

基于“脑肠轴”理论探讨孔圣枕中丹合二陈汤治疗儿童抽动障碍脾虚痰聚证

黄丽伟， 蒋锴

基金项目:刘玉书全国名老中医药专家传承工作室、小儿情志病重点研究室(2022-Z-23);国家中医药管理局科研项目(2019XZZX-EK001)

作者单位:130000 长春,长春中医药大学 2022 级中医儿科学专业研究生(黄丽伟);长春中医药大学附属医院儿科(蒋锴)

作者简介:黄丽伟(1997—),女,长春中医药大学 2022 级硕士研究生在读,医师。研究方向:中医药防治小儿心肝系及肺系疾病的研究

通讯作者:蒋锴,E-mail:jiangkaitianmei@sina.com

【摘要】 儿童抽动障碍是一类慢性神经精神障碍性疾病,该患儿可伴有多动、注意力不集中、学习困难强迫性动作和思维或其他行为障碍,对患儿的身心健康影响较大,值得引起人们的重视。近年来,对于“脑肠轴”的研究成为了热门的话题,而关于“脑肠轴”与神经和精神疾病之间的关系也成为了人们想要解决的难题,其对于抽动障碍的病程变化及进展也有着重要的临床意义。本文基于“脑肠轴”理论,浅析脑肠轴与抽动障碍的联系,结合中医论治脾虚痰聚型儿童抽动障碍与脑肠轴的关系,探讨孔圣枕中丹合二陈汤治疗脾虚痰聚证抽动障碍的临床研究,以期小儿抽动障碍的中医治疗提供新的辨证思路。

【关键词】 抽动障碍; 脑肠轴; 脾虚痰聚证; 儿童

doi:10.3969/j.issn.1674-3865.2023.06.010

【中图分类号】 R748 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3865(2023)06-0510-04

Clinical study on the treatment for childhood tic disorder with spleen deficiency and phlegm aggregation based on the theory of "brain-gut axis" by Kongsheng Zhenzhong pills and Erchen decoction with spleen deficiency and phlegm aggregation HUANG Liwei, JIANG Kai. Changchun University of Traditional Chinese Medicine, Changchun 130000, China

【Abstract】 Tic disorders(TD) in children are chronic neuropsychiatric disorders that are complicated with inattention, hyperactivity, learning difficulties, obsessive-compulsive movements, and other behavioral disorders, which have a significant impact on the physical and mental health of the children and are worthy of attention. In recent years, the research on the "brain-gut axis" has become a popular topic, and the relationship between the "brain-gut axis" and neurological and psychiatric disorders has become a problem that people want to solve, which also has important implications for the disease course and progression of tic disorders. In this paper, based on the theory of "brain-gut axis", we analyze the connection between brain-gut axis and tic disorders, and discuss the clinical study of Kongsheng Zhenzhong pills and Erchen decoction in the treatment of tic disorders in children with spleen deficiency and phlegm aggregation, in order to provide new differentiated ideas for TCM treatment of pediatric tic disorders.

【Keywords】 Tic disorders; Brain-gut axis; Spleen deficiency and phlegm aggregation; Children

抽动障碍是以四肢、躯干或颜面部肌肉不自主抽动,或有猥秽语言及喉部异常发音等症状为特点的综合证候群,是临床较为常见的儿童行为障碍综合征。具体表现为患儿频繁皱鼻子、眨眼、摇头、甩手、踢腿、喉中异声且不能自制。该疾病患病人群以4~7岁发病者最为多见,发病比例男多于女,为(3~5):1。儿童抽动障碍治疗过程漫长,且易反复

发作,少数患儿至青春期症状可自行缓解,大部分患者病情渐加重,甚至可延续至成人,日常生活和学习都受到严重的影响,故需要及时接受治疗。其发病机制目前尚不明确,西医治疗以口服氟哌啶醇、可乐定、硫必利、利培酮等药物为主,常伴有嗜睡乏力心律失常过敏等不良反应,此种治疗依赖性强且疗效难以确定。

中国历代医学文献中,并未提及“抽动障碍”这一病名,因其临床症状及表现,古代医家将其归为“慢惊风”“瘈瘲”“虚风”等范畴^[1],本病目前尚未统一病名。而自古便有“小儿脾常不足”“脾主运化……脾胃虚弱,而百病蜂起”“百病多由痰作祟”的观点,脾虚运化失司,津液不能布散,使脏腑、经脉、经络失于濡养,聚而生痰,痰浊之邪可至全身各处,当其游走至心脑时,则蒙蔽心脑,使神机不运,影响“脑髓”^[2]。脑为元神之府,胃经“循发际,至额颅”与脑相连,若胃腑受邪,致使经气流注不畅,邪气循经脉上行于脑则引起神志病变,发为抽动障碍,此观念与“脑肠轴”理论不谋而合。

1 脑肠轴与抽动障碍

1.1 脑肠轴的理论基础 “脑肠轴”的“脑”,指中枢神经系统,“肠”指肠道内的一系列环境,包括肠道微生物、细胞因子、神经丛、肠道黏膜等,“脑肠轴”则是指肠道系统和中枢神经系统在微生物肠道菌群的作用下的双向信息交互系统,该理论是由 Pearse 等于 20 世纪 80 年代所提出的^[3],目前有许多研究报告发现,人的大脑和肠道有很多神经细胞、神经递质是相同的,因此认为二者可以相互影响。传统医学的“脑肠轴”更倾向于消化系统、精微物质有关的能影响脑神、情志的脏腑联系。脑的生成充养依赖于脾胃运化水谷精微的后天精气与肾的先天之精。因此,中医论点下的“脑肠轴”不仅仅是生理意义上的肠,而是指脑与胃肠、肝脾、肾的功能联系^[4],强调了脑与脾胃等脏腑的关系^[5-6]。现代医学对于抽动障碍的发病机制尚在探索中,但主流假说均认为抽动障碍的发生与中枢神经递质失常有关。儿童肠道菌群在 1~3 岁时发育最快,这也恰好是婴幼儿大脑飞速发育的时期^[7],此后随着饮食、生活习惯等,逐渐趋于平衡,肠道菌群作为肠道系统与中枢神经系统信息交互的“媒介”,使得肠道系统在其作用下,通过神经内分泌、免疫、代谢等途径^[8],作用于中枢神经系统^[9],致使神经递质功能异常,进而影响儿童抽动障碍的发生和进展。

1.2 肠道菌群影响儿童抽动障碍的机制

1.2.1 肠道菌群通过免疫途径影响抽动障碍 免疫系统由免疫细胞、免疫器官,以及免疫活性物质等组成,胃肠道则是大量的免疫细胞及免疫活性物质赖以生存的场所,同时,肠道菌群则成为了免疫活动不可或缺的关键部分。相关研究表明,肠道菌群失衡,可直接影响免疫活性物质的作用^[10],促炎因子和抗炎因子失衡,血脑屏障的通透性增加。许多研究证明,微生物肠道菌群的代谢过程对细胞因子产生强烈

影响,血清中的肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素-1 β 、白细胞介素-12、白细胞介素-6 和白细胞介素-2 等炎症因子与抽动障碍的发生存在一定的联系^[11-13]。

1.2.2 肠道菌群通过神经内分泌系统影响抽动障碍 下丘脑-垂体-肾上腺轴是神经内分泌系统的重要部分,参与控制应激的反应,并调节许多身体活动,如消化、免疫系统、心情和情绪等;多巴胺能神经功能紊乱被认为是抽动障碍发病的重要机制之一^[14],研究表明下丘脑-垂体-肾上腺与单胺轴类递质功能密切相关,在多巴胺能神经元上有丰富的糖皮质激素受体表达,推断肠道菌群可能通过调节多巴胺的分泌作用于下丘脑-垂体-肾上腺轴,促进肾上腺素的释放,进而影响抽动障碍的发生。

1.2.3 肠道菌群调控神经递质影响抽动障碍 神经递质对人的情绪、行为、心理活动、生理运动等起着至关重要的作用,近年来,越来越多的研究证实抽动障碍的发生与多巴胺、去甲肾上腺素、 γ -氨基丁酸、5-羟色胺、 β -内啡肽等神经递质的释放异常有关,多巴胺能神经功能紊乱被认为是抽动障碍发病的重要机制之一;5-羟色胺在胃肠道中大量存在,5-羟色胺有抑制中枢神经系统的作用,研究表明,5-羟色胺在人体内的降低与抽动障碍的发生存在相关性^[15];氨基酸由乳酸杆菌等肠道菌群产生,其与儿童的正常代谢以及大脑的营养,发育和成熟密切相关,部分研究认为,细胞功能减低与 γ -氨基丁酸的减少有关,其减少会引起谷氨酸能皮质兴奋,这种兴奋作用导致异常行为产生,从而引发抽搐动作的发生^[16]。

2 以孔圣枕中丹合二陈汤治疗儿童抽动障碍脾虚痰聚证

2.1 儿童抽动障碍的病因病机 历代医家将儿童抽动障碍归属于“慢惊风”“搐搦”等范畴当中^[17]。笔者受全国名老中医刘玉书教授和导师蒋锴教授的启发,认为本病发病机制与脑髓失充、风、痰密切相关。自古便有“脑为元神之府”之说,脑髓由精化生,其依赖于脾胃化生的水谷精微及肾的先天之精,若脾肾化生不足,脑髓无所充养,则神无所出,发为抽动等神志系统疾病。小儿脏腑娇嫩,肝常有余,肝的疏泄功能失常,肝风则被引动;脾常不足,万全《幼科发挥》云:“脾主运化……脾胃虚弱,而百病蜂起。”脾的运化功能失司,津液聚而成痰。而“怪病多由痰作祟”,痰浊之邪随风游走于全身各处,至头面部则眨眼、噤鼻、皱眉、努嘴等头面部抽动症状;至躯干则表现为抖腹等抽动症状;至四肢则表现为甩手、踢腿等四肢抽动症状。

2.2 孔圣枕中丹合二陈汤治疗儿童抽动障碍脾虚痰

聚证 临床上,西药治疗儿童抽动障碍具有一些局限性,效果之于个体上也是千差万别,影响疾病的治疗,而临床应用中“孔圣枕中丹合二陈汤”加减治疗脾虚痰聚证儿童抽动障碍则取得了满意的疗效^[18]。

孔圣枕中丹出自唐代孙思邈所著《备急千金要方》,孔圣枕中丹方用炙远志、菖蒲、龟板、龙骨,此四味等分共末,日三服。其中龟板滋肾、龙骨镇肝,此二物共为君药,使痰火散而心肝宁。全方以菖蒲、龟板、龙骨这三味质重沉降之品重镇安神,补肾益智,同时配伍远志养心安神,使降中有补,质重不碍胃,补而不壅滞,可增强其补益心肾之功。全国名老中医刘玉书教授对于儿童抽动障碍的治疗重用孔圣枕中丹,提出“健脑充髓”的理论,从脑髓论治,在多年的临床应用中效果甚佳^[2]。王素梅教授认为“脾虚”与“肝风”在病理上相互影响,主张抑木扶土法治疗儿童抽动障碍,方以孔圣枕中丹加减化裁,取其重镇降逆、辛香通络之效,效果显著^[19-20]。焦平教授以孔圣枕中丹和六味地黄丸为基础,自拟调脑灵方,认为儿童抽动障碍症状虽属肝,但究其根本在肾,主张从肾论治儿童抽动障碍,在反复的临床应用中均取得了很好的疗效^[21]。

二陈汤出自《太平惠民和剂局方》是燥湿化痰的主方也是治疗痰的基础方之一,由半夏、陈皮、茯苓、甘草这四味药物组成,方中半夏温燥化痰;陈皮理气化痰,顺气消痰;茯苓健脾渗湿;甘草化痰和中,调和诸药;诸药合用,标本兼顾,燥湿化痰,理气和中。白启明^[22]认为小儿肝常有余脾常不足,土虚木亢,引动肝风,且脾虚痰湿内生,痰扰不宁则发为抽动,治以平肝健脾、化痰息风,故以加味二陈汤治疗儿童多发性抽动症,效果显著;肖淑琴等^[23]根据临床症状观察及分析,总结出其病机多为脾虚痰聚、肝脉失调所致,应用二陈汤加减治疗小儿抽动症,在燥湿健脾的同时调畅气机,取得了很好的疗效。李培教授注重抑肝扶脾、涤痰息风以正本澄源,故应用二陈汤合四逆散、四君子汤治疗抽动障碍,取二陈汤化痰兼调理气机之用,气运和健,津液和调,痰无以生^[24]。

笔者研习全国名老中医刘玉书教授治疗儿童抽动障碍的临床思想,刘玉书教授指出,在胎儿心、脑开始发育的时期,因孕母受到惊吓、忧思过度等损伤胎元,影响到胎儿的心脑发育^[25],而心脑发育不利,正气不足,邪气侵袭,便为胎儿患病留下夙根。凡胎儿出生后护理不当,外邪侵袭,而心脑之气不足,无力御邪,则可能会发生本病,刘教授在治疗上擅用孔圣枕中丹,四药合用,重在“健脑充髓”;笔者在临床观察和学习中发现,抽动日久的儿童,多脾胃虚弱,

且多痰多湿,故应用孔圣枕中丹合二陈汤来治疗脾虚痰聚证抽动障碍。“孔圣枕中丹合二陈汤”的治疗思想,将脑与胃肠、肝脾的功能有效地联系起来,这与现代医学的“脑肠轴”理论实属大道同源、殊途同归;运用孔圣枕中丹合二陈汤治疗儿童抽动障碍,奏“健脑充髓,运脾柔肝”之功,笔者以此在反复的临床应用中均取得了显著的疗效。

3 验案举例

患儿男,8岁,2023年1月15日初诊。因“间断不自主四肢抖动3年余,加重伴努嘴、皱鼻、秽语1周”就诊。患儿于3年前,无明显诱因出现间断不自主四肢抖动,就诊“当地医院”,间断先后给予中药汤剂、苣麻熄风片、盐酸硫必利片、碳酸钙 D3 咀嚼片等药物口服治疗(具体用药用量不详)后,患儿四肢抖动有所缓解,但仍反复出现,1周前,患儿又出现努嘴、皱鼻、秽语频出的症状,遂就诊于我院。刻见:时有四肢抖动,努嘴,皱鼻,秽语,情绪紧张加重,食纳差,夜寐欠安,舌淡红,苔白厚腻,脉滑数。大便正常,日一行,小便黄。查体:体温 36.3℃,神志清楚,精神尚可,形体虚胖,颈软颈部无抵抗,生理反射存在,病理反射未引出。理化检查:头部 CT:未见异常;脑电图:未见异常。西医诊断为抽动障碍,中医诊断为慢惊风(脾虚痰聚证),治以健脑充髓,运脾柔肝。药物组成:龟板、龙骨、石菖蒲、远志各 15 g,姜半夏 6 g,陈皮、茯苓、钩藤、柴胡、炒薏苡仁各 10 g,炙甘草 5 g,4 剂 8 d,水煎,早晚 2 次分服。

2023 年 1 月 26 日二诊。服药后四肢抽动症状及努嘴、皱鼻、秽语均较前减轻,四肢抽动症状动作幅度变小,努嘴、皱鼻频率减低,秽语次数较前减少。一诊方加胆南星、浙贝母、苍耳子各 5 g,5 剂 10 d,煎服法同前。

2023 年 2 月 6 日三诊。患儿抽动诸证明显好转,时有四肢抖动,无努嘴、皱鼻,秽语次数明显减少。二诊方去苍耳子加木瓜、伸筋草、郁金各 10 g,5 剂 10 d,煎服法同前。

2023 年 2 月 27 日四诊。患儿抽动症状基本消失,偶有四肢抖动,三诊方去胆南星、浙贝母,加桑枝、砂仁各 10 g,治疗半个月后症状得到控制,病情进入稳定期,嘱患儿节饮食,调情志,慎起居。随访至今,患儿病情稳定,未复发。

按语:本例患儿抽动日久,脾胃不足,日久更甚,运化失常,津液停聚成痰,且患儿秽语频出,伴有喉中痰鸣,形体虚胖,食纳差,夜寐不安。四诊合参可诊断为抽动障碍(脾虚痰聚证)。故治当健脑充髓,运脾柔肝。此病例治疗以孔圣枕中丹合二陈汤为基

础方,加钩藤息风止痉,柴胡清心柔肝,以助止抽动症状,炒薏苡仁清热燥湿。二诊时患者症状均有所好转,故加胆南星、浙贝母以加强清热化痰之效,加苍耳子以缓解皱鼻症状。三诊时患儿肢体抽动症状明显好转,努嘴、皱鼻症状消失,秽语次数明显减少,故去苍耳子,加木瓜、伸筋草、郁金,以舒筋活络、豁痰通窍。四诊之后患儿症状基本消失,偶有肢体抖动,故去胆南星、浙贝母,加桑枝、砂仁,以通行经络、固护脾胃,调理半月后至今未复发。纵观疾病的诊治过程,处方用药秉承刘玉书教授的学术思想,体现了“健脑充髓”治疗理念,《内经》:“五谷之津液,和合而为膏者,内渗于骨空,补益脑髓”一说,说明了脾脑之间密切的生理关系,同时基于“脑肠轴”理论中中枢神经系统与消化系统的双向调节关系,因而佐以运脾柔肝之用,健脑、运脾之药味贯穿治病始终,使脑髓得以充健脾胃得以固护,故疾病愈,且不易复发,可资借鉴。

4 结语

儿童抽动障碍的发病机制目前尚不明确,但随着人们生活条件的日益增高,生活习惯的改变,社会环境的变迁,该病的发病概率正逐年增长,对儿童的生活和身心健康都产生了较大危害^[26],应当引起人们的重视。本文学习名老中医刘玉书教授“健脑充髓”的学术思想,基于“脑肠轴”理论中枢神经系统与消化系统的关系,从脑、脾胃论治脾虚痰聚型儿童抽动障碍,以“孔圣枕中丹合二陈汤”为基础方,将“健脑充髓,运脾柔肝”法灵活运用于疾病治疗全程。此方在临床应用中取得了良好的成效,为中医药治疗儿童抽动障碍脾虚痰聚证提供新的临床思路,也为研究“脑肠轴”与抽动障碍的相关性提供了更多可能性。

参考文献

[1] 田雪. 儿童抽动障碍的病因病机及中医药治疗方法总结归纳[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(43): 211-212.

[2] 张新瑶, 钱美加, 纪宁, 等. 刘玉书教授治疗小儿抽动障碍临床经验拾零[J]. 科学咨询(科技·管理), 2021, 21(8): 112-113.

[3] Banks WA. Evidence for a cholecystokinin gut-brain axis with modulation by bombesin[J]. Peptides, 1980, 1(4): 347-351.

[4] 罗屹, 王智, 马跃, 等. 从常见脑病论述中西医角度下的脑肠轴机制[J/OL]. 世界中医药; 1-10[2023-04-18]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5529.r.20230413.1755.006.html>.

[5] Teratani T, Mikami Y, Nakamoto N, et al. The liver-brain-gut neural arc maintains the Treg cell niche in the gut[J]. Nature, 2020, 585(7826): 591-596.

[6] Yang T, Richards EM, Pepine CJ, et al. The gut microbiota and the brain-gut-kidney axis in hypertension and chronic kidney disease[J]. Nat Rev Nephrol, 2018, 14(7): 442-456.

[7] 段远辉, 曹洁. 肠道菌群与儿童神经系统疾病的研究进展[J]. 中国儿童保健杂志, 2022, 30(3): 281-284.

[8] Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The microbiota-gut-brain axis[J]. Physiol Rev, 2019, 99(4): 1877-2013.

[9] Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK, et al. Constipation and risk of death and cardiovascular events[J]. Atherosclerosis, 2019, 281: 114-120.

[10] Cheng YH, Zheng Y, He F, et al. Detection of autoantibodies and increased concentrations of interleukins in plasma from patients with Tourette's syndrome[J]. J Mol Neurosci, 2012, 48(1): 219-224.

[11] Yeon SM, Lee JH, Kang D, et al. A cytokine study of pediatric Tourette's disorder without obsessive compulsive disorder[J]. Psychiatry Res, 2017, 247: 90-96.

[12] Parker-Athill EC, Ehrhart J, Tan J, et al. Cytokine correlations in youth with tic disorders[J]. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2015, 25(1): 86-92.

[13] Bos-Veneman NG, Bijzet J, Limburg PC, et al. Cytokines and soluble adhesion molecules in children and adolescents with a tic disorder[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2010, 34(8): 1390-1395.

[14] 陈辉, 陈燕惠, 刘艳艳, 等. 注意缺陷多动障碍与抽动障碍儿童HPA轴功能的变化[J]. 中国儿童保健杂志, 2010, 18(4): 282-284.

[15] Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly[J]. Nature, 2012, 488(7410): 178-184.

[16] 贾润梅, 图雅, 王育民. 抽动障碍中枢神经递质失衡发病机制的研究进展[J]. 中国医药科学, 2020, 10(21): 45-48.

[17] 王雅露, 朱沁泉, 张涤. 健脾调肝法治疗儿童抽动障碍临床疗效的 Meta 分析[J]. 湖南中医杂志, 2021, 37(12): 109-112.

[18] 郎俊凤, 王龙龙. 揪针联合涤痰汤加减治疗多发性抽动障碍脾虚痰聚证 47 例疗效观察[J]. 云南中医中药杂志, 2019, 40(8): 59-61.

[19] 刘芳, 王素梅. 王素梅运用扶土抑木法治疗儿童抽动障碍经验[J]. 中医杂志, 2021, 62(24): 2131-2134.

[20] 姜冰, 吉晓晓, 印雷, 等. 王素梅应用孔圣枕中丹加减治疗儿童神志类疾病 3 例[J]. 北京中医药, 2020, 39(7): 765-766.

[21] 乔孟园, 宋婧雅, 焦平, 等. 焦平教授从肾论治儿童抽动障碍经验[J]. 河北中医, 2022, 44(12): 1958-1962.

[22] 白启明. 中药加味二陈汤治疗儿童多发性抽动症[J]. 包头医学院学报, 2007, 23(6): 644-645.

[23] 肖淑琴, 郑军, 王国玮. 二陈汤加减治疗小儿抽动——秽语综合征 120 例[J]. 北京中医, 1991, 10(1): 44-45.

[24] 曾露, 陈林玲, 吴文港, 等. 李培治疗小儿多发性抽动症经验[J]. 中国民间疗法, 2023, 31(2): 32-34.

[25] 钱美加, 穆春宇, 刘玉书, 等. 刘玉书教授从脑论治小儿抽动障碍临证经验[J]. 中国中西医结合儿科学, 2023, 15(3): 254-257.

[26] 朱倩, 龚向英. 启脾口服液联合酪酸梭菌活菌胶囊治疗儿童肠易激综合征脾胃虚弱型 42 例临床观察[J]. 中医儿科杂志, 2019, 15(2): 49-52.