

· 综 述 ·

# 心理干预应用于癫痫伴发抑郁患者的研究新进展

王 婷 综述, 蒙华庆<sup>△</sup>, 胡 华 审校

(重庆医科大学附属第一医院心理卫生中心 400016)

**关键词:** 癫痫; 抑郁; 心理干预

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.12.030

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)12-1221-03

大量研究显示,抑郁障碍在癫痫患者中普遍存在,并且是导致癫痫患者产生自杀观念、自杀企图和行为的严重危险因素。故癫痫中抑郁障碍的诊断及有效治疗对于改进癫痫患者长期的健康是非常必要的。本文就癫痫伴发抑郁障碍在心理干预方面的最新研究进展作一综述。

## 1 癫痫伴发抑郁的心理干预

癫痫伴发抑郁的心理威胁因素包括一般的心理应激模式框架(素质-应激模式)即由被诊断为“癫痫”所造成的长期心理压力和反复发作且毫无征兆的癫痫发作所带来的习得性无助(也称作“外控点”)来概括<sup>[1-2]</sup>。当心理因素是抑郁发生的主要因素时,最合适的治疗应旨在减轻心理压力。

抑郁障碍的存在可能预示抗癫痫药物(AEDs)治疗的失败和癫痫手术治疗效果欠佳<sup>[3-4]</sup>。因此,对癫痫患者伴发抑郁障碍的早期识别及拟定综合治疗方案是非常必要的。本文则主要介绍心理干预的相关研究新进展,具体总结如下。

### 1.1 认知-行为疗法(cognitive-behavioral therapy, CBT)

CBT和抗抑郁药物疗法是目前推荐的对癫痫伴发抑郁患者的两种有效治疗方法。在比较CBT和抗抑郁药的研究中显示,两种方法的疗效相当,而CBT对预防疾病的复发更有优势<sup>[5]</sup>。抗抑郁药物治疗后的残余症状应用CBT可明显降低抑郁的复发率。对于慢性躯体性疾病合并抑郁的患者,CBT有更好的疗效<sup>[6]</sup>。在癫痫伴发抑郁、焦虑的研究报道显示,CBT能够改善抑郁、焦虑、负性自动思维、认知观念和应对方式。对首次诊断癫痫的青少年患者发生抑郁有预防作用<sup>[7]</sup>。此外,大量研究显示,CBT以及相关的行为疗法对改善癫痫患者生活质量及辅助降低癫痫发作的频率也有一定疗效。

研究显示,CBT之所以有明显疗效是因为它能改变大脑功能。同许多抗抑郁药物一样(如文拉法辛、氟西汀),CBT能够改变左背内侧前额叶皮质、左颞叶皮层内部和丘脑的大脑活性<sup>[8]</sup>,同时还能改变顶叶后部和海马区的激活作用,这种作用是抗抑郁药物没有的,可能对癫痫患者有特殊的裨益<sup>[9]</sup>。Ma和Teasdale<sup>[10]</sup>对抑郁症、颞叶癫痫、颞叶癫痫伴发抑郁的相关功能神经影像学、病理生理学的研究中,功能神经影像学对比结果显示:癫痫伴发抑郁患者的额叶皮质、颞叶、丘脑和海马区活性减低。抑郁症患者(有或无癫痫)的左背内侧前额叶皮质区域活性增高和额叶皮质和丘脑区域活性减低。颞叶癫痫患者(有或没有抑郁症)在额叶、颞叶和海马区活性明显减低。说明抑郁症(有或无癫痫)和颞叶癫痫患者(有或没有抑郁症)病理生理学改变存在重叠。而CBT能够作用于颞叶癫痫伴发抑郁疾病导致功能失调的脑区,包括额叶、前额叶皮质、颞叶、丘脑和海马区,发挥一定的疗效。

近年来,研究人员针对抑郁治疗的CBT融入了正念训练<sup>[11]</sup>。正念训练(正念禅修)即通过对各种事物单纯的观察与

觉知后,日益发展起对一切感受毫无贪嗔完全接纳的平等心和日益微细与敏锐的觉知力,使人达至最终的觉悟与解脱。其中接受和投入疗法(acceptance and commitment therapy, ACT)就是在CBT的基础上融入了正念训练理论对患者进行干预。研究显示,在仅仅几个小时的接受和投入疗法后,患者健康相关生活质量量表及癫痫发作均有明显的改善<sup>[12]</sup>。而CBT衍生出的行为激活疗法对于抑郁症状也有较好的疗效,其优势在于仅要求患者有低水平的自我觉察能力即可,适用于大多数有认知能力损害的癫痫伴发抑郁患者,对表现为躯体症状的抑郁疗效优于错误认知引起的抑郁<sup>[13]</sup>。

### 1.2 相关的行为疗法

**1.2.1 健康行为训练** 目前少量研究显示<sup>[14-15]</sup>,健康行为训练对患者健康相关行为有阳性影响,减少异常行为的发生。并且可提高患者的主观生活质量,社会适应能力,自尊水平,自我概念水平,它是一种有效、快速、简便的康复训练方法。

**1.2.2 增强自我效能干预** 抑郁可导致低自我效能,从而对个体心理健康的水平产生不利影响。研究显示<sup>[16-17]</sup>,增强自我效能干预不仅能提高癫痫患者的自我效能,消除自卑、增强其自信心和自尊心,而且能使患者使用积极的应付方式解决问题,明显提高癫痫患者的总体幸福感和社会适应能力。

**1.2.3 自我管理训练** 美国护理专家Orem认为,个人对维护自己的健康负有直接的责任,个人完全可以通过自我管理来达到疾病治疗和康复的目的。研究显示<sup>[18-19]</sup>:自我管理训练能提高癫痫患者的自理水平,改善癫痫患者的心理障碍,使癫痫患者较多地使用成熟的应付方式,明显改善患者的生活质量,对改善社会功能有积极的促进作用。

**1.2.4 生物反馈疗法和放松训练** 它们除了能改善患者的情绪问题,提高患者生活质量外,研究发现,在耐抗癫痫药物的患者中,生物反馈疗法有明显的辅助降低癫痫发作的作用。近年来,研究人员对癫痫伴发抑郁人群实施了一项UPLIFT计划<sup>[8]</sup>(using practice and learning to increase favorable thoughts),即用实践学习来增加阳性思维。方案设计包括3大主题,分别是CBT训练,正念训练,放松训练。结果显示:这项计划能够促进参与者识别和改善意识到的思维(CBT训练)和没有意识到的思维(正念训练)。类似综合性的方案还有积极应对癫痫(coping openly and personally with epilepsy, COPE),认识癫痫,支持及教育患者(epilepsy awareness, support and education, EASE)等都取得了一定疗效。

### 1.3 其他心理干预方式

**1.3.1 家庭干预** 李秀辉等<sup>[20]</sup>和卢世臣<sup>[21]</sup>的研究显示,癫痫患者在家庭干预后得到了较多的家庭支持,并且有利于指导家长给患者提供良好的家庭环境,提高患者的自尊水平,减少异常行为的发生,使患者的心理和社会适应能力得到全面康

<sup>△</sup> 通讯作者, E-mail: mhq99666@sina.com.

复。此外,对家庭功能缺陷有一定的改善作用。

**1.3.2 心理剧** 心理剧是团体心理治疗的方法之一,它不以谈话为主,而以某种心理冲突情境下的自发表演为主。研究证明<sup>[22-23]</sup>,心理剧能够帮助癫痫患者消除自卑心理,改善青少年癫痫患者的负性情绪,使患者较多地使用成熟的应付方式,提高患者的生活质量,促进患者社会心理功能恢复。

目前上述心理干预模式中,大多研究者采取以团体治疗为主的干预形式,并取得了较好的效果。团体心理治疗是在团体情境中提供心理帮助与指导的一种心理咨询与治疗形式。它是通过团体内人际交互作用,促使个体在交往中通过观察、学习、体验,认识自我、探讨自我、接纳自我,调整和改善与他人的关系,学习新的态度与行为方式。它具有对成员影响广泛,咨询效率高,咨询效果易巩固的特点,并且患者的出勤率很高,是一种可实行、可接受和有前途的干预形式。

综上所述,各种心理干预方法对癫痫伴发抑郁的患者目前已取得有了一定的疗效。目前, CBT 仍是国内外学者研究最多,公认的有效治疗方法之一,而 ACT、家庭干预、心理剧、患者教育等研究报道较少。此外,大量研究显示,抗抑郁药物合并心理干预比起单独用二者之一治疗有更好的疗效,且经长期随访后已被证明是持久有效的。

## 2 心理干预存在的问题

### 2.1 研究设计方案的问题

**2.1.1 研究中疗效指标的问题** 除少部分研究外,大多数实验研究均是应用心理测量表对实验进行评估,经过统计分析后若结果存在统计学差异,就认为治疗有效,那么这种所谓的“疗效”在临床上就真的有现实意义吗? 目前已有研究者提出质疑,并思考应用其他更加准确和直接的测定方法对其疗效进行评估。例如,有实验就通过测定血清水平来反应心理干预前后患者依从性的改变<sup>[24]</sup>。此外,研究中对测试结果的评价,没有精确可行的共同标准,如对抑郁、生活质量治疗前后的评估,不同的实验应用不同的抑郁、生活质量量表,这些都不利于实验间结果的对比及参考,限制了研究的发展。

**2.1.2 研究样本量小、非随机对照** 多数试验中研究对象不足,仅有少数研究的受试者达到 100 人以上,大多在 30~60 人,并且大多数实验设计缺乏随机对照实验研究。

### 2.2 临床应用的问题

**2.2.1 临床应用较少** 只有极少数研究中的心理干预方法得到推广和使用是不容忽视的问题。英国相关研究显示大多数的干预模式在证明了其可行性后<sup>[25]</sup>,研究人员就不再做进一步地深入探讨和尝试于临床的广泛使用。而即便应用于临床的那一小部分干预方式大多也疗效不佳或是疗效一般。再者,尽管心理问题对癫痫患者生活质量和治疗疗效评估影响巨大,但经过调查显示<sup>[26]</sup>,很多国家癫痫治疗中心并没有常规开展心理干预,甚至没有这项治疗。仅有很少的知名癫痫研究者参与到相关正式的心理干预的研究中来,大多为非癫痫研究的心理/精神方面人员<sup>[26]</sup>。综上所述可以看出,药物治疗与心理干预发展不同步的现象严重,这在很大程度上影响了癫痫疾病总体的治愈率及疗效。

**2.2.2 主动接受及坚持治疗患者较少** 癫痫心理干预的一般周期为 1~3 个月,大多为每周定期干预,每次治疗 1~3 h 不等,很多患者表示治疗时间经常与工作生活日程冲突,加之有些患者离医院较远,故多数患者不愿参加或中途不能坚持最后以治疗失败告终。除此之外,高昂的治疗费用也是一个非常现实的问题,并且对其了解甚少,故不愿主动接受及坚持治疗。

尽管心理干预的实施问题非常迫切解决,但心理干预的理

论基础仍然处于初级的发展阶段也是问题所在,各种心理干预的理论模式及其疗效问题仍需要更多的循证研究证实,并期待最终能探索出易于临床应用和推广的心理干预方案。

总而言之,探讨癫痫伴发抑郁障碍的效性治疗方法是刻不容缓的。并且研究焦点应该从单有的医学方面扩展到患者自身的复杂性相关方面。药物治疗、心理干预和康复护理的研究,都应该从单方面,多方面及相互比较这 3 个方面评估疗效。在今后的治疗中,无论是神经内科医生还是癫痫患者,都应高度关注情绪带来的问题,及时明确诊断和给予充分治疗。精神科和神经科医生对癫痫中抑郁及其他精神障碍的患者联合治疗将是非常有必要的。

## 参考文献:

- [1] Mc Ewen BS. Stress, adaptation, and disease: allostasis and allostatic load[J]. *Annu NY Acad Sci*, 1998, 840(10):33-44.
- [2] Wagner JL, Smith G, Ferguson PL, et al. A hopelessness model of depressive symptoms in youth with epilepsy[J]. *J Pediatr Psychol*, 2009, 34(1):89-96.
- [3] Hitiris N. Predictors of pharmacoresistant epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 2007, 75(2/3):192-196.
- [4] Kanner AM. A lifetime psychiatric history predicts a worse seizure outcome following temporal lobectomy[J]. *Neurology*, 2009, 72(9):793-799.
- [5] DeRubeis RJ, Siegle GJ, Hollon SD. Cognitive therapy versus medication for depression: treatment outcomes and neural mechanisms[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2008, 9(10):788-796.
- [6] Beltman MW, Voshaar RC, Speckens AE. Cognitive-behavioural therapy for depression in people with a somatic disease: meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Br J Psychiatry*, 2010, 197(1):11-19.
- [7] Martinovic Z, Simonovic P, Djokic R. Preventing depression in adolescents with epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2006, 9(4):619-624.
- [8] Walker ER. Formative and process evaluations of a cognitive-behavioral therapy and mindfulness intervention for people with epilepsy and depression[J]. *Epilepsy Behav*, 2010, 19(3):239-246.
- [9] Finucane A, Mercer SW. An exploratory mixed methods study of the acceptability and effectiveness of mindfulness-based cognitive therapy for patients with active depression and anxiety in primary care[J]. *BMC Psychiatry*, 2006, 6:14.
- [10] Ma SH, Teasdale JD. Mindfulness-based cognitive therapy for depression: replication and exploration of differential relapse prevention effects[J]. *J Consult Clin Psychol*, 2004, 72(1):31-40.
- [11] Barry JJ, Jones JE. What is effective treatment of depression in people with epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2005, 6(4):520-528.
- [12] Lundgren T, Dahl J, Yardi N, et al. Acceptance and commitment therapy and yoga for drug-refractory epilepsy: a randomized controlled trial[J]. *Epilepsy Behav*, 2008, 13(1):102-108.

- [13] Arida RM, Scorza FA, da Silva SG, et al. The potential role of physical exercise in the treatment of epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2010, 17(4):432-435.
- [14] 刘桂苓, 楚平华. 增强自我效能干预对癫痫患者自尊、总体幸福感及应对方式的影响[J]. *国际护理学杂志*, 2010, 29(5):652-655.
- [15] 盛卫月, 楚平华. 增强自我效能干预对癫痫患者自尊及社会功能的影响[J]. *国际护理学杂志*, 2010, 29(3):432-435.
- [16] 居丽晶, 楚平华, 范洪峰. 自我管理训练对癫痫患者心理及希望的影响[J]. *中国民康医学*, 2011, 23(14):1717-1720.
- [17] 范继美, 楚平华, 李冬梅. 自我管理训练对癫痫患者自我概念及社会功能的影响[J]. *国际护理学杂志*, 2010, 29(3):449-451.
- [18] Thompson NJ. Distance delivery of mindfulness-based cognitive therapy for depression: project UPLIFT[J]. *Epilepsy Behav*, 2010, 19(3):247-254.
- [19] Walker ER, Obolensky N, Dini S, et al. Formative and process evaluations of a cognitive-behavioral therapy and

mindfulness intervention for people with epilepsy and depression[J]. *Epilepsy Behav*, 2010, 19(3):239-246.

- [20] 李秀辉, 楚平华, 李冬梅. 家庭干预对癫痫患者心理及适应行为的影响[J]. *国际护理学杂志*, 2009, 28(12):1675-1678.
- [21] 卢世臣. 家庭干预对癫痫患儿家庭功能缺陷的影响[J]. *国际护理学杂志*, 2009, 28(2):181-183.
- [22] 韩康玲, 楚平华. 心理剧治疗对癫痫患儿羞耻感及生活质量的影响[J]. *中国实用护理杂志*, 2010, 26(23):89-91.
- [23] 张晓艳, 楚平华, 李冬梅. 心理剧治疗对改善癫痫患者焦虑抑郁情绪及应对方式的作用[J]. *护理学杂志*, 2009, 24(9):72-74.
- [24] Pena P, Sancho J, Rufo M, et al. Driving cost factors in adult outpatients with refractory epilepsy: a daily clinical practice in clinics of neurology in Spain[J]. *Epilepsy Res*, 2009, 83(2/3):133-143.
- [25] Mittan RJ. Psychosocial treatment programs in epilepsy: a review[J]. *Epilepsy Behav*, 2009, 16(3):371-380.

(收稿日期:2011-12-15 修回日期:2012-01-14)

· 综 述 ·

## Toll 样受体 4 与动脉粥样硬化

张溢华 综述, 陈礼刚<sup>△</sup> 审校

(泸州医学院附属第一医院神经外科, 四川泸州 646000)

**关键词:** TLR4; 动脉粥样硬化; 信号通路; 配体

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.12.031

**文献标识码:** A

**文章编号:** 1671-8348(2012)12-1223-03

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是脑血管疾病、冠脉疾病、周围动脉疾病等诸多血管性疾病的病理基础, 心脑血管疾病的发生率随着 AS 发病率的增高, 而不断增加, 人类身体健康受到严重威胁。研究表明, AS 是一种脂质介导的慢性炎症性疾病<sup>[1]</sup>, 以血管壁内脂质沉积、炎症细胞聚集为特征<sup>[2]</sup>, 免疫反应贯穿于 AS 的始终。Toll 样受体 (toll like receptors, TLR) 尤其是 Toll 样受体 4 (TLR4) 作为一类介导非特异性免疫反应的跨膜信号转导受体蛋白, 能够识别多种病原相关的分子模式 (PAMPs), 并能调控胆固醇的代谢、细胞凋亡、斑块的稳定性、炎症和免疫反应以及血管重塑等病理过程, 在动脉粥样硬化的发生发展中的作用极其重要, 是最近几年研究较多的模式识别受体, 其在免疫反应中作用突出。TLR4 能识别 PAMPs 并激活炎症细胞。TLR4 既可识别外源性配体-革兰阴性细菌细胞壁成分脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 同时也能识别动脉损伤过程中表达的内源性配体。诸多研究表明, TLR 与越来越多的临床疾病关系密切<sup>[3]</sup>, 在 AS 的发生、发展进程中, TLR4 的作用至关重要, 本文就 TLR4 的结构功能、信号转导通路及 AS 之间的相关性作一综述。

### 1 TLR4 的概述

TLR4 是模式识别受体中研究最多的人 TLR, 主要表达于树突状细胞和巨噬细胞等免疫细胞表面, 在免疫应答和炎症反应中起重要作用。TLR4 属于 I 型跨膜蛋白, 由 24 个亮氨酸重复序列组成的细胞外区、跨膜区和细胞内的序列保守区 3 个部分组成。TLR4 位于 9q32-33, cDNA 长度有 3 811 bp, 包含

879 个氨基酸, 多表达于 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、白细胞、单核细胞、巨噬细胞、肥大细胞、小肠上皮细胞、表皮微血管、脐静脉内皮细胞、人成髓牙纤维细胞、人子宫颈平滑肌细胞、呼吸道上皮细胞和心肌细胞等<sup>[4]</sup>。TLR4 作为模式识别受体, 通过胞外区的亮氨酸重复序列可使不同的 PAMPs 被识别。其既可识别外源性配体-革兰阴性细菌细胞壁成分 LPS, 同样也可识别动脉损伤过程中表达较多的内源性配体, 从而介导机体炎症反应过程。

### 2 TLR4 如何转导信号通路

**2.1 细胞外部分的信号通路转导** 在 TLR4 介导的细胞信号转导过程中, LPS 结合蛋白 (LPS-binding protein, LBP) 首先将 LPS 从细菌外膜上转移下来, 并与其脂质 A 结合, 形成 LPS-LBP 复合物, 该复合物再与可溶性 CD14 (sCD14) 结合, 形成由这三者构成的复合物。再将复合物中的 LPS 传递给膜结合 CD14 (mCD14), 并由 mCD14 将 LPS 转运并锚定于由 TLR4 和髓样分化蛋白-2 (myeloid differentiation protein, MD-2) 构成的受体复合物<sup>[5]</sup>, LPS 结合 MD-2 后, 通过 TLR4 的细胞外富含亮氨酸的重复序列介导 TLR4 的聚合, 进而触发 TLR4 的信号转导。同时, LBP 和 CD14 将 LPS 传至高密度脂蛋白颗粒, 促进其失活。

**2.2 细胞内部分的信号通路转导** 髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 是 TLR4 信号通路中重要的接头蛋白, 因此, 可以根据 TLR4 的信号转导过程是否有 MyD88 的参与将该信号通路分为 MyD88 依赖性 (早期反应)

<sup>△</sup> 通讯作者, Tel: (0830) 3165460; E-mail: chengligang\_cool@163.com。