

基于“脑肠轴”理论探讨针灸治疗帕金森病抑郁的概述

董兆玲, 白妍*

黑龙江省中医药科学院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2022年2月13日; 录用日期: 2022年3月9日; 发布日期: 2022年3月21日

摘要

帕金森(Parkinson's disease, PD)是一种常见的中老年慢性神经系统退行性疾病, 研究显示, 抑郁是PD患者主要的情绪障碍。PD患者伴发的抑郁又称帕金森病抑郁(PD with depression, PDD), 随着近年来深入研究, 焦虑抑郁状态严重影响着患者生存质量。现代医学“脑肠轴”理论认为肠道菌群失调与帕金森病大脑中的病理关系互为因果。针灸通过调节脑肠轴可能成为治疗帕金森病抑郁的新靶点。该文从脑肠轴理论探讨针灸治疗帕金森病抑郁的研究思路, 并为针灸治疗PDD提供更确切的临床理论依据, 以期为临床治疗PDD提供更广阔的思路。

关键词

帕金森病, 抑郁, 脑肠轴, 针灸

An Overview of Acupuncture Treatment of Parkinson's Depression Based on Brain-Gut Axis Theory

Zhaoling Dong, Yan Bai*

Heilongjiang Academy of Traditional Chinese Medicine Science, Harbin Heilongjiang

Received: Feb. 13th, 2022; accepted: Mar. 9th, 2022; published: Mar. 21st, 2022

Abstract

Parkinson's disease (PD) is a common chronic progressive neurodegenerative disease in the middle-aged and elderly. Studies have shown that depression is the main emotional disorder of PD patients. The depression associated with PD patients is also known as PD with depression (PDD).

*通讯作者。

With the in-depth research in recent years, anxiety and depression state has a serious impact on the quality of life of patients. The “brain-gut axis” theory of modern medicine holds that the imbalance of intestinal flora and the pathological relationship in the brain of Parkinson’s disease are mutually causal. Acupuncture may be a new target for the treatment of depression in Parkinson’s disease by regulating the brain-gut axis. This paper discusses the research ideas of acupuncture and moxibustion in treating Parkinson’s disease depression from the theory of brain-gut axis, and provides a more exact clinical theoretical basis for acupuncture and moxibustion in treating PDD, in order to provide a broader idea for clinical treatment of PDD.

Keywords

Parkinson’s Disease, Depression, Brain-Gut Axis, Acupuncture

Copyright © 2022 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. 脑肠轴理论

脑肠轴由脑、肠及肠道微生物所构成, 控制脑和肠道功能的双向交通系统, 包括肠神经系统(ENS)、自主神经系统(ANS)、中枢神经内分泌系统(CNS), 以及下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴系统(HPA) [1]。脑与肠之间的双向调节称为脑肠互动[2], 脑可影响肠道菌群组成、引起相应菌群改变。肠道菌群反之亦可通过调节情绪、影响食欲、改变生物节律, 诱发中枢神经系统疾病。脑肠互动是通过脑肠肽实现的。脑 - 肠肽是存在于 ENS 和 CNS 的神经递质或肽类物质, 主要通过体液途径或胃肠激素直接影响胃肠功能和情绪。近年来, 脑肠轴成为帕金森病抑郁的研究重点, 并且有大量的证据表明了两者间的密切关系[3]。

2. 脑肠轴理论与帕金森病抑郁的相关性

关于 PD 与脑肠轴理论的相关性研究, 历史久远。1980 年 PD 标志物首次在肠道中被发现, 自此肠道菌群成为探索 PD 发作机制的重要研究。近年来, 因非运动症状抑郁等直接影响治疗后帕金森患者的生存质量, 引起了研究者的广泛关注。PDD 的发病机制目前尚未定论, 多数研究者认为是社会 - 心理因素与内源性生物学因素共同作用的结果。研究表明, 5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)及多巴胺(DA)的浓度和活性下降机制在帕金森病抑郁的病因中发挥着关键作用[4]。帕金森病抑郁的病因不单是中枢神经递质缺失及变性, 在其发病过程中, 肠神经系统(ENS)和交感神经副神经是最早、最频繁受 synuclien 病理影响的结构[5]。2003 年 Break 等[6]提出帕金森病新的病理分期。其中在 Break 5 期和 6 期边缘系统以及成熟新皮层出现路易小体, 此期患者可能出现抑郁、认知障碍、视幻觉等问题[7]。PD 的主要临床特征是神经系统出现路易小体病变, 并且患者常表现出明显的肠道功能障碍[8]。研究发现, 肠道菌群失调可引起肠道多种炎症反应, 通过肠脑轴(gut microbiota-brain axis, GMBA), 使机体神经系统产生路易小体病变[9]。因此有学者认为肠道是 PD 早期发病的场所, 肠道菌群失调是 PD 发生的潜在因素[10]。

3. 针灸通过调控脑肠轴机制治疗帕金森病抑郁

3.1. 中医学理论

3.1.1. 中医学对帕金森病抑郁的认识

中医学中没有与帕金森病抑郁相对应的病名, 认为是“颤证”与“郁证”合并范畴, “郁证”为“颤

证”之变证,“郁证”是因患有“颤证”后情志不畅、气机不舒而致,即“因病致郁”。“颤证”又名“振掉”,《素问至真要大论篇》曰:“诸风掉眩,皆属于肝”,其中“掉”指肢体震颤摇动。基本病机是肝风内动,筋脉失养。中医学认为,气的升降出入协调平衡才能维持人体正常的生理活动,肝藏血,主疏泄,性喜条达,体阴而用阳,肝“体阴”与“用阳”需保持平衡,机体才能处于和谐状态。郁证总属情志所伤,肝气郁结导致肝失疏泄、脾失健运、心失所养、脏腑阴阳气血失调等一系列病变。

《素问·灵兰秘典论篇》云:“肾者,作强之官,伎巧出焉”,指肾气充足,可使筋骨强劲,动作敏捷有力。《证治准绳·颤振》[11]指出:“此病壮年鲜有,中年以后乃有之,老年尤多。夫老年阴血不足,少水不能制盛火,极为难治。”肝在体合筋,在志为怒,肝阴不足,筋脉失养,可见肢体麻木、震颤等症状;肝血不足,肝体失润,疏泄不利,肝郁气滞,可出现情志抑郁、心烦易怒等一系列郁证症状。肾为肝之母,肾水可以涵养肝木;肝肾同源,皆由脾之运化的水谷精微所滋养,可见 PDD 的发病离不开肝脾肾三脏。如马云枝等[12]认为,肝肾亏虚、筋脉失养是帕金森病的发病基础,脾虚痰浊、瘀血内生是病机关键, PDD 是在肝肾亏虚的基础上并发肝气郁结,是“因病致郁”的结果。

3.1.2. 中医学对脑肠轴的认识

中医学对脑肠轴的理解不仅指单纯解剖意义上脑与肠的相互作用,主要涉及心脑与胃肠的关系,心脑与肝肾的关系。经络系统是中医学脑肠轴的重要桥梁。《灵枢·经筋》曰:“手阳明之筋,……直者,上出手太阳之前,上左角,络头,下右颌。”《灵枢·经脉》曰:“小肠手太阳之脉,起于小指之端……交肩上,入缺盆,络心。”《灵枢·经脉》曰:“足阳明之别……上络头项,合诸经之气,下络喉嗌。”《灵枢·经别》曰:“足阳明之正,上至髀,入于腹里,属胃,散之脾,上通于心。”《难经·二十八难》曰:“督脉者,起于下极肾中之俞,并于脊里,上至风府,入属于脑。心脑共主神明,心为情志之主,藏神主喜,能应境而生情志。心主神明是中医学重要的基本理论,在《灵枢·本神》中“心怵惕思虑则伤神,神伤则恐惧自失。破胭脱肉,毛悴色夭死于冬。脾忧愁而不解则伤意,意伤则惋乱,四肢不举,毛悴色夭死于春。肝悲哀动中则伤魂,魂伤则狂忘不精,不精则不正当人,阴缩而挛筋,两胁骨不举,毛悴色夭死于秋。肺喜乐无极则伤魄,魄伤则狂,狂者意不存人,皮革焦,毛悴色夭死于夏。肾盛怒而不止则伤志,志伤则喜忘其前言,腰脊不可以俛仰屈伸,毛悴色夭死于季夏。”五脏藏神的理论,认为五脏藏神,与情志有关。韩晶杰[13]提出“脾思调控论”,认为中焦化生的气血是情志功能活动的物质基础,中焦气机升降是情志之气正常运行的保证。思是其他情志活动的基础,其他情感变化需经思而产生,意合脾居中属土、灌溉四脏的特点。若脾运失健,湿浊内生,困遏脾胃,气血生化乏源,心神不得养,心思不应于脾,则产生情志障碍。脑肠轴是将认知和情感中枢与神经内分泌、肠神经系统和免疫系统相联系的双向交通通路。人的思维和情感影响胃肠感觉、运动,同时内脏活动也反过来作用于中枢的感觉、情绪和行为。

3.2. 现代研究

3.2.1. 针灸治疗帕金森病抑郁

1) 头针

唐代孙思邈在《千金要方》中记载道:“头者,人神所注,气血精明,三百六十五络,皆上归头”。此外督脉“入属于脑”,又络肾贯心,故针刺神庭、印堂不仅可以调节督脉经气,还能调动心肾之经气,镇静安神。四神针位于在足太阳膀胱经和督脉之上,足太阳膀胱经“从巅入络脑……络肾”,其经别“当心入散”,常与其他调神穴位合用治疗神志失常疾病。陈枫等[14]在治疗 PD 合并抑郁患者时选用“颅低七穴”风池(双)、完骨(双)、天柱(双)、哑门,予以针刺配合相关手法,得出针刺组在 PD 患者的四肢活动和言语、情绪、睡眠等方面较西药组有明显改善。顾侃等[15]在常规予以美多芭治疗基础上,选取双侧

顶颞前斜线(运动区)配合体针治疗 PD,发现针刺组能有效改善患者的精神症状和情绪,极大减少并发症。庄礼兴[16]教授认为帕金森病抑郁的病机关键在于心神失养或被扰,提出“调神针法”调神养心,注重针刺手法以实现定神、聚神、养神,取得了良好的成效。

2) 腹针

薄智云[17]所创的腹针疗法,根据腹部全息分布特点,提出了神阙经络系统的理论,认为:“以神阙为核心的大腹部不仅存在着一个已知的与全身气血运行相关的系统,而且还存在着一个尚不为人知的全身高级调控系统。”文辛等[18]认为运用腹针结合艾灸温阳补肾的方法配合美多巴治疗帕金森病,可改善症状,延缓病情进展,发挥中医药的特色优势,拓展今后治疗帕金森的思路。

3) 电针

电针是在普通针刺基础上加用持续电刺激,以达到持续增强疗效的作用。于建军[19]在电针对帕金森抑郁模型大鼠脑内单胺类神经递质含量影响研究中指出,电针选用“百会”“印堂”“太冲”“三阴交”穴,可使 PD 大鼠脑内单胺递质多巴胺(DA)含量显著升高、PDD 大鼠脑内 5-HT 与 NE 水平明显升高,从而改善抑郁症状。夏毅等[20]在西药常规基础上配合电针,针刺主穴取百会、印堂、四神聪、太冲、三阴交,再配合相关辨证取穴,治疗 3 个月后,发现电针组可有效调节患者血清中脑源性神经营养因子(BDNF)水平,明显改善帕金森患者抑郁症状。

3.2.2. 针灸对肠道菌群的影响

有研究表明温和灸天枢、关元可有效调节肠道菌群紊乱,关元穴可有效升高肠道中双歧杆菌、乳酸杆菌两种厌氧菌的菌群数量;天枢穴可有效升高肠道中肠杆菌、肠球菌两种需氧菌的菌群数量,从而使肠道菌群恢复正常水平[21]。艾灸天枢、中脘、神阙、关元穴,可有效改善肥胖大鼠肠道菌群多样性、丰度及均匀度,促进乳酸菌、双歧杆菌等有益菌含量升高,降低与炎症相关的 Delta-变形菌含量[22]。梁媚[23]研究发现针刺足三里、中脘、关元、天枢、丰隆等穴,并施以温和灸,可有效调节肥胖患者肠道菌群紊乱,降低肠杆菌、肠球菌数量,增加拟杆菌含量,促进机体恢复正常的代谢功能。

3.2.3. 针灸通过调节脑肠轴治疗 PDD 的可行性

针灸通过调节肠道菌群来调控脑肠轴机制,发挥对治疗帕金森抑郁的效果。郑之俊等[24]在基于“脑肠轴”理论探讨针刺对帕金森病模型大鼠脑内炎症反应的影响中,针刺组大鼠选取双侧“天枢”“大肠俞”“上巨虚”,可下调 PD 模型大鼠黑质区 JNK 表达,降低炎症因子 TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 水平,对 PD 有一定的调节作用。王照钦等[25]在针刺对帕金森病模型小鼠肠道菌群多样性的调节实验中得出:针刺对于 PD 模型小鼠运动功能具有显著改善作用,且可以保护其中脑黑质神经元。针刺可以显著调节肠道菌群丰度,并可改善模型小鼠肠道微生物的多样性,上调拟杆菌、普氏菌以及粪杆菌等抗炎、保护肠神经的菌群,下调艾克曼菌等破坏肠道屏障的菌群。

PD 属于中枢神经系统退行性疾病,多发生于中老年群体,目前采取的治疗方案几乎难以根治。针灸疗法能够抑制或者减缓 PD 患者多种神经元细胞及其受体的病理性改变而调剂抑郁症状。针灸对肠道菌群有着不同的调节作用。肠道菌群依靠肠脑轴以及不同的菌属的动态调节方式减缓帕金森病患者的抑郁症状。综上所述,针灸通过肠脑轴治疗 PDD 的可行性和前景非常广阔。

4. 小结和展望

随着社会老龄化趋势的加强,PD 患病逐年增加,PDD 发病率也随之上升,PDD 严重影响患者的生存质量,给家庭和社会造成很大的压力。针灸在临床上已积累了大量的治疗经验,对 PDD 有明确的治疗作用。综上所述,针灸可以通过多方位的协调作用于肠道菌群、脑肠轴,通过多种途径参与中枢神经系

统的调控, 实现肠道菌群 - 肠 - 脑双向调节, 恢复肠道内环境再平衡及正常的神经功能, 对 PDD 起到治疗作用。

针灸作为中医特色传承文化, 以其综合运用经络辨证、脏腑辨证、八纲辨证和腧穴诊断为主要内容的临床诊断特色, 简单、快速、准确、灵验的治疗优势传承至今[26]。西药治疗主要以抗抑郁药物为主, 但长期服用容易产生药物依赖性和撤药困难。针灸以其自身优势, 在治疗 PDD 方面发挥着极大的作用。本文从肠脑轴机制出发探讨了针灸治疗 PDD 的可行性, 但目前有关于肠脑轴与 PDD 研究尚且具有局限, 仍需要更多针对微生物菌群、宿主免疫系统、肠神经系统及中枢神经系统之间相互作用的分子机制的研究, 有助于临床进一步理解相关肠脑轴机制及为未来针灸治疗 PDD 制定更多新的策略。

参考文献

- [1] 汪龙德, 杜晓娟, 刘俊宏, 等. 基于脑肠互动探讨疏肝健脾法治疗功能性消化不良的研究思路[J]. 中医研究, 2019, 32(4): 1-3.
- [2] 冷金成, 张微, 李思宇, 等. 针刺治疗功能性肠病双向调节作用与脑肠互动[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(5): 1142-1145.
- [3] Evrensel, A., Unsalver, B.L. and Ceylan, M.E. (2020) Neuroinflammation, Gut-Brain Axis and Depression. *Psychiatry Investigation*, **17**, 2-8.
- [4] Reijnders, J.S., Ehrt, U., Weber, W.E., et al. (2008) A Systematic Review of Prevalence Studies of Depression in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, **23**, 183-189. <https://doi.org/10.1002/mds.21803>
- [5] Scheperjans, F., Aho, V., Pereira, P.A.B., et al. (2015) Gut Microbiota Are Related to Parkinson's Disease and Clinical Phenotype. *Movement Disorders*, **30**, 350-358. <https://doi.org/10.1002/mds.26069>
- [6] Braak, H., Rüb, U., Gai, W.P., et al. (2003) Idiopathic Parkinson's Disease: Possible Routes by Which Vulnerable Neuronal Types May Be Subject to Neuroinvasion by an Unknown Pathogen. *Journal of Neural Transmission*, **110**, 517-536. <https://doi.org/10.1007/s00702-002-0808-2>
- [7] Hill, J.M., Clement, C., Pogue, A.I., et al. (2014) Pathogenic Microbes, the Microbiome, and Alzheimer's Disease (AD). *Frontiers in Aging Neuroscience*, **6**, Article No. 127.
- [8] 饶明月, 刘欣. 帕金森病伴发抑郁的研究进展[J]. 临床医药文献杂志, 2017, 4(30): 5921-5922.
- [9] Vizcarra, J.A., Wilson-Perez, H.E. and Espay, A.J. (2015) The Power in Numbers: Gut Microbiota in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, **30**, 296-298. <https://doi.org/10.1002/mds.26116>
- [10] Klingelhoefer, L. and Reichmann, H. (2015) Pathogenesis of Parkinson's Disease—The Gut-Brain Axis and Environmental Factors. *Nature Reviews Neurology*, **11**, 625-636.
- [11] 王肯堂. 证治准绳[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 362.
- [12] 李社芳, 马云枝. 马云枝治疗帕金森病非运动症状临证思路[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(12): 2506-2508.
- [13] 韩晶杰. 《内经》情志相胜理论及其养生应用研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2005.
- [14] 陈枫, 袁盈, 蔡向红, 等. “颅底七穴”针法治疗帕金森病 114 例临床观察[J]. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19(5): 547-548, 573.
- [15] 顾侃, 刘昆, 陆征宇, 等. 针药并用治疗帕金森病临床观察[J]. 上海针灸杂志, 2013, 32(12): 993-995.
- [16] 刘畅, 庄礼兴, 李婷, 谢晓燕. 庄礼兴“调神针法”治疗帕金森病抑郁临床经验[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(4): 981-982.
- [17] 薄智云. 谈谈腹针疗法[J]. 中国针灸, 2001, 21(8): 474-476.
- [18] 文幸, 李颖文, 段权. 腹针配合艾灸治疗强直少动型帕金森病 30 例疗效观察[J]. 广州医学院学报, 2008, 36(1): 59-61.
- [19] 于建军. 电针对帕金森抑郁模型大鼠脑内单胺类神经递质含量影响研究[J]. 针灸临床杂志, 2020, 36(2): 70-73.
- [20] 夏毅, 王海东, 丁莹, 等. 电针合药物治疗帕金森病伴发抑郁症及对患者血清 BDNF 的影响[J]. 中国针灸, 2012, 32(12): 1071-1074.
- [21] 王树东, 成泽东, 金迪, 等. 温和灸腹部募穴对实验性大鼠肠道菌群失调的影响[J]. 上海针灸杂志, 2010, 29(8): 546-548.
- [22] 温静怡. 艾灸疗法对肥胖大鼠肠道菌群影响的研究[D]: [硕士学位论文]. 南宁: 广西中医药大学, 2019.

-
- [23] 梁媚. 针灸治疗对单纯性肥胖患者肠道菌群的调节效应[D]: [硕士学位论文]. 南宁: 广西中医药大学, 2016.
- [24] 郑之俊, 肖伟, 梁发俊, 章显宝, 王震. 基于“肠脑轴”理论探讨针刺对帕金森病模型大鼠脑内炎症反应的影响[J]. 中西医结合研究, 2020, 12(6): 379-382.
- [25] 王照钦, 钟蕊, 高峻, 李中秋, 李昆珊, 祁琴, 刘慧荣, 吴璐一, 黄艳, 袁灿兴, 陈奕奕, 吴焕淦. 针刺对帕金森病模型小鼠肠道菌群多样性的调节作用[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(5): 2265-2270.
- [26] 刘炜宏, 王凡, 王玲玲, 等. 论针灸医学的特色与优势[J]. 中国针灸, 2011, 31(8): 673-678.