

癫痫患者合并抑郁的危险因素分析

有无基金项目（写明基金名称及基金编码）

作者姓名，作者单位（地址，邮政编码）

第一作者姓名及邮箱

【摘要】目的： 本研究的目的是探讨临床因素和癫痫患者的生活质量（quality of life, QOL）与癫痫患者合并抑郁的关系，寻找癫痫合并抑郁的危险因素。**方法：** 2007年8月至2008年12月在华山医院癫痫专病门诊就诊的140位癫痫患者参与了调查，患者完成汉密尔顿抑郁量表-17（Hamilton Depression Rating Scale-17, HAMD-17）和癫痫患者生活质量量表-31（Quality of Life in Epilepsy-31, QOLIE-31）的评定。应用多元逐步回归分析各影响因素与癫痫患者合并抑郁的关系。**结果：** 36位癫痫患者存在抑郁（25.7%）。复杂部分性发作（OR=0.112）和发作类型数量（OR=3.773）被认为是癫痫合并抑郁的临床危险因素。对发作的担忧（OR=0.947）和社会功能（OR=0.947）与癫痫患者合并抑郁的概率增加有关。**结论：** 在我国三级医院的癫痫专病门诊患者中，癫痫合并抑郁的患病率与其他国家的报道相似。发作类型的数量、复杂部分性发作、对发作的担忧和社会功能与患者的抑郁情绪相关。

【关键词】 癫痫；抑郁症；危险因素；生活质量

Analysis of risk factors for depression in patients with epilepsy

Authors

Author's Department (city, Zip code)

Corresponding author and Email

【Abstract】 Objective The purpose of this study was to investigate clinical aspects and quality of life (QOL) as risk factors for depression in patients with epilepsy. **Methods** One hundred and forty outpatients with a diagnosis of epilepsy who were attending our epilepsy center participated. Patients anonymously filled out a questionnaire with clinical data related to epilepsy. Depression level was evaluated by the Hamilton Depression Rating Scale-17 (HAMD-17), and quality of life was evaluated by the Quality of Life in Epilepsy-31 (QOLIE-31). **Results** Thirty-six patients with epilepsy suffered from depression (25.7%). Complex partial seizures (OR = 0.112) and number of seizure types (OR = 3.773) were found to be clinical risk factors for depression. Low scores for seizure worry (OR = 0.947) and social function (OR = 0.947) on the

通讯作者： Email:

QOLIE-31 increased the probability of depression in patients with epilepsy. **Conclusion** At tertiary epilepsy centers such as ours in China, the prevalence rate of depression is as high as in other countries. Complex partial seizures, high seizure type numbers, low scores for seizure worry and low social function were related with high depression risk in patients with epilepsy.

【Key words】 Epilepsy; Depression; Risk factors; Quality of life

背 景

近年来, 癫痫和精神障碍共患病的发病及治疗获得了广泛关注, 研究发现, 在癫痫患者伴发的疾病中, 情感性精神障碍的发病率最高, 尤其是抑郁症和焦虑症^[1]。伴发抑郁和/或焦虑的癫痫患者进入门诊、急诊和住院治疗率明显高于单纯癫痫患者, 严重影响患者的生活质量。合并抑郁的癫痫患者可表现为故意服药过量及蓄意自伤行为, 其严重程度与癫痫发作频率呈显著相关, 有数据表明癫痫患者的自杀意念和自杀行为明显增加, 是普通人群的近十倍^[2]。有调查发现, 癫痫患者的医疗资源利用率仅与抑郁相关, 与癫痫发作类型或频率无关^[3]。与不伴抑郁的癫痫患者相比, 中度至重度抑郁症的癫痫患者的认知、情感和癫痫发作后的体能恢复均较差^[4]。

根据抑郁与癫痫发作的关系, 可将癫痫伴发的抑郁症状分为围发作期抑郁 (即癫痫发作时和癫痫发作前后一段时间, 表现为抑郁-激惹情绪、紧张和头痛, 多见于颞叶癫痫、部分性癫痫和部分性癫痫持续状态者^[5]) 和发作间期抑郁 (抑郁的产生与癫痫发作本身无关, 表现为抑郁情绪、失眠、头痛、害怕、焦虑、激惹、发作性激惹或兴奋)。青少年患者更容易表现为激惹、激越、冲动^[3]。其中, 发作间期抑郁是最常见的类型。本研究中, 我们通过对华山医院癫痫研究中心门诊癫痫患者进行问卷调查, 确定发作间期癫痫患者, 评估患者的生活质量, 探寻癫痫患者伴发抑郁的危险因素。

对象与方法

1. 对象

1.1 研究对象来自2007年8月至2008年2月在复旦大学附属华山医院神经内科癫痫专病门诊就诊的癫痫患者。所有癫痫患者均按照国际抗癫痫联盟 (ILAE) 1981年的癫痫分类和诊断标准确诊为癫痫, 并服用至少一种抗癫痫药物 (antiepileptic drugs, AED)。入选患者均知情同意, 本研究获得华山医院伦理委员会批准。

1.2 研究纳入标准: (1) 癫痫临床发作和/或脑电图痫样放电; (2) 距离上次发作至少24小

时；(3)年龄在12~75岁之间；(4)正在接受抗癫痫药物治疗，且药物浓度稳定。排除标准：(1)有严重的、进行性的脑器质性病变，如脑炎或肿瘤等；(2)有严重认知功能障碍影响量表评定的疾病，如痴呆或精神分裂症等；(3)新诊断的病例：确诊为癫痫患者但未给予抗癫痫药物治疗者。

1.3 癫痫分类标准：(1)根据病因学分为：a. 原发性；b. 继发性；(2)按国际抗癫痫联盟发作标准(1981年)分为：a. 复杂部分性发作；b. 强直阵挛性发作；c. 单纯部分性发作；d. 部分性发作继发全身性发作；e. 失神发作；f. 其他发作类型；

1.4 抑郁症的诊断：根据中国精神障碍分类标准-3(Chinese Classification of Mental Disorders-3, CCMD-3),以心境低落为主，与其处境不相称，从闷闷不乐到悲痛欲绝，甚至发生木僵。严重者可出现幻觉、妄想等精神病性症状；症状持续至少两周；排除精神活性物质和非成瘾物质所致抑郁^[6]。

2. 方法

2.1 癫痫患者的资料收集：由临床医生询问患者本人和(或)照料者并记录。采集的信息包括：(1)基本资料：年龄、性别、出生情况、外伤史、家族史、手术史、其他疾病情况等；(2)癫痫相关资料：起病年龄、病程、发作频率、发作持续时间、发作表现，癫痫及抗抑郁药物使用。(3)体格检查：一般内科查体及神经系统查体。

2.2 抑郁状态评定：采用汉密尔顿抑郁量表-17项(HAMD-17)^[7]。HAMD-17包括17个方面，包括情绪低落、罪恶感、自杀、早期失眠(入睡困难)、中期失眠(夜间易醒)、晚期失眠(早醒)、工作和活动状态差、精神动力迟滞、情绪激动、焦虑(心理性焦虑)、焦虑(躯体性焦虑)、躯体化症状(消化道症状)、躯体症状(一般症状)、性趣降低、疑病、体重减轻和自知力降低。总分>24分为严重抑郁，>17分为轻中度抑郁，<7分为无抑郁症状。

2.3 生活质量评定：生活质量评定采用QOLIE-31量表^[8]，其中依据我国国情将“对驾车的影响”修改为“对骑自行车的影响”^[9]。QOLIE-31是自评问卷，在医生指导下，由患者本人完成问卷。评分方法参照QOLIE-31评分手册^[10]。该量表含31个问题，包括发作担忧、癫痫药物的影响、情绪、疲劳感、认知功能、社会功能和整体生活质量七个方面。评分越高，生活质量越好。

3. 统计学处理

本研究数据SPSS13.0软件进行数据分析。正态分布的连续型数据以($\bar{x} \pm s$)表示，分类数据采用构成比表示。连续型数据组间比较，正态分布资料采用两组独立样本的t检验或单

因素方差分析进行分析；分类数据组间比较采用pearson卡方检验。将单因素方差分析中与抑郁有关的变量纳入logistic回归模型进行分析。统计显著性水平定为 $P < 0.05$ 。

结 果

1. 癫痫患者的一般资料 此研究共纳入140名癫痫患者（50%男性），年龄15~71岁。其中原发性癫痫占46.4%，继发性癫痫占53.6%。在140例患者中，有99例（70.7%）是简单或复杂部分性发作，91例（65.0%）是全身性发作，50例（35.7%）有两种或以上发作类型。94例（67.1%）接受AEDs单药治疗，46例（32.9%）接受AEDs多药治疗。癫痫患者的人口统计学特征列于表1。

2. 癫痫合并抑郁患者一般资料 所调查的癫痫患者中，36例（25.7%）患者伴发抑郁症，包括22名（61.1%）男性和14名（38.9%）女性。这些患者中，癫痫首发年龄从1岁到67岁不等，病程为2个月至44年。其中，两例（5.6%）伴有严重的抑郁症（HAMD-17得分 > 24 ）。共有17例（47.2%）仅有一种癫痫发作类型，19例（52.8%）有两种或更多癫痫发作类型。有15例患者（41.7%）接受了两种及以上AEDs治疗。最常用的药物是卡马西平（20，55.6%），其次是丙戊酸（12；33.3%），托吡酯（8；22.2%），氯硝西泮（5；13.9%），苯妥英钠（4；11.1%）和拉莫三嗪（3；8.3%）。

3. 癫痫合并抑郁的危险因素的单因素分析 将所有癫痫患者按照是否存在抑郁分为两组，对性别、起病年龄、病程、病因、发作类型、发作频率、抗癫痫药物的数量、癫痫患者生活质量评分等因素进行卡方检验或单因素方差分析，统计结果见表2。其中，性别、起病年龄、病程、病因和抗癫痫药物的数量在抑郁组和非抑郁组间无统计学差异。发作类型的数量、发作频率、总QOLIE-31评分，对癫痫发作的担忧项评分和社会功能项评分在两组间有统计学差异。

4. 癫痫合并抑郁危险因素的多元逐步回归分析结果 根据单因素分析结果，将有显著差异的相关因素作为自变量，抑郁作为因变量代入多因素Logistic回归中，以评价以上这些因素是否为癫痫患者发生抑郁的危险因素。结果显示，发作类型的数量、复杂部分性发作、对发作的担忧项评分和社会功能项评分进入回归方程（见图1）。发作类型的数量是癫痫患者伴发抑郁的重要预测因素（比值比OR=3.773， $P=0.049$ ， $B=1.328$ ）。其次为QOLIE-31发作担忧项评分（OR=0.947， $P=0.030$ ， $B=-0.54$ ）和社会功能项评分（OR=0.947， $P=0.000$ ， $B=-0.10$ ），复杂部分性发作（OR=0.112， $P=0.002$ ， $B=-2.187$ ）的预测因子分较弱。

讨 论

早在1860年Falret等即对癫痫患者的精神障碍进行过系统论述,强调癫痫患者心理变化的周期性,1923年Kraepelin也指出抑郁、焦虑、头痛和失眠均为最常见的癫痫合并症,近来的各种研究表明,抑郁是癫痫患者最常见的精神障碍性共病^[11,12]。癫痫患者合并抑郁的影响因素较多,如性别、年龄、病程、发作频率、发作类型、抗癫痫药物的使用以及社会心理因素等均可对癫痫患者是否并发抑郁产生影响。本文通过对上述因素研究,Logistic回归分析发现复杂部分性发作和发作类型的数量是癫痫合并抑郁的临床危险因素。QOLIE-31问卷中对发作的担忧项和社会功能项评分与癫痫患者合并抑郁相关。

癫痫患者合并抑郁症的终生患病率明显高于普通人群^[13],在控制良好的癫痫患者中,抑郁症的发病率为3%~9%,而在控制欠佳的癫痫患者中,抑郁症发病率高达20%~55%^[3]。本研究中,癫痫合并抑郁的发病率为25.7%,与国外类似报道数据相似^[3,14]。此外,需要治疗的重度抑郁发病率也与既往研究一致^[15,16]。本研究中,研究对象均来自三甲医院癫痫专病门诊,与普通人群癫痫患者相比,本研究纳入的患者可能发作频率更高、抗癫痫药物用量更大、治疗更加困难,产生抑郁的几率更高,因此,本研究得出的癫痫合并抑郁患病率可能高于普通人群。如果能够进一步以社区基层医院为样本,应该能够得出更加准确的癫痫合并抑郁患病率。

有些时候,癫痫发作的严重程度(客观医疗评估)与患者对发作的担忧(患者主观评价)并不一致。患者对患病概念的理解、对癫痫发作严重程度和对癫痫控制情况的自我评价才是个人生活质量的参数^[17]。Souza的研究结果显示,患者对自身病情的评价比病情客观严重程度更能够影响患者情绪^[18]。这表示,即使癫痫发作的严重程度相同,患者对癫痫发作越担心,他们便更可能发生抑郁。

治疗癫痫患者所合并的抑郁症状,能够明显改善患者情绪和生活质量^[19]。多项研究表明^[20-23],认知行为治疗能够改善患者的情绪,进而改善患者的生活质量。对癫痫合并抑郁的抗癫痫药物的选择,199个包含11种抗癫痫药的临床试验的荟萃分析^[2]提示,氨己烯酸、苯巴比妥、扑痫酮、托吡酯、唑尼沙胺、左乙拉西坦等抗癫痫药可能引发抑郁或增加自杀概率。丙戊酸、卡马西平、加巴喷丁、拉莫三嗪等具有抗抑郁作用,但长期使用这些药物治疗后停药,会增加抑郁的发生。而加巴喷丁、普瑞巴林、替加宾等有抗焦虑作用。除此以外,迷走神经刺激对难治性抑郁障碍有较好疗效。电休克治疗(electroconvulsive therapy, ECT)也可用于治疗癫痫患者的抑郁症状^[5]。

对癫痫合并抑郁药物治疗的选择,有以下几点需要注意:1. 首选抗抑郁药物应该与抗癫

痫药物间没有药物相互作用,如西酞普兰和多受体作用药物,如文拉法辛、奈法唑酮^{【5】}。2. 多种抗抑郁药物有降低惊厥发作的阈值、诱发癫痫的作用,尤其是大剂量时,故不宜大剂量使用,特别是安非他酮、马普替林、氯丙米嗪^{【5】}。3. 对于有潜在抑郁可能的患者(有抑郁症家族史或既往患有抑郁症),避免使用可能导致或加重抑郁情绪的 γ -氨基丁酸能类抗癫痫药物,如苯巴比妥类,苯二氮卓类和氨己烯酸。原因是 γ -氨基丁酸能类药物可抑制五羟色胺释放,从而导致或加重抑郁。此外,有报道提示唑尼沙胺和左乙拉西坦也可能诱发抑郁,而快速加量托吡酯有可能导致抑郁^{【24】}。4. 对于具有心境稳定作用的抗癫痫药,如丙戊酸、卡马西平、奥卡西平和拉莫三嗪,减量前需评估患者情绪状态,了解患者有无抑郁或双向障碍的家族史或既往史,从而减少因AEDs药物减量引发的抑郁发作。5. 具有心境稳定作用的AEDs,如丙戊酸、卡马西平、奥卡西平和拉莫三嗪对抑郁症状的疗效是有限的,更支持采用其他辅助的抗抑郁药物,非仅仅使用具有心境稳定作用的抗癫痫药物治疗^{【25】}。6. 卡马西平等具有酶诱导作用的AEDs,可加速抗抑郁药物代谢,降低其血药浓度。故抗抑郁药与卡马西平同时服用时,需依据抗抑郁药物血药浓度调整剂量^{【24】}。

结 论

本研究结果表明,在我国三级医院的癫痫专病门诊患者中,癫痫合并抑郁的患病率为25.7%,与其他国家的报道相似^{【3,14】}。发作类型的数量、复杂部分性发作、对发作的担忧和社会功能与患者的抑郁情绪相关。因此,在临床工作中,医生需根据癫痫患者的临床表现和社会功能对潜在抑郁症患者进行评估,合理用药,以降低抑郁所导致的社会功能不全和自杀风险。

参考文献:

1. Hesdorffer DC, Ishihara L, Mynepalli L, *et al.* Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: a bidirectional association. *Ann Neurol*, Aug 2012;72(2):184-191.
2. Trivedi MH, Kurian BT. Managing depressive disorders in patients with epilepsy. *Psychiatry (Edgmont)*, Jan 2007;4(1):26-34.
3. Kanner AM. Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. *Biol Psychiatry*, Aug 2003;54(3):388-398.
4. Cramer JA, Blum D, Reed M, *et al.* The influence of comorbid depression on quality of life for people with epilepsy. *Epilepsy Behav*, Oct 2003;4(5):515-521..
5. 神经系统疾病伴发抑郁焦虑障碍的诊治专家共识组, 神经系统疾病伴发抑郁焦虑障碍的诊

断治疗专家共识(更新版)。中华内科杂志, 2011,50(9):799-805.

6. 季建林, 吴文源, 李惠春等主编, 精神医学, 上海: 复旦大学出版社. 2003, 114-115
7. Snaith RP. Hamilton rating scale for depression. *Br J Psychiatry*, 1977. 131: 431-2.
8. Cramer JA, Perrine K, Devinsky O, *et al.* Development and cross-cultural translations of a 31-item quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia*, 1998. 39(1): 81-88.
9. 王薇薇,陈静,吴逊.成年癫痫患者生活质量的研究[J].中华神经科杂志,2002,35(3):135-138.
10. Vickrey BG, Perrine KR, Hays RD, *et al.* Quality of Life in Epilepsy-31(version 1. 0)scoring manual. *Epilepsy Res*, 1993, 16: 65-81.
11. Seethalakshmi R K, rishnamoorthy ES. Depression in epilepsy: phenomenology, diagnosis and management. *Epileptic Disorders*, 2007, 9: 1-10.
12. Hermann BP, Seidenberg M, Bell B. Psychiatric comorbidity in chronic epilepsy: identification, consequences, and treatment of major depression. *Epilepsia*, 2000; 41(suppl 2): S31-S41.
13. Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, *et al.* Psychiatric Comorbidity in Epilepsy: A Population-Based Analysis. *Epilepsia*, 2007, 48(12): 2336-2344.
14. Ettinger A, Reed M, Cramer J. Epilepsy Impact Project Group. Depression and comorbidity in community-based patients with epilepsy or asthma. *Neurology*, 2004. 63(6): 1008-1014
15. Boylan LS, Flint LA, Labovitz DL, *et al.* Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology*, 2004. 62(2): 258-161.
16. Kanner AM, Barry JJ. The impact of mood disorders in neurological diseases: should neurologists be concerned? *Epilepsy Behav*, 2003. 4 Suppl 3: S3-13.
17. Attarian H, Vahle V, Carter J, *et al.* Relationship between depression and intractability of seizures. *Epilepsy Behav*, 2003. 4(3): 298-301.
18. de Souza EA, Salgado PC. A psychosocial view of anxiety and depression in epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2006. 8(1): 232-238.
19. Mehndiratta P, Sajatovic M. Treatments for patients with comorbid epilepsy and depression: a systematic literature review. *Epilepsy Behav*, 2013;28(1):36-40.
20. McLaughlin DP, McFarland K. A randomized trial of a group based cognitive behavior
21. therapy program for older adults with epilepsy: the impact on seizure frequency, depression and psychosocial well-being. *J Behav Med*, 2011;34:201-207.
22. Thompson NJ, Walker ER, Obolensky N, *et al.* Distance delivery of mindfulness-based cognitive therapy for depression: project uplift. *Epilepsy Behav*, 2010;19:247-254.
23. Ciechanowski P, Chaytor N, Miller J, *et al.* PEARLS depression treatment for individuals with epilepsy: a randomized controlled trial. *Epilepsy Behav*, 2010;19:225-231.
24. Andres M Kanner. Suicidality and Epilepsy: A Complex Relationship That Remains Misunderstood and Underestimated. *Epilepsy Curr*. 2009 9(3): 63-66.
25. Kanner AM. The treatment of depressive disorders in epilepsy: what all neurologists should know. *Epilepsia*, 2013;54 Suppl 1:3-12.

26. Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB, *et al.* Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. *Lancet Neurol*, 2007;6(8):693-698