

## 纤维肌痛症发病机制的研究进展

王小梅<sup>1</sup>, 廖丽君<sup>2</sup> 综述, 王清秀<sup>1,2</sup> 审校

(1. 南京医科大学上海东方临床医学院, 南京 210029; 2. 同济大学附属东方医院麻醉科/疼痛科, 上海 200120)

**【摘要】**纤维肌痛症(fibromyalgia, FM)是一种骨骼肌肉广泛持续性疼痛为主要特征的慢性进展性疾病,临床上往往伴随焦虑、抑郁、睡眠障碍、慢性疲乏或胃肠道功能紊乱等症状。其发病机制仍不明,目前尚无确切疗法,严重影响患者生活质量。近年来研究发现FM与氧化应激、中枢疼痛敏化、转运体蛋白遗传多态性、生物胺含量及功能异常、炎症因子过度释放、肠道菌群紊乱或维生素D缺乏等相关。本文就FM发病机制进行综述,为进一步研究提供参考。

**【关键词】**纤维肌痛症; 氧化应激; 生物胺; 肠道菌群; 中枢敏化; 转运体蛋白

**【中图分类号】**R441.1 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1008-0392(2020)04-0518-05

### Research progress the pathogenesis of fibromyalgia

WANG Xiao-mei<sup>1</sup>, LIAO Li-jun<sup>2</sup>, WANG Qing-xiu<sup>1,2</sup>

(1. Shanghai East Hospital Clinical Medical College, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China; 2. Dept. of Anesthesiology and Pain management, East Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200120, China)

**【Abstract】**Fibromyalgia (FM) is a syndrome characterized by widely and persistent pain in skeletal muscles, often accompanied by symptoms of anxiety, depression, sleep disturbance, chronic fatigue or gastrointestinal disorder symptoms. Its pathogenesis is still unknown and there is no effective treatment so far, which seriously affects the quality of life of patients. Recent studies have found that fibromyalgia is associated with oxidative stress, central pain sensitization, translocator protein polymorphism, abnormal biogenic amine output and function, excessive release of inflammatory factors, gut microbiota disorders or vitamin D deficiency. This review summarized the pathogenesis of fibromyalgia to provides some clues for further research.

**【Key words】**fibromyalgia; oxidative stress; biogenic amines; gut microbiota; central sensitization; translocator protein

纤维肌痛症(fibromyalgia, FM)是一种广泛肌肉疼痛为主要特征的慢性进展性疾病。Yunus等<sup>[1]</sup>于1981年第一次提出FM是一种非关节性风湿性疾病,包括骨骼肌肉多部位疼痛或僵硬,伴随着特定解剖部位的压痛点。全身广泛性骨骼肌疼痛被认为是纤维肌痛症的主要症状,常伴有焦虑、抑郁、睡眠障碍、慢性疲乏或胃肠道功能紊乱等症状。美国风

湿病学会于1990年首次统一了FM的诊断标准,即《美国风湿病学会1990年纤维肌痛症分类标准》,强调了18个特殊压痛点中至少含有11个疼痛,2016年对前期修订的标准进行了更新,主要包括重新使用广义疼痛标准、允许其他疾病并存、增加量表进行症状评估<sup>[2]</sup>。

FM的发病率存在地域性和性别差异,一项基

收稿日期: 2019-12-18

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(8197081239); 江西省自然科学基金面上项目(20192BAB2050)

作者简介: 王小梅(1991—),女,硕士研究生.E-mail: xiaomeiwang51@163.com

通信作者: 王清秀.E-mail: qxw1123@126.com

于2010年FM的诊断标准的26项全球流行病学研究发现全球FM的发病率为2.7%,通常50岁以上女性、肥胖、受教育程度偏低、社会经济地位低者发病率较高<sup>[3]</sup>。目前针对FM尚无确切疗法,其病因不清,发病机制仍不明确,本文就近年来FM的发病机制研究进展进行综述。

### 1 氧化应激在FM中的病理作用

1973年 Fassbender 和 Wegner<sup>[4]</sup>利用光电子显微镜观察发现FM患者斜方肌活组织中肌肉毛细血管的内皮细胞肿胀。随后Lund等<sup>[5]</sup>通过氧电极检测到FM患者在疼痛触发点的肌肉中存在组织氧合异常。对FM患者压痛点活组织检查发现,活检部位肌肉能量代谢异常,主要表现为腺苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)水平下降,同时肌酸水平升高,线粒体异常及毛细血管增厚<sup>[6]</sup>。

在健康人体中,氧化与抗氧化作用维持平衡,这一平衡一旦被打破,发生过氧化时,将产生大量氧化中间产物,这一过程被称为氧化应激。研究发现,FM患者的血清中脂质过氧化的有毒代谢物丙二醛水平较高,超氧化物歧化酶水平偏低<sup>[7]</sup>。过多的活性氧类(reactive oxygen species, ROS)会攻击膜脂蛋白和多不饱和脂肪酸,导致脂质过氧化、线粒体损伤、细胞膜破坏以及细胞裂解<sup>[8]</sup>。然而Chung等<sup>[9]</sup>通过比较FM患者和健康受试者尿中F2-异前列腺素的分泌量以评价氧化应激水平,结果没有发现两者之间存在显著差异,却发现氧化应激水平与疲劳程度相关性颇高,而疲劳是FM的主要症状之一。

线粒体CoQ10是细胞自身产生的天然抗氧化剂,是线粒体呼吸链的重要组成部分,负责从线粒体复合体I和复合体II接受电子后传递给复合体III。它通过将氢原子从其羟基转给脂质过氧化自由基,减少线粒体内膜的脂质过氧化反应。从FM患者血液中分离出的单核细胞中的CoQ10水平较正常患者低,且单核细胞的线粒体膜电位也下降<sup>[10]</sup>。研究发现,FM患者的自噬基因过表达,在电子显微镜下也证实了FM患者皮肤活检中线粒体的广泛自噬,且与CoQ10水平呈负相关<sup>[8,10-11]</sup>。推测CoQ10可能与机体线粒体功能异常有关,ROS产生过量,导致氧化应激。

### 2 中枢神经系统对疼痛处理异常

痛觉过敏是中枢敏化的典型特点,FM对疼痛和

非疼痛刺激产生过度反应,所以被认为是中枢敏化的表现<sup>[12]</sup>。通过比较FM患者与对照组受试者对重复热刺激的反应差异验证了这一假设,和对照组相比,FM患者的痛觉阈值明显低下<sup>[13]</sup>。研究发现FM疼痛与机体出现了异常的疼痛处理相关,主要是中枢神经系统对疼痛的处理异常,许多潜在的机制可以导致中枢疼痛处理异常,关注较多的包括下行控制疼痛的信号异常以及外周持续疼痛信号刺激诱导的中枢神经递质的改变<sup>[14]</sup>。中枢神经胶质细胞可释放促炎性细胞因子而使个体处于高免疫功能状态,同时脑脊液中P物质、谷氨酸、神经生长因子和脑源性神经营养因子水平升高,5-羟色胺(5-hydroxytryptophan, 5-HT)、去甲肾上腺素(noradrenaline, NE)、多巴胺(dopamine, DA)和 $\gamma$ -氨基丁酸代谢产物水平降低,其中任何一种改变都可能增强疼痛和异常感觉<sup>[15]</sup>。临床发现FM患者脑脊液中促炎性物质、神经肽等升高,这表明患者中枢神经系统存在神经炎症过程,但脑神经炎症的后果尚不清楚,可能与疲劳和认知障碍有关<sup>[16]</sup>。

### 3 转运体蛋白(translocator protein, TSPO)的遗传多态性与FM症状相关

TSPO是一种线粒体膜蛋白,是构成神经甾体合成的限速步骤,调节突触传递,研究发现慢性疼痛患者胶质细胞活化过程中,TSPO表达上调<sup>[17]</sup>。人类TSPO受体的结合亲和力是由TSPO基因的功能多态性遗传决定的,越来越多证据表明这种多态性影响内源性疼痛调节,并与FM有关<sup>[18-19]</sup>。有临床研究发现TSPO高亲和力结合基因型的FM患者表现出更高的疼痛强度和更严重的纤维肌痛症状,这是由TPSO与5-HT转运体(serotonin transporter, 5-HTT)功能多态性之间的相互作用产生的。该项研究TPSO-中/低亲和力结合基因型组中,5-HTT基因型低表达的FM患者的疼痛程度明显高于中、高表达的FM患者<sup>[20]</sup>。

### 4 生物胺含量及功能异常

生物胺包括DA、NE和5-HT等。多巴胺在调节脊髓上区域的疼痛知觉和自然镇痛中起着关键作用,NE、5-HT是下行调控系统参与脊髓疼痛信息处理的主要神经递质。早在19世纪研究者就已经发现了5-HT在FM患者血清中明显降低、血浆中必需氨基酸色氨酸(5-HT的前体)水平偏低,同时发现FM脑脊液中的5-HT浓度也较低<sup>[21]</sup>。然而

Albrecht 等<sup>[22]</sup>提出,FM 的发生主要是由于患者饮食摄入色氨酸绝对或相对偏低导致中枢的神经递质含量较低。临床研究表明 DA 功能异常可能与 FM 中疼痛感知的差异处理有关,色氨酸不仅是 5-HT 的前体,也是褪黑激素的前体,褪黑激素分泌的节律主要受昼夜循环的影响,影响垂体和下丘脑功能,该递质同时参与调节睡眠和痛觉。2018 年的一例病例报道中,FM 患者调整饮食,增加色氨酸摄入后短短几周,抑郁、焦虑等精神症状和广泛肌肉疼痛、晨僵的现象得到明显改善<sup>[23]</sup>。

## 5 炎症介质异常释放诱导了 FM 的躯体症状

研究发现 FM 患者的血浆中促炎细胞因子高于健康人群,这与患者中枢系统内的促炎性物质升高有关<sup>[16]</sup>,同时抗炎因子有下降趋势,细胞因子可能影响下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)从而诱导 FM 症状。越来越多的证据证明某些细胞因子和躯体症状之间有密切联系,目前研究较多的是促炎细胞因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  及抗炎细胞因子 IL-10 等<sup>[24-25]</sup>。但鉴于方法学的限制以及缺乏 FM 患者诊断的金标准,具体细胞因子的变化仍有争议<sup>[25-26]</sup>。

临床研究发现病毒性肝炎患者的 FM 发病率显著增高<sup>[27-28]</sup>,可能由于病毒的作用导致免疫应答持续上调,机体 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 等细胞因子异常生成和释放,导致下 HPA 轴紊乱和 FM 痛觉异常<sup>[29-30]</sup>,其具体机制尚不十分清楚。

## 6 肠道菌群紊乱

### 6.1 FM 患者多并存肠道功能紊乱

肠道是人体最大的免疫器官,有着丰富的免疫细胞群。这些免疫细胞位于 3 个隔间:上皮细胞、黏膜固有层及肠道相关淋巴组织(gut-associated lymphoid tissue, GALT)。GALT 是沿整个小肠黏膜下层有组织的淋巴聚集物,GALT 内含有滤泡 B 细胞区、滤泡间 T 细胞区、树突状细胞(dendritic cell, DC)、巨噬细胞等抗原提呈细胞<sup>[31]</sup>。

肠道内有人体最大的微生态体系,宿主与肠道菌群由一层薄薄的肠道上皮屏障分离开来,正常情况下,肠道上皮可调节分子运输,并且阻止微生物迁移<sup>[32-33]</sup>。FM 患者大多存在胃肠道功能紊乱,研究报道大部分 FM 患者主诉有腹泻或便秘困扰,其中肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)最为常见<sup>[34-35]</sup>。一项纳入 79 位 IBS 患者与 72 位健康对

照的人群调查发现,对照组 FM 的患病率为 4.2%,而 IBS 患者中患有 FM 的比例高达 31.6%。同时,FM 和 IBS 有症状上的重叠,这两种疾病患者睡眠问题、焦虑、抑郁的发病率更高,且女性多发,发病原因多与精神压力和创伤相关,治疗上都采用多层面治疗,包括运动、患者教育和认知行为,抗抑郁药、镇痛药等药物治疗<sup>[35]</sup>。鉴于 FM 和 IBS 病因和症状的高度相似性,作者推测这两种少见疾病的病理机制是否也同样相似,躯体敏感可能是肠道问题介导的共同特征。FM 和 IBS 提供了一个关于肠道细菌和躯体超敏反应关系的有趣模型,肠道微生物群调节免疫系统的能力被认为是导致发病的重要原因<sup>[36]</sup>。FM 患者的肠道菌群数量及分布变化,导致肠道屏障通透性增加,这可能是其发病机制之一<sup>[37]</sup>。同时有学者研究了痛觉过敏和肠道菌群产生的毒素的关系<sup>[38]</sup>,FM 的痛觉过敏症状是否和肠道菌群紊乱导致的内毒素作用相关,将有待进一步研究。

### 6.2 肠道益生菌或可改善 FM 症状

肠道益生菌是一类对宿主有益的定植于肠道内的活性微生物。近年来对肠道微生物的关注度很高,已经有研究发现和 FM 相关的心理和认知缺陷可能与肠道菌群的失衡有关<sup>[39]</sup>。研究显示,在健康的人类志愿者中,益生菌的摄入可能对抑郁、焦虑和感知压力的心理症状有积极的影响<sup>[40]</sup>。Roman 等<sup>[34]</sup>进行了临床对照试验,FM 患者连续服用益生菌 8 周后症状明显好转,推测通过脑-肠轴影响中枢神经系统,益生菌可促进神经活性物质的产生和传递,并改善肠上皮屏障功能,纠正肠道免疫异常,减少促炎细胞因子生成和释放。通常幼稚 T 细胞可发育为 Th1 或 Th2,Th1 细胞可引导 B 细胞分化为 IgA,而 Th2 细胞引导 B 细胞向 IgE 分化<sup>[41]</sup>。肠内的主要抗体是免疫球蛋白 IgA,可以结合抗原并将其从肠黏膜中排除而不会引起炎症。也有报道指出,益生菌表面的不同部位也可引起免疫反应,如细胞壁、肽聚糖、壁磷酸<sup>[34]</sup>。

## 7 维生素 D 缺乏

临床研究 FM 患者和健康对照组血清维生素 D 水平和骨密度值后发现,FM 患者维生素 D 缺乏症发生率高,这可能是由于活动能力受损,暴露在阳光下的时间更少所致。同时这一因素也可使患者症状的加重,形成恶性循环<sup>[42]</sup>。由于各研究方案及研究

部位的差异,关于 FM 患者的症状与骨密度之间的联系尚不能统一,但 FM 至少与腰椎(L2~L4)的骨密度降低相关,患有 FM 的患者应评估骨质疏松的风险<sup>[43]</sup>。

## 8 展 望

FM 患者主要为无法确认病因的广泛性全身骨骼肌肉疼痛,患者常合并其他症状,如消化系统疾病、精神心理症状等,常因为这些伴随症状,辗转于各个相关临床科室而得不到确诊。FM 严重影响患者的生活质量,临床上治疗该病一直棘手,关于 FM 的发病机制的仍不十分清楚,缺乏典型的 FM 动物模型是研究发病机制的瓶颈。近年来随着对肠道及其微生物的研究逐渐深入,认为肠道微生物对人体健康的影响是不可估量的。通过探讨肠道微生物与人体相互作用机制,可以利用肠道微生物来改善人体健康和治疗相关疾病,且已经有部分成果得到应用。临床研究中已经认识到了 FM 与肠道之间的密切联系,是否 FM 也能通过肠道微生物的研究来寻找发病机制和改善患者症状,需要深入系统地研究。

## 【参考文献】

- [ 1 ] YUNUS M, MASI A T, CALABRO J J, et al. Primary fibromyalgia ( fibrositis ): clinical study of 50 patients with matched normal controls [ J ]. *Semin Arthritis Rheum*, 1981, 11 ( 1 ): 151 - 171.
- [ 2 ] WOLFE F, CLAUW D J, FITZCHARLES M A, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria [ J ]. *Semin Arthritis Rheum*, 2016, 46 ( 3 ): 319 - 329.
- [ 3 ] QUEIROZ L P. Worldwide epidemiology of fibromyalgia [ J ]. *Curr Pain Headache Rep*, 2013, 17 ( 8 ): 356.
- [ 4 ] FASSBENDER H G, WEGNER K. Morphology and pathogenesis of soft-tissue rheumatism [ J ]. *Z Rheumaforsch*, 1973, 32 ( 9 ): 355 - 374.
- [ 5 ] LUND N, BENGTTSSON A, THORBORG P. Muscle tissue oxygen pressure in primary fibromyalgia [ J ]. *Scand J Rheumatol*, 1986, 15 ( 2 ): 165 - 173.
- [ 6 ] O'MAHONY S M, DINAN T G, CRYAN J F. The gut microbiota as a key regulator of visceral pain [ J ]. *Pain*, 2017, 158 ( Suppl 1 ): S19 - S28.
- [ 7 ] BAGIS S, TAMER L, SAHIN G, et al. Free radicals and antioxidants in primary fibromyalgia: an oxidative stress disorder? [ J ]. *Rheumatol Int*, 2005, 25 ( 3 ): 188 - 190.
- [ 8 ] SÁNCHEZ-DOMÍNGUEZ B, BULLÓN P, ROMÁN-MALO L, et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and, inflammation common events in skin of patients with fibromyalgia [ J ]. *Mitochondrion*, 2015, 21: 69 - 75.
- [ 9 ] CHUNG C P, TITOVA D, OESER A, et al. Oxidative stress in fibromyalgia and its relationship to symptoms [ J ]. *Clin Rheumatol*, 2009, 28 ( 4 ): 435 - 438.
- [ 10 ] RODRÍGUEZ-HERNÁNDEZ A, CORDERO M D, SALVIATI L, et al. Coenzyme Q deficiency triggers mitochondria degradation by mitophagy [ J ]. *Autophagy*, 2009, 5 ( 1 ): 19 - 32.
- [ 11 ] KREMER M, YALCIN I, GOUMON Y, et al. A dual noradrenergic mechanism for the relief of neuropathic allodynia by the antidepressant drugs duloxetine and amitriptyline [ J ]. *J Neurosci*, 2018, 38 ( 46 ): 9934 - 9954.
- [ 12 ] BAEK S H, SEOK H Y, KOO Y S, et al. Lengthened cutaneous silent period in fibromyalgia suggesting central sensitization as a pathogenesis [ J ]. *PLoS One*, 2016, 11 ( 2 ): e0149248.
- [ 13 ] STAUD R, VIERCK C J, CANNON R L, et al. Abnormal sensitization and temporal summation of second pain ( wind-up ) in patients with fibromyalgia syndrome [ J ]. *Pain*, 2001, 91 ( 1 - 2 ): 165 - 175.
- [ 14 ] ROGAL S S, BIELEFELDT K, WASAN A D, et al. Fibromyalgia symptoms and cirrhosis [ J ]. *Dig Dis Sci*, 2015, 60 ( 5 ): 1482 - 1489.
- [ 15 ] CLAUW D J. Diagnosing and treating chronic musculoskeletal pain based on the underlying mechanism ( s ) [ J ]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2015, 29 ( 1 ): 6 - 19.
- [ 16 ] LITTLEJOHN G, GUYMER E. Neurogenic inflammation in fibromyalgia [ J ]. *Semin Immunopathol*, 2018, 40 ( 3 ): 291 - 300.
- [ 17 ] LIU X M, LIU H J, XU S S, et al. Spinal translocator protein alleviates chronic neuropathic pain behavior and modulates spinal astrocyte-neuronal function in rats with L5 spinal nerve ligation model [ J ]. *Pain*, 2016, 157 ( 1 ): 103 - 116.
- [ 18 ] ALBRECHT D S, FORSBERG A, SANDSTRÖM A, et al. Brain glial activation in fibromyalgia-A multi-site positron emission tomography investigation [ J ]. *Brain Behav Immun*, 2019, 75: 72 - 83.
- [ 19 ] ABLIN J N, BUSKILA D. Update on the genetics of the fibromyalgia syndrome [ J ]. *Best Pract Res Clin*

- Rheumatol, 2015,29(1): 20–28.
- [20] KOSEK E, MARTINSEN S, GERDLE B, et al. The translocator protein gene is associated with symptom severity and cerebral pain processing in fibromyalgia[J]. *Brain Behav Immun*, 2016,58: 218–227.
- [21] RUSSELL I J, VAEROY H, JAVORS M, et al. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 1992,35(5): 550–556.
- [22] ALBRECHT D S, MACKIE P J, KAREKEN D A, et al. Differential dopamine function in fibromyalgia[J]. *Brain Imaging Behav*, 2016,10(3): 829–839.
- [23] LATTANZIO S M, IMBESI F. Fibromyalgia syndrome: a case report on controlled remission of symptoms by a dietary strategy[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2018,5: 94.
- [24] ANDRADE A, VILARINO G T, SIECZKOWSKA S M, et al. Acute effects of physical exercises on the inflammatory markers of patients with fibromyalgia syndrome: a systematic review [J]. *J Neuroimmunol*, 2018,316: 40–49.
- [25] MENZIES V, LYON D E. Integrated review of the association of cytokines with fibromyalgia and fibromyalgia core symptoms[J]. *Biol Res Nurs*, 2010,11(4): 387–394.
- [26] KUTU F C, ÖZDOLAP Ş, SARIKAYA S. Pro-inflammatory cytokines and oxidized low-density-lipoprotein in patients with fibromyalgia [J]. *Arch Rheumatol*, 2019,34(2): 123–129.
- [27] OZSAHIN M, GONEN I, ERMIS F, et al. The prevalence of fibromyalgia among patients with hepatitis B virus infection[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2013,6(9): 804–808.
- [28] YAZMALAR L, DEVECI Ö, BATMAZ İ, et al. Fibromyalgia incidence among patients with hepatitis B infection[J]. *Int J Rheum Dis*, 2016,19(7): 637–643.
- [29] THOMPSON M E, BARKHUIZEN A. Fibromyalgia, hepatitis C infection, and the cytokine connection[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2003,7(5): 342–347.
- [30] MENDIETA D, DE LA CRUZ-AGUILERA D L, BARRERA-VILLALPANDO M I, et al. IL-8 and IL-6 primarily mediate the inflammatory response in fibromyalgia patients[J]. *J Neuroimmunol*, 2016,290: 22–25.
- [31] WANG X M, SHERMAN A, LIAO G X, et al. Mechanism of oral tolerance induction to therapeutic proteins[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013,65(6): 759–773.
- [32] SHREINER A B, KAO J Y, YOUNG V B. The gut microbiome in health and in disease [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2015,31(1): 69–75.
- [33] PRONOVOST G N, HSIAO E Y. Perinatal interactions between the microbiome, immunity, and neurodevelopment[J]. *Immunity*, 2019,50(1): 18–36.
- [34] ROMAN P, ESTÉVEZ Á F, SÁNCHEZ-LABRACA N, et al. Probiotics for fibromyalgia: study design for a pilot double-blind, randomized controlled trial[J]. *Nutr Hosp*, 2017,34(5): 1246–1251.
- [35] YANG T Y, CHEN C S, LIN C L, et al. Risk for irritable bowel syndrome in fibromyalgia patients: a national database study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017,96(14): e6657.
- [36] KAU A L, AHERN P P, GRIFFIN N W, et al. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system[J]. *Nature*, 2011,474(7351): 327–336.
- [37] TURNER J R. Molecular basis of epithelial barrier regulation: from basic mechanisms to clinical application [J]. *Am J Pathol*, 2006,169(6): 1901–1909.
- [38] OTHMAN M, AGÜERO R, LIN H C. Alterations in intestinal microbial flora and human disease [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2008, 24(1): 11–16.
- [39] DIAZ HEIJTZ R, WANG S G, ANUAR F, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(7): 3047–3052.
- [40] CEPEDA M S, KATZ E G, BLACKETER C. Microbiome-gut-brain axis: probiotics and their association with depression[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2017, 29(1): 39–44.
- [41] OUWEHAND A, ISOLAURI E, SALMINEN S. The role of the intestinal microflora for the development of the immune system in early childhood[J]. *Eur J Nutr*, 2002, 41(Suppl 1): I32–I37.
- [42] OLAMA S M, SENNA M K, ELARMAN M M, et al. Serum vitamin D level and bone mineral density in premenopausal Egyptian women with fibromyalgia[J]. *Rheumatol Int*, 2013, 33(1): 185–192.
- [43] UPALA S, YONG W C, SANGUANKEO A. Bone mineral density is decreased in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Rheumatol Int*, 2017, 37(4): 617–622.