

癫痫精神类共病的研究进展

王 贺, 白金铭, 孙博谦*

北华大学附属医院神经内科, 吉林 吉林

收稿日期: 2025年1月8日; 录用日期: 2025年2月1日; 发布日期: 2025年2月10日

摘 要

癫痫是最常见的慢性神经系统疾病之一, 随着癫痫研究的深入, 癫痫共病引起了人们的广泛关注。癫痫共病可分为精神类共病和非精神类共病, 相关数据显示EP患者的共病发生率很高。加强对共病的了解不仅有助于尽早预防危险因素, 而且可以考虑到癫痫治疗的长期益处, 而且可以提高癫痫患者的生活质量, 促进整体健康。本文就癫痫精神类共病研究进展做一综述, 讨论了共病的流行性学、发病机制、筛查方法和治疗手段, 以识别和治疗早期癫痫患者的伴随疾病, 为更合理的协同治疗策略提供依据。

关键词

癫痫, 癫痫精神类共病, 治疗癫痫药物

Research Progress of Psychiatric Comorbidity of Epilepsy

He Wang, Jinming Bai, Boqian Sun*

Department of Neurology, Affiliated Hospital of Beihua University, Jilin Jilin

Received: Jan. 8th, 2025; accepted: Feb. 1st, 2025; published: Feb. 10th, 2025

Abstract

Epilepsy is one of the most common chronic neurological disorders, and with the deepening of epilepsy research, epilepsy co-morbidities have attracted widespread attention. Epilepsy co-morbidities can be classified into psychiatric co-morbidities and non-psychiatric co-morbidities, and relevant data show that the incidence of co-morbidities in EP patients is high. Increased understanding of co-morbidities not only helps to prevent risk factors as early as possible, but also allows us for consideration of the long-term benefits of epilepsy treatment, and it can improve the quality of life of people with epilepsy and promote overall health. This article provides a review of the progress

*通讯作者。

文章引用: 王贺, 白金铭, 孙博谦. 癫痫精神类共病的研究进展[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(1): 28-34.
DOI: 10.12677/jcpm.2025.41005

in the study of psychiatric co-morbidities in epilepsy, discussing the epidemiology, pathogenesis, screening methods, and treatments of co-morbidities in order to identify and treat concomitant disorders in early-stage patients with epilepsy, and to provide the basis for more rational and synergistic therapeutic strategies.

Keywords

Epilepsy, Epilepsy Psychiatric Co-Morbidity, Therapeutic Drugs for Epilepsy

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

癫痫作为神经系统常见疾病, 发作形式存在多样性, 主要临床表现为突然发作, 短暂运动、感觉、意识、精神异常, 反复发作伴有异常脑电图。随着对癫痫的不断了解, 癫痫共病也成为了关注的重点。癫痫患者同时患有非因果关联的两种及以上疾病, 并且这两种疾病难分主次、相互影响, 分别达到各疾病诊断标准就可以定义为癫痫共病[1]。癫痫共病分为精神类疾病和非精神类疾病。癫痫患者(Patients with Epilepsy, PWE)在认知、精神状态和社会适应行为方面出现的异常的合并症, 这些合并症被统称为癫痫的精神共病[2][3]。在神经病学范畴内, 精神共病最为常见的是抑郁和焦虑, 其次为认知障碍、病耻感。此外, 还涵盖了诸如注意缺陷/多动障碍(Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, ADHD)、精神障碍及一系列精神病理状态等其他形式的精神共病[4]。非精神共病主要包括偏头痛、睡眠障碍、脑血管病、心脏疾病以及慢性阻塞性肺病等。

尽管近些年伴随着遗传学、电生理学、神经影像学的深入研究, 学者们在癫痫的鉴别和诊断等方向取得了巨大的进展, 但在癫痫共病的筛查及治疗上取得的进展甚微, 导致癫痫共病的患者不能得到明确的诊断和充分的治疗[5], 进而影响了患者预后。2017年国际抗癫痫联盟(International League Against Epilepsy, ILAE)[6]也推荐新的癫痫分类标准, 明确强调了对癫痫共病的早期识别及干预。与非精神类癫痫共患病相比, 精神类共患病缺乏明显的躯体症状, 在临床上较容易漏诊, 且抗癫痫药物与精神类药物之间相互作用, 不合理的用药配伍会使二者不能发挥最佳疗效, 延误病情, 甚至加重癫痫发作, 影响了抗癫痫药物的治疗效果和癫痫患者的预后, 降低了患者生活质量。因此探讨癫痫精神类共患病发病机制, 明确癫痫精神类共患病的诊断方法, 探索对癫痫精神类共患病治疗的原则与措施, 才能够最大程度地提升癫痫患者的治疗效果。本综述就癫痫精神类共病的流行病学、发病机制、筛查方法及治疗手段等方面简要概括。

2. 流行病学

相关数据显示癫痫患者的共病发生率很高, 是一般人群的8倍, 大约50%的活动性癫痫成人患者至少有一种共病[7], 频繁癫痫发作、药物的不良反应、合并精神障碍及认知障碍会对PWE和家庭的生活质量产生破坏性影响[8]。流行病学研究的数据表明, 几种精神疾病与癫痫之间存在“双向”关系, 包括情绪和焦虑障碍、ADHD和精神病[9]。甚至有人认为, 合并症往往比癫痫发作本身对PWE的生活质量有更大的影响[10]。根据系统文献回顾, 抑郁和焦虑是成年癫痫患者中最常见的精神合并症, 患病率分别为35.0%和25.6%, 远高于一般人群和其他慢性病患者; 而精神分裂症和双相情感障碍等精神病谱系疾病则

较为罕见[3]。在成人中,精神合并症的最高患病率发生在颞叶癫痫(Temporal Lobe Epilepsy, TLE)和难治性癫痫(抑郁症, 55%; 焦虑, 28.7%) [11]。数据存在范围波动可能与样本量、诊断标准、评估人群、测量工具的不同有关[12]。

3. 发病机制

早在公元前 2000 年,希波克拉底就提出了癫痫与抑郁、焦虑是一种双向关系[13]。自此,众多学者一直致力于深入研究癫痫与抑郁、焦虑之间的潜在联系,旨在为癫痫所致的精神类共病的临床治疗开辟新的路径和思路[14]。迄今为止,癫痫合并抑郁、焦虑的具体机制尚未明确,不同学者保持各自观点,目前比较受关注的几个学说是:神经递质假说(5-羟色胺、 γ -氨基丁酸、多巴胺受体、去甲肾上腺素)、信号通路(环磷酸腺苷反应元件结合蛋白, CREB、电压门控钾通道复合体, VGKC、p38 丝裂原激活激酶, MAPK)、神经营养因子(脑源性神经营养因子、神经生长因子)及炎症机制学说(白细胞介素- 1β 、白细胞介素-6)、遗传因素学说等。

3.1. 神经递质假说

脑内兴奋性、抑制性神经递质[15]平衡失调,或其受体分布异常、功能障碍,影响正常的信号传导通路,从而导致神经元过度异常放电,最终诱发癫痫。假说认为抑郁症患者体内单胺(包括 5-羟色胺(5-Hydroxytryptamine, 5-HT))、去甲肾上腺素和等多巴胺神经递质)的浓度与功能的失衡、紊乱,导致传导受损,从而增加了抑郁症的发病风险[16]。动物研究表明 5-HT、去甲肾上腺素(Norepinephrine, NE)、多巴胺(Dopamine, DA)活性降低也会加速癫痫发作,致使发作频率增加和程度加重[17]。抑郁症患者 5-HT 信号传导通路受损、L-色氨酸(5-羟色胺前体)水平下降、抑郁症患者大脑中 5-羟色胺转运体(Serotonin Transporter, SERT)表达和受体 5-HT (1A)的结合减少[18]。丙戊酸钠在治疗癫痫中的作用机制涉及提升脑内抑制性神经递质的浓度,尤其是 γ -氨基丁酸(γ -Aminobutyric Acid, GABA),从而有效抑制癫痫病灶异常放电的扩散[19]。

3.2. 信号通路

在颞叶癫痫小鼠认知障碍的研究中发现环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(cAMP Response Element Binding Protein, CREB)及其下游信号通路产生的介质表达降低。CREB 抑制加重了颞叶癫痫相关的氧化神经元凋亡和记忆衰退[20]。电压门控钾通道复合体(Voltage Gated Potassium Channel Complex, VGKC)与癫痫有关,与记忆障碍、焦虑、视觉注意力和神经区抑制控制有关[21]。体内 p38 丝裂原激活激酶(p38 Mitogen Activated Kinase, MAPK)的激活通过抑制突触可塑性相关蛋白的表达导致认知障碍[22]。因此,识别癫痫中功能失调的信号通路可能为抗癫痫治疗提供新的靶点。

3.3. 神经营养因子

作为一种广泛分布于大脑皮层、海马、下丘脑等部位的蛋白质,脑源性神经营养因子(Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF)具有调节机体认知、学习和情感变化的功能[23]。机体为代偿抑制癫痫的发作,会使 BDNF 水平下调,导致神经元可塑性和形成记忆能力下降,这些变化可能进一步引发海马区的损伤,进而不仅加剧认知功能的障碍,还可能成为抑郁症状发生的诱因[20]。而神经生长因子(Nerve Growth Factor, NGF)作为较早发现的神经营养因子,在神经元保护和突触结构的再生以及神经损伤后的功能恢复与重建等多个关键方面展现出至关重要的作用,也被证实与癫痫患者抑郁、焦虑症状的发生存在显著的相关性[24],可能通过影响神经元的生存状态和突触链接,间接地调节癫痫患者的情绪状态。

3.4. 炎症机制学说

炎症在癫痫的发展和进程中发挥着至关重要的作用,这一学说认为炎症相关蛋白的激活增多以及炎症因子的大量释放,均是癫痫发病过程中的关键环节[25]。脑中的炎症因子具有调节神经递质代谢、突触可塑性、神经内分泌等功能的作用。

白介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等促炎细胞因子可以自由通过血脑屏障,在抑郁症患者血液中浓度显著升高[26],可以通过与神经纤维相关的细胞因子受体结合或通过炎症刺激信号传递到相关大脑区域。

在相关的癫痫模型实验中可以发现大脑中炎症因子白细胞介素 1 β (IL-1 β)及其受体 IL-1R1 和 IL-1RA 的上调[27]。由此可见,免疫反应通过复杂机制显著增加1 癫痫的易感性,其中炎性介质 IL-1 β 能够有效阻断糖皮质激素的调控作用,紊乱 5-HT 这一关键神经递质的传导通路,下丘脑-垂体-肾上腺轴(The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis, HPA or HTPA Axis)功能亢进,从而导致癫痫共病抑郁的发生[28]。近年来随着对炎症机制在神经系统疾病中作用的深入研究,科学家们发现炎症因子白细胞介素-6 (IL-6)在癫痫及其伴随抑郁症状中扮演着重要角色,其水平升高可导致 5-羟色胺代谢障碍,从而导致抑郁的发生。

4. 筛查方法

4.1. 癫痫抑郁共患病

强调对疾病的早期诊断和及时治疗,对于有效控制癫痫症状及显著提升患者的生活质量具有重大意义。Gill 等[29]人通过对癫痫患者抑郁筛查工具的系统评价,指出癫痫神经障碍抑郁量表(NDDIE)是目前最常用的筛查工具[30]。ILAE 精神病委员会推荐使用 NDDI-E 量表进行筛查。建议所有新诊断癫痫患者以及主诉中包含抑郁相关等都应每年进行一次抑郁筛查[31]。贝克量表(Beck)及其改进的认知情感分量表仅次于 NDDIE 的使用,而后使用频数由多到少的依次是:医院焦虑和抑郁量表(HADS-D)、情绪温度计、患者健康问卷及汉密尔顿抑郁量表等。评估内容还包括患者抑郁症状严重程度、功能障碍程度、自杀风险和[31]。

4.2. 癫痫焦虑共患病

Lane [32]主张对于首发癫痫的患者就应进行焦虑的筛查。医生应注意相应询问,同时抗癫痫药物的不良情绪反应也应考虑排除。汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)、焦虑自评量表(Self-Rating Anxiety Scale, SAS),综合性医院焦虑抑郁量表(Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)、改良耶鲁术前焦虑量表(m-YPAS)评分均可作为焦虑症状筛查和评估的有效工具[33]。ILAE [34]推荐广泛性焦虑障碍量表(GAD-7)作为初筛量表。且已有研究表明得分 > 6 则提示癫痫患者伴有焦虑障碍。

5. 药物治疗

抑郁、焦虑是诱发癫痫发作的危险因素之一[35],长期的抑郁、焦虑也会影响癫痫患者应用 AEDs 的依从性,进而导致癫痫病情加重。Alan [36]认为癫痫的发生不仅仅是癫痫发作一种因素导致的,其他身心共患病也是促使癫痫发生甚至是癫痫患者死亡的重要因素,并认为癫痫是由全身功能障碍引起的癫痫发作和共病的总和,因此癫痫的综合治疗也应包括全身功能障碍的治疗。

5.1. AEDs 药物选择

对于癫痫的治疗,临床医生往往更多关注的是如何有效地控制癫痫发作和减小药物的不良反应,而忽略了抗癫痫药物(Anti-Epileptic Drugs, AEDs)对患者心境障碍的影响。目前常用的抗癫痫药物包括传统

抗癫痫药物(卡马西平、丙戊酸钠、氯硝西泮、乙琥胺、苯妥英钠等)及新型抗癫痫药物(托吡酯、拉莫三嗪、奥卡西平、左乙拉西坦、普瑞巴林、加巴喷丁等)[37]。

HOPH 等研究表明,具备多种作用机制的 AEDs 如丙戊酸盐,不仅具有缓解癫痫患者抑郁情绪的效用,还能有效预防抑郁等精神症状发生[38]。钠离子通道阻滞剂卡马西平、拉莫三嗪,也具有稳定情绪的作用,被常规用于治疗双相情感障碍患者。钙离子通道阻滞剂普瑞巴林(Pregabalin)具有抗焦虑作用,其次是加巴喷丁(Gabapentin)[39]。PISANI 等提出如左乙拉西坦、吡仑帕奈和托吡酯等可能反而会加重甚至导致抑郁等精神病的发生[39]。艾司利卡西平和唑尼沙胺容易引发癫痫患者精神行为异常,这也常被认为是导致二者停药的主要原因[40]。通常情况下抑郁为使用抗癫痫药而诱发,减轻该症状的一种策略是通过降低抗癫痫药剂量[41]。拉考沙胺作为添加药物在治疗儿童耐药性癫痫方面展现出了良好的疗效和耐受性[42]。同时,不可忽略的是联合治疗有可能被认为是导致癫痫伴生抑郁的危险因素。氯巴占也可用于某些难治性癫痫的辅助治疗[43]。Pavlova 等的一项前瞻性研究中,发现使用氯巴占治疗后的成人癫痫患者在失眠的严重程度上觉醒次数较治疗前减少,癫痫发作次数减少[44]。因此,在选择抗癫痫药上医生必须精确、慎重。

5.2. 精神类药物的选择

在服用 AEDs 的基础上加用合适的抗精神类药物的治疗,可明显改善癫痫患者的不良情绪,增加患者用药的依从性,更有效地控制癫痫的发生。值得注意的是抗抑郁药的服用剂量与其致病作用密切相关。临床上用于治疗抑郁最常用的药物[45]是选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs),其次是 5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs),两者为一线用药,且 SSRIs 较为常用。SSRIs 如氟西汀、舍曲林、帕罗西汀、西酞普兰、氟伏沙明等,具有抗惊厥的作用,可以减少癫痫发作的频率,因此目前已经成为用于治疗癫痫患者抑郁的一线药物。SNRIs 如文拉法辛、度洛西汀。其他类型药物有选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂如瑞波西汀等,以及去甲肾上腺素和特异性 5-羟色胺再摄取抑制剂(NaSSAs)如米氮平等[45]。HILLT 等[46]观察到致病风险较高的抗抑郁药为文拉法辛、洛非拉明和曲唑酮。某些三环类抗抑郁药、氯氮平、安非他酮和马普替林有降低癫痫发作阈值的可能,且与剂量依赖性风险相关,从而增加癫痫的频率[47]。同时,癫痫发作的阈值或与抗抑郁药的服药时间有关。合理使用 SSRIs 及 SNRIs 能够在一定程度上起到抗癫痫的作用[45][46]。显然,癫痫共病抑郁患者用药时要谨慎,为确保安全有效,建议在服药初期采用单药小剂量的给药方式。AEDs 与精神药物之间的相互作用可能导致难以预测个体反应。药代动力学相互作用可通过药物监测进行评估,因此比药效学相互作用更有据可查。另一个需要仔细评估的方面是患者对治疗的依从性。对所有这些方面的仔细评估有助于优化治疗,并对癫痫发作控制、精神健康和生活质量产生积极影响[39]。

6. 小结

综上,癫痫患者共患精神类疾病的风险大、发病率高、起病隐匿,用药方案复杂,这对患者病情控制及预后都有很大的影响,因此临床工作者需要细心、敏锐,及早对癫痫患者进行情感障碍筛查,并给予针对性、个体化用药,用药期间也需要密切随访、监测癫痫患者的情感变化。争取对癫痫患者共患精神类疾病的患者做到早发现、早诊断、早治疗,优化对癫痫患者的长期管理。不仅避免了医疗资源的浪费,同时还减轻患者、家庭和社会的经济负担!

基金项目

吉林省教育厅科学技术研究项目(JJKH20210062KJ); 吉林省发展和改革委员会项目(2021C018)。

参考文献

- [1] 王小珊, 苗爱亮, 刘红星, 卢婧. 癫痫共病头痛[J]. 中风与神经疾病杂志, 2024, 41(6): 493-498+577.
- [2] Kanner, A.M. (2017) Psychiatric Comorbidities in New Onset Epilepsy: Should They Be Always Investigated? *Seizure*, **49**, 79-82. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2017.04.007>
- [3] Lu, E., Pyatka, N., Burant, C.J. and Sajatovic, M. (2021) Systematic Literature Review of Psychiatric Comorbidities in Adults with Epilepsy. *Journal of Clinical Neurology*, **17**, 176-186. <https://doi.org/10.3988/jcn.2021.17.2.176>
- [4] 宋晓彤. 成人癫痫患者人格、心理健康水平变化及影响因素分析[D]: [硕士学位论文]. 大连: 大连医科大学, 2023.
- [5] Holmes, G.L. and Noebels, J.L. (2016) The Epilepsy Spectrum: Targeting Future Research Challenges. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **6**, a028043. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028043>
- [6] Scheffer, I.E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M.B., French, J., Guilhoto, L., *et al.* (2017) ILAE Classification of the Epilepsies: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, **58**, 512-521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>
- [7] 陈思蕊, 李军强, 党小利, 王天成. 吡仑帕奈在癫痫共病治疗中的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2024, 29(3): 354-360.
- [8] Devinsky, O., Vezzani, A., O'Brien, T.J., Jette, N., Scheffer, I.E., de Curtis, M., *et al.* (2018) Epilepsy. *Nature Reviews Disease Primers*, **4**, Article No. 18024. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.24>
- [9] Hesdorffer, D.C. (2016) Comorbidity between Neurological Illness and Psychiatric Disorders. *CNS Spectrums*, **21**, 230-238. <https://doi.org/10.1017/s1092852915000929>
- [10] Verrotti, A., Carrozzino, D., Milioni, M., Minna, M. and Fulcheri, M. (2014) Epilepsy and Its Main Psychiatric Comorbidities in Adults and Children. *Journal of the Neurological Sciences*, **343**, 23-29. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.05.043>
- [11] Christian, C.A., Reddy, D.S., Maguire, J. and Forcelli, P.A. (2020) Sex Differences in the Epilepsies and Associated Comorbidities: Implications for Use and Development of Pharmacotherapies. *Pharmacological Reviews*, **72**, 767-800. <https://doi.org/10.1124/pr.119.017392>
- [12] Munger Clary, H.M. (2014) Anxiety and Epilepsy: What Neurologists and Epileptologists Should Know. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, **14**, Article No. 445. <https://doi.org/10.1007/s11910-014-0445-9>
- [13] Kwon, O. and Park, S. (2014) Depression and Anxiety in People with Epilepsy. *Journal of Clinical Neurology*, **10**, 175-188. <https://doi.org/10.3988/jcn.2014.10.3.175>
- [14] Thapar, A., Kerr, M. and Harold, G. (2009) Stress, Anxiety, Depression, and Epilepsy: Investigating the Relationship between Psychological Factors and Seizures. *Epilepsy & Behavior*, **14**, 134-140. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.09.004>
- [15] 周洪莉, 张祚, 周吉银. GABA 能神经系统与神经退行性病变的研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2019, 22(1): 86-92.
- [16] Schildkraut, J.J. (1965) The Catecholamine Hypothesis of Affective Disorders: A Review of Supporting Evidence. *American Journal of Psychiatry*, **122**, 509-522. <https://doi.org/10.1176/ajp.122.5.509>
- [17] Eisch, A.J. and Petrik, D. (2012) Depression and Hippocampal Neurogenesis: A Road to Remission? *Science*, **338**, 72-75. <https://doi.org/10.1126/science.1222941>
- [18] Borroto-Escuela, D.O., Ambrogini, P., Chruścicka, B., Lindskog, M., Crespo-Ramirez, M., Hernández-Mondragón, J.C., *et al.* (2021) The Role of Central Serotonin Neurons and 5-HT Heteroreceptor Complexes in the Pathophysiology of Depression: A Historical Perspective and Future Prospects. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 1927. <https://doi.org/10.3390/ijms22041927>
- [19] Romoli, M., Mazzocchetti, P., D'Alonzo, R., Siliquini, S., Rinaldi, V.E., Verrotti, A., *et al.* (2019) Valproic Acid and Epilepsy: From Molecular Mechanisms to Clinical Evidences. *Current Neuropharmacology*, **17**, 926-946. <https://doi.org/10.2174/1570159x17666181227165722>
- [20] Xing, J., Han, D., Xu, D., Li, X. and Sun, L. (2019) CREB Protects against Temporal Lobe Epilepsy Associated with Cognitive Impairment by Controlling Oxidative Neuronal Damage. *Neurodegenerative Diseases*, **19**, 225-237. <https://doi.org/10.1159/000507023>
- [21] Fan, Z., Feng, X., Fan, Z., Zhu, X. and Yin, S. (2018) Immunotherapy by Targeting of VGKC Complex for Seizure Control and Prevention of Cognitive Impairment in a Mouse Model of Epilepsy. *Molecular Medicine Reports*, **18**, 169-178. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9004>
- [22] Ye, Q., Zeng, C., Luo, C. and Wu, Y. (2020) Ferostatin-1 Mitigates Cognitive Impairment of Epileptic Rats by Inhibiting P38 MAPK Activation. *Epilepsy & Behavior*, **103**, Article ID: 106670. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106670>

- [23] Liu, Z., Yin, R., Fan, Z., Fan, H., Wu, H., Shen, B., *et al.* (2020) Gender Differences in Associated and Predictive Factors of Anxiety and Depression in People with Epilepsy. *Frontiers in Psychiatry*, **11**, Article No. 670. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00670>
- [24] Gilliam, F.G., Santos, J., Vahle, V., Carter, J., Brown, K. and Hecimovic, H. (2004) Depression in Epilepsy: Ignoring Clinical Expression of Neuronal Network Dysfunction? *Epilepsia*, **45**, 28-33. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.452005.x>
- [25] 孙慧靓, 张鸿. 癫痫共患认知障碍发病机制及诊治研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2024, 44(1): 75-79.
- [26] Morrens, M., Overloop, C., Coppens, V., Loots, E., Van Den Noortgate, M., Vandenameele, S., *et al.* (2022) The Relationship between Immune and Cognitive Dysfunction in Mood and Psychotic Disorder: A Systematic Review and a Meta-Analysis. *Molecular Psychiatry*, **27**, 3237-3246. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01582-y>
- [27] Dantzer, R., O'Connor, J.C., Freund, G.G., Johnson, R.W. and Kelley, K.W. (2008) From Inflammation to Sickness and Depression: When the Immune System Subjugates the Brain. *Nature Reviews Neuroscience*, **9**, 46-56. <https://doi.org/10.1038/nrn2297>
- [28] Butler, T., Harvey, P., Cardozo, L., Zhu, Y., Mosa, A., Tanzi, E., *et al.* (2019) Epilepsy, Depression, and Growth Hormone. *Epilepsy & Behavior*, **94**, 297-300. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.01.022>
- [29] Gill, S.J., Lukmanji, S., Fiest, K.M., Patten, S.B., Wiebe, S. and Jetté, N. (2017) Depression Screening Tools in Persons with Epilepsy: A Systematic Review of Validated Tools. *Epilepsia*, **58**, 695-705. <https://doi.org/10.1111/epi.13651>
- [30] Kerr, M.P., Mensah, S., Besag, F., de Toffol, B., Ettinger, A., Kanemoto, K., *et al.* (2011) International Consensus Clinical Practice Statements for the Treatment of Neuropsychiatric Conditions Associated with Epilepsy. *Epilepsia*, **52**, 2133-2138. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03276.x>
- [31] 李劲梅. 癫痫伴抑郁诊断治疗的中国专家共识(2022 修订版) [J]. 癫痫杂志, 2022, 8(6): 488-493.
- [32] Lane, C., Crocker, C., Legg, K., Borden, M. and Pohlmann-Eden, B. (2018) Anxiety and Depression in Adult First Seizure Presentations. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, **45**, 144-149. <https://doi.org/10.1017/cjn.2017.285>
- [33] 周东, 吴欣桐, 李劲梅. 癫痫共病的诊断和治疗[J]. 西部医学, 2019, 31(6): 821- 827.
- [34] Zinchuk, M., Kustov, G., Pashnin, E., Gersamia, A., Rider, F., Yakovlev, A., *et al.* (2021) Validation of the Generalized Anxiety Disorder-7 (GAD-7) in Russian People with Epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, **123**, Article ID: 108269. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108269>
- [35] Holmes, G.L. (2020) Drug Treatment of Epilepsy Neuropsychiatric Comorbidities in Children. *Pediatric Drugs*, **23**, 55-73. <https://doi.org/10.1007/s40272-020-00428-w>
- [36] Yuen, A.W.C., Keezer, M.R. and Sander, J.W. (2018) Epilepsy Is a Neurological and a Systemic Disorder. *Epilepsy & Behavior*, **78**, 57-61. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.10.010>
- [37] 张灿文, 于煥君, 党和勤, 等. 抗癫痫药物血药浓度监测结果分析[J]. 临床合理用药, 2023, 16(18): 156-158+162.
- [38] Ho, P., Leung, W.C., Leung, I.Y. and Chang, R.S. (2020) Factors Associated with Depression in People with Epilepsy: A Retrospective Case-Control Analysis. *Hong Kong Medical Journal*, **26**, 311-317. <https://doi.org/10.12809/hkmj198310>
- [39] Pisani, F., Rosa Pisani, L., Barbieri, M.A., de Leon, J. and Spina, E. (2023) Optimization of Therapy in Patients with Epilepsy and Psychiatric Comorbidities: Key Points. *Current Neuropharmacology*, **21**, 1755-1766. <https://doi.org/10.2174/1570159x20666220526144314>
- [40] Dussaule, C. and Bouilleret, V. (2018) Psychiatric Effects of Antiepileptic Drugs in Adults. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement*, **16**, 181-188. <https://doi.org/10.1684/pnv.2018.0733>
- [41] 张顺宵, 蔡丽, 刘毅. 癫痫病伴发抑郁症的中西医诊治[J]. 吉林中医药, 2016, 36(1): 31-34.
- [42] Rüegger, A.D., Freeman, J.L. and Harvey, A.S. (2018) Lacosamide in Children with Drug-resistant Epilepsy. *Journal of Paediatrics and Child Health*, **55**, 194-198. <https://doi.org/10.1111/jpc.14156>
- [43] 张波, 张抒扬, 许婷婷, 等. 氯巴占治疗难治性癫痫专家共识(2022) [J]. 协和医学杂志, 2022, 13(5): 768-782.
- [44] 胡盼, 肖争. 癫痫共病失眠的研究进展[J]. 癫痫与神经电生理学杂志, 2024, 33(4): 237-242.
- [45] 林雨, 赵宏飞, 商庆新. 癫痫共病抑郁的中西医治疗研究进展[J]. 中国民间疗法, 2024, 32(11): 121-125.
- [46] 傅蓉, 李鸣, 杨紫茜, 等. 癫痫伴发抑郁的研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2019, 36(10): 955-957.
- [47] Detyniecki, K. (2021) Do Psychotropic Drugs Cause Epileptic Seizures? A Review of the Available Evidence. In: Jones, N.C. and Kanner, A.M., Eds., *Psychiatric and Behavioral Aspects of Epilepsy: Current Perspectives and Mechanisms*, Springer International Publishing, 267-279. https://doi.org/10.1007/7854_2021_226