

## 慢性疼痛共患抑郁症的研究进展\*

郑丽芬 杨恒\*\*

合肥市第一人民医院 安徽医科大学第三附属医院麻醉科, 合肥 230091

**[摘要]** 抑郁症与慢性疼痛常同时出现, 称为慢性疼痛共患抑郁症。这种共病会加剧患者的病情, 导致疼痛持续时间更长、程度更严重, 并显著降低患者的生活质量。抑郁症与慢性疼痛之间存在复杂的生理和病理机制, 涉及多个神经递质以及大脑的多个关键区域。此外, 这些患者的神经环路和大脑奖赏系统也常常表现异常, 导致快感缺失和动机下降。尽管针对抑郁症的药物和疼痛管理方案有所进展, 但针对两者共病的治疗效果依然有限。目前的治疗方案大多基于单一疾病的治疗, 未能有效解决共病的复杂性。本综述旨在系统分析慢性疼痛共患抑郁症的病理生理学机制、神经递质及神经回路机制, 并讨论未来可能的研究方向和治疗策略, 以期为临床提供更有效的治疗手段。

**[关键词]** 慢性疼痛共患抑郁症; 神经回路; 大脑奖赏系统; 神经递质

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2025.05.020

### Advancements in the study of comorbid depressed symptoms in chronic pain

Zheng Lifen, Yang Heng\*\*

Department of Anesthesiology, the Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University, the First People's Hospital of Hefei, Hefei 230091

\*\* Corresponding author: Yang Heng, email: Yangh999@yeah.net

**[Abstract]** Depression and chronic pain frequently coexist and are referred to as comorbid depressive symptoms in chronic pain. This comorbidity intensifies the patient's condition, leading to prolonged and more intense pain, and markedly diminishing the patient's quality of life. Complex physiological and pathological links exist between depression and chronic pain, involving numerous neurotransmitters and several critical brain areas. Moreover, the neuronal networks and the brain's reward system frequently exhibit dysfunction in these patients, leading to anhedonia and diminished motivation. Notwithstanding advancements in pharmacotherapy and pain management strategies for depression, the efficacy of treatments for comorbid conditions diseases continues to be constrained. Existing therapy modalities predominantly focus on individual diseases and inadequately tackle the intricacies of comorbidities. This review aims to systematically examine the pathophysiological mechanism, neurotransmitter involvement, and neural circuit dynamics of comorbid depressive symptoms in chronic pain, while also exploring potential future research direction and treatment strategies to enhance clinical interventions.

**[Key words]** Comorbid depressive symptoms in chronic pain; Neural circuit, Brain reward system, Neurotransmitter

慢性疼痛与抑郁症是两类常见且具有高度共病性的问题, 影响全球数百万人的生活质量。在临床中, 慢性疼痛患者中抑郁症状的高发使疼痛治疗变得更加复杂, 治疗效果也不理想。流行病学研究表明, 慢性疼痛患者发生重度抑郁症的平均患病率为 52%, 而抑郁症患者中发生疼痛的平均患病率达 65%<sup>[1]</sup>。这类共病患者不仅表现出情绪低落、兴趣丧失等抑郁症状, 还伴有躯体化症状, 如疼痛、疲劳等, 使得疾病的诊断与治疗更加困难<sup>[2]</sup>。

疼痛强度与抑郁症状的严重程度之间存在正相关<sup>[3]</sup>。慢性疼痛的持续存在会显著加重患者的抑郁症状, 而抑郁则通过多种机制影响患者对疼痛

的感知, 形成恶性循环。临床上, 慢性疼痛共患抑郁症使得治疗更加困难。传统的抗抑郁药物和镇痛药物对这类患者的疗效不甚理想, 很多患者的症状得不到有效缓解, 反而容易进入疼痛加剧、抑郁症状恶化的状况<sup>[4]</sup>。因此, 仅针对其中一种情况的治疗策略通常是无效的。这种复杂的相互作用导致更大的功能限制和生活质量下降。

随着神经科学和分子生物学的进展, 越来越多的研究开始关注慢性疼痛共患抑郁症的共病机制, 尤其是两者在神经环路和神经递质水平上的交叉影响。探讨新的治疗策略、理解两者共病的生物学机制, 已成为神经科学和临床医学领域的重要研究课题, 这些机制的深入理解为未来开发

收稿日期: 2025-01-16 修回日期: 2025-02-07 录用日期: 2025-02-14

\* 安徽医科大学第三附属医院基础与临床合作研究提升计划培育专项资助项目 (2022sfy009)

\*\* 通信作者: 杨恒, 电子邮箱 Yangh999@yeah.net

更有效的药物治疗提供了新的方向。

### 1 慢性疼痛共患抑郁症的病理生理学机制

慢性疼痛共患抑郁症的病理生理学机制复杂且涉及多个层面的交互作用,包括遗传、神经递质失调、大脑结构变化、炎症和免疫系统的激活以及神经营养因子变化。慢性疼痛和抑郁症之间有一定的遗传重叠及相似的病理生理机制。这些机制在情绪调节和疼痛感知中均起到关键作用,导致了两种疾病的恶性循环。

#### 1.1 遗传相关性

有遗传研究报告称,抑郁症与除髓、膝关节疼痛以外的所有疼痛表型之间均有着显著的正相关性遗传<sup>[5]</sup>。同时,另一项研究发现,腰痛基因与抑郁和焦虑症状存在重叠,疼痛与抑郁和焦虑相关性主要是遗传因素,特殊的环境因素起的作用较小<sup>[6]</sup>。由此表明了,在抑郁症和慢性疼痛之间存在共同遗传结构。

#### 1.2 神经递质失调

单胺类神经递质在慢性疼痛和抑郁的分子机制中发挥着重要作用,其中包括5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、多巴胺(Dopamine, DA)和去甲肾上腺素(Norepinephrine, NE)。经典单胺假说认为,抑郁症的发生可能与中枢神经系统(Central nervous system, CNS)中5-HT和NE等单胺类神经递质可用性降低有关<sup>[7]</sup>。电刺激导水管周围灰质,提高脑脊液中NE水平,可起到镇痛的效果。大量证据表明,慢性疼痛有显著损害边缘中脑区域DA活性的可能<sup>[8]</sup>。此外,谷氨酸(Glutamate, Glu)及其受体亚型N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体和 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid, AMPA)受体与慢性疼痛及抑郁症的发生发展有关<sup>[9]</sup>。当 $\gamma$ -氨基丁酸(Gamma-aminobutyric acid, GABA)的功能被破坏时,GABA的抑制作用减弱,兴奋性神经递质Glu的活性就会相对增强。Glu的过度激活可导致神经元兴奋性毒性和突触可塑性损伤,出现慢性疼痛及抑郁样表现。抑郁症患者血浆和脑脊液中GABA浓度有所降低,恢复GABA功能对抗抑郁治疗有一定作用。在脊髓中,兴奋系统活动增加和抑制系统活动的降低使中枢痛觉过敏,并最终导致病理性疼痛的进展。

#### 1.3 大脑结构和功能异常

脑成像研究表明,大脑的不同区域参与自主疼痛、情感、感觉、认知、运动和抑制反应的过程。在抑郁症患者大脑中,杏仁核、前额叶皮质和海马等区域的体积减小,功能连接减弱<sup>[10]</sup>。这些脑区不仅参与情绪的调节,还在疼痛感知和调控中起到关键作用。慢性疼痛共患抑郁症患者的伏隔核(Nucleus accumbens, NAc)、海马(Hippocampus)、前扣带回皮质(Anterior cingulate cortex,

ACC)、前额叶皮质(Prefrontal cortex, PFC)以及内侧前额叶皮质(Medial prefrontal cortex, mPFC)的体积均减小,同时脑白质受损,完整性减低<sup>[11]</sup>。PFC被认为是在情绪与认知方面发挥重要作用的区域,通过高频经颅磁刺激慢性疼痛共患抑郁症患者的背侧前额叶可改善其注意力不集中,缓解抑郁症状<sup>[12]</sup>。ACC在疼痛感知中被激活,同时编码疼痛引起的负面记忆的情感价值,许多精神疾病与ACC功能障碍有关。ACC也可投射到蓝斑区域,降低小鼠疼痛阈值<sup>[13]</sup>。同时,ACC神经元与PFC神经元形成连接而影响睡眠及认知功能,进一步加重抑郁症状。轻度至中度抑郁症患者ACC的正电子发射断层扫描(Positron emission tomography, PET)信号显著升高<sup>[14]</sup>。ACC与背外侧PFC形成功能性连接,通过中介模型评估了PET信号、贝克抑郁量表以及前额叶-边缘区功能连接之间的关系,患者的PET信号与贝克抑郁量表评分呈正相关。这些复杂的连接介导了ACC处理疼痛及相关情绪。

#### 1.4 神经免疫及炎症反应

外周炎症反应会引起疼痛和抑郁,炎症反应介导的疼痛与抑郁间可能存在更强的相关性<sup>[15]</sup>。慢性疼痛共患抑郁症患者通常伴有慢性炎症反应,血液中促炎因子水平显著升高,如白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 和C反应蛋白<sup>[16]</sup>。这些炎症标志物水平的升高可能引起难治性抑郁<sup>[17]</sup>。并且这些炎症因子不仅促进痛觉敏感化,还激活CNS的小胶质细胞等神经免疫细胞,导致神经炎症,从而加重抑郁症状和疼痛感知。神经炎症抑郁模型中,褪黑素和外源性成纤维细胞生长因子2可逆转抑郁小鼠CX3CL1蛋白表达的下降,维持小胶质细胞的功能,改善抑郁样行为。褪黑素的效应是通过ACC内的褪黑素特异受体介导的<sup>[18]</sup>。

抑郁症导致下丘脑-垂体-肾上腺(Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)轴和交感神经系统的过度活跃,因为海马和PFC都对HPA轴施加负反馈,限制了其活动。此外,炎症反应可以通过激活HPA轴引起糖皮质激素分泌增加,导致慢性应激反应,激活微胶质细胞,促进抑郁和疼痛症状加剧。

#### 1.5 神经营养因子变化

脑源性神经营养因子(Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)和其受体原肌球蛋白受体激酶B(Tropomyosin-related kinase B, TrkB)参与PFC与海马齿状回的信号通路,而且在调节神经可塑性方面扮演重要角色<sup>[19]</sup>。抑郁症患者的BDNF水平显著降低,同时脑内TrkB水平也有所降低<sup>[20]</sup>。BDNF水平降低可引起海马体积和神经元数量减少、神经胶质细胞丢失、树突重建和神经元萎缩,可能是引起抑郁症的重要原因之一。BDNF/TrkB信号通路不仅可激活细胞外信号调节激酶,还可

下调  $K^+-Cl^-$  协同转运体 2 引起  $Cl^-$  动态平衡失调, 从而导致痛觉过敏。此外, BDNF 早已被证明是神经性疼痛传递的重要一环, 阻断该通路可能是治疗神经性疼痛的一种新的治疗策略。

## 2 慢性疼痛共患抑郁症的神经回路

慢性疼痛共患抑郁症的神经回路是复杂的多层次网络, 涉及疼痛调控通路、大脑奖赏系统和情绪处理区域。由于疼痛和抑郁症在多个大脑区域中的共同机制, 使得两者之间具有高度关联性。这些区域共同参与疼痛的感知、调控和情绪反应, 并且在共病情况下, 这些神经回路功能往往发生异常。以下是几条主要的神经回路及其在慢性疼痛共患抑郁症中的作用。

### 2.1 痛觉调控通路

疼痛的神经基质理论认为疼痛感知涉及一个伤害性过程, 慢性疼痛是一个复杂的神经网络激活的结果, 能够产生快速的神经可塑性紊乱<sup>[21]</sup>。痛觉调控通路包括上行和下行两部分, 它们共同影响疼痛信号的传递和处理。上行痛觉通路: 疼痛信号通过外周神经传导至脊髓背角, 并进一步传递到大脑中的多个区域, 如丘脑、PFC、躯体感觉皮层和扣带回。在慢性疼痛共患抑郁症患者中, PFC、丘脑和扣带回皮质的功能发生显著变化, 导致痛觉增强和情绪负担加重。下行痛觉抑制通路: 下行通路由中脑和延髓中的神经元组成, 尤其是延髓头端腹内侧区 (Rostral ventromedial medulla, RVM), 该区域通过调控脊髓中的痛觉信号传导来抑制或增强痛觉感知。吗啡激活中脑导水管周围灰质而引起的镇痛作用, 由下行兴奋性通路投射到 RVM。RVM 作为大脑痛觉下行调控系统的最后一个功能核团, 是大脑下行调控的信息整合区及具体执行区, 可调控外周传入脊髓后角的痛觉信息, 是痛觉下行调控系统的“闸门”<sup>[22]</sup>。RVM 区存在两类功能特异神经元 (根据其疼痛刺激所引起的放电活动的增加和减少, 可分为 ON 细胞和 OFF 细胞), 是疼痛发生的“开”和“关”。虽然早已明确这两类重要神经元的存在, 但受限于其一直没有特异性标志物, 无法对这两类细胞的功能进行特异性调控, 这一直是痛觉研究领域的难题<sup>[23]</sup>。已有研究证实, 一些与情绪活动相关的大脑区域可能与 RVM 之间的功能活动有着密切联系。这些特定脑区的功能活动改变, 使得抑郁状态下各种疼痛及躯体不适感被放大, 加强了慢性疼痛共患抑郁症。

### 2.2 大脑奖赏系统与 NAc

大脑奖赏系统包括杏仁核, 中脑腹侧被盖区 (Ventral tegmental area, VTA), ACC 和 NAc, 主要通过调节愉悦感、动机和奖赏行为来影响情绪反应。这些大脑区域不是单独激活的, 它们在功能上相互连接, 并以一种联合的方式对疼痛作出处理。情绪和动机线索的变化可以影响疼痛的强度和程度<sup>[24]</sup>。ACC 与 VTA 之间形成的正反馈神经闭环 ACC<sup>Glu</sup>-VTA<sup>GABA</sup>-VTA<sup>DA</sup>-ACC<sup>Glu</sup> 介导了慢性疼痛共患抑郁症的

进展和维持<sup>[25]</sup>。长时间的伤害性感觉输入, 诱导投射到 VTA 的 ACC<sup>Glu</sup> 神经元过度兴奋, 增强局部 VTA<sup>GABA</sup> 神经元对 VTA<sup>DA</sup> 神经元的抑制作用, 减少 VTA<sup>DA</sup> 神经元投射回最初的 ACC<sup>Glu</sup> 神经元, 从而导致抑郁样行为。这进一步消除了 ACC 中 DA 传递的“制动”作用, 导致 ACC<sup>Glu</sup> 神经元长期过度活跃, 促进持续性疼痛和情绪障碍。因此, 这种正反馈回路形成了一种双重制动机制, 用于在痛觉过敏和共病情绪障碍之间进行串扰和相互促进。抑郁样小鼠 NAc 中 GABA 能神经元功能降低, 而能抵抗慢性应激的小鼠 NAc 神经元功能可维持正常甚至上调<sup>[26]</sup>。与认知正常的受试者相比, 慢性疼痛共患抑郁症患者双侧 NAc 网络的功能连接破坏, 且与非特异性认知缺陷和抑郁严重程度呈显著正相关<sup>[27]</sup>。另外, 慢性疼痛共患抑郁症患者的大脑奖赏系统常表现为皮质下和边缘区活动减少, PFC 功能降低。腹内侧前额叶皮质-伏隔核回路是疼痛、奖赏处理和奖赏学习的共同通路, 在亚急性背痛患者中, 持续性剧烈疼痛阶段腹内侧前额叶皮质-伏隔核连接增强, 预示着亚急性疼痛会转变为慢性疼痛, 进一步产生抑郁的可能<sup>[28]</sup>。

### 2.3 边缘系统与情绪调控

痛觉调节通路参与情绪调控的大脑区域重叠, 包括岛叶皮质、PFC、ACC、丘脑、海马和杏仁核, 这构成了慢性疼痛共患抑郁症的组织学结构基础。边缘系统包括多个与情绪和记忆相关的大脑区域, 这些区域共同参与情绪和痛觉的调节。海马体积减小是慢性疼痛共患抑郁症的神经病理学表现之一, 而海马损伤与记忆力下降及情绪异常相关<sup>[29]</sup>。

### 2.4 5-HT 和中枢敏教化

近年来, 神经环路的研究提供了研究慢性疼痛共患抑郁症机制的新视角。特别是 5-HT 系统和杏仁核的神经环路被认为是调节疼痛和情绪的关键。在慢性疼痛患者中, 5-HT 系统的上行投射通路发生了适应性改变。这些改变不仅仅影响了疼痛的调控, 还通过影响情绪相关的脑区, 如杏仁核、前额叶皮层和海马, 从而调节抑郁。特别是在 5-HT 投射通路中, 由中缝背核 (Dorsal raphe nucleus, DRN) 到杏仁核中央核 (Central amygdala, CeA) 投射通路在慢性疼痛共患抑郁症中发挥重要作用。在患有慢性疼痛并表现出抑郁行为的雄性小鼠中, DRN 投射到 CeA 中 5-HT (DRN<sup>5-HT</sup>) 神经元活性受到抑制, CeA 中 5-HT 水平降低, 使表达生长抑素 (Somatostatin, SOM) 的中央杏仁核 CeA<sup>SOM</sup> 神经元去抑制而 5-HT 水平升高。进一步研究发现, DRN 中 DRN<sup>5-HT</sup> 通过 CeA<sup>SOM</sup> 神经元投射到外侧缰核, 引起疼痛和抑郁样表现, 激活 DRN 到 CeA 的 5-HT 投射通路可以显著减轻患有慢性疼痛小鼠的抑郁样行为<sup>[30]</sup>。这提示杏仁核可能是痛觉和抑郁的关键节点。强迫游泳试验后, 大

鼠中枢中 5-羟色胺受体 3A (5-hydroxytryptamine receptor 3A, 5-HT3A) 的表达明显增加, 然而阻断脊髓中 5-HT3A 受体后大鼠的热缩爪潜伏期较对照组延长, 也许是中枢 5-HT3A 加剧了抑郁引起的慢性疼痛, 这可能为以后的慢性疼痛诊疗提供新的依据<sup>[31]</sup>。

### 3 慢性疼痛共患抑郁症治疗策略

#### 3.1 西医治疗

抗抑郁药目前仍然是治疗抑郁症患者疼痛症状的主要方案。选择性 5-HT 再摄取抑制剂 (Selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)、5-HT 和 NE 再摄取抑制剂 (Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs) 逐步成为临床上抗抑郁治疗的一线药物。三环抗抑郁药比 SSRIs 和 SNRIs 更有效地减轻疼痛<sup>[32]</sup>。这些药物通过调节神经递质的浓度来改善情绪和疼痛感知, 尤其是通过影响 5-HT 和 NE 系统调节患者的情绪和躯体化症状。

研究发现, 非竞争性 NMDA 受体拮抗剂氯胺酮可快速阻断 NMDA 受体和增强 BDNF 的表达, 从而有效缓解疼痛和抑郁症状<sup>[33]</sup>。mPFC 和 ACC 是参与氯胺酮治疗慢性疼痛共患抑郁症的脑区, 使用氯胺酮可增强 mPFC-ACC 通路中的功能连接, 减轻抑郁症状<sup>[34]</sup>。(R, S)-氯胺酮代谢为 (2S, 6S; 2R, 6R)-羟诺氯胺酮后的抗抑郁作用更为重要, 且 (2R, 6R)-羟诺氯胺酮给药会立即增加 Glu 信号传导, 随后通过 AMPA 受体的上调形成长期适应, 从而发挥抗抑郁作用。同时, (2R, 6R)-羟诺氯胺酮没有氯胺酮的副作用, 可作为下一代速效抗抑郁药物深入开发研究<sup>[35]</sup>。

阿片类药物曾在临床上作为抗抑郁药物使用, 但其致成瘾性限制了应用。而且长期使用会增加抑郁症的风险及痛觉过敏<sup>[36]</sup>。阿片受体可分为  $\mu$ -阿片受体、 $\kappa$ -阿片受体和  $\delta$ -阿片受体及痛敏肽受体 4 个亚型, 均在与抑郁症相关的通路上表达, 因此阿片受体机制与抑郁症病因及发病机制密切相关<sup>[37]</sup>。 $\delta$ -阿片受体是新型抗抑郁药的一个有前途的靶点, 具有快速起效且副作用小的特点。 $\delta$ -阿片受体激动剂 KNT-127 在 mPFC 内通过减少 GABA 释放, 增强 Glu 能传递, 发挥抗抑郁作用<sup>[38]</sup>。然而,  $\delta$ -阿片受体激动剂的急性抗抑郁作用的功能机制尚不明确。

#### 3.2 中医治疗

在中医药方面, 芍药苷是一种单萜类糖苷化合物, 具有显著的抗抑郁、抗焦虑和神经保护作用。在慢性压迫性损伤和慢性轻度应激共患的大鼠中, 芍药苷可显著逆转海马内 BDNF 的减少, 抑制机械痛敏和热痛敏, 逆转抑郁样行为, 同时高剂量组较低剂量组效果更为显著。但其不足之处在于仅对单一分子机制作出相关阐释, 未进一步深入上下游信号分子通路。同时针对海马脑区的变化, 后续可进一步从海马形态学、神经再生及

电生理改变等角度出发进行进一步研究<sup>[39]</sup>。

### 4 小结与展望

尽管已有大量研究揭示了慢性疼痛共患抑郁症的病理机制和治疗方法, 但在实际应用中仍存在许多挑战。首先, 目前关于慢性疼痛共患抑郁症的神经生物学机制的研究大多局限于特定的脑区和神经递质系统, 接下来需要更全面的研究来揭示这些病理机制如何相互作用并影响患者的整体健康。其次, 未来的研究应更加关注慢性疼痛共患抑郁症的神经环路机制以及个体化治疗策略的发展, 最终为患者提供更为有效的治疗手段和更好的生活质量。

### 参考文献

- [1] Zhuo M. Neural mechanisms underlying anxiety-chronic pain interactions [J]. *Trends Neurosci*, 2016, 39(3): 136-145.
- [2] Vieira W F, Coelho D, Litwiler S T, et al. Neuropathic pain, mood, and stress-related disorders: a literature review of comorbidity and co-pathogenesis [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2024, 161:105673.
- [3] Zhang M Y, Huang N, Hu B, et al. The relationship between chronic disease and depressive symptoms in Chinese adolescents: emotion regulation as a moderator [J]. *Curr Psychol*, 2024, 43(39): 30776-30788.
- [4] Reis J T, Silva I G G, Borges A C R L, et al. The relationship between depression and chronic pain: a literature review [J]. *J Adv Med Med Res*, 2024, 36(8): 301-312.
- [5] Meng W, Adams M J, Reel P, et al. Genetic correlations between pain phenotypes and depression and neuroticism [J]. *Eur J Hum Genet*, 2020, 28(3): 358-366.
- [6] Pinheiro M B, Morosoli J J, Colodro-Conde L, et al. Genetic and environmental influences to low back pain and symptoms of depression and anxiety: a population-based twin study [J]. *J Psychosom Res*, 2018, 105:92-98.
- [7] Hersey M, Hashemi P, Reagan L P. Integrating the monoamine and cytokine hypotheses of depression: Is histamine the missing link? [J]. *Eur J Neurosci*, 2022, 55(9-10): 2895-2911.
- [8] Taylor A, Becker S, Schweinhardt P, et al. Mesolimbic dopamine signaling in acute and chronic pain: implications for motivation, analgesia, and addiction [J]. *Pain*, 2016, 157(6): 1194-1198.
- [9] Zanos P, Moaddel R, Morris P, et al. Ketamine exerts NMDAR inhibition-independent antidepressant actions via its hydroxynorketamine metabolites [J]. *Biol Psychiatry*, 2017, 81(10S): S321-S321.
- [10] Wang L, Zhao Y, Edmiston E K, et al. Structural and functional abnormalities of amygdala and prefrontal cortex in major depressive disorder with suicide attempts [J]. *Front Psychiatry*, 2019, 10:923.
- [11] Lissemore J I, Shanks H, Butters M A, et al. An inverse relationship between cortical plasticity and cognitive inhibition in late-life depression [J]. *Neuropsychopharmacol*

- ogy, 2019,44(9):1659-1666.
- [12] Naim-Feil J, Bradshaw J L, Sheppard D M, et al. Neuromodulation of attentional control in major depression: a pilot deepTMS study [J]. *Neural Plast*, 2016, 2016:5760141.
- [13] Gu X, Zhang Y Z, O'Malley J J, et al. Neurons in the caudal ventrolateral medulla mediate descending pain control[J]. *Nat Neurosci*, 2023,26(4):594-605.
- [14] Albrecht D S, Kim M, Akeju O, et al. The neuroinflammatory component of negative affect in patients with chronic pain[J]. *Mol Psychiatry*, 2021,26(3):864-874.
- [15] Mac Giollabhui N, Ng T H, Ellman L M, et al. The longitudinal associations of inflammatory biomarkers and depression revisited; systematic review, meta-analysis, and meta-regression[J]. *Mol Psychiatry*, 2021,26(7):3302-3314.
- [16] Felger J C, Haroon E, Patel T A, et al. What does plasma CRP tell us about peripheral and central inflammation in depression? [J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(6):1301-1311.
- [17] Gasparini A, Callegari C, Lucca G, et al. Inflammatory biomarker and response to antidepressant in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis [J]. *Psychopharmacol Bull*, 2022,52(1):36-52.
- [18] Vega-Rivera N M, Ortiz-López L, Granados-Juárez A, et al. Melatonin reverses the depression-associated behaviour and regulates microglia, fractalkine expression and neurogenesis in adult mice exposed to chronic mild stress [J]. *Neuroscience*, 2020,440:316-336.
- [19] Duman R S, Aghajanian G K, Sanacora G, et al. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants [J]. *Nat Med*, 2016, 22(3):238-249.
- [20] Castrén E, Kojima M. Brain-derived neurotrophic factor in mood disorders and antidepressant treatments [J]. *Neurobiol Dis*, 2017,97(Pt B):119-126.
- [21] Ciaramella A. Psychopharmacology of chronic pain[J]. *Handb Clin Neurol*, 2019,165:317-337.
- [22] Wang W, Zhong X, Li Y, et al. Rostral ventromedial medulla-mediated descending facilitation following P2X7 receptor activation is involved in the development of chronic post-operative pain [J]. *J Neurochem*, 2019, 149(6):760-780.
- [23] Devonshire I M, Kwok C H, Suvik A, et al. A quantification of the relationship between neuronal responses in the rat rostral ventromedial medulla and noxious stimulation-evoked withdrawal reflexes [J]. *Eur J Neurosci*, 2015,42(1):1726-1737.
- [24] Navratilova E, Morimura K, Xie J Y, et al. Positive emotions and brain reward circuits in chronic pain [J]. *J Comp Neurol*, 2016,524(8):1646-1652.
- [25] Song Q, Wei A, Xu H, et al. An ACC-VTA-ACC positive-feedback loop mediates the persistence of neuropathic pain and emotional consequences [J]. *Nat Neurosci*, 2024,27(2):272-285.
- [26] Zhu Z, Wang G, Ma K, et al. GABAergic neurons in nucleus accumbens are correlated to resilience and vulnerability to chronic stress for major depression [J]. *OncoTarget*, 2017,8(22):35933-35945.
- [27] Gong L, Yin Y, He C, et al. Disrupted reward circuits is associated with cognitive deficits and depression severity in major depressive disorder [J]. *J Psychiatr Res*, 2017,84:9-17.
- [28] Baliki M N, Petre B, Torbey S, et al. Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain [J]. *Nat Neurosci*, 2012,15(8):1117-1119.
- [29] Chen H S, Wang F, Chen J G. Epigenetic mechanisms in depression: implications for pathogenesis and treatment [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2024,85:102854.
- [30] Zhou W, Jin Y, Meng Q, et al. A neural circuit for comorbid depressive symptoms in chronic pain [J]. *Nat Neurosci*, 2019,22(10):1649-1658.
- [31] Li Z L, Xue Y, Tao Z Y, et al. Spinal 5-HT(3) receptor contributes to somatic hyperalgesia induced by sub-chronic stress [J]. *Mol Pain*, 2019,15:1744806919859723.
- [32] Bonilla-Jaime H, Sánchez-Salcedo J A, Estevez-Cabrera M M, et al. Depression and pain: use of antidepressants [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2022,20(2):384-402.
- [33] Zhang Y, Ma H, Bai Y, et al. Chronic neuropathic pain and comorbid depression syndrome: from neural circuit mechanisms to treatment [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2024,15(13):2432-2444.
- [34] Nakamura T, Tomita M, Horikawa N, et al. Functional connectivity between the amygdala and subgenual cingulate gyrus predicts the antidepressant effects of ketamine in patients with treatment-resistant depression [J]. *Neuropsychopharmacol Rep*, 2021,41(2):168-178.
- [35] Hashimoto K. Molecular mechanisms of the rapid-acting and long-lasting antidepressant actions of (R)-ketamine [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020,177:113935.
- [36] Salas J, Scherrer J F, Schneider F D, et al. New-onset depression following stable, slow, and rapid rate of prescription opioid dose escalation [J]. *Pain*, 2017, 158(2):306-312.
- [37] Browne C A, Lucki I. Targeting opioid dysregulation in depression for the development of novel therapeutics [J]. *Pharmacol Ther*, 2019,201:51-76.
- [38] Yoshioka T, Yamada D, Hagiwara A, et al. Correction: delta opioid receptor agonists activate PI3K-mTORC1 signaling in parvalbumin-positive interneurons in mouse infralimbic prefrontal cortex to exert acute antidepressant-like effects [J]. *Mol Psychiatry*, 2025. doi: 10.1038/s41380-025-03046-5.
- [39] 谢晓燕, 张娟, 向勇, 等. 芍药苷可逆转疼痛共病抑郁大鼠海马内源性神经营养因子含量的减少 [J]. *中华中医药学刊*, 2022,40(12):181-185,308.
- Xie X Y, Zhang J, Xiang Y, et al. Paeoniflorin can reverse the reduction of brain-derived neurotrophic factor content in the hippocampus of rats with pain comorbid depression [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2022, 40(12):181-185,308.