

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2021.05.017

分期治疗帕金森病便秘

王利, 张建英, 徐鹏恒, 何建成✉

上海中医药大学, 上海市浦东新区蔡伦路 1200 号, 201203

[摘要] 便秘是帕金森病最常见的非运动症状之一, 严重影响患者的生活质量。帕金森病便秘病机是本虚标实, 本为阴液亏虚, 久之常表现出气血亏虚, 阴阳两虚。提出分期、分阶段论治帕金森病便秘, 早期以肝肾阴虚为主, 中期以气阴(血)两虚为主, 晚期以阴阳两虚、阳虚为主进行治疗。临证尚要识别肝气郁结、湿热内阻的有无与兼夹。

[关键词] 帕金森病; 便秘; 滋补肝肾; 益气养阴; 温阳通便

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是中老年人常见的神经系统变性疾病, 65 岁以上人群 PD 的患病率大约为 1.0%^[1], 其最主要的病理改变是中脑黑质多巴胺能神经元的变性坏死, 进而引起纹状体多巴胺含量显著性减少而致病^[2]。PD 典型的运动症状是震颤、肌强直、运动迟缓、姿势步态异常等^[3], 而近年来, 其非运动症状如便秘、睡眠障碍、嗅觉减退、抑郁等已引起学者的高度重视^[4], 且这些症状可早于运动症状数年出现^[5], 有望成为判定是否患 PD 的生物标记物之一^[6]。

便秘可见于 PD 患者的各个阶段, 是最常见的非运动症状之一^[7-8], 50%~80% 的 PD 患者存在便秘^[9]。据报道, 便秘可先于运动症状 20 年出现^[7], 便秘患者可能有相对较高的风险发展为 PD。既往研究^[10]发现, 便秘与 PD 的持续时间和严重程度相关, 且随着 PD 的进展, 便秘的频率和严重程度增加, 严重影响患者的生活质量, 甚至会诱发如肠梗阻、脑出血等严重的并发症。因此, 对 PD 患者便秘的早期识别、治疗极为重要。我们临证分期治疗 PD 便秘, 现将体会总结如下。

1 PD 便秘的病因与病理机制

PD 属于中医学“颤证”范畴, 又称“振掉”或“颤振”。其病位在脑, 与肝、肾、脾等脏关系

密切, 病理性质为本虚标实, 病理因素为风、火、痰、瘀^[11]。便秘为大肠传导失司, 气的推动、津液的濡养功能失常, 与肺、脾、胃、肝、肾等脏腑的功能失调有关。PD 和便秘虽属不同的疾病, 但 PD 引起的便秘必须结合 PD 本身的影响因素, 如以老年患者居多, 病理性质为本虚标实, 因此临床需将二者的辨证有机联系起来, 才能取得好的疗效。

现代医学认为, 在 PD 便秘的病理机制中, 肠神经系统扮演着重要角色。第一, 多巴胺可调节胃肠运动, 而 PD 患者肠神经系统中的多巴胺神经元变性, 可能是引起便秘的原因之一^[12-14]。第二, 有研究认为, 肠道菌群的变化与 PD 运动症状的类型相关^[15]。PD 患者的肠道菌群失调, 如乳酸菌减少, 使其尿糖苷浓度过高, 而发生便秘^[16]。第三, 有研究发现 PD 便秘的发生与左旋多巴剂量有关, 与是否服用激动剂无关^[17], 胃肠功能障碍、泌尿功能障碍、睡眠障碍、嗅觉障碍等非运动症状在多巴胺治疗亚组的发生概率更高^[18]。有研究^[19]认为多巴胺对结肠蠕动有迟缓作用。第四, PD 便秘亦可能与不良的排便习惯、运动少、水摄入减少等有关。此外, PD 患者兼有的其他疾病如高钙血症、低钾血症或者直肠炎症、肿瘤也可引起便秘; 除了治疗 PD 的药物, 其他一些药物如阿片类药物、三环类抗抑郁药、抗精神病药物等, 也可能是导致便秘发生的原因^[19]。

PD 是一个多病因、多病机参与的难治病^[20-21]。同时, 患者长期应用左旋多巴等西药制

基金项目: 国家自然科学基金(81573899); 上海市卫生系统优秀学科带头人培养计划(XBR2011070)

✉ 通讯作者: hejce8163@163.com

剂,其“药毒”之累加也可使本病病情加重。本病病理性质属本虚标实,本虚为肝脾肾亏损,脏腑功能失调;标实为风、瘀、痰、毒互结,蕴塞脑窍所致。对于久病患者,尤应重视“毒”邪为患^[22]。而辨析 PD 便秘需要充分考虑 PD 患者本身的特点,概括而言,PD 便秘本虚以肝肾阴虚、气(阴)血亏虚、阳虚便秘为主,标实多以肝郁气结、湿热内阻为主。

2 分期治疗 PD 便秘

现代医学提出对 PD 分期的 Hoehn-Yahr 分级量表^[23],中医学界根据颤证的病因病机亦总结并提出对 PD 进行分期治疗的方法和思路。如黄健庭等^[24]认为,PD 早期辨证多为脾肾气虚型、水湿瘀阻型,中期多为肝肾阴血亏虚型、瘀血阻络型,晚期可见脾肾阳虚型。陈克进认为,PD 早期辨证多为痰热动风型、风阳内动型,中期多为气滞血瘀型,晚期可见肝肾不足型、气血两虚型等^[25]。我们认为,对于 PD 的临床治疗,应结合 PD 所处的不同阶段分期论治,辨证为主,辨病、辨症为辅,综合施治,方能取得满意疗效。

课题组在前期大量文献研究的基础上,通过查阅临床病案文献,构建数据库,运用频数分析、聚类分析等数据挖掘方法,开展 PD 证候规范化研究。结果显示,肝肾阴虚证、气血两虚证、阳气虚衰证、痰热动风证是 PD 的中医基本证候^[26]。继而结合临床经验,提出临证分期、分阶段论治 PD,早期以肝肾阴虚、虚风内动为主;中期以气阴两虚为主;晚期以阴阳两虚、痰瘀毒互结为主。而在整个过程中,可能兼夹肝郁气结、湿热内阻,也应注意识别与辨证。

2.1 早期肝肾阴虚为主,宜滋补肝肾

临床上早期 PD 多数以非运动症状为主,如便秘、失眠等;也有部分患者可见 PD 的运动症状,如震颤、肌僵直等,改良 Hoehn-Yahr 分级判定常为 1.5 级以下^[27]。但 PD 的运动症状和非运动症状均表现为时间较短、症状较轻,对生活和工作影响较小。

PD 发病多与肝肾阴亏有关^[28],高龄患者,或情志过激,或饮食不当,或感受外邪,引动内风,致水不涵木,筋脉失养。肝主疏泄,肾司二便,肝肾阴亏而致便秘,故治疗应补益肝肾,滋阴增液,润肠通便。

临证中常选用女贞子、杜仲、山药、枸杞子、

淫羊藿、菟丝子、鳖甲、龟甲等。在补肝肾之阴的同时常给予健脾助运之品,如白术、砂仁、鸡内金等健脾醒胃,以运化、输布滋补药物,使其化精生髓,充实髓海。

现代医学在 PD 早期的治疗上提倡“多巴节省策略”,即首先使用其他抗 PD 药物以减少左旋多巴类药物的使用来减少其毒副作用。这与中药宜早期干预 PD 的治疗观点相合,故在治疗过程中多配伍全蝎、僵蚕、蜈蚣等解毒通络之品能有效缓解 PD 运动症状以延缓使用左旋多巴类药物的时间或者减少其使用剂量,从而达到增效减毒的目的。

2.2 中期气阴(血)两虚为主,宜益气养阴(血)

中期 PD 患者的震颤、运动迟缓、肌强直和姿势步态异常等运动症状较为明显,改良 Hoehn-Yahr 分级^[28]判定常为 2 或 3 级,便秘、睡眠功能障碍等非运动症状日益加重,已经严重影响患者日常生活、社交活动。随着 PD 发展,进一步损伤人体正气,在肝肾阴虚的基础上可累及心、脾,耗伤阴液(气血),本虚的表现逐渐加重,可见气阴(血)两虚;标实可见风、血瘀、痰热日盛,最终导致便秘、睡眠功能障碍等加重。

对于中期 PD 便秘,患者久病体弱,脏腑皆失于脾胃之气血的濡养,久则脾胃虚弱,运化失司,气血乏源,则导致气血亏虚;加之此阶段 PD 患者多有肌强直,其活动更加耗气,气虚则推动无力,大肠传导失司,则成便秘。此阶段治疗以益气养阴(血)、润肠通便为主,多选用补气养阴(血)的药物,如党参、黄芪、阿胶、龟甲、鸡血藤、熟地黄、枸杞子等;久病入络,配合解毒散结药物,如全蝎、僵蚕、蜈蚣、鳖甲、龟甲等。若阴血已复,大便仍干燥,可选用五仁丸润肠通便。

2.3 晚期阴阳两虚、阳虚便秘为主,宜温阳通便为主,多途径、综合治疗

晚期 PD 患者的临床症状颇为严重,改良 Hoehn-Yahr 分级常为 4 或 5 级^[23],左旋多巴类制剂的疗效不足以维持患者的日常生活。随着病情的进一步发展,PD 患者虚证的表现更为明显,气阴(血)亏虚进一步发展出现阴阳两虚,导致气血阴阳俱虚。日久出现瘀而成毒:风、瘀、痰、毒互结,蕴而成毒,再加左旋多巴类制剂毒副作用,导致病情进一步加重,闭塞脑窍,导致便秘、认知功能障碍、睡眠障碍等症状广泛存在于 PD 患者,患者出现慌张步态、开关现象明显、肢体僵直,以致日常活动受限。

《素问·上古天真论篇》曰“丈夫五八肾气衰，发堕齿稿”，肾精亏耗则肠道干涩，肾阳不足，命门火衰，则阴寒凝结，糟粕内停而便秘，故治疗宜多途径、综合治疗，应从 PD 患者的心理、康复、日常饮食习惯、生活方式等着手。治以温阳通便为主，临床常以济川煎加减应用；若寒凝气滞、腹痛较甚，加用肉桂、木香以温中行气止痛。

2.4 兼顾“肝气郁结、湿热内阻”，宜疏肝理气、清热化湿

PD 便秘病机总属本虚标实，在整个疾病发展过程中，本虚为主，标实为辅。虽然治疗以扶正为主，但不能忽略驱邪（如气滞、湿热）的重要性。《灵枢·本神》曰“忧愁者，气闭塞而不行”，肝失调达、疏泄，气机郁滞不畅；另则 PD 患者多行动不便，常久坐少动，气机通降失常，大肠传导失职，而致大便秘结。治以疏肝理气、润肠通便为主，临床以六磨汤为主加减；若情志郁结不畅者，加用白芍、柴胡、合欢皮等疏肝解郁；郁结日久多伴有瘀血之象，可加用红花、赤芍、桃仁等。

PD 患者过食辛辣肥甘厚味，导致肠胃湿热，大便干结；另则 PD 患者多兼见抑郁，肝郁日久化热，则进一步加重湿热，伤津耗液，则大便秘结。治以泻热导滞、润肠通便为主，以麻子仁丸为主加减；若患者兼见痔疮、便血，可加用槐花、地榆。

3 验案举例

患者，男，69 岁，2018 年 7 月 5 日初诊。主诉：右下肢颤抖，紧张时加重，伴随便秘 3 年余。现服用美多芭治疗，每次 250 mg，每天 3 次。刻诊：右下肢颤抖，紧张时加重，大便干燥，三五日一行，腰膝酸软无力，情绪低落，乏力，舌暗红、苔白腻，脉沉细弱。西医诊断：帕金森病；中医诊断：颤证、便秘，证属气阴两虚兼肝郁；治宜益气养阴，疏肝解郁，润肠通便。处方：黄芪 20 g，熟地黄 15 g，钩藤 20 g，珍珠母 15 g，当归 10 g，北柴胡 10 g，丹参 15 g，鸡血藤 20 g，石菖蒲 10 g，白芍 15 g，全蝎 6 g，麻子仁 20 g，炙甘草 6 g。14 剂，每日 1 剂，水煎分 3 次每次饭后半小时至 1 小时内温服。西药仍给予美多芭治疗，每次 250 mg，每天 3 次。

2018 年 7 月 20 日二诊：左侧肢体颤抖稍有缓解，大便干燥、乏力等改善，大便二日一行，舌红、苔薄腻，脉弦滑。效不更方，初诊方加减继进，熟地黄改为 20 g，加麦冬 10 g、五味子 10 g、

伸筋草 15 g、木瓜 15 g。14 剂，每日 1 剂，水煎分 3 次每次饭后半小时至 1 小时内温服。继续给予美多芭治疗，剂量不变。

2018 年 8 月 5 日三诊：症状较前明显好转，精神状态良好，大便通畅，肢体颤抖明显缓解。故续服滋补肝肾、熄风止痉、益气养阴之中药加减以巩固疗效，美多芭服用剂量调整为每次 125 mg，每天 3 次。

按语：由于患者年高体弱，出现颤抖等帕金森病典型运动症状越发加重，且出现便秘、抑郁等一系列非运动症状，久则脾胃虚弱，气阴血亏虚兼有肝郁。辨证属于颤证、便秘，证属气阴两虚兼肝郁。治宜滋肾平肝，益气养阴，疏肝解郁，润肠通便。选用钩藤、珍珠母、当归、丹参、鸡血藤、白芍滋肾平肝养血；黄芪、熟地黄等补气养阴；北柴胡、麻子仁、炙甘草等疏肝解郁，润肠通便。二诊时患者左侧肢体颤抖缓解，大便、乏力等改善，故在初诊的基础上加麦冬、五味子、伸筋草、木瓜等补气养阴、舒筋养络等。嘱患者服用美多芭的剂量、方法暂时不变。三诊时患者诸症状较前明显好转，故续服滋补肝肾、熄风止痉、益气养阴中药加减以巩固疗效，西药美多芭剂量调整为常规剂量。

参考文献

- [1] DE LAU LM, GIESBERGEN PC, DE RIJK MC, et al. Incidence of parkinsonism and Parkinson disease in a general population: the rotterdam study [J]. Neurology, 2004, 63 (7): 1240-1244.
- [2] GELB DJ, OLIVER E, GILMAN S. Diagnostic criteria for Parkinson disease [J]. Arch Neurol, 1999, 56(1): 33-39.
- [3] BERARDELLI A, WENNING GK, ANTONINI A, et al. EFNS/MDS-ES/ENS recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease [J]. Eur J Neurol, 2013, 20(1): 16-34.
- [4] OLANOW CW, SCHAPIRA AH. Therapeutic prospects for Parkinson disease [J]. Ann Neurol, 2013, 74(3): 337-347.
- [5] SIDEROWF A, STERN MB. Premotor Parkinson's disease: clinical features, detection, and prospects for treatment [J]. Ann Neurology, 2008, 64(Suppl 2): 139-147.
- [6] SCHAPIRA AHV, CHAUDHURI KR, JENNER P. Non-motor features of Parkinson disease [J]. Nat Rev Neurosci, 2017, 18(8): 509.
- [7] SAVICA R, CARLIN JM, GROSSARDT BR, et al. Medical records documentation of constipation preceding Parkinson disease: A case-control study [J]. Neurology, 2009, 73 (21): 1752-1758.

- [8] GAO X, CHEN H, SCHWARZSCHILD MA, et al. A prospective study of bowel movement frequency and risk of Parkinson's disease [J]. *Am J Epidemiol*, 2011, 174(5): 546-551.
- [9] VERBAAN D. Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease [J]. *Neurology* Jul, 2007, 69(4): 333-341.
- [10] EDWARDS L, QUIGLEY EM, HOFMAN R, et al. Gastrointestinal symptoms in Parkinson disease: 18-month follow-up study [J]. *Mov Disord*, 1993, 8(1): 83-86.
- [11] 周仲瑛. 中医内科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 489.
- [12] COSTA M, BROOKES SH. Architecture of enteric neural circuits involved in intestinal motility [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2008, 12(1): 3-49.
- [13] WEDEL T, SPIEGLER J, SOELLNER S, et al. Enteric nerves and interstitial cells of Cajal are altered in patients with slow-transit constipation and megacolon [J]. *Gastroenterology*, 2002, 123(5): 1459-1467.
- [14] CAMILLERI M, COWEN T, KOCH TR. Enteric neurodegeneration in ageing [J]. *Neuro gastroenterol Motil*, 2008, 20(4): 418-429.
- [15] SCHEPERJANS F, AHO V, PEREIRA PA, et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype [J]. *Mov Disord*, 2015, 30(3): 350-358.
- [16] LORD RS, BRALLEY JA. Clinical applications of urinary organic acids. Part 2. Dysbiosis markers [J]. *Altern Med Rev*, 2008, 13(4): 292-306.
- [17] ZHANG H, GU Z, AN J, et al. Non-motor symptoms in treated and untreated Chinese patients with early Parkinson's disease [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2014, 232(2): 129-136.
- [18] BARONE P, ANTONINI A, COLOSIMO C, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2009, 24(11): 1641-1649.
- [19] SAKAKIBARA R, UCHIYAMA T, YAMANISHI T, et al. Bladder and bowel dysfunction in Parkinson's disease [J]. *J Neural Transm*, 2008, 115(3): 443-460.
- [20] HE JC, WEI HC, YUAN CX, et al. Present situation and prospects of TCM treatment of Parkinson's disease [J]. *JTCM*, 2004, 24(4): 308.
- [21] 何建成. 帕金森病的发病机理及中西医结合治疗 [J]. *甘肃中医*, 2002, 15(5): 7-10.
- [22] 何建成. 帕金森病中医药治疗的再思考: 兼谈“滋肾平肝, 活血化痰, 调痰散结”是帕金森病的基本治法 [J]. *中医药通报*, 2005, 4(1): 12-14.
- [23] PRUNIER C, TRANQUART F, COTTIER JP, et al. Quantitative analysis of striatal dopamine D2 receptors with 123 I-iodolisuride SPECT in degenerative extrapyramidal diseases [J]. *Nucl Med Commun*, 2001, 22(11): 1207-1214.
- [24] 黄健庭, 连新福. 僵直少动型帕金森病中医证候要素及证型分布规律研究 [J]. *中医杂志*, 2014, 55(4): 319-322.
- [25] 翟盼. 陈克进分期辨治帕金森病 [N]. *中国中医药报*, 2013-11-14(004).
- [26] 陈宏志, 李静蔚, 何建成. 基于临床病案文献的帕金森病中医基本证候研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(8): 3216-3219.
- [27] 徐鹏恒, 夏菁, 王利. 何建成分阶段治疗帕金森病的思路与方法 [J]. *中医文献杂志*, 2018, 36(5): 39-42.
- [28] 白清林, 封臻. 滋补肝肾熄风定颤法对肝肾不足型帕金森病中医证候的影响 [J]. *辽宁中医杂志*, 2010, 37(5): 846-848.

(收稿日期: 2020-08-07; 修回日期: 2020-12-10)

[编辑: 侯建春]

欢迎邮购《中医杂志》过刊

2000、2001 年合订本, 每本 100 元, 2002、2003 年合订本每本 105 元, 2004 年合订本 115 元, 2005 年合订本 125 元, 2007—2010 年合订本每年 140 元。2011 (缺 5、6 期)—2013 年每册 9.80 元, 2014 (缺 21 期)—2017 年 (缺 3、5、15、18 期) 每册 15 元, 2018 年每册 20 元 (缺 5、7、9 期), 2020 年每册 20 元 (缺 7、8、9 期)。2011—2013 年合订本, 每年 4 本, 全年 280 元, 2014、2015、2016、2017 年合订本 (每年 4 本, 缺 2017 年上半年合订本), 全年 400 元。2018、2019 年合订本 (4 本), 600 元。2020 年上半年合订本 (2 本), 300 元。《中医杂志》2006—2008 年增刊每册 40 元。

以上免费邮寄, 如需挂号每件另加 3 元。

欲购者请汇款至北京市东直门内南小街 16 号, 收款人: 中医杂志社

或关注《中医杂志》官方微信 (zyzzgzh) 购买。邮编: 100700, 电话: (010) 64089195。