

· 名医传承 ·

高敏从肝论治帕金森病抑郁经验

崔向琴¹, 徐运启² (指导: 高敏¹)

(1. 广州中医药大学第五临床医学院附属广东省第二中医院, 广东广州 510095;

2. 南方医科大学南方医院, 广东广州 510515)

摘要: 抑郁为帕金森病常见的非运动症状。高敏教授认为帕金森病抑郁为中医“颤病”及“郁病”的合并病, 可将其命名为“颤郁病”; 颤郁病的发病因肝血亏虚, 肝脉失养, 肝失疏泄, 风动成颤, 滞而成郁, 病机特点为本虚标实。认为治疗颤郁病需以中医整体观为基础, 参考“五脏相关学说”, 从肝论治, 采用补肝阴、疏肝气、清肝热、化肝瘀等治法, 以补肝与疏肝活血相须为用, 使肝之气血阴阳协调, 则病症缓解。

关键词: 帕金森病抑郁; 颤郁病; 补肝; 疏肝; 活血; 高敏

中图分类号: R742.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2022)03-0664-05

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtc.2022.03.032

GAO Min's Experiences in Treating Parkinson's Disease with Depression Based on the Treatment of Liver

CUI Xiang-Qin¹, XU Yun-Qi² (Advisor: GAO Min¹)

(1. The Fifth Clinical Medical School of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510095 Guangdong, China;

2. Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515 Guangdong, China)

Abstract: Depression is a common non-motor symptom of Parkinson's disease (PD). Professor GAO Min believes that the depression in PD is a combined disease of "tremor disease" and "depression disease" in the field of traditional Chinese medicine (TCM), so it is named as "tremor-depression disease". The etiology of tremor-depression disease is due to insufficiency of liver blood and liver meridian lacking of nourishing, which cause the failure of liver in conveying and dispersing, wind stirring-up resulting into tremor, qi-stagnation causing depression. The pathogenesis is characterized by deficiency in the origin and excess in the superficiality. The treatment of tremor-depression disease should be based on the holistic concept of TCM. With reference to the five-viscera correlation theory of TCM, it is suggested that the treatment of PD with depression should be based on the treatment of the liver by using the methods of tonifying liver yin, soothing liver qi, clearing liver heat and removing liver stasis. Besides, tonifying liver, regulating liver and activating blood can be used for mutual reinforcement, so that the yin, yang, qi and blood of liver can be harmonized and then the symptoms will be relieved.

Keywords: Parkinson's disease (PD) with depression; tremor-depression disease; tonifying liver; soothing liver; activating blood; GAO Min

帕金森病(Parkinson's disease, PD)患者除具有典型的运动症状外, 还可出现如精神症状、认

知功能障碍等一系列非运动症状^[1]。有关帕金森病患者临床表现的问卷筛查显示, 存在焦虑、抑郁的

收稿日期: 2021-09-16

作者简介: 崔向琴(1993-), 女, 在读同等学力硕士研究生; E-mail: 792215178@qq.com

通讯作者: 高敏, 女, 主任中医师, 教授, 硕士研究生导师, 广东省名中医; E-mail: 37279883@qq.com

基金项目: 广东省自然科学基金项目(编号: 2018A03031327)

帕金森病患者约占80.7%,其中伴发抑郁的约占40%~50%^[2-4]。抑郁会给PD患者带来消极暗示,产生负性的情绪,影响患者日常生活及远期运动功能的恢复^[5-7]。抑郁给帕金森病患者带来的最严重后果为增加患者自杀率。研究^[8]表明PD患者存在厌世观念或自杀行为的约占1/3。目前对帕金森病抑郁的发病机制尚缺乏一致认识,有关其机制探讨主要从解剖与代谢异常、神经递质系统异常及遗传因素方面展开研究,其中最热门的方面为神经递质系统异常。

现代医学目前尚无治愈帕金森病抑郁的方法,治疗方式主要通过口服干预生物胺系统的抑郁药物来达到抗抑郁的作用^[9],但此类抗抑郁药存在不良反应较多,易出现药物副作用、药物依赖性 & 停药反弹等问题,影响治疗效果^[10]。

中医学将帕金森病抑郁归为“颤病”与“郁病”之合病,目前中医学尚缺乏对该合病的统一诊疗规范。高敏教授是广东省著名中医药专家、广东省名中医,在运用中医药治疗神经内科疾病方面有较丰富的经验。高敏教授根据帕金森病抑郁病例的特点及发病形式,将其命名为“颤郁病”,认为该病的病机为肝血亏虚,肝脉失养,肝失疏泄,风动成颤,滞而成郁。病机特点为本虚标实,肝阴虚、气血不足为病之本,属虚;肝火、肝风、气滞、肝瘀等病理因素为病之标,属实,病位在肝。治疗上高敏教授建议明辨标本虚实情况,从肝论治,以补肝血、行肝气、化肝瘀为主,兼熄风通络;主张内外同治,重视中医心理疏导和饮食起居调摄对疾病的辅助治疗作用。以下从颤郁病的病因病机、辨证规律及用药特点介绍高敏教授治疗帕金森病抑郁(颤郁病)的经验。

1 从肝论治颤郁病的理论基础

历代中医学典籍无帕金森病抑郁或颤郁病的确切记载,但中医对颤病、郁病的认识较早,《黄帝内经》《金匱要略》中的“脏燥”“郁证”“百合病”中均有与抑郁症病情相似的描述。《黄帝内经》中记载:“诸风掉眩,皆属于肝”;《医学纲目·颤振》指出:“风颤者,以风入于肝脏经络,上气不守正位,故使头招面摇,手足颤掉也”;尤在泾的《静香楼医案·上卷·内风口》曰:“肝属风木,性喜冲逆,其变动为振摇强直”。郁病最早见于《素问》的描述有“木郁达之……”。明代赵献

可在《医贯·郁病论》中认为五郁之根本在于木郁;清代李用粹的《证治汇补》提出郁病者在于气不周流。由此可见,“颤郁病”之病机要素为“肝”“风”“郁”,三者相互为因。

现代中医临床中,各医家从不同角度对帕金森病抑郁的中医诊治做了探索。张华等^[10]以厥阴病主方治疗帕金森病抑郁效果较好;孙君灯^[11]采用补肝汤加减以补肝血、疏肝气治疗帕金森病抑郁;冉宁晶等^[12]以舒肝解郁、活血化瘀、涤痰祛浊、宁心安神为法,创立郁乐疏合剂治疗帕金森病抑郁,疗效较显著;张小东等^[13]以疏肝养心为法,采用舒肝解郁胶囊治疗帕金森病抑郁,疗效显著;陆征宇等^[14]以补益肝肾、疏肝解郁为法,采用平颤解郁方治疗帕金森病抑郁,颇有成效。

在病理状态下,肝通常具有冲心、犯肺和侵犯脾胃等扰乱他脏的趋势^[15-16]。高敏教授博采各医家长,认为肝与颤郁病的关系极为密切;通过进一步分析比较国内学会拟定的颤病及郁病的辨证分型及治法标准,认为颤病、郁病、颤郁病的发病均离不开肝之风木的病变,诊治颤郁病需从“肝”立足。原因如下:一方面,肝“体阴而用阳”,以血为本,以气为用,若肝失所养,肝风内动,可致震颤;另一方面,肝性喜条达而恶抑郁,主疏泄人体一身之气,若肝气疏泄不利,气机壅滞为郁,横逆犯脾,脾失健运,反使气血生化乏源,则导致风动。故高敏教授认为,颤郁病的诊治需以“肝”之病变为中心。

2 从肝论治帕金森病抑郁思路

高敏教授认为颤郁病的病机特点为“本虚标实”,早期因肝经受邪而肝气郁结,或肝气疏泄太过上逆化火为主,当以疏肝、清肝为主;“肝为刚脏,体阴而用阳”,久病则因肝阴血不足引起五脏失养,并因肝脏疏泄失职进一步引起血瘀,出现“虚实夹杂”。病变全程当以补肝与疏肝活血相须为用,使肝之气血阴阳协调,则病症缓解。

2.1 早期标实为主需疏肝气及清肝热 高敏教授认为颤郁病初期以标实之证为主。病变初期外邪鼓动肝风,肝之热郁而致气滞,治疗需急则治其标,采用柔肝、清肝、疏肝之法“折其上腾之威”,但不可妄投大剂寒凉之品,以防耗损阳气;需理气而不耗气,活血而不破血,清热而不败

胃。肝为“将军之官”，体阴而用阳，外邪入里易化热、化风，动而肢颤，扰及心肝神化，则为郁。刘河间倡导“内火召风”之说；叶天士提出“苦降辛泄，少佐微酸”治肝风上扰之法。治疗初期颤郁病，高敏教授常采用天麻钩藤饮合当归六黄汤去熟地黄加龙骨与牡蛎治疗。天麻钩藤饮全方(由天麻、钩藤、石决明、栀子、黄芩、川牛膝、杜仲、益母草、桑寄生、夜交藤、茯神组成)有镇肝熄风止颤、育阴清热之功；而当归六黄汤泻火坚阴，对颤郁病阴虚烦躁盗汗颇有效。龙骨与牡蛎配伍可促进下丘脑激素释放，降低血清皮质酮含量，增加海马区锥体神经元细胞数量，上调星形胶质细胞标志物胶质纤维酸性蛋白的阳性表达，并可显著降低单胺氧化酶、丙二醛和超氧化物歧化酶的活力及含量^[17-20]。高敏教授常加用清热凉肝药物如生地黄、牡丹皮、栀子、薄荷之属，此类药物兼具清心除烦之效，可缓解抑郁。高敏教授尤喜用牡丹皮、栀子。牡丹皮苦、辛，微寒，可泻血中之火；栀子导热下行，可清郁久化生之热，兼入营血，利水道。

2.2 久病本虚为主需滋肝阴与补肝血 高敏教授认为颤郁病久病之后以本虚为主，久病耗伤正气，肝失所养。此期病机较复杂，涉及各脏腑，但与肝密切相关。肝主藏血，主筋。久病血虚阴精不足，筋脉失养，则神机失用而郁，风动而颤。肝体属阴，加之“邪之所凑，其气必虚”，受邪使肝之气血更虚，更易发为颤、郁。此期治疗需滋肝阴补肝血，高敏教授常采用一贯煎合四物汤或当归芍药散或大定风珠，治疗过程需注意滋养而不过腻。一贯煎于大量滋阴之品中少佐辛苦疏泄之川楝子，养肝体且利肝之用，使滋阴而不黏腻，疏肝而不伤阴，张山雷誉其为“滋养肝阴第一良方”。高敏教授喜用白芍、当归养血敛阴，柔肝止痛，平抑肝阳，此两味药补血兼有活血之意。肝血足，则筋得以濡润，进而风颤止、拘急除；气血足则气有所行，神有所归，颤、郁方可得解。现代研究表明当归芍药散可增加抑郁模型大鼠额叶皮质中神经递质的含量^[21-22]。白芍提取物芍药苷、牡丹酚、芍药内酯苷、氧化芍药苷、苯甲酰芍药苷等化学成分具有抗炎、抗惊厥、免疫调节、镇痛、催眠等作用^[23]；当归具有补血以养肝、活血以通心脉、通便以利肠腑的功效特点，

所含的当归内酯、有机酸类、苯酚类等成分具有良好的抗抑郁、神经保护及单胺类递质再摄取等作用^[23]。阴虚甚于血虚时，治疗需采用补阴之法，常选用大定风珠，以干地黄、白芍、麦冬补其阴，是谓培其本、清其源；又在滋阴之品中配伍龟甲、鳖甲、牡蛎潜阳之品，寓熄风于滋养之中，使真阴得复，虚风自熄。

2.3 全病程本虚标实需补肝血，行肝气，化肝瘀 颤郁病之发病缘于肝气郁滞。肝之气机郁滞可致血脉不通，瘀血渐成。气滞血瘀，肝脉不通，则又可加重肝之濡养不足。治疗需养血活血，行气通络，用药选赤芍、当归尾等，行肝气兼可补肝血柔肝阴，“血行风自灭”；疏肝之品可用柴胡、薄荷等。高敏教授治疗颤郁病的代表方为柴胡疏肝散合桃红四物汤。柴胡疏肝散可行肝气，疏肝郁；桃红四物汤可行气活血散瘀兼可补肝虚，肝疏泄功能恢复，邪无所附，则颤可除、郁可解。柴胡性轻清，主升散，味微苦，主疏肝，实验研究结果显示柴胡疏肝散抗抑郁机制具有多靶点效应^[24]。此外，颤病风邪侵犯为主，高敏教授常在疏肝药中加用祛风之品，使伏留之风邪复从表而出。

2.4 病证结合，随证加减 颤郁病的辨证论治过程中，需把握平衡肝经之气血阴阳这一要点。高敏教授在辨证论治的基础上重视补肝血、清肝热、行肝气、化肝瘀药物的使用，随证加减。治疗过程中喜用柴胡、薄荷，以疏肝兼可祛风，使补而不腻。若肝火扰心，常加用龙胆、夏枯草、珍珠母清热除烦；若肝火犯胃，夜眠差者，加用合欢花与夜交藤，以养肝安神、祛风通络；肝气乘脾而见纳差、胸膈胀满、癥瘕气结者，加谷芽、麦芽，既可消食又可疏肝；若病久心失所养，出现恍惚或易怒、易哭者，可加仲景所创之甘麦大枣汤方，以和中缓急、益气养血。

3 病案举例

患者陈某，男，72岁。患者于2016年10月8日初诊。主诉：渐进性四肢震颤、行动迟缓10年，加重伴不欲言语2年。就诊时症见：四肢不自主震颤，行走缓慢，情绪低落，表情淡漠呆滞，不欲言语，拒绝活动，生活不能自理。夜尿频，大便可，纳眠差，舌淡紫，苔薄白，脉弦

细。外院诊断为“帕金森病(5年)”。目前服用药物为司来吉兰(5 mg, bid)及美多芭(125 mg, tid)。否认其他内外科疾病、手术史。辅助检查:头颅影像学、甲状腺功能、铜蓝蛋白等检查均未见明显异常。汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)评分为24分(中度抑郁)。美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)评分为23分。帕金森病H-Y分期为3期(双侧病变伴早期平衡障碍)。西医诊断:帕金森病抑郁;中医诊断:颤郁病(肝血亏虚, 气血瘀滞)。因患者已服用司来吉兰, 西医方面不能使用去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)及5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)类药物, 以防出现5-羟色胺综合征, 故建议患者服用中药。患者病史2年余, 已有虚象, 且兼有肝之气滞血瘀证, 当补肝血, 行肝气, 化肝瘀, 予柴胡疏肝散合桃红四物汤加减, 加益智仁、远志、石菖蒲以改善患者不欲言语情况。处方药物组成:柴胡6 g, 陈皮6 g, 桃仁10 g, 红花3 g, 当归10 g, 白芍20 g, 川芎10 g, 熟地黄10 g, 益智仁10 g, 远志10 g, 石菖蒲10 g, 甘草10 g。共5剂, 每日1剂。以水煎取药汁约300 mL, 分两次早晚温服。并嘱患者调畅情志, 多参加社会活动。

患者服用5剂后于2016年10月14日复诊, 家属代诉患者自己已有洗漱欲望, 肢体震颤减轻, 情绪好转, 偶有欲哭感, 可回答部分问题。舌质转淡红。用药将生地黄、红花改为熟地黄10 g、麦芽10 g、大枣10 g, 处方5剂。用药后随访, 患者症状缓解, 复诊时言谈较自如。

按语:本病例的诊治较为全面地反映了高敏教授“从肝论治”颤郁病辨证用药的思路和组方特点。初诊时患者年老, 出现渐进性起病的肢颤、淡漠, 病程2年, 平素生活、饮食不节, 肝肾之精血耗竭。肝体属阴, 肝阴不能滋养筋脉, 筋脉得不到充养, 病本为虚。虚则致肝风内动, “入于肝脏经络, 上气不守正位, 故使头招面摇, 手足颤掉也”。患者为知识分子, 曾为国家干部, 渐起之肢颤影响其生活及正常社交, 导致患者情绪郁结, 加之肝虚不能行气, 气郁则更致情志不舒、不欲见人、不欲洗澡等, 此为肝气郁滞之实。郁久而血瘀, 则见舌淡紫, 脉弦, 为肝血瘀之实。肝郁日久, 肝体失养, 横逆犯脾, 脾失健

运, 气血生化乏源, 加重气血的耗损, 此为由实更致虚。治当补肝血联合行肝气、化肝瘀, 高敏教授选用柴胡疏肝散合桃红四物汤加益智仁、远志、石菖蒲。柴胡疏肝散为小柴胡汤之变方, 亦可治“默默不欲言语”等肝郁不舒之病证, 方中柴胡条达肝气而疏肝郁; 香附入肝经, 长于疏肝行气止痛; 川芎入肝胆经, 能行气活血, 开郁止痛, 与香附共助柴胡疏肝解郁, 且有行气止痛之效。陈皮合枳壳理气行滞、行肝气; 白芍养血柔肝、缓急止痛, 与柴胡相伍, 养肝之体, 利肝之用, 且防辛香之药耗伤气血。四物汤补肝血, 桃红化肝瘀。全方围绕肝厥阴风木以行补、行、化之功, 故患者症状得到改善。二诊时患者舌质由淡紫转淡红, 考虑血瘀之证缓解, 且患者病体本虚, 故易生地黄、红花为熟地黄以滋阴; 加用麦芽, 一者取其消食之功, 二者取其化积疏肝之效, 与大枣、甘草配伍合为“甘麦大枣汤”之意, 共疗“脏躁喜悲伤”之症, 颇见成效。

综上, 高敏教授认为颤郁病与肝之气血阴阳密切相关, 需在重视患者整体情况的基础上, 分清标本虚实, 随证施治, 采用行肝气、疏肝热、滋肝阴、补肝血、化肝瘀之法, 热象明显者以清疏为主, 切不可过于寒凉; 治疗时酌加化瘀之品, 可屡见奇效。

参考文献:

- [1] 李敏. 血尿酸水平与帕金森病患者关系的临床研究[D]. 福州: 福建医科大学, 2014.
- [2] 李敏, 张丽娜, 林岩, 等. 综合护理干预对老年帕金森病患者步行能力及生活能力影响效果的研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2019, 40(2): 261-263.
- [3] COSENTINO C, NUEZ Y, TORRES L. Frequency of non-motor symptoms in Peruvian patients with Parkinson's disease[J]. Arq Neuropsiquiatr, 2013, 71(4): 216-219.
- [4] VAN DER HORK T, BUS B A A, MATUI P, et al. Prevalence of depression in Parkinson's disease: effects of disease stage, motor subtype and gender[J]. J Neurol Sci, 2011, 15, 310(1-2): 220-224.
- [5] NAZEM S, SIDEROW F A D, DUDA J E, et al. Suicidal and death ideation in Parkinson's Disease[J]. Mov Disord, 2008, 23(11): 1573-1579.
- [6] 饶明月, 刘欣. 帕金森病伴发抑郁的研究进展[J]. 临床医药文献电子杂志社, 2017, 4(30): 5921-5922.
- [7] 王波, 桂小红, 张文颖, 等. 帕金森病抑郁影响患者健康相关生活质量[J]. 中华神经科杂志, 2013, 46(4): 252-253.

- [8] 李玲, 凡子莲. 帕罗西汀治疗帕金森病的疗效和安全性[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(22): 73-74.
- [9] 钟丹. 探讨左旋多巴联合普拉克索治疗帕金森病的临床疗效及安全性[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7(2): 192-193.
- [10] 张华, 雒晓东. 中医六经厥阴辨证治疗早中期帕金森病的临床研究[A]/中华中医药学会: 中华中医药学会脑病分会成立大会暨2008年全国中医脑病学术研讨会论文集[C]. 广州: 2008.
- [11] 孙君灯. 补肝汤加味结合西医治疗帕金森抑郁的疗效评价[J]. 临床医学研究与实践, 2016, 1(19): 125, 127.
- [12] 冉宁晶, 杨芳, 陈卫银, 等. 郁乐疏合剂治疗帕金森病伴发抑郁的临床疗效[J]. 西部中医药, 2017, 30(7): 89-93.
- [13] 张小东, 刘超, 余巨明. 舒肝解郁胶囊与帕罗西汀治疗帕金森病伴抑郁的疗效比较[J]. 世界临床药物, 2016, 37(3): 185-189.
- [14] 陆征宇, 汪涛, 赵虹. 平颤解郁方治疗肝肾阴虚型帕金森病伴发抑郁障碍的疗效研究[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(11): 2164-2166.
- [15] 邓铁涛, 郑洪. 中医五脏相关学说研究——从五行到五脏相关[J]. 中国工程科学, 2008, 10(2): 7-13.
- [16] 金小沫. 当代岭南医学流派与名家学术传承研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2010.
- [17] 王晓滨, 许瑞, 孔明月, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤对慢性应激抑郁大鼠强迫游泳行为及HPA轴的影响[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2014, 48(3): 198-201.
- [18] 陈琪, 杨德爽, 李诗梦, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤研究进展[J]. 医学综述, 2016, 22(17): 3441-3444.
- [19] 陆洁, 厉璐帆, 瞿融, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤有效部位对慢性应激大鼠行为及海马神经组织的影响[J]. 药学与临床研究, 2011, 19(3): 231-234.
- [20] 康大力, 瞿融, 朱维莉, 等. 柴胡加龙骨牡蛎汤有效部位抗抑郁作用机制研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(1): 138-141.
- [21] 许钊, 宋欣, 陶春蕾, 等. 当归芍药散对慢性应激抑郁模型大鼠行为及中枢单胺类神经递质的影响[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(13): 1824-1826.
- [22] 舒斌, 马世平, 瞿融. 当归芍药散对动物学习记忆功能及其单胺递质系统的影响[J]. 江苏中医药, 2002, 23(6): 34-35.
- [23] 宫文霞, 周玉枝, 李肖, 等. 当归抗抑郁化学成分及药理作用研究进展[J]. 中草药, 2016, 47(21): 3905-3911.
- [24] 王联生, 黄世敬. 柴胡疏肝散抗抑郁研究进展[J]. 世界中医药, 2015, 10(9): 1453-1456.

【责任编辑：贺小英】

欢迎关注《广州中医药大学学报》“微信公众号”



本刊微信公众平台已开通, 通过手机个人微信“扫一扫”本刊“微信公众号”二维码并关注, 即可进入本刊微信公众平台。通过此手机微信平台, 可及时、准确地了解本刊的最新资讯、动态, 并能及时查询已投稿件处理状况, 检索论文, 浏览下载过刊。快来关注我们的公众号吧!

·《广州中医药大学学报》编辑部·