

DOI: 10.16016/j.1000-5404.201905187

不明原因疾病——“阴性艾滋病”的研究进展

熊鸿燕, 王太武 400038 重庆, 陆军军医大学(第三军医大学)军事预防医学系军队流行病学教研室



[摘要] 近年来, 我们研究小组跟踪观察了一群不被临床医生识别的、被称为“阴性艾滋病”或恐艾症的“患者”。由于“患者”主诉症状与临床常规检测结果不一致, 往往被作为心理问题予以处置。调查显示, 大多数“患者”是在不安全性行为后不久即发生类似感冒、呼吸道感染、肠道感染的症状, 急性期后又出现持续、迁延的慢性症状, 涉及咽喉、皮肤、肌肉、骨骼、神经等系统。“患者”因疾病所致的衰弱, 生活质量明显下降。初步的血清学指标测试显示, “患者”体内存在明显的免疫功能异常及炎性反应。此外, 其肠道细菌种类也发生了明显变化。进一步研究表明, “阴性艾滋病”“患者”与国际学术界报道的慢性疲劳综合征(chronic fatigue syndrome, CFS)在症状特征和认识历程方面非常相似。2015年, 美国卫生部门确认CFS属于具有生物学基础的疾病, 不是纯粹的心理问题。最新的研究信息显示, CFS与病原体感染有明显的关联, “患者”体内呈现免疫功能障碍, 激素调节、新陈代谢和氧化应激反应异常等现象。由此, 我们认为“阴性艾滋病”“患者”可能是CFS的一个病例亚组, 其症状是因病原体感染引起的系列病理反应所致。现有临床常规检测指标项目的局限可能人为掩盖了疾病的危害效应。

[关键词] 阴性艾滋病; 恐艾症; 慢性疲劳综合征; 不明原因疾病

[中图分类号] R181.37; R512.91

[文献标志码] A

Progress of a cause-unidentified disease: negative AIDS

XIONG Hongyan, WANG Taiwu Department of Military Epidemiology, Faculty of Military Preventive Medicine, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[Abstract] In recent years, our research team has followed up and observed a group of “patients” who are unknown by clinicians and called as “negative AIDS” or “AIDS phobia”. Because the complaint symptoms of these “patients” are not consistent with the results of clinical routine tests, they are often treated as patients with psychological disorders. Our questionnaire investigation showed that most of the “patients” have symptoms similar to cold, respiratory tract infection and intestinal infection shortly after an unsafe sexual behavior. And after acute period, the chronic symptoms persist and delay, involving the pharynx, larynx, skin, muscle, skeleton, nerve and other systems. These “patients” are weakened by illness, and loss of the quality of life. The preliminary tests about serological indicators showed that there are obvious immunological abnormalities and inflammatory reactions *in vivo*. In addition, the analysis of gut microbiota diversity also showed significant changes. Further literature studies showed that “negative AIDS” patients are very similar to chronic fatigue syndrome (CFS) reported by international academic community in terms of symptomatic characteristics and cognitive process. In 2015, the U. S health departments confirmed that CFS is a biologically based disease, not a purely psychological problem. Recent research information shows that CFS is significantly associated with pathogenic infections. The patients present immune dysfunction and abnormal response in hormone regulation, metabolism and oxidative stress reaction. In summary, we could propose that

[通信作者] 熊鸿燕, 博士, 教授, 博士生导师。曾担任陆军军医大学预防医学系军队流行病学教研室主任, 全国公共卫生学会委员, 全军流行病学分会常务委员, 重庆市流行病学分会主任委员。主要从事流行病学方面的研究。E-mail: 1653194232@qq.com

the “negative AIDS” patients may be a subgroup of CFS, whose symptoms are induced by a series of pathological reactions caused by pathogen infection. The limitations of current routine clinical indicators could artificially cover the hazard the disease.

[Key words] negative AIDS; AIDS phobia; chronic fatigue syndrome; cause-unidentified disease

Corresponding author: XIONG Hongyan, E-mail: 1653194232@qq.com

2013年,我们报道了一起不明原因“疾病”的流行病学调查^[1],相关信息得到广泛、持续的关注。该“疾病”主诉症状类似 AIDS,但连续的血液检查 HIV 均呈现阴性。因此,医疗单位和社会新闻媒介有“阴性艾滋病”(简称“阴滋病”)或恐艾症称谓。近年来,相同“病例”仍然不断出现。由于这些“患者”的常规临床检测指标与主诉症状相悖,临床医师不能识别,往往被作为心理问题来应对。现就近年来我们小组的研究工作和相关文献分析进行总结,以唤起临床医生和相关医学研究者对此类“患者”的重视。

1 关于“阴滋病”“患者”

从 2009 年开始,国内一些医院及疾病预防控制中心(CDC)不断遇见了一些特殊“患者”。这些“患者”描述他们在不安全性行为后出现发热、胸痛、腹泻、淋巴结部位肿胀感、骨痛、肌肉痛、严重咽炎、皮肤结节、关节弹响、CD4 降低等症状及体征。他们往往因为类似艾滋病的系列症状而怀疑自己感染了 HIV。但在医院和各地 CDC 反复进行 HIV 检测,结果均为阴性。从 2009 年至今,国内多个研究机构关注过这一“患者”群体,开展了典型病例的初步观察和分析。2011 年 1 月,根据中国 CDC 专题研究小组的结果^[2],有关部门作出了“阴滋病”是恐艾症的结论。部分“患者”不接受恐艾症的结论,不断通过信函、上访等方式寻求有关部门及研究机构的帮助。2015 年 6 月,国家卫生计生委疾控局组织召开了“阴滋病”工作研讨

会^[3]。根据研究现状及初步结果,认为该“疾病”可能不是单一病原体感染引起,而是多种因素所致(包括心理因素),需要进一步开展科学研究。

2 关于我们研究组的工作

在校内外相关科室的支持、帮助下,我们研究组从 2012 年开始关注这一“患病”群体,是国内开展该问题研究最持久的小组。尽管该问题的复杂性增加了开展这项工作的难度,但经过研究组的不懈努力,研究还是取得一些进展。

了解到大部分“患者”在急性发病前有可疑的感染暴露史,症状呈现的炎性反应明显,我们进一步在现场调查中设计了人体样本细菌多样性分析和一些血清学指标的检测,相关结果客观地验证了该群体免疫功能异常和炎性反应存在(图 1)。考虑到其现象的复杂性,为加快研究进度,我们通过文献阅读分析、寻找同类疾病,采用不明原因疾病研究的经典方法——类推法,去尽快获得对该“患者”人群的认识。在文献研究中,慢性疲劳综合征(chronic fatigue syndrome, CFS)继 CD4⁺T 淋巴细胞缺陷综合征(ICL)和非结核分枝杆菌感染(NTM 感染)进入了我们的视野。CFS 的群体现象与我国的“阴滋病”在临床特征和被社会认同历程方面有着惊人的相似。近年来国际社会对 CFS 研究的突破性进展信息,也印证了我们对“阴滋病”问题的认识和推论。



A: 寻求救治的“患者”; B: “患者”样本检测现场

图 1 “阴滋病”调查和检测现场(由本研究组提供)

3 对“患者”生物样本的差异特征观察

“阴滋病”“患者”的最大特点是主诉与临床检测指标不一致。继 2012 年的现场调查后, 2014 年我们再次对 58 例典型“患者”开展生物样本的收集。样本包括血液、唾液、粪便等。依据前期研究线索和国内外相关报道的结果, 设定部分相关的指标进行观察。目前已经完成的血清学指标涉及 C 反应蛋白 (CRP), 血清 IgA、IgM, 降钙素原 (PCT) 抗体等。唾液和粪便样本采用微生物菌群多样性分析方法进行差异观察。

3.1 血清学指标差异

测试结果显示: CFS 病例组 CRP 水平显著高于健康对照组 [1.35 (0.54, 2.68) mg/L vs 0.54 (0.29, 0.97) mg/L, $P < 0.01$]; CFS 病例组 IgA 水平显著高于健康对照组 [3.50 (2.10, 5.44) mg/L vs 2.11 (0.58, 3.51) mg/L, $P < 0.001$]; CFS 病例组 IgM 水平显著高于健康对照组 [94.82 (67.10, 122.27) mg/L vs 46.04 (33.21, 76.63) mg/L, $P < 0.001$, 图 2]。而 PCT 两组间的差异无统计学意义。以上数据显示: 病例组体内明显存在炎症反应和免疫功能异常。根据 PCT 反应不明显, 可以推论“患者”的这种炎症反应表现强度有限, 不容易被常规临床检测指标识别。

3.2 人体样本细菌多态性差异

基于细菌 16S rRNA 测序的微生物群落分析方法, 肠道细菌多样性分析显示 (图 3): CFS 病例组与健康对照组的多样性指数在组间存在明显差异。这些差异细菌 (涉及 30 个细菌属) 具有显著的影响力 (LDA > 3.0, 图 4)。在属水平上, 病例组高于对照组的有拟杆菌属 (*Bacteroides*)、假丁酸弧菌属 (*Pseudobutyribrio*)、*Alistipes* 等; 而病例组低于对照组的有肠球菌 (*Enterococcus*)、*Escherichia-Shigella*、*Lachnospirillum* 等。基于 COG 和 KEGG 功能数据库, 采用 PICRUST 对群落细菌

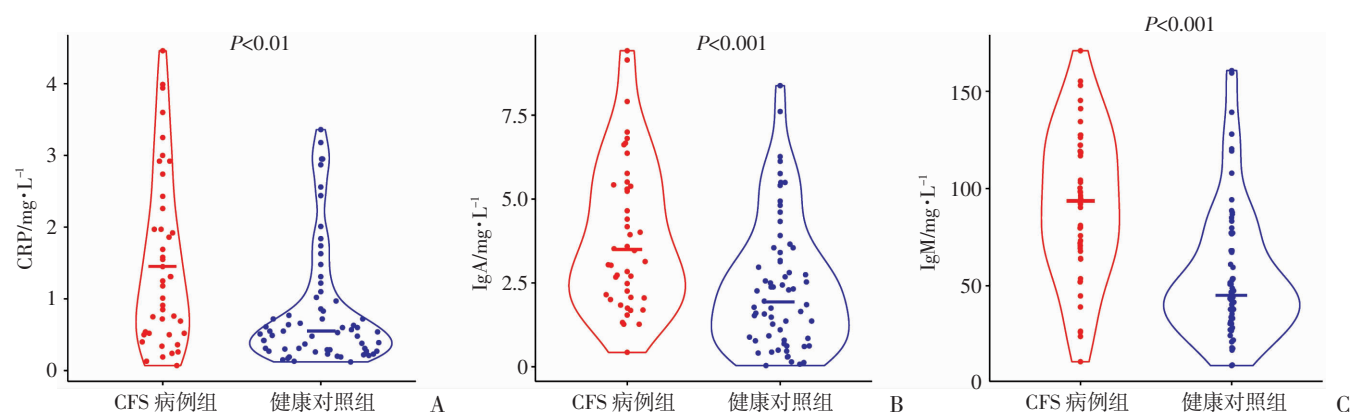
功能进行预测, 发现病例组肠道细菌的变异使 5 项功能发生改变。涉及 RNA 合成与修饰, 核苷酸转运、代谢, 能量的产生和转换功能, 信号转导机制和胞外结构功能等。这些功能的变化与 CFS 的主要症状和体征 (疲劳、炎症反应、免疫功能异常) 发生有一致性分布特点, 其关联作用有待进一步研究。

分析数据显示: 病例组口腔唾液样本的菌群仍然具有复杂的变化特征, 与肠道菌群相比, 有一致性特点, 也有非一致性特点, 但口腔细菌群落的多态性改变总体小于肠道菌群。

4 以文献为依据的相关信息分析

4.1 关于 CFS

CFS, 之前也被称为“肌痛性脑脊髓炎” (myalgic encephalomyelitis, ME), 最早由美国 CDC (Centers for Disease Control and Prevention) 于 1988 年命名, 并由 HOLMES 等^[4]首次提出诊断标准, 后经过 FUKUDA 等^[5]的进一步修订, 1994 年形成了目前公认的、也是最常用的 CFS 诊断标准。该诊断标准规定, CFS 具有以下特征: 持续 6 个月以上的严重疲劳为主要症状, 并且在充分休息后也不能缓解, 以及至少 4 项以下症状: ①咽痛; ②注意力不集中或短期记忆力下降; ③淋巴结痛; ④肌肉酸痛; ⑤不伴有红肿的关节疼痛; ⑥新发头痛; ⑦睡眠后不能恢复; ⑧体力或/和脑力劳动后身体不适持续超过 24 h, 同时排除其他可用原发疾病解释的疲劳。随着对 CFS 临床病例的深入观察, 2015 年美国医学研究院 (The Institute of Medicine, IOM) 提出了新的见解, 认为将 CFS 更名为“系统性劳累不耐受疾病” (systemic exertion intolerance disease, SEID), 可以更加准确描述该疾病的特点, 并提出有待评价、实施的新诊断标准^[6]。



A: CRP; B: IgA; C: IgM; *: 水平线表示中位数, 组间检验采用曼惠特 U 检验

图 2 CRP、IgA、IgM 在 CFS“患者”与健康对照之间的差异比较 (数据由本研究组提供)

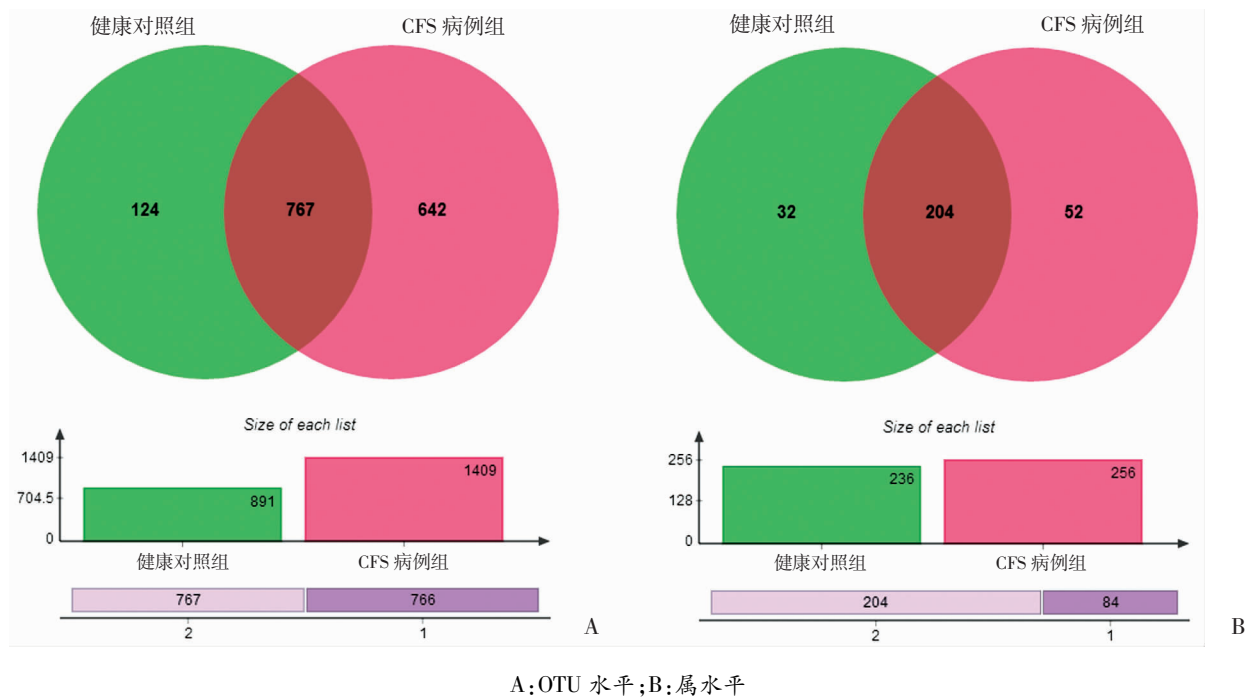


图 3 CSF“患者”与健康对照的肠道菌群 Venn 图(数据由本研究组提供)

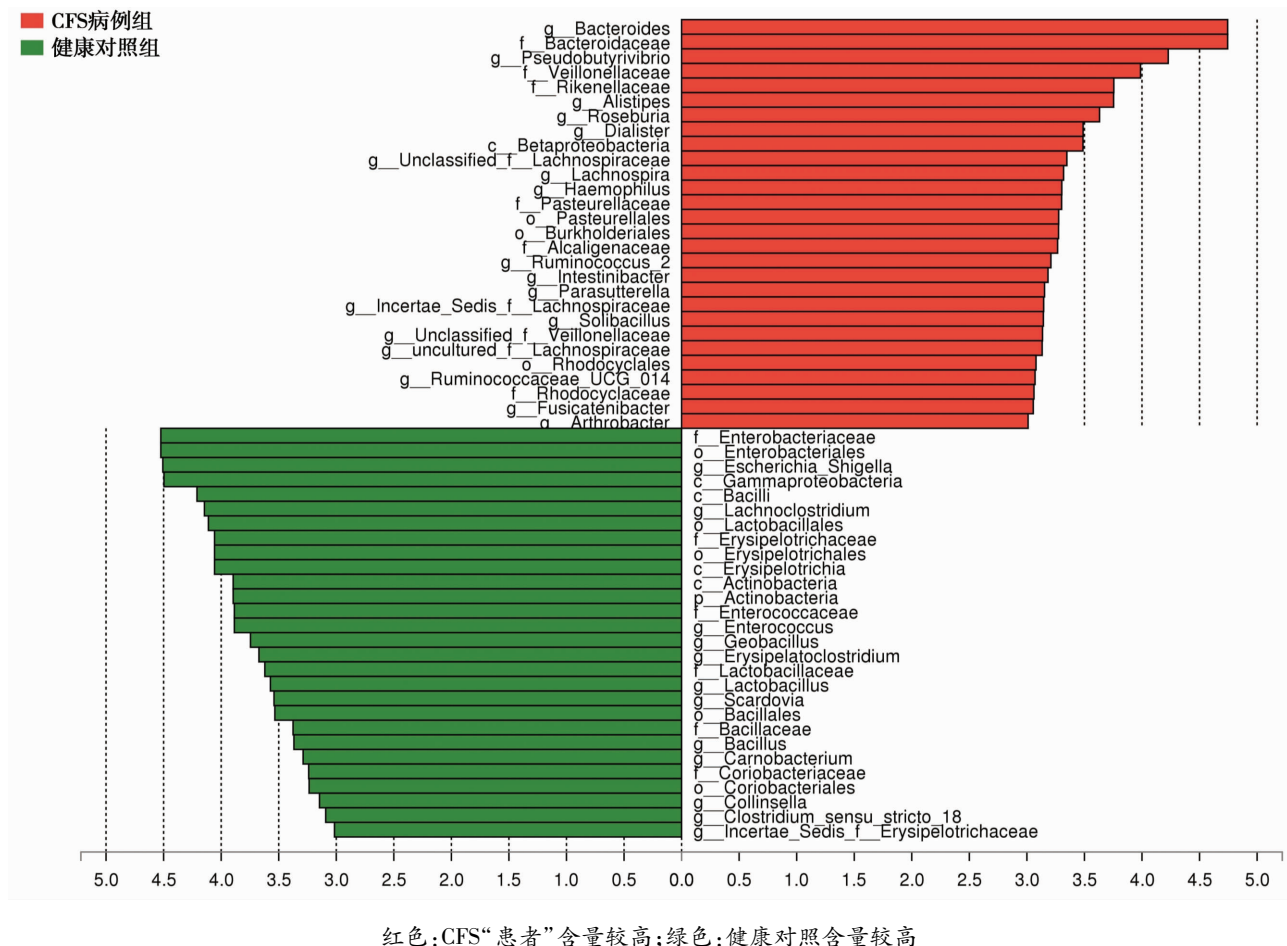


图 4 CSF“患者”与健康对照肠道菌群 LDA 值分布柱状图 (LDA>3.0) (数据由本研究组提供)

美国 CDC 在 20 世纪 90 年代初开始监测 CFS 的流行状况。CFS 是一种衰弱的多系统疾病^[7-8]。其“患者”人群能力差异很大,有些“患者”可以相对正常的生活,另一些却完全卧床,生活不能自理。大多数“患者”在病程中生活、工作能力显著降低,体力活动水平严重降低。出现神经精神和神经心理症状的频率增加。其中认知症状主要表现为注意力、记忆力和反应力减弱^[9-10]。晚期可出现狼疮、类风湿性关节炎、慢性阻塞性肺病、肾病多发性硬化、充血性心力衰竭和糖尿病等。据估计,美国每年因 CFS 造成的经济损失接近 240 亿美元^[11]。

4.2 有关 CFS 研究的历程

为较全面的掌握 CFS 的发展历程,了解研究热点及前沿,我们以 Web of Science 数据库中 2000–2014 年发表的 3 723 篇 CFS 研究论文为对象,以文献计量学的理论为指导,借助图谱可视化技术软件 citespace III 绘制图谱,获得研究国家和核心作者的合作图谱、文献被引及聚类图谱、高频主题词的共现及词频变动趋势图谱^[12-13]。分析显示,CFS 的学术群体主要分布在美国、英国等西方发达国家(图 5);经历了病例特征、影响因素、发病机制及治疗方法的探索历程。近年来,其研究热点为病原体感染的病因学说、CFS 相似性慢性疾病的症状、病理生理学机制等(图 6)。

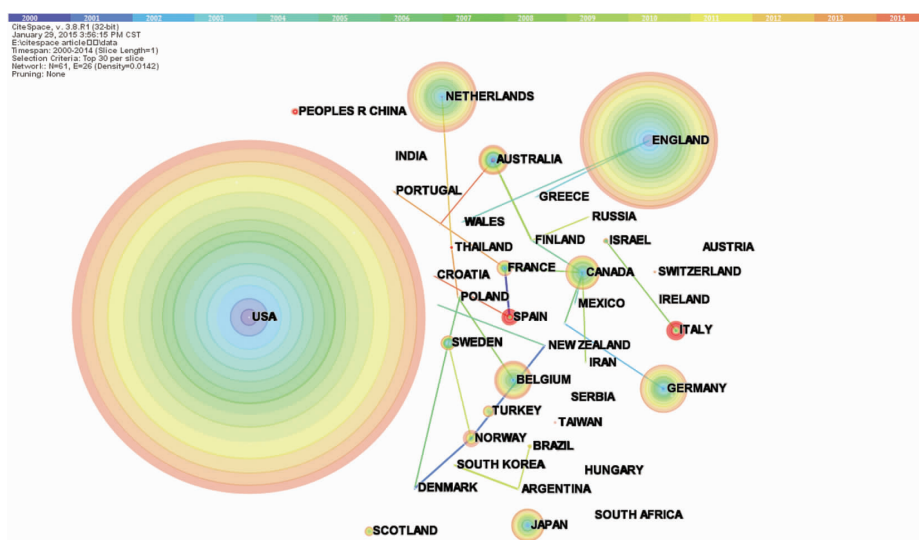


图 5 CFS 研究领域国家合作图谱

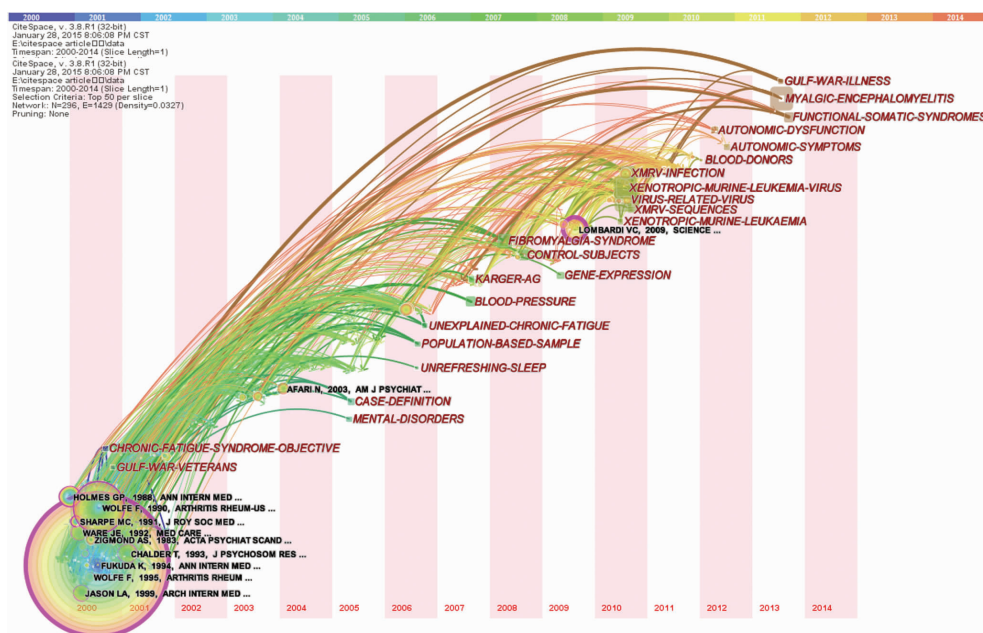


图 6 CFS 的研究前沿演化图谱

4.3 CFS 的隐形特征所带来的危害是公共卫生面临的又一次危机

长期以来,国际医学领域对 CFS 的研究结论不明确,更多地倾向于将 CFS 归类为心理疾病。但是,在美国和英国,围绕着 CFS 以心理为导向的疾病模型和行为治疗一直存在争议^[13-15]。近年来,美国相关研究的信息逐渐清晰。在“患者”群体、专门支持小组、新闻机构和医学研究组织的坚持努力下,2012 年美国政指令美国 IOM 开展了对临床病例的回顾研究。2015 年,其工作报告向社会发布^[6],结合医疗机构最新的研究进展,美国 CDC 将 CFS 作为社会健康危机问题,全面展开了应急反应。CFS 已被确定是一种具有生物学基础的疾病,不是心理问题。病原体感染或其他环境因素暴露是可疑的病因。

根据 IOM 报道,目前 CFS 在美国仍然属于隐形疾病(invisible disease),大多数临床医生不能识别^[6,14]。估计有 8.36~250 万美国人患有 CFS,但其中大部分还没有被确诊;被观察病例中,至少有 1/4 的 CFS“患者”仍然卧病在床;绝大多数“患者”从未恢复到疾病前期的健康水平;CFS 袭击各个年龄段的人群,40~49 岁达到最高,无种族和不同经济群体差异;女性是男性的 2~4 倍(但有迹象显示临床 CFS 男性病例报告不足)。

为应对 CFS 的危机,美国 CDC 和 IOM 在 2012 年开始增加 CFS 专项的研究力量,在流行病学、临床诊治、病因分析等领域开展工作。2015 年,美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)也宣布增加经费预算,开展对 ME/CFS 的研究。由 NIH 临床中心领衔,联合国家神经疾病和脑卒中研究所开展工作。美国卫生部门成立了专门的管理机构——CFS 咨询委员会(Chronic Fatigue Syndrome Advisory Committee, CFSAC)。该机构联合 CDC 和 IOM 的研究人员推广社区 CFS 流行病学调查和临床识别项目,定期就有关 CFS 问题发布消息和研究进展,向卫生部门提供咨询和建议。为唤起全社会对 CFS 的关注和认识,美国政府设立了 CFS 专门的临床医生培训项目和网络咨询平台,并将每年的 5 月 12 日指定为国际 ME/CFS 和纤维肌痛宣传日。尽管现有研究给予了诊断和症状的定义,但 CFS“患者”异质性特征明显,无法用特定的定

义评价每一个“患者”个体(目前其诊断标准一般在临床多用于排除 CFS),需要突破传统临床方法,以适应其异质性特征。因此,IOM 工作组呼吁,需要采用大数据开发具有 CFS 需要的全面表征数据,以获得 CFS 相关的各种因素,包括基线信息、行为、症状、病程、生物标志等。其中强调选用仪器和测试方法,收集更为客观的数据和信息^[6,14,16-17]。

感染病因学说的设立是目前 CFS 病因研究的重要进展之一,但还没有明确依据。研究者在探索中发现了多种可疑病原体,包括病毒、细菌、支原体、衣原体、真菌、原虫等^[8-20]。其病理生理机制也不清楚,有实验结果显示,“患者”体内呈现免疫功能障碍,激素调节、新陈代谢和氧化应激反应异常,包括自然杀伤细胞功能和/或 T 细胞功能受损、细胞因子升高和自身抗体(风湿因子、抗甲状腺抗体、肌肉抗体和冷凝集素等)增加等^[8,18-19]。MONTROYA 等^[20]采用多重检测技术 luminex 系统,发现 17 种细胞因子与 ME/CFS 的严重程度具有统计学关联,包括嗜中性粒细胞趋化因子、干扰素、转化生长因子、白介素、瘦素等。其中 13 种均为促炎性反应因子,能构建强有力的免疫反应条件,导致多种症状发生。其他相关研究也强调了许多 CFS“患者”存在慢性炎症、线粒体功能受损和热休克蛋白生成减少的现象。这些数据可很好地解释 CFS“患者”肌肉疲劳增加、收缩力受损和运动不耐受等多方面的症状表现^[18,21]。

5 “阴滋病”“患者”与 CFS“患者”的相关问题比较

本研究中“阴滋病”“患者”的观察样本主要来自我国社区因主诉症状类似 AIDS,但多次血液检查 HIV 呈现阴性结果的人群。CFS 的特征描述主要来自美国医院病例回顾研究。虽然地域不同、抽取样本的来源不同,但两者的症状特征、临床处置方法、被社会认同的历程以及最新研究发现的炎性反应现象却十分相似(表 1),无法排除两者是类似的疾病。如果两者是同类疾病,我国“阴滋病”“患者”群体的出现可以被视为是 CFS 病例的一个特殊亚型群体,更为直接地体现了可疑感染暴露(不安全性行为)与 CFS 的可能关联,希望这一推论得到进一步验证。

表1 CFS“患者”与“阴滋病”“患者”的相关问题比较

特征	信息内容		
	CFS	阴滋病	注解
症状	符合国际诊断标准。在患病前期有类似于感冒症状,后期出现以疲劳为突出症状的多系统衰弱现象。显示神经和免疫系统的紊乱。持续时间长达6个月以上。有反复现象。“患者”生存质量明显下降,但无显著增加的死亡结局。	符合国际 CFS 诊断标准。症状特点类似 CFS。	
病例特征	总体不明确。病例回顾研究显示,CFS 攻击各个年龄段的人群,在 40~49 岁达高峰。无种族和社会经济团体差异,女性是男性的 2~4 倍。	病例主要来自寻求医疗救治的志愿者。在症状前期大多有不安全性行为暴露。以男性为主(85.53%),青、中年为主(40 岁及以下占 80.08%),已婚者占 65.41%,大专/本科及以上占 59.12%。	现有研究信息的样本代表性较差。其差异可能由观察样本来源不同所致。
临床应对现状	临床医生基本不能识别;临床无客观的检测指标用于诊断,也无明确的治疗方法。	同 CFS	
研究进展	①依据研究信息,否定了心理学说。病原体感染或其他环境因素暴露成为可疑因素;②研究表明“患者”线粒体功能受损,血液中热休克蛋白(HSP)生成减少,多种与炎性反应的细胞因子水平升高。	①相关研究很少,大多数临床医生支持心理学说。本研究组认为该群体是感染病原体后因慢性化转归引发系列症状所致。②本研究发现:“患者”血液中 IgM、IgA 和 CRP 水平升高;结核菌素(PPD)试验强阳性比例升高;肠道和口腔细菌群有明显变化。	目前的研究只限于小样本,而且探索指标不全面。相关研究需要进一步深入。
“患者”群体反应	长期以来,“患者”群体和支持组织抗议医疗单位和社会人群所呈现的漠视和歧视;质疑临床治疗中给予的行为疗法和抗抑郁药处理;寻求政府和研究机构的帮助。	同 CFS	

6 展望

综上所述,我们认为:①“阴滋病”“患者”症状可能是因病原体感染而起的系列病理反应所致。心理问题与机体的病理反应有关,也受到“患者”个体特征的影响。群体呈现的临床特征有明显的特性和规律,亟待扩大样本开展深入研究以说明“患者”主诉症状与临床常规检测相悖的现象。现有临床常规检测指标项目的局限可能人为掩盖了疾病危害效应。②“阴滋病”“患者”人群的病程和症状特点与 CFS 相似,在研究“阴滋病”时,可将 CFS 作为参照病例,或将“阴滋病”定义为 CFS 或感染型 CFS。这样有利于在深入研究中明确病例的纳入标准,同时便于与国际学术界加强交流,扩展视野,增强对相关病例的认识。③需要纳入新型生物样本检测技术进行研究。该“患者”人群急性期症状类似普通呼吸道或消化道感染,稳定期维持的时间长,神经系统和免疫系统损伤倾向明显,但群体症状和体征表现的异质性很大,临床识别困难,急待寻找客观的差异指标。如果按照常规方法,会耗费大量的人力、物力,结果的可靠性也非常低。而高通量检

测方法可实现针对免疫、炎性因子和其他血清学大样本生物指标的快速筛检。

参考文献:

[1] 刘雅琼,林辉,于磊,等. 类获得性免疫缺陷(阴性 HIV)“患者”的流行病学调查[J]. 第三军医大学学报,2013,35(5):369-375. DOI:10.16016/j.1000-5404.2013.05.001. LIU Y Q, LIN H, YU L, et al. Epidemiological investigation of cases with complained AIDS-related complex (HIV negative) [J]. J Third Mil Med Univ, 2013, 35(5):369-375. DOI:10.16016/j.1000-5404.2013.05.001.

[2] 裴迎新,李兴旺,张智清,等. 59 例经网络征集的“自疑 HIV 感染者”流行病学特征与临床表现分析[J]. 中华流行病学杂志,2010,31(12):1379-1382. PEI Y X, LI X W, ZHANG Z Q, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of 59 persons suspecting of being infected by the HIV virus despite having repeated negative laboratory findings[J]. Chin J Epidemiol, 2010, 31(12):1379-1382.

[3] 国家卫生计生委疾控局. 阴滋病研讨会会议纪要(附件)[Z]. 2015. 6. Disease Control Bureau of National Health and Family Plan-

- ning Commission. Summary of Seminar on negative-AIDS (Annex)[Z]. 2015. 6.
- [4] KOMAROFF A L, FAGIOLI L R, GEIGER A M, *et al.* An examination of the working case definition of chronic fatigue syndrome[J]. *Am J Med*, 1996, 100(1): 56–64. DOI:10.1016/s0002-9343(96)90012-1.
- [5] FUKUDA K, STRAUS S E, HICKIE I, *et al.* The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. international chronic fatigue syndrome study group [J]. *Ann Intern Med*, 1994, 121(12): 953–959. DOI:10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00009.
- [6] CLAYTON E W. Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: an IOM report on redefining an illness[J]. *JAMA*, 2015, 313(11): 1101–1102. DOI:10.1001/jama.2015.1346.
- [7] REYES M, GARY JR. H E, DOBBINS J G, *et al.* Surveillance for chronic fatigue syndrome—four U. S. cities, September 1989 through August 1993[EB/OL]. https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00046433.htm?c_cid=journal_search_promotion_2018/.
- [8] CDC. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome [EB/OL]. [2019-04-18]. <https://www.cdc.gov/me-cfs/index.html>.
- [9] COCKSHELL S J, MATHIAS J L. Cognitive functioning in chronic fatigue syndrome: a meta-analysis[J]. *Psychol Med*, 2010, 40(8): 1253–1267. DOI:10.1017/S0033291709992054.
- [10] CHRISTLEY Y, DUFFY T, EVERALL I P, *et al.* The neuropsychiatric and neuropsychological features of chronic fatigue syndrome: revisiting the enigma[J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2013, 15(4): 353. DOI:10.1007/s11920-013-0353-8.
- [11] BRODERICK G, CRADDOCK T J. Systems biology of complex symptom profiles: capturing interactivity across behavior, brain and immune regulation [J]. *Brain Behav Immun*, 2013, 29: 1–8. DOI:10.1016/j.bbi.2012.09.008.
- [12] 徐聪, 王太武, 莫明露, 等. 基于知识图谱的慢性疲劳综合征领域可视化研究[J]. *军事医学*, 2015, 39(10): 781–786.
- XU C, WANG T W, MO M L, *et al.* Visualization research in chronic fatigue syndrome based on mapping knowledge domain[J]. *Mil Med Sci*, 2015, 39(10): 781–786.
- [13] Group on Scientific Research into Myalgic Encephalomyelitis. Inquiry into the status of status of CFS/M. E. and research into causes and treatment[EB/OL]. [2019-03-07]. http://www.erythos.com/gibsonenquiry/Docs/ME_Inquiry_Report.pdf.
- [14] Chronic fatigue syndrome [EB/OL]. [2019-04-06]. https://en.wikipedia.org/wiki/Chronic_fatigue_syndrome.
- [15] Chronic fatigue patients criticise study that says exercise can help[EB/OL]. [2019-04-06]. <https://www.theguardian.com/society/2015/oct/28/chronic-fatigue-patients-criticise-oxford-university-study-exercise-cbt-cfs>.
- [16] May 12 is ME/CFS and Fibromyalgia International Awareness Day. [2019-04-06]. <https://www.cdc.gov/features/cfsawarenessday/>.
- [17] NINDS CDE Project: Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) Common Data Elements (CDEs) Overall Working Group Summary [EB/OL]. http://www.commondataelements.ninds.nih.gov/Doc/ME/CFS/ME/CFS_Overall_Working_Group_Summary.pdf.
- [18] MORRIS G, MICHAEL M. Mechanisms explaining muscle fatigue and muscle pain in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): a review of recent findings[J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2017, 19(1): 1–10.
- [19] HULME K, HUDSON J L, ROJCZYK P, *et al.* Biopsychosocial risk factors of persistent fatigue after acute infection: A systematic review to inform interventions[J]. *J Psychosom Res*, 2017, 99: 120–129. DOI:10.1016/j.jpsychores.2017.06.013.
- [20] MONTOYA J G, HOLMES T H, ANDERSON J N, *et al.* Cytokine signature associated with disease severity in chronic fatigue syndrome patients[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(34): E7150–E7158. DOI:10.1073/pnas.1710519114.
- [21] HATZIAGELAKI E, ADAMAKI M, TSILIONI I, *et al.* Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome-metabolic disease or disturbed homeostasis due to focal inflammation in the hypothalamus? [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2018, 367(1): 155–167. DOI:10.1124/jpet.118.250845.

(收稿:2019-05-29;修回:2019-07-30)

(编辑 王 红)