

中西医结合治疗晚期帕金森病的临床探讨

★ 鲍晓东 (浙江中医药大学 杭州 310053)

摘要:帕金森病是世界公认的难治性疾病,而进入晚期的帕金森病更是难上加难。通过长期的帕金森病的专科治疗,针对某些问题进行探讨。首先提出晚期帕金森病的总体病机应该是本虚标实,阴阳俱虚。导致的原因一方面是帕金森病本身的自然进程,另外一个主要的原因是长期、大量地服用 L-Dopa 所产生的副作用。因此适当减轻 L-Dopa 用药剂量,就成为了晚期帕金森病治疗的重要一环。此外还要强调促使多巴胺分泌和缓解肌肉僵硬两大要点。

关键词:帕金森病;晚期;中西医结合疗法

中图分类号:R 742.5 **文献标识码:**A

Discussion on Treating the Advanced Stage of Parkinson's Disease with Combination of TCM with Western Medicine

BAO Xiao-dong

Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310053

Abstract: Parkinson's disease is recognized the world of intractable diseases, access to the advanced Parkinson's disease is even more difficult. The author through long-term treatment of Parkinson's disease specialist, for some of the issues discussed. First of advanced Parkinson's disease to the overall disease is the virtual machine is standard, the yin and yang, both false. On the one hand, the reasons leading to Parkinson's disease itself is a natural process, the other main reason is that long-term, large L-Dopa by taking the side effects. Therefore appropriate to reduce the dose L-Dopa, has become the treatment of advanced Parkinson's disease an important part. In addition to also stress the ease of dopamine secretion and muscle stiffness two points.

Key Words: Parkinson's disease; Advanced stage; Combination of TCM with Western medicine

帕金森病(PD)是世界公认的难治性疾病之一,临床上以静止性震颤、肌僵直、运动减少和姿势异常等四大主症为主要表现的老年性锥体外系的慢性退行性病变。患者得病后呈慢性进行性加重的过程,目前世界上尚无根治帕金森病的有效药物。

帕金森病的主要病变原因是纹状体、黑质变性。正常情况下,黑质、纹状体中多巴胺能神经元和胆碱能神经元的功能维持平衡,使人体的肌张力和运动协调功能保持正常。但是多巴胺能神经元会随年龄的增长而减少,正常人减少的速度较慢。当人体的基因缺陷或在不利的环境因素的综合作用下,使多巴胺能神经元减少到 50%,多巴胺(DA)的分泌减少 70% 以上的时候,大脑就不能维持调节神经系统的正常功能,多巴胺抑制另一种神经化学传导物质——乙酰胆碱的能力就要降低,则乙酰胆碱的兴奋作用相对增强。两者化学物

质作用失衡的结果就会表现出帕金森病的症状。

因此如何才能提高脑内多巴胺的含量,就成为了医学上首先需要解决的问题了。于是西医就拿复方左旋多巴制剂(L-Dopa)如美多芭、息宁外源性地补充脑内多巴胺水平,当作治疗帕金森病的“金标准”,以它为主,再结合其他药物联合使用,几乎成为了治疗 PD 的不二法门。但是美多芭的稳定疗效一般只能维持 5 年,5 年后约 50% 的患者出现疗效减退和症状波动以及运动障碍等并发症,10 年后达到 80%,我们称这种情况为“左旋多巴衰竭综合征(LDFS)”,患者也就步入了帕金森病的晚期。

1 晚期帕金森病的临床表现及机理

帕金森患者步入晚期的个体差异很大,一般情况下是十年左右。这首先是帕金森病本身的自然进程所导致的,此时脑内残存的 DA 能神经元进行性减少,对 L-Dopa 的转化和

DA 储存、释放等进行性减退。另外一个主要的原因是长期、大量地服用 L-Dopa 所产生的副作用^[1]。我们在临床上可以经常感受到患者服用 L-Dopa 的量越大,进入晚期的时间就越快。因而尽量晚服、尽量慢加应该成为临床 L-Dopa 的应用原则。

L-Dopa 副作用的发生机理是十分复杂的,首先是药代动力学的变化,L-Dopa 片剂胃肠道溶解性差造成吸收不足以及外周 L-Dopa 代谢变化都可以影响其血药浓度的稳定性。此外长期服用 L-Dopa 会降低多巴脱羧酶(DDC)的活性,使得中枢内多巴胺(DA)合成和储存不足也可以造成中枢 L-Dopa 作用时间缩短和疗效下降。其次是中枢药效学的变化,长期 L-Dopa 的服用可使纹状体残存的 DA 能神经元减少,纹状体突触前和(或)突触后的 D1 和 D2 受体的数目和功能发生变化,DA 能神经末梢减少等等,都能使 L-Dopa 的疗效降低或失效。

晚期帕金森病患者的生活状态是非常不幸的,几乎会失去独立生活的能力。在临床表现上震颤往往不太明显,或者干脆不表现震颤的症状,此时最突出的症状是进行性加重的肌僵直。由于躯干、四肢的肌僵直,使患者身体进一步前俯,慌张步态更加严重,甚至无法起身,起身后不能迈步,从而丧失行走的能力。由于咽喉部的肌肉僵直,使患者口角流涎、难以吞咽、饮水反呛、不能说话等等。

除了以上带有普遍性的症状表现之外,长期服用 L-Dopa 所导致的副作用还会产生其它不同程度的症状,主要是运动功能障碍、“开关”波动现象和剂末运动不能。

1.1 运动功能障碍 又称之为异动症,常表现为口、舌、面、颈部轻微间歇性舞蹈样运动,肢体异动症往往见于帕金森病症状严重的一侧,多数是症状首发侧。发生的时间多在服药后 5 年以上。按照与左旋多巴服药时程的关系,异动症的表现形式可以分为三种类型:(1)峰剂量异动症:在血药浓度最高时出现,通常是服药后 20 min 到 2 h 之间。(2)双相异动症:在血药浓度上升或下降时,即在服药间歇的起始及终止时,而在峰剂量时并不伴有异动症发作,通常影响下肢为多见。(3)痛性痉挛:出现在血药浓度最低时,大多是在凌晨时出现,称为“晨痉挛”,以单侧不对称性的脚趾和腓肠肌痉挛为主要表现。

1.2 “开关”波动现象 是一种常见的晚期帕金森患者的并发症,所谓“开”,是指患者在服用了 L-Dopa 后迅速地产生疗效,能够较好地维持生活状态。所谓“关”,是指患者会突然地丧失正常的行动能力。这种“开关”现象是随着 L-Dopa 服用时间的延长而进行性加重的。患者以突发性僵直和运动不能为特征,往往与具体的服药时间无关,可以在没有任何征兆的情况下发生于任何时候,持续的时间一般是数分钟。

1.3 剂末运动不能 这是最常见的一种后期并发症,以抗帕金森病药物作用时间缩短为特征。当患者服用 L-Dopa 2~4 h 之后,很快就会出现运动能力下降的状况,这通常是由于 L-Dopa 血药浓度下降而导致患者“开”期时间缩短的缘故。

2 中医学对晚期帕金森病的认识

中医学对帕金森病晚期的认识之前很少有人专门地论述,我们只能通过通过对帕金森病的病机分型的总体性认识上进行推断。

李文伟^[2]认为:帕金森病一病的病理实质在于肝肾阴虚,也涉及心脾两脏。表现为颤振、僵直、行动徐缓等症状的原因是由于本虚基础上形成了内风、痰、火、瘀等病理改变的结果。内风、痰、火、瘀是相互影响的病理因素,其相互影响的共同通路是经络,其最终的病理结局是筋脉失养。

张连运^[3]等人认为:本病病机为本虚标实,本虚在肝肾阴虚、气血不足,标实为风、火、痰、瘀等。中老年以后随年龄增长,肝肾脾渐衰,则精气血渐亏,筋脉失于濡养,虚风内动,或风火痰瘀,互阻络道,气血不通,风气内动,所涉及的脏腑主要为肝、肾、脾,而风、火、痰、瘀既可由脏腑功能障碍产生,又可因外感或起居失常所致。

屠英梅^[4]等人认为中年人发病多以实邪为主,日久可转为以虚为主;老年人发病则以肝肾阴虚最多并常夹痰、瘀和虚风内动,日久则虚象更为突出。

综上所述,学者们普遍认为帕金森病的病机是肝肾阴虚,并在此“本虚”基础上形成了内风、痰、火、瘀等“标实”的病理改变而导致的结果。

然而在笔者看来,帕金森病总体病机应该是本虚标实,阴阳俱虚。

所谓的“本虚”,是针对该病的易患人群的体质特点而言,中老年人体质衰退,阴阳易于偏颇,证分阴阳,合乎实际。所谓“标实”具体体现在“风寒”二字。风性主动,故有静止性震颤;寒主收引,寒性主痛,故有周身疼痛,肌肉僵直。这恰恰是帕金森病的两大主症,所以祛风散寒应该贯穿于治疗的整个过程,而且必须随着风寒之邪的深入而加以强化。至于风寒阻络而致痰凝气结,寒性凝滞而致气血瘀阻,皆为次要之证,通过随证加减可以得到解决。

此外,本虚标实,阴阳俱虚的总体病机还随着帕金森病的进程而有着阶段性的不同。

在疾病的早、中期,帕金森病患者主要表现为肾虚而阴寒盛,外加风寒阻络。这时患者静止性震颤、周身疼痛,肌肉僵直等症状表现得十分明显,舌质往往是淡或淡紫色,舌苔以白或灰苔居多,脉象多为沉细无力。

然而随着病情的进展,当患者逐渐步入晚期之后,病机就出现了阳损及阴,肝肾阴虚的变化,在临床症状方面一个极具标志性的表现就是患者的舌象逐渐变得光红少苔。笔者认为:这是判断帕金森病患者是否进入晚期的一项十分明确的客观指标。

除此之外,由于阳损及阴,而致阴阳俱损。一方面阳虚阴盛,寒凝气阻的现象进一步加重,从而使得人体肌肉僵硬的症状更加严重。另一方面阴虚内热,痰火扰心,甚至虚风内动的表现也越加明显。这也许是长期胃肠传导不力,腑气不通,消灼津液所致;也可能是由于患者长期罹病,愁忧交织,营血暗耗而成;还有可能是因肾寓水火,肾阳久亏,生化无力,殃及肝肾之阴所为。所以临床症状通常表现为虚实交

织,寒热错杂,给辨证施治造成了非常大的困难。

3 晚期帕金森病的中西医结合治疗

晚期帕金森病的病理与症状尽管表现得十分复杂,给我们在西医辨病的基础上运用中医中药进行辨证施治造成非常大的困难。但是只要我们认清导致晚期帕金森病的关键因素,抓住治疗的中心环节,兼顾到其它兼症,从而发挥中医药治疗帕金森病的综合优势^[5],应该能够达到控制病情,改善患者生活质量的目的。

那么什么是导致晚期帕金森病的关键因素呢?在笔者看来,由于帕金森病属于老年性慢性退行性病变,其本身的自然进程决定了病情必然会不断的恶化,另外一个主要的原因是长期、大量地服用 L-Dopa 又加快了病情的进展。因此适当减轻 L-Dopa 用药剂量,就成为了晚期帕金森病治疗的中心环节的一个方面。这在现代医学看来完全不可能做到的事情,但是运用中医中药有一部分的患者是能够做到的。

减撤药量的适宜对象在年龄方面来讲一般是在 65 岁以下的患者;从病程方面来看,尽管舌质变红,阳损及阴,但尚不至于丧失行走能力者为好;从疾病的分型类别来看,僵直型的效果最好,其次是混合型的,再其次是震颤型的,伴痴呆型的效果最差。从减撤药量后的临床效果来看,有一部分的刚进入晚期的患者在减撤药量后都能够不同程度地减轻肌僵直的状态,肢体的活动功能都能得到一定的提高。有的患者甚至完全撤除 L-Dopa,并能够维持良好的生活状态。但是应当指出的是,仍然有相当多的晚期患者,尤其是一些最晚期患者对 L-Dopa 有着非常大的依赖性从而无法减撤药量。他们已经很难恢复独立活动功能。对这样的患者就要运用中药来改善吞咽功能,提高说话能力,进而延长生命。

很明显当患者长期、大量地使用 L-Dopa 就会对其产生依赖性,要想在没有任何替代药物的前提下撤减药量是根本办不到的。中药作为 L-Dopa 的有效替代药物使得减撤药量成为了可能。然而在减撤了 L-Dopa 后,在中医中药的治疗过程中有几个环节作为纲领性的治疗关键点是要引起充分重视的。

一是要继续振奋进行性衰退的多巴胺能神经元的功能,努力促使残存的多巴胺能神经元尽量的产生内源性多巴胺,不能因为病情进入了晚期就有所懈怠。此类的药物如五味子。五味子醇甲对大鼠脑内单胺类神经递质及其代谢产物

的有很大的影响,腹腔注射五味子醇甲 50 mg/kg 或 100 mg/kg 30 分钟后,大脑纹状体内多巴胺及 DOPAC 含量明显增加,下丘脑内多巴胺也明显增加。再比如何首乌。人脑中 MAO-B 的活性随年龄增加而上升,至 45~50 岁后则急剧上升,MAO-B 活性增加,可使脑内去甲肾上腺素(NA)和多巴胺(DA)含量下降。现在已发现上百个 MAO-B 抑制剂,但均因严重毒副作用而不能用于临床,有人研究了一些中草药对 MAO-B 活性的影响,发现何首乌的作用为最强,这就有利于增加脑内 NA 和多巴胺(DA)的含量,从而改善中枢多巴胺能神经的功能。雷公藤、山梗菜、银杏叶、肉苁蓉、补骨脂、益智仁等药物都能够提高多巴胺能神经元的功能,促进其分泌的能力。

二是要准确的辨证施治。针对晚期帕金森病的病理特点,一方面阳虚阴盛,寒凝气阻的现象进一步加重,从而使得人体肌肉僵硬的症状更加严重。就要运用某些温阳散寒,解除僵硬的药物。如厚朴的水提取物有显著的箭毒样作用,它的乙酰提取物可使握力降低,对由土的宁、印防己毒素、戊四唑等药物诱发的痉挛有强烈的抑制作用。从中分离出的水溶性生物碱,对横纹肌有松弛作用,静注使兔垂头剂量为 13.8 mg/kg,用相同剂量反复给兔静注,其肌松作用并不减弱,显示它不会有快速耐受现象。它的提取成分厚朴酚具有显著的中枢抑制作用,能强烈地抑制脊髓反射。其机制是通过抑制多突触反射而引起肌肉松弛作用,抑制脊髓兴奋型传导物质的前体谷氨酸的作用而产生脊髓抑制作用。另一方面阴虚内热,就要使用一些养阴清热,缓急解痉的药物。如前已述及的五味子、何首乌和白芍药等。

参考文献

- [1]陈生弟.帕金森病临床新技术[M].北京:人民军医出版社,2002:140.
- [2]李文伟.帕金森病的中药治疗及现代药理研究[J].现代康复,2000,4(3):383-385.
- [3]张连运.帕金森病的中医药治疗进展[J].山东中医杂志,2000,19(10):637-639.
- [4]屠英梅.帕金森病的中医药治疗进展[J].北京中医,1999,(5):65-68.
- [5]鲍晓东.试论中医药治疗帕金森病的综合优势[J].中医杂志,2006,47(8):619-620.

(收稿日期:2008-02-25)

《江西中医药》征订启事

《江西中医药》创刊于 1951 年,是新中国创办最早的中医药杂志,也是第一批进入中文核心期刊的中国医药类核心期刊,并被多家知名权威检索期刊及数据库确定为固定信息源。五十多年来,《江西中医药》发表了数以万计的优秀论文,一大批中医药学者就是从这里走向成功、走向成名的。21 世纪,《江西中医药》迎来了更大的发展机遇,2002 年评为华东地区优秀期刊、江西省优秀期刊,2004 年评为全国高校优秀期刊。2003 年成功改为月刊,赢得了更多读者的青睐。本着“面向临床,面向基层,坚持传统,注重实用”的办刊思路,我们进一步充实内容,调整栏目,使文章更具可读性、实用性、信息性,以满足读者的需要。

《江西中医药》(ISSN 0411-9584,CN 36-1095/R)为月刊,国内外公开发行。国内邮发代号为 44-5,国外代号为 BM1012。每期定价:4.80 元。