

颞叶癫痫共患人格障碍的研究进展

景世文, 杨俊*

新疆军区总医院神经内科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年8月4日; 录用日期: 2023年8月29日; 发布日期: 2023年9月5日

摘要

颞叶癫痫(Temporal lobe epilepsy, TLE)是最常见的局灶性癫痫类型, 其共患疾病越来越引起重视, 其中TLE共患精神疾病非常普遍, 人格改变是TLE较为常见的共患精神疾病, 其进一步恶化了癫痫的结局, 加重了患者及其社会的负担。目前, 颞叶癫痫共患人格障碍存在高发病率、低诊断率、低治疗率的现象, TLE共患人格障碍的筛查、评估、管理和治疗应成为临床不可或缺的组成部分。本文对目前TLE共患人格障碍研究进展(流行病学、危险因素、潜在机制、临床表现、治疗等方面)进行回顾, 希望推动TLE共患人格障碍的认识和治疗。

关键词

癫痫, 颞叶癫痫, 人格障碍, 共患病

Research Progress of Temporal Lobe Epilepsy Comorbidity Personality Disorder

Shiwen Jing, Jun Yang*

Department of Neurology, General Hospital of Xinjiang Military Region, Urumqi Xinjiang

Received: Aug. 4th, 2023; accepted: Aug. 29th, 2023; published: Sep. 5th, 2023

Abstract

Temporal lobe epilepsy (TLE) is the most common type of focal epilepsy, and its comorbidity has attracted more and more attention. In TLE, comorbidity of mental illness is very common, and personality change is a more common comorbidity of mental illness, which further worsens the outcome of epilepsy. This increases the burden on patients and their society. At present, temporal epilepsy comorbidity personality disorder has high incidence, low diagnosis rate and low treat-

*通讯作者。

ment rate. Screening, evaluation, management and treatment of TLE comorbidity personality disorder should become an indispensable part of clinical practice. This article reviews the current research progress of TLE comorbidity personality disorder (epidemiology, risk factors, potential mechanisms, clinical manifestations, treatment, etc.), hoping to promote the understanding and treatment of TLE comorbidity personality disorder.

Keywords

Epilepsy, Temporal Lobe Epilepsy, Personality Disorder, Comorbidity

Copyright © 2023 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. 流行病学

癫痫是脑部神经元异常同步化放电引起的反复发作的神经系统慢性疾病, 某些疾病易与癫痫共存, 但是与癫痫缺乏必然因果关联, 称为癫痫合并症。其中以神经行为合并症(精神、认知、社会适应性障碍)最为常见。癫痫性人格是癫痫性精神障碍综合征之一, 据统计癫痫所致的人格改变占癫痫性精神障碍比例中第四位(1.2%)。尤其是 TLE 患者的人格改变至少增加 2~3 倍[1] [2], 人格改变多见于大发作者尤其是左颞叶癫痫病人, 而小发作者少见。Gibbs 等早期研究显示, 脑电图示颞叶放电者, 其严重人格障碍发生率远高于其他部位放电者, 颞叶癫痫病人中约 50%左右可出现人格障碍[3]。

2. 危险因素

TLE 合并人格障碍的可能的影响因素为神经生物学因素、癫痫相关因素、治疗相关因素及社会心理因素等主要方面。神经生物学因素(包括海马、杏仁核、眶额皮质和前扣带回皮质等)脑区的成像异常、癫痫相关因素(包括起病年龄、病程、癫痫家族史和癫痫持续状态史、发作频率高等)、治疗相关因素与 ASMs 治疗/癫痫手术导致癫痫控制不良的风险较高有关、心理社会因素(包括女性、教育程度低、失业、经济压力、社会孤立和内心自卑、耻辱等)、遗传因素等对 TLE 合并人格障碍均存在不同程度的影响[4]。

3. 潜在机制

TLE 人格特征通常受遗传易感性、中枢神经系统功能状态与环境事件相互作用的影响[5]。TLE 的人格改变可能与以下因素有关系: 家庭环境及成长经历、脑组织结构及代谢异常、癫痫样放电、神经递质系统异常、遗传因素、多种长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA)表达紊乱、下丘脑 - 垂体 - 肾上腺(HPA)轴异常, 以上机制错综复杂、相互影响, 可能共同支持共病的发生发作过程。

3.1. 家庭环境及成长经历

研究者发现: TLE 患者经历的童年期心理创伤, 情感识别和表达困难, 进而影响人格的发育和形成[6]。家庭是一个人社会群体中最小的单位, 其运作会影响个人性格、价值观和社会适应能力的形成。家庭亲密度是家庭功能的维度之一, 反映了家庭成员之间情感联系的凝聚力。高水平的家庭亲密度可以对不良习惯产生保护、稳定作用, 帮助个人积极应对负面事件, 提高心理修复能力减少负面事件的发生[7]。然而, 糟糕的家庭情感联系会增加不良习惯的风险[8]。

3.2. 脑组织结构及代谢异常

TLE 反复发作可导致海马神经元减少, 脑内白质网络异常、增加大脑氧化应激反应、炎性反应等近而导致人格改变[9]。TLE 伴人格障碍的患者双侧海马体积较无人格障碍的患者明显缩小且与人格改变严重程度正相关; 二者共同累及海马体、杏仁核和长程额叶投射[10]。杏仁核在恐惧体验及其自主神经和内分泌反应中起决定性作用。相反, 杏仁核和导水管周围灰质之间的联系主要涉及回避行为和恐惧反应。海马体在恐惧的体验中很重要, 恐惧回路的激活是解释焦虑障碍症状的主要假设[11]。

3.3. 癫痫样放电

发作间歇期的癫痫样放电能够使正常神经元间的信息传递受到干扰, 导致短暂性神经行为障碍, 也可以改变正常的神经元突触间的连接和神经回路生长, 导致不可逆性损害。研究显示癫痫样放电对癫痫患儿简单智力活动影响很小, 对高级神经皮质功能活动影响较大[12]。阵发性放电引起的一过性认知损伤(Transitory cognitive impairment, TCI)发生率 36.2%~50%, TCI 与损伤半球或损伤部位有关(左侧阅读功能, 右侧视觉空间任务)。长期大量癫痫样放电引起的慢性认知损伤导致慢性脑功能障碍, 语言的损伤特别突出。

3.4. 神经递质系统异常

主要涉及 5-羟色胺、 γ -氨基丁酸、谷氨酸、多巴胺等神经递质系统。近年来 PET 扫描显示, 中央带、丘脑、扣带回的 5-羟色胺受体结合力均下降。Theodore 等[13]研究发现左侧海马的 5-羟色胺 1A 受体结合力下降可能对颞叶癫痫患者的记忆障碍发挥重要作用。

3.5. 遗传因素

随着表观遗传学的兴起, 国内外研究者更重视遗传因子与环境因素在癫痫病理机制中的作用, 通过研究基因关联分析发现癫痫和人格障碍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[14], 癫痫和人格改变可能受到共同的遗传因素, 包括单基因遗传、多基因遗传既影响癫痫发作的易感性, 又促进癫痫共患人格障碍的发生。

3.6. 多种长链非编码 RNA 表达紊乱

长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是一类长度一般超过 200 个核苷酸残基的功能性 RNA 分子, 不能翻译成蛋白质, 在大脑的发育、突触形成、神经发生及神经元成熟过程中起着关键的调控作用。lncRNA 是重要的遗传调控因子, 近年来发现 lncRNA 通过多种信号通路影响癫痫的发生[15]。lncRNA 表达紊乱可能是癫痫人格特征改变的生物学病因之一, 参与调控癫痫患者人格异常的发病机制。

3.7. 下丘脑 - 垂体 - 肾上腺(HPA)轴异常

海马可以抑制丘脑促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)的神经元的功能, 而杏仁核对 CRH 神经元产生兴奋的作用。颞叶癫痫的癫痫样活动扩散至海马或杏仁核均可造成 HPA 系统的功能失调。炎症因子如白细胞介素-1, 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 TLE 与人格障碍的共同发病机制[16]。

4. 临床表现

根据《国际疾病分类》(ICD-10)对人格障碍的定义: 人格障碍包括根深蒂固和持久的行为模式, 表现为对广泛的个人和社会现象作出不适应的反应。结合这些特点, TLE 患者较颞外癫痫和全身性癫痫人

格障碍患病率较高, 这可能与 TLE 累及与人类情绪和行为调节相关的边缘系统有关[17]。TLE 合并人格改变是一种持续性的精神障碍, 对患者的健康和生活质量都会产生严重的影响[18], 主要表现为固执、自私、好斗、易激惹、敌对、纠缠不休等, 突出表现为粘滞、不稳定的思维和情绪特点, 有时可出现多种人格改变及反社会行为。

5. 常用量表

人格测量常用量表有明尼苏达多相人格量表(MMPI)、卡特尔 16 种人格因素问卷(16PF)、艾森克人格问卷(EPQ)、A 型行为、人格障碍替代模式(AMPD)、人格障碍诊断量表是 SCID-II 和人格诊断问卷(PDQ)。但是否对 TLE 患者人格评价适合, 仍有争议[19]。目前开发的评估人格障碍常用的是人格组织量表(IPO)和人格组织诊断表(PODF)。比较前沿的评估工具主要有有人格组织结构化访谈问卷(STIPO)及其修订版(STIPO-R), PID-5 Kmegeer 等开发的人格量表(PID-5)在 AMPD 中被提出, 是用来评估病理性人格特质的自评量表。人格功能水平量表(LPFS)根据 AMPD 提出, 用于评估人格功能损害程度。

6. 治疗

人格障碍的治疗较为困难, 但有关的治疗手段仍可发挥一定作用。治疗手段包括: 心理治疗、药物治疗、手术治疗及神经调控治疗等。心理治疗对癫痫共患人格障碍的干预包括心理干预、自我/家庭管理和依从性干预、教育干预等, 其中认知行为疗法、家庭治疗、心理教育(团体或个人形式)等方法对共病患者生活质量有显著改善; 药物治疗方面, 目前建议应使用抗精神病作用强而致癫作用弱的神经阻滞剂如甲硫达嗪、丁酰苯类及派咪清; 对严重的人格障碍可使用电休克治疗; 对药物治疗无效尤其是具有明显行为障碍的 TLE 病人可行脑立体定向手术治疗。

7. 展望及前景

综上, 现对 TLE 共患人格障碍的关注度越来越高, 但研究进展有限, 其具体的病因和机制仍不清楚。另外有些 TLE 患者习惯了情绪低落、烦躁、偏激等状态, 甚至否认存在人格障碍导致了诊断的延误。TLE 合并人格障碍是癫痫从业医师所面临的巨大挑战。未来研究应更加关注发病相关机制, 开发治疗干预措施进而降低 TLE 共患人格障碍的发病率, 提高干预的针对性, 促进患者的全流程管理, 达到融入社会、改善生活质量的目的。

参考文献

- [1] Scheffer, I.E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M.B., French, J., *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>
- [2] Mulcahy-Avery, J. (2008) The Predictive Validity of a Screening Measure for Identifying Individuals with Personality Disorders. *The Penn State McNair Journal*, **15**, 4.
- [3] 周文竹, 董春波. 成年癫痫患者的抑郁焦虑情绪及人格特点的临床分析[D]: [硕士学位论文]. 大连: 大连医科大学, 2010.
- [4] Lacey, C.J., Salzberg, M.R. and D'Souza, W.J. (2015) Risk Factors for Depression in Community-Treated Epilepsy: Systematic Review. *Epilepsy & Behavior*, **43**, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.11.023>
- [5] Shokri-Kojori, E., Tomasi, D. and Volkow, N.D. (2018) An Autonomic Network: Synchrony between Slow Rhythms of Pulse and Brain Resting State Is Associated with Personality and Emotions. *Cerebral Cortex*, **28**, 3356-3371. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy144>
- [6] Aquino Ferreira, L.F., Queiroz Pereira, F.H., Neri Benevides, A., *et al.* (2018) Borderline Personality Disorder and Sexual Abuse: A Systematic Review. *Psychiatry Research*, **262**, 70-77. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.01.043>
- [7] Wu, S. and Zheng, X. (2020) The Effect of Family Adaptation and Cohesion on the Well-Being of Married Women: A

- Multiple Mediation Effect. *The Journal of General Psychology*, **147**, 90-107. <https://doi.org/10.1080/00221309.2019.1635075>
- [8] Rajesh, V., Diamond, P.M., Spitz, M.R., *et al.* (2015) Smoking Initiation among Mexican Heritage Youth and the Roles of Family Cohesion and Conflict. *Journal of Adolescent Health*, **57**, 24-30. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2015.01.021>
- [9] Guo, X., Wang, J., Wang, N., *et al.* (2020) Wogonin Preventive Impact on Hippocampal Neurodegeneration, Inflammation and Cognitive Defects in Temporal Lobe Epilepsy. *Saudi Journal of Biological Sciences*, **27**, 2149-2156. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.05.030>
- [10] Schraegle, W.A. and Titus, J.B. (2017) The Relationship of Seizure Focus with Depression, Anxiety, and Health-Related Quality of Life in Children and Adolescents with Epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, **68**, 115-122. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.12.009>
- [11] Hamid, H., Ettinger, A.B. and Mula, M. (2011) Anxiety Symptoms in Epilepsy: Salient Issues for Future Research. *Epilepsy & Behavior*, **22**, 63-68. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.04.064>
- [12] Aldenkamp, A.P., *et al.* (2010) The Cognitive Impact of Epileptiform EEG Discharges and Short Epileptic Seizures: Relationship to Characteristics of the Cognitive Tasks. *Epilepsy & Behavior*, **17**, 205-209. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.11.024>
- [13] Theodore, W.H., Wiggs, E.A., Martinez, A.R., *et al.* (2012) Serotonin 1A Receptors, Depression, and Memory in Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia*, **53**, 129-133. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03309.x>
- [14] Lin, H., Lin, W.H., Lin, F., *et al.* (2022) Potential Pleiotropic Genes and Shared Biological Pathways in Epilepsy and Depression Based on GWAS Summary Statistics. *Computational Intelligence and Neuroscience*, **20**, Article ID: 6799285. <https://doi.org/10.1155/2022/6799285>
- [15] Wan, Y. and Yang, Z.Q. (2020) LncRNA NEAT1 Affects Inflammatory Response by Targeting miR-129-5p and Regulating Notch Signaling Pathway in Epilepsy. *Cell Cycle*, **19**, 419-431. <https://doi.org/10.1080/15384101.2020.1711578>
- [16] D'Alessio, L., Mesarosova, L., Anink, J.J., *et al.* (2020) Reduced Expression of the Glucocorticoid Receptor in the Hippocampus of Patients with Drug-Resistant Temporal Lobe Epilepsy and Comorbid Depression. *Epilepsia*, **61**, 1595-1605. <https://doi.org/10.1111/epi.16598>
- [17] Bruni, A., Martino, I., Caligiuri, M., *et al.* (2019) Psychiatric Assessment in Patients with Mild Temporal Lobe Epilepsy. *Behavioral Neurology*, **2019**, Article ID: 4139404. <https://doi.org/10.1155/2019/4139404>
- [18] Hauser, R.M., Henshall, D.C. and Lubin, F.D. (2018) The Epigenetics of Epilepsy and Its Progression. *Neuroscientist*, **24**, 186-200. <https://doi.org/10.1177/1073858417705840>
- [19] 李思华, 李红政, 王骞. 精神分裂症患者危险行为影响因素的研究进展[J]. 神经疾病与精神卫生, 2019, 19(3): 263-267.