



综述

焦虑抑郁障碍与头痛的研究进展：
从合并到继发陈博燕^{1,2}综述， 万东君¹审校

摘要： 焦虑抑郁障碍与头痛(尤其是原发性头痛)关系密切且常共病,显著增加患者疾病负担和治疗难度。焦虑抑郁障碍不仅增加原发性头痛风险,亦可直接引发缘于焦虑抑郁障碍的头痛。焦虑抑郁障碍与头痛共病机制十分复杂,目前对“缘于焦虑抑郁障碍头痛”的诊断标准尚存不足,未来需深入探究共病机制、优化诊断标准。本文就焦虑抑郁障碍与头痛之间的相互关系、诊断、作用机制及治疗进展进行综述,旨在为临床诊治提供帮助。

关键词： 原发性头痛; 焦虑障碍; 抑郁障碍; 缘于焦虑抑郁障碍的头痛

中图分类号：R747.2 **文献标识码：**A

Research progress on the relationship between anxiety-depressive disorders and headache: From comorbidity to secondary causation CHEN Boyan, WAN Dongjun. (Department of Neurology, The 940th Hospital of Joint Logistic Support Force of PLA, Lanzhou 730050, China)

Abstract: Anxiety-depressive disorders are closely associated and frequently comorbid with headache (especially primary headache), which significantly increases the disease burden of patients and the difficulties of treatment. Anxiety-depressive disorders can not only increase the risk of primary headache but also directly cause headache attributed to anxiety-depressive disorders. There are complex mechanisms underlying the comorbidity of anxiety-depressive disorders and headache, and currently, there is still a lack of diagnostic criteria for "headaches attributed to anxiety-depressive disorders", which requires future research to delve deeper into the comorbidity mechanisms and optimize diagnostic criteria. This article reviews the interrelationship between anxiety-depressive disorders and headache, as well as related advances in diagnosis, underlying mechanisms, and treatment, so as to provide help for clinical diagnosis and management.

Key words: Primary headache; Anxiety disorder; Depressive disorder; Headache attributed to anxiety-depressive disorders

头痛、焦虑抑郁障碍是患者就诊常见的原因,严重影响患者生活质量。头痛是导致患者失能的第三大原因^[1],抑郁症和焦虑症在2019年全球疾病、伤害和风险因素负担调查中分别排名第12位和第8位^[2]。焦虑抑郁障碍不仅增加原发性头痛的罹患风险,同时焦虑抑郁障碍亦能引起继发性头痛,即缘于焦虑抑郁障碍的头痛。焦虑抑郁障碍与头痛共病,在增加患者的疾病负担的同时,亦增加治疗的难度。本文就焦虑抑郁障碍促进头痛发生发展的关系、诊断、共病潜在机制及治疗进展进行综述,旨在为临床诊治提供帮助。

1 焦虑抑郁障碍促进头痛发生发展

焦虑障碍是一种常见的心理障碍,表现为在日常情况下的过度担忧和恐惧,干扰日常活动,难以控制。常见类型包括广泛性焦虑障碍、惊恐障碍、社交恐惧症、特定恐惧症和分离焦虑障碍等。研究表明,焦虑症与长期持续的头痛存在关联^[3],压力或焦虑是偏头痛的主要诱发因素^[4]。焦虑症患者的原发性

头痛患病率较普通人群更高^[5]。儿童时期表现出焦虑症状的患者更容易在成年期出现偏头痛^[6],焦虑敏感性与女性偏头痛严重程度呈正相关^[7]。这些研究结果揭示了焦虑障碍与头痛之间的密切联系,焦虑障碍促进了头痛的发生发展。

抑郁障碍的主要特征是显著而持久的情绪低落,患者可能存在自伤、自杀行为,部分伴有妄想、幻觉等精神病性症状。抑郁症是儿童和成人头痛进展的重要危险因素之一^[8,9],是发作性偏头痛恶化及转化为慢性每日头痛的主要危险因素之一^[10,11]。抑郁症可能通过增加压力和疼痛敏感性来加剧紧张型头

收稿日期:2025-06-30;修订日期:2025-09-02

基金项目:甘肃省自然科学基金(21JR1RA187);勤保障部队第九四〇医院院内项目(2021yxky027)

作者单位:(1. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院神经内科,甘肃 兰州 730050;2. 甘肃中医药大学第一临床医学院,甘肃 兰州 730000)

通信作者:万东君,E-mail:Wandongjun2006@163.com

痛^[12,13]。在一项纳入110例重度抑郁症患者的调查发现,45例(40.90%)存在原发性头痛;女性患者中偏头痛多见(35.29%),而男性则以紧张型头痛多见(72.72%)^[14]。印度的一项调查显示37.16%的抑郁症患者出现原发性头痛,其主要疼痛类型是紧张型头痛和无先兆的偏头痛^[15]。非洲一项关于偏头痛与精神疾病共病关系的研究显示,与抑郁症状轻微或无抑郁症状的人相比,有中度至重度抑郁症状的患者患偏头痛的概率增加了3倍^[16]。研究发现,抑郁障碍与慢性偏头痛的发展有显著相关性,这些数据显示了一种“剂量-效应”模式,抑郁症状水平越高,与偏头痛慢性化的关系越密切^[17]。因此,对原发性头痛患者进行抑郁筛查非常重要,早期的科学规范管理可能会提升整体治疗效果。

2 诊断

2.1 原发性头痛与焦虑抑郁障碍共病的诊断 焦虑障碍、抑郁障碍、原发性头痛三种疾病的诊断主要依赖于临床症状和体征,且它们都表现出发作性、易于慢性化以及高复发性的特点。原发性头痛的诊断主要依据国际头痛协会(International Headache Society, IHS)发布的《国际头痛分类第3版》(International Classification of Headache, 3rd edition, ICHD-3)^[18],焦虑障碍、抑郁障碍的诊断基于国际权威的2个分类诊断系统国际疾病分类(International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD)和精神疾病诊断统手册(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM)^[19],目前对原发性头痛伴焦虑抑郁障碍共病的诊断普遍认为符合各自的诊断标准即可。2020年颁布的《偏头痛与抑郁障碍共病诊治中国专家共识》^[20]指出对共病的诊断同时符合偏头痛和抑郁障碍各自的诊断标准,并提供了偏头痛与抑郁障碍共病的筛查诊断路径。

2.2 缘于焦虑抑郁障碍头痛的诊断 IHS颁布的ICHD-3^[18]在附录中提出了缘于抑郁症、分离性焦虑症、惊恐障碍、特定恐惧症、社交焦虑和广泛性焦虑症的头痛诊断标准,焦虑症或抑郁症的诊断符合DSM-5标准,头痛只发生在抑郁、焦虑期间,排除其他原因。然而该诊断标准存在诸多不足:该诊断标准过于简化,可操作性差;大部分患者不能主动、准确表达出存在的情绪问题,同时由于头痛时间较长,患者难以精准回溯并描述头痛与焦虑抑郁障碍之间的时间关联,目前的诊断标准主要依赖于症状学描述,缺乏客观的生理学或生物学标志物来辅助诊断,这限制了诊断的准确性和可靠性;诊断标准没

有详细描述头痛的具体特征,如头痛的部位、性质、持续时间等,这可能导致在临床操作中对头痛的识别和分类不够精确。未来应致力于对缘于焦虑抑郁障碍头痛的临床特点研究,并深入探讨其机制。探索影像、生物标志物,提升诊断的准确性。

3 焦虑抑郁障碍共病头痛的潜在机制

焦虑抑郁障碍与头痛共病的机制尚不完全清楚,二者之间可能存在共享的病理机制,包括神经递质失衡、下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)的失调、神经营养因子失调、遗传因素、心理因素等。

3.1 神经递质失衡 5羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)在神经中枢与外周的浓度异常均与偏头痛的发生有关^[21],脑内5-HT水平的降低会引发或加重偏头痛症状^[22]。血浆中5-HT浓度的增加首先引起先兆期血管痉挛收缩,随后5-HT迅速代谢并经尿液排出体外,导致血浆5-HT浓度下降,引起颅周血管反跳性扩张。此外,中枢神经系统的5-HT使脑内小血管内皮细胞上的钙离子通道开放,导致细胞内钙离子升高,增加内皮细胞通透性,引发神经源性炎症。研究表明,焦虑抑郁障碍患者中枢神经系统内5-HT同样存在失衡现象^[23],因此5-HT浓度的异常改变可能是偏头痛与焦虑抑郁障碍共同的神经生化基础之一。

去甲肾上腺素是一种重要的单胺类神经递质,它在调节情绪、注意力、记忆等多种神经活动中起作用^[24]。研究发现应激可导致蓝斑去甲肾上腺素能系统紧张性放电显著增加,蓝斑杏仁核基底外侧区域投射增强,进而影响腹侧海马、中央杏仁核,导致焦虑样行为^[25]。蓝斑核慢性损伤会降低皮质扩散性抑制(cortical spreading depression, CSD)所需的阈值,而CSD是偏头痛先兆的推测潜在机制之一。这一机制表明,去甲肾上腺素与头痛及焦虑的发生有关。此外,临床上使用的抗焦虑抑郁药物,如三环类抗抑郁药和5-HT-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs),对偏头痛及紧张型头痛具有预防作用。

3.2 HPA轴的过度激活 HPA轴的过度激活导致皮质醇水平的持续升高,这可能会对大脑的海马区域产生毒性作用,影响记忆和情绪调节,从而促进抑郁和焦虑症状的发展。HPA轴的过度激活影响大脑中血清素、多巴胺和去甲肾上腺素等神经递质的平衡,这些神经递质的紊乱不仅与情绪调节障碍有关^[26,27],还能增强身体对应激的反应,导致血管收缩

和扩张的变化,引起头痛的发生。长期的HPA轴过度激活可能导致大脑功能的改变,如前额叶皮质(prefrontal cortex, PFC)的活性降低甚至萎缩,而这种前额叶皮质的异常病变在焦虑或抑郁障碍患者中十分常见^[28]。前额叶皮质,特别是内侧前额叶皮质(medial prefrontal cortex, mPFC),在头痛中也扮演着重要角色。在硝酸甘油/左旋克罗马卡林诱导的偏头痛小鼠模型组均发现mPFC的活化显著升高^[29],同时一项神经影像学研究发现偏头痛发生的频率和mPFC的体积呈负相关^[30]。因此,mPFC可能是焦虑抑郁障碍和头痛共病的靶点之一^[31]。

HPA轴的过度激活与慢性炎症状态有关,HPA轴过度激活导致过量的皮质醇释放,长期的过量释放会导致糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)抵抗,由于GR抵抗,免疫细胞释放出白细胞介素-1 β 、白细胞介素-6和肿瘤坏死因子 α 等促炎细胞因子^[32],从而影响大脑功能,增加抑郁和焦虑障碍的风险^[33,34]。促炎细胞因子在血清中浓度大幅度增加时,预示着疼痛与炎性反应的发生。它们可以导致神经痛敏反应,即在神经损伤后,这些促炎因子在脊髓和背根神经节中被诱导,并参与疼痛的产生^[35],同时过度激活破坏正常的负反馈机制,导致皮质醇水平的持续升高,影响情绪、行为和头痛^[36]。因此,促炎细胞因子可能是导致头痛与焦虑抑郁障碍共病的神经生化基础之一。

3.3 脑源性神经营养因子的失调 脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是调节神经元突触可塑性的关键介质,对神经元的形态和生理有重要影响,可以促进神经元的生长,也促进大脑神经细胞突触的形成和稳定,以及促进长时程增强作用。BDNF水平可能与抑郁障碍的严重程度有关,抑郁症状越严重,脑内BDNF水平越低^[37]。在抑郁症患者去世后大脑样本中发现BDNF及其mRNA的水平,以及神经营养受体酪氨酸激酶2及其mRNA的水平均显著降低。抑郁症患者的血清和血浆中BDNF水平均异常低于正常人,使用抗抑郁药或电痉挛性休克治疗后,其水平可以回到基线水平^[38]。同时BDNF减少会导致 γ -氨基丁酸能神经可塑性功能障碍,并导致晚期焦虑^[39],这进一步证实了BDNF水平降低与焦虑行为之间的联系。研究表明与对照组相比,发作性偏头痛和慢性偏头痛患者的血清BDNF水平显著降低,说明BDNF下降与头痛发作有关^[40]。因此BDNF可能是焦虑抑郁障碍共病头痛的机制之一。

焦虑抑郁障碍和头痛的共病机制十分复杂,目前尚无明确定论。除上述假说外,焦虑抑郁障碍和头痛背后的生物学机制可能还包括遗传因素、心理因素、环境因素以及中枢神经痛觉敏感化等^[10,41-44]。

4 焦虑抑郁障碍与头痛共病的治疗

目前焦虑抑郁障碍与头痛共病治疗方案包括药物治疗、心理治疗、其他非药物治疗及联合疗法。焦虑、抑郁障碍的一线治疗药物为选择性5-HT再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)和SNRIs。三环类药物及SNRIs不仅对焦虑抑郁有效,而且用于偏头痛、紧张型头痛的预防。因此,药物选择上,应优先考虑具有双重作用的药物。

4.1 药物治疗 对于偏头痛与抑郁障碍共病的治疗,文拉法辛和阿米替林在治疗这两个疾病均有较高的证据推荐^[45],在偏头痛预防方面,阿米替林被认为是证据最充分的抗抑郁药物, I级推荐(A级证据),文拉法辛被认定是II级推荐(B级证据)^[46]。由于氟桂利嗪可能加重抑郁障碍,不推荐用于偏头痛预防,考虑到曲普坦类和SSRIs/SNRIs合用,可能出现5-HT综合征风险,应慎用曲坦类药物。现有研究发现降钙素基因相关肽(calcitonin-gene-related peptide, CGRP)拮抗剂(瑞玛奈珠单抗、加卡奈珠单抗)能减少共病抑郁症患者的偏头痛频率^[47-49],由于研究数据有限,未来仍需要进一步观察其对精神症状的影响。度洛西汀对头痛和抑郁均有改善作用^[50],对焦虑评分较高的偏头痛患者,度洛西汀减少每月头痛发作次数更为显著^[51]。一项2021年的荟萃分析报告,在慢性偏头痛和重性抑郁障碍共病患者中,给予A型肉毒毒素治疗可显著改善共病患者的偏头痛和抑郁症状^[52]。

对单一药物治疗焦虑抑郁共病头痛效果不佳的患者,可以采用多种药物联合。有研究发现托吡酯联合文拉法辛对慢性偏头痛伴广泛性焦虑障碍有较好的临床疗效^[53];对偏头痛共病焦虑抑郁障碍患者,度洛西汀或文拉法辛联合丙戊酸钠治疗均获得较好的治疗效果^[54];加巴喷丁联合西酞普兰能显著减少慢性偏头痛共病广泛性焦虑障碍患者偏头痛发作天数,降低患者疼痛程度,改善睡眠,提高生活质量^[55]。此外,柴芎头痛方、头痛合剂、加味丹栀逍遥散等中成药在临床应用中也可以明显改善焦虑抑郁障碍合并头痛患者的相关症状^[56-59]。这些联合用药方案仍需大样本研究的证实。

4.2 非药物治疗 非药物治疗包括放松训练、生物反馈和认知行为疗法(cognitive behavior

therapy, CBT)等,可作为药物治疗的替代或辅助方案^[60-63]。Martin等^[64]通过CBT对头痛共患重度抑郁患者的综合干预结果显示, CBT干预的参与者自我感知头痛严重程度评分减低42%,显著优于对照组的2%,抑郁和焦虑症状评分降低更明显。另有研究发现行为干预与药物治疗相结合比单独使用药物更有效^[65-67]。基于大量高质量证据,美国头痛协会指南将CBT列为预防成人偏头痛的A级推荐,然而,作为急性期治疗的证据十分有限,主要基于初步研究和临床经验^[68]。中国偏头痛防治指南也将其作为预防性治疗的Ⅱ级推荐(B级证据)^[47]。CBT是治疗焦虑障碍、抑郁障碍的一线心理治疗方案,其疗效得到全球范围内权威指南的一致推荐^[69-71]。

针灸不仅能改善头痛,而且对情绪障碍亦有作用。一项单中心、前瞻性、随机、对照、非盲试验发现,针灸能够显著减轻频繁发作性和慢性紧张型头痛患者的抑郁症和焦虑症的症状,经过6周针灸治疗后头痛患者的PHQ-9和GAD-7评分较基线显著下降(降幅分别为27%~37%和25%~36%),该研究的主要局限性在于未使用盲法(非盲)、样本量不足且为单中心试验,这些因素可能引入绩效偏倚和选择偏倚,降低证据的可靠性^[72]。目前,《中国紧张型头痛诊断与治疗指南》^[73]提出对于针灸的治疗效果,现有的临床研究未得出一致的结论,对于偏头痛治疗则认为其对药物不耐受或疗效不佳的患者可考虑针刺治疗(Ⅱ级推荐,B级证据)^[74]。因此,针灸可作为一项辅助治疗选择,但其确切疗效仍需更多大样本、多中心、双盲随机对照试验研究进一步验证。

5 小结

目前对焦虑抑郁障碍与头痛共病的发病机制仍不完全清楚,治疗上也缺乏可遵循的指南。未来可进一步研究BDNF、5-HT等生物标志物在焦虑抑郁障碍与头痛共病发病机制中扮演的角色,并为临床诊断提供参考。在神经递质层面,通过脑脊液或特定外周血检测并量化5-HT水平,可为共病诊断提供相关依据。此外,神经影像学标志物的深入研究,可为新药研发提供可视化评估指标,例如可以将mPFC作为共病治疗的潜在靶点,针对开发调节mPFC神经元活性的药物,通过影像学标志物监测药物对脑区结构与功能的改善效果。在治疗方面,生物标志物浓度可以在一定程度上反映患者的药物敏感性,根据脑脊液或血液中生物标志物含量的高低进行针对性用药,提高治疗相应效率,并实时反映治疗动态,便于对患者疗效进行动态监测与药物剂量调整。

焦虑抑郁障碍与头痛共病,不仅增加患者的疾病负担,同时增加治疗的难度。完善对该类型头痛的精准诊断与治疗,可从源头减少慢性化风险,降低患者长期用药负担,提升卫生系统的可持续性。未来仍需进一步加强原发性头痛与焦虑抑郁障碍共病的发病机制研究,以便为焦虑抑郁障碍共病头痛提供新的治疗方案。此外,缘于焦虑抑郁障碍的头痛作为一种新的头痛类型,我们对其了解仍然较少,常被误诊,对于此类头痛仍有待进一步研究。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:陈博燕负责文献收集、撰写论文及论文修改;万东君负责论文审阅、指导撰写论文并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, et al. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: Findings from GBD2019 [J]. *J Headache Pain*, 2020, 21(1): 137.
- [2] GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990 - 2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet Psychiatry*, 2022, 9(2): 137-150.
- [3] Koreschkina MI. Anxiety disorders as a risk factor for sleep disorders and headaches [J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2021, 121(2): 131-135.
- [4] Peres MFP, Mercante JPP, Toba PR, et al. Anxiety and depression symptoms and migraine: A symptom-based approach research [J]. *J Headache Pain*, 2017, 18(1): 37.
- [5] Mercante JPP, Peres MFP, Bernik MA. Primary headaches in patients with generalized anxiety disorder [J]. *J Headache Pain*, 2011, 12(3): 331-338.
- [6] Merikangas KR, Angst J, Isler H. Migraine and psychopathology: Results of the Zurich cohort study of young adults [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1990, 47(9): 849-853.
- [7] Farris SG, Burr EK, Abrantes AM, et al. Anxiety sensitivity as a risk indicator for anxiety, depression, and headache severity in women with migraine [J]. *Headache*, 2019, 59(8): 1212-1220.
- [8] Duan S, Ren Z, Xia H, et al. Associations between anxiety, depression with migraine, and migraine-related burdens [J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1090878.
- [9] Buse DC, Greisman JD, Baigi K, et al. Migraine progression: A systematic review [J]. *Headache*, 2019, 59(3): 306-338.
- [10] Ashina S, Serrano D, Lipton RB, et al. Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine [J]. *J Headache Pain*, 2012, 13(8): 615-624.
- [11] Galvez-Sánchez CM, Montoro Aguilar CI. Migraine and neuroticism: A scoping review [J]. *Behav Sci (Basel)*, 2022, 12(2): 30.
- [12] Janke AE, Holroyd KA, Romanek K. Depression increases onset of tension-type headache following laboratory stress [J]. *Pain*,

- 2004, 111(3): 230-238.
- [13] Cathcart S, Winefield AH, Lushington K, et al. Effect of mental stress on cold pain in chronic tension-type headache sufferers[J]. *J Headache Pain*, 2009, 10(5): 367-373.
- [14] Muneer A, Farooq A, Farooq JH, et al. Frequency of primary headache syndromes in patients with a major depressive disorder[J]. *Cureus*, 2018, 10(6): e2747.
- [15] Jat MI, Afridi MI, Kumar A, et al. Frequency and pattern of common primary headache among depressed patients at tertiary care centre, Karachi [J]. *J Pak Med Assoc*, 2017, 67(11): 1689-1692.
- [16] Gelaye B, Lee Peterlin B, Lemma S, et al. Migraine and psychiatric comorbidities among sub-Saharan African adults [J]. *Headache*, 2013, 53(2): 310-321.
- [17] Bergman-Bock S. Associations between migraine and the most common psychiatric co-morbidities[J]. *Headache*, 2018, 58(2): 346-353.
- [18] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition[J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(1): 1-211.
- [19] 美国精神医学学会编著. 张道龙主译. 精神障碍诊断与统计手册[M]. 北京: 北京大学出版社, 2015.
- [20] 中国医师协会神经内科医师分会疼痛与感觉障碍学组. 偏头痛与抑郁障碍共病诊治中国专家共识[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2020, 26(12): 881-890.
- [21] 黄埴容, 呼日勒特木尔. 原发性头痛及焦虑抑郁的流行病学研究进展[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(20): 116-117, 119.
- [22] Körtési T, Spekker E, Vécsei L. Exploring the tryptophan metabolic pathways in migraine-related mechanisms[J]. *Cells*, 2022, 11(23): 3795.
- [23] Camacho-Hernandez GA, Casiraghi A, Rudin D, et al. Illuminating the norepinephrine transporter: Fluorescent probes based on nisoxetine and talopram [J]. *RSC Med Chem*, 2021, 12(7): 1174-1186.
- [24] Ji W, Miao A, Liang K, et al. Substrate binding and inhibition mechanism of norepinephrine transporter [J]. *Nature*, 2024, 633(8029): 473-479.
- [25] Daviu N, Bruchas MR, Moghaddam B, et al. Neurobiological links between stress and anxiety[J]. *Neurobiol Stress*, 2019, 11: 100191.
- [26] Holsboer F. The corticosteroid receptor hypothesis of depression[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2000, 23(5): 477-501.
- [27] Wang Y, Liu L, Gu JH, et al. Salt-inducible kinase 1-CREB-regulated transcription coactivator 1 signalling in the paraventricular nucleus of the hypothalamus plays a role in depression by regulating the hypothalamic-pituitary-adrenal axis[J]. *Mol Psychiatry*, 2024, 29(6): 1660-1670.
- [28] 元思豪, 洪浩. 内侧前额叶皮层与神经精神疾病关系的研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2021, 37(6): 745-748.
- [29] Wu S, Ren X, Zhu C, et al. A c-Fos activation map in nitroglycerin/levromakalim-induced models of migraine [J]. *J Headache Pain*, 2022, 23(1): 128.
- [30] Chen XY, Chen ZY, Dong Z, et al. Regional volume changes of the brain in migraine chronification[J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(9): 1701-1708.
- [31] Ma M, Zhang J, Chen N, et al. Exploration of intrinsic brain activity in migraine with and without comorbid depression [J]. *J Headache Pain*, 2018, 19(1): 48.
- [32] Hassamal S. Chronic stress, neuroinflammation, and depression: An overview of pathophysiological mechanisms and emerging anti-inflammatories[J]. *Front Psychiatry*, 2023, 14: 1130989.
- [33] 邓越峰, 郭珂珂, 何瑞东, 等. 血清炎症细胞因子IL-1 α 、IL-6、IL-12、CRP水平与首发广泛性焦虑障碍发病相关性及其作用机制分析[J]. *国际精神病学杂志*, 2019, 46(1): 60-62.
- [34] Elgellaie A, Thomas SJ, Kaelle J, et al. Pro-inflammatory cytokines IL-1 α , IL-6 and TNF- α in major depressive disorder: Sex-specific associations with psychological symptoms [J]. *Eur J Neurosci*, 2023, 57(11): 1913-1928.
- [35] 李秋月, 许海玉, 杨洪军. 促炎因子TNF- α , IL-1 β , IL-6在神经病理性疼痛中的研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2017, 42(19): 3709-3712.
- [36] Herman JP, Figueiredo H, Mueller NK, et al. Central mechanisms of stress integration: Hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness [J]. *Front Neuroendocrinol*, 2003, 24(3): 151-180.
- [37] 窦姝慧, 张博, 黄树明, 等. BDNF信号失调在中枢神经系统疾病发病中的作用[J]. *神经损伤与功能重建*, 2022, 17(11): 640-644.
- [38] Castrén E, Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor signaling in depression and antidepressant action [J]. *Biol Psychiatry*, 2021, 90(2): 128-136.
- [39] Zhu G, Sun X, Yang Y, et al. Reduction of BDNF results in GABAergic neuroplasticity dysfunction and contributes to late-life anxiety disorder[J]. *Behav Neurosci*, 2019, 133(2): 212-224.
- [40] Mozafarihashjin M, Togha M, Ghorbani Z, et al. Assessment of peripheral biomarkers potentially involved in episodic and chronic migraine: A case-control study with a focus on NGF, BDNF, VEGF, and PGE2[J]. *J Headache Pain*, 2022, 23(1): 3.
- [41] Schur EA, Noonan C, Buchwald D, et al. A twin study of depression and migraine: Evidence for a shared genetic vulnerability[J]. *Headache*, 2009, 49(10): 1493-1502.
- [42] Yang Y, Zhao H, Boomsma DI, et al. Molecular genetic overlap between migraine and major depressive disorder [J]. *Eur J Hum Genet*, 2018, 26(8): 1202-1216.
- [43] Yang Y, Zhao H, Heath AC, et al. Shared genetic factors underlie migraine and depression[J]. *Twin Res Hum Genet*, 2016, 19(4): 341-350.
- [44] Zhang Q, Shao A, Jiang Z, et al. The exploration of mechanisms of comorbidity between migraine and depression [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(7): 4505-4513.
- [45] McCracken HT, Thaxter LY, Smitherman TA. Psychiatric comorbidities of migraine [J]. *Handb Clin Neurol*, 2024, 199: 505-516.
- [46] 中国医师协会神经内科医师分会, 中国研究型医院学会头痛与感觉障碍专业委员会. 中国偏头痛诊治指南(2022版)[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2022, 28(12): 881-898.

- [47] Lipton RB, Cohen JM, Galic M, et al. Effects of fremanezumab in patients with chronic migraine and comorbid depression: Subgroup analysis of the randomized HALO CM study[J]. *Headache*, 2021, 61(4): 662-672.
- [48] Smitherman TA, Tietjen GE, Schuh K, et al. Efficacy of galcanezumab for migraine prevention in patients with a medical history of anxiety and/or depression: A post hoc analysis of the phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN, and pooled EVOLVE-1 and EVOLVE-2 studies[J]. *Headache*, 2020, 60(10): 2202-2219.
- [49] de Vries Lentsch S, van der Arend BWH, de Boer I, et al. Depression and treatment with anti-calcitonin gene related peptide (CGRP) (ligand or receptor) antibodies for migraine[J]. *Eur J Neurol*, 2024, 31(2): e16106.
- [50] Volpe FM. An 8-week, open-label trial of duloxetine for comorbid major depressive disorder and chronic headache[J]. *J Clin Psychiatry*, 2008, 69(9): 1449-1454.
- [51] Taylor AP, Adelman JU, Freeman MC. Efficacy of duloxetine as a migraine preventive medication: Possible predictors of response in a retrospective chart review[J]. *Headache*, 2007, 47(8): 1200-1203.
- [52] Affatato O, Moulin TC, Pisanu C, et al. High efficacy of onabotulinumtoxinA treatment in patients with comorbid migraine and depression: A meta-analysis[J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 133.
- [53] 蔡金乐, 雷爱弟. 托吡酯滴定联合文拉法辛治疗慢性偏头痛伴广泛性焦虑障碍的临床疗效[J]. *临床合理用药杂志*, 2021, 14(36): 108-110.
- [54] 姚奇标, 姚奇青. 度洛西汀或文拉法辛联合丙戊酸钠治疗偏头痛伴焦虑抑郁的疗效比较[J]. *北方药学*, 2022, 19(2): 109-112.
- [55] 梁军利, 唐士婷, 梁津瑜, 等. 加巴喷丁联合西酞普兰滴定治疗慢性偏头痛伴广泛性焦虑障碍临床疗效分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2021, 41(11): 1131-1136.
- [56] 王 榕, 宋汉琳, 徐 福. 加味丹栀逍遥散联合疏肝调神针法对偏头痛伴抑郁焦虑障碍认知功能及预后的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2024, 42(6): 183-186.
- [57] 郭甜甜, 彭 壮, 付晓芳. 疏肝解郁法联合针灸治疗前庭性偏头痛共病焦虑抑郁的临床研究[J]. *哈尔滨医药*, 2023, 43(4): 128-130.
- [58] 于松萍. 柴芎头痛方治疗偏头痛共病抑郁障碍(少阳证)的临床疗效观察[D]. 长春中医药大学, 2022.
- [59] 张谨枫, 江雪纯, 袁 磊, 等. 头痛合剂治疗紧张型头痛伴焦虑患者的临床疗效及对相关指标的影响[J]. *中国药物经济学*, 2022, 17(4): 47-50, 63.
- [60] Lee HJ, Lee JH, Cho EY, et al. Efficacy of psychological treatment for headache disorder: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Headache Pain*, 2019, 20(1): 17.
- [61] Silberstein SD. Practice parameter: Evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review) [RETIRED]: Report of the quality standards subcommittee of the American academy of neurology[J]. *Neurology*, 2000, 55(6): 754-762.
- [62] Society AH. The American headache society position statement on integrating new migraine treatments into clinical practice [J]. *Headache*, 2019, 59(1): 1-18.
- [63] 龚珏如, 黄庆玲, 邓平, 等. 基于认知行为疗法的自我睡眠管理改善慢性失眠的临床初探[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2024, 41(3): 215-218.
- [64] Martin PR, Aiello R, Gilson K, et al. Cognitive behavior therapy for comorbid migraine and/or tension-type headache and major depressive disorder: An exploratory randomized controlled trial[J]. *Behav Res Ther*, 2015, 73: 8-18.
- [65] Pérez-Muñoz A, Buse DC, Andrasik F. Behavioral interventions for migraine[J]. *Neurol Clin*, 2019, 37(4): 789-813.
- [66] Holroyd KA, Cottrell CK, O'Donnell FJ, et al. Effect of preventive (beta blocker) treatment, behavioural migraine management, or their combination on outcomes of optimised acute treatment in frequent migraine: Randomised controlled trial[J]. *BMJ*, 2010, 341: c4871.
- [67] Powers SW, Kashikar-Zuck SM, Allen JR, et al. Cognitive behavioral therapy plus amitriptyline for chronic migraine in children and adolescents: A randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2013, 310(24): 2622-2630.
- [68] Ailani J, Burch RC, Robbins MS, et al. The American headache society consensus statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice [J]. *Headache*, 2021, 61(7): 1021-1039.
- [69] 施慎逊, 张 宁, 司天梅, 等. 《中国焦虑障碍防治指南》第二版解读[J]. *中华精神科杂志*, 2024, 57(6): 327-336.
- [70] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Depression in adults: treatment and management (2022) [A]// National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines [J/OL]. (2022-6-29). [2024-9-19]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng222>.
- [71] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management [A]// National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines [J/OL]. (2011-1-26). [2020-6-15]. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg113>.
- [72] Schiller J, Niederer D, Kellner T, et al. 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[J]. *Cephalalgia*, 2023, 43(1): 3331024221132800.
- [73] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会头痛协作组. 中国紧张型头痛诊断与治疗指南(中华医学会神经病学分会第一版)[J]. *中华神经科杂志*, 2023, 56(6): 614-625.
- [74] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会头痛协作组. 中国偏头痛诊断与治疗指南(中华医学会神经病学分会第一版)[J]. *中华神经科杂志*, 2023, 56(6): 591-613.

引证本文:陈博燕, 万东君. 焦虑抑郁障碍与头痛的研究进展: 从合并到继发[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2025, 42(9): 855-860.