

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.02.008

从“阳虚风动”探讨帕金森病异动症的辨治

陆艳, 徐成成, 唐莉莉, 梁艳, 赵杨*

南京中医药大学附属南京中医院, 江苏省南京市秦淮区大明路 157 号, 210001

摘要 帕金森病是中老年人常见的慢性进展性神经系统变性疾病, 中晚期患者因服用左旋多巴所导致的异动症 (LID) 几乎不可避免。基于“阳虚风动”理论探讨 LID 的发病机制、特点以及症状, 认为 LID 病位在肝、肾, 与脾相关; 病理性质以阳虚为主, 与风、痰、瘀相关。由于脏腑阳气亏损, 脉络空虚, 经络、筋脉失温, 导致肢体失任, 内风由此而生。LID 的治疗应以温肾养肝、温阳熄风为基本治则, 在临床应用中可结合健脾、化痰、行瘀等灵活遣方用药。

关键词 阳虚风动; 帕金森病; 异动症; 颤症; 温肾养肝

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是中老年人常见的慢性进展性神经系统变性疾病, 其主要病理特点是黑质致密部多巴胺能神经元变性^[1-2]。传统的左旋多巴替代疗法可明显减轻 PD 患者的临床症状, 但无法阻止疾病的进展, 且在长期应用左旋多巴的过程中, 以躯干、肢体的不自主或舞蹈样多动或肌张力失常为主要表现的左旋多巴导致的异动症 (levodopa-induced dyskinesia, LID) 几乎不可避免^[3]。大约 50% 的患者在用药 5 年后开始出现异动症状, 而用药 10 年后几乎所有患者都有相关症状的表现^[4]。LID 的发生和发展加重了 PD 患者的临床症状, 也大大增加了患者的经济负担^[5]。据报道, LID 的发病与低龄起病、疾病严重程度、高剂量应用美多巴相关^[6]。虽然近年来对 LID 进行了大量研究, 但是 LID 的发病机制至今仍不明确, 所以避免或减轻异动症状的有效治疗方法也仍是未知^[7]。

中医药治疗 LID 疗效显著, 毒副作用小, 且药靶点广泛, 机制多样, 有西药不可替代的优势^[8]。PD 属中医学“颤症”范畴。LID 为颤症久病入络之症, 虽基础病机为肾阳虚、肝血虚, 但 LID 病因为药毒所伤, 故其病机以阳虚风动为主要特点, 与颤症有着本质上的不同。现就临床基于阳虚风动的病

机特点遣方用药辨治 LID 的思路探讨如下。

1 LID 的中医发病机制

1.1 阳虚风动的理论基础

中医多将 LID 归于内风证, 在 LID 的病机方面, 历代医家多责之于肝, 并从肝肾同源论治。所谓“内风”是指人体内阴阳不和, 气血逆乱, 脏腑功能失调引起动摇不定、变化迅速、痉挛抽搐等证候。历代医家多认为内风证病因为邪热亢盛和阴血亏虚, 引起高热动风、血虚生风、血燥生风、肝阳化风等, 很少论及阳虚生风。

《素问·生气通天论篇》曰“阳气者, 精则养神, 柔则养筋”, 养神则神清, 养筋则筋柔, 显然神清筋柔需要阳气的滋养, 这与阴血润养精神、筋脉同等重要。一旦阳气不能发挥精柔作用, 也必然会影响神和筋的功能, 出现心神障碍和筋脉异常。阳化气、阴成形, 阳主动、阴主静, 这是阴阳的基本特性。阳能化气主动, 所以机体的心神活动、肢体运动、气血运行、津液流转, 都是阳气推动的结果。气为血之帅, 血为气之母, 气血津液非阳气不能运行, 若阳虚气弱, 无力推动、无以帅行, 阴阳血气不能正常运行以养心神、濡筋骨、利关节, 必将动风生风, 导致出现动摇不定、变化迅速、痉挛抽动不能自止的症状。

1.2 从阴阳辨证解读 LID 病机的动态变化

LID 为颤症日久之变症, 虽基础病机为肾阳虚、肝血虚, 但 LID 病因为久病体虚合并药毒所伤, 故其病机以阳虚风动为主要特点。

基金项目: 国家自然科学基金(81804022); 南京市中医药转化医学基地转化医学项目(ZHCX201806); 南京市名老中医专家传承工作室建设项目(宁卫中医[2017]8号)

* 通讯作者: yangzhaotem@163.com, (025) 86369185

从阴阳辨证的角度来看, 颤症病因复杂, 但早期以阴虚风动的“多动症状”为主(多表现为震颤), 或/和出现阳虚温煦推动无力的“少动症状”(如强直少动、运动迟缓、姿势异常)。在采用左旋多巴治疗后, 左旋多巴的血药浓度稳定处于异动阈值和启动阈值之间, “多动症状”和“少动症状”均能得到较好的控制, 绝大多数患者均能进入蜜月期。

随着病程的进展和左旋多巴的应用, 疗效减退是最早出现的左旋多巴的并发症。当左旋多巴的血药浓度低于启动阈值时, 患者的阳虚无力温煦推动之“少动症状”占据重要地位, 同时大部分患者会发现每次用药的有效期变短(剂末效应), 或者起效时间推迟(开期延迟)。此时仍会出现“多动症状”, 但此时之“多动”已与疾病早期阴虚风动之“多动”大相径庭, 为病情进展导致的脏腑阳气亏损, 脉络空虚, 经络、筋脉失温, 最后肢体失任, 动风生风, 出现震颤。

随着疾病的进一步发展, 左旋多巴异动阈值下降, 患者开始出现 LID, 即以阳虚风动之“多动症状”为临床主要特点(剂峰异动); 同时有效阈值之间的有效药物浓度窗越来越窄, 患者的阳虚症状逐渐成为中晚期 PD 患者的主要矛盾, 也导致了阳虚风动的“多动症状”和阳虚温煦推动无力的“少动症状”交替出现的疾病特点。颤症的晚期, 若阳虚程度越甚, “多动”和“少动”的症状越重, 症状波动也失去规律, 甚至出现双峰异动、冻结等临床难症。

1.3 纷繁复杂的 LID 临床表现与“阳虚风动”

LID 发病过程中阳气的不足尤为重要, 体现在其临床症状的诸多方面。从运动症状来看, 阳虚风动导致运动过多, 如手足徐动、头摇肢颤, 出现刻板样、舞蹈样运动, 可累及肢体、口舌、颈、躯干、腹部, 甚至出现持续的肌肉收缩(肌张力障碍)和肌阵挛等症状; 阳气不足, 失于温煦推动, 不能柔养筋脉, 则筋脉挛急, 强直不能为用, 并见姿势异常。从常见的临床非运动症状来看, 阳气不足, 推动无力, 津液不通, 则发为便秘; 脾肾阳虚, 统摄无权, 则多见涎唾; 心阳不足, 心神失养, 则见失眠不寐、神疲乏力。肾阳亏虚, 肾精不足, 则发为阳痿等生殖功能障碍; 肾气亏虚, 肾阳不足, 失于固摄, 蒸化无力, 膀胱开阖失度, 则见夜尿频多、小便频急; 肾精亏虚, 无以生髓, 脑髓不充, 则见智力下降, 甚则发为痴呆。

2 LID 的临床治疗

2.1 LID 的基本治则

阳虚风动为 LID 的基本病机, 所以温肾养肝、温阳熄风^[8] 应是临床治疗 LID 的基本治则, 我们临床多选用温肾养肝方治疗。该方由肉苁蓉、白芍、乌药、益智仁、淮山药、钩藤组成。全方以肉苁蓉为君, 温壮肾阳、填精益血; 白芍为臣, 用以养血、柔肝、舒筋; 佐以乌药温肾行气、缩尿止遗, 益智仁暖肾固精、温阳摄唾, 淮山药益气养阴、固涩肾精, 以钩藤为使, 平肝、熄风、止痉。纵观全方, 温肾阳、养肝血, 为治疗 LID 的有效方剂。前期研究发现, 肉苁蓉颗粒对 PD 大鼠模型黑质和纹状体的多巴胺能神经元具有保护作用^[14]; 肉苁蓉中主要有效单体松果菊苷可以调控 Seipin 基因以改善内质网应激, 为预防和延缓 PD 等中枢神经退行性疾病提供了实验依据^[15]。益智仁醇提物能增强自由基清除能力, 具有神经保护效应, 对 PD 的防治有一定作用^[16]。温肾养肝方重在固摄肾阳, 兼顾五脏气血阴阳, 入肝、脾、肾经, 能够有效改善 LID 患者临床症状, 从而进一步提高患者生活质量, 但其作用机制仍需进一步明确。

2.2 LID 变症的治疗

LID 病位复杂, 病机多变, 因病变脏腑侧重不同, 病因有别, 阳虚风动证的表现有异。除温肾阳、养肝血外, 临证应辨证论治, 分别采用温肝阳、温补脾肾等具体治法。临床常见脾胃阳虚、土虚木亢日久患者, 症见纳食不佳、面色^㿔白、倦怠乏力、喜暖恶寒、四肢不温、大便溏薄, 舌质淡, 脉濡弱, 可合用理中汤加减; 或甚者见慢脾风, 闭目摇头、面唇青暗、额汗昏睡、四肢厥冷, 则可合用固真汤加减。

需要指出的是, LID 虽以阳虚风动为其核心病机, 但阳虚易与瘀血、痰浊、水湿内停等“第二病因”并存, 可导致经络气血逆乱, 呈虚中夹实之证, 故常配伍活血化瘀、利水化痰之品。例如, 下元虚损、虚阳上浮、阴阳不济、痰浊内生者, 可考虑合用地黄饮子加减; 阳虚较甚挟水饮内停、眩晕者, 可考虑合用真武汤加减; 肝阳亏虚、四肢筋脉挛急疼痛者, 可合用当归四逆汤加减等。

在具体遣方用药时还需注意以下两点: 首先, 基于阴阳互根互用的理论, 常伍以酸甘养阴之品, 如佐以白芍既可顾及阴津又能缓急熄风。其次, 根据标本关系, 在温阳治本的同时多配伍全蝎、天

麻、地龙、僵蚕等熄风之品以标本兼治，提高疗效。

3 结语

LID 的现代医学发病机制尚未完全明确，我们从中医“阳虚风动”理论出发，深入剖析 LID 的发病机制，进而指导临床辨治。借助阴阳辨证这一最为朴素的中医辨证思路来理解颤症多动-少动并见及动态变化的病程特点，以阳虚风动的病机特点来阐释 LID 纷繁复杂的运动及非运动相关临床表现，再根据阳虚的具体病机拟定 LID 各种复杂变症的治疗大法，希冀可为临床治疗提供参考。

参考文献

- [1] KALIA LV, LANG AE. Parkinson's Disease [J]. Lancet, 2015, 386(9996): 896-912.
- [2] ELLIS JM, FELL MJ. Current approaches to the treatment of Parkinson's disease [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2017, 27(18): 4247-4255.
- [3] OLANOW CW, STOCCHI F. Levodopa: A new look at an old friend [J]. Mov Disord, 2018, 33(6): 859-866.
- [4] PICCONI B, HERNÁNDEZ LF, OBESO JA, et al. Motor complications in Parkinson's disease: Striatal molecular and electrophysiological mechanisms of dyskinesias [J]. Mov Disord, 2018, 33(6): 867-876.
- [5] HECHTNER MC, VOGT T, ZÖLLNER Y, et al. Quality of life in Parkinson's disease patients with motor fluctuations and dyskinesias in five European countries [J]. Parkinsonism

Relat Dis, 2014, 20(9): 969-974.

- [6] CALABRESI P, DI FILIPPO M, GHIGLIERI V, et al. Levodopa-induced dyskinesias in patients with Parkinson's disease: filling the bench-to bedside gap [J]. Lancet Neurol, 2010, 9(11): 1106-1117.
- [7] CERASA A, KOCH G, FASANO A, et al. Future scenarios for levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. [J]. Front in Neurol, 2015, 6: 76. doi: 10.3389/fneur.2015.00076.
- [8] LI X, ZHANG Y, WANG Y, et al. The Mechanisms of traditional Chinese medicine underlying the prevention and treatment of Parkinson's disease [J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 634. doi: 10.3389/fphar.2017.00634. eCollection 2017.
- [9] 陆艳. 李果烈调治肝肾阴阳论治帕金森病的经验 [J]. 江苏中医药, 2015, 47(12): 14-16.
- [10] 陆艳, 张亚杰, 阮杰, 等. 肉苁蓉颗粒剂对帕金森病大鼠模型黑质纹状体多巴胺能神经元的保护作用研究 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(12): 2927-2931.
- [11] ZHANG Y, LONG H, ZHOU F, et al. Echinacoside's nigrostriatal dopaminergic protection against 6-OHDA-Induced endoplasmic reticulum stress through reducing the accumulation of Seipin [J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(12): 3761-3775.
- [12] 刘叶明, 郑甜甜, 徐美娟, 等. 益智仁中的原儿茶酸对鱼藤酮损伤 PC12 细胞的保护作用 [J]. 辽宁大学学报 (自然科学版), 2016, 43(1): 61-67.

Discussion on Syndrome Differentiation and Treatment of Dyskinesia of Parkinson's Disease from "Stirring Wind due to Yang Deficiency"

LU Yan, XU Chengcheng, TANG Lili, LIANG Yan, ZHAO Yang

Nanjing Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210001

ABSTRACT Parkinson's disease is a common chronic progressive neurodegenerative disease in middle-aged and elderly people, and the occurrence of Levodopa-induced dyskinesia (LID) in the middle and late stage is almost inevitable. In this paper, the pathogenesis, characteristics and symptoms of dyskinesia of Parkinson's disease were discussed based on the theory of "stirring wind due to yang deficiency". The location of the disease was mainly liver, kidney and spleen. The pathological features were mainly yang deficiency, and was related to wind, phlegm and blood stasis. Due to the deficiency of yang, hollow and deficient meridians and collaterals, tendons and veins are lack of nourishment, resulting in internal wind formation and dyskinesia. Warming the kidney and nourishing the liver and warming yang to extinguish wind should be the basic treatment principle for the treatment of LID. In clinical application, other flexible prescriptions such as invigorating the spleen, resolving phlegm and removing blood stasis can be considered.

Keywords stirring wind due to yang deficiency; Parkinson's disease; levodopa-induced dyskinesia; tremor warming the kidney and nourishing the liver

(收稿日期: 2019-07-16; 修回日期: 2019-08-20)

编辑: 黄 健