

• 专家共识 •

# 癫痫伴抑郁诊断治疗的中国专家共识 (2022 修订版)



中国抗癫痫协会共患病专业委员会

执笔：李劲梅(四川大学华西医院 神经内科)

抑郁是癫痫患者最常见的精神共患病，然而目前我国对癫痫伴抑郁患者的诊断治疗现状不容乐观。我国一项三甲医院横断面研究显示，407 例癫痫患者抑郁患病率为 24.1%，而既往抑郁患病率诊断仅 6.2%，远低于实际水平<sup>[1]</sup>。大量漏诊的原因可能因癫痫合并抑郁的临床表现不典型，癫痫患者已经习惯于情绪低落状态，甚至不承认自己情绪低落，导致了诊断的延迟，也可能因神经科医师忽视癫痫共患抑郁，不能准确识别和处理。2021 年国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)心理工作组发布的一项全球 67 个国家的问卷调查显示，445 名神经科和癫痫专科医生中，半数医生认为共病管理资源匮乏，缺乏精神科专家支持，缺乏专业共病筛查、管理共识和规范化流程；仅 43% 的医生在癫痫患者首诊和随访中筛查抑郁，20% 医生会主动筛查自杀<sup>[2]</sup>。鉴于目前我国对癫痫伴抑郁患者存在诊断率低、缺乏规范治疗的现象，中国抗癫痫协会共患病专业委员会更新既往共识，旨在提高我国癫痫伴抑郁的诊疗水平。

## 1 癫痫伴抑郁流行病学及疾病负担

近期一项纳入 27 项研究的 Meta 分析结果显示，不同的研究类型、地区和不同年龄分布均显示癫痫与抑郁共病风险增加<sup>[3]</sup>。另一项 Meta 分析从 5 个数据库中筛选 35 项研究，共纳入 5 434 例成人癫痫患者，结果显示癫痫伴抑郁患者高达 21.9% 且女性患病率高于男性<sup>[4]</sup>。癫痫患者的抑郁症患病率是正常人群的 3 倍。癫痫患者伴抑郁平均发病率为 30%<sup>[5-6]</sup> 明显高于普通人群<sup>[7-8]</sup>。此外，癫痫发作频率与抑郁发生呈正相关，癫痫控制良好的患者共患抑郁概率较普通人群高 2~5 倍，癫痫控制不良或复发患者中抑郁共患概率可增加 10 倍以上<sup>[9-10]</sup>。癫

痫伴抑郁风险增加相关重要因素还包括颞叶起源的癫痫、女性患者、低文化程度，抗癫痫发作药物(Anti seizure medications, ASMs)依从性差，无业状态、病耻感和共患焦虑<sup>[11]</sup>。

癫痫伴抑郁对患者的危害是多方面的。不仅影响癫痫预后，导致患者癫痫控制不佳、术后发作改善差，而且加重 ASMs 不良反应、降低用药依从性、加重病耻感、影响患者婚姻和就业。癫痫伴抑郁也是癫痫患者自杀的危险因素，癫痫患者自杀率为普通人群 3 倍，而癫痫伴抑郁患者自杀率为普通人群 29 倍<sup>[12]</sup>。癫痫伴抑郁严重降低患者生活质量，加重社会经济负担，显著增加病死率。

**专家共识意见一：**癫痫伴抑郁常见而易被忽视，显著影响癫痫患者预后及生活质量，应重视对癫痫患者情绪障碍的筛查，早期识别诊断，采取合理治疗。

## 2 癫痫伴抑郁临床表现

本共识所采用的“抑郁”术语是指抑郁状态或抑郁障碍。抑郁状态核心症状表现为情绪低落，丧失兴趣或愉悦感，伴有行为、躯体症状或自主神经功能异常的一组综合征，持续时间可稍长。抑郁障碍临床表现为显著而持久的心境低落，达到抑郁症诊断标准的精神障碍性疾病，显著影响患者的社会功能。抑郁状态虽未达到抑郁症具体诊断标准，但因其超出患者承受能力或自我调节能力，为病理状态，也需要早期识别及干预。

癫痫患者的抑郁症状中，比较突出的是睡眠障碍，食欲下降、精力下降，兴趣减少、社会接触减少、酒精滥用、工作和学习缺乏动力、自杀行为，而躯体症状相对少见<sup>[13]</sup>。抑郁的发生也常与癫痫类型相关，全面性发作较局灶性发作患者发生抑郁少，而局灶性癫痫中又以颞叶癫痫伴抑郁最为常见<sup>[14]</sup>。抑郁好发于颞叶癫痫患者可能与颞叶控制情绪精神行为的功能有关。

DOI: 10.7507/2096-0247.202209015

通信作者：周东, Email: zhoudong66@yahoo.de; 于欣, Email: yuxin@bjmu.edu.cn



癫痫伴发的抑郁常为持续性,也可波动或阵发性加重。根据抑郁发生时间与癫痫发作的前后关系,癫痫伴抑郁可分为围发作期抑郁(发作前、发作后、发作时)和发作间期抑郁。围发作期抑郁与癫痫发作事件相关,25%的癫痫发作先兆表现为精神症状,15%与情绪变化有关。抑郁症状可能是单纯部分性癫痫发作症状之一,患者抑郁发作后可出现意识改变,常进展为复杂部分性发作。发作前抑郁表现为情绪症状在癫痫发作数小时至3天前出现,发作前24h症状明显加重并持续至发作后数天至一周。发作后抑郁出现在癫痫发作后72h之内,常与发作后焦虑,发作后植物神经功能症状伴随出现。发作间期抑郁独立于癫痫发作,见于2/3患者,对生活质量影响最大<sup>[15]</sup>。

### 3 癫痫伴抑郁的共病机制

虽然癫痫与抑郁为共患病,相互之间无因果关系,但是二者之间存在双向作用,相互影响,互为危险因素,癫痫患者抑郁患病率较无癫痫者风险增高2倍,抑郁患者较无抑郁者患癫痫风险增高2.5倍<sup>[16]</sup>。癫痫与抑郁可能共享某些发病机制:遗传学机制研究通过基因关联分析和通路富集策略发现癫痫和抑郁症共病的潜在多效基因 *CD3G* 和 *SLCO3A1* 基因在两种疾病共享功能通路<sup>[17]</sup>。癫痫伴抑郁患者双侧海马体积较无抑郁者明显缩小且与抑郁严重程度正相关<sup>[18-19]</sup>;下丘脑-垂体-肾上腺(Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)轴功能亢进、炎性因子如白细胞介素1 $\beta$ ,白细胞介素-2,白细胞介素-6和肿瘤坏死因子激活,单胺活性下降,糖皮质激素受体表达异常降低也参与癫痫与抑郁的共同发病机制<sup>[20-22]</sup>。

部分ASMs也会影响情绪行为。苯二氮卓类药物增强 $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -Aminobutyris, GABA)神经传导功能,但也会诱发患者情绪激动、烦躁、好动甚至攻击行为。多项研究显示,情绪障碍患者血液中谷氨酸含量增加,一些ASMs增加谷氨酸转运会对情绪和行为产生负性影响。也有证据表明抑郁症患者血钠异常升高,抑郁改善后血钠浓度恢复正常,因而钠离子通道阻滞剂可表现抗抑郁作用<sup>[23]</sup>。

### 4 癫痫伴抑郁的筛查

癫痫伴抑郁的早期诊断对于患者癫痫控制和生活治疗的提高至关重要。ILAE建议所有新诊断癫痫患者都应进行抑郁筛查且每年筛查一次<sup>[24]</sup>。ILAE精神病委员会推荐使用NDDI-E量表进行筛

查,NDDI-E英文原版共有6个题目,其优势在于所包涵的题目精简扼要,与ASMs引起的情绪方面的副作用没有重叠,因而可排除ASMs引起的情绪改变<sup>[25]</sup>。C-NDDI-E为中文翻译版,其灵敏度和特异度已经在中国癫痫人群中得到验证,建议将分值>12分定为筛选癫痫伴抑郁的分界值<sup>[26]</sup>。NDDI-E量表见表1。

对抑郁症状明确,持续时间>2周,伴有严重失眠、精神痛苦显著、严重影响躯体疾病治疗或康复、共病药物滥用、伴有双相情感障碍、有自杀倾向的患者,可请精神科医师会诊或转诊<sup>[27]</sup>。

儿童青少年癫痫患者抑郁可采用抑郁量表进行筛查,常用量表为HADS。

**专家共识意见二:**癫痫患者如主诉中包含抑郁相关症状、家族史、既往史,应进行抑郁障碍筛查,如有条件所有患者都应每年进行一次抑郁筛查。建议使用C-NDDI-E量表进行筛查。并评估患者抑郁症状严重程度、功能障碍程度、自杀风险和生活质量。

**专家共识意见三:**儿童青少年癫痫患者可在家长协助下采用HADS量表筛查抑郁障碍。

### 5 癫痫伴抑郁的诊断

抑郁障碍应由精神科医师诊断,诊断标准符合ICD-10精神与行为障碍分类或DSM-V精神障碍诊断标准。未达具体诊断标准者可以由神经科医师诊断抑郁状态。

### 6 癫痫伴抑郁的治疗要点

#### 6.1 考虑抗癫痫发作药物对情绪的影响

诸多ASMs对患者情绪均有良性或不良影响,对于癫痫伴抑郁的患者,应充分考虑ASMs对情绪的影响。此类患者应避免使用对情绪有不良影响的ASMs,停止使用有稳定情绪作用的ASMs应该谨慎,药物减量速度需缓慢,若换药中出现抑郁症状则应继续使用原有ASMs或加入有稳定情绪作用的ASMs。

在常用的ASMs中,丙戊酸钠具有稳定情绪作用,也用于治疗抑郁和双相情感障碍<sup>[28]</sup>;拉莫三嗪在随机双盲研究中作为添加治疗亦可改善癫痫患者抑郁症状,卡马西平、奥卡西平不增加自杀风险,也不加重抑郁情绪<sup>[29-30]</sup>。某些ASMs可加重或引发抑郁,研究显示,巴比妥类、环己烯酸、唑尼沙胺、托吡酯、左乙拉西坦对情绪有不良影响<sup>[31]</sup>。第三代ASMs拉考沙胺对抑郁有正性作用。

表 1 NDDI-E 英文/中文版本对应题目

项目 (英文版/中文版)	Always/often 总是/经常	Sometimes 有时	Rarely 很少	Never 从不
1. Everything is a struggle/每件事情都很困难				
2. Nothing I can do is right/我什么事情都做不好				
3. Feel guilty/有负罪感				
4. I'd be better off dead/我死了比活着更好				
5. Frustrated/感到灰心丧气				
6. Difficulty finding pleasure/很难找到生活中的乐趣				

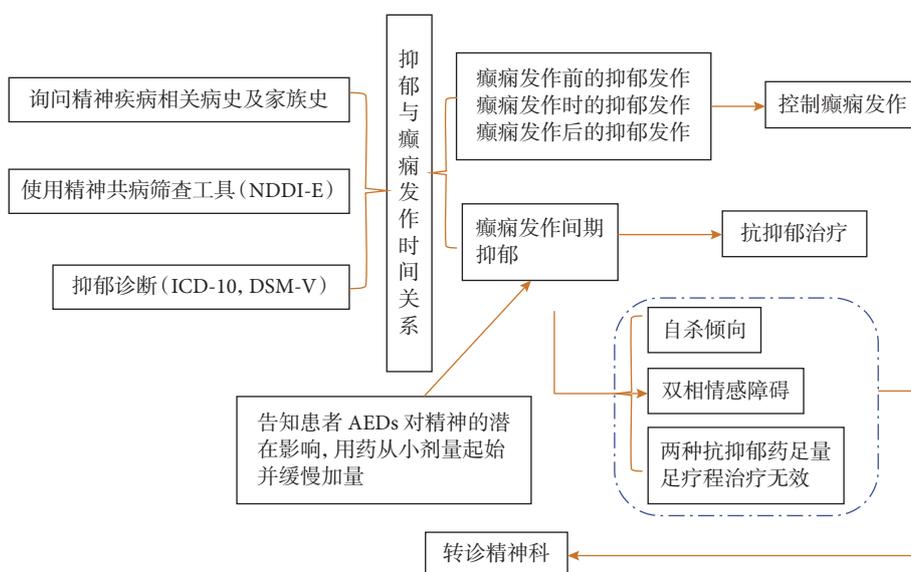


图 1 癫痫共病抑郁诊疗流程图

**专家共识意见四：**癫痫伴抑郁患者在考虑其发作类型的前提下，推荐使用对情绪有正性影响作用的 ASMs。丙戊酸钠、拉莫三嗪、拉考沙胺具有情绪稳定作用，卡马西平、奥卡西平不增加自杀自残率，不诱导或加重抑郁症状。

**6.2 抗抑郁药物治疗和非药物治疗**

癫痫共病抑郁患者应进行密切临床监测和心理支持，并有必要采取长期干预。2022 年 ILAE 精神病委员会工作小组发布成人癫痫伴抑郁的医学治疗临床实践推荐，建议在轻度抑郁发作将心理干预作为一线治疗；在使用药物的情况下，选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (Selective serotonin reuptake inhibitor, SSRIs) 是首选药物 (B 级推荐)；中度至重度抑郁发作患者中，SSRIs 仍然是首选药物 (B 级推荐)；对于一线治疗部分或无反应的患者，改用文拉法辛似乎是合理的 (C 级推荐)。抗抑郁药物治疗应在第一次抑郁发作缓解后至少持续 6 个月，但对于有既往抑郁发作史的患者，应延长至 9 个月，对于严重抑郁或残留症状的患者，应继续更长时间，直至症状消退<sup>[32]</sup>。SSRIs 药物不易诱发癫痫发作、不良反应较少、镇静作用小，在安全性方面显著优于三环类抗抑郁药物 (Tricyclic antidepressants, TCA)。

SSRIs 类药物使用建议单药治疗，小剂量起始，缓慢加量直至患者抑郁症状改善。SSRIs 中舍曲林和西酞普兰与 ASMs 的药代动力学相互作用较少，可作为首选。尤其要注意帕罗西汀的酶诱导作用，该药可加速 ASMs 的代谢，降低抗癫痫作用。某些 ASMs (如卡马西平) 也可能因其酶诱导作用会加速抗抑郁药物代谢，降低血药浓度约 25%。

多项研究表明认知行为疗法可有效改善患者抑郁症状。近期国内一项随机对照试验研究显示，接受认知行为治疗的癫痫共患抑郁患者在抑郁、癫痫发作担忧、认知、药物疗效和生活质量方面均有明显改善，且女性和癫痫联合用药患者在认知行为治疗中获益最多<sup>[33]</sup>。在网络时代，电子化认知干预 (Emyna) 也有助于减轻抑郁症状，改善癫痫患者心理健康、社会职业功能和生活质量。对于重症、难治性抑郁，电休克疗法是一种重要治疗方法。

运动可以提高 5-羟色胺水平、改善癫痫患者心境。因癫痫患者运动量少于健康群体，运动改善抑郁症状尚缺乏临床研究，仅经动物模型证实。癫痫共病抑郁诊疗流程见图 1。

**专家共识意见五：**癫痫患者如诊断抑郁应及时干预，充分考虑 ASMs 对情绪的影响，可联合使

用非药物治疗与药物治疗。抗抑郁药物中首选推荐使用 SSRIs, 与 ASMs 同用时需注意药物相互作用并监测不良反应。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- 1 付朝伟, 徐飏, 詹思延, 等. 中国四城市综合医院神经内科患者抑郁、焦虑现状研究. *中华流行病学杂志*, 2006, 27: 803-807.
- 2 Gandy M, Modi AC, Wagner JL, *et al.* Managing depression and anxiety in people with epilepsy: a survey of epilepsy health professionals by the ILAE Psychology Task Force. *Epilepsia Open*, 2021, 6(1): 127-139.
- 3 Chu C. Association between epilepsy and risk of depression: a meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2022;312: 114531.
- 4 Minjung Kim, Young-Soo Kim, Do-Hyung Kim, *et al.* Major depressive disorder in epilepsy clinics: a meta-analysis *Epilepsy Behav*, 2018, 84: 56-69.
- 5 Mendez MF, Doss RC, Taylor JL, *et al.* Depression in epilepsy: relationship to seizures and anticonvulsant therapy. *J Nerv Ment Dis*, 1993, 181: 444-447.
- 6 Hermann BP. Psychopathology in epilepsy. *Br J Psychiatry J Ment Sci*, 1982, 141: 313-314.
- 7 Ettinger A, Reed M, Cramer J; Epilepsy Impact Project Group. Depression and comorbidity in community-based patients with epilepsy or asthma. *Neurology*, 2004, 63: 1008-1014.
- 8 Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, *et al.* Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia*, 2007, 48(10): 2336-2344.
- 9 Hermann BP, Seidenberg M, Bell B. Psychiatric comorbidity in chronic epilepsy: identification, consequences, and treatment of major depression. *Epilepsia*, 2000, 41(Suppl 2): 31-41.
- 10 Harden CL, Goldstein MA. Mood disorders in patients with epilepsy: epidemiology and management. *CNS Drugs*, 2002, 16: 291-302.
- 11 Yang YH, Yang MY, Shi QL, *et al.* Risk factors for depression in patients with epilepsy: a meta-analysis. *Epilepsy Behav*, 2020, 106: 107030.
- 12 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.
- 13 Thome-Souza MS, Kuczynski E, Valente KD. Sertraline and fluoxetine: safe treatments for children and adolescents with epilepsy and depression. *Epilepsy Behav*, 2007, 10: 417-425.
- 14 Hermann BP, Riel P. Interictal personality and behavioral traits in temporal lobe and generalized epilepsy. *Cortex*, 1981, 17: 125-128.
- 15 Swinkels WA, Kuyk J, van Dyck R, *et al.* Psychiatric comorbidity in epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2005, 7: 37-50.
- 16 Josephson CB, Lowerison M, Vallerand I, *et al.* Association of depression and treated depression with epilepsy and seizure outcomes: a multicohort analysis. *JAMA Neurol*, 2017, 74(5): 533-539.
- 17 Lin H, Lin WH, Lin F, *et al.* Potential pleiotropic genes and shared biological pathways in epilepsy and depression based on GWAS summary statistics. *Comput Intell Neurosci*, 2022, 20: 6799285.
- 18 Rosso IM, Cintron CM, Steingard RJ, *et al.* Amygdala and hippocampus volumes in pediatric major depression. *Biol Psychiatry*, 2005, 57: 21-26.
- 19 Richardson EJ, Griffith HR, Martin RC, *et al.* Structural and functional neuroimaging correlates of depression in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2007, 10: 242-249.
- 20 D'Alessio L, Mesarosova L, Anink JJ, *et al.* Reduced expression of the glucocorticoid receptor in the hippocampus of patients with drug-resistant temporal lobe epilepsy and comorbid depression. *Epilepsia*, 2020, 61(8): 1595-1605.
- 21 Lang UE, Borgwardt S. Molecular mechanisms of depression: perspectives on new treatment strategies. *Cell Physiol Biochem*, 2013, 31: 761-777.
- 22 Maguire J, Salpekar JA. Stress, seizures, and hypothalamic-pituitary-adrenal axis targets for the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2013, 26: 352-362.
- 23 Toniolo S, Lorenzo FD, Bozzali M, *et al.* The impact of lacosamide on mood disorders in adult patients with epilepsy: a systematic review. *Epilepsy Behav*, 2020, 111: 107179.
- 24 Kerr MP, Mensah S, Besag F, *et al.* International League of Epilepsy Commission on the Neuropsychiatric Aspects of E. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia*, 2011, 52(11): 2133-2138.
- 25 Mula M. Developments in depression in epilepsy: screening, diagnosis, and treatment. *Expert Rev Neurother*, 2019, 19(3): 269-276.
- 26 Tong X, An D, Lan L, *et al.* Validation of the Chinese version of the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (C-NDDI-E) in West China. *Epilepsy Behav*, 2015, 47: 6-10.
- 27 Kanner AM. The treatment of depressive disorders in epilepsy: what all neurologists should know. *Epilepsia*, 2013, 54(Suppl1): 3-12.
- 28 Liu HY, Potter MP, Woodworth KY, *et al.* Pharmacologic treatments for pediatric bipolar disorder: a review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2011, 50: 749-762.
- 29 Biton V, Sackellares JC, Vuong A, *et al.* Double-blind, placebo-controlled study of lamotrigine in primary generalized tonic-clonic seizures. *Neurology*, 2005, 65: 1737-1743.
- 30 Mazza M, Della Marca G, Di Nicola M, *et al.* Oxcarbazepine improves mood in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2007, 10: 397-401.
- 31 Andersohn F, Schade R, Willich SN, *et al.* Use of antiepileptic drugs in epilepsy and the risk of self-harm or suicidal behavior. *Neurology*, 2010, 75(4): 335.
- 32 Mula M, Brodie MJ, Toffol B, *et al.* ILAE clinical practice recommendations for the medical treatment of depression in adults with epilepsy. *Epilepsia*, 2022, 63(2): 316-334.
- 33 Feng HX, Wang MX, Zhao HM, *et al.* Effect of cognitive behavioral intervention on anxiety, depression, and quality of life in patients with epilepsy. *Am J Transl Res*, 2022, 14(7): 5077-5087.

### 附录

#### 中国抗癫痫协会共患病专业委员会

主委：2名

周东	四川大学华西医院 神经内科
于欣	北京大学第六医院 精神科

顾问：4名

李世绰	中国抗癫痫协会
洪震	中国抗癫痫协会
蔡焯基	安定医院 精神科
吉中孚	回龙观医院 精神科

副主任委员：11名

丁美萍	浙江大学医学院附属第二医院 神经内科
张月华	北京大学第一医院 儿科
周水珍	复旦大学附属儿科医院 神经科
孙红斌	四川省人民医院 神经内科
林卫红	吉林大学第一医院 神经内科
王刚	北京安定医院 精神科
王薇薇	北京大学第一医院 神经内科
王小姗	南京脑科医院 神经内科
徐一峰	上海市精神卫生中心
赵靖平	中南大学湘雅医院 精神科
孙新宇	北京大学第六医院 精神科

秘书：1名

李劲梅	四川大学华西医院 神经内科
-----	---------------

委员：56名

蔡丽伟	北京大学第六医院 精神科
陈葵	北京友谊医院 神经内科
陈倩	首都儿科研究所 神经内科
陈涛	昆明医科大学第一附属医院 神经内科
陈阳美	重庆医科大学附属第二医院 神经内科
陈子怡	中山大学附属第一医院 神经内科
丁晶	复旦大学附属中山医院 神经内科
冯永平	山东省精神卫生中心 老年科
郭谊	浙江大学医学院附属第二医院 神经内科
韩颖	北京大学第一医院 儿科
贺建华	北京安贞医院 精神卫生科
候梅	青岛市妇女儿童医院 神经康复科
胡永东	北京朝阳医院 临床心理科
黄华品	福建医科大学附属协和医院 神经内科
黄绍平	西安交大二附院 儿科
康传媛	昆明医科大学第一附属医院 精神科
况利	重庆医科大学附属第一医院 精神科
李荔	北京大学第六医院 精神科
李其富	海南医学院第一附属医院 神经内科
李晓裔	贵州省人民医院 神经电生理

连亚军	郑州大学第一附属医院 神经内科
刘洁	四川省人民医院 神经内科
刘永红	陕西西京医院 神经内科
刘智胜	武汉市儿童医院 神经内科
马现仓	西安交大一附院 心身科
潘集阳	广州华侨医院 精神心理科
潘松青	武汉大学人民医院 神经科
宋凡	大连医科大学附属第一医院 神经内科
宋毅军	天津医科大学总医院 神经内科
宋治	中南大学湘雅三医院 神经内科
孙伯民	上海瑞金医院 功能神外
孙美珍	山西医科大学第一医院 神经内科
王爱华	山东千佛山医院 神经内科
王长明	北京安定医院 精神科
王惠玲	湖北省人民医院 精神科
王群	北京天坛医院 癫痫科
王天成	兰州大学第二医院 癫痫科
王维平	河北医科大学第二医院 神经内科
王湘庆	解放军总医院 神经内科
邬素萍	哈尔滨医科大学附属第一医院 精神科
肖农	重庆医科大学附属儿童医院 康复科
徐惠琴	温州医科大学附属第一医院 神经内科
徐江涛	乌鲁木齐兰州军区总医院 神经内科
姚丽芬	哈尔滨医科大学附属第一医院 神经内科
尹飞	中南大学湘雅医院 神经内科
虞培敏	上海华山医院 神经内科
袁勇贵	东南大学附属中大医院 心理精神科
翟琼香	广东省人民医院 儿科
张晖	包头市中心医院 神经内科
张岚	四川大学华西医院 心理卫生中心
张明	南昌大学第二附属医院 神经内科
张庆	宁夏医科大学总医院 神经内科
张燕	中南大学湘雅二医院 精神科
钟建民	江西省儿童医院 神经内科
周农	安徽医科大学第一附属医院 神经内科
周新雨	重庆医科大学附属第一医院 精神科