

癫痫共病抑郁的机制及临床诊疗

石娟娟*, 沈莉, 李鸿娜, 刘延颖, 颜红

(天津中医药大学第一附属医院, 天津 300181)

*通信作者: 石娟娟, E-mail: 78197200@qq.com

【摘要】 本文目的是探讨癫痫共病抑郁的可能机制及临床诊疗。癫痫是一种常见的、慢性的、致残性的神经疾病, 癫痫患者生活质量下降, 存在明显的负性情绪, 常伴发各种精神疾病。癫痫与抑郁具有共同的神经生物学基础, 可能存在共同的发病机制。本文从癫痫共病抑郁的发病机制、临床诊断及治疗方面予以总结归纳。

【关键词】 癫痫; 抑郁症; 共病; 机制; 综述

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



微信扫描二维码
听独家语音释文
与作者在线交流

中图分类号: R749

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2019.04.022

Research of the mechanism and clinical diagnosis and treatment of comorbid epilepsy and depression

Shi Juanjuan*, Shen Li, Li Hongna, Liu Yanying, Yan Hong

(First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300183, China)

*Corresponding author: Shi Juanjuan, E-mail: 78197200@qq.com

【Abstract】 The purpose of this article was to explore the possible mechanism and clinical diagnosis and treatment of comorbidity of epilepsy and depression. Epilepsy is a common, chronic and disabled neurological disease. The quality of life of epilepsy patients is poor due to high psychological stress and various mental disorder complications. Epilepsy and depression share a common neurobiological basis, suggesting that there may be a common pathogenesis, so this article mainly summarizes the pathogenesis, clinical diagnosis and treatment of comorbid epilepsy and depression.

【Keywords】 Epilepsy; Depression; Comorbidity; Mechanism; Review

癫痫是常见的神经系统疾病, 是神经科仅次于脑血管病的第二大疾病。癫痫患者心理压力较大, 常伴发各种精神疾病, 生活质量较低。抑郁症是一种具有高患病率、高复发率和高自杀率特点的情感障碍性精神疾病。世界卫生组织调查显示, 全球抑郁症的发生率约为 3.1%, 发达国家接近 6%^[1]。研究显示, 癫痫合并抑郁的患病率高达 40.7%~49.2%^[2], 郝丽苹等^[3-5]研究显示, 癫痫患者伴发抑郁障碍的发生率为 25%, 高于普通人群抑郁症发病率。癫痫与抑郁之间的双向关联提示二者可能具有共同的神经生物学基础, 可能存在一定的共病机制。本文从癫痫共病抑郁的神经影像学特点、相关炎症反应因子、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)等方面阐释二者的共病机制, 并归纳临床常用的诊疗方法, 以提高对癫痫共病抑郁的识别率及治疗水平, 改善患者预后、提高生活质量。

1 资料与方法

1.1 资料来源与检索策略

1.1.1 资料来源

于 2019 年 2 月-5 月对中国知网学术期刊数据库(CNKI)、万方学术期刊数据库和 PubMed 进行计算机检索, 检索时限设置为建库至 2019 年 5 月。

1.1.2 检索策略

检索词: 癫痫(epilepsy)、抑郁症(depression)、癫痫共病抑郁(epilepsy and depression)。中文检索式: 癫痫 and 抑郁症, 癫痫 or 抑郁症 or 癫痫共病抑郁; 英文检索式: epilepsy and depression, epilepsy or depression or comorbidity。

1.2 文献纳入标准与排除标准

纳入标准: ①参考《国际疾病分类(第 10 版)》(International Classification of Diseases, tenth edition,

项目基金: 天津市科技计划项目(17ZXMFSY00100)

ICD-10), 研究对象符合癫痫合并抑郁诊断标准; ②具有相关研究机制和诊断治疗的科学性、前瞻性、创新性研究结果。排除标准: ①重复的文献; ②非中英文文献。

1.3 文献筛选与质量评估

由 3 名研究者对文献进行筛选, 严格按照纳入标准与排除标准筛选符合要求的文献全文, 最终共纳入 45 篇。

1.4 统计方法

提取文献信息, 采用 Excel 2007 进行分析。纳入文献的主要指标包括第一作者姓名、发表时间、篇名、研究对象、观察指标、研究类型等。

2 结 果

2.1 纳入文献的基本情况

初步检索共获取文献 723 篇。其中最早的文献发表于 2004 年, 最新文献发表于 2019 年; 近 10 年英文文献 642 篇, 中文文献 76 篇。通过对标题、摘要及全文进行阅读, 最终选出符合纳入排除标准的文献共 45 篇。

2.2 癫痫共病抑郁的机制

2.2.1 神经影像学

神经影像学研究显示^[6-7], 癫痫合并抑郁患者的大脑异常部位主要在边缘系统的海马和杏仁核, 这些部位共同参与了情绪的产生、识别和调节。异常部位也可涉及额叶、颞叶以及与其相联系的纹状体、皮层和丘脑。重度抑郁症患者的海马结构异常, 男性患者更为明显。海马体及其在边缘皮质网络中的连接可能在重度抑郁症的发病机制中起到关键作用。癫痫合并抑郁患者的海马体积减小, 海马萎缩引起的功能改变也是颞叶癫痫合并抑郁的一个主要因素^[8]。

抑郁症是颞叶癫痫患者的常见症状。Savic 等^[8]研究表明, 与单纯癫痫患者相比, 癫痫共病抑郁患者的海马体中 5-HT_{1A} 受体结合减少更明显。Peng 等^[7]研究显示, 颞叶癫痫患者的重度抑郁症可能与海马体中肌酸与 N-乙酰天冬氨酸比值失调有关, 右侧海马中谷氨酸和谷氨酰胺/肌酸(glx/cr) 比值增加是癫痫共病抑郁的独立高危因素。

在交叉的神经解剖区域(如颞、眶额和下额前区), 特定神经递质表达和功能的改变可能是癫痫

共病抑郁的潜在基础^[9]。中枢 5-HT 能系统的复杂变化与颞叶癫痫患者抑郁症状的类型和严重程度有关^[10-11]。这些变化主要发生在中缝核和脑岛上, 也会发生在左扣带回中部、左、右额叶背外侧皮质和致癫痫海马区, 不同的症状类型具有一定的区域特异性, 具体发病机制仍需进一步研究。

2.2.2 炎症反应

在癫痫相关的抑郁中, 通过抑制炎症反应可以预防慢性癫痫患者出现抑郁症状^[12]。癫痫反复发作导致的应激, 可以诱发中枢和外周的炎症。外周的炎症反应出现在中枢, 导致下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothamo-pituitary-adrenocortical axis, HPA) 功能亢进; 双加氧酶激活后色氨酸代谢通路有毒代谢产物增加; 氧化/硝化应激通路激活后, 氧自由基和氮自由基增加, 这些反应相互作用, 导致炎症不断循环。有效阻断反应中的任何一个环节, 均有可能阻止癫痫相关抑郁的发展。

免疫介质、细胞因子等因素在情感调节中起着重要作用。应激等因素导致抑郁障碍, 降低脑边缘系统中 BDNF 表达, 甚至导致边缘系统组织萎缩^[13-14]。白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6) 等细胞因子可以影响某些单胺类神经递质的释放, 激活 HPA^[15], 还可通过刺激传入神经纤维, 透过血脑屏障转导信号或通过调控 5-HT、DA 合成与摄取等, 影响神经递质信息传递, 诱导胶质细胞参与氧化应激, 释放活性氧, 损伤神经元。

免疫炎症介质可以参与癫痫的发生发展, IL-1、IL-2、IL-6、IL-10、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、干扰素(interferon, IFN) 及血清可溶性白介素 2 受体(soluble interleukin-2 receptor, Sil-2R) 等炎症介质均与癫痫有关, 尤其是 IL-1 在发热性癫痫发作中作用重大, 介导了炎症前过程; 强大的免疫反应还可以降低癫痫发作的阈值。慢性癫痫可出现血清皮质醇浓度增加, 促炎细胞因子白介素-1 β (IL-1 β) 和 IL-6 等的表达上调, 导致 5-HT 轴失调, 海马中 5-HT 含量减少, 5-HT_{1A} 受体表达下降, 最终导致癫痫合并抑郁的发生^[16]。

2.2.3 BDNF

BDNF 广泛表达于中枢和周围神经系统。BDNF 在海马和皮质中的浓度较高, 可调节神经元分化、外生长、修复、存活和突触可塑性^[17-18]。在海马体中, BDNF 通过其高亲和力受体原肌球蛋白相关激酶 B(TrkB) 促进未成熟神经元的生长和发育,

提高成年神经元的生存和功能^[19]。通过检测,抑郁症患者海马区的 BDNF 蛋白水平降低,对抗抑郁药物治疗有反应的个体 BDNF 蛋白水平未降低^[20]。此外,抑郁症患者血清中 BDNF 水平较低,可通过抗抑郁治疗加以改善。抗抑郁药可能通过神经保护和神经源性作用,阻断或逆转与海马萎缩相关的抑郁^[21-22]。以上结果表明,BDNF 的调节有助于改善海马的功能障碍,减轻癫痫共病抑郁障碍患者的症状。

在癫痫动物模型中,癫痫诱导海马苔藓纤维通路中的 BDNF 表达和 TrkB 激活显著增加,BDNF 或 TrkB 的过度表达增加了癫痫的易感性或严重性。研究显示,阻断 BDNF-TrkB 信号通路有助于减轻癫痫症状^[23-24]。

综上所述,海马体中的 BDNF-TrkB 信号参与癫痫共病抑郁症的发生。BDNF 是一种神经保护因子和启动因子,通过结合其同源受体 TrkB 的外域来实现神经元和突触可塑性。海马体中 BDNF 和 TrkB 的表达降低,会诱发癫痫相关损伤或功能障碍,并减少成人新生神经细胞,导致抑郁症。

2.3 共病诊断

目前临床上对抑郁症的诊断主要以临床症状表现为主,参考 ICD-10 或《精神障碍诊断与统计手册(第 5 版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition, DSM-5),常配合快速筛查量表,如抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)、汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)等。但癫痫患者的抑郁症状不典型,不宜使用上述量表进行评估。Gilliam 等^[25]编制的癫痫患者抑郁量表(Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy, NDDI-E)对抑郁诊断的灵敏度为 0.81,特异度为 0.90,该量表对癫痫患者抑郁的评估灵敏度和准确度均较高。

陈哲萌^[26]研究表明,NDDI-E 中文版和英文原版信效度均较高,以简明国际神经精神障碍访谈检查(Mini International Neuropsychiatric Interview, MIND)中文版作为抑郁障碍诊断金标准时,其 Cronbach's α 值为 0.824,略低于英文原版(Cronbach's α 值为 0.850)。当截断分值 ≥ 14 时,NDDI-E 中文版的灵敏度为 0.853,特异度为 0.899,阴性预测值和阳性预测值分别为 0.968、0.625,其敏感度和阴性预测值均高于英文原版,可有效筛查癫痫患者抑郁障碍。

2.4 共病治疗

癫痫患者对抑郁症的认识不足和治疗依从性

欠佳,导致生活质量降低、自杀风险增加,预后不良。癫痫共病抑郁的治疗应从单一疗法开始,必要时采用综合疗法,可辅以非药物疗法,如认知行为疗法、运动疗法。对于抗抑郁治疗抵抗或对药物副作用难以耐受的患者,可考虑神经电刺激治疗^[27-28]。

药物治疗方面,应考虑到抗癫痫药与抗抑郁药的相互影响。研究显示,作用于 5-HT 和去甲肾上腺素(noradrenaline, NE)的抗癫痫药物(如卡马西平、拉莫三嗪等)能增加突触间隙 5-HT 和 NE 的含量,具有抗抑郁的作用;而另一些药物,减少突触间隙 5-HT 和 NE 的含量(如苯巴比妥、非氨酯等),可导致抑郁发作^[29]。单环类的丁胺苯丙酮、二环类的氟西汀、三环类的阿米替林和马普替林以及四环类的米安色林等可诱发癫痫,5-羟色胺再摄取抑制剂帕罗西汀、西酞普兰、安非他酮等可降低癫痫发作的阈值,导致有癫痫病史的患者更容易复发^[30]。同时,Chou 等^[31]研究显示,使用 SSRI 抗抑郁药的患者,癫痫发作风险增加。

神经电刺激疗法,因缺乏足够的安全性和有效性的证据,尚不推荐作为一线治疗方法。迷走神经刺激可用于难治性抑郁症和难治性癫痫的治疗,对癫痫共病抑郁也有一定的效果。重复经颅磁刺激是一种无创的神经刺激技术,是治疗癫痫患者抑郁症的安全有效疗法。此外,经皮三叉神经电刺激(eTNS)对药物难治性癫痫和抑郁均有改善作用^[32-33]。

中医药在癫痫共病抑郁的治疗中注重整体调、心身同治,既重视躯体方面的癫痫症状,也关注患者的抑郁症状,且药物毒副反应较小,具有一定的优势。吴犀翎等^[34]对癫痫合并抑郁障碍患者的研究显示,癫痫和抑郁以气滞、痰凝为共同病理基础,治疗以化痰解郁、理气活血、补益肝肾、健脾养心为主。刘远征^[35]建立癫痫抑郁共病模型大鼠,予柴胡疏肝汤进行干预,结果表明,柴胡疏肝汤具有下调慢性颞叶癫痫抑郁共病模型大鼠海马 TNF- α mRNA 表达、提高 5-HT 含量、减少癫痫发作、改善抑郁行为的作用。

3 结 论

癫痫共病抑郁的发病率高,患者的抑郁症状不典型。癫痫患者对抑郁症的认识不足、治疗依从性差,加之临床的识别率和诊治率较低,患者生活质量较低、自杀风险较高。因此,需进一步研究癫痫抑郁的共病基础、特征和诊疗,以提高临床工作者对共病患者的识别率和诊疗水平。

参考文献

- [1] 曾静, 赵弘轶, 迟丽屹. 一氧化氮在抑郁症发病机制中的研究进展[J]. 神经疾病与精神卫生, 2017, 17(7): 521-524.
- [2] 李继华, 杨娜, 李雪梅, 等. 癫痫合并抑郁症的危险因素分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2018, 13(12): 60-61.
- [3] 郝丽苹, 朱雨岚. 癫痫与抑郁障碍共病的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2017, 12(5): 427-429.
- [4] Gill SJ, Lukmanji S, Fiest KM, et al. Depression screening tools in persons with epilepsy: a systematic review of validated tools [J]. *Epilepsia*, 2017, 58(5): 695-705.
- [5] Wiglusz MS, Landowski J, Cubała WJ. Validation of the Polish version of the Hospital Anxiety and Depression Scale for anxiety disorders in patients with epilepsy [J]. *Epilepsy Behav*, 2018, 84: 162-165.
- [6] 何忠琼, 喻良, 蒋宇超, 等. 癫痫合并精神障碍神经影像学的研究进展[J]. 中国生物医学工程学报, 2017, 36(3): 342-347.
- [7] Peng W, Mao L, Yin D, et al. Functional network changes in the hippocampus contribute to depressive symptoms in epilepsy [J]. *Seizure*, 2018, 60: 16-22.
- [8] Savic I, Lindström P, Gulyás B, et al. Limbic reductions of 5-HT_{1A} receptor binding in human temporal lobe epilepsy [J]. *Neurology*, 2004, 62(8): 1343-1351.
- [9] Josephson CB, Lowerison M, Vallerand I, et al. Association of depression and treated depression with epilepsy and seizure outcomes [J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74(5): 533-539.
- [10] Lothe A, Didelot A, Hammers A, et al. Comorbidity between temporal lobe epilepsy and depression: a [18F]MPPF PET study [J]. *Brain*, 2008, 131(Pt10): 2765-2782.
- [11] Rider FK, Danilenko OA, Grishkina MN, et al. Depression and epilepsy: comorbidity, pathogenetic similarity, and principles of treatment [J]. *Neurosci Behav Physiol*, 2018, 48(1): 78-82.
- [12] Tchekalarova J, Atanasova D, Kortenska L, et al. Chronic agomelatine treatment prevents comorbid depression in the post-status epilepticus model of acquired epilepsy through suppression of inflammatory signaling [J]. *Neurobiol Dis*, 2018, 115: 127-144.
- [13] Vezzani A, Friedman A, Dingledine RJ. The role of inflammation in epileptogenesis [J]. *Neuropharmacology*, 2013, 69: 16-24.
- [14] Amna R, Musto AE. The role of inflammation in the development of epilepsy [J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 144.
- [15] Chen X, Gianferante D, Hanlin L, et al. HPA-axis and inflammatory reactivity to acute stress is related with basal HPA-axis activity [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2017, 78: 168-176.
- [16] 任志军. 柴胡疏肝汤对慢性颞叶癫痫共病模型大鼠海马 5-HT 含量及 IL-1 β 、IL-6 基因表达的影响 [D]. 广州: 南方医科大学, 2015.
- [17] Lu B, Nagappan G, Guan X, et al. BDNF-based synaptic repair as a disease-modifying strategy for neurodegenerative diseases [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2013, 14(6): 401-416.
- [18] Garner JM, Chambers J, Barnes AK, et al. Changes in brain-derived neurotrophic factor expression influence sleep-wake activity and homeostatic regulation of rapid eye movement sleep [J]. *Sleep*, 2018, 41(2): 1-14.
- [19] 王红丽, 李继涛, 苏允爱, 等. BDNF-TrkB 信号系统在精神分裂症发病及治疗中的作用 [J]. 国际精神病学杂志, 2017, 44(2): 12-15.
- [20] Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders [J]. *Biol Psychiatry*, 2006, 59(12): 1116-1127.
- [21] Schmidt HD, Duman RS. The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressive-like behavior [J]. *Behav Pharmacol*, 2007, 18(5-6): 391-418.
- [22] Caviedes A, Lafourcade C, Soto C, et al. BDNF/NF- κ B Signaling in the Neurobiology of Depression [J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(21): 3154-3163.
- [23] De Almeida AA, Gomes da Silva S, Lopim GM, et al. Physical exercise alters the activation of downstream proteins related to BDNF-TrkB signaling in male Wistar rats with epilepsy [J]. *J Neurosci Res*, 2017, 96(5): 911-920.
- [24] Liu J, Zhu HX, Fu WL, et al. Down regulated hippocampal expression of brain derived neurotrophic factor and tyrosine kinase B in a rat model of comorbid epilepsy and depression [J]. *Neurol Res*, 2019, 41(5): 437-445.
- [25] Gilliam FG, Barry JJ, Hermann BP, et al. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study [J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5(5): 399-405.
- [26] 陈哲萌. 癫痫抑郁量表(NDDI-E)中文版的信效度研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2014.
- [27] Fisher PL, Noble AJ. Anxiety and depression in people with epilepsy: the contribution of metacognitive beliefs [J]. *Seizure*, 2017, 50: 153-159.
- [28] Noble AJ, Reilly J, Temple J, et al. Cognitive-behavioural therapy does not meaningfully reduce depression in most people with epilepsy: a systematic review of clinically reliable improvement [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89(11): 1129-1137.
- [29] 史丽敏, 余俊先. 药物相关性癫痫的发病机制分析 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2011, 11(1): 65-67.
- [30] Kanner AM. Association between selective serotonin-reuptake inhibitor antidepressants and increased risk of poststroke epilepsy [J]. *Mayo Clin Proc*, 2017, 92(2): 179-181.
- [31] Chou CC, Yen DJ, Lin YY, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and poststroke epilepsy: a population-based nationwide study [J]. *Mayo Clin Proc*, 2017, 92(2): 193-199.
- [32] Conway CR, Udaiyar A, Schachter SC. Neurostimulation for depression in epilepsy [J]. *Epilepsy Behav*, 2018, 88S: 25-32.
- [33] 张楚, 茅爱平, 金平, 等. 经皮三叉神经电刺激对药物难治性癫痫及其抑郁的疗效观察 [J]. 临床神经病学杂志, 2018, 31(3): 165-168.
- [34] 吴犀翎, 陈文强, 张国君, 等. 癫痫合并抑郁障碍的中医证候分析 [J]. 北京中医药, 2016, 35(5): 419-421.
- [35] 刘远征. 柴胡疏肝汤对癫痫-抑郁共病模型大鼠海马 TNF- α 及 5-HT 的影响 [D]. 广州: 南方医科大学, 2015.

(收稿日期: 2019-05-04)

(本文编辑: 吴俊林)