

紧张型头痛睡眠情绪共病及rTMS研究进展

罗迪云, 杨 翌*

重庆医科大学附属永川医院神经内科, 重庆

收稿日期: 2026年4月7日; 录用日期: 2026年4月28日; 发布日期: 2026年5月8日

摘要

紧张型头痛(tension-type headache, TTH)是最常见的原发性头痛类型之一, 但其临床重视程度长期低于实际疾病负担。近年来研究表明, TTH并非单纯的疼痛性疾病, 而是与睡眠障碍、焦虑抑郁等情绪问题密切相关的复杂综合征。睡眠质量下降、昼夜节律紊乱及情绪负担增加不仅常见于TTH患者, 还可能通过中枢敏化、下行疼痛调控异常、下丘脑-垂体-肾上腺轴功能紊乱、单胺递质失衡及脑网络异常等机制共同促进症状加重和疾病慢性化。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)作为一种非侵入性神经调控技术, 在慢性TTH中的应用逐渐受到关注, 现有研究提示其可能在缓解头痛症状的同时改善睡眠和情绪共病。本文综述TTH的流行病学与疾病负担、TTH与睡眠障碍及情绪障碍的临床关联、三者的共享神经生物学机制、rTMS的潜在治疗价值以及真实世界研究在该领域中的应用与挑战, 以期对TTH的共病整合管理和精准干预提供参考。

关键词

紧张型头痛, 睡眠障碍, 焦虑, 抑郁, 重复经颅磁刺激

Research Progress on Sleep and Emotional Comorbidities and Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Tension-Type Headache

Diyun Luo, Zhao Yang*

Department of Neurology, Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: April 7, 2026; accepted: April 28, 2026; published: May 8, 2026

Abstract

Tension-type headache (TTH) is the most common primary headache disorder, yet its clinical

*通讯作者。

significance has long been underestimated relative to its actual disease burden. Recent studies suggest that TTH is not merely a pain disorder, but a complex syndrome closely associated with sleep disturbances and emotional problems such as anxiety and depression. Poor sleep quality, circadian rhythm disruption, and increased emotional burden are common in patients with TTH, and may jointly contribute to symptom aggravation and headache chronification through mechanisms including central sensitization, impaired descending pain modulation, hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction, monoaminergic imbalance, and brain network abnormalities. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), as a noninvasive neuromodulation technique, has gained increasing attention in chronic TTH, and current evidence suggests that it may alleviate headache symptoms while also improving sleep and emotional comorbidities. This review summarizes the epidemiology and disease burden of TTH, the clinical associations of TTH with sleep disturbances and emotional disorders, the shared neurobiological mechanisms underlying these interactions, the potential therapeutic value of rTMS, and the application and challenges of real-world research in this field, with the aim of providing a reference for integrated comorbidity management and precision intervention in TTH.

Keywords

Tension-Type Headache, Sleep Disorders, Anxiety, Depression, Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

1.1. 研究背景与现状

紧张型头痛(tension-type headache, TTH)是最常见的原发性头痛之一,但其临床与研究关注度长期低于实际疾病负担。依据《国际头痛疾病分类》第3版(ICHD-3),TTH以双侧、压迫样或紧箍样、轻至中度疼痛为主要特征,可分为偶发性和慢性类型[1]。Stovner等、Husøy等及Wijeratne等的研究表明,TTH总体上仍是最常见的头痛亚型之一,虽单个患者的致残程度通常低于偏头痛,但因患病基数庞大,其群体层面的健康损失和社会负担不容忽视[2]-[5]。另一方面,Pan等、Kılıçparlar Cengiz等和Liew等的研究提示,TTH的疾病负担并不局限于疼痛本身,而是与睡眠质量下降、焦虑抑郁症状、疲劳、角色功能受损及工作效率下降密切交织[5]-[7]。这意味着,如果临床管理仍停留在“单纯止痛”的线性思路,往往难以充分解释部分患者反复迁延、依从性差或疗效不理想的现实问题。目前,关于TTH的研究已从外周痛觉输入逐步拓展至中枢敏化、心理社会因素及综合干预等层面,但现有文献仍多分别讨论“睡眠-头痛”“情绪-头痛”或“神经调控治疗”,缺乏将TTH、睡眠/情绪共病与rTMS纳入同一框架的系统综述[5][8]-[10]。

1.2. 本综述的目标与结构

基于上述背景,本文重点讨论三个问题:TTH与睡眠障碍、焦虑/抑郁之间是否存在稳定而具有临床意义的联系;这些共病因素如何共同影响头痛负担、疾病进展及治疗结局;rTMS能否作为一种兼顾疼痛、睡眠与情绪症状的神经调控策略[6][7][10]。围绕这些问题,本文将依次综述TTH的流行病学与疾病负担、其与睡眠障碍及情绪障碍的临床关联、三者可能共享的神经生物学机制,以及rTMS和真实世界证据在临床转化中的潜在价值,以期对TTH的分层评估和整合干预提供参考。

2. 紧张型头痛的流行病学与疾病负担

2.1. TTH 的定义、分类与诊断

依据 ICHD-3, 紧张型头痛(tension-type headache, TTH)是一类以反复发作性头痛为特征的原发性头痛, 通常表现为双侧、压迫样或束带样头痛, 强度多为轻至中度, 且一般不因日常体力活动而明显加重 [1] [5] [11], 可分为少发性偶发性 TTH、频发性偶发性 TTH 和慢性 TTH [1]。其中, 慢性 TTH 通常指每月头痛 ≥ 15 天并持续超过 3 个月。ICHD-3 对 TTH 的诊断主要依据临床表现, 同时要求排除其他原发性或继发性头痛的可能 [1]。近年的综述进一步指出, TTH 虽然在临床上常被视为“较轻”的头痛类型, 但其异质性并不低, 尤其当发作频率增加或病程迁延时, 临床负担会显著上升 [5] [11]。

2.2. 全球及地区流行病学分布

流行病学研究一致表明, TTH 是全球最常见的头痛类型之一, 需要指出的是, 不同研究由于调查方法、诊断流程、回顾时间窗及统计口径不同, TTH 患病率估计存在一定波动, 但总体上仍是最常见的原发性头痛类型之一。Stovner 等在 2022 年的全球综述中报告指出, TTH 的总体患病率约为 26%, Husøy 等基于 17 个国家 41,614 名成年人的个体水平 Meta 分析显示, 在标准和扩展诊断流程下分别得到 33.2% 和 34.7% 的 TTH 患病率估计, 提示既往研究很可能低估了这类头痛的实际流行程度 [2] [3]。Wijeratne 等基于 GBD 2021 的分析进一步指出, 2021 年全球约有 20 亿 TTH 患者, TTH 的全球年龄标化患病率约为 24.9%, 总体上高于偏头痛, 但其年龄标化伤残负担低于偏头痛 [4]。现有证据还提示, TTH 在女性中通常略多于男性, 但性别差异并不像偏头痛那样显著; 地区间差异亦较大, 一部分反映真实人群差异, 另一部分则与调查工具和病例识别方式有关 [2]-[4]。

2.3. 疾病负担: 生活质量与社会经济影响

尽管 TTH 单次发作的致残程度通常低于偏头痛, 但其疾病负担绝不能仅以“疼痛不重”来概括。基于一般人群的研究表明, TTH 与健康相关生命质量(HRQoL)下降显著相关, 而且头痛天数越多, 生命质量受损越明显 [12]。Pan 等在 2025 年的综述进一步指出, 慢性 TTH 可持续影响日常功能、社会参与和医疗利用, 其疾病负担更多表现为高频、长期和累积性的功能损害, 而非短时间内的剧烈失能 [5]。从群体层面看, TTH 虽然个体伤残权重不高, 但因患病人数极大, 仍构成可观的总体伤残负担; 与此同时, 真实世界人群研究也提示, 头痛相关的工作缺勤、家庭活动受限和社会参与下降, 会造成明显的生产力损失和卫生资源需求 [4] [13]。换言之, TTH 的公共卫生意义, 正在于它以相对“低烈度、广覆盖、长时程”的方式影响大量个体。也正因为如此, 若仅把 TTH 视为孤立的疼痛事件, 往往会低估其与睡眠障碍、情绪负担及慢性化倾向之间的深层联系。

3. TTH 与睡眠障碍的关系

3.1. 睡眠障碍的分类与评估方法

睡眠障碍是 TTH 的共病之一, 主要包括失眠、主观睡眠质量下降、睡眠时间不足、昼夜节律偏移以及部分睡眠相关呼吸障碍。Cho 等和 Andrijauskis 等指出, TTH 患者最常报告的是“入睡困难 - 睡眠维持差 - 醒后恢复感不足”这一组彼此交织的主观睡眠问题, 其临床表现往往与疲劳、压力负荷和日间功能受损并存 [14] [15]。因此, 睡眠障碍应理解为一个包括睡眠时长、睡眠质量、节律偏好和睡眠相关症状在内的连续谱。PSQI 和 ISI 是评估 TTH 相关睡眠问题最常用的主观量表, 晨晚型问卷可用于节律特征评估; 对怀疑合并 OSA 或睡眠磨牙者, PSG 更具客观性 [6] [15]-[17]。但现有研究仍以问卷和横断面设计为主, 客观证据相对不足。这也决定了当前证据更擅长说明“临床相关性”, 而对病理生理链条的刻画仍然不足。

3.2. TTH 患者中睡眠障碍的流行特征

现有研究证据表明, TTH 患者中睡眠问题并不少见, 而且在慢性或高频人群中尤为突出。Cho 等的综述表明, 失眠、睡眠质量差、日间嗜睡和睡眠不足在 TTH 患者中较为常见, 且与头痛频率增加和疾病慢性化密切相关[14]。Andrijauskis 等进一步发现, 与偏头痛患者和健康对照相比, TTH 患者更易报告失眠和睡眠质量下降[15]。Corrêa Rangel 等在青年样本中指出, 失眠严重程度与头痛频率及头痛影响程度呈正相关, 提示睡眠问题更可能影响疾病负担而非单纯患病与否[18]。而近两年的研究进一步把注意力从“是否睡不好”扩展到“如何睡不好”, Kılıçparlar Cengiz 等和 Koloskova 等分别发现, 晚型节律及较差睡眠质量与更明显的功能受限或疾病活动度相关[6] [19]。相比之下, Błaszczuk 等的系统评价与 PSG 研究提示, OSA 及睡眠磨牙与 TTH 的直接关联尚不稳定[16] [17]。因此, 目前证据主要支持失眠、主观睡眠质量差和节律紊乱与 TTH 关系更为密切, 而对睡眠呼吸障碍的关联则应保持审慎表述。

3.3. 睡眠障碍对 TTH 症状负担的影响及可能解释

从临床管理角度看, 睡眠障碍的重要性不仅在于其在 TTH 中较为常见, 更在于它会放大头痛负担。Cho 等的综述以及 Andrijauskis、Corrêa Rangel、Kılıçparlar Cengiz 和 Koloskova 等的研究均提示, 较差的睡眠质量与更高的头痛频率、更重的疼痛体验、更差的生活质量及更明显的日常功能受限相关[6] [14] [15] [18] [19]。这一关联在慢性 TTH 中尤为突出: 长期存在入睡困难、夜间觉醒增多或睡后恢复感差的患者, 更易由偶发性头痛转向高频化和迁延化。换言之, 睡眠问题在 TTH 中更像“负担放大器”, 它未必决定疾病是否发生, 但会显著加重症状负担和功能受损。Cho 等和 Andrijauskis 等认为, 睡眠不足或睡眠碎片化可能通过降低痛觉阈值、增加疲劳和认知负荷、削弱日间恢复能力等途径, 加重疼痛体验并延缓功能恢复[14] [15]。而已有研究提示出, 睡眠问题常与压力、情绪负担和生活节律紊乱并存, 从而形成相互强化的恶性循环[20]。因此, 睡眠问题在 TTH 中不仅是常见共病表现, 更可能通过增加症状负担、促进高频化和慢性化进程而影响疾病演变。

4. TTH 与情绪障碍(焦虑/抑郁)的关系

4.1. 情绪障碍的定义、评估与共病模式

在 TTH 的共病研究中, 焦虑和抑郁是最常被讨论的两类情绪障碍。临床上, 焦虑障碍通常表现为持续性过度担忧、紧张不安和自主神经激活症状, 抑郁障碍则以情绪低落、兴趣减退、疲乏和认知消极为主要特征。就研究工具而言, 头痛相关研究中较常用的评估量表包括汉密尔顿焦虑量表(HAMA/HAM-A)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD/HDRS)、患者健康问卷-9 (PHQ-9)以及广泛性焦虑量表-7 (GAD-7)等量表帮助识别患者的心理负担和症状严重程度[9] [21]-[23]。就共病模式而言, Mantonakis 等、Song 等和 Lampl 等的研究指出, 情绪障碍在 TTH 中的意义不仅在于是否共存, 更在于其可能改变患者对疼痛的感知、疾病解释及求医行为, 因此具有明确的临床分层价值[21] [24] [25]。现有研究提示, 焦虑症状在 TTH 中表现出较稳定的相关性, 而抑郁负担在部分患者中可能与更高的症状负担、功能受损相关, 因此二者均应在临床评估中受到重视[21] [24] [25]。

4.2. TTH 患者中焦虑/抑郁的患病率与风险因素

现有证据一致提示, TTH 患者中焦虑和抑郁并不少见, 而且在慢性 TTH 中更为突出。Ghogare 和 Patil 的横断面研究显示, 广泛性焦虑障碍和重性抑郁障碍在该人群中均有较高共病率, 提示情绪问题在临床门诊 TTH 患者中具有较高可见度[23]。Romero-Godoy 等的病例对照研究进一步发现, 慢性 TTH 患者的精神共病和情绪调节困难明显高于对照人群, 支持“慢性化 TTH 更容易伴随心理负担”的判断[22]。Song

等的更大范围的人群研究及 Lampl 等的 Eurolight 项目也提示, TTH 患者焦虑和抑郁患病率均高于无头痛者, 且头痛频率越高, 这种差异越明显[24] [25]。在儿童青少年中, Lee 等的系统评价与 Meta 分析指出, TTH 与焦虑症状的关联相对更稳定[9]。综合来看, 慢性化倾向、疼痛严重程度增加、合并睡眠问题、长期应激以及既往情绪障碍史, 可能是 TTH 患者出现焦虑/抑郁的重要风险因素。

4.3. 情绪障碍对 TTH 症状与疾病进展的影响

情绪障碍在 TTH 中的临床意义, 不仅在于其共病存在, 更在于其会放大疾病体验并影响进展。Mercante 等基于巴西成年人纵向队列的分析显示, 心理健康症状与偏头痛 - TTH 连续谱显著相关, 提示随着头痛表型和负担加重, 情绪症状也更可能同步上升[26]。在 TTH 患者中, 焦虑主要通过增强警觉性和躯体关注放大疼痛信号, 抑郁则常与疲劳、无助感、活动减少和负性疾病解释相关, 从而加重功能受限[22] [26] [27]。Acikgoz 等进一步发现, TTH 患者的疾病知觉和生活质量与焦虑、抑郁水平明显相关[27]; Kılıçparlar Cengiz 等和 Acikgoz 等的研究还提示, 情绪负担常与睡眠质量下降同步出现, 并可能共同推动症状迁延和慢性化[6] [27]。总体而言, 焦虑和抑郁更可能是影响疼痛体验、功能损害和疾病演变的重要调节因素, 而非单纯伴随现象。

4.4. 情绪障碍对治疗依从性和预后的意义

与共病率研究相比, TTH 领域直接评估焦虑、抑郁对治疗依从性影响的研究仍较有限, 但现有证据提示其临床后果不容忽视。Lampl 等和 Acikgoz 等的研究表明, 焦虑和抑郁与更高的头痛负担、更差的生活质量及更消极的疾病知觉相关, 这些因素本身可能削弱患者对长期管理方案的接受度和持续性[25] [27]。此外, Schiller 等的随机对照研究显示, 针刺及综合训练在缓解频发性 TTH 症状的同时, 也能改善抑郁、焦虑和生活质量, 提示情绪维度与头痛疗效评价和预后密切相关[28]。因此, 若临床仅关注镇痛效果而忽视情绪负担, 患者即使疼痛暂时缓解, 也可能维持较高的总体疾病负担。将焦虑和抑郁纳入 TTH 常规评估, 有助于识别依从性较低和预后较差的高风险患者, 并为后续药物、行为治疗及神经调控干预提供依据。

5. TTH、睡眠障碍与情绪障碍的共享神经生物学机制

5.1. HPA 轴功能紊乱与应激反应

TTH、睡眠障碍与情绪障碍的频繁共现, 可能与其共享的神经生物学基础有关。其中, 较被接受的解释之一是慢性应激背景下下丘脑 - 垂体 - 肾上腺(HPA)轴及相关应激调节系统的失衡。Pan 等和 Repiso-Guardeño 等指出, TTH 并非单纯由局部肌肉因素驱动, 其发生和慢性化往往受到心理社会压力、应激暴露和中枢调节异常的共同影响[5] [29]; Sic 等进一步提出, 长期压力可通过 HPA 轴反应异常、自主神经失衡和痛觉敏化, 使个体更易出现持续性头痛、睡眠紊乱和负性情绪体验[30]。因此, 睡眠差、焦虑抑郁和 TTH 更可能是在同一慢性应激生物学背景下出现的不同临床表型, TTH 的慢性化也应被理解为应激调节系统长期偏离稳态的结果。

5.2. 5-HT、去甲肾上腺素及多巴胺系统

5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素和多巴胺等单胺递质系统是连接疼痛、睡眠和情绪的重要神经化学基础。Pan 等和 Repiso-Guardeño 等指出, TTH 尤其是慢性 TTH 不仅涉及外周肌筋膜输入, 还与中枢痛觉调节异常和神经递质失衡密切相关[5] [29]。Herrero Babiloni 等进一步提出, 睡眠障碍可通过影响内源性疼痛调制系统和相关递质网络降低痛阈并放大疼痛体验, 而慢性疼痛又可反过来破坏睡眠连续性和恢复性[31]。Boakye 等的综述也指出, 慢性疼痛、抑郁和睡眠障碍在神经生物学层面共享多项改变, 包括单

胺递质异常、神经可塑性变化和炎症相关分子失衡[32]。因此, TTH 患者中睡眠差与焦虑抑郁之所以常伴随更重的头痛负担, 可能部分反映了这些共病维度在单胺调节层面的共同基础。

5.3. 中枢敏化与脑网络改变

在共享机制中, 中枢敏化可能是连接 TTH、睡眠问题和情绪障碍的核心环节。Repiso-Guardeño 等认为, TTH 并不能简单归结为“外周肌肉紧张”, 尤其慢性 TTH 更可能表现为痛觉加工增强、抑制系统不足以及由外周驱动逐步转向中枢维持的过程[29]; Pan 等也强调, 外周和中枢机制并非二选一, 而是共同参与发作和慢性化, 其中中枢敏化对于解释高频或慢性 TTH 尤为关键[5]。在脑网络层面, Li 等的静息态功能磁共振研究发现, TTH 患者默认模式网络(DMN)与额叶、顶叶及扣带回等区域的静态和动态功能连接存在异常, 提示 TTH 不仅涉及疼痛加工, 也与内部注意、情绪调节和疼痛控制网络的协同失衡相关[33]。因此, TTH、睡眠障碍和情绪障碍的高共病率, 可能部分源于它们共享的“中枢敏化 - 网络失衡”机制。这一认识提示, 单纯依据头痛频率或疼痛强度分型, 往往不足以识别真正的高负担患者; 相反, 将睡眠问题、焦虑抑郁、压力暴露及中枢敏化倾向共同纳入评估, 可能更有助于高风险亚群识别和后续干预[30]-[34]。因此, 共享机制的意义不仅在于解释共病现象, 也在于为 TTH 的临床分层和整合治疗提供依据。

6. 重复经颅磁刺激(rTMS)在 TTH 治疗中的应用

6.1. rTMS 的神经调控机制与治疗原理

rTMS 是一种可直接作用于中枢调控网络的非侵入性干预方式。rTMS 通过时变磁场在皮层诱发电流, 从而调节神经元兴奋性与突触可塑性; 总体上, 低频刺激通常与抑制性调节相关, 而较高频刺激更常表现为易化效应。疼痛领域最常讨论的刺激靶点主要包括初级运动皮层(M1)和背外侧前额叶皮层(DLPFC): 前者更多关联疼痛调控与感觉运动网络, 后者则与情绪调节、注意控制以及疼痛的认知 - 情感加工密切相关[5] [35] [36]。由于 TTH 涉及中枢敏化、疼痛抑制不足以及情绪和睡眠网络失衡, rTMS 在该病中的意义不应仅被理解为单纯止痛, 而更应被视为一种可能同时作用于疼痛与共病维度的神经调控策略[5] [35] [36]。

6.2. rTMS 治疗 TTH 的临床证据

就直接临床证据而言, 目前 rTMS 治疗 TTH 的研究仍较有限, 但整体呈现出样本量小、方案异质而疗效信号积极的特点。Mattoo 等的先导研究提示, 低频 rTMS 可改善慢性 TTH 患者的主观疼痛及部分客观生理指标[37]。随后, Rajain 等的随机对照研究纳入 20 例慢性 TTH 患者, 发现右侧 DLPFC 低频 rTMS 连续治疗 2 周后, 在疼痛强度、头痛影响程度、颅周肌肉活动及伤害性感受阈值等方面均优于假刺激组, 且疼痛评分由约 6.0 分降至 1.1 分[10]。Kalita 等较早的随机对照研究则将慢性偏头痛和慢性 TTH 合并纳入, 采用左额区 10 Hz 高频 rTMS, 结果显示高频 rTMS 可改善头痛频率、严重度、功能受损及止痛药使用, 但其 TTH 结果未独立呈现, 解释力有限[38]。总体来看, rTMS 在慢性 TTH 中已显示出一定镇痛潜力, 但由于样本量小、刺激靶点和参数不统一, 且缺乏多中心重复验证, 现有证据仍更适合作为有前景的探索性依据, 而不足以支持形成标准化治疗方案[5] [10] [37]-[39]。

6.3. rTMS 的安全性、耐受性与临床定位

从安全性和耐受性看, rTMS 在规范操作下总体属于较安全的非侵入性治疗手段。Lefaucheur 等的指南和 Leung 等的专家共识指出, 其常见不良反应主要包括头皮不适、局部疼痛、短暂头痛和面部肌肉抽

动, 严重不良事件如诱发癫痫较少见, 多与不规范参数设置或特殊高风险人群有关[35][36]。目前已发表的 TTH 研究也显示, rTMS 相关不良反应多为轻度、短暂且可耐受, 尚无一致证据提示明显安全隐患[10][37][38]。

但从临床定位看, 现阶段 rTMS 尚不能替代阿米替林等标准预防治疗。现有指南仍将阿米替林视为慢性 TTH 预防治疗的一线药物: 既往随机对照研究亦表明, 三环类抗抑郁药可改善慢性 TTH 的头痛活动度、镇痛药使用和头痛相关残疾, 且与压力管理治疗联合时, 整体临床改善幅度可能进一步提高[40][41]。相比之下, rTMS 的优势主要在于其非侵入性以及全身不良反应相对较少的潜在特点, 但其可及性、治疗成本、疗程负担及标准化证据基础仍有限, 尤其缺乏与阿米替林等标准方案直接头对头比较的高质量研究。因此, 目前更合理的定位, 是将 rTMS 视为慢性 TTH、药物不耐受、依从性较差、疗效欠佳或伴明显睡眠/情绪共病患者的二线或辅助治疗, 而非一线替代方案[35][36][40][41]。

6.4. rTMS 对睡眠和情绪共病的潜在双重效应

rTMS 的吸引力不仅在于缓解头痛, 还在于其可能同时改善睡眠和情绪症状。由于 TTH 人群中关于这一“双重效应”的直接证据仍有限, 现阶段主要依据疼痛与共病抑郁的神经调控共识及抑郁、睡眠障碍领域的相关研究。Leung 等认为, M1 和 DLPFC 刺激在疼痛与情绪问题并存时具有理论优势[36]; Kweon 等和 Ma 等的研究进一步提示, rTMS 可改善抑郁患者的睡眠质量并减轻抑郁症状[42][43]。虽然这些证据尚不能直接推论 TTH 患者一定会同步获益, 但至少提示, 对于伴失眠、焦虑或抑郁症状的慢性 TTH 患者, rTMS 可能不仅是止痛手段, 也可能是一种面向共病表型的整合干预工具。因此, 未来相关研究除关注疼痛结局外, 还应纳入睡眠、情绪和功能指标。

7. 真实世界研究在 TTH 共病研究中的应用与挑战

真实世界数据(RWD)来源于常规医疗、患者自我报告、登记系统、电子病历、保险数据库及数字健康平台等, 由此形成的临床结论被称为真实世界证据(RWE)[44][45]。与随机对照试验相比, RWE 更能反映真实诊疗情境中的疾病谱、共病结构、治疗选择和长期结局, 因此尤其适合研究像 TTH 这样常合并睡眠障碍、焦虑抑郁及多种行为因素的复杂临床状态[44][45]。对 TTH 而言, RWE 不仅可弥补 RCT 外部效度不足, 也有助于评估长期管理策略、治疗路径变化及 rTMS 等新型干预在常规医疗环境中的可及性、耐受性和持续有效性。现有较贴近 TTH 的研究包括中国 23 家医院的真实世界调查、慢性 TTH 的上市后监测研究以及前瞻性穿戴设备研究, 这些研究分别从诊疗未满足需求、疗效与安全性评估以及连续量化头痛负担等方面提供了参考[46]-[48]。对于合并睡眠和情绪问题、并接受 rTMS 等综合干预的 TTH 患者, 真实世界研究尤其有助于识别高负担亚群、描绘真实治疗路径, 并评估其长期疗效与结局。不过, RWE 仍面临选择偏倚、信息偏倚、混杂控制不足及终点定义不统一等问题, 尤其在 TTH 中, 睡眠、情绪、药物使用和就医行为本身都可能同时影响治疗选择和结局[44][48]-[50]。因此, 未来应建立更规范的多中心前瞻性队列和临床登记体系, 统一头痛、睡眠和情绪结局指标, 并结合电子头痛日记、可穿戴设备及倾向性评分等方法, 提高证据质量和因果推断可信度[44][46][48]-[50]。

8. 结论与展望

综合现有证据, TTH 不应再被简单视为一种相对“轻型”的原发性头痛, 而应理解为与睡眠障碍、焦虑抑郁等情绪问题密切交织的复杂临床综合征[4][5]。真正决定患者症状体验、功能受损和慢性化风险的, 往往不仅是疼痛本身, 还包括睡眠质量下降、压力暴露增加及情绪负担累积等共病维度[4][5]。现有研究提示, TTH 的高负担状态很可能建立在中枢敏化、应激调节异常以及疼痛-睡眠-情绪网络失衡的

共同基础之上, 因此其临床管理应从单纯控制头痛发作转向识别并整合处理共病表型, 尤其应将睡眠质量、焦虑抑郁症状、压力状态和功能受损纳入常规评估[5]。在治疗层面, rTMS 已在慢性 TTH 中显示出一定镇痛潜力, 并具有同时改善疼痛与共病症状的理论吸引力, 但基于现有证据, 其临床定位更应被理解为对标准治疗的补充, 而非替代[5] [10] [35] [36] [40] [41]。

未来研究不宜停留于方向性呼吁, 而应提出更具操作性的研究路径。首先, 应优先开展多中心、随机、平行对照的头对头临床试验, 直接比较 rTMS 与阿米替林等标准预防治疗在慢性 TTH 中的疗效、安全性、依从性和停药率差异, 并建议对伴失眠、焦虑或抑郁症状的高共病负担亚群进行预设分层分析[40] [41] [51]。其次, 在结局指标设置上, 主要终点宜基于电子头痛日记, 采用 4 周头痛天数、头痛指数或急性止痛药使用变化等较为规范的头痛结局; 同时可进一步纳入 HIT-6/HDI、PSQI、GAD-7、PHQ-9 等量表, 构建覆盖疼痛、睡眠、情绪与功能损害的多维复合终点, 以更真实地评估整合治疗的临床获益[48] [51]。再次, 在研究周期上, 除急性疗效观察外, 还应设置至少 3~6 个月随访, 以评估 rTMS 对复发、维持治疗需求及长期依从性的影响[51]。最后, 在真实世界研究中, 可结合电子头痛日记、可穿戴设备和移动健康平台, 对患者的疼痛波动、睡眠质量、活动节律和日常功能进行客观、连续监测, 从而提高结局评估的生态效度, 并为共病表型识别和精准干预提供依据[48]。

致 谢

感谢导师及课题组成员在论文选题、框架设计、文献检索、资料整理和修改完善过程中给予的悉心指导与热心帮助。感谢相关领域研究者的前期工作和学术积累为本文撰写提供了重要参考和理论基础。各位学者的研究成果不仅为本文的综述与分析提供了坚实依据, 也为本研究主题的进一步思考和完善提供了有益启发。在此一并致以诚挚谢意。

参考文献

- [1] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) (2018) The International Classification of Headache Disorders. 3rd Edition. *Cephalalgia*, **38**, 1-211.
- [2] Stovner, L.J., Hagen, K., Linde, M. and Steiner, T.J. (2022) The Global Prevalence of Headache: An Update, with Analysis of the Influences of Methodological Factors on Prevalence Estimates. *The Journal of Headache and Pain*, **23**, Article No. 34. <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01402-2>
- [3] Husøy, A.K., Yu, S., Liu, R., Herekar, A.A., Ahmed, B., Herekar, A.D., et al. (2025) The Global Prevalence of Headache Disorders of Public-Health Importance: A Meta-Analysis of Population-Based Individual Participant Data from 41,614 Adults from 17 Countries. *The Journal of Headache and Pain*, **26**, Article No. 204. <https://doi.org/10.1186/s10194-025-02142-9>
- [4] Wijeratne, T., Oh, J., Kim, S., Yim, Y., Kim, M.S., Shin, J.I., et al. (2025) Global, Regional, and National Burden of Headache Disorders, 1990-2021, with Forecasts to 2050: A Global Burden of Disease Study 2021. *Cell Reports Medicine*, **6**, Article 102348. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2025.102348>
- [5] Pan, L.H., Ling, Y., Wang, S., Al-Hassany, L., Chen, W., Chiang, C., et al. (2025) Hallmarks of Primary Headache: Part 2: Tension-Type Headache. *The Journal of Headache and Pain*, **26**, Article No. 164. <https://doi.org/10.1186/s10194-025-02098-w>
- [6] Kılıçparlar Cengiz, E., Ekmekyapar Fırat, Y., Yılbaş, B. and Dönmezler, S. (2025) Associations between Chronotype and Pain, Sleep Quality, Depression, and Quality of Life in Patients with Tension-Type Headache. *Healthcare*, **13**, Article 2902. <https://doi.org/10.3390/healthcare13222902>
- [7] Liew, B.X.W., Palacios-Ceña, M., Scutari, M., Fuensalida-Novo, S., Guerrero-Peral, A., Ordás-Bandera, C., et al. (2023) Path Analysis Models Integrating Psychological, Psycho-Physical and Clinical Variables in Individuals with Tension-Type Headache. *The Journal of Pain*, **24**, 426-436. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2022.10.003>
- [8] Qin, L., Song, P., Li, X., Yang, L., Xu, F., Zhu, X., et al. (2024) Tension-Type Headache Management: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Complementary and Alternative Medicine. *Pain and Therapy*, **13**, 691-717. <https://doi.org/10.1007/s40122-024-00600-x>
- [9] Lee, H., Kim, S. and Chang, M.C. (2023) Associations between Headache (Migraine and Tension-Type Headache) and

- Psychological Symptoms (Depression and Anxiety) in Pediatrics: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Physician*, **26**, E617-E626.
- [10] Rajain, M., Bhatia, R., Tripathi, M., Kumar, N. and Mathur, R. (2023) Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Chronic Tension-Type Headache: A Randomized Controlled Study. *Cureus*, **15**, e34922. <https://doi.org/10.7759/cureus.34922>
- [11] Ashina, S., Mitsikostas, D.D., Lee, M.J., Yamani, N., Wang, S., Messina, R., *et al.* (2021) Tension-Type Headache. *Nature Reviews Disease Primers*, **7**, Article No. 24. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00257-2>
- [12] Ashina, S., Buse, D.C., Bjorner, J.B., Bendtsen, L., Lyngberg, A.C., Jensen, R.H., *et al.* (2021) Health-Related Quality of Life in Tension-Type Headache: A Population-Based Study. *Scandinavian Journal of Pain*, **21**, 778-787. <https://doi.org/10.1515/sjpain-2020-0166>
- [13] Al Jumah, M., Al Khatami, A.M., Kojan, S., Husøy, A. and Steiner, T.J. (2024) The Burden of Headache Disorders in the Adult General Population of the Kingdom of Saudi Arabia: Estimates from a Cross-Sectional Population-Based Study Including a Health-Care Needs Assessment. *The Journal of Headache and Pain*, **25**, Article No. 66. <https://doi.org/10.1186/s10194-024-01767-6>
- [14] Cho, S.J., Song, T.J. and Chu, M.K. (2019) Sleep and Tension-Type Headache. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, **19**, Article No. 44. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0953-8>
- [15] Andrijauskis, D., Ciauskaite, J., Vaitkus, A. and Pajedienė, E. (2020) Primary Headaches and Sleep Disturbances: A Cause or a Consequence? *Journal of Oral & Facial Pain and Headache*, **34**, 61-66. <https://doi.org/10.11607/ofph.2405>
- [16] Błaszczyk, B., Martynowicz, H., Niemiec, P., Przegrałek, J., Staszkiwicz, M., Wojakowska, A., *et al.* (2024) Sleep Bruxism and Obstructive Sleep Apnea Are Not Risk Factors for Tension-Type Headache (TTH): A Polysomnographic Study. *Journal of Clinical Medicine*, **13**, Article 3835. <https://doi.org/10.3390/jcm13133835>
- [17] Błaszczyk, B., Martynowicz, H., Więckiewicz, M., Straburzyński, M., Antolak, M., Budrewicz, S., *et al.* (2024) Prevalence of Headaches and Their Relationship with Obstructive Sleep Apnea (OSA)—Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep Medicine Reviews*, **73**, Article 101889. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2023.101889>
- [18] Corrêa Rangel, T., Falcão Raposo, M.C. and Sampaio Rocha-Filho, P.A. (2021) The Prevalence and Severity of Insomnia in University Students and Their Associations with Migraine, Tension-Type Headache, Anxiety and Depression Disorders: A Cross-Sectional Study. *Sleep Medicine*, **88**, 241-246. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.10.029>
- [19] Koloskova, A.A. and Vorobieva, O.V. (2020) Sleep Quality in Women with Chronic Tension Type Headache: An Observational Study. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, **120**, 7-13. <https://doi.org/10.17116/jnevro20201200817>
- [20] Fuensalida-Novo, S., Jiménez-Antona, C., Benito-González, E., Cigarán-Méndez, M., Parás-Bravo, P. and Fernández-De-Las-Peñas, C. (2020) Current Perspectives on Sex Differences in Tension-Type Headache. *Expert Review of Neurotherapeutics*, **20**, 659-666. <https://doi.org/10.1080/14737175.2020.1780121>
- [21] Mantonakis, L., Belesioti, I., Deligianni, C.I., Natsis, V., Mitropoulou, E., Kasioti, E., *et al.* (2024) Depression and Anxiety Symptoms in Headache Disorders: An Observational, Cross-Sectional Study. *Neurology International*, **16**, 356-369. <https://doi.org/10.3390/neurolint16020026>
- [22] Romero-Godoy, R., Romero-Godoy, S.R., Romero-Acebal, M. and Gutiérrez-Bedmar, M. (2022) Psychiatric Comorbidity and Emotional Dysregulation in Chronic Tension-Type Headache: A Case-Control Study. *Journal of Clinical Medicine*, **11**, Article 5090. <https://doi.org/10.3390/jcm11175090>
- [23] Ghogare, A.S. and Patil, P.S. (2020) A Cross-Sectional Study of Co-Morbid Generalized Anxiety Disorder and Major Depressive Disorder in Patients with Tension-Type Headache Attending Tertiary Health Care Centre in Central Rural India. *Nigerian Postgraduate Medical Journal*, **27**, 224-229. https://doi.org/10.4103/npmj.npmj_23_20
- [24] Song, T.J., Cho, S.J., Kim, W.J., *et al.* (2016) Anxiety and Depression in Tension-Type Headache: A Population-Based Study. *PLOS ONE*, **11**, e0165316. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165316>
- [25] Lampl, C., Thomas, H., Tassorelli, C., Katsarava, Z., Lañez, J.M., Lantéri-Minet, M., *et al.* (2016) Headache, Depression and Anxiety: Associations in the Eurolight Project. *The Journal of Headache and Pain*, **17**, Article No. 59. <https://doi.org/10.1186/s10194-016-0649-2>
- [26] Mercante, J.P.P., Oliveira, A.B., Peres, M.F.P., Wang, Y., Brunoni, A.R., Lotufo, P.A., *et al.* (2024) Association of Mental Health Symptoms with the Migraine-Tension-Type Headache Spectrum in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health. *Journal of Psychosomatic Research*, **179**, Article 111624. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2024.111624>
- [27] Acikgoz, M., Piri Cinar, B., Celebi, U., Aciman Demirel, E., Karpuz Seren, B. and Atasoy, H.T. (2023) Illness Perception and Quality of Life in Patients with Migraine and Tension-Type Headache. *Neurological Research*, **45**, 370-380. <https://doi.org/10.1080/01616412.2022.2148512>
- [28] Schiller, J., Niederer, D., Kellner, T., Eckhardt, I., Egen, C., Zheng, W., *et al.* (2023) Effects of Acupuncture and Medical

- Training Therapy on Depression, Anxiety, and Quality of Life in Patients with Frequent Tension-Type Headache: A Randomized Controlled Study. *Cephalalgia*, **43**. <https://doi.org/10.1177/03331024221132800>
- [29] Repiso-Guardeño, Á., Moreno-Morales, N., Labajos-Manzanares, M.T., Rodríguez-Martínez, M.C. and Armenta-Peinado, J.A. (2023) Does Tension Headache Have a Central or Peripheral Origin? Current State of Affairs. *Current Pain and Headache Reports*, **27**, 801-810. <https://doi.org/10.1007/s11916-023-01179-2>
- [30] Sic, A., Bogicevic, M., Brezic, N., Nemr, C. and Knezevic, N.N. (2025) Chronic Stress and Headaches: The Role of the HPA Axis and Autonomic Nervous System. *Biomedicines*, **13**, Article 463. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13020463>
- [31] Herrero Babiloni, A., De Koninck, B.P., Beetz, G., De Beaumont, L., Martel, M.O. and Lavigne, G.J. (2020) Sleep and Pain: Recent Insights, Mechanisms, and Future Directions in the Investigation of This Relationship. *Journal of Neural Transmission*, **127**, 647-660. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02067-z>
- [32] Boakye, P.A., Olechowski, C., Rashid, S., Verrier, M.J., Kerr, B., Witmans, M., et al. (2016) A Critical Review of Neurobiological Factors Involved in the Interactions between Chronic Pain, Depression, and Sleep Disruption. *The Clinical Journal of Pain*, **32**, 327-336. <https://doi.org/10.1097/ajp.0000000000000260>
- [33] Li, M., Zhang, S., Chu, F., Zhan, Y., Zhao, M., Hao, Z., et al. (2025) Abnormal Static and Dynamic Functional Connectivity in Tension-Type Headache: A Support Vector Machine Analysis. *Journal of Neuroscience Research*, **103**, e70057. <https://doi.org/10.1002/jnr.70057>
- [34] Musubire, A.K., Cheema, S., Ray, J.C., Hutton, E.J. and Matharu, M. (2023) Cytokines in Primary Headache Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Headache and Pain*, **24**, Article No. 36. <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01572-7>
- [35] Lefaucheur, J., Aleman, A., Baeken, C., Benninger, D.H., Brunelin, J., Di Lazzaro, V., et al. (2020) Evidence-Based Guidelines on the Therapeutic Use of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS): An Update (2014-2018). *Clinical Neurophysiology*, **131**, 474-528. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.002>
- [36] Leung, A., Shirvalkar, P., Chen, R., Kuluva, J., Vaninetti, M., Bermudes, R., et al. (2020) Transcranial Magnetic Stimulation for Pain, Headache, and Comorbid Depression: INS-NANS Expert Consensus Panel Review and Recommendation. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, **23**, 267-290. <https://doi.org/10.1111/ner.13094>
- [37] Mattoo, B., Tanwar, S., Bhatia, R., et al. (2019) Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Chronic Tension-Type Headache: A Pilot Study. *The Indian Journal of Medical Research*, **150**, 73-80. https://doi.org/10.4103/ijmr.ijmr_97_18
- [38] Kalita, J., Laskar, S., Bhoi, S.K. and Misra, U.K. (2016) Efficacy of Single versus Three Sessions of High Rate Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Chronic Migraine and Tension-Type Headache. *Journal of Neurology*, **263**, 2238-2246. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8257-2>
- [39] Stilling, J.M., Monchi, O., Amoozegar, F. and Debert, C.T. (2019) Transcranial Magnetic and Direct Current Stimulation (TMS/tDCS) for the Treatment of Headache: A Systematic Review. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, **59**, 339-357. <https://doi.org/10.1111/head.13479>
- [40] Bendtsen, L., Evers, S., Linde, M., Mitsikostas, D.D., Sandrini, G. and Schoenen, J. (2010) EFNS Guideline on the Treatment of Tension-Type Headache—Report of an EFNS Task Force. *European Journal of Neurology*, **17**, 1318-1325. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.03070.x>
- [41] Holroyd, K.A., O'Donnell, F.J., Stensland, M., Lipchik, G.L., Cordingley, G.E. and Carlson, B.W. (2001) Management of Chronic Tension-Type Headache with Tricyclic Antidepressant Medication, Stress Management Therapy, and Their Combination. *Journal of the American Medical Association*, **285**, 2208-2215. <https://doi.org/10.1001/jama.285.17.2208>
- [42] Kweon, J., Fukuda, A.M., Gobin, A.P., Haq, L., Carpenter, L.L. and Brown, J.C. (2024) Effect of Sleep Quality on Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Outcomes in Depression. *Frontiers in Psychiatry*, **15**, Article 1458696. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1458696>
- [43] Ma, X., Liu, C., Wang, P., Wang, J., Zhao, J. and Pan, L. (2025) A Systematic Review of the Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Combined with Pharmacological Intervention on Sleep Quality and Depressive Symptoms in Patients with Depression. *Stress and Health*, **41**, e70041. <https://doi.org/10.1002/smi.70041>
- [44] Pozo-Rosich, P., van Veelen, N., Caronna, E., Vaghi, G., Torres-Ferrus, M., van der Arend, B.W.H., et al. (2025) Guidelines of the International Headache Society for Real-World Evidence Studies in Migraine and Cluster Headache. *Cephalalgia*, **45**. <https://doi.org/10.1177/03331024251318016>
- [45] Prilla, S., Groeneveld, S., Pacurariu, A., Restrepo-Méndez, M.C., Verpillat, P., Torre, C., et al. (2024) Real-World Evidence to Support EU Regulatory Decision Making—Results from a Pilot of Regulatory Use Cases. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **116**, 1188-1197. <https://doi.org/10.1002/cpt.3355>
- [46] Liu, H., Dong, M., Liu, K., Jia, Z., Gui, W., Cheng, Y., et al. (2023) Status of Diagnosis and Preventative Treatment for Primary Headache Disorders: Real-World Data of Unmet Needs in China. *The Journal of Headache and Pain*, **24**, Article No. 119. <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01654-6>

- [47] Danilov, A.B., Danilov, A.B., Kurushina, O.V., Shestel, E.A., Zhivolupov, S.A. and Latysheva, N.V. (2020) Safety and Efficacy of Melatonin in Chronic Tension-Type Headache: A Post-Marketing Real-World Surveillance Program. *Pain and Therapy*, **9**, 741-750. <https://doi.org/10.1007/s40122-020-00207-y>
- [48] Cerrada, C.J., Min, J.S., Constantin, L., Hitier, S., Igracki Turudic, I., Amand-Bourdon, C., *et al.* (2022) A Prospective Real-World Study Exploring Associations between Passively Collected Tracker Data and Headache Burden among Individuals with Tension-Type Headache and Migraine. *Pain and Therapy*, **11**, 153-170. <https://doi.org/10.1007/s40122-021-00336-y>
- [49] Vandenbussche, N., Pisarek, K. and Paemeleire, K. (2023) Methodological Considerations on Real-World Evidence Studies of Monoclonal Antibodies against the CGRP-Pathway for Migraine: A Systematic Review. *The Journal of Headache and Pain*, **24**, Article No. 119. <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01611-3>
- [50] Zoccali, C. and Tripepi, G. (2025) Real-World Evidence and Observational Studies: Methodological Challenges in Clinical Research. *European Journal of Clinical Investigation*, **56**, e70153. <https://doi.org/10.1111/eci.70153>
- [51] Bendtsen, L., Bigal, M., Cerbo, R., Diener, H., Holroyd, K., Lampl, C., *et al.* (2010) Guidelines for Controlled Trials of Drugs in Tension-Type Headache: Second Edition. *Cephalalgia*, **30**, 1-16. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2009.01948.x>