综合征

慢性疲劳综合征的表观遗传机制研究进展

杨蕾[1]，康巧[1]，袁宏洁[2]，庄艺[3]，金红娇[2]，韩亮[2]，吴曦[2]

（1. 成都中医药大学附属绵阳医院医学美容科，四川 绵阳 621000；2. 成都中医药大学，成都 610075；
3. 南京中医药大学第二临床医学院，南京 210023）

中图分类号：R749.92　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1006-2084(2022)14-2877-07

摘要：慢性疲劳综合征（CFS）是一种复杂的多系统疾病，其特征主要包括慢性疲劳持续或反复发作、疼痛、神经认知障碍以及劳累后不适等。CFS 的发病机制目前尚未明确，可能与免疫、神经内分泌和能量代谢等相关，而参与 CFS 发病的因素可能受微 RNA、DNA 甲基化、蛋白质磷酸化以及组蛋白修饰等表观遗传修饰的影响。因此，深入研究 CFS 的表观遗传学机制，并通过表观遗传修饰探索 CFS 各发病因素之间的相互作用，可以为 CFS 的诊治及预防提供新思路。

关键词：慢性疲劳综合征；表观遗传；发病机制；免疫系统；神经内分泌

Research Progress in Epigenetic Pathogenesis of Chronic Fatigue Syndrome

YANG Lei[1], *KANG Qiao*[1], *YUAN Hongjie*[2], *ZHUANG Yi*[3], *JIN Hongjiao*[2], *HAN Liang*[2], *WU Xi*[2]

1. Department of Medical Cosmetology, Mianyang Hospital Affiliated to Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Mianyang 621000, China; 2. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China; 3. the Second Clinical Medical College of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

Corresponding author: WU Xi, Email: wuxi403@cdutcm.edu.cn

Abstract: Chronic fatigue syndrome (CFS) is a complex, multi-system disease that is characterized by persistent or recurrent chronic fatigue, pain, neurocognitive impairments and post-exertional malaise. The clear pathogenesis is not identified, which may be related to immune, neuroendocrine and energy metabolism mechanisms, while the factors involved in the pathogenesis of CFS may be affected by microRNA, DNA methylation, protein phosphorylation and histone modification effects of epigenetic modification. Therefore, in-depth study of the epigenetic mechanism of CFS and exploration of the interaction between various pathogenic factors of CFS through epigenetic modification can provide new ideas for the diagnosis, treatment and prevention of CFS.

Keywords: Chronic fatigue syndrome; Epigenetics; Pathogenesis; Immune system; Neuroendocrine

慢性疲劳综合征（chronic fatigue syndrome, CFS）是一组以慢性疲劳持续或反复发作为主要表现，同时伴有记忆力减退、疼痛、神经精神等非特异性症状的证候群[1-3]。近年 CFS 的发病率逐年增高，已成为世界各国广泛关注的公共卫生问题[4-5]。研究发现，CFS 患者的自杀死亡率显著升高[6]。还有报道显示，近年美国国立卫生研究院不断增加 CFS 的研究支出，重新启动 CFS 研究[7]。因此，阐明 CFS 的发病机制对于分子标志物的寻找及靶向药物的研发均具有重要意义。表观遗传学研究是指在不改变 DNA 序列的情况下研究基因表达的可遗传变化[8]，经典的表观遗传修饰主要包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰以及微 RNA（microRNA, miRNA）等，这些表观遗传修饰均与 CFS 复杂的生理病理变化密切相关。目前的研究显示，CFS 的发病机制主要涉及神经内分泌、免疫、能量代谢等[9-10]，而参与 CFS 发病的因素可能受表观遗传修饰的影响。现就 CFS 表观遗传机制的研究进展予以综述。

DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2022.14.030

基金项目：国家自然科学基金（81574090）

通信作者：吴曦，Email：wuxi403@cdutcm.edu.cn

1　CFS 发病的神经-内分泌-免疫机制

1.1　神经-内分泌机制　CFS 患者的主要症状为疲劳，同时伴有认知功能障碍、疼痛不耐受和身体活动缺乏等，其中神经认知功能障碍的发生率为 85%～90%[2]，而神经认知功能障碍、压力系统和痛觉调节紊乱均与海马功能异常密切相关。Bjørklund 等[11]通过检测 CFS 患者大脑低静息状态区域脑血流量发现，CFS 患者前后扣带回、左侧海马功能连接增强，且与临床疲劳、疼痛程度升高有关；同时，左侧海马旁回与左侧中央后回功能连接降低，也与临床疲劳程度升高有关；前后扣带回、左侧海马功能连接增强可导致大脑默认网络连接异常，进而影响神经认知功能、情绪和疼痛等，而海马旁回和左侧中央后回的功能分别涉及大脑记忆功能和躯体感觉，发生疲劳时可能破坏两者在大脑默认网络中的稳定性，从而导致连接减弱。CFS 患者中枢神经系统中的神经胶质细胞被激活可产生多种神经免疫炎症细胞因子[如白细胞介素（interleukin，IL）-1β][12]，而这些炎症细胞因子可诱导星形胶质细胞中的 5-羟色胺（5-hydroxytryptamine，5-HT）转运蛋白表达、降低细胞外 5-HT 水平，最终减少 5-HT1A 受体的激活，从而诱发疲劳[13]。此外，CFS 患者的疲劳、头晕、注意力不集中、恶心等症状还与自主神经系统功能障碍密切相关，自主神经系统是机体适应挑战的关键调节系统，其功能失调可能通过引发 CFS 症状以应对体内失衡的状态[9]。

糖皮质激素受体可介导炎症反应以及下丘脑-垂体-肾上腺轴（hypothalamic-pituitary-adrenal axis，HPA 轴）的调节，其中皮质醇分泌降低是 CFS 的标志性生物学特征之一。Roerink 等[14]发现，与健康对照者相比，CFS 患者唾液皮质醇觉醒反应降低，且应用 IL-1 受体拮抗剂阿那白滞素治疗的 CFS 患者头发皮质醇增长水平较应用安慰剂者略低。研究发现，CFS 患者存在皮质醇水平较低、糖皮质激素受体功能降低以及 IL-6 和肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α 产生减少，而糖皮质激素可直接通过抑制编码细胞因子基因的转录或间接抑制促炎性细胞因子的表达调节免疫反应[15]；此外，各种免疫炎症的激活以及氧化、亚硝化应激也可导致 HPA 轴活动减弱[16]。HPA 轴可与其他系统（尤其是免疫系统）相互作用，参与 CFS 的疾病进展。

1.2　免疫机制　CFS 的免疫失调包括 T 细胞、B 细胞、自然杀伤细胞（natural killer cell，NK 细胞）介导的细胞毒性降低以及细胞因子谱和免疫球蛋白水平变化等。免疫代谢对免疫系统的正常功能十分重要。研究发现，CFS 患者 $CD8^+$ T 细胞的线粒体膜电位降低，$CD4^+$ 和 $CD8^+$ T 细胞在静息状态下糖酵解减少，而 $CD8^+$ T 细胞在激活后糖酵解也减少[17]。还有报道显示，CFS 是一种以 B 细胞受体基因使用倾斜为特征的疾病，CFS 中存在 B 细胞亚群的改变，如 $CD21^+$、$CD19^+$ 和活化的 $CD5^+$ B 细胞数量增加[18]，而 B 细胞亚群改变可导致自身免疫和体液免疫功能障碍。NK 细胞是先天免疫系统的效应淋巴细胞，可清除病原体和恶性细胞、激活免疫细胞并产生细胞因子。研究发现，与健康对照者相比，CFS 患者的 NK 细胞介导的细胞毒性受损，且 NK 细胞免疫表型发生变化，包括 $CD18^+CD11c^-$ 和 $CD18^+CD2^-$ NK 细胞显著增加，$CD56^{Bright}CD2^+CD18^+$ 和 $CD56^{Dim}CD18^+CD11a^+CD11c^+$ NK 细胞显著减少[19]。另据报道，CFS 中的许多细胞因子均发生改变，包括 TNF-α、转化生长因子-β、IL-1α、IL-1β、IL-4、IL-6 和 IL-8 等[20]。Toll 样受体（Toll-like receptor，TLR）可识别具有病原相关分子模式的分子，导致核因子 κB（nuclear factor-κB，NF-κB）激活和免疫炎症细胞因子表达上调，最终引发免疫、炎症反应[21]。

此外，CFS 患者也存在自身免疫反应。研究发现，细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原-4（cytotoxic T lymphocyte associated antigen-4，CTLA-4）rs3087243-G 和蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型 22（protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 22，PTPN22）rs2476601-A 中的自身免疫风险等位基因均与 CFS 发病密切相关，PTPN22 编码淋巴酪氨酸磷酸酶，可作为 T 细胞活化的强负调节剂，PTPN22 rs2476601 风险等位基因可通过克隆缺失和受体编辑的干扰导致自身反应性 B 细胞产生，而 CTLA-4 rs3087243-G 等位基因可导致 CTLA-4 信使 RNA 水平降低，从而增强 T 细胞活性，PTPN22 和 CTLA-4 调节 B 细胞和 T 细胞活化，表明自身免疫可能在 CFS 发病中发挥作用[22]。免疫炎症反应和自身免疫反应均可降低线粒体膜电位活动，增强线粒体膜通透性，干扰 ATP 产生，减少磷酸肌酸合成并引起氧化磷酸化功能损伤[23]，进而影响能量代谢，产生疲劳等症状。

CFS 的发病机制主要涉及免疫、神经和内分泌，三者具有共同的信号转导物质和受体机制。细胞因子分泌可导致一氧化氮合酶表达增加，从而生成大量过氧亚硝酸盐，降低 HPA 轴的活性，最终表现为糖皮质激素水平降低；而糖皮质激素可对免疫细胞产生负反馈，抑制促炎分子的进一步合成和释放，从而刺激或抑制免疫功能[24]。此外，免疫系统与自主神经系统及周围神经之间也存在相互作用。神经系统中的神经元及神经纤维表面可表达特异性免疫介质受体，而免疫系统中的免疫细胞膜上可表达神经肽受体及神经递质受体，因此，感觉神经元可被免疫细胞分泌的炎症介质激活并释放神经肽及神经介质，而神经肽和神经介质可调控免疫细胞的功能[25]。

2 CFS 的表观遗传学机制

表观遗传修饰与 CFS 复杂的病理生理变化密切相关，可能是参与 CFS 发生发展的重要机制之一。免疫细胞、细胞因子、糖皮质激素、新陈代谢等参与 CFS 发病的因素均受表观遗传修饰的调节。表观遗传修饰不仅可调节免疫-炎症通路的多个靶点，还在自身免疫、氧化应激反应的发生以及神经功能、激素水平的调节等方面发挥重要作用。

2.1 miRNA 与 CFS

2.1.1 miRNA 调控 CFS 的免疫机制 miRNA 的表达变化在 CFS 的免疫功能受损中具有重要作用，已成为 CFS 的生物标志物。miRNA 与免疫炎症密切相关，如 miR-146a 可作为 CFS 诊断的细胞毒性 T 淋巴细胞生物标志物[26]。miR-146a 还是免疫和炎症反应的关键调节因子，在信号转导及转录活化因子 1/γ 干扰素轴起核心作用[27]，其过表达通过靶向信号转导及转录活化因子 1 降低 NK 细胞介导的细胞毒性、减少 γ 干扰素和 TNF-α 产生[28]。研究发现，hsa-miR-99b 和 hsa-miR-330-3p 在 B 细胞和 NK 细胞中的表达升高，而 hsa-miR-99b 和 hsa-miR-330-3p 可通过转染 NK 细胞导致基因表达变化，从而上调 γ 干扰素表达，进而参与细胞运动、囊泡形成和肌动蛋白细胞骨架基因的调节；同时，还可激活 NK 细胞并降低其细胞毒性，从而介导 NK 细胞功能障碍[29]。此外，miRNA 还可参与 CFS 中 T 细胞介导的免疫应答。如 miR-150-5p 靶向 BTB 与 CNC 同源基因 2 可促进 T 细胞活化，影响促炎性细胞因子的释放[30]；hsa-miR-127-3p 可通过调节 B 细胞淋巴瘤/白血病-6 抑制 IL-10 的表达，而 hsa-miR-140-5p 表达上调可调节 T 细胞的分化并影响 $CD4^+$ T 细胞代谢；此外，hsa-miR-28-5p 和 hsa-miR-29a-3p 也与 $CD4^+$ T 细胞计数显著相关[31]。miRNA 也可通过 NF-κB 信号通路调节细胞因子的表达，参与免疫炎症反应。如 miR-223 通过调节 TLR4/TLR2/NF-κB/信号转导及转录活化因子 3 信号通路影响炎症细胞因子的表达[32]；而 miR-199-3p 受非酯化脂肪酸和脂肪因子调节，是 NF-κB 和 IL-8 的负调节因子[33]；过表达的 miR-4443 可通过靶向 TNF 受体相关因子 4 激活 NF-κB 通路，上调促炎性细胞因子表达[34]；miR-126a 在单核细胞中表达增加，可下调 CT10 激酶调节子样蛋白表达，而 CT10 激酶调节子样蛋白可抑制细胞侵袭和迁移，并可控制树突状细胞的增殖，表明 miRNA 介导的单核细胞活性增加可能参与 CFS 的发病[35]。此外，miRNA 还可作为 CFS 患者疼痛程度的生物标志物，在调节临床疼痛中发挥重要作用。如 miR-558、miR-146a、miR-150、miR-124 和 miR-143 的差异表达与免疫炎症相关基因 TNF-α、IL-6 和环加氧酶 2 的高表达直接相关，可显著影响 CFS 患者的疼痛程度和频率[36]。

2.1.2 miRNA 调控 CFS 的神经机制 研究表明，CFS 患者运动后其脑脊液中的 miRNA（miR-608、miR-328、miR-200a-5p、miR-93-3p 和 miR-92a-3p）水平降低，而转化生长因子-β 受体 1、胰岛素样生长因子 1 受体和细胞分裂周期蛋白 42 水平均升高，而这些高水平基因潜在的靶细胞包括脉络丛上皮细胞、神经元和小胶质细胞[37]。脉络丛是产生脑脊液的结构，脉络丛上皮细胞是脑脊液 miRNA 的主要来源，因此 miRNA 可作为调节脉络丛功能的靶点，如 miR-328 可调节细胞外屏障功能[37]，而 miR-155-5p 在脉络丛上皮细胞衍生的细胞外囊泡中过表达可激活核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 炎症小体，导致神经元活力降低[38]。

CFS 患者脑区存在广泛的小胶质细胞激活[12]，运动后小胶质细胞中的 miRNA 水平降低，从而促进炎症细胞因子表达，产生神经炎症反应，导致 CFS 患者劳力后不适等[39]。miRNA 可调节中枢神经系统的免疫炎症反应、神经冲动的传递和基因表达以及大脑发育和功能等，还可通过调节线粒体的功能和

能量代谢参与疲劳的发生发展[40]。如 let-7b-5P、miR-148a-3P、miR-124-3P、miR-107-3P 和 miR-370-3P 可通过调节神经冲动的传递和基因表达以及下丘脑对针灸治疗的耐受性，影响身体疲劳[41]。此外，miRNA 还可通过与环状 RNA 竞争性结合调控基因表达，与竞争性内源 RNA 形成调控网络。环状 RNA 可通过调节 NF-κB 通路、TNF-α 和 IL-1β 等参与疲劳的发生发展。如有研究发现，长链非编码 RNA 肺腺癌相关转录子 1 作为 miR-199b 的内源 RNA，可通过 miR-199b/IκB 激酶 β/NF-κB 信号通路促进炎症细胞因子（TNF-α 和 IL-1β）释放，进而促进小胶质细胞的炎症反应[42]。

2.1.3　miRNA 作为 CFS 的治疗靶点　Takakura 等[43]首次证实，定期练习卧式等长瑜伽可改善 CFS 患者疲劳症状，同时改变其血清 miRNA 表达（4 个 miRNA 表达上调，42 个 miRNA 表达下调），因此，这些差异表达的 miRNA 可作为 CFS 患者疲劳缓解的生物标志物。此外，miRNA 还可能成为 CFS 药物治疗的靶点，CFS 相关的 miRNA 可促进或抑制药物疗效，从而影响 CFS 患者的药物治疗敏感性或不良反应；同时，药物也会影响 miRNA 表达，如 miR-27b 表达会受到氟西汀的影响[44]。因此，未来深入研究 CFS 与相关 miRNA 的关系可促进药物基因组学/药物表观基因组学研究，为临床个性化和精准医疗计划提供帮助。

2.2　DNA 甲基化与 CFS　虽然目前关于 DNA 甲基化与 CFS 关系的研究仍较少，但既往研究提示 CFS 患者的 DNA 甲基化与免疫反应、能量代谢和神经系统破坏均密切相关。如有研究发现，CFS 患者与健康者存在与线粒体功能相关的解偶联蛋白 2、线粒体离子肽酶 1 和 NDUFA11（膜结合线粒体复合物 1 的一个亚基）调控区域的甲基化差异，表明 CFS 患者甲基化表达异常可能是对线粒体功能障碍的代偿期反应，导致能量代谢功能受损[45-46]。既往研究发现，在与免疫和炎症反应相关的基因调控区域中存在干扰素调节因子 4 和 EXOC2（exocyst complex component 2）低甲基化，干扰素调节因子 4 可通过激活免疫反应保护细胞免受病毒感染，而 EXOC2 可参与针对病毒感染的免疫反应，EXOC2 上调可导致 CFS 患者出现发热、肌肉疼痛和流感样症状[46]。Trivedi 等[47]研究发现，与健康对照者相比，CFS 患者外周血单核细胞中存在 307 个差异表达的甲基化启动子，基质金属蛋白酶 14、促分裂原活化的蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）4、MAPK12 和环腺苷酸应答元件结合蛋白 5 启动子低甲基化均可激活 TNF 信号通路，导致促炎性细胞因子过表达；miR-148a 启动子低甲基化则可导致其过表达，从而损害 TLR 触发的树突状细胞的先天免疫反应和抗原呈递，同时还可通过抑制 DNA 甲基转移酶 1 的表达促进 $CD4^+$ T 细胞的 DNA 低甲基化。此外，CFS 患者与健康受试者的 DNA 甲基化模式及免疫细胞非编码 RNA 谱也存在差异，基因组区域的低甲基化可触发沉默的转座因子的转录激活，从而导致非感染性情况下的先天免疫反应以及细胞 miRNA 损害[48]。

CFS 患者的神经内分泌异常与 DNA 甲基化有关，包括 HPA 轴功能减退。Vangeel 等[49]发现，CFS 患者外周血糖皮质激素受体——核受体亚家族 3C 组成员 1-1F 基因低甲基化，糖皮质激素受体表达增高可引起 HPA 轴负反馈，导致 CFS 患者皮质醇水平降低，提示 CFS 患者存在 HPA 轴失调及糖皮质激素受体敏感性增强。还有研究发现，脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor，BDNF）与海马神经元可塑性密切相关，CFS 患者存在 BDNF 水平升高和外显子 9 中的 BDNF 低甲基化，这种 BDNF 的低甲基化可调节 BDNF 蛋白水平，影响海马神经元的数量、结构和功能，从而诱发 CFS[50]。

2.3　组蛋白修饰与 CFS　CFS 患者劳累后不适与嘌呤代谢失调和低醋酸盐水平相关，而嘌呤代谢与糖酵解失调可导致乙酸盐水平降低、组蛋白去乙酰化激活以及细胞质和线粒体酶的乙酰化失调，其中 CFS 患者的组蛋白去乙酰化酶（histone deacetylase，HDAC）2 和 HDAC3 水平分别增加了 4 倍和 2 倍，且运动后表达上调的基因存在较高水平的 HDAC1 和 HDAC2 结合位点[51]。此外，内皮功能障碍也参与 CFS 的发病，内皮型一氧化氮合酶可产生一氧化氮，维持内皮稳态，而沉默信息调节因子 1 可抑制炎症和氧化应激，并通过激活内皮细胞中的内皮型一氧化氮合酶增加一氧化氮的产生[52]。还有研究发现，CFS 患者外周血中的 miR-21、miR-34a、miR-92a、miR-126 和 miR-200c 水平增加，而 HDAC1 是 miRNA 网络中最关键的节点[53]。HDAC1 可去除蛋白质上的

乙酰赖氨酸标记,导致染色质凝聚和基因表达水平降低;同时,HDAC1 还可通过沉默信息调节因子 1/内皮型一氧化氮合酶轴调节内皮功能障碍,在 CFS 中发挥重要作用[47,54]。

CFS 患者存在异常的蛋白质磷酸化。MAPK 和 p38 磷酸化受损均与 CFS 及其他慢性炎症疾病的发病机制有关[55]。研究显示,与健康受试者相比,CFS 患者 NK 细胞中的胞外信号调节激酶 1/2 和 MAPK 激酶 1/2 的磷酸化水平均显著降低[56],而 MAPK 胞内信号对 NK 细胞的协同效应可确保有效清除靶细胞。MAPK 磷酸化可介导基本免疫过程,而 MAPK 磷酸化水平降低可导致细胞因子翻译、溶细胞颗粒极化及裂解蛋白释放异常;同时,CFS 患者体内响应细胞因子激活而提供能量的细胞内途径减少,导致 NK 细胞脱颗粒和裂解蛋白释放发生变化,从而导致细胞毒性功能受损[18,57]。Naviaux 等[58]发现,CFS 患者血浆中的鞘脂类、磷脂、嘌呤、支链氨基酸、过氧化物酶以及线粒体等代谢水平均降低。代谢异常受氧化还原反应和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸的调节,当受到胞外刺激因子刺激时,还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶中的非吞噬细胞氧化酶蛋白过表达,导致活性氧水平升高,不仅可产生氧化应激反应、诱导 p38 MARK 磷酸化,通过 p38 MAPK 介导的 p38 MAPK-还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 1-活性氧途径影响脂质代谢[59],还可通过激活蛋白激酶 B 信号通路抑制脂解,促进葡萄糖转运和糖原合成[60]。

3 小 结

表观遗传学作为一种通过表观遗传修饰调控基因表达变化的机制,已被广泛应用于各种疾病的研究[61]。表观遗传修饰的变化涉及免疫细胞介导的细胞毒性活动受损和免疫功能激活,而调节葡萄糖吸收、脂代谢和 HPA 轴功能以及降低抗氧化能力等均可能是 CFS 发病的重要因素。表观遗传学特征不仅有助于阐明 CFS 的发生发展机制,还有望成为诊断 CFS 的生物标志物和治疗靶点。但 CFS 发病机制复杂,不仅涉及神经、内分泌、免疫等方面,还涉及表观遗传修饰,而不同的表观修饰间也存在相互作用。因此,以表观遗传学为突破口,阐明 CFS 发病机制及各发病因素之间的相互关系,可以为 CFS 患者的治疗提供帮助。

参考文献

[1] Sandler CX, Lloyd AR. Chronic fatigue syndrome: Progress and possibilities[J]. Med J Aust, 2020, 212(9): 428-433.

[2] 冯楚文,屈媛媛,孙忠人,等. 电针抑制 NF-κB 活性改善慢性疲劳综合征大鼠认知功能障碍的实验研究[J]. 针刺研究, 2021, 46(9): 775-781.

[3] 方俊成,傅骞,王宏娟,等. 柴胡桂枝汤治疗慢性疲劳综合征临床研究[J]. 新中医, 2021, 53(11): 15-17.

[4] 蒙秀东,李昕,陈波,等. 慢性疲劳综合征发病机制的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(2): 361-365.

[5] Wong TL, Weitzer DJ. Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)-A Systemic Review and Comparison of Clinical Presentation and Symptomatology[J]. Medicina (Kaunas), 2021, 57(5): 418.

[6] Roberts E, Wessely S, Chalder T, *et al*. Mortality of people with chronic fatigue syndrome: A retrospective cohort study in England and Wales from the South London and Maudsley NHS Foundation Trust Biomedical Research Centre (SLaM BRC) Clinical Record Interactive Search (CRIS) Register[J]. Lancet, 2016, 387(10028): 1638-1643.

[7] Maxmen A. A reboot for chronic fatigue syndrome research[J]. Nature, 2018, 553(7686): 14-17.

[8] 张凌燕,阮祥燕. 三阴性乳腺癌的表观遗传学研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(7): 1259-1264.

[9] Anderson G, Maes M. Mitochondria and immunity in chronic fatigue syndrome[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2020, 103: 109976.

[10] 李瑞丽,胡迪,崔翼龙,等. 慢性疲劳综合征的神经炎症机制[J]. 国际精神病学杂志, 2020, 47(6): 1113-1117.

[11] Bjørklund G, Dadar M, Pivina L, *et al*. Environmental, Neuro-immune, and Neuro-oxidative Stress Interactions in Chronic Fatigue Syndrome[J]. Mol Neurobiol, 2020, 57(11): 4598-4607.

[12] Nakatomi Y, Mizuno K, Ishii A, *et al*. Neuroinflammation in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: An 11C-(R)-PK11195 PET study[J]. J Nucl Med, 2014, 55(6): 945-950.

[13] Noda M, Ifuku M, Hossain MS, *et al*. Glial Activation and Expression of the Serotonin Transporter in Chronic Fatigue Syndrome[J]. Front Psychiatry, 2018, 9: 589.

[14] Roerink ME, Roerink SHPP, Skoluda N, *et al*. Hair and salivary cortisol in a cohort of women with chronic fatigue syndrome[J]. Horm Behav, 2018, 103: 1-6.

[15] Lynn M, Maclachlan L, Finkelmeyer A, *et al*. Reduction of Glucocorticoid Receptor Function in Chronic Fatigue Syndrome[J]. Mediators Inflamm, 2018, 2018: 3972104.

[16] Morris G, Anderson G, Maes M. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Hypofunction in Myalgic Encephalomyelitis (ME)/Chronic Fatigue Syndrome (CFS) as a Consequence of Activated Immune-Inflammatory and Oxidative and Nitrosative Pathways[J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(9): 6806-6819.

[17] Mandarano AH, Maya J, Giloteaux L, *et al*. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients exhibit altered T cell metabolism and cytokine associations[J]. J Clin Invest, 2020, 130(3): 1491-1505.

[18] 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.

[19] Eaton-Fitch N, du Preez S, Cabanas H, *et al*. A systematic review of natural killer cells profile and cytotoxic function in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome[J]. Syst Rev, 2019, 8(1): 279.

[20] Corbitt M, Eaton-Fitch N, Staines D, *et al*. A systematic review of cytokines in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis/systemic exertion intolerance disease (CFS/ME/SEID)[J]. BMC Neurol, 2019, 19(1): 207.

[21] Morris G, Maes M. Increased nuclear factor-κB and loss of p53 are key mechanisms in Myalgic Encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS)[J]. Med Hypotheses, 2012, 79(5): 607-613.

[22] Steiner S, Becker SC, Hartwig J, *et al*. Autoimmunity-Related Risk Variants in PTPN22 and CTLA4 Are Associated With ME/CFS With Infectious Onset[J]. Front Immunol, 2020, 11: 578.

[23] Loebel M, Strohschein K, Giannini C, *et al*. Deficient EBV-specific B- and T-cell response in patients with chronic fatigue syndrome[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e85387.

[24] Russell L, Broderick G, Taylor R, *et al*. Illness progression in chronic fatigue syndrome: A shifting immune baseline[J]. BMC Immunology, 2016, 17: 3.

[25] 陈靖媛, 陈枫虹, 史剑波. 神经免疫在变应性疾病中的作用研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(2): 150-157.

[26] Cheema AK, Sarria L, Bekheit M, *et al*. Unravelling myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): Gender-specific changes in the microRNA expression profiling in ME/CFS[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(10): 5865-5877.

[27] Mastroianni J, Stickel N, Andrlova H, *et al*. miR-146a Controls Immune Response in the Melanoma Microenvironment[J]. Cancer Res, 2019, 79(1): 183-195.

[28] Xu D, Han Q, Hou Z, *et al*. miR-146a negatively regulates NK cell functions via STAT1 signaling[J]. Cell Mol Immunol, 2017, 14(8): 712-720.

[29] Petty RD, McCarthy NE, Le Dieu R, *et al*. MicroRNAs hsa-miR-99b, hsa-miR-330, hsa-miR-126 and hsa-miR-30c: Potential Diagnostic Biomarkers in Natural Killer (NK) Cells of Patients with Chronic Fatigue Syndrome (CFS)/Myalgic Encephalomyelitis (ME)[J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0150904.

[30] Li Y, Yu J, Wang F, *et al*. MiR-150-5p regulate T cell activation in severe aplastic anemia by targeting Bach2[J]. Cell Tissue Res, 2021, 384(2): 423-434.

[31] Nepotchatykh E, Elremaly W, Caraus I, *et al*. Profile of circulating microRNAs in myalgic encephalomyelitis and their relation to symptom severity, and disease pathophysiology[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 19620.

[32] Wu J, Niu P, Zhao Y, *et al*. Impact of miR-223-3p and miR-2909 on inflammatory factors IL-6, IL-1β, and TNF-α, and the TLR4/TLR2/NF-κB/STAT3 signaling pathway induced by lipopolysaccharide in human adipose stem cells[J]. PLoS One, 2019, 14(2): e0212063.

[33] Gu N, You L, Shi C, *et al*. Expression of miR-199a-3p in human adipocytes is regulated by free fatty acids and adipokines[J]. Mol Med Rep, 2016, 14(2): 1180-1186.

[34] Qi Y, Zhou Y, Chen X, *et al*. Microrna-4443 causes $CD4^+$ T cells dysfunction by targeting TNFR-associated Factor 4 in Graves' disease[J]. Front Immunol, 2017, 8: 1440.

[35] Feng R, Chen X, Yu Y, *et al*. miR-126 functions as a tumour suppressor in human gastric cancer[J]. Cancer Lett, 2010, 298(1): 50-63.

[36] Al-Rawaf HA, Alghadir AH, Gabr SA. MicroRNAs as Biomarkers of Pain Intensity in Patients With Chronic Fatigue Syndrome[J]. Pain Pract, 2019, 19(8): 848-860.

[37] Narayan V, Shivapurkar N, Baraniuk JN. Informatics Inference of Exercise-Induced Modulation of Brain Pathways Based on Cerebrospinal Fluid Micro-RNAs in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome[J]. Netw Syst Med, 2020, 3(1): 142-158.

[38] Yang Z, Shi X, Gao Z, *et al*. miR-155-5p in Extracellular Vesicles Derived from Choroid Plexus Epithelial Cells Promotes Autophagy and Inflammation to Aggravate Ischemic Brain Injury in Mice[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 8603427.

[39] Rodríguez-Gómez JA, Kavanagh E, Engskog-Vlachos P, *et al*. Microglia: Agents of the CNS Pro-Inflammatory Response[J]. Cells, 2020, 9(7): 1717.

[40] Yang X, Li F, Ma J, *et al*. Study on the Relationship between the miRNA-centered ceRNA Regulatory Network and Fatigue[J]. J Mol Neurosci, 2021, 71(10): 1967-1974.

[41] Cui L, Ding Y, Feng Y, *et al*. MiRNAs are involved in chronic electroacupuncture tolerance in the rat hypothalamus[J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(2): 1429-1439.

[42] Zhou HJ, Wang LQ, Wang DB, *et al*. Long noncoding RNA MALAT1 contributes to inflammatory response of microglia following spinal cord injury via the modulation of a miR-199b/IKKβ/NF-κB signaling pathway[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2018, 315(1): C52-61.

[43] Takakura S, Oka T, Sudo N. Changes in circulating microRNA after recumbent isometric yoga practice by patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: An explorative pilot study[J]. Biopsychosoc Med, 2019, 13: 29.

[44] Almenar-Pérez E, Sánchez-Fito T, Ovejero T, *et al*. Impact of Polypharmacy on Candidate Biomarker miRNomes for the Diagnosis of Fibromyalgia and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Striking Back on Treatments[J]. Pharmaceutics, 2019, 11(3): 126.

[45] Sweetman E, Kleffmann T, Edgar C, *et al*. A SWATH-MS analysis of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome peripheral blood mononuclear cell proteomes reveals mitochondrial dysfunction[J]. J Transl Med, 2020, 18(1): 365.

[46] Helliwell AM, Sweetman EC, Stockwell PA, *et al*. Changes in DNA methylation profiles of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients reflect systemic dysfunctions[J]. Clin Epigenetics, 2020, 12(1): 167.

[47] Trivedi MS, Oltra E, Sarria L, *et al*. Identification of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome-associated DNA methylation patterns[J]. PLoS One, 2018, 13(7): e0201066.

[48] Almenar-Pérez E, Ovejero T, Sánchez-Fito T, *et al*. Epigenetic Components of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Uncover Potential Transposable Element Activation[J]. Clin Ther, 2019, 41(4): 675-698.

[49] Vangeel EB, Kempke S, Bakusic J, *et al*. Glucocorticoid receptor DNA methylation and childhood trauma in chronic fatigue syndrome patients[J]. J Psychosom Res, 2018, 104: 55-60.

[50] Polli A, Ghosh M, Bakusic J, *et al*. DNA Methylation and Brain-Derived Neurotrophic Factor Expression Account for Symptoms and Widespread Hyperalgesia in Patients With Chronic Fatigue Syndrome and Comorbid Fibromyalgia[J]. Arthritis Rheumatol, 2020, 72(11): 1936-1944.

[51] McGregor NR, Armstrong CW, Lewis DP, *et al*. Post-Exertional Malaise is Associated with Hypermetabolism, Hypoacetylation and Purine Metabolism Deregulation in ME/CFS Cases[J]. Diagnostics (Basel), 2019, 9(3): 70.

[52] Kauppinen A, Suuronen T, Ojala J, *et al*. Antagonistic crosstalk between NF-κB and SIRT1 in the regulation of inflammation and metabolic disorders[J]. Cell Signal, 2013, 25(10): 1939-1948.

[53] Blauensteiner J, Bertinat R, León LE, *et al*. Altered endothelial dysfunction-related miRs in plasma from ME/CFS patients[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 10604.

[54] Haberland M, Montgomery RL, Olson EN. The many roles of histone deacetylases in development and physiology: Implications for disease and therapy[J]. Nat Rev Genet, 2009, 10(1): 32-42.

[55] Kaminska B. MAPK signalling pathways as molecular targets for anti-inflammatory therapy-from molecular mechanisms to therapeutic benefits[J]. Biochim Biophys Acta, 2005, 1754(1/2): 253-262.

[56] Huth TK, Staines D, Marshall-Gradisnik S. ERK1/2, MEK1/2 and p38 downstream signalling molecules impaired in CD56 dim CD16$^+$ and CD56 bright CD16 dim/-natural killer cells in Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis patients[J]. J Transl Med, 2016, 14: 97.

[57] Nguyen T, Staines D, Johnston S, *et al*. Reduced glycolytic reserve in isolated natural killer cells from Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients: A preliminary investigation[J]. Asian Pac J Allergy Immunol, 2019, 37(2): 102-108.

[58] Naviaux RK, Naviaux JC, Li K, *et al*. Metabolic features of chronic fatigue syndrome[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(37): E5472-5480.

[59] 刘国成,袁晓兰,赵莉娜,等. P38MAPK、Nox1 及 ROSmRNA 在早发型重度子痫前期患者胎盘组织中的表达及意义[J]. 现代医院, 2014, 14(1): 16-19.

[60] 安丽平,于琨,耿海波,等. 丹酚酸 B 抗氧化应激损伤机制的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(22): 227-234.

[61] 滕方舟,魏颖,王文倩,等. 表观遗传修饰在哮喘中的作用[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(21): 2664-2671.

收稿日期:2021-08-24 修回日期:2022-03-13 编辑:郑雪

(上接第 2876 页)

[42] Zahedi MJ, Behrouz V, Azimi M. Low fermentable oligo-di-monosaccharides and polyols diet versus general dietary advice in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: A randomized controlled trial[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2018, 33(6): 1192-1199.

[43] Patcharatrakul T, Juntrapirat A, Lakananurak N, *et al*. Effect of Structural Individual Low-FODMAP Dietary Advice vs. Brief Advice on a Commonly Recommended Diet on IBS Symptoms and Intestinal Gas Production[J]. Nutrients, 2019, 11(12): 2856.

[44] Harvie RM, Chisholm AW, Bisanz JE, *et al*. Long-term irritable bowel syndrome symptom control with reintroduction of selected FODMAPs[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(25): 4632-4643.

[45] Bennet S, Böhn L, Störsrud S, *et al*. Multivariate modelling of faecal bacterial profiles of patients with IBS predicts responsiveness to a diet low in FODMAPs[J]. Gut, 2018, 67(5): 872-881.

[46] Eswaran S, Dolan RD, Ball SC, *et al*. The Impact of a 4-Week Low-FODMAP and mNICE Diet on Nutrient Intake in a Sample of US Adults with Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea[J]. J Acad Nutr Diet, 2020, 120(4): 641-649.

[47] Rej A, Shaw CC, Buckle RL, *et al*. The low FODMAP diet for IBS; A multicentre UK study assessing long term follow up[J]. Dig Liver Dis, 2021, 53(11): 1404-1411.

收稿日期:2021-05-26 修回日期:2022-05-11 编辑:孙洪芳