



中国比较医学杂志
Chinese Journal of Comparative Medicine
ISSN 1671-7856, CN 11-4822/R

《中国比较医学杂志》网络首发论文

题目: DNA甲基化与m⁶A修饰在失眠中的协同调控作用与机制
作者: 周艳丽, 陈瑶, 刘京霞, 高希言, 郭娅静
收稿日期: 2025-12-06
网络首发日期: 2026-07-09
引用格式: 周艳丽, 陈瑶, 刘京霞, 高希言, 郭娅静. DNA甲基化与m⁶A修饰在失眠中的协同调控作用与机制[J/OL]. 中国比较医学杂志.
<https://link.cnki.net/urlid/11.4822.r.20260708.1839.006>



网络首发: 在编辑部工作流程中, 稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定, 且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式(包括网络呈现版式)排版后的稿件, 可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定; 学术研究成果具有创新性、科学性和先进性, 符合编辑部对刊文的录用要求, 不存在学术不端行为及其他侵权行为; 稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准, 正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性, 录用定稿一经发布, 不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容, 只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认: 纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司签约, 在《中国学术期刊(网络版)》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版, 以单篇或整期出版形式, 在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊(网络版)》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物(ISSN 2096-4188, CN 11-6037/Z), 所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

DNA 甲基化与 m⁶A 修饰在失眠中的协同调控作用与机制

周艳丽, 陈瑶, 刘京霞, 高希言, 郭娅静✉

(河南中医药大学, 河南中医药大学第三附属医院, 郑州 450000)

*通信作者 郭娅静 (1989—), 女, 博士, 讲师, 研究方向: 针灸对脑病、胃肠病的临床及机制研究。E-mail: guoyajing0817@163.com

摘要 失眠是一种全球高发的睡眠障碍, 其发病机制复杂, 是遗传易感性、环境压力及心理生理等因素交互作用的结果。表观遗传学被认为是一种可能通过环境影响基因表达的分子机制, DNA 甲基化和 N⁶-甲基腺苷 (m⁶A) 修饰作为两类关键的表观遗传修饰, 可将环境压力等因素转化为基因表达的持续性改变, 是连接外在诱因与失眠内在易感性的分子桥梁。本文系统梳理 DNA 甲基化、m⁶A 修饰与失眠关联的现有研究证据, 探讨其通过调控昼夜节律及神经相关基因的表达, 进而引发失眠的核心机制, 证实失眠患者存在特定的表观遗传谱改变, 并提出未来可依托多组学整合分析与纵向队列研究, 推动失眠相关生物标志物的挖掘及表观遗传疗法的临床转化。

关键词 失眠; DNA 甲基化; m⁶A 修饰; 表观遗传学**中图分类号** R749; R394.2; R-33 **文献标志码** ADNA methylation and m⁶A RNA modification: synergistic regulatory roles and underlying mechanisms in insomnia

ZHOU Yanli, CHEN Yao, LIU Jingxia, GAO Xiyan, GUO Yajing✉

(Henan University of Chinese Medicine, the Third Affiliated Hospital to Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

Abstract Insomnia is a sleep disorder with a high global incidence; its pathogenesis is complex, involving the interaction of genetic predisposition, environmental stress, and psychophysiological factors. Epigenetics is a molecular mechanism that affects gene expression through environmental interaction. DNA methylation and N⁶-methyladenosine (m⁶A) modification are epigenetic mechanisms triggered by environmental stress and other factors, resulting in lasting changes in gene expression; they are a molecular bridge connecting external triggers and intrinsic susceptibility to insomnia. This article aims to systematically consolidate the existing evidence on the association between DNA methylation and m⁶A modification and insomnia, explore the core mechanism of insomnia affecting the regulation of circadian rhythm and the expression of neurologically related genes, confirm specific epigenetic profile changes in patients with insomnia, and propose future research directions to promote the discovery of biomarkers and the translation of epigenetic therapies through multi-omics integration and longitudinal research.

Key words insomnia; DNA methylation; m⁶A modification; epigenetics

失眠是一种慢性疾病, 以持续性入睡困难、睡眠维持障碍 (每周至少 3 晚) 且伴随日间功能损害为核心特征, 已成为全球范围内的公共卫生问题^[1-3]。据流行病学数据显示, 约有三分之一的人口存在睡眠问题, 其中近 10% 的成年人符合失眠症诊断标准^[4,5]。失眠的病因错综复杂, 是遗传易感性、环境暴露和心理生理因素共同作用的结果^[6-9]。

近年来, 表观遗传学机制为理解失眠的病理生理提供了新的理论框架, 尤其在连接环境暴露与遗传风险中发挥了桥梁作用^[10]。DNA 甲基化与 m⁶A 修饰作为表观遗传中的两种关键机制, 能够在不改变 DNA 序列的前提下, 精密、可逆地调控基因表达, 被认为是环境因素介导失眠的重要分子介

收稿日期: 2025-12-06

基金项目: 国家自然科学基金 (82474655, 82405585); 河南省重点研发专项 (251111311400); 河南省科技攻关项目 (252102311264); 中国博士后科学基金 (2025M773941)。

作者简介: 周艳丽 (1976—), 女, 博士, 副主任医师, 副教授, 硕士生导师, 研究方向: 针灸治疗脑病临床研究。E-mail: Zyl5502@163.com

网络首发时间: 2026-07-09 11:36:58 网络首发地址: <https://link.cnki.net/urlid/11.4822.r.20260708.1839.006>

质,对疾病的发生发展具有深刻影响^[11,12]。本文旨在系统梳理两大表观遗传机制在失眠中的作用,重点探讨二者间的协同调控网络及其生物学意义。

1 失眠的 DNA 甲基化机制

1.1 DNA 甲基化理论基础

DNA 甲基化在转录调控中发挥关键作用^[13],该修饰的本质是在 DNA 甲基转移酶(DNA methyltransferases, DNMTs)的催化作用下,将 S-腺苷甲硫氨酸提供的甲基基团共价修饰连接到胞嘧啶第 5 位碳原子上,形成 5-甲基胞嘧啶^[14]。这一修饰过程具有明显的区域特异性,主要发生在基因启动子区的 CpG 岛。当该区域发生高甲基化时,会通过甲基化结合蛋白促进染色质结构紧缩,进而导致基因沉默,而低甲基化状态则与开放的染色质构象及基因转录激活密切相关^[15,16]。

值得注意的是,DNA 甲基化模式可被 DNMT1 介导的“维持甲基化”机制实验稳定遗传,同时也可通过十一易位蛋白家族介导的氧化去甲基化途径实现动态逆转,从而构成一个精密的表观遗传调控网络,广泛参与生长发育、细胞分化及疾病发生等生命过程^[17]。

1.2 与失眠相关的 DNA 甲基化调控机制

失眠的表观遗传调控机制,尤其是 DNA 甲基化模式的改变,近年来被认为在失眠发病机制中扮演重要角色,现有研究揭示了一种典型的“双模式改变”。

在失眠患者中可以观察到全基因组范围内普遍存在着低甲基化现象,在基因间区和重复序列区域尤为明显^[18]。这种整体低甲基化不仅可能破坏基因组稳定性,还会对基因表达调控网络产生广泛影响。研究发现,失眠患者的 DNA 甲基化端粒长度明显缩短^[19],这类人群整体基因组低甲基化状态与表观遗传时钟加速密切相关,在失眠推动生物衰老进程中发挥关键作用^[20,21]。

与全基因组范围内低甲基化形成对比,睡眠剥夺状态下特定基因组区域的甲基化谱会发生动态重构,呈现出高甲基化状态。这两种趋势相反的甲基化改变,共同构成了失眠表观遗传基础的核心特征。这些变化可能通过调控关键生物学通路,进一步参与失眠的发生发展,成为失眠致病的潜在机理。

1.2.1 生物钟基因甲基化与昼夜节律紊乱

生物钟节律是一个多层次的复杂调控过程,其中表观遗传机制在整合环境与基因表达方面发挥关键作用^[22]。组蛋白修饰、核受体活性及能量稳态等关键环节均受到不同环境因素的影响,进而参与昼夜节律调控^[23]。另外,代谢通路紊乱所产生的关键代谢产物也可能通过表观遗传机制影响基因表达,导致生物钟系统功能改变^[24,25]。

DNA 甲基化作为核心生物钟基因表达的关键调控机制,在失眠患者中普遍存在异常模式。核心生物钟基因主要包括昼夜运动输出周期崩坏蛋白(circadian locomotor output cycles kaput, CLOCK)、脑和肌肉芳香烃受体核转运蛋白样蛋白-1(brain and muscle ARNT-like 1, BMAL1)、周期蛋白(period, PER)、隐花色素蛋白(cryptochrome, CRY)等,上述基因形成转录-翻译反馈环路,共同维持节律稳定^[26-30]。

CLOCK 与 BMAL1 形成异二聚体结合 Ephrussi 盒(Ephrussi box, E-box)元件启动 PER 和 CRY 的转录^[31],而蛋白质积累形成复合物进入细胞核,会抑制异二聚合体^[29],这一过程受到启动子区甲基化状态的直接影响^[22]。研究表明,BMAL1 甲基化与睡眠的症状、认知指标及病理存在关系。PER1 与多个睡眠指标相关,一项针对健康人群的研究($n=81$)显示,启动子区特定 CpG 位点的甲基化状态可促进其 mRNA 表达,而 mRNA 表达水平与总睡眠时间 & 非快速眼动睡眠时长呈正相关,与睡眠潜伏期呈负相关^[32]。PER2 外显子区甲基化可能影响其转录调控或蛋白稳定性^[33],从而参与到睡眠障碍的发生^[34]。而 PER3 内含子区甲基化则与慢波睡眠特征变化和睡眠质量相关^[35]。一项针对中国年轻人的前瞻性纵向研究($n=1179$)不仅证实了睡眠质量与抑郁、焦虑及压力症状之间存在显著的双向预测关系,且发现 PER3 基因内含子区的 DNA 甲基化水平发挥关键作用,对基线睡眠质量与随访半年后的抑郁、焦虑和压力症状的关联具有显著的负面调节作用^[21]。此外其节律性与特定位点的 DNA 甲

基化水平动态变化密切相关, 共同保障生物钟运行的精确性与稳定性^[36-37]。

表观遗传机制与遗传多态性在睡眠调节中存在复杂的交互作用。睡眠特征的遗传度为 31%~55%, 睡眠障碍的发生可能由基因-环境引起^[38], 而 DNA 甲基化可能在这一遗传背景上发挥重要调控作用。表观遗传机制和遗传多态性在睡眠调节中具有复杂的交互作用, 该作用在核心时钟基因中表现显著。*PER2* 基因的 rs934945 多态性通过调节转录活性参与这一过程^[38], 而 *PER3* 基因的多态性能通过调节昼夜节律周期并影响睡眠-清醒模式来发挥作用^[39], 这一过程可能与特定 CpG 位点的甲基化状态协同作用相关, 共同对睡眠稳态、情绪调节和睡眠剥夺后的认知表现等产生影响^[40-42], 这些证据都揭示表观遗传机制是基因多态性与睡眠表型的关键桥梁。

进一步研究表明, 急性睡眠剥夺会直接扰乱核心生物钟基因的表达谱, 导致 *CLOCK* 和 *BMAL1* 表达下调, 而 *PER1* 表达上调^[32]。这种表达紊乱与客观睡眠指标的恶化相一致, 为“表观遗传修饰通过调控基因表达来影响睡眠功能”的路径提供了下游效应证据。

核心生物钟基因的甲基化异常是环境干扰睡眠内在节律的关键表观遗传机制, 并呈现出高度特异性和动态性, 可以精准反映睡眠-觉醒周期的不同阶段。生物钟系统的表观遗传机制是机体适应外界环境变化的基础, 但当这种适应机制因持续压力失调时, 便会导致相位延迟等节律丧失, 最终表现为入睡困难、睡眠维持障碍等症状。遗传多态性与特定 CpG 位点甲基化的交互作用, 为理解失眠的个体差异提供了“基因-表观遗传”双层模型。

1.2.2 下丘脑-垂体-肾上腺轴基因甲基化与应激性失眠

下丘脑-垂体-肾上腺 (HPA) 轴基因甲基化修饰是介导环境压力与失眠之间的表观遗传机制, 其甲基化水平的改变受到压力源类型、强度和持续时间影响, 进而调控 HPA 轴的激活程度^[43]。

慢性压力状态下, HPA 轴关键基因启动子区可能出现低甲基化状态, 该状态会增强基因转录活性, 导致 HPA 轴过度活跃。而 HPA 轴亢进程度与失眠严重程度密切相关, 临床研究证实, 失眠严重指数与晨间皮质醇水平呈显著正相关 ($r=0.37$, $P=0.03$), 失眠会抑制褪黑激素的合成与释放, 并引发夜间皮质醇水平异常升高^[44-46]。褪黑素主要由松果体分泌, 促进睡眠启动^[47,48], 皮质醇作为唤醒激素, 能够提高机体警觉性^[49,50], 二者协同破坏了正常睡眠结构, 诱发或加重失眠^[51]。这种睡眠结构的破坏在客观睡眠监测中表现为深度睡眠的减少, 而深度睡眠比例与疲劳感 ($r=-0.37$, $P=0.04$) 及紧张焦虑情绪 ($r=-0.36$, $P=0.04$) 均呈显著负相关^[45]。而在持续压力状态下, 糖皮质激素受体基因的甲基化发生改变, 扰乱外周生物钟基因表达节律, 从而导致相位延迟、振幅降低或波动平坦化, 破坏机体内在的时间生物学结构^[52]。

睡眠不足或质量下降会增强 HPA 轴对急性应激的反应^[53], 其本身也可以作为一种表观遗传压力, 促使 HPA 轴相关基因进行甲基化修饰。这一过程甲基化异常会进一步提升交感神经张力与皮质醇水平, 阻碍睡眠的启动与维持, 从而形成恶性循环^[44]。在临床中表现为失眠、情绪障碍与 HPA 轴激活的共病关系, 例如, 失眠严重程度不仅与皮质醇相关, 也与抑郁症状 ($r=0.44$, $P<0.01$) 和紧张焦虑情绪 ($r=0.39$, $P=0.02$) 呈显著正相关^[45]。

早期压力会通过 DNA 甲基化等表观遗传机制, 对 HPA 轴相关基因的调控具有持久作用。研究发现, 早期的表观遗传改变不仅会影响前额叶功能与结构^[54,55], 长期的高皮质醇水平还可能导致前额叶、颞叶等脑区树突棘丢失和体积减少^[56,57]。这些由表观遗传机制导致的神经结构性损害, 不仅会削弱认知与情绪调节功能, 也进一步干扰睡眠觉醒调控网络^[58]。

慢性压力通过引发 HPA 轴关键基因甲基化改变, 从多方面共同参与失眠的发生发展, 也为理解压力相关睡眠障碍的易感性提供解释。慢性压力诱导的低甲基化可被视为一种适应不良的表观遗传机制, 降低应激反应的阈值, 从而使个体长期处于生理性的高警觉状态, 不仅直接通过升高夜间皮质醇、抑制褪黑素来对抗睡眠, 还可以影响神经内分泌-免疫网络, 最终形成恶性循环。

1.2.3 神经递质网络基因甲基化与皮质兴奋

失眠的病理生理机制涉及多种神经递质系统及其基因之间的复杂相互作用, 其中, DNA 甲基化在失眠的分子机制中处于上游位置。脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor,

BDNF)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)与 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)共同构成的调控网络会受到DNA甲基化调控^[31]。

在表观遗传层面, BDNF基因表达受到其启动子区CpG岛甲基化水平的精细调控。慢性失眠或睡眠剥夺状态下, BDNF在额叶皮质表达受阻, 导致血清BDNF表达水平降低, 昼夜节律变化^[59]。在一项针对女性医院护士群体的横断面研究中发现, 慢性失眠及睡眠时长<6 h的人群血清BDNF含量显著降低^[60]。这表明睡眠不足或慢性失眠可以激活特定的甲基转移酶, 引起BDNF基因启动子区CpG岛甲基化水平升高, 抑制基因转录使BDNF蛋白表达下调, 从而损害海马等脑区的突触可塑性^[61,62]。

5-HT系统通过不同受体亚型调节睡眠-觉醒周期^[63]。5-HT_{1A}受体激活会促进机体觉醒, 而5-HT_{2A}受体则有助于维持非快速眼动睡眠^[64,65]。该系统的功能稳定依赖突触间隙5-HT浓度的精密调控, 其中5-羟色胺转运体(5-hydroxytryptamine transporter, SERT)在这一过程中发挥重要作用^[66]。编码SERT的基因SLC6A4, 其启动子区的DNA甲基化是调控SERT表达的关键机制^[67]。当启动子区呈现出高甲基化状态时, 会抑制SERT的表达, 从而扰乱5-HT正常回收, 导致整个系统功能失衡, 干扰睡眠-觉醒周期并诱发失眠。

GABA系统作为中枢主要的抑制性神经递质系统, 在睡眠-觉醒调控中具有不可替代的作用^[68,69]。GABA系统通过降低神经元兴奋性维持神经活动平衡^[70,71], 其功能减退被认为是失眠患者皮质过度兴奋的核心机制之一^[68]。在失眠患者中, 日间皮质GABA水平降低会导致睡眠驱动力下降^[72]。睡眠时间短本身也会导致大脑GABA水平显著降低。一项针对166名有主观睡眠抱怨者的磁共振波谱研究显示, 短睡眠组在前扣带皮质/内侧前额叶皮质的GABA水平明显较低($t=-2.21$, $P=0.03$)^[73]。Winkelman等^[74]通过一项利用质子磁共振光谱横断面研究进一步比较原发性失眠患者与正常睡眠者的全脑GABA水平, 16名未服药的原发性失眠患者其全脑平均GABA水平较16名正常对照组降低近30%, 且GABA水平与多导睡眠图测得的睡眠后觉醒时间呈显著负相关($r=-0.71$, $P=0.0024$)。这些发现从神经化学层面证实了睡眠缩短及失眠症对抑制性神经递质系统的直接影响。从睡眠结构层面分析, GABA能神经元激活可诱导非快速眼动睡眠, 并抑制快速眼动睡眠, 若该类神经元功能被抑制, 易导致持续性觉醒^[75-77]。在分子机制层面的研究进一步发现, GABAA受体亚基基因甲基化水平升高会抑制该亚基的转录与表达, 进而导致神经抑制功能下降, 难以启动和维持睡眠^[74]。这种DNA甲基化修饰可能由慢性压力、环境或睡眠剥夺等因素诱发, 通过降低GABAA受体在突触膜上的分布或改变其亚基组成, 削弱抑制性突触后电流, 从而直接降低睡眠启动与维持睡眠必需的神经抑制张力^[78]。这一表观遗传机制揭示了DNA甲基化在GABA系统失调及相关睡眠障碍中的关键调控作用。

BDNF、5-HT及GABA系统关键基因的异常高甲基化, 共同构成失眠状态下中枢神经网络稳定性下降的表观遗传基础, 系统性削弱神经元的修复能力、扰乱觉醒度、调节并降低皮质的整体抑制张力, 从而使大脑难以从觉醒状态切换至睡眠状态。这3个系统的表观遗传机制失调互为因果, BDNF的减少会损害GABA能中间神经元的存活与功能, 而5-HT系统的紊乱则会影响情绪, 进而通过HPA轴加剧压力反应, 导致更广泛的甲基化改变。因此, 针对神经递质系统的失眠治疗, 或有望从单一受体靶点, 转向调控其上游共同表观遗传靶点的精准调控模式。

1.2.4 炎症基因低甲基化与神经免疫失调

睡眠障碍与全身免疫炎症指数升高存在密切关联。在一项横断面研究中发现, 患有睡眠障碍的患者其全身免疫炎症指数显著高于无睡眠障碍者^[79-82]。睡眠障碍会促进促炎细胞因子和C反应蛋白的释放, 且这一过程中伴随着DNA甲基化状态的变化^[83-86]。其中基于DNA甲基化状态的C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)风险评分(DNA methylation-based score for CRP, MRS-CRP)相比于循环CRP更能稳定反映慢性炎症水平^[87]。常见的促炎细胞因子有肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6等。

睡眠障碍会造成HPA轴的持续激活, 导致糖皮质激素与儿茶酚胺水平异常, 诱发免疫细胞出现

糖皮质激素抵抗。HPA 轴激活会影响 DNA 甲基化转移酶活性促使促炎基因启动子区域发生低甲基化。研究发现 MRS-CRP 与阻塞性睡眠呼吸暂停严重程度呈正相关，且与失眠及长睡眠时间显著相关^[87]，这种低甲基化状态会削弱对炎症通路的内在表观遗传抑制，导致促炎因子大量表达^[88-91]。

全身性的炎症因子可以激活大脑中的小胶质细胞，小胶质细胞的炎症反应特性也受到 DNA 甲基化等表观遗传机制的调控。在一项针对西班牙裔社区健康研究/拉丁裔人群研究中，CpG 位点 cg19693031 (*TXNIP* 基因) 的低甲基化与高血糖、高血压等代谢异常显著相关，并通过增强 *TXNIP* 表达促进炎症单核细胞活化^[87]。活化的小胶质细胞和 T 细胞以恶性方式持续释放肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6 等促炎因子，进一步加剧炎症级联反应^[92]。过量的促炎因子不仅会干扰睡眠结构、抑制快速眼动睡眠，还可能损害记忆巩固、神经可塑性等关键功能^[93-94]。

由表观遗传机制参与调控小胶质细胞介导的神经炎症，构成了睡眠结构紊乱与功能缺失的重要病理基础。这不仅体现出免疫系统通过炎症反应与表观遗传机制调节睡眠的过程，还表达出睡眠状态反向调控免疫功能的双向作用关系，进一步突出 DNA 甲基化等表观遗传机制在睡眠-免疫交互调控中的关键意义^[95]。

炎症基因的低甲基化现象，将失眠从一种神经系统功能紊乱重新定位为一种系统性低度炎症性疾病。这种表观遗传层面的炎症预激活状态，是睡眠障碍与心血管疾病、糖尿病、抑郁症等多种合并症关联的核心环节。失眠不仅通过神经内分泌途径间接促进炎症，更直接通过表观遗传机制解除对促炎基因的转录抑制，形成一种炎症环境。尤其是小胶质细胞的表观遗传机制，促使促炎因子过量表达，直接损害睡眠调节相关的神经回路与突触可塑性。

1.3 不同功能基因甲基化在失眠中的作用比较与内在关联分析

失眠的发生发展涉及多个生理系统功能失调，而 DNA 甲基化作为关键的表观遗传机制，在不同类型的基因调控中展现出既具共性又各有侧重的模式（见表 1）。通过系统比较生物钟基因、HPA 轴相关基因、神经递质系统基因以及免疫炎症相关基因在失眠中的甲基化变化，可以更清晰地揭示表观遗传调控的系统性。

表1 失眠相关基因的DNA甲基化特征及其机制
Table 1 DNA methylation characteristics and mechanisms of insomnia-related genes

基因类别 Gene category	典型基因 Typical genes	甲基化趋势 Methylation patterns	主要调控机制 Primary regulatory mechanism	对睡眠的影响 Impact on sleep
生物钟基因 Circadian clock genes	<i>CLOCK</i> 、 <i>BMAL1</i> 、 <i>PER</i> 、 <i>CRY</i>	动态高/低甲基化，具有节律性 Dynamic hyper/hypomethylation with rhythmic patterns	启动子/外显子区CpG岛甲基化影响转录活性与蛋白稳定性 CpG island methylation in promoter/exon regions affects transcriptional activity and protein stability	昼夜节律紊乱、睡眠相位延迟、睡眠结构片段化 Circadian rhythm disruption, delayed sleep phase, and fragmentation of sleep architecture
HPA轴相关基因 HPA axis genes	<i>NR3C1</i> 、 <i>CRH</i>	慢性压力下启动子低甲基化 Promoter hypomethylation under chronic stress	低甲基化增强转录，导致HPA轴过度激活与皮质醇节律失调 Hypomethylation enhances transcription, leading to HPA axis hyperactivation and cortisol rhythm dysregulation	应激性失眠、睡眠维持困难、早醒 Stress-induced insomnia, sleep maintenance difficulty, and early morning awakening
神经递质系统基因 Neurotransmitter system genes	<i>BDNF</i> 、 <i>SLC6A4</i> 、 <i>GABA</i>	高甲基化Hypermethylation	抑制基因表达，降低突触可塑性、5-HT再摄取或GABA能抑制 Inhibits gene expression, reducing synaptic plasticity, 5-HT reuptake, or GABAergic inhibition	皮质过度兴奋、睡眠区动力下降、入睡困难 Cortical hyperarousal, reduced sleep drive, and difficulty initiating sleep
免疫炎症相关基因 Immune-inflammatory genes	<i>TNF</i> 、 <i>IL</i> 、 <i>CRP</i>	整体低甲基化（尤其启动子区） Global hypomethylation (especially in promoter regions)	解除表观遗传抑制，促进促炎细胞因子转录与释放 Relieves epigenetic repression, promoting the transcription and release of pro-inflammatory cytokines	神经免疫激活，睡眠深度下降、非快速眼动睡眠减少 Neuroimmune activation, decreased sleep depth, and reduced non-rapid eye movement sleep

这些基因虽功能各异，却共同构成失眠的病理分子基础，并在环境压力与睡眠紊乱之间建立起动态联系。从甲基化变化趋势来看，不同类别基因表现出明显特异性。生物钟基因如 *PER*、*BMAL1* 等呈现动态且节律的甲基化波动，其启动子或外显子区域的甲基化状态直接关系到昼夜节律的稳定性与

睡眠-觉醒周期的同步性。相比之下,HPA轴相关基因在慢性压力下多表现为持续性的低甲基化,使HPA轴过度激活与皮质醇节律紊乱,从而成为应激性失眠的重要机制。神经递质系统基因则常在失眠状态下呈现出高甲基化状态,基因表达受到抑制,进而下调突触可塑性或皮质抑制功能,直接加剧睡眠启动与维持困难。而炎症相关基因的低甲基化能够解除转录抑制,促进神经免疫激活,进一步干扰睡眠结构。这些差异反映了不同生理系统在失眠中的不同作用,也提示表观遗传调控具有功能情境依赖性。

尽管各类基因的甲基化变化存在差异,但其甲基化调控仍具有相同特征。例如,对环境因素高度敏感,特别是睡眠剥夺、慢性压力与生物钟扰乱等,表现出表观遗传的桥梁作用。值得注意的是,这些变化虽然在理论上可逆,但在长期或反复失眠过程中可能逐渐累积,从而形成持续性不良影响。临床研究也表明,其甲基化水平与失眠严重程度、睡眠质量评分及日间功能障碍显著相关^[7,8]。

另外,这些基因并非独立作用,而是通过DNA甲基化形成相互影响的网络系统,即表观遗传-神经-免疫-节律网络。在该系统中,HPA轴的持续激活通过低甲基化促进炎症基因表达,炎症因子进一步影响神经递质系统与生物钟功能,形成正反馈循环。同时,神经递质系统的抑制功能下降直接扰乱睡眠-觉醒中枢,并间接抑制生物钟的节律输出。这种多系统、多层级的交互作用,使失眠一旦启动便可能进入自我维持的恶性循环,也阐释了失眠常伴随情绪、认知与免疫等多方面功能障碍的核心原因。深入厘清这一整合性网络,不仅会深化对失眠表观遗传机制的系统性认识,也为后续基础研究与临床干预提供新的思路与方向。

2 失眠的 m⁶A 修饰机制

2.1 m⁶A 修饰理论基础

N⁶-甲基腺苷修饰作为真核生物信使RNA中最常见的内源性化学修饰之一,具备动态可逆的调控特性。该修饰过程由甲基转移酶复合物(“写入器”,如甲基转移酶样3、甲基转移酶样14、Wilms肿瘤1-关联蛋白)催化,可被去甲基化酶(“擦除器”,如脂肪量与肥胖相关蛋白、AlkB同源蛋白5)移除,并被“识别器”蛋白识别,进而调控RNA代谢多个环节^[96]。m⁶A修饰在mRNA中呈现明显的非随机性分布,高度富集于终止密码子附近、3'非翻译区以及长度较大的内部外显子区域^[97-99]。

2.2 m⁶A 修饰调控睡眠-觉醒相关基因表达的机制

m⁶A修饰形成写入-擦除-识别三位一体的动态调控机制^[96]。其可在转录后水平调节mRNA的稳定性和翻译效率,快速实现基因的表达调控,在响应睡眠-觉醒状态转换等过程中具有独特优势。

甲基转移酶样3-N⁶-甲基腺苷-神经肽Y(methyltransferase-like 3-m⁶A-neuropeptide Y, Mettl3-m⁶A-NPY)信号轴在睡眠调控中具有核心作用。Mettl3条件性敲除小鼠出现显著睡眠结构紊乱,表现为睡眠-觉醒转换频率增加、非快速眼动睡眠时间减少。而NPY mRNA是Mettl3介导m⁶A修饰的关键靶点,m⁶A修饰通过增强NPY mRNA的稳定性及翻译效率,维持其正常表达水平,NPY过表达可通过抑制下丘脑神经炎症恢复Mettl3条件性敲除小鼠的睡眠节律^[100]。在一项针对中国汉族人群的病例对照研究中,原发性失眠患者早晨空腹血浆NPY水平显著低于健康对照组($P=0.009$),且血浆NPY水平随年龄增长显著下降($r=-0.232$, $P=0.038$),并与匹兹堡睡眠质量指数总分呈负相关($r=-0.209$, $P=0.063$),这提示NPY在睡眠过程中呈现动态波动模式,并与睡眠质量密切相关^[101]。

除了Mettl3-m⁶A-NPY信号轴外,m⁶A修饰网络还可能广泛覆盖睡眠-觉醒调控的其他关键环节。核心生物钟基因BMAL1是m⁶A修饰的靶点之一,这提示m⁶A修饰在生物钟基因的调控中可能具有普适作用^[102]。此外,m⁶A去甲基化酶通过介导GABA能神经元中突触相关mRNA的去甲基化,调控GABA能突触的传递功能,同时影响焦虑样行为^[103]。

m⁶A通过调控NPY等关键基因影响睡眠结构,而睡眠状态亦可重塑m⁶A修饰谱,二者之间存在明确的双向调控关系。经研究发现,睡眠剥夺会导致女性患者先天免疫细胞中m⁶A修饰谱发生改变,改变免疫相关基因mRNA的m⁶A修饰模式,进而影响稳定性和翻译效率导致免疫失调。这一发现还将睡眠、表观遗传调控和免疫健康三者联系起来,为睡眠障碍的研究提供了新方向^[104]。

m⁶A 修饰作为 RNA 层面的表观遗传修饰机制,赋予睡眠-觉醒调控灵活性。METTL3-m⁶A-NPY 信号轴的发现,不仅揭示了一条全新的睡眠调控通路,还阐明了表观转录组通过单个关键节点整合神经免疫,进而影响整体睡眠结构的分子机制。与相对稳定的 DNA 甲基化相比,m⁶A 修饰能够实时响应睡眠剥夺、免疫挑战等急性事件,并迅速调整相关 mRNA 的表达转录。此外,睡眠状态可重塑 m⁶A 修饰谱这一发现表明,睡眠具有主动的“表观转录组重塑”功能,可能是睡眠执行机体修复与代谢清除功能的核心机制之一。因此,慢性失眠导致的 m⁶A 修饰谱紊乱,可能意味着该功能失能,导致异常信号通路的积累。

3 DNA 甲基化与 m⁶A 修饰的协同作用

目前缺乏直接证据证实 DNA 甲基化与 m⁶A 修饰在失眠中的协同作用,但是在其他系统相关研究已经观察到二者存在“表观遗传层级调控”关系。DNA 甲基化作为转录层级的开关,决定基因是否被表达,m⁶A 修饰则主要作用于转录后阶段,调控 mRNA 的稳定性和翻译效率,进而决定基因表达模式及表达量^[105]。这两大系统并非孤立运作,而是形成一个多层次、双向交互的协同网络,共同精细调控睡眠-觉醒周期等关键生理过程。

在其他生物系统中已观测到此类相互作用。在番茄果实成熟过程中,DNA 甲基化通过调控 m⁶A 去甲基化酶基因 *SIALKBH2* 的表达,影响全局 m⁶A 修饰水平。而 m⁶A 去甲基化酶也能反向调节 DNA 甲基化的状态,形成反馈回路,共同调控相关基因的表达时序。这一双向对话机制生动体现了表观遗传调控网络的动态性与协同性^[106]。

在级联调控模式中,DNA 甲基化作为上游信号调节 m⁶A 甲基转移酶或去甲基化酶,间接调控全转录组的 m⁶A 修饰。睡眠剥夺会诱导特定脑区 DNA 甲基化变化,这些变化可能进一步通过调节 m⁶A 修饰酶的表达,影响与睡眠-觉醒相关转录的 m⁶A 修饰水平,从而在转录后层面放大或维持睡眠稳态的调控信号。

而在 *Mettl3*-m⁶A-NPY 信号轴中,*Mettl3* 的缺失会引起 NPY 表达下调,导致 JAK-STAT3 信号通路被激活,诱发神经炎症与小胶质细胞活化等下游事件,进一步影响 DNA 甲基化模式^[100]。上述调控模式在哺乳动物系统中已得到初步证实。此外,在神经发育过程中,m⁶A 被证明可通过调控染色质调节因子的表达间接影响 DNA 甲基化,构成跨表观遗传层级的对话^[105]。此类反馈回路不仅可以增强调控的稳定性,也可能在慢性睡眠障碍的发生与维持中起到放大初始表观遗传损伤的作用。

DNA 甲基化与 m⁶A 修饰可形成双向协调模式,共同作用于关键睡眠调控基因。前者影响其转录启动,后者则调节 mRNA 代谢,两者协同实现从转录到转录后的多层次精细控制。这种协同机制为细胞提供了更强的基因表达调控能力,确保睡眠-觉醒周期在不同生理条件下的稳健运行。

DNA 甲基化与 m⁶A 修饰通过级联、反馈与双向协调 3 种模式,构建了一个高度完整的表观遗传调控网络。该网络不仅能够提升基因表达调控的精确性与适应性,还为深入厘清睡眠机制及相关神经系统疾病的表观遗传基础提供新视角。

4 讨论

本综述从表观遗传学角度,系统阐述了 DNA 甲基化与 m⁶A 修饰在失眠发病机制中的作用以及形成的协同调控网络。作为一类复杂的睡眠障碍,失眠的发生通常源于遗传易感因素与环境压力的相互作用。DNA 甲基化可以通过影响基因的转录活性,参与到调控失眠相关的多个生理过程中。m⁶A 修饰则在转录后水平调控 RNA 代谢,通过 METTL3-m⁶A-NPY 信号轴参与睡眠-觉醒的调节。DNA 甲基化与 m⁶A 修饰并非各自独立,而是构成了一种表观遗传层级调控网络,DNA 甲基化可作为上游调控因子影响 m⁶A 修饰酶的表达,m⁶A 介导的转录后调控结果又能够反馈调节 DNA 甲基化状态,在失眠的病理生理过程中发挥作用。

虽然现有研究揭示了 DNA 甲基化与 m⁶A 修饰同失眠之间存在着密切联系,但该领域研究仍存在诸多不足,整体尚处于起步阶段。现有绝大多数证据来源于横断面观察或病例对照研究,难以明确

表观遗传改变与失眠之间的因果关系,故无法确定。同时,相关研究的广度与深度有限,普遍存在样本量偏小、研究人群异质性明显等问题,且对性别和年龄等潜在调节因素的考察不充分,显著削弱了研究结果的普适性。大脑组织样本的不可及性也导致多数研究依赖于外周血样本,而外周血样本能否准确反映表观遗传状态仍待验证。

未来研究需要推进前瞻性纵向设计和时间点动态评估,同时也需要追踪从健康状态、失眠发生发展到转归的全过程,并结合详尽的环境暴露史与临床表型数据,明确表观遗传变化的时序性,从而解析完整表达通路并确立因果关系。同时,要深化多组学整合与跨尺度机制探索,整合表观基因组、转录组等多组学数据,构建具有细胞类型特异性的表观遗传编辑动物模型,在分子、细胞、神经环路及整体行为水平上进行跨尺度验证。

此类纵向研究的目标是实现临床转化与实际应用,通过识别在失眠转归中发挥关键作用的表观遗传靶点,为开发针对性表观遗传疗法提供依据,并构建可用于风险预测和疗效评估的表观遗传生物标志物面板。在明确关键靶点的基础上,探索靶向表观遗传修饰干预策略的可行性,为开发新型“表观遗传药物”治疗失眠奠定基础。

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

参考文献:

- [1] Medalie L, Cifu A S. Management of chronic insomnia disorder in adults [J]. JAMA, 2017, 317(7): 762.
- [2] Sutton E L. Insomnia [J]. Ann Intern Med, 2021, 174(3): ITC33-ITC48.
- [3] Krystal A D, Ashbrook L H, Prather A A. What is insomnia? [J]. JAMA, 2021, 326(23): 2444.
- [4] Riemann D, Benz F, Dressle R J, et al. Insomnia disorder: State of the science and challenges for the future [J]. J Sleep Res, 2022, 31(4): e13604.
- [5] Gao T, Xiang H, Wu Q N, et al. Advances in the research of comorbid insomnia and depression: mechanisms, impacts, and interventions [J]. Front Psychiatry, 2025, 16: 1468212.
- [6] Godfrey K M, Costello P M, Lillycrop K A. The developmental environment, epigenetic biomarkers and long-term health [J]. J Dev Orig Health Dis, 2015, 6(5): 399-406.
- [7] Palagini L, Geoffroy P A, Gehrman P R, et al. Potential genetic and epigenetic mechanisms in insomnia: a systematic review [J]. J Sleep Res, 2023, 32(6): e13868.
- [8] Palagini L, Biber K, Riemann D. The genetics of insomnia--Evidence for epigenetic mechanisms? [J]. Sleep Med Rev, 2014, 18(3): 225-235.
- [9] Li S B, Borniger J C, Yamaguchi H, et al. Hypothalamic circuitry underlying stress-induced insomnia and peripheral immunosuppression [J]. Sci Adv, 2020, 6(37): eabc2590.
- [10] Ciccarone F, Tagliatesta S, Caiafa P, et al. DNA methylation dynamics in aging: how far are we from understanding the mechanisms? [J]. Mech Ageing Dev, 2018, 174: 3-17.
- [11] Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory [J]. Genes Dev, 2002, 16(1): 6-21.
- [12] Ziller M J, Gu H, Müller F, et al. Charting a dynamic DNA methylation landscape of the human genome [J]. Nature, 2013, 500(7463): 477-481.
- [13] Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals [J]. Nat Genet, 2003, 33(3): 245-254.
- [14] Füllgrabe J, Gosal W S, Creed P, et al. Simultaneous sequencing of genetic and epigenetic bases in DNA [J]. Nat Biotechnol, 2023, 41(10): 1457-1464.
- [15] Schübeler D. Function and information content of DNA methylation [J]. Nature, 2015, 517(7534): 321-326.
- [16] Moore L D, Le T, Fan G. DNA methylation and its basic function [J]. Neuropsychopharmacology, 2013, 38(1): 23-38.
- [17] 李文, 曹俊国, 陈敏, 等. TET 介导的 DNA 主动去甲基化的机制与功能研究进展 [J]. 中国畜牧兽医, 2018, 45(5): 1304-1311.
- [18] Li W, Cao J G, Chen M, et al. Research progress on mechanism and function of TET mediated DNA demethylation [J]. China Anim Husb Vet Med, 2018, 45(5): 1304-1311.
- [19] Lahtinen A, Puttonen S, Vanttola P, et al. A distinctive DNA methylation pattern in insufficient sleep [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 1193.
- [20] Carroll J E, Ross K M, Horvath S, et al. Postpartum sleep loss and accelerated epigenetic aging [J]. Sleep Health, 2021, 7(3): 362-367.
- [21] Dogan F, Forsyth N R. Telomerase regulation: a role for epigenetics [J]. Cancers, 2021, 13(6): 1213.
- [22] Li T, Xie Y, Tao S, et al. Moderating effects of PER3 gene DNA methylation on the association of sleep quality with mental health in Chinese young adults [J]. J Affect Disord, 2023, 323: 716-722.
- [23] Latha Laxmi I P, Tamizhselvi R. Epigenetic events influencing the biological clock: *Panacea* for neurodegeneration [J]. Heliyon, 2024, 10(19): e38836.
- [24] Sato T, Sassone-Corsi P. Nutrition, metabolism, and epigenetics: pathways of circadian reprogramming [J]. EMBO Rep, 2022, 23(5): e52412.
- [25] Musiek E S, Holtzman D M. Mechanisms linking circadian clocks, sleep, and neurodegeneration [J]. Science, 2016, 354(6315): 1004-1008.
- [26] Wang Y, Pan L, Guan R. Mechanism of insomnia after stroke based on intestinal flora [J]. Int J Gen Med, 2024, 17: 5493-5502.
- [27] Chowdhury D, Wang C, Lu A P, et al. Understanding quantitative circadian regulations are crucial towards advancing chronotherapy [J]. Cells, 2019, 8(8): 883.
- [28] Weissová K, Škrabalová J, Skálová K, et al. Circadian rhythms of melatonin and peripheral clock gene expression in idiopathic REM sleep behavior disorder [J]. Sleep Med, 2018, 52: 1-6.
- [29] Franken P, Dijk D J. Circadian clock genes and sleep homeostasis [J]. Eur J Neuroscience, 2009, 29(9): 1820-1829.
- [30] Tomatsu S, Abbott S, Attarian H. Clinical chronobiology: circadian rhythms in health and disease [J]. Semin Neurol, 2025, 45(3): 317-332.
- [31] Lima C N C, da Silva F E R, de Carvalho M A J, et al. The sleep-mood connection: Temperament modulates neuroinflammation, clock genes,

- and dopaminergic receptors expression in rats [J]. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 2025, 141: 111443.
- [31] Wang W, Wang Y, Guo Q, et al. Valerian essential oil for treating insomnia via the serotonergic synapse pathway [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 927434.
- [32] Sochal M, Ditmer M, Tarasiuk-Zawadzka A, et al. Circadian rhythm genes and their association with sleep and sleep restriction [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(19): 10445.
- [33] Lu A T, Seeboth A, Tsai P C, et al. DNA methylation-based estimator of telomere length [J]. *Aging*, 2019, 11(16): 5895-5923.
- [34] Pavithra S, Aich A, Chanda A, et al. PER2 gene and its association with sleep-related disorders: a review [J]. *Physiol Behav*, 2024, 273: 114411.
- [35] Viola A U, Archer S N, James L M, et al. PER3 polymorphism predicts sleep structure and waking performance [J]. *Curr Biol*, 2007, 17(7): 613-618.
- [36] Koike N, Yoo S H, Huang H C, et al. Transcriptional architecture and chromatin landscape of the core circadian clock in mammals [J]. *Science*, 2012, 338(6105): 349-354.
- [37] Lee C, Etchegaray J P, Cagampang F R, et al. Posttranslational mechanisms regulate the mammalian circadian clock [J]. *Cell*, 2001, 107(7): 855-867.
- [38] Yi X, Ma X, Shi L, et al. A matched case-control study on the interaction of anxiety, depression, and circadian CLOCK genes (CLOCK PER2 RORA) in sleep disorders among mental workers [J]. *Front Public Health*, 2025, 13: 1579151.
- [39] Goodell F, Ingram K K. Multi-SNP haplotypes in circadian *PER3* gene are associated with mood and sleep disorders in university students [J]. *Genes*, 2025, 16(9): 1047.
- [40] Ballester-Navarro P, Martínez-Madrid M J, Javaloyes-Sanchis A, et al. Interplay of circadian clock and melatonin pathway gene variants in adults with autism, intellectual disability and sleep problems [J]. *Res Autism Spectr Disord*, 2021, 81: 101715.
- [41] Becker S P, Jarrett M A, Luebbe A M, et al. Sleep in a large, multi-university sample of college students: sleep problem prevalence, sex differences, and mental health correlates [J]. *Sleep Health*, 2018, 4(2): 174-181.
- [42] Liberman A R, Halitjaha L, Ay A, et al. Modeling strengthens molecular link between circadian polymorphisms and major mood disorders [J]. *J Biol Rhythms*, 2018, 33(3): 318-336.
- [43] Ring M. An integrative approach to HPA axis dysfunction: from recognition to recovery [J]. *Am J Med*, 2025, 138(10): 1451-1463.
- [44] Buckley T M, Schatzberg A F. On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep: normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(5): 3106-3114.
- [45] Passos G S, Youngstedt S D, Rozales A A R C, et al. Insomnia severity is associated with morning cortisol and psychological health [J]. *Sleep Sci*, 2023, 16(1): 92-96.
- [46] Nader N, Chrousos G P, Kino T. Interactions of the circadian CLOCK system and the HPA axis [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2010, 21(5): 277-286.
- [47] Oster H, Challet E, Ott V, et al. The functional and clinical significance of the 24-hour rhythm of circulating glucocorticoids [J]. *Endocr Rev*, 2017, 38(1): 3-45.
- [48] Minnetti M, Hasenmajer V, Pofi R, et al. Fixing the broken clock in adrenal disorders: focus on glucocorticoids and chronotherapy [J]. *J Endocrinol*, 2020, 246(2): R13-R31.
- [49] Vasey C, McBride J, Penta K. Circadian rhythm dysregulation and restoration: the role of melatonin [J]. *Nutrients*, 2021, 13(10): 3480.
- [50] Huang X X, Jiang X M, Zheng Q X, et al. The association between circadian rhythm of cortisol and shift work regularity among midwives—A multicenter study in Southeast China [J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 965872.
- [51] Juliana N, Maluin S M, Effendy N M, et al. Cortisol detection methods and the hormone's role in evaluating circadian rhythm disruption [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(18): 9141.
- [52] Mohd Azmi N A S, Juliana N, Azmani S, et al. Cortisol on circadian rhythm and its effect on cardiovascular system [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(2): 676.
- [53] Kuhlman K R, Chiang J J, Bower J E, et al. Sleep problems in adolescence are prospectively linked to later depressive symptoms via the cortisol awakening response [J]. *Dev Psychopathol*, 2020, 32(3): 997-1006.
- [54] Chiarella J, Schumann L, Pomares F B, et al. DNA methylation differences in stress-related genes, functional connectivity and gray matter volume in depressed and healthy adolescents [J]. *J Affect Disord*, 2020, 271: 160-168.
- [55] Reyes G, Silva J R, Jaramillo K, et al. Self-knowledge dim-out: stress impairs metacognitive accuracy [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0132320.
- [56] Green C, Stolicyn A, Harris M A, et al. Hair glucocorticoids are associated with childhood adversity, depressive symptoms and reduced global and lobar grey matter in Generation Scotland [J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11(1): 523.
- [57] Anderson R M, Birnie A K, Koblesky N K, et al. Adrenocortical status predicts the degree of age-related deficits in prefrontal structural plasticity and working memory [J]. *J Neurosci*, 2014, 34(25): 8387-8397.
- [58] Bian X, Yang W, Lin J, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and epilepsy [J]. *J Clin Neurol*, 2024, 20(2): 131-139.
- [59] Sánchez-García S, Moreno-Tamayo K, Ramírez-Aldana R, et al. Insomnia impairs both the pro-BDNF and the BDNF levels similarly to older adults with cognitive decline: an exploratory study [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(8): 7387.
- [60] Furihata R, Saitoh K, Otsuki R, et al. Association between reduced serum BDNF levels and insomnia with short sleep duration among female hospital nurses [J]. *Sleep Med*, 2020, 68: 167-172.
- [61] Deuschle M, Schredl M, Wisch C, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in sleep-disordered patients: relation to sleep stage N3 and rapid eye movement (REM) sleep across diagnostic entities [J]. *J Sleep Res*, 2018, 27(1): 73-77.
- [62] Ancelin M L, Jaussent I, Ritchie K, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) variants and promoter I methylation are associated with prolonged nocturnal awakenings in older adults [J]. *J Sleep Res*, 2023, 32(4): e13838.
- [63] Wang H, Gu Y, Khalid R, et al. Herbal medicines for insomnia through regulating 5-hydroxytryptamine receptors: a systematic review [J]. *Chin J Nat Med*, 2023, 21(7): 483-498.
- [64] Monti J M, Jantos H. The roles of dopamine and serotonin, and of their receptors, in regulating sleep and waking [J]. *Prog Brain Res*, 2008, 172: 625-646.
- [65] Liu Y M, Li J C, Gu Y F, et al. HT_{1A} Cannabidiol exerts sedative and hypnotic effects in normal and insomnia model mice through activation of 5-HT_{1A} receptor [J]. *Neurochem Res*, 2024, 49(5): 1150-1165.
- [66] Dai W, Zhu W, Huang L, et al. Sedative and hypnotic effects of icariin through the GABAergic system pathway [J]. *Sleep Med*, 2025, 128: 56-64.
- [67] 范杰, 谢宇平, 惠培林, 等. 五羟色胺转运体及神经肽 S 受体基因多态性与原发性失眠的致病机制研究 [J]. 中国实用神经疾

病杂志, 2022, 25(11): 1321-1330.

Fan J, Xie Y P, Hui P L, et al. Study on the pathogenic mechanism of serotonin transporter gene and neuropeptide S receptor gene polymorphism and primary insomnia [J]. *Chin J Pract Nerv Dis*, 2022, 25(11): 1321-1330.

- [68] Gottesmann C. Function of GABAB and ρ -containing GABAA receptors (GABAC receptors) in the regulation of basic and higher integrated sleep-waking processes [M]//*GABA and Sleep: Molecular, Functional and Clinical Aspects*. Basel: Springer Basel, 2010: 169-188.
- [69] Zhu W, Gong A, Zhang B, et al. The chronobiological and neuroprotective mechanisms of resveratrol in improving sleep [J]. *Mediat Inflamm*, 2025, 2025: 4954030.
- [70] Sears S M, Hewett S J. Influence of glutamate and GABA transport on brain excitatory/inhibitory balance [J]. *Exp Biol Med*, 2021, 246(9): 1069-1083.
- [71] Al-Kuraishy H M, Al-Gareeb A I, Albuhadily A K, et al. Sleep disorders cause Parkinson's disease or the reverse is true: Good GABA good night [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(3): e14521.
- [72] Ehler U. Enduring psychobiological effects of childhood adversity [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2013, 38(9): 1850-1857.
- [73] Park S, Kang I, Edden R A E, et al. Shorter sleep duration is associated with lower GABA levels in the anterior cingulate cortex [J]. *Sleep Med*, 2020, 71: 1-7.
- [74] Winkelman J W, Buxton O M, Jensen J E, et al. Reduced brain GABA in primary insomnia: preliminary data from 4T proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) [J]. *Sleep*, 2008, 31(11): 1499-1506.
- [75] Ballesio A, Zagaria A, Curti D G, et al. Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in insomnia: A systematic review and meta-analysis [J]. *Sleep Med Rev*, 2023, 67: 101738.
- [76] Giacobbo B L, Corr  a M S, Vedovelli K, et al. Could BDNF be involved in compensatory mechanisms to maintain cognitive performance despite acute sleep deprivation? An exploratory study [J]. *Int J Psychophysiol*, 2016, 99: 96-102.
- [77] Schmitt K, Holsboer-Trachsler E, Eckert A. BDNF in sleep, insomnia, and sleep deprivation [J]. *Ann Med*, 2016, 48(1/2): 42-51.
- [78] Wang M, Wang G, Zhao M, et al. Jujuboside A in ameliorating insomnia in mice via GABAergic modulation of the PVT [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 349: 119939.
- [79] Cao Z, Zhuo F, Yan F, et al. Sleep disturbance and hypertension mediated by systemic inflammatory response index in NHANES [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 24255.
- [80] Cho H J, Seeman T E, Kiefe C I, et al. Sleep disturbance and longitudinal risk of inflammation: Moderating influences of social integration and social isolation in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study [J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 46: 319-326.
- [81] Irwin M R, Olmstead R, Carroll J E. Sleep disturbance, sleep duration, and inflammation: a systematic review and meta-analysis of cohort studies and experimental sleep deprivation [J]. *Biol Psychiatry*, 2016, 80(1): 40-52.
- [82] Golmohammadi M, Attari V E, Salimi Y, et al. The effect of MIND diet on sleep status, mental health, and serum level of BDNF in overweight/obese diabetic women with insomnia: a randomized controlled trial [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 8237.
- [83] Lekander M, Andreasson A N, Kecklund G, et al. Subjective health perception in healthy young men changes in response to experimentally restricted sleep and subsequent recovery sleep [J]. *Brain Behav Immun*, 2013, 34: 43-46.
- [84] Irwin M R, Wang M, Campomayor C O, et al. Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation [J]. *Arch Intern Med*, 2006, 166(16): 1756-1762.
- [85] Rockstrom M D, Chen L, Taishi T, et al. Tumor necrosis factor alpha in sleep regulation [J]. *Sleep Med Rev*, 2018, 40: 69-78.
- [86] Hasan Z W, Nguyen V T, Ashley N T. Effect of glucocorticoid blockade on inflammatory responses to acute sleep fragmentation in male mice [J]. *PeerJ*, 2024, 12: e17539.
- [87] Wang Z, Wallace D A, Spitzer B W, et al. Methylation risk score of C-reactive protein associates sleep health with related health outcomes [J]. *Commun Biol*, 2025, 8(1): 821.
- [88] Abell J G, Shipley M J, Ferrie J E, et al. Recurrent short sleep, chronic insomnia symptoms and salivary cortisol: a 10-year follow-up in the Whitehall II study [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2016, 68: 91-99.
- [89] Nollert M, Wisden W, Franks N P. Sleep deprivation and stress: a reciprocal relationship [J]. *Interface Focus*, 2020, 10(3): 20190092.
- [90] Besedovsky L, Lange T, Born J. Sleep and immune function [J]. *Pfl  gers Arch Eur J Physiol*, 2012, 463(1): 121-137.
- [91] Gibbs J E, Blaikley J, Beesley S, et al. The nuclear receptor REV-ERB   mediates circadian regulation of innate immunity through selective regulation of inflammatory cytokines [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(2): 582-587.
- [92] Kwon H S, Koh S H. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes [J]. *Transl Neurodegener*, 2020, 9(1): 42.
- [93] Irwin M R. Sleep and inflammation: partners in sickness and in health [J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(11): 702-715.
- [94] Picard K, Dolhan K, Watters J J, et al. Microglia and sleep disorders [J]. *Adv Neurobiol*, 2024, 37: 357-377.
- [95] Krueger J M, Frank M G, Wisor J P, et al. Sleep function: Toward elucidating an enigma [J]. *Sleep Med Rev*, 2016, 28: 46-54.
- [96] Boulias K, Greer E L. Biological roles of adenine methylation in RNA [J]. *Nat Rev Genet*, 2023, 24(3): 143-160.
- [97] He P C, Wei J, Dou X, et al. Exon architecture controls mRNA m  A suppression and gene expression [J]. *Science*, 2023, 379(6633): 677-682.
- [98] Meyer K D, Saletore Y, Zumbo P, et al. Comprehensive analysis of mRNA methylation reveals enrichment in 3' UTRs and near stop codons [J]. *Cell*, 2012, 149(7): 1635-1646.
- [99] Dominissini D, Moshitch-Moshkovitz S, Schwartz S, et al. Topology of the human and mouse m  A RNA methylomes revealed by m  A-seq [J]. *Nature*, 2012, 485(7397): 201-206.
- [100] Sun Q, Zhu J, Zhao X, et al. Mettl3-m  A-NPY axis governing neuron-microglia interaction regulates sleep amount of mice [J]. *Cell Discov*, 2025, 11(1): 10.
- [101] Huang Q, Liao J, Liu Y, et al. Plasma neuropeptide Y levels in Chinese patients with primary insomnia [J]. *Sleep Breath*, 2015, 19(2): 617-622.
- [102] Zhong X, Yu J, Frazier K, et al. Circadian clock regulation of hepatic lipid metabolism by modulation of m  A mRNA methylation [J]. *Cell Rep*, 2018, 25(7): 1816-1828.e4.
- [103] Mitsuhashi H, Nagy C. Potential roles of m  A and FTO in synaptic connectivity and major depressive disorder [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7): 6220.
- [104] Liu Y, Wang Z, Liu S, et al. Cell-type-specific mRNA N  -methyladenosine landscape and regulatory mechanisms underlying immune dysregulation of sleep-deprived [J]. *J Pineal Res*, 2025, 77(3): e70046.
- [105] Yoon K J, Vissers C, Ming G L, et al. Epigenetics and epitranscriptomics in temporal patterning of cortical neural progenitor competence [J]. *J Cell Biol*, 2018, 217(6): 1901-1914.

- [106] Zhou L L, Tian S P, Qin G Z, et al. RNA methylomes reveal the m⁶A-mediated regulation of DNA demethylase gene SIDML2 in tomato fruit ripening [J]. *Genome Biol*, 2019, 20(1): 156.

