glycogen accumulation via CCR5-activated AMPK pathway in mice[J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 302.
- [12] LUO Z M, LEI H, SUN Y, et al. Orosomucoid, an acute response protein with multiple modulating activities[J]. *J Physiol Biochem*, 2015, 71(2): 329-340.
- [13] MARTORELL M, FORMAN K, CASTRO N, et al. Potential therapeutic effects of oleuropein aglycone in Alzheimer's disease[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2016, 17(11): 994-1001.
- [14] BEDOUHENE S, MOULTI-MATI F, DANG P M, et al. Oleuropein and hydroxytyrosol inhibit the N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine-induced neutrophil degranulation and chemotaxis via AKT, p38, and ERK1/2 MAP-Kinase inhibition[J]. *Inflammopharmacology*, 2017, 25(6): 673-680.
- [15] KIM M H, MIN J S, LEE J Y, et al. Oleuropein isolated from *Fraxinus rhynchophylla* inhibits glutamate-induced neuronal cell death by attenuating mitochondrial dysfunction[J]. *Nutr Neurosci*, 2018, 21(7): 520-528.
- [16] AHMAD FAROOQI A, FAYYAZ S, SILVA A S, et al. Oleuropein and cancer chemoprevention: the link is hot[J]. *Molecules*, 2017, 22(5): 705.
- [17] 尚培骏, 姬乃春, 杨锦雯, 等. 基于 APP/PS1 双转基因小鼠与野生型小鼠比较综述学习记忆相关行为学实验优缺点和注意事项 [J]. *中国实验动物学报*, 2023, 31(8): 969-984.
- [18] YANG Z Q, SUNIL C, JAYACHANDRAN M, et al. Anti-fatigue effect of aqueous extract of Hechong (*Tylorrhynchus heterochaetus*) via AMPK linked pathway[J]. *Food Chem Toxicol*, 2020, 135: 111043.
- [19] AMANI F, ALLAHBAKHSIAN FARSANI M, GHOLAMI M, et al. The protective effect of oleuropein against radiation-induced cytotoxicity, apoptosis, and genetic damage in cultured human lymphocytes[J]. *Int J Radiat Biol*, 2021, 97(2): 179-193.
- [20] HERRERA J J, MCALLISTER C M, SZCZESNIAK D, et al. High-intensity exercise training using a rotarod instrument (RotahIIT) significantly improves exercise capacity in mice[J]. *Physiol Rep*, 2024, 12(9): e15997.
- [21] CHEN F, ZHANG Z, ZHANG H M, et al. Activation of $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor improves muscle endurance by upregulating orosomucoid expression and glycogen content in mice[J]. *J Cell Biochem*, 2024, 125(9): e30630.
- [22] LUKASKI H C. Vitamin and mineral status: effects on physical performance[J]. *Nutrition*, 2004, 20(7-8): 632-644.
- [23] KRISHNAMURTHI R V, FEIGIN V L, FOROUZANFAR M H, et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010[J]. *Lancet Glob Health*, 2013, 1(5): e259-e281.
- [24] LEE J S, KIM H G, HAN J M, et al. Anti-fatigue effect of Myelophil in a chronic forced exercise mouse model[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 764: 100-108.
- [25] XU Y X, ZHANG J J. Evaluation of anti-fatigue activity of total saponins of *Radix notoginseng*[J]. *Indian J Med Res*, 2013, 137(1): 151-155.
- [26] LEDINEK A H, SAJKO M C, ROT U. Evaluating the effects of amantadin, modafinil and acetyl-L-carnitine on fatigue in multiple sclerosis: result of a pilot randomized, blind study[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2013, 115(Suppl 1): S86-S89.
- [27] ØRTENBLAD N, WESTERBLAD H, NIELSEN J. Muscle glycogen stores and fatigue[J]. *J Physiol*, 2013, 591(18): 4405-4413.
- [28] NIKOLAIVITS E, TERMENTZI A, SKALTSOUNIS A L, et al. Enzymatic tailoring of oleuropein isolated from *Olea europaea* leaves[J]. *Planta Med*, 2016, 81(S 01): S1-S381.
- [29] AHAMAD J, TOUFEEQ I, KHAN M A, et al. Oleuropein: a natural antioxidant molecule in the treatment of metabolic syndrome[J]. *Phytother Res*, 2019, 33(12): 3112-3128.
- [收稿日期] 2025-10-11 [修回日期] 2026-01-26
[本文编辑] 李睿旻