

双相情感障碍肝郁脾虚证论治探讨

陈嫚^{1,2,3}, 李爱心⁴, 朱文俊¹, 马庆宇¹, 卞庆来⁵, 邹坦¹, 李晓娟¹, 陈家旭^{1,4}

(¹暨南大学中医学院, 广州市中医方证重点实验室, 广州 510632; ²暨南大学中西医结合博士后科研流动站, 广州 510632; ³暨南大学附属江门中医院, 江门 529000; ⁴北京中医药大学中医学院, 北京 100029; ⁵湖北中医药大学基础医学院, 武汉 430065)

摘要: 双相情感障碍(BD)是一种常见的复杂精神障碍疾病。先天遗传是BD发病的基础因素, 情志内伤是BD发病的关键因素, 脏腑功能失调是BD病程演变的重要因素, 肝郁脾虚是BD发生发展中的重要病机。中医药治疗本病具有标本兼治、不良反应少、安全性高等优势, 肝郁脾虚作为BD发生发展的重要病机为疏肝健脾法治疗BD提供了有力的理论基础, 研究发现疏肝健脾法之代表方逍遥散及其活性成分在治疗肝郁脾虚证BD具有较强潜力, 可能通过改善神经炎症、提升神经递质和神经营养因子以及降低氧化应激水平等方面来发挥改善BD的功效。文章从BD的病因病机、治则治法、方证对应等方面探讨疏肝健脾法之代表方逍遥散在BD中的应用。

关键词: 双相情感障碍; 肝郁脾虚证; 疏肝健脾法; 逍遥散

Discussion on the treatment of bipolar disorder with liver stagnation and spleen deficiency syndrome

CHEN Man^{1,2,3}, LI Aixin⁴, ZHU Wenjun¹, MA Qingyu¹, BIAN Qinglai⁵,
ZOU Tan¹, LI Xiaojuan¹, CHEN Jiaxu^{1,4}

(¹Guangzhou Key Laboratory of Formula-Pattern of Traditional Chinese Medicine, School of Traditional Chinese Medicine, Jinan University, Guangzhou 510632, China; ²Integrated Chinese and Western Medicine Postdoctoral Research Station, Jinan University, Guangzhou 510632, China; ³Affiliated Jiangmen Traditional Chinese Medicine Hospital of Jinan University, Jiangmen 529000, China; ⁴School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; ⁵College of Basic Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China)

Abstract: Bipolar disorder (BD) is a common and complex psychiatric disorder disease. Congenital inheritance is the basic factor of BD, and emotional trauma is the key factor of BD, zangfu dysfunction is an important factor in the development of BD, and liver stagnation and spleen deficiency is an important pathogenesis of BD. Traditional Chinese medicine (TCM) treatment of this disease has the advantages of targeting both symptoms and root causes, fewer adverse reactions, and higher safety. Liver stagnation and spleen deficiency as an important pathogenesis of BD provides a strong theoretical basis for the treatment of BD with the method of soothing liver and invigorating spleen. Studies suggest that Xiaoyao Power, a representative formula of soothing liver and invigorating spleen, and its bioactive components exhibit strong potential in the treatment BD with liver stagnation and spleen deficiency syndrome. Potential mechanisms include alleviating neuroinflammation, enhancing

基金资助: 国家自然科学基金面上项目(No.82174278, No.82274410), 广东省重点领域研发计划项目(No.2020B1111100001), 暨南大学黄振东中医医学研究基金(No.201911), 湖北省自然科学基金(联合基金)项目(No.2023AFD134), 湖北省教育厅科学研究计划指导性项目(No.B2022120), 暨南大学博士研究生拔尖创新人才培养项目(No.2024CXB023)

通信作者: 陈家旭, 广东省广州市天河区黄埔大道西601号暨南大学中医学院, 邮编: 510632, 电话: 020-85226289

E-mail: chenjiayu@hotmail.com

李晓娟, 广东省广州市天河区黄埔大道西601号暨南大学中医学院, 邮编: 510632, E-mail: lixiaojuan@jnu.edu.cn

neurotransmitters and neurotrophic factors, and reducing oxidative stress. This article discusses the application of Xiaoyao Powder of soothing liver and invigorating spleen in BD from the aspects of etiology, pathogenesis, treatment principles and methods, and formula-syndrome correspondence.

Keywords: Bipolar disorder (BD); Liver stagnation and spleen deficiency syndrome; Method of soothing liver and invigorating spleen; Xiaoyao Powder

双相情感障碍(bipolar disorder, BD)是一种躁狂/轻躁狂与抑郁交替循环、反复发作的慢性精神障碍疾病,本病因发病年龄早、高患病率、高复发率、高致残率、高自杀率^[1],其危害位居重大精神障碍性疾病前列。我国BD患病形势严峻,BD终身患病率为0.6%,这意味着我国至少有840多万BD患者^[2],且近年来本病整体患病率呈逐年上升趋势^[3],造成严重的社会和经济负担。目前临床使用的一线抗BD药物主要为心境稳定剂和第二代抗精神病药,虽疗效肯定,但普遍存在不良反应多、复发率高等不足^[4],难以充分满足临床需求。而临床上中医药治疗本病具有独特的优势,个体化辨证论治成为本病的重要治疗方法。中医将其归属于以情志失常、狂躁错乱为主的“狂证”和以心情抑郁、言语活动减少为主的“郁证”,也称为“躁郁证”。BD在先天禀赋的基础上,受天地之气诱发,复为情志所伤,但关键取决于机体的正邪虚实,且往往以气血紊乱为始,随阴阳消长而变^[5]。情志变化是BD的主要特征,肝气郁结是BD的始动因素,亦是贯穿BD整个过程的核心病机。

肝郁脾虚是BD发生发展的重要病机

情志病多因七情刺激导致人体阴阳失衡,脏腑、经络气机紊乱,进而导致心神失养,最终情志致病,如《慎斋遗书》所述:“病于形者,不能无害于神,病于神者,不能无害于形”。肝主疏泄,调畅气机,当气机紊乱时通常意味着肝失疏泄,故肝失疏泄是情志致病的核心病机^[6]。肝属木,脾属土,两者位于中焦,生理上相辅相成,病理上互为因果。临床上,肝郁脾虚典型证候与情志疾病发生发展密不可分^[6]。

先天禀赋、环境气候和情志因素皆是BD发病的主要病因,患者多在先天禀赋的基础上受外在气候和内在情志影响而发病^[7]。长期的精神压力、情绪恼怒或抑郁等不良情绪刺激,导致肝气郁结。肝气郁结是BD的始动因素,情志不遂则肝气郁滞,气郁化火,肝火上炎;肝气乘脾是其演化病机,太强则发散太过,过弱则发散不足,过强则气逆,过弱则气郁^[8],横逆犯脾,脾虚失运,水谷精微不能上荣,导致

肝失疏泄、脾失健运^[9],《辨证录·内伤门》言:“夫肝气最喜调达,一遇忧郁之事,则涩滞不可解”,表明肝郁脾虚是其重要病机^[10]。有学者在古今文献研究、临床流行病学调查和德尔菲法研究的基础之上,对BD的中医证候分型及证-症关系进行讨论,最后确定了《双相情感障碍中医证候辨证分型标准专家共识》^[11],归纳和总结BD的中医证型,明确提出肝郁脾虚证主要见于BD抑郁发作期,其临床症状主要表现为情绪抑郁、胸闷不舒、善太息、寡言少语。张岚亭^[12]观察发现,BD抑郁发作患者脉象近于弦脉,反映出BD抑郁发作期符合肝郁气结的病理机制。何新芳等^[13]在对BD抑郁患者进行中医证候研究中发现,肝郁脾虚证几乎占研究病例的1/2。另外,曹欣冬等^[14]分析单相抑郁发作与双相抑郁发作的中医证候,结果显示,在115例双相抑郁发作的患者中,肝郁脾虚型占比最多。通过分析482例BD患者的中医证候,黄友祥^[15]发现肝郁脾虚证是BD患者中最为常见的中医证型之一。此外,李思聪等^[16]通过对482例BD患者进行中医证候分析发现,肝郁脾虚证在BD躁狂发作和BD抑郁发作患者的中医证型构成比中均位列第二。

先天禀赋是BD发病的基础因素,情志内伤是BD发病的关键因素,脏腑功能失调是BD病程演变的重要因素,肝郁脾虚是BD发生发展的重要病机。

疏肝健脾法治疗BD的应用研究

1. 疏肝健脾法治疗BD的理论基础 《素问·灵兰秘典论》云:“肝者,将军之官,谋虑出焉”。内外因素侵害机体,若肝失疏泄,气机不畅,致“郁而不达,其气乘脾”,治宜健脾和胃,以土资木。以“肝郁脾虚”“肝脾不和”为理论基础,采用疏肝健脾法治疗BD,在临床实践中已取得了良好的效果,通过疏肝理气,调畅气机,缓解情绪烦躁和抑郁症状;同时健脾益气,恢复脾胃运化功能,改善脾虚症状,提高气血生化水平,改善患者的身体状况,最终预防和治疗BD的发生和发展进程。冯宏英等^[17]从“土得木而达”的理论基础出发,提出临床治疗BD应以疏肝为本,健脾为重,有效缓解BD的焦虑和抑郁状态。

2. 疏肝解郁法治BD的临床应用 中医药治疗精神情志疾病受到国内外学者的广泛关注,以BD肝郁脾虚的重要病机为理论基础,从疏肝健脾的角度探讨中医药治疗BD。俞赟丰等^[18]依据《双相情感障碍中医证候辨证分型标准专家共识》,归纳和总结中医规范化辨证论治BD的具体策略,明确其抑郁发作肝郁脾虚证治疗首选逍遥散、舒肝解郁胶囊,以发挥其疏肝解郁、益气健脾的作用。

临床研究发现,疏肝健脾法可有效缓解BD症状,提高患者的生活质量。黄宁宇等^[19]观察发现,解郁安神汤联合碳酸锂治疗BD的效果显著优于单纯碳酸锂治疗,且能有效改善患者认知功能和生活质量,说明疏肝解郁法能够有效改善BD患者的临床症状。郭亚萍等^[20]在治疗青少年BD患者中以疏肝理气、重镇安神、平衡阴阳为主,重用疏肝理气之药,以疏肝理气开郁为基础。鉴于青少年BD患者多因先天脏腑功能失调,后天气机不畅,情志不遂,使得肝气郁结,心神不安而发病,病情常见反复发作、交替往复的特点^[21],运用柴胡疏肝散加减治疗青少年BD,具有疏肝理气、活血止痛之功^[22]。孙学丽等^[23]发现,丹栀逍遥散联合针刺治疗BD患者的临床有效率为95.24%,针灸疏通经络、调畅情志,对于缓解及控制病情发展有重要作用,为丹栀逍遥散发挥疏肝解郁的功效提供了有力保障,给予丹栀逍遥散联合针刺治疗提高患者幸福感和生活质量。许静^[24]观察丹栀逍遥散加减联合针刺治疗BD患者抑郁发作,明显改善了患者的抑郁症状,丹栀逍遥散清肝泻火、健脾和营,兼清郁热之功以调畅气机^[25],联合针刺治疗,内外兼治形成更加综合的治疗效果,帮助患者舒缓抑郁的身心状态。

肝郁脾虚证BD治疗中以疏肝理气为主,解郁化火,柔肝健脾,使肝郁得解,则脾土可运化,缓解患者躁狂和抑郁的心理状态,延长躁狂相和抑郁相之间的转化时间,甚至避免疾病传变。中医药治疗BD不良反应少,安全性高。联合中药或针灸等中医疗法,辨证论治,提高疗效,减少西药不良反应,改善患者生活质量。制定出最适合患者的治疗方案是目前以及未来临床治疗的趋势之一。

方证结合探讨逍遥散治疗肝郁脾虚证BD的研究

大多数临床实践指南中,心境稳定剂如锂、丙戊酸盐和拉莫三嗪以及非典型抗精神病药物如喹硫

平、阿立哌唑和卡利拉嗪等药物常用于治疗BD,但长期使用上述药物会导致患者出现药物耐受及潜在不良反应^[26]。逍遥散始载于《太平惠民和剂局方》,方中诸药合用,气血兼顾,体用并调,肝脾同治,为调和肝脾之名方。逍遥散与肝郁脾虚证存在方-证对应的关系。研究表明,逍遥散是疏肝健脾的经典方剂,也是中医药治疗情志病的常用方剂之一。

1. 逍遥散治疗肝郁脾虚证BD的临床应用研究 逍遥散是疏肝解郁、健脾和营的经典名方,临床运用广泛,凡具有肝郁脾虚中医证候特点的疾病,临床皆可使用,方证对应凸显了中医辨证论治的特色。临床上逍遥散治疗BD疗效显著,李强等^[27]临床观察结果显示,逍遥散联合卡马西平治疗BD的12周临床有效率显著高于单用卡马西平,而两组的不良反应率相当,说明逍遥散治疗BD疗效颇佳,特别是对于常规药物治疗有耐受性的患者,效果会更显著。于足等^[28]运用逍遥散加味及枣仁安神胶囊联合逍遥散加味治疗肝郁脾虚证老年BD患者,治疗后患者的情绪低落、失眠、思维迟缓评分均较治疗前下降,抑郁症状得到缓解,同时改善了患者的神经功能水平,有效减轻了炎症反应和氧化应激反应程度。

2. 逍遥散及其活性成分治疗肝郁脾虚证BD的潜在机制探讨 逍遥散治疗肝郁脾虚证BD具有良好的临床疗效,其作用机制可能涉及多个方面。研究发现,神经递质的失衡可能是导致情绪波动的重要原因之一^[29],逍遥散可能通过调节大脑神经递质水平来治疗BD。逍遥散及其活性成分可以调节单胺类神经递质水平,抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴功能亢进,减少神经炎症并增加神经营养因子^[30]。同时,BD患者存在广发的神经炎症反应^[31],研究发现逍遥散通过调节TNF- α /JAK2-STAT3信号通路,降低炎症因子水平,减轻炎症反应^[32],因此逍遥散可能通过调节中枢神经炎症来发挥抗BD的作用。在BD患者中,神经元的损伤可能与情绪波动和认知功能障碍有关^[33],逍遥散可能通过保护神经元来改善患者的情绪状态和认知功能^[34]。

逍遥散中多种有效活性成分抗BD的潜在机制也被越来越多的报道,槲皮素作为天然植物中最常见的黄酮之一,具有抗纤维化、抗病毒、抗炎和氧化的特性^[35],逍遥散中的柴胡、甘草都含有此种成分,槲皮素在逍遥散君药柴胡中的含量为0.47%,有研究^[36]

发现,槲皮素能够显著逆转大鼠焦虑和抑郁样行为,提示槲皮素可以作为干预BD的潜在研究成分。山柰酚同时存在于逍遥散中的柴胡、白芍、甘草3味中药中,具有抗炎、抗氧化及神经保护等多种药理活性^[37]。李伟瀚等^[38]研究发现,山柰酚可以通过抑制神经炎症及保护血脑屏障,改善神经功能损伤,其抗炎机制可能与抑制NF- κ B通路的激活相关。 β -谷甾醇属于四环三萜类化合物,逍遥散中当归、白芍、生姜含有此种成分,具有抗抑郁、抗衰老、抗炎、抗氧化、抗肿瘤、调节免疫系统等多种生理活性^[39]。研究^[40]发现, β -谷甾醇可通过增加小鼠脑内去甲肾上腺素、5-羟色胺及其代谢产物,在强迫游泳和悬尾实验中小鼠的不动时间缩短,其抑郁症状得到明显缓解。在神经系统疾病中,血脑屏障通透性增加,脑吸收 β -谷甾醇也随之增加,有效抑制了由葡萄糖氧化酶诱导的氧化应激、脂质过氧化反应,对神经系统疾病具有调节作用^[40]。提示 β -谷甾醇可作为潜在活性成分干预BD。可见,逍遥散中多种活性成分可以作为干预BD的潜在有效成分,需要进一步研究发现其抗BD的潜在机制。

小结

肝郁脾虚作为BD发生发展的重要病机,为研究BD病理机制及中医药治法提供了新的思路 and 方向。当前,随着社会压力不断增加,BD的发病率进一步升高。目前,临床治疗BD的常用药物存在不良反应多及耐药性等问题。肝郁脾虚证是BD的主要中医证候之一,而中医药治疗疾病具有多途径、多靶点的特点,成分天然安全。因此,基于方证对应从中医药挖掘新的治疗药物具有广阔的前景。大量研究表明,逍遥散及其活性成分在治疗肝郁脾虚型BD具有较强潜力,可能通过改善神经炎症、提升神经递质和神经营养因子以及降低氧化应激水平等方面来发挥改善BD的功效,但具体的药效机制尚不明确。未来,可以通过结合临床试验和基础机制研究进一步开展中医经典方剂如逍遥散等治疗BD的具体效应位点和潜在信号通路,利用基因检测、脑成像技术、蛋白质组学等新兴技术从神经递质、神经元、脑区结构和功能等微观角度明确BD的病理机制和中医药的药效靶点。从中医经典理论出发,探讨疏肝健脾法治疗BD的科学内涵,深化分子水平上对疾病的发生发展的认识及疏肝健脾法对疾病的治疗机制,则能更有利于阐明中医药治疗肝郁脾虚型BD的内涵,

对临床运用逍遥散治疗BD提供更好的理论基础及指导意义。

参 考 文 献

- [1] LIMA I, PECKHAM A D, JOHNSON S L. Cognitive deficits in bipolar disorders: Implications for emotion. *Clin Psychol Rev*, 2018, 59: 126–136
- [2] GOES F S. Diagnosis and management of bipolar disorders. *BMJ*, 2023, 381: e73591
- [3] ZHANG L, CAO X L, WANG S B, et al. The prevalence of bipolar disorder in China: A meta-analysis. *J Affect Disord*, 2017, 207: 413–421
- [4] KISHI T, IKUTA T, MATSUDA Y, et al. Pharmacological treatment for bipolar mania: A systematic review and network meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(2): 1136–1144
- [5] 高治国. 双相情感障碍的中医病因证治探讨. *中医研究*, 2017, 30(11): 5–7
- [6] 任非非, 郭蓉娟, 高维, 等. 从心身医学视角对肝郁脾虚证研究现状的思考. *中华中医药杂志*, 2020, 35(12): 6189–6193
- [7] 俞赟丰, 周曼丽, 胡伊蕾, 等. 中医辨治双相情感障碍研究现状. *中国中医药信息杂志*, 2022, 29(8): 135–139
- [8] 郭良清, 吴波. 从气机论治焦虑症理论探析. *中国中医药信息杂志*, 2015, 22(9): 103–104
- [9] 朱虹, 尹冬青, 李自艳, 等. 双相情感障碍中医证素特点的初步探索. *现代中医临床*, 2019, 26(4): 29–33
- [10] 郝闻致, 唐凯锐, 柳辰玥, 等. 双相情感障碍中医研究. *中国中医基础医学杂志*, 2022, 28(7): 1199–1202
- [11] 尹冬青, 贾竑晓. 双相情感障碍中医证候辨证分型标准专家共识. *现代中医临床*, 2021, 28(6): 1–8
- [12] 张岚亭. 双相障碍患者中医脉图参数特征研究. 天津: 天津中医药大学, 2020
- [13] 何新芳, 刘海静, 宫育卓, 等. 双相抑郁患者中医证候临床观察. *新中医*, 2010, 42(6): 90–91
- [14] 曹欣冬, 王伟. 单相抑郁发作与双相抑郁发作中医证候学比较. *四川中医*, 2008(7): 18–21
- [15] 黄友祥. 482例双相情感障碍患者中医证型比较研究. *黑龙江中医药*, 2022, 51(1): 326–328
- [16] 李思聪, 姜涛, 童俞嘉, 等. 482例双相情感障碍患者中医证型比较研究. *北京中医药*, 2019, 38(1): 12–16
- [17] 冯宏英, 李宇盾, 李一鸣, 等. 基于“土得木而达”论治双相情感障碍. *中华中医药杂志*, 2024, 39(12): 6379–6382
- [18] 俞赟丰, 周曼丽, 罗小欣, 等. 中医规范化辨证论治双相情感障碍的策略. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(21): 180–187
- [19] 黄宁宁, 朱佳, 吴恩辉. 解郁安神汤联合碳酸锂对双相情感障碍躁狂发作患者认知功能及生活质量的影响. *新中医*,

- 2023,55(19):52–56
- [20] 郭亚萍,金珊,方向,等.金珊从肝论治青少年双相情感障碍经验.湖北民族大学学报(医学版),2023,40(3):73–75
- [21] 薛晓燕,迟显苏,潘瑾,等.中医药治疗双相情感障碍研究进展.世界科学技术-中医药现代化,2022,24(7):2817–2824
- [22] 高雪松,赵静洁,柴胡疏肝散治疗抑郁症研究进展.河南中医,2022,42(4):629–633
- [23] 孙学丽,刘朴霖,王进凤.丹栀逍遥散联合针刺治疗对双相情感障碍抑郁发作患者的效果观察.心理月刊,2023,18(13):139–141
- [24] 许静.疏肝解郁法治疗双相情感障碍抑郁发作的疗效观察.内蒙古医学杂志,2020,52(11):1302–1304
- [25] 王秀荣,陈开珍,黄建峰,等.子母补泻针刺法配合丹栀逍遥散加减方治疗肝郁化火型失眠30例.福建中医药,2020,51(6):78–79
- [26] NIERENBERG A A,AGUSTINI B,KOHLER-FORSBERG O, et al.Diagnosis and treatment of bipolar disorder:A review. JAMA,2023,330(14):1370–1380
- [27] 李强,亢万虎,谭庆荣,等.卡马西平单用及其与逍遥散合用治疗双相情感障碍随机双盲安慰剂对照临床研究.中国临床药理学杂志,2005(5):336–340
- [28] 于足,刁志惠.枣仁安神胶囊联合逍遥散加味治疗老年双相情感障碍临床研究.新中医,2022,54(15):61–66
- [29] WIRTH A,HOLST K,PONIMASKIN E.How serotonin receptors regulate morphogenic signalling in neurons.Prog Neurobiol, 2017,151:35–56
- [30] HE L,MO X,HE L,et al.The role of BDNF transcription in the antidepressant-like effects of 18beta-glycyrrhetinic acid in a chronic social defeat stress model.Phytomedicine,2024,132: 155332
- [31] GIRIDHARAN V V,SAYANA P,PINJARI O F,et al.Postmortem evidence of brain inflammatory markers in bipolar disorder: A systematic review.Mol Psychiatry,2020,25(1):94–113
- [32] LI X J,MA Q Y,JIANG Y M,et al.Xiaoyaosan exerts anxiolytic-like effects by down-regulating the TNF-alpha/JAK2-STAT3 pathway in the rat hippocampus.Sci Rep,2017,7(1):353
- [33] BERTOLINO A,FRYE M,CALLICOTT J H,et al.Neuronal pathology in the hippocampal area of patients with bipolar disorder:A study with proton magnetic resonance spectroscopic imaging.Biol Psychiatry,2003,53(10):906–913
- [34] ZHANG W J,GUO Z X,WANG Y D,et al.From perspective of hippocampal plasticity:Function of antidepressant Chinese medicine Xiaoyaosan.Chin J Integr Med,2024,30(8):747–758
- [35] RUSSO M,SPAGNUOLO C,TEDESCO I,et al.The flavonoid quercetin in disease prevention and therapy:Facts and fancies. Biochem Pharmacol,2012,83(1):6–15
- [36] BHUTADA P,MUNDHADA Y,BANSOD K,et al.Reversal by quercetin of corticotrophin releasing factor induced anxiety- and depression-like effect in mice.Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry,2010,34(6):955–960
- [37] 张胜,张尧,李彪,等.山奈酚对CUMS抑郁模型大鼠海马神经元过度自噬和氧化应激损伤的保护作用.中国免疫学杂志, 2019,35(2):146–150
- [38] 李伟瀚,程笑,杨滢霖,等.山奈酚通过抑制神经炎症及保护血脑屏障而改善大鼠脑缺血再灌注神经功能.中国药理学与毒理学杂志,2019,33(9):673
- [39] 陈元堃,曾奥,罗振辉,等.β-谷甾醇药理作用研究进展.广东药科大学学报,2021,37(1):148–153
- [40] ZHAO D,ZHENG L,QI L,et al.Structural features and potent antidepressant effects of total sterols and beta-sitosterol extracted from sargassum homeri.Mar Drugs,2016,14(7):123

(收稿日期:2024年12月18日)