

- and hematopoietic stem/progenitor cell principals[J]. *Blood*, 2007, 109(5):1801-1809
- 8 Pelosi E. Identification of the hemangioblast in postnatal life[J]. *Blood*, 2002, 100(9):3203-3208
 - 9 Bailey A S. Transplanted adult hematopoietic stems cells differentiate into functional endothelial cells[J]. *Blood*, 2004, 103(1):13-19
 - 10 Ciarrocchi A. Id1 restrains p21 expression to control endothelial progenitor cell formation[J]. *PLoS One*, 2007, 2(12):e1338
 - 11 Lin Y. Origins of circulating endothelial cells and endothelial outgrowth from blood[J]. *J Clin Invest*, 2000, 105(1):71-77
 - 12 Timmermans F. Endothelial outgrowth cells are not derived from CD133⁺ cells or CD45⁺ hematopoietic precursors[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(7):1572-1579
 - 13 Rehman J. Peripheral blood "endothelial progenitor cells" are derived from monocyte/macrophages and secrete angiogenic growth factors[J]. *Circulation*, 2003, 107(8):1164-1169
 - 14 Lyden D. Impaired recruitment of bone-marrow-derived endothelial and hematopoietic precursor cells blocks tumor angiogenesis and growth[J]. *Nat Med*, 2001, 7(11):1194-1201
 - 15 Yoder MC. Defining human endothelial progenitor cells[J]. *J Thromb Haemost*, 2009, 7 Suppl 1:49-52
 - 16 Ziegelhoeffer T. Bone marrow-derived cells do not incorporate into the adult growing vasculature[J]. *Circ Res*, 2004, 94(2):230-238
 - 17 Peters B A. Contribution of bone marrow-derived endothelial cells to human tumor vasculature[J]. *Nat Med*, 2005, 11(3):261-262
 - 18 Garcia-Barros M. Tumor response to radiotherapy regulated by endothelial cell apoptosis[J]. *Science*, 2003, 300(5622):1155-1159
 - 19 Nolan DJ. Bone marrow-derived endothelial progenitor cells are a major determinant of nascent tumor neovascularization[J]. *Genes Dev*, 2007, 21(12):1546-1558
 - 20 Ratajczak MZ. Phenotypic and functional characterization of hematopoietic stem cells[J]. *Curr Opin Hematol*, 2008, 15(4):293-300
 - 21 Matsuoka S, *et al.* CD34 expression on long-term repopulating hematopoietic stem cells changes during developmental stages[J]. *Blood*, 2001, 97(2):419-425
 - 22 Clauss M. The vascular endothelial growth factor receptor Flt-1 mediates biological activities. Implications for a functional role of placenta growth factor in monocyte activation and chemotaxis[J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(30):17629-17634
 - 23 Muller A M. *et al.* Expression of the endothelial markers PECAM-1, vWf, and CD34 in vivo and in vitro[J]. *Exp Mol Pathol*, 2002, 72(3):221-229
 - 24 Purhonen S. Bone marrow-derived circulating endothelial precursors do not contribute to vascular endothelium and are not needed for tumor growth[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(18):6620-6625
 - 25 Case J, *et al.* Human CD34+AC133+VEGFR-2+ cells are not endothelial progenitor cells but distinct, primitive hematopoietic progenitors[J]. *Exp Hematol*, 2007, 35(7):1109-1118
 - 26 Makkar RR, Lill M, Chen PS. Stem cell therapy for myocardial repair: is it arrhythmogenic? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42(12):2070-2072
 - 27 Rauscher FM. Aging, progenitor cell exhaustion, and atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2003, 108(4):457-463
 - 28 Silvestre, J. S., *et al.* Transplantation of bone marrow-derived mononuclear cells in ischemic apolipoprotein E-knockout mice accelerates atherosclerosis without altering plaque composition. *Circulation*, 2003, 108(23):2839-42
 - 29 Yoon, C. H., *et al.* Synergistic neovascularization by mixed transplantation of early endothelial progenitor cells and late outgrowth endothelial cells: the role of angiogenic cytokines and matrix metalloproteinases. *Circulation*, 2005, 112(11):1618-27
 - 30 Grunewald, M., *et al.* VEGF-induced adult neovascularization: recruitment, retention, and role of accessory cells. *Cell*, 2006, 124(1):175-89

(收稿:2011-03-15)

(修回:2011-03-24)

癫痫与抑郁障碍的临床关系

陈 葵

癫痫是神经系统的多发病、常见病,癫痫患者除了要忍受不定期癫痫发作的痛苦外,还常常伴发抑郁、焦虑等情感障碍^[1]。由此引发的自杀事件更是屡见不鲜^[2,3]。目前国内外学者对癫痫伴抑郁障碍的临床研究逐渐增多,研究内容从基础到临床逐渐深

入。从基础研究的角度看,二者在中枢神经系统的解剖(海马等)、神经生化(中枢神经系统内的5-羟色胺能神经元、去甲肾上腺素内神经元等)、神经内分泌(皮质激素等)等方面有着密切的联系。同时,临床研究也证实颞叶癫痫患者脑内5-羟色胺受体分布减少,重性抑郁患者海马体积缩小,进一步密切了二者间的联系。这些研究的目的不仅仅是为了明确这两种疾病的发病机制,而且是为了寻找治疗疾病的

作者单位:100050 首都医科大学附属北京友谊医院神经内科

通讯作者:陈葵,电子邮箱:ckui@sina.com

方法,并为最终改善此类患者的生活质量奠基。下文从流行病学的角度出发,综述了癫痫与抑郁间关系的最新的临床研究进展。

一、癫痫是抑郁的危险因素

关于癫痫患者伴发抑郁的患病率研究可分为两类:一类以社区调查为基础,另一类是医院内的临床研究,二者既有相同点,也有许多不同点。社区调查主要由流行病学专家主持,研究工具以抑郁自评量表为主,调查规模、范围比较庞大,例数动辄数以千计,可以摸清某一地区、某一时段的流行病学情况,为卫生决策部门提供

依据。而医院研究主要依靠临床医师,根据疾病诊断标准,对癫痫患者伴发抑郁的诊断可靠,但研究数目相对较少,且到医院就诊的患者癫痫病情可能偏重,所得到的抑郁障碍的发生率常高于社区调查的结果。以上两种方法各有所长也各有所短,因此只有二者相结合才能更好地反映癫痫患者伴发抑郁的状况。

在流行病学调查中,癫痫患者伴发抑郁障碍非常普遍。表 1 是近年来国内外有关癫痫患者伴发抑郁的研究。其中既有社区调查,也有医院研究。

表 1 癫痫患者伴发抑郁的临床研究

作者	发表时间	研究类型	研究对象	研究内容	结果
陈葵等 ^[4]	2008 年	医院研究	214 例 18 岁以上癫痫患者以及 43 例正常健康对照者	使用汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 评定	30.4% 的癫痫患者合并抑郁,显著高于正常健康对照组 6.98%
张美云等 ^[5]	2006 年	医院研究	150 例 14 岁以上癫痫患者	使用汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 17 项版本评定	22.7% 的癫痫患者合并抑郁,其中 26.5% 曾有自杀行为
付朝伟等 ^[6]	2006 年	社区调查	北京、上海、广州和成都的 10 家综合性医院神经内科连续收集癫痫患者 407 例	使用综合医院焦虑抑郁量表 (HAD) 自评, HAD 抑郁症状或焦虑症状 9 分以上者,检查汉密尔顿焦虑量表 (HAMA) 和 HAMD	癫痫患者自评抑郁/焦虑现患率 24.1%。以 HAMD 和 HAMA 评价,女性癫痫患者抑郁症状的现患率高于男性 (32.4% vs 13.6%, $P = 0.043$)。具有抑郁和(或)焦虑症状的非首诊患者中,癫痫患者既往被诊断为抑郁障碍或焦虑障碍的比例分别为 6.2%、2.5%,接受治疗的比率相同
Blum 等 ^[7]	2002 年	社区调查	185000 个家庭成员	调查癫痫、糖尿病、哮喘患者中既往抑郁的发生率	2900 例癫痫患者中 29% 至少发生 1 次重度抑郁,而健康人群 8.6%,糖尿病患者 13%,哮喘患者 16%
Wiegartz 等 ^[8]	1999 年	医院研究	76 例癫痫部分性发作患者	使用定式精神检查 (SCID - IV)	25% 的症状符合轻性抑郁,恶劣心境障碍或其他及待分类的抑郁症。而 30% 符合重度抑郁
O' Donoghue 等 ^[9]	1999 年	社区调查	155 例癫痫患者	大型社区调查,使用医院焦虑抑郁量表	33% 活动性癫痫和 6% 癫痫无发作患者存在抑郁
Jacoby 等 ^[10]	1996 年	社区调查	168 例活动性癫痫患者	大型社区调查,使用医院焦虑抑郁量表	21% 存在抑郁
Edeh 等 ^[11]	1987 年	医院研究	88 例癫痫患者	使用定式精神检查	22% 存在抑郁

有学者总结,社区调查中癫痫合并抑郁障碍的比率在 9% ~ 29%,而医院研究中癫痫合并抑郁障碍的比率高达 27% ~ 58%^[12]。

二、抑郁患者发生癫痫的调查情况

越来越多的证据显示抑郁患者发生癫痫的危险性增高,但绝大多数是回顾性病例对照研究,缺少前瞻性设计严密的试验。表 2 是近年来抑郁患者发生癫痫发作的危险性研究。

三、癫痫和抑郁流行病学研究存在的问题

由于每个研究所采用的抑郁症诊断标准不同,所得出的结果各有差异。此外,由于世界上的国家、种

族众多,文化背景也各有不同,因此国外的研究结果只能做为我们的参考。即使国内也有众多的种族,不同的文化、习俗,这些也限制了研究结果的普遍性。特别是关于抑郁的研究,其根源在于抑郁受社会、文化的影响相当大。但是从现在已经发表的研究分析,癫痫与抑郁存在相互联系,癫痫是抑郁的危险因素,抑郁也是癫痫发作的危险因素。这些现代的研究结果也证实了公元前 5 世纪,希波克拉底提出的观点:癫痫和抑郁之间存在双向联系,癫痫和抑郁可以相互转化,临床表现取决于疾病的作用方向,作用于躯体则为癫痫,作用于心智则为抑郁^[19]。

表 2 抑郁患者发生癫痫发作的研究

作者	发表时间	研究对象	研究方法	结果
Alper K 等 ^[13]	2007 年	FDA 批准进行的抗精神病药Ⅱ期和Ⅲ期临床试验中的抑郁患者	前瞻性研究	安慰剂治疗组的抑郁患者发生癫痫发作的危险性大约是正常人群的 19 倍
Hersdorffer DC 等 ^[14]	2006 年	新诊断癫痫的 10 岁以上的儿童和成人患者	病例对照研究	癫痫患者在第一次癫痫发作前有重度抑郁病史者比对照高 1.7 倍,而有自杀倾向者高 5.1 倍。二者均为癫痫发作的独立危险因素
Hesdorffer 等 ^[15]	2000 年	新诊断癫痫的 55 岁以上成人和老年患者	病例对照研究	癫痫患者在第一次癫痫发作前有抑郁病史者比对照高 3.7 倍
Forsgren 等 ^[16]	1999 年	83 例癫痫患者和 130 例对照者	病例对照研究	新诊断的癫痫患者,在第一次癫痫发作前有抑郁病史者比对照高 7 倍,癫痫部分性发作者在第一次癫痫发作前有抑郁病史者比对照高 17 倍
Hersdorffer 等 ^[17]	1998 年	新诊断癫痫的儿童	病例对照研究	癫痫儿童在第一次癫痫发作前有抑郁病史者比对照高 4 倍
Forsgren 等 ^[18]	1990 年	新诊断癫痫的成年人	病例对照研究	新诊断的癫痫患者,在第一次癫痫发作前有抑郁病史者比对照高 6 倍

参考文献

1 Blumer DP. Behavioral aspects of epilepsy. Principles and practice [M]. New York: Demos Medical Publishing, 2008: 209 – 218

2 Kanner AM, Schachter SC. psychiatric controversies in epilepsy[M]. Elsevier,2008;1 – 18

3 Engel J, Pedley TA, Epilepsy: a comprehensive textbook [M]. 2nd Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 2195 – 2202

4 陈葵,王得新,潘映辐,等. 癫痫合并抑郁障碍的临床研究[J]. 中华神经科杂志,2008,41(9):598 – 601

5 张美云,王凤楼. 癫痫伴发抑郁症的临床研究[J]. 中华神经科杂志,2006,39(3):196 – 197

6 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、焦虑现况研究[J]. 中华流行病学杂志,2006,27(9):803 – 807

7 Blum D, Reed M, Metz A. Prevalence of major affective disorders and manic/hypomanic symptoms in persons with epilepsy: a community survey[J]. Neurology, 2002,(Suppl 3):175

8 Wiegartz P, Seidenberg M, Woodard A, *et al.* Co ~ morbid psychiatric disorder in chronic epilepsy: recognition and etiology of depression [J]. Neurology,1999,53(Suppl 2):S3 – S8

9 O'Donoghue MF, Goodridge DM, Redhead K, *et al.* Assessing the psychosocial consequences of epilepsy: a community based study[J]. Br J Gen Pract, 1999,49(440):211 – 214

10 Jacoby A, Baker GA, Steen N, *et al.* The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from a U K Community study [J]. Epilepsia, 1996,37:148 – 161

11 Edeh J, Toone B. Relationship between interictal psychopathology and the type of epilepsy: results of a survey in general practice[J]. Br J Psychiatry, 1987,151:95 – 101

12 Harden CL. The comorbidity of depression and epilepsy: epidemiology, etiology, and treatment[J]. Neurology, 2002,59(Suppl 4):S48 – S55

13 Alper K, Schwartz KA, Kolts RL, *et al.* Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports[J]. Biol Psychiatry, 2007,62:345 – 354

14 Hesdorffer DC, Hauser WA, Olafsson E, *et al.* Depression and suicide attempt as risk factors for incident unprovoked seizures[J]. Ann Neurol, 2006,59(1):35 – 41

15 Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, *et al.* Major depression is a risk factor for seizures in older adults[J]. Ann Neurol, 2000,47:246 – 249

16 Forsgren L, Nystrom L. An incident case referent study of epileptic seizures in adults[J]. Epilepsy Res, 1999,6: 66 – 81

17 Hesdorffer DC, Ludvigsson P, Hauser WA, *et al.* Depression is a risk factor for epilepsy in children[J]. Epilepsia, 1998,39: 222A

18 Forsgren L, Nystrom L. An incident case referent study of epileptic seizures in adults[J]. Epilepsy Res,1990,6:66 – 81

19 Lewis A. Melancholia: a historical review[J]. J Mental Sci, 1934, 80: 1 – 42

(收稿:2011 – 04 – 13)

(修回:2011 – 04 – 21)