

综述

慢性疼痛与睡眠障碍共病机制的研究进展

于嘉璐, 张建豪, 魏灵欣*

中国医学科学院整形外科医院麻醉科, 北京 100144

[中图分类号] R740 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1605.2025.1226

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 于嘉璐, 张建豪, 魏灵欣. 慢性疼痛与睡眠障碍共病机制的研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2026, 51(6): 982-988.

[收稿日期] 2025-08-05 [录用日期] 2025-11-22 [上线日期] 2025-12-26

[摘要] 慢性疼痛和睡眠障碍是两种密切关联的公共卫生问题, 不仅严重影响患者的生活质量和身心健康, 而且会加重家庭和社会的经济负担。50%及以上的慢性疼痛患者同时合并睡眠障碍, 长期疼痛和睡眠不足可导致患者出现抑郁、焦虑, 甚至增加自杀风险。近年来, 随着功能磁共振成像和光遗传学等先进技术的应用, 慢性疼痛与睡眠障碍发病机制的研究也在不断深入, 两者在神经生物学、免疫、内分泌及心理层面存在多重交叉机制, 与发病密切相关, 并形成恶性循环。本文从脑区结构与功能的改变、神经递质失衡、神经系统炎症、自主神经系统与下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴失调、遗传学和表观遗传学改变5个层面, 多学科交叉探讨, 以总结慢性疼痛与睡眠障碍的共病机制, 旨在为揭示共病特异性治疗靶点的研究和个性化治疗提供借鉴和参考。

[关键词] 慢性疼痛; 睡眠障碍; 神经炎症; 表观遗传

Research progress on the comorbid mechanisms of chronic pain and sleep disorders

Yu Jia-Lu, Zhang Jian-Hao, Wei Ling-Xin*

Department of Anesthesiology, Plastic Surgery Hospital of Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100144, China

*Corresponding author, E-mail: weilx3934@sina.com

This work was supported by the Foundation of the Plastic Surgery Hospital Chinese Academy of Medical Sciences (YS2024CG022)

[Abstract] Chronic pain and sleep disorders are two closely related public health issues that not only seriously affect patients' quality of life and psychophysical health, but also increase the economic burden on families and society. At least 50% of patients with chronic pain also suffer from sleep disorders; long-term pain and sleep deprivation can lead to depression, anxiety, and even increase the risk of suicide. In recent years, with the application of advanced technologies such as functional magnetic resonance imaging and optogenetics, research into the pathogenesis of chronic pain and sleep disorders has been continuously advancing. These two conditions share multiple overlapping mechanisms involving neurobiology, immune, endocrine, and psychological dimensions. They are closely associated pathogenically and thus form a vicious cycle. This review summarizes the comorbid mechanisms of chronic pain and sleep disorders from five aspects: changes in brain region structure and function, neurotransmitter imbalance, neuroinflammation, autonomic nervous system and hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis dysfunction, as well as genetic and epigenetic changes. By integrating interdisciplinary perspectives, this review aims to clarify the comorbid mechanisms and provide references for future research on comorbidity-specific therapeutic targets and personalized treatment.

[Key words] chronic pain; sleep disorders; neuroinflammation; epigenetics

国际疼痛学会(the International Association for the Study of Pain, IASP)将疼痛定义为一种与实际或潜在的

的组织损伤相关的不愉快的感觉和情绪情感体验, 或与此相似的经历。持续或间歇性持续3个月以上

的疼痛被定义为慢性疼痛^[1]。慢性疼痛持续时间长、治愈率低, 且焦虑、抑郁、睡眠障碍等疾病的伴发率远高于急性疼痛, 严重影响生活质量和心理健康, 增加家庭和社会负担。研究提示, 慢性疼痛在我国

[基金项目] 中国医学科学院整形外科医院院所基金(YS2024CG022)

[作者简介] 于嘉璐, 硕士研究生, 主要从事临床麻醉学与围手术期精神健康方面的研究

[通信作者] 魏灵欣, E-mail: weilx3934@sina.com

的发病率高达32%，其中社区老年人占比最高，甚至在儿童中仍有6%的患病率，慢性疼痛呈现出显著的年龄易感性，其潜在生理和社会机制仍需进一步研究^[2]。睡眠作为一种由大脑主动产生并调节的生理现象，可参与生长发育，并维持心血管、免疫和认知功能，对于人体的健康和生理功能均发挥关键作用^[3]。睡眠障碍是指在睡眠、觉醒或睡眠与觉醒之间的转换过程中发生的各种异常，包括失眠、阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)和昼夜节律紊乱等。睡眠障碍不仅与生活质量和工作效率的下降有关，而且对心理健康和身体健康等均可产生负面影响，这与医疗中患者精神问题的日益增加有密切关联^[4-5]。研究发现，慢性疼痛常导致入睡困难、夜间觉醒或早醒，而失眠可通过降低机体疼痛阈值，进一步加重痛感。二者的相互影响、相互强化，形成“疼痛-失眠-痛觉敏化-疼痛”的恶性循环。慢性疼痛与睡眠障碍共病不仅加剧患者的痛苦体验，还显著降低其生活质量，二者间潜在的作用机制亟待探索^[6-7]。为此，本文综述慢性疼痛与睡眠障碍间可能存在的共同致病机制，以期为临床治疗提供理论参考。

1 流行病学

《中国疼痛医学发展报告》显示我国慢性疼痛者超过3亿人，且以每年1000万~2000万的速度增长，临床上高达88%的慢性疼痛患者患有睡眠障碍。慢性疼痛作为睡眠障碍的独立危险因素，可直接增加失眠的患病风险，两者的患病率呈明显正相关；同时疼痛可因部位、性质的差异对睡眠产生不同程度的影响^[8]。患有颌面部疼痛的人群中，约5/6存在疼痛相关的睡眠障碍，且疼痛强度和干扰程度是睡眠问题的主要预测因素^[9]。在新诊断且未治疗的OSA退伍军人中，合并慢性疼痛的报告率高达69.5%^[10]；在乳腺癌引起的慢性疼痛条件下，52%的受试者出现睡眠困难^[11]。以上流行病学证据表明，慢性疼痛与睡眠障碍的共病现象具有广泛性和异质性，且两者的相互作用可能通过心理、神经生物等多重机制加剧疾病负担。

2 慢性疼痛与睡眠障碍的共病机制

2.1 神经生物学

2.1.1 脑区结构与功能的异常 慢性疼痛和睡眠障碍可导致前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC)、杏仁核和岛叶等功能脑区结构的变化，进一步加剧疼痛感知、情绪障碍、认知衰退及睡眠质量恶化。

PFC属于大脑皮质的联合区，负责整合信息并协调多种高级认知功能。慢性疼痛可导致PFC灰质

体积缩小(尤其背外侧PFC)，削弱执行功能与疼痛调控能力，对杏仁核的抑制减弱，导致情绪调节障碍，引发焦虑、抑郁^[12-13]。研究发现，慢性疼痛不仅可引起肿瘤坏死因子(TNF)- α 等多种促炎物质的过度释放，造成PFC神经元损伤和突触丢失，还可抑制脑源性神经营养因子(BDNF)的表达，阻断cMAP应答元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)的磷酸化，降低突触可塑性和神经元存活率，最终导致灰质体积缩小，削弱其与杏仁核之间的功能连接，诱发抑郁情绪^[14-15]。此外，慢性疼痛信号可影响PFC神经突触谷氨酸(Glu)的清除速率，过量的Glu作用于N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR)既加重痛觉感知，又可延长机体觉醒时间，诱发失眠^[16]。总之，PFC在慢性疼痛和睡眠障碍共病机制中可能扮演传递疼痛信号、调节情绪及睡眠节律的重要角色。前扣带皮质(anterior cingulate cortex, ACC)属于边缘系统，位于大脑半球的内侧面，是大脑皮质的重要区域。ACC参与痛觉的形成机制，还通过与其他脑区的广泛连接，参与调节机体应激反应和情绪状态。慢性疼痛患者常出现睡眠障碍，而ACC在两者之间起到了桥梁作用。慢性疼痛可下调层黏连蛋白 β_1 的活性，导致ACC锥体神经元的突触结构和功能可塑性异常，引起ACC脑区灰质密度降低、树突复杂度减小，致使该脑区活动度显著下降^[17]。此外，慢性疼痛上调ACC内谷氨酸能神经元的活跃度，一方面导致过量 Ca^{2+} 内流触发钙超载，造成线粒体功能障碍和氧化应激，破坏树突微管的稳定性；另一方面激活表达多巴胺D1受体(DA-D1R)的中型棘突神经元，导致睡眠-觉醒平衡向觉醒方向偏移的同时使机体长期处于警觉状态，进一步增强疼痛信号传导、降低痛阈，这表明ACC在共病机制中可能是整合疼痛信号与觉醒调节的关键枢纽^[18-19]。

杏仁核是负责情绪处理(尤其是恐惧、愤怒等原始情绪)、整合外界刺激与内在心理状态的核心脑区。慢性疼痛或失眠状态通过上调杏仁核内小胶质细胞和星形胶质细胞的活跃度，过量释放促炎因子白细胞介素-1 β (IL-1 β)，既可激活神经末梢上的对应受体显著上调伤害性信号传递效率，又可通过血脑屏障影响下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴，导致皮质醇等应激激素的分泌增加，影响睡眠结构，减少深度睡眠时间^[20]。此外，慢性疼痛削弱了PFC杏仁核自上而下的抑制作用，导致杏仁核过度活跃，持续强化疼痛相关的恐惧记忆，进而实现痛觉信息的中枢增益性调控^[12]。

岛叶与意识、情绪处理等功能相关，是构成个体稳定特质情感共情的基础。慢性疼痛可通过增加

树突棘密度和突触可塑性,强化机体对于奖惩反馈刺激的情绪性反应,导致患者对不利选择的价值预期或偏好异常增强,产生抑郁、焦虑心理^[21]。总之,杏仁核和岛叶在慢性疼痛导致的焦虑、抑郁进而使正常睡眠结构发生紊乱的过程中发挥重要作用。

综上,脑区内神经可塑性改变和功能重构在慢性疼痛与睡眠障碍共病中起到调控睡眠周期、调节情绪及整合转导疼痛信号等作用,脑区内结构改变很可能是慢性疼痛与睡眠障碍共病形成的重要基础。

2.1.2 神经递质失衡 神经递质在慢性疼痛与睡眠障碍的共病机制中具有重要作用。不同神经递质在中枢神经系统中调节兴奋与抑制信号,其失衡可导致神经功能紊乱、痛觉敏化及睡眠障碍。

5-羟色胺(5-HT)是调控疼痛、情绪和睡眠的重要神经递质,其在中枢神经系统中作用复杂,受体亚型决定其具体效应。5-HT_{1A}受体广泛分布于脊髓、脑干及边缘系统,对慢性疼痛具有抑制作用。研究表明,激活5-HT_{1A}受体可缓解小鼠的神经病理性和化疗诱导性疼痛^[22]。然而,慢性疼痛可导致该受体下调,造成突触兴奋/抑制失衡,增加Ca²⁺内流,加重痛觉;同时,该受体表达水平下降也会缩短睡眠时间,延长入睡潜伏期^[23]。此外,5-HT_{2A}受体在慢性激活状态下可导致脊髓蛋白激酶Cγ亚型(protein kinase C gamma, PKCγ)中间神经元敏化,增强机械痛觉及释放Glu等兴奋性递质,进一步打破睡眠的连续性^[24]。5-HT_{1A}受体下调及5-HT_{2A}受体持续激活既可导致疼痛增强,也可缩短睡眠时间,提示他们可能为慢性疼痛与睡眠障碍共病的双向调节靶点。

多巴胺(DA)在奖赏、情绪调节及觉醒调控中发挥重要作用。慢性疼痛常伴DA系统功能抑制,表现为腹侧被盖区(VTA)至伏隔核通路中DA释放减少,DA-D₂R/-D₃R表达水平下降,导致疼痛感知增强及抑郁、焦虑共病加重^[25-26]。研究发现,睡眠障碍患者存在脑内DA-D₂R结合异常,难以维持正常睡眠节律^[27]。值得注意的是,疼痛刺激在某些模型中可激活VTA中的DA神经元,增强对内侧PFC或伏隔核的投射,诱发觉醒和痛觉过敏^[28]。以上结果提示DA通路在不同阶段或亚型中可能表现出“双相调节”特征,DA失衡在共病机制中兼具“抑制奖赏”和“促进觉醒”两种路径,是慢性化与情绪干扰的交汇点。

Glu可增强突触可塑性和神经兴奋性,影响睡眠节律和疼痛感知。慢性疼痛常引起VTA、脑桥外侧臂旁核中Glu神经元兴奋性和Glu释放量增加,促进神经元去极化、激活NMDAR,导致钙超载,加重神经性疼痛样超敏^[29-30]。此外,Glu作为兴奋性神经

递质,其在脑内含量的增加是引起睡眠障碍的独立预测因素^[31]。γ-氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid, GABA)通过介导氯离子内流或钾离子外流,抑制神经元过度兴奋,维持大脑稳态,其在调节疼痛和睡眠中也发挥着重要作用。研究发现,通过增加机体内GABA的释放可减轻痛感,且脑内GABA的含量与失眠程度呈明显负相关,表明GABA含量减少可增强疼痛并加重失眠^[32]。在三叉神经痛、脊髓损伤等慢性疼痛情况下,均存在Glu释放增多和(或)GABA含量减少的失衡情况,失衡所引起的兴奋性神经递质增多可直接过度活跃大脑,并诱发神经炎症,加重疼痛感知及睡眠碎片化,缩短有效睡眠时长^[33]。由此可见,Glu/GABA失衡并向Glu方向倾斜,不仅加剧疼痛,也可通过诱导神经毒性与炎症反应干扰睡眠节律。

褪黑素是一种内源性神经激素,主要由松果体(PG)合成及分泌,其作为一种神经激素发挥作用,参与调节昼夜节律。研究发现,慢性疼痛可通过长期激活NF-κB通路,降低PG时钟基因(如*Bmal1*)的表达,引起褪黑素分泌减少,睡眠时长及质量下降,而外源性给予褪黑素可通过此通路作用缓解疼痛及睡眠障碍^[34-35]。此外,慢性疼痛可引起PG内促炎因子尤其是活性氧(ROS)的释放增加,使PG内线粒体功能受损,褪黑素合成障碍,导致睡眠紊乱及碎片化。促炎因子增加可引起睡眠障碍,同时加剧疼痛感知,人为给予褪黑素在机体内可发挥抗炎作用而减轻疼痛,反向证实了褪黑素含量减少所引起的恶性循环^[36-37]。

综上,神经递质在慢性疼痛与睡眠障碍中共同参与觉醒调节、情绪波动与神经可塑性重构等病理过程。DA和5-HT通路共同调节痛觉与情绪,Glu/GABA比值反映兴奋-抑制平衡,而褪黑素则连接节律调控与炎症状态。因此,神经递质失衡不仅是共病的表征,更可能是驱动其形成和维持的“关键枢纽”,其治疗价值值得深入探索(图1^[16-17,19,22-27,29-35])。

2.1.3 神经系统炎症 小胶质细胞是中枢神经系统的主要免疫细胞。在慢性疼痛或睡眠剥夺状态下,小胶质细胞通过Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)/NOD样受体家族Pyrin域蛋白3(NOD-like receptor family Pyrin domain containing 3, NLRP3)/IL-1β信号通路被激活并向M1炎症表型转化,释放TNF-α、IL-1β、IL-6等多种促炎因子,促进神经系统中枢敏化,增强痛觉传导,导致疼痛信号在神经系统中放大^[38-39]。这些因子进一步增强突触兴奋性、降低痛阈,同时破坏GABA能抑制系统,造成神经元过度激活和睡眠结构碎片化^[40-42]。研究发现,海马内TNF-α的积聚可下调GABA_A受体的表达,增加神经

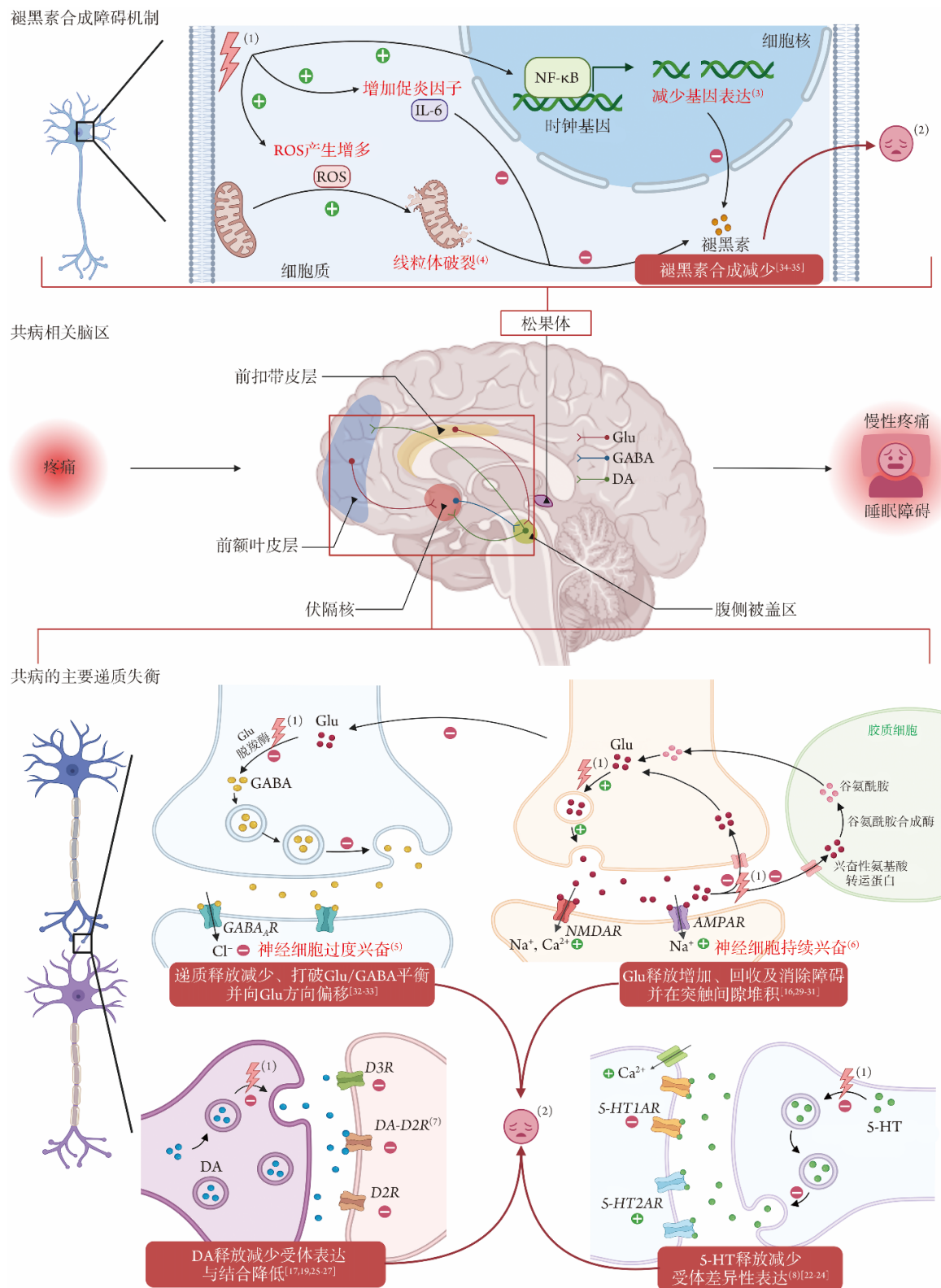


图1 慢性疼痛与睡眠障碍共病的相关脑区与递质失衡机制

Fig.1 Mechanism of brain regions and neurotransmitter imbalance related to the comorbidity of chronic pain and sleep disorders

(1)为疼痛刺激;(2)为慢性疼痛和失眠;(3)为睡眠相关基因表达水平降低造成褪黑素合成时间减少;(4)为线粒体供氧能力降低造成褪黑素合成原料不足;(5)为 Cl^- 入胞减少造成细胞过度兴奋;(6)为 Na^+ 、 Ca^{2+} 内流增加产生去极化电位导致细胞持续兴奋;(7)为DA-D2R结合异常造成正常睡眠无法维持;(8)为5-HT1AR表达下降而5-HT2AR表达上升造成 Ca^{2+} 持续内流诱发疼痛和失眠。NF- κ B.核因子 κ B; IL-6.白细胞介素-6; ROS.活性氧; Glu.谷氨酸; GABA. γ -氨基丁酸; DA.多巴胺; GABA_AR. γ -氨基丁酸A型受体; D3R.多巴胺D3受体; D2R.多巴胺D2受体; DA-D2R.多巴胺-多巴胺D2受体; NMDAR. N-甲基-D-天冬氨酸受体; AMPAR. α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑受体; 5-HT. 5-羟色胺; 5-HT1AR. 5-羟色胺1A受体; 5-HT2AR. 5-羟色胺2A受体

元兴奋性,导致睡眠驱动能力下降和觉醒状态延长^[41]。

星形胶质细胞的激活也在慢性疼痛与睡眠障碍共病中发挥重要作用。星形胶质细胞通过NF- κ B信号通路释放一氧化氮、ROS和Glu等神经活性物质,既引起突触毒性和神经损伤,也促进炎症持续化^[43-44]。此外,研究发现,在ACC区,星形胶质细胞表面的GABA转运体表达上调,导致胞外GABA浓度降低,从而诱发觉醒增加、非快速眼动睡眠减少^[45]。

综上,胶质细胞介导的炎症反应可能是连接慢性疼痛与睡眠障碍的核心桥梁机制,提示通过抗炎干预,调控神经兴奋性与抑制性失衡,可能是未来共病管理的重要方向。

2.2 HPA轴失调 作为人体中一条重要的神经内分泌调节途径,HPA轴在机体应激反应和适应能力中发挥核心作用。慢性疼痛患者HPA轴普遍出现过度活化,疼痛、焦虑等症状均可作为压力源引起促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)的持续分泌,促使机体基础皮质醇水平升高,CRH受体(尤其是CRHR1)持续激活,对GABA能神经元活动抑制降低,间接促进觉醒的同时诱发神经炎症,降低痛阈^[46-47]。此外,睡眠剥夺受试者体内IL-6的分泌节律紊乱,导致白天IL-6水平升高、夜间降低,IL-6可通过血脑屏障调控HPA轴及体内CRH水平,同时还会抑制慢波睡眠(slow-wave sleep, SWS)和快动眼睡眠(rapid eye movement sleep, REM),改变基础睡眠结构,表明HPA轴与免疫系统间的相互作用因睡眠障碍打破其动态平衡,最终形成慢性失眠与痛觉敏化^[48]。HPA轴在慢性疼痛或睡眠障碍情况下的持续激活,导致CRH及皮质醇等激素过度释放,由内分泌紊乱引起神经炎症及神经递质释放异常,增强痛觉敏感性,打乱正常睡眠结构,提示HPA轴在慢性疼痛与睡眠障碍共病中起着关键作用。

2.3 遗传学与表观遗传学 全基因组关联研究(GWAS)发现,慢性疼痛与失眠共享4个风险基因座,即核受体亚家族3组C成员2(nuclear receptor subfamily 3 group C member 2, NR3C2)、5-羟色胺受体2A(5-hydroxytryptamine receptor 2A, HTR2A)、FK506结合蛋白5(FK506-binding protein 5, FKBP5)和色氨酸羟化酶2(tryptophan hydroxylase 2, TPH2)。其中, NR3C2、FKBP5基因涉及糖皮质激素受体并通过HPA轴导致持续高皮质醇血症,最终诱发中枢敏化和睡眠节律紊乱; HTR2A、TPH2与5-HT的合成过程密切相关,可整体降低5-HT的浓度,诱发痛觉过敏和抑郁失眠,由此表明慢性疼痛与睡眠障碍间存在遗传相关性^[49]。据调查显示,多部位慢性疼痛

可通过遗传变异增加焦虑和抑郁的风险,并且失眠症状的遗传倾向增加了报告疼痛的概率,提示二者具有共同的遗传基础^[50-51]。DNA甲基化作为一种重要的表观遗传修饰方式,通常导致基因沉默。慢性疼痛可显著增加脊椎蛋白-1(spondin-1, SPON1)和神经紧张素受体1(neurotensin receptor 1, NTSR1)两个基因和BDNF基因的DNA甲基化程度,紊乱机体昼夜节律,诱发抑郁、焦虑状态,造成睡眠结构碎片化^[52-53]。此外,慢性疼痛改变了IL-6等炎症基因的启动子甲基化状态,这些因子既可加剧慢性疼痛,又可影响正常睡眠时长及节律,提示DNA甲基化调控基因表达是表观遗传调控慢性疼痛与睡眠障碍共病的关键机制之一^[54]。

2.4 心理认知学 心理中介效应是心理学研究中的一个重要概念,即自变量通过一个或多个中介变量对因变量产生影响的机制。研究显示,医学生焦虑、抑郁在压力感知与睡眠质量两者间的中介作用可高达56.35%,表明抑郁和焦虑症状在睡眠-疼痛关系中起主要中介效应^[55-56]。认知放大效应在心理学中广泛存在,尤其在高压或情绪敏感的情境中更为明显。共病患者可能表现出特异性认知偏向,即当失眠症状存在时,慢性疼痛患者对睡眠相关信息的解释偏向显著增强,这种偏向可能加剧对疼痛威胁的过度警觉。研究提示,背外侧前额叶对默认网络(是指一组在静息状态即个体未专注于外部任务或刺激下表现出协同活跃的脑区)的调控失效可导致疼痛相关负性记忆在大脑环路中过度巩固,使疼痛强度感知被放大^[57-58]。因此,心理认知改变是慢性疼痛和睡眠障碍共病的重要影响因素,并且存在个体差异大、治疗易被忽视等特性。

3 总结与展望

慢性疼痛与睡眠障碍的共病现象已成为全球范围内严重影响患者生活质量的公共卫生问题。现阶段临床治疗多集中于使用阿片类药物(如吗啡)、三环类抗抑郁药(阿米替林)、抗癫痫药(加巴喷丁/普瑞巴林)等镇痛及改善睡眠,同时辅助认知行为疗法(CBT-I)、中医针灸等非药物干预手段。然而,循证医学证据显示,此类现行标准疗法存在多重潜在风险,阿片类药物虽可短期改善睡眠,长期却会显著抑制SWS并延长REM潜伏期,导致睡眠结构碎片化加剧;苯二氮䓬类催眠药引发的次日宿醉效应可直接降低疼痛阈值,诱发痛觉过敏状态,形成“止痛-失眠”药物恶性循环。长期联用中枢神经系统抑制剂易形成“镇痛-镇静”药物依赖循环,进一步恶化睡眠质量与疼痛感知间的负向反馈环路。更为严峻的是,医疗实践中普遍存在诊断滞后、药物耐受、

二者关联易被忽视等临床现象,致使患者未能获得及时有效的整合诊疗方案。故深入理解慢性疼痛与睡眠障碍的相互关系及其影响因素,对于改善临床预后具有重要意义。

综上所述,慢性疼痛与睡眠障碍的交互作用呈现跨系统、多层次的复杂网络特征,两者通过心理学、神经科学、免疫学、遗传学等领域的多重机制形成“疼痛-睡眠剥夺-痛阈下降-入睡困难加剧”的恶性循环。基于整合多学科现有研究证据,神经递质失衡与炎症通路可能是介导慢性疼痛与睡眠障碍共病的核心通路。当前临床亟须聚焦于具体调控神经递质失衡的节点、社会心理因素以及个体遗传易感性对治疗反应的预测价值,构建精准诊疗决策模型。未来研究可建立神经环路-HPA轴-免疫系统相互作用的多维模型,开发兼具抗炎镇痛、调节昼夜节律的多靶点药物,揭示“疼痛-炎症-睡眠”级联反应的关键节点等,推动从“症状控制”向“机制干预”的转化医学发展。

【参考文献】

- [1] Raja SN, Carr DB, Cohen M, *et al.* The revised international association for the study of pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises[J]. *Pain*, 2020, 161(9): 1976-1982.
- [2] Chen J, Wang X, Xu Z. The relationship between chronic pain and cognitive impairment in the elderly: a review of current evidence[J]. *J Pain Res*, 2023, 16(1): 2309-2319.
- [3] Duo L, Yu X, Hu R, *et al.* Sleep disorders in chronic pain and its neurochemical mechanisms: a narrative review[J]. *Front Psychiatry*, 2023, 14: 1157790.
- [4] Nguyen VV, Zainal NH, Newman MG. Why sleep is key: poor sleep quality is a mechanism for the bidirectional relationship between major depressive disorder and generalized anxiety disorder across 18 years[J]. *J Anxiety Disord*, 2022, 90: 102601.
- [5] Shi W, Chen C, Cui Q, *et al.* Sleep disturbance exacerbates the cardiac conduction abnormalities induced by persistent heavy ambient fine particulate matter pollution: a multi-center cross-sectional study[J]. *Sci Total Environ*, 2022, 838(P4): 156472.
- [6] Varallo G, Giusti EM, Manna C, *et al.* Sleep disturbances and sleep disorders as risk factors for chronic postsurgical pain: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sleep Med Rev*, 2022, 63: 101630.
- [7] Haidary M, Arif S, Hossaini D, *et al.* Pain-insomnia-depression syndrome: triangular relationships, pathobiological correlations, current treatment modalities, and future direction[J]. *Pain Ther*, 2024, 13(4): 733-744.
- [8] Du C, Zhang W, Xu L, *et al.* Prevalence of depressive symptoms in middle-aged and elderly outpatient patients with chronic pain in three cities and provinces of China[J]. *CEGH*, 2025, 32(2): 101955.
- [9] Thimma Ravindranath P, Smith JG, Niloofar RN, *et al.* Sleep disturbances are associated with pain intensity and pain-related functional interference in patients experiencing orofacial pain[J]. *J Oral Rehabil*, 2023, 50(10): 980-990.
- [10] Saconi B, Kuna ST, Polomano RC, *et al.* Chronic pain is common and worsens daytime sleepiness, insomnia and quality of life in veterans with obstructive sleep apnea[J]. *J Clin Sleep Med*, 2023, 19(6): 1121-1132.
- [11] Shabangu N, Thebe T, Casey M, *et al.* Chronic pain in female breast cancer survivors-prevalence, characteristics and contributing factors: a cross-sectional pilot study[J]. *BMC Womens Health*, 2023, 23(1): 613.
- [12] Chaikla R, Sremakaew M, Saekho S, *et al.* Structural brain alterations and clinical associations in individuals with chronic nonspecific neck pain[J]. *Musculoskelet Sci Pract*, 2025, 78: 103337.
- [13] Zhang Y, Xue X, Guo G, *et al.* Association between neural plasticity and pain-related fear in chronic ankle instability: a structural neuroimaging study[J]. *J Athl Train*, 2025, 60(3): 210-217.
- [14] Dai Y, Liu S, Chen J, *et al.* Microglial responses and pain behaviors are exacerbated by chronic sleep deprivation in rats with chronic pain via neuroinflammatory pathways[J]. *Neuroscience*, 2022, 503: 83-94.
- [15] Bai X, Batallé G, Martínez-Martel I, *et al.* Hydrogen sulfide interacting with cannabinoid 2 receptors during sciatic nerve injury-induced neuropathic pain[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(6): 1179.
- [16] Gao F, Huang J, Huang GB, *et al.* Elevated prelimbic cortex-to-basolateral amygdala circuit activity mediates comorbid anxiety-like behaviors associated with chronic pain[J]. *J Clin Invest*, 2023, 133(9): e166356.
- [17] Li ZZ, Han WJ, Sun ZC, *et al.* Extracellular matrix protein laminin $\beta 1$ regulates pain sensitivity and anxiodepression-like behaviors in mice[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(15): e146323.
- [18] 周尚涛, 刘程曦, 刘文捷, 等. 前扣带回在睡眠调节中的机制[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2024, 49(10): 1576-1581.
- [19] Lançon K, Tian J, Bach H, *et al.* Synergistic deficits in parvalbumin interneurons and dopamine signaling drive ACC dysfunction in chronic pain[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2025, 122(26): e2502558122.
- [20] Burke NN, Geoghegan E, Kerr DM, *et al.* Altered neuropathic pain behaviour in a rat model of depression is associated with changes in inflammatory gene expression in the amygdala[J]. *Genes Brain Behav*, 2013, 12(7): 705-713.
- [21] Walteros C, Sánchez-Navarro JP, Muñoz MA, *et al.* Altered associative learning and emotional decision making in fibromyalgia[J]. *J Psychosom Res*, 2011, 70(3): 294-301.
- [22] Liu QQ, Yao XX, Gao SH, *et al.* Role of 5-HT receptors in neuropathic pain: potential therapeutic implications[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 159: 104949.
- [23] 孔二亮, 吴飞翔, 俞卫锋. 5-羟色胺受体及其在疼痛调控中的研究进展[J]. *第二军医大学学报*, 2016, 37(12): 1517-1523.
- [24] Saygin M, Ozguner MF, Onder O, *et al.* The impact of sleep deprivation on hippocampal-mediated learning and memory in rats[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2017, 118(7): 408-416.
- [25] Yang H, de Jong JW, Cerniauskas I, *et al.* Pain modulates dopamine neurons via a spinal-parabrachial-mesencephalic circuit[J]. *Nat Neurosci*, 2021, 24(10): 1402-1413.
- [26] Lapointe T, Baidoo N, Renda B, *et al.* Role of the dopamine D3 receptor in the core and shell of the nucleus accumbens in conditioned modulation of memory consolidation[J]. *Neuropharmacology*, 2025, 280: 110651.
- [27] Keserü D, Hajnik T, Pethő M, *et al.* Simultaneous activation of

- different subtypes of dopamine receptors may lead to activation of homeostatic sleep regulatory mechanisms[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2025, 248: 173954.
- [28] Zhang L, Ji M, Sun Y, *et al*. VTA dopaminergic neurons involved in chronic spared nerve injury pain-induced depressive-like behavior[J]. *Brain Res Bull*, 2025, 222: 111261.
- [29] Abdul M, Yan HQ, Zhao WN, *et al*. VTA-NAc glutaminergic projection involves in the regulation of pain and pain-related anxiety[J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15: 1083671.
- [30] Sun L, Liu R, Guo F, *et al*. Parabrachial nucleus circuit governs neuropathic pain-like behavior[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5974.
- [31] 孔繁一, 刘诗翔, 张皓, 等. 脑内谷氨酸和5-羟色胺增高是高原睡眠障碍的独立预测因素[J]. *疑难病杂志*, 2013, 12(11): 843-847.
- [32] 林炳岐, 李峰, 马捷, 等. 基于GABA能系统通路探讨失眠的机制[J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(3): 565-568.
- [33] Peek AL, Rebbeck T, Puts NA, *et al*. Brain GABA and glutamate levels across pain conditions: a systematic literature review and meta-analysis of ¹H-MRS studies using the MRS-Q quality assessment tool[J]. *Neuroimage*, 2020, 210: 116532.
- [34] Wang YH, Gao X, Tang YR, *et al*. The role of NF- κ B/NLRP3 inflammasome signaling pathway in attenuating pyroptosis by melatonin upon spinal nerve ligation models[J]. *Neurochem Res*, 2022, 47(2): 335-346.
- [35] Yan M, Lv X, Zhang S, *et al*. Alleviation of inflammation in paraventricular nucleus and sympathetic outflow by melatonin efficiently repairs endplate porosities and attenuates spinal hyperalgesia[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 149: 114213.
- [36] Cannavò L, Perrone S, Marseglia L, *et al*. Potential benefits of melatonin to control pain in ventilated preterm newborns: an updated review[J]. *Pain Pract*, 2022, 22(2): 248-254.
- [37] Wang YH, Tang YR, Gao X, *et al*. The anti-inflammatory and analgesic effects of intraperitoneal melatonin after spinal nerve ligation are mediated by inhibition of the NF- κ B/NLRP3 inflammasome signaling pathway[J]. *Brain Res Bull*, 2021, 169: 156-166.
- [38] Sun H, Li Z, Qiu Z, *et al*. A common neuronal ensemble in nucleus accumbens regulates pain-like behaviour and sleep[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 4700.
- [39] Xu Y, Wang S, Li Z, *et al*. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes alleviate neuropathic pain after spinal cord injury by inhibiting the TLR4/MyD88/NF- κ B pathway[J]. *Exp Neurol*, 2025, 395: 115507.
- [40] Quartana PJ, Finan PH, Page GG, *et al*. Effects of insomnia disorder and knee osteoarthritis on resting and pain-evoked inflammatory markers[J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 47: 228-237.
- [41] Chen W, Liu M, Li Z, *et al*. Phloretin alleviates sleep deprivation-induced cognitive impairment by reducing inflammation through PPAR γ /NF- κ B signaling pathway[J]. *Exp Neurol*, 2024, 382: 114949.
- [42] Liu H, Yang C, Wang X, *et al*. Propofol improves sleep deprivation-induced sleep structural and cognitive deficits *via* upregulating the BMAL1 expression and suppressing microglial M1 polarization[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(7): e14798.
- [43] Li GZ, Xu J, Li YM, *et al*. Celastrol ameliorates vincristine-induced neuropathic pain by inhibiting spinal astrocyte hyperactivation-mediated inflammation, oxidative stress, and apoptosis[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2025. doi: 10.2174/011570159X385690250509050208.
- [44] Zhang W, Yang Y, Zhang X, *et al*. Astragaloside IV relieves central sensitization by regulating astrocytic ROS/NF- κ B nuclear translocation signaling in chronic migraine male rats[J]. *Phytother Res*, 2025, 39(3): 1438-1452.
- [45] Zhu Y, Ma J, Li Y, *et al*. Adenosine-dependent arousal induced by astrocytes in a brainstem circuit[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(48): e2407706.
- [46] 刘佳睿, 李岱, 朱海丽. 海马在疼痛抑郁共病中的研究进展[J]. *湖北科技学院学报(医学版)*, 2025, 39(1): 84-88.
- [47] Yu L, Zhu X, Peng K, *et al*. Propofol alleviates anxiety-like behaviors associated with pain by inhibiting the hyperactivity of PVNCRH neurons *via* GABAA receptor β 3 subunits[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(28): e2309059.
- [48] 魏喆懿, 王凡, 黄秦特, 等. 生物节律紊乱与免疫炎症相互作用在抑郁症发病及治疗中作用研究进展[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2023, 49(2): 125-128.
- [49] Watanabe K, Jansen PR, Savage JE, *et al*. Genome-wide meta-analysis of insomnia prioritizes genes associated with metabolic and psychiatric pathways[J]. *Nat Genet*, 2022, 54(8): 1125-1132.
- [50] Zhao SS, Holmes MV, Alam U. Disentangling the relationship between depression and chronic widespread pain: a Mendelian randomisation study[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2023, 60: 152188.
- [51] Ewald MA, Veatch OJ, Young EE. Pleiotropic prioritization: unraveling shared genetic threads in insomnia and chronic pain through an advanced gene prioritization pipeline[J]. *J Pain*, 2025, 29(4S): S105308.
- [52] Wang Z, Wilson CM, Ge Y, *et al*. DNA methylation patterns of chronic explosive breaching in U.S. Military Warfighters[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 1010.
- [53] 迪丽努尔·阿布力克木, 王毅, 曾翡翠, 等. 基于DNA甲基化探讨针刺联合帕罗西汀治疗轻中度抑郁症的疗效机制[J]. *针刺研究*, 2024, 49(7): 751-759.
- [54] Lingli L, Marie LB, Alex B, *et al*. Epigenetic regulation of chronic pain[J]. *Epigenomics*, 2015, 7(2): 235-245.
- [55] 黄婉敏, 文雪柯, 郑玉生, 等. 医学生压力感知与睡眠质量的关系: 焦虑抑郁的中介作用[J]. *国际医药卫生导报*, 2021, 27(14): 2075-2079.
- [56] 杨军韦, 梁杰, 刘敬文, 等. 焦虑障碍、抑郁障碍患者的睡眠质量及与焦虑、抑郁症状的相关性[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2022, 22(3): 166-171.
- [57] 陈玉明, 李思瑾, 郭田友, 等. 背外侧前额叶对主动遗忘负性社会反馈的作用: 针对抑郁症的TMS研究[J]. *心理学报*, 2021, 53(10): 1094-1104.
- [58] Makhour H, Chung S. Mediating effect of psychological inflexibility, insomnia, and resilience on the association between pain and depression among patients with chronic pain[J]. *Psychiatry Investig*, 2025, 22(7): 806-812.

(责任编辑: 纪方方)