

基于肠-脑轴探讨通络疗法治疗帕金森病伴抑郁作用机制

张丹琦¹, 宁博², 苏巧珍³, 李哲³, 胡建芳⁴

1. 广州中医药大学, 广东 广州 510006
2. 陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 712000
3. 广州中医药大学第二附属医院, 广东 广州 510120
4. 广州中医药大学附属广州中西医结合医院, 广东 广州 510800

【摘要】 帕金森病(PD)伴抑郁是以PD核心运动症状伴抑郁障碍为临床特征的一类神经精神共病,其发病机制主要涉及肠-脑轴功能障碍,具体表现为肠道菌群失调和神经递质紊乱。其中肠道菌群失调通过促进 α -突触核蛋白异常聚集,增加肠屏障通透性,释放炎症因子,损伤多巴胺能神经元,菌群代谢产物减少影响5-羟色胺(5-HT)合成;PD患者多巴胺能神经元损伤导致多巴胺(DA)耗竭,5-HT、去甲肾上腺素(NE)、 γ -氨基丁酸(GABA)系统功能紊乱受损,以及脑源性神经营养因子减少,导致情绪调节障碍,共同诱发PD患者产生运动障碍和抑郁样症状。中医学认为,PD伴抑郁属于本虚标实之证,以络气虚滞为本,以络气郁滞为标,因虚而生郁,因郁而发病。基于络病理论的通络疗法充分发挥多靶点、多通路的调控优势,通络以畅达气血,通脑络以调神益智,调理脏腑气机与气血精津,恢复肠道分清泌浊之职,维持大脑神明畅达之态,以实现PD伴抑郁患者肠脑同治。该文从肠-脑轴调控视角探讨通络疗法治疗PD伴抑郁的作用机制,旨在为PD等神经系统疾病的中医药防治提供新的理论范式和研究方法。

【关键词】 帕金森病;抑郁;肠-脑轴;通络疗法;肠道菌群;神经递质;作用机制

【中图分类号】 R277.7 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 0256-7415 (2025) 16-0177-08

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2025.16.034

Exploring Mechanism of Collateral-Unblocking Therapy in Treating Parkinson's Disease Complicated with Depression Based on Intestine-Brain Axis

ZHANG Danqi¹, NING Bo², SU Qiaozhen³, LI Zhe³, HU Jianfang⁴

1. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong 510006, China; 2. Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang Shanxi 712000, China; 3. The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong 510120, China; 4. Guangzhou Hospital of Integrated Traditional and Western Medicine Affiliated to Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong 510800, China

Abstract: Parkinson's disease (PD) complicated with depression is a neuropsychiatric comorbidity characterized by core motor symptoms of PD complicated with depressive mood disorders. Its pathogenesis mainly involves intestine-brain axis dysfunction, specifically manifested in two core pathological links: intestinal microbiota dysregulation and neurotransmitter disorders. Intestinal microbiota dysregulation promotes abnormal aggregation of α -synuclein, increases intestinal barrier permeability, releases inflammatory factors, damages dopaminergic neurons, and reduces microbial metabolites affecting 5-hydroxytryptamine (5-HT) synthesis. Dopaminergic neuron damage in PD patients leads to dopamine (DA) depletion, dysfunction of 5-HT, norepinephrine (NE), and γ -aminobutyric acid (GABA) systems,

【收稿日期】 2025-01-17

【修回日期】 2025-04-30

【基金项目】 国家自然科学基金(82004459);广东省中医药局科研项目(20221160);广东省中医院朝阳人才科研专项(ZY2022KY09);广东省自然科学基金项目(2018A030310521)

【作者简介】 张丹琦(1998-),女,硕士研究生,E-mail: Jesus1321@163.com。

【通信作者】 胡建芳(1972-),女,医学博士,主任中医师,E-mail: hjf5630@163.com。

as well as reduced brain-derived neurotrophic factors, causing emotional regulation disorders and jointly inducing motor dysfunction and depression-like symptoms. Chinese medicine classifies this disease as "deficiency in the root and excess in the branch," with deficiency and stagnation of collateral qi as the root and constraint and stagnation of collateral qi as the branch, where depression arises from deficiency and triggers the disease. Collateral-unblocking therapy based on collateral disease theory fully utilizes the regulatory advantages of multi-target and multi-pathway effects: unblocking intestinal collaterals to free qi and blood circulation, unblocking brain collaterals to regulate the mind and enhance intelligence, regulating qi movement of zang-fu organs and the flow of qi, blood, essence and fluids, restoring the intestine's function of separating clear from turbid substances, and maintaining the brain's clarity. This achieves simultaneous treatment of the intestine and brain in PD patients. This paper discusses the mechanism of collateral-unblocking therapy in treating PD with depression from the perspective of intestine-brain axis regulation, aiming to provide new theoretical paradigms and research methods for the prevention and treatment of neurological diseases like PD with Chinese medicine.

Keywords: Parkinson's disease; Depression; Intestine-brain axis; Collateral-unblocking therapy; Intestinal microbiota; Neurotransmitters; Mechanism

帕金森病(PD)是一类慢性神经系统退行性疾病,临床主要表现为行动迟缓、静止性震颤、肌肉僵直等运动症状,伴有焦虑、抑郁、情绪低落、认知障碍等一系列典型非运动症状^[1]。相关研究发现,近年来全球PD患病率呈直线上升趋势,预计2030年我国PD患者将达500万人,约占全球患病人数的50%,PD患者伴焦虑障碍的发病率为3.6%~40%,合并抑郁症状发病率为40%~50%,严重影响患者的生活质量与社会功能^[2-4]。目前,PD伴抑郁的病理机制尚不明晰,现代医学认为其可能与肠道菌群失调、神经递质改变、神经内分泌系统紊乱、脑网络结构和功能破坏及遗传因素等密切相关^[5]。相关研究表明,肠道菌群失调和神经系统表现之间存在相互联系,肠道菌群微生物种类改变信号会通过肠-脑轴传至大脑,进而导致PD患者并发抑郁^[6-7]。西医治疗以口服选择性血清再吸收抑制剂(SSRI)等抗抑郁类药物、电休克疗法、认知行为疗法、深部脑刺激、重复经颅磁刺激等手段对症处理,但治疗成本较高、不良反应大,不能完全达到临床治疗预期^[8]。中医学认为,PD合并抑郁属本虚标实之证,以络气虚滞为本,络气郁结为标,因虚而生郁,因郁而病发^[9-10]。在吴以岭院士团队引领下,络病理论已形成“理论构建-临床验证-新药研发-实验探索-循证评价”五位一体的中医药创新研究体系,系统阐述气络与脉络病变

病因病机、证候特征及诊疗规律。本团队基于络病理论框架,聚焦PD合并抑郁,以肠-脑轴调控机制为切入点,探讨通络疗法的潜在治疗靶点,旨在为PD等神经系统疾病的中医药防治提供新的理论范式和研究方法。

1 肠-脑轴与PD伴抑郁的相关性

肠-脑轴由肠神经系统、中枢神经系统、自主神经系统及下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)构成,在介导大脑与胃肠道双向调控网络中起到关键作用。PD伴抑郁发病机制涉及肠道菌群失调与神经递质紊乱之间的相互作用,肠道菌群失调通过影响机体肠屏障通透性,调节如白细胞介素-6(IL-6),白细胞介素-1 β (IL-1 β)等炎症因子水平,干扰神经递质前体物质[如5-羟色胺(5-HT)前体色氨酸、多巴胺(DA)前体左旋多巴],以及降低迷走神经活性等自下而上影响大脑情绪调节中枢,导致脑内神经递质水平异常,诱发情绪低落、焦虑、失眠等抑郁样行为。

1.1 肠道菌群失调 肠道菌群失调可触发 α -突触核蛋白异常聚集、神经炎症、脑源性神经营养因子减少以及神经递质紊乱等一系列病理机制,具体表现为:肠道菌群紊乱信号沿迷走神经上传至引发 α -突触核蛋白错误折叠和异常聚集,提高肠黏膜内氧化应激水平,激活肠道神经元和神经胶质细胞,易小体发生病变故障进入黑质,导致级联式多巴胺能神

神经元变性死亡,诱发PD患者出现肌肉颤抖、僵硬、便秘等症状并伴有抑郁症状^[11-13]。研究证实,将健康小鼠肠道菌群通过粪便微生物群移植至PD小鼠体内,发现短链脂肪酸含量降低,并抑制黑质中胶质细胞激活,促进大脑中Toll样受体4(TLR4)/肿瘤坏死因子- α (TNF- α)信号通路表达,展现肠道菌群的潜在相关病理机制^[14]。肠道菌群结构改变导致其代谢产物短链脂肪酸等水平降低,穿过血脑屏障作用于神经内分泌系统,调节神经递质浓度,激活小胶质细胞与星形胶质细胞,进而引起T淋巴细胞等相应免疫细胞浸润于中枢神经系统,分泌IL-1 β 、干扰素- γ (IFN- γ)、TNF- α 等炎性因子,诱导神经炎症并加速神经退行性变进程,导致PD患者伴有情绪低落、兴趣减退、精力缺乏等抑郁症状^[15-17]。多项临床研究证实,PD伴抑郁患者肠道菌群特征表现为疣微菌门、乳杆菌属、双歧杆菌科和拟杆菌门丰度增加,普雷沃氏菌属和粪杆菌属丰度减少,这种菌落失衡可通过影响PD患者抗氧化及抗炎能力而加剧疾病进程^[18-21]。有动物实验研究证实,通过粪便微生物移植(FMT)或益生菌干预(如鼠李糖乳杆菌干预)可恢复短链脂肪酸水平,抑制TLR4/TNF- α 通路,改善帕金森模型小鼠运动障碍及抑郁样行为^[22-23]。

1.2 神经递质紊乱 5-HT是一类主要由脑中缝核群产生的单胺类神经递质,可调节情绪、睡眠、食欲等多种生理功能^[24]。 α -Syn基因过表达使PD小鼠中缝核5-HT能神经元出前脑区轴突损伤,脑源性神经营养因子水平减少,5-HT能神经元传导障碍,影响前脑情绪调节回路,诱发小鼠抑郁样行为,脑源性神经营养因子水平减少程度与抑郁严重程度呈正相关^[25]。DA在大脑前额叶皮质等区域参与情绪认知加工与机体神经内分泌调节,PD患者黑质纹状体区 α -Syn异常沉积激活小胶质细胞,释放细胞毒性炎症因子(如TNF- α)使多巴胺能神经元损伤,导致DA急剧消耗,引起情绪低落、快感缺失等抑郁表现^[26]。研究进一步发现,与不伴抑郁的PD患者相比,PD伴抑郁患者纹状体区尾状核和壳核DA代谢活性标志物高香草酸等显著减少,通过降低外侧缰核5-HT1B受体AC-PKA信号转导通路活性,可能加剧PD患者的抑郁状态^[27-28]。大脑中去甲肾上腺素(NE)主要来源于脑桥蓝斑核,可调节情绪反应并参与PD患者病理进程。研究证实,PD患者伴随焦虑、抑郁等情绪障碍

与NE系统神经变性显著相关,中枢神经系统中NE缺失可能通过激活小胶质细胞等途径,加速慢性神经炎症进展,进而加重病情^[29]。另外, γ -氨基丁酸(GABA)作为一种抑制性神经递质,在肠-脑轴调控中展现出治疗潜力。动物实验研究发现,口服聚GABA纳米颗粒药物可通过调节肠道菌群-迷走神经通路显著改善抑郁样行为,提示GABA能系统可能成为神经系统退行性疾病肠-脑轴干预的新靶点^[30-31]。

2 气络/脉络为PD伴抑郁肠-脑轴发挥功能重要媒介

络病理论下,气络、脉络为人体之经气环流系统与血液循环系统,人体五脏六腑、四肢百骸、五官九窍等组织器官赖气络、脉络贯通连属和协调统一,两者均具有调节机体之功能。气络、脉络与现代医学中神经-内分泌-免疫调节网络和血管系统网络类似,气络功能近似神经-内分泌-免疫系统传导,负责神经冲动的快速传导,调控肠道蠕动、消化液分泌、HPA轴等,肠道菌群代谢信号可通过气络反馈至中枢神经系统,参与情绪、认知调节;脉络作为血液循环系统,运输氧气、养分,移除代谢废物,维持肠道微环境稳定,并通过脑血流供应保障神经元活性。在生理状态下,气络与脉络相互协同,确保肠-脑轴的信号传递与物质交换精准进行,两者通过经络气血协同作用实现双向调控:一方面,气络介导NEI系统调节确保肠道信号向大脑中枢精准传递;另一方面,脉络维持微循环稳态保障大脑营养供应和代谢平衡,当两者功能失调时,可导致肠屏障通透性改变、神经递质紊乱及神经炎症反应,进而加剧PD伴抑郁患者的运动障碍与抑郁样情绪症状。

2.1 肠之气络、脉络 在肠腑系统中,肠之气络密布运行经气,发挥温煦固护、运化传导之功能,为肠腑蠕动和维持肠腑稳态提供动力源泉;肠之脉络是由经脉支横别出分支体系,为气血津液运行通道,与血管系统密切相关,为肠腑肌肉层、黏膜层等提供营养物质,保证肠腺正常消化、吸收与排泄^[32]。肠之气络与脉络相互协作,构成肠-脑轴的重要桥梁:气络传导经气,脉络输布气血,共同将水谷精微上输于脑,濡养脑髓;同时脑神通过调控肠之络脉功能,维持肠腑气机升降、津液代谢和气血运行,维持五脏六腑之生理功能稳定^[33]。现代分子生物学研究表明,肠道微生物能够合成短链脂肪酸、氨基酸衍

生物、神经活性代谢物等代谢产物,其可通过血液循环途径(代谢产物经门静脉系统进入体循环)、神经网络途径(通过迷走神经传入纤维传递信号)、免疫调节途径(影响细胞因子分泌和免疫细胞活性)等方式,进而影响大脑功能,分泌多种神经肽和激素,参与肠-脑轴信号传导^[16]。而络脉功能障碍可导致肠道缺血、缺氧,引发局部炎症并干扰神经内分泌信号传导。当气络、脉络失调时,肠道通透性增加,细菌内毒素和炎症因子经肠-脑轴入血,通过激活全身炎症反应和破坏血脑屏障,最终导致中枢神经系统小胶质细胞活化、神经炎症发生以及神经递质代谢紊乱^[34]。

2.2 脑之气络、脉络 脑之气络与脉络共同构成大脑功能活动的物质与结构基础。脑络为气血周行、神机传导之通道,其中脑之脉络负责气血供应、营养代谢、精血互换、渗灌濡养脑之气络等,为神机所用而提供营养物质,与现代医学脑部微血管、微循环系统相似,其通过精密的血管网络为脑组织输送氧气和营养物质,同时作为信号传导通道,介导肠道菌群代谢产物对中枢神经系统的影响。研究表明,PD患者肠道菌群失调,微生物所产生的短链脂肪酸可进入血液循环系统,调节血-脑屏障通透性,反馈肠道信号传致大脑,通过调节神经细胞兴奋性影响DA、NE和5-HT等神经递质的合成与释放,进而参与情绪调控^[35]。脑之气络则随脑之脉络相伴,侧重于经气运行,络中真元之气升降出入,发挥温煦充养、调节控制、信息传导等功能,将神经冲动通过气络传至五脏六腑、四肢百骸。与现代神经系统功能相对应,其通过经气运行实现信息传导与整合,将高级神经中枢调控指令传递至全身各部位,在维持意识、思维和情感等高级神经活动中发挥关键作用^[33]。传统医学“气主煦之,血主濡之”理论准确概括了脑之气络、脉络的功能特点:精、气、血、津、液、神于脉络进行新陈代谢和相互转化,通行无滞,元神发动,运转灵巧;气络调节机体意识、思维、情感等各种生理活动,维持大脑正常生理功,血脉合利,方能精神乃居^[36]。从现代医学角度而言,脑之气络、脉络之间相互作用关系类似于血液循环、神经血管功能与神经-内分泌-免疫之间的相互影响。研究证实,前额叶皮质和杏仁核等脑区可通过自主神经系统和HPA轴将神经冲动传递至肠道神经丛,调节肠道菌群平衡和消化液分泌,为

理解肠-脑之气络、脉络在PD伴抑郁发病机制中的作用提供理论依据^[37]。

3 络气虚滞/郁滞贯穿PD伴抑郁发病始终

PD伴发抑郁常因情志内伤、年老体虚、久病失养而致病。发病初期,外邪侵袭,风邪羁留,扰动肝络,气机不畅;亦或嗔怒伤肝,肝气结于络道,气血壅塞不畅,使肢体筋肉不得濡润,发为震颤、强直之病态;病势迁延,络气郁滞未解,继而耗气伤血,生化无源,络气虚乏,心神、脑络失络气之温养,虚气留滞,抑郁始生。中期虚滞之络,无力鼓动气血驱邪外出,使痰、瘀、湿趁虚而积,胶着于络,络气郁滞,加重病情,恶性循环。至病晚期,络气虚滞过极,络道已溃,气血难通,神情亦随之暗郁,抑郁渐重。本团队基于络病理论下气络学说、脉络学说,认为PD伴抑郁病属本虚标实之证,为颤证与郁证之合病,以络气虚滞为发病之本,络气郁滞乃发病之为标,因虚而生郁,因郁而病发,贯穿发病始终。

3.1 络气虚滞为发病之本 《素问·上古天真论》言:“女子……七七,任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭……男子……八八,齿发去,肾藏衰,形体皆极。”PD患者多发于女子“七七”、男子“八八”年龄阶段,肾精亏虚,天癸竭,脏腑机能衰退,随着年龄增长,年老则精元渐亏,气血阴阳俱虚,加之病久不愈,暗耗肾元,精血不足,络气虚乏,虚及诸脏,致本病发生^[38]。“邪之所凑,其气必虚”(《素问·评热病论》),传统中医认为虚为PD伴抑郁的发病之本,因脏虚生络病,因络虚而诸脏不荣,PD患者肾精亏虚,元神失于濡润,脑络失荣,表现精神萎靡、情绪低落等神志症状。从脏腑相关理论来讲,肾虚及脾,运化失职,气血生化不足,四肢百骸失养,表现为运动迟缓、肢体震颤等运动症状^[39]。脾胃为气机升降之枢纽,脾虚则清阳不升,精微失布,气血精津无以充养脑络,神明失机而出现PD认知障碍等非运动症状^[40]。劳倦过度、情志久伤、年老体衰等诸多因素使肝肾络气虚滞,阴虚血少,精不濡骨,血不养筋,肝阳上亢,化风内动,导致络燥筋枯,故见肌肉震颤、筋脉拘急、屈伸不利等症,正如《素问·上古天真论》所言“肝气衰则筋不能动”。PD的核心病机在于肾之先天髓海亏虚所致骨不为用,肝疏泄不达致筋不得养,患者表现为震颤、抽搐、眩晕等颤证

之病理状态^[9]。

3.2 络气郁滞为发病之标 《证治汇补》提到：“郁证虽多，皆因不周流。”PD伴抑郁发病过程中，络气郁滞为其中重要的病理环节。本病虽以肝风内动、筋脉失养为基本病机，但在疾病发生、发展过程中，多因七情不舒而成郁结，进而累及肝、脾、肾三脏，既虚且郁，遂生抑郁^[41]。《医编》言：“百病皆生于郁……郁而不舒，则皆肝木之病矣。”肝为刚脏，喜条达，司疏泄，调情志，五郁之根本在于肝之木郁。PD患者或因肝血亏虚，或因情志不畅，亦或因肝郁失疏等，气机失调，络气郁滞，血脉失和，则使患者筋脉失养，风动内扰，发为震颤、僵直；亦或神机失用，灵窍蒙蔽，而见动作迟缓、表情呆板^[9]。从五行生化而论，肝气郁结不得宣泄，因疏泄失司导致木郁乘土，脾胃功能紊乱，痰浊内生，水湿内停，郁阻气机，气滞血瘀，乃成络病^[42-43]。络脉既阻，气血不能上荣神机，神明失养而见情志抑郁、纳差食少；此外，痰浊瘀血闭阻经脉而又加重PD患者肢体拘急、活动不利等运动症状；肝者属木，肾者属水，肝肾同源，肾水亏虚不能涵养肝木，肝体失于肾水之涵养无以为用，肝络郁结而疏泄失职，气机失调则经气不通，血行不畅，精微敷布不及，脑络空虚失养，出现情志异常，继发抑郁，形成恶性循环。《景岳全书·郁证》曰：“情志之郁，则总由乎心，此因郁而病也。”指出情志失调首伤心神。心脑共主神明，络气郁滞导致气血不能畅达四肢百骸，既可使筋脉失濡出现运动障碍症状，又可因络气郁滞所致肝络化火，扰乱心神，或血脉不通，血不养心，心神失养，致使神失调控，引发PD患者伴抑郁^[44]。

4 从肠-脑轴探讨通络疗法治疗PD伴抑郁的科学内涵

PD伴抑郁的发病机制与肠-脑轴密切相关，其病理过程涉及肠道菌群失调及神经递质紊乱等多个环节。肠道微生态失衡可致炎性因子释放，沿血液循环和神经传导等途径影响中枢神经系统，导致神经递质失衡、神经炎症及神经可塑性改变，最终引发PD相关运动障碍和抑郁症状。本团队基于络病理论认为PD发病因年老体衰、情志失调、久病耗损等因素致使肠络阻滞不通，痰湿瘀毒内生，沿肠-脑轴上犯于脑，浊毒损络，脑络失荣，神机失司。肠络不

通则肠道菌群紊乱，脑络痹阻则神经递质失调，两者相互影响，共同导致气血津液输布失常，致使PD患者临床表现为肌肉震颤、行动迟缓，伴发焦虑、抑郁等认知障碍。中医药依据其多靶点、多通路、多层次的显著优势，以络病理论为指导，通肠络以畅达气血和营，通脑络以调心安神定志，调理脏腑气机与气血精津，恢复肠道分清泌浊之职，维持大脑神明畅达之态。现代医学角度则是通过调节肠道菌群组成、减轻神经系统炎症、改善血脑屏障功能、促进神经保护因子分泌等，中西医结合双重干预，以实现肠脑同治。

4.1 肠道菌群失调，肠络滞阻不通 PD伴抑郁的肠道病理机制符合中医的“肝郁络阻-肠滞毒生-上扰脑神”的病理链。肝失疏泄则络气郁滞不畅，损伤肠道分清泌浊之功，湿浊内停，日久化生热毒、痰浊、血瘀等病理产物，积聚于肠道，并随气血津液循肠络、脑络上行侵扰脑窍，影响脑神正常功能。肠络不通，令全身气机升降失调与气血运行滞碍难通，肝血亏虚则魂无所藏，肾精不足则髓海空虚，上不达脑使脑络失养，神明失用，导致PD患者抑郁样症状发生^[45]。现代医学研究证实，肠道菌群紊乱正是上述“肠滞毒生-上扰脑神”病理过程的关键环节。肠道菌群作为人体肠道微生态系统的重要组成部分，参与宿主肠道屏障构建、神经递质合成、免疫炎症调节等过程^[46]。当肠道微生态失衡时引起肠道炎症，肠道屏障功能受损，导致肠黏膜通透性增加，细菌及其毒性产物(脂多糖、硫化氢等)、炎症递质(如TNF- α 、IL-1 β 等)进入血液循环，导致损伤血脑屏障，并通过肠-脑轴途径激活黑质中TLR4通路，活化神经胶质细胞，引发系统性炎症和神经退行性变^[47]。PD患者肠道菌群及其代谢产物改变所致病理机制与肠之气络、脉络功能相契合。中药复方黄连解毒汤可缓解PD模型小鼠病理损伤，增加小鼠肠道中普雷沃氏菌、阿克曼菌等丰度，下调梭状菌丰度，调节肠道菌群紊乱及纹状体色氨酸代谢，提高血清5-HT水平，改善PD小鼠抑郁情绪^[48]。针刺疗法通过选取大肠经特定穴位发挥治疗PD伴抑郁的作用，其中天枢穴为大肠募穴、上巨虚为大肠经下合穴、大肠俞为大肠背俞穴。相关临床研究发现针刺以上穴位可通调大肠腑气，下调PD模型大鼠黑质区JNK表达，降低TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子水平，针刺组抑

郁症状、运动功能及生活质量均得到显著改善^[49]。研究表明, 益生菌通过调节Th17/IL-17A炎症通路、增加神经递质前体合成等机制, 对PD伴抑郁具有多靶点治疗作用^[50-52]。

4.2 神经递质紊乱, 脑络虚气留滞 PD伴抑郁的神经病理机制主要表现为肝肾亏虚-脑络失养-神机失调的病理过程。肝肾亏虚, 则气血生化匮乏无源, 气血衰微而无力荣养脑络, 致络脉空虚; 气机壅滞不畅使痰瘀内生留滞为病邪作祟, 故见肢体震颤、行动迟缓等PD临床症状; 加之情志不舒, 虚气留滞于内, 郁而不发, 上扰神明, 使PD患者出现情绪低落、兴趣减退、思维迟缓等抑郁症状^[53]。现代医学研究证实, 脑络虚、气留滞类似于血管微循环障碍、神经炎症、氧化应激损伤等病理过程, 引发脑组织缺血、缺氧, 能量代谢异常, 黑质多巴胺能等神经元变性死亡, 大脑情绪调节功能受损, 与中医络病学中脑络虚、气留滞理论的核心内涵高度吻合^[34, 39]。柴胡龙骨牡蛎汤能够改善脑络气血运行, 调节脑部血液循环和神经递质失衡, 实验研究表明, 与模型组大鼠相比, 中药各剂量组大鼠海马组织神经递质5-HT、NE、乙酰胆碱(Ach)水平显著升高, 一定程度上可改善大鼠运动功能和抑郁症状^[54-55]。基于肠-脑轴通路的多靶点调控机制, 通过纠正神经递质失衡可有效恢复机体稳态, 这一过程涉及调节中枢神经系统功能, 使脑络通畅、神机得复, 进而促进5-HT、DA等神经递质的正常释放, 最终实现抗抑郁的治疗效果。临床通过观察复方地黄汤治疗PD并发抑郁症患者, 发现治疗组患者脑源性神经营养因子、DA水平显著升高, IL-6、IFN- γ 、TNF- α 等炎症指标水平降低, 通过抑制单胺氧化酶活性、改善神经炎症微环境等起到调节神经递质平衡作用^[56-57]。王顺教授提出调神畅情三六九针法, 选取督脉上的穴位百会、督脉入络脑, 与脑神关系密切, 配伍印堂、太冲、三阴交穴, 发挥健脑宁心、安神定志之功效, 结合电针刺激PD伴抑郁大鼠, 可有效提高大鼠脑组织内5-HT、DA和NE含量, 从而改善PD大鼠的抑郁症状^[58]。

以上治疗手段通过通肠络解毒与通脑络调神之法调节肠道微生态平衡、减轻神经炎症反应、改善神经递质代谢等多重机制, 为PD伴抑郁的临床治疗

提供中西医结合治疗新策略。

5 结语

PD伴抑郁的发病机制复杂, 中医学认为其核心病机在于络气虚滞为本, 络气郁滞为标, 年老体衰、情志失调等因素导致络气虚乏, 气机不畅, 继而因虚致郁, 形成本虚标实之证。从中医辨证论治角度分析, 治疗当以通络为法, 通过针刺特定穴位配合中药复方, 达到行气活血、通络解毒之效, 同时调和气血、荣养脑络, 从而改善抑郁症状。现代医学研究证实, 通络疗法可通过提高肠道屏障功能、调节肠道菌群平衡等多靶点作用^[48-49], 纠正5-HT、NE等神经递质紊乱^[55], 减轻神经炎症反应^[56], 从而改善肠-脑轴功能失调, 为PD伴抑郁的治疗提供科学依据。

综上所述, 肠络与脑络功能障碍通过肠-脑轴形成恶性循环, 是PD伴抑郁发生的重要机制。气络与脉络作为关键媒介, 分别主导信息传导和物质输布, 共同维持肠-脑轴功能的正常运转。基于肠-脑轴深入研究通络疗法论治PD伴抑郁, 有助于进一步探索PD伴抑郁的发病机制, 为开发新型中西医结合治疗方案提供科学依据。未来研究应着重从分子生物学、神经影像学等多学科角度, 深入解析通络疗法调节肠-脑轴的具体作用机制, 推动中医络病理论在神经系统疾病领域的应用与发展。

[参考文献]

- [1] 杨宁, 刘卫国, 宁厚旭, 等. 帕金森病抑郁中西医结合诊断与治疗专家共识(2021年版)[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2021, 21(12): 1027-1035.
- [2] BEN-SHLOMO Y, DARWEESH S, LLIBRE-GUERRA J, et al. The epidemiology of Parkinson's disease[J]. Lancet, 2024, 403(10423): 283-292.
- [3] ZHU J, CUI Y, ZHANG J, et al. Temporal trends in the prevalence of Parkinson's disease from 1980 to 2023: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Healthy Longev, 2024, 5(7): e464-e479.
- [4] AHMAD MH, RIZVIM A, ALIM, et al. Neurobiology of depression in Parkinson's disease: Insights into epidemiology, molecular mechanisms and treatment strategies[J]. Ageing Res Rev, 2023, 85: 101840.
- [5] MORRIS H R, SPILLANTINI M G, SUE C M, et al. The pathogenesis of Parkinson's disease[J]. Lancet, 2024, 403(10423): 293-304.
- [6] MENOZZIE, MACNAUGHTAN J, SCHAPIRA A H V. The gut-brain axis and Parkinson disease: clinical and pathogenetic relevance[J].

- Ann Med, 2021, 53(1): 611-625.
- [7] LOHJS, MAK W Q, TAN L K S, et al. Microbiota-gut-brain axis and its therapeutic applications in neurodegenerative diseases[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 37.
- [8] FOLTYNIE T, BRUNO V, FOX S, et al. Medical, surgical, and physical treatments for Parkinson's disease[J]. Lancet, 2024, 403(10423): 305-324.
- [9] 黄瑞欧, 王省, 盛蕾, 等. 基于“肝主筋脉, 调畅情志”中医辨治帕金森病抑郁的思路和方法[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(3): 933-938.
- [10] 陈弘婧, 李小黎, 刘海鹏, 等. “水寒木郁”病机在帕金森病抑郁发病中的作用[J]. 北京中医药大学学报, 2020, 43(2): 98-102.
- [11] WANG Q, LUO Y, RAY CHAUDHURI K, et al. The role of gut dysbiosis in Parkinson's disease: mechanistic insights and therapeutic options[J]. Brain, 2021, 144(9): 2571-2593.
- [12] KIM S, KWON S, KAM T, et al. Transneuronal Propagation of Pathologic alpha-Synuclein from the Gut to the Brain Models Parkinson's Disease[J]. Neuron, 2019, 103(4): 627-641.
- [13] LIU W, LIM K, TAN E. Intestine-derived alpha-synuclein initiates and aggravates pathogenesis of Parkinson's disease in Drosophila[J]. Transl Neurodegener, 2022, 11(1): 44.
- [14] SUN M, ZHU Y, ZHOU Z, et al. Neuroprotective effects of fecal microbiota transplantation on MPTP-induced Parkinson's disease mice: Gut microbiota, glial reaction and TLR4/TNF-alpha signaling pathway[J]. Brain Behav Immun, 2018, 70: 48-60.
- [15] THI LAI T, KIM Y E, NGUYEN L T N, et al. Microglial inhibition alleviates alpha-synuclein propagation and neurodegeneration in Parkinson's disease mouse model[J]. NPJ Parkinsons Dis, 2024, 10(1): 32.
- [16] CLAUDINO DOS SANTOS J C, LIMA M P P, BRITO G A D C, et al. Role of enteric glia and microbiota-gut-brain axis in parkinson disease pathogenesis[J]. Ageing Res Rev, 2023, 84: 101812.
- [17] ZHAO Z, NING J, BAO X, et al. Fecal microbiota transplantation protects rotenone-induced Parkinson's disease mice via suppressing inflammation mediated by the lipopolysaccharide-TLR4 signaling pathway through the microbiota-gut-brain axis[J]. Microbiome, 2021, 9(1): 226.
- [18] COSMA-GRIGOROV A, MEIXNER H, MROCHEN A, et al. Changes in Gastrointestinal Microbiome Composition in PD: A Pivotal Role of Covariates[J]. Front Neurol, 2020, 11: 1041.
- [19] LUBOMSKI M, TAN A H, LIM S, et al. Parkinson's disease and the gastrointestinal microbiome[J]. J Neurol, 2020, 267(9): 2507-2523.
- [20] CIRSTE A M S, YU A C, GOLZ E, et al. Microbiota Composition and Metabolism Are Associated With Gut Function in Parkinson's Disease[J]. Mov Disord, 2020, 35(7): 1208-1217.
- [21] VASCELLARI S, PALMAS V, MELIS M, et al. Gut Microbiota and Metabolome Alterations Associated with Parkinson's Disease[J]. mSystems, 2020, 5(5): e00561-20.
- [22] LETA V, RAY CHAUDHURI K, MILNER O, et al. Neurogenic and anti-inflammatory effects of probiotics in Parkinson's disease: A systematic review of preclinical and clinical evidence[J]. Brain Behav Immun, 2021, 98: 59-73.
- [23] 刘斌, 李炳翰, 毛文静, 等. 益生菌对帕金森病伴抑郁小鼠抑郁症状的改善及其肠道菌群的影响[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2022, 25(5): 449-453.
- [24] MIQUEL-RIO L, ALARCON-ARIS D, TORRES-LOPEZ M, et al. Human alpha-synuclein overexpression in mouse serotonin neurons triggers a depressive-like phenotype. Rescue by oligonucleotide therapy[J]. Transl Psychiatry, 2022, 12(1): 79.
- [25] ERRITZOE D, GODLEWSKA B R, RIZZO G, et al. Brain Serotonin Release Is Reduced in Patients With Depression: A [(11)C] Cimb-36 Positron Emission Tomography Study With a d-Amphetamine Challenge[J]. Biol Psychiatry, 2023, 93(12): 1089-1098.
- [26] COOLS R, TICHELAR J G, HELMICH R C G, et al. Role of dopamine and clinical heterogeneity in cognitive dysfunction in Parkinson's disease[J]. Prog Brain Res, 2022, 269(1): 309-343.
- [27] TANG G Y, WANG R J, GUO Y, et al. 5-HT(1B) receptor-AC-PKA signal pathway in the lateral habenula is involved in the regulation of depressive-like behaviors in 6-hydroxydopamine-induced Parkinson's rats[J]. Neurol Res, 2023, 45(2): 127-137.
- [28] 武婕, 周蕾蕾, 张逸悦, 等. 18F-FDOPA PET/CT定量分析提高早期帕金森病的诊断效能[J]. 中国医学影像学杂志, 2024, 32(3): 220-225.
- [29] 魏鲁庆. 帕金森病伴发抑郁障碍的脑网络机制[D]. 重庆: 西南大学, 2018.
- [30] TRI B D, SHASHNI B, MATSUI H, et al. Designing poly (gamma-aminobutyric acid)-based nanoparticles for the treatment of major depressive disorders[J]. J Control Release, 2023, 360: 110-121.
- [31] BRAGA J D, THONGNAM M, KUMRUNGSEE T. Gamma-aminobutyric acid as a potential postbiotic mediator in the gut-brain axis[J]. NPJ Sci Food, 2024, 8(1): 16.
- [32] 胡勇, 邢玉瑞. 基于络病学毒损络论治溃疡性结肠炎[J]. 中医基础医学杂志, 2018, 24(3): 415-417.
- [33] 廉坤, 罗鹏, 叶嘉豪, 等. 从气络理论探讨抑郁症的病理机制与治疗原则[J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(10): 1449-1453.
- [34] LIAN T, GUO P, ZHANG Y, et al. Parkinson's Disease With Depression: The Correlations Between Neuroinflammatory Factors and Neurotransmitters in Cerebrospinal Fluid[J]. Front Aging Neurosci, 2020, 12: 574776.
- [35] 陈露, 陶芳标, 黄锐. 短链脂肪酸在微生物-肠-脑轴影响神经精神障碍中的作用[J]. 营养学报, 2024, 46(5): 512-518.
- [36] 孙田烨, 王凯悦, 阎明源, 等. 从“脑气络-病络”理论探析癫

- 病发作的病机及治疗[J]. 北京中医药大学学报, 2024, 47(8): 1043-1048.
- [37] DOIFODE T, GIRIDHARAN V V, GENEROSO J S, et al. The impact of the microbiota-gut-brain axis on Alzheimer's disease pathophysiology[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 164: 105314.
- [38] 张晓霞, 吴之煌. 运用络病理论探讨帕金森病中医病理机制及治疗[J]. 北京中医药, 2011, 30(2): 115-118.
- [39] 刘小瑶. 基于“虚气留滞”理论探讨补肾活血汤治疗帕金森病非运动症状临床观察[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2023.
- [40] 赵悦佳, 吕静静, 王彦刚. 从“脾虚生风”论治颤证经验探析[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(12): 7183-7186.
- [41] 周丹, 蒋健, 赵文芳. 脑、脑病与郁证的关系[J]. 世界中医药, 2021, 16(8): 1258-1263.
- [42] 刘燕妮, 贾妮, 杨一帆, 等. 基于中医五脏理论论治帕金森病伴抑郁[J]. 陕西中医药大学学报, 2024, 47(1): 21-26.
- [43] 黄小燕, 丁玲丽, 陆艳. 赵杨基于“调衡五脏”理论治疗帕金森病[J]. 江苏中医药, 2022, 54(4): 27-29.
- [44] 高维, 韩胜斌, 朱晓晨, 等. 情志病病机演变规律刍议[J]. 中医学报, 2019, 34(11): 2265-2268.
- [45] 王晨曦, 袁金敏, 胡域峰, 等. 从肝肾论治疗帕金森病合并抑郁症[J]. 世界中医药, 2022, 17(7): 1003-1006.
- [46] LIU J, TAN Y, CHENG H, et al. Functions of Gut Microbiota Metabolites, Current Status and Future Perspectives[J]. *Aging Dis*, 2022, 13(4): 1106-1126.
- [47] ZHAO Z, LI F, NING J, et al. Novel compound FLZ alleviates rotenone-induced PD mouse model by suppressing TLR4/MyD88/NF-kappaB pathway through microbiota-gut-brain axis[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(9): 2859-2879.
- [48] 郭思齐, 周篷, 朱华旭, 等. 黄连解毒汤调控肠道菌群介导的色氨酸代谢干预帕金森病作用机制研究[J]. 南京中医药大学学报, 2024, 40(9): 885-895.
- [49] 郑之俊, 肖伟, 梁发俊, 等. 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.
- [50] PETERSON C T. Dysfunction of the Microbiota-Gut-Brain Axis in Neurodegenerative Disease: The Promise of Therapeutic Modulation With Prebiotics, Medicinal Herbs, Probiotics, and Synbiotics[J]. *J Evid Based Integr Med*, 2020, 25: 2515690X20957225.
- [51] TAN A H, LIM S Y, LANG A E. The microbiome-gut-brain axis in Parkinson disease - from basic research to the clinic[J]. *Nat Rev Neurol*, 2022, 18(8): 476-495.
- [52] 李炳翰. 益生菌对帕金森病抑郁小鼠肠道菌群及相关炎症因子的影响[D]. 唐山: 华北理工大学, 2021.
- [53] 李敏, 栾振先, 王鹏, 等. 从“肠-脑轴”角度探讨补肾活血法治疗帕金森病[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(6): 143-146.
- [54] 王亚楠, 孙宏, 王秀珍, 等. 基于肠道菌-神经递质-脑轴探讨柴胡加龙骨牡蛎汤对大鼠抑郁症的改善作用[J]. 中成药, 2023, 45(10): 3446-3452.
- [55] 刘蔚. 基于 AMPK-mTOR 信号通路研究柴胡加龙骨牡蛎汤治疗帕金森病伴发抑郁的作用机理[D]. 北京: 北京中医药大学, 2022.
- [56] 梁娜娜, 赵英, 张亮. 复方地黄汤治疗帕金森病的疗效及对患者血清神经因子、炎症因子及多巴胺水平的影响[J]. 中药材, 2024, 47(10): 2624-2627.
- [57] 张月月, 武占娟, 王君明, 等. 地黄及其传统复方防治抑郁症研究[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(12): 137-140.
- [58] 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.
- (责任编辑: 刘迪成)