

中医规范化辨证论治双相情感障碍的策略

俞赟丰^{1,2}, 周曼丽¹, 罗小欣¹, 赵彦祺¹, 简维雄^{1*}

(1. 湖南中医药大学 中医学院, 长沙 410208;

2. 湖南中医药大学 第一附属医院, 长沙 410007)

[摘要] 双相情感障碍(BD)是一种具有高自杀率的严重慢性情绪障碍,是常见的精神科疾病。中医药辨治BD具有独特的优势和良好的安全性,有望成为治疗的新突破口。该文在尹冬青教授和贾竑晓教授《双相情感障碍中医证候辨证分型标准专家共识》的基础上,根据数据库的现有文献荟萃BD各类证型的治疗方案,并根据美国卫生保健质量和研究机构(AHRQ)颁布的证据评价标准评估证据等级。(1)抑郁发作。①肝郁脾虚证:逍遥散丸或舒肝解郁胶囊;②痰湿困脾证:温胆汤合天王补心丹加减;③心脾两虚证:九味镇心颗粒或党氏甘麦大枣汤;④火热内郁证:丹栀逍遥散颗粒或柴胡加龙骨牡蛎汤;⑤肝肾亏虚证:蒋氏补肝肾汤。(2)躁狂发作。①心肝火旺证:镇肝宁神方;②痰热扰神证:化痰泻火定神汤、连翘通窍安神汤、清神定狂汤或清神醒脑汤;③肝胆湿热证:龙胆泻肝汤。(3)其他证型。①肝气郁结证:改良通窍活血汤、升阳益胃针法;②肾阳不足证:金匮肾气汤;③痰结血瘀证:通窍活血汤加味;④气阴两虚,瘀血内停证:心脑欣丸;⑤血虚生风,火热扰神证:防己地黄汤。

[关键词] 中医; 双相情感障碍; 辨证分型; 治疗策略

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R2-031;R259;R277.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)21-0180-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20222299

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20220622.1430.003>

[网络出版日期] 2022-06-23 16:01:13

Strategies of Traditional Chinese Medicine Standardized Treatment Based on Syndrome Differentiation of Bipolar Disorder

YU Yunfeng^{1,2}, ZHOU Manli¹, LUO Xiaoxin¹, ZHAO Yanzhen¹, JIAN Weixiong^{1*}

(1. College of Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China;

2. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China)

[Abstract] Bipolar disorder (BD) is a serious chronic emotional disorder with a high suicide rate and a common psychiatric disease. Traditional Chinese medicine (TCM) treatment based on syndrome differentiation of BD has unique advantages and good safety, which is expected to become a breakthrough in the treatment. Based on Expert Consensus on TCM Syndrome Differentiation Criteria for Bipolar Disorder by Professor Yin Dongqing and Professor Jia Hongxiao, this study collated the treatment protocols of BD with various syndrome types according to Meta-analysis of the existing literature in the database and evaluated the evidence level according to the evidence evaluation standard issued by the US Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). (1) Depression attack. ① Liver depression and spleen deficiency syndrome: Xiaoyaosan pills or Shugan Jieyu capsules, ② Phlegm dampness and spleen stagnation syndrome: Wendantang modified with Tianwang Buxindan, ③ Heart and spleen deficiency syndrome: Jiuwei Zhenxin Granules or DANG's Ganmai

[收稿日期] 2022-04-01

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81973753)

[第一作者] 俞赟丰, 硕士, 从事中医心病证治机制研究, E-mail: 1091047331@qq.com

[通信作者] * 简维雄, 教授, 博士生导师, 从事中医心病证治机制研究, E-mail: daxiong20001977@163.com

Dazhaotang, ④ Fire heat and internal depression syndrome: Danzhi Xiaoyaosan Granules or Chaihu Longgu Mulitang, ⑤ Liver and kidney deficiency syndrome: JIANG's Buganshen Decoction. (2) Mania episode. ① Heart and liver fire hyperactivity syndrome: Zhengan Ningshen Formula, ② Phlegm heat harassing spirit syndrome: Huatan Xiehuo Dingshen decoction, Lianzhi Tongqiao Anshen decoction, Qingshen Dingkuang decoction or Qingshen Xingnao decoction, ③ Liver and gallbladder dampness-heat syndrome: Longdan Xiegantang. (3) Other syndrome types. ① Liver qi stagnation syndrome: modified Tongqiao Huoxue decoction, Shengyang Yiwei Acupuncture, ② Deficiency of kidney yang syndrome: Jingui Shenqitang, ③ Phlegm accumulation and blood stasis syndrome: modified Tongqiao Huoxue decoction, ④ Qi and Yin deficiency, stagnation of blood stasis syndrome: Xinnaixin pills, ⑤ Syndrome of blood deficiency generating wind and fire heat harassing spirit: Fangji Dihuangtang.

[Keywords] traditional Chinese medicine; bipolar disorder; syndrome differentiation; treatment strategy

双相情感障碍(BD)是一种严重的慢性情绪障碍^[1],即使在缓解状态下也会引发神经认知障碍^[2],其自杀率位居各类精神疾病首位^[3],严重威胁着人类的健康,积极开展BD的防治策略研究具有重要意义。虽然心境稳定剂等常规药物部分减轻了BD患者的临床症状,但这些药物具有影响患者认知功能的风险^[2],并且增加了罹患代谢综合征的概率^[4]。有报道指出,中医药治疗BD具有疗效稳定、安全性高、耐受性好等优势^[5],有望成为BD治疗的突破口。目前,有部分临床试验和名医经验报道了BD的治疗方法,但尚无中医辨证论治BD的诊疗指南或专家共识,BD的中医治疗暂无统一标准。直至2021年末,由尹冬青教授和贾竑晓教授主笔的《双相情感障碍中医证候辨证分型标准专家共识》^[6]问世,标志着BD的中医规范化辨证论治向前迈进了一大步。该项共识采用了经典的中西医病证诊断模式,西医诊断参照《疾病和有关健康问题的国际统计

分类(第10次修订本)》(ICD-10)执行,中医诊断依据专家共识提出的主次证辨证标准执行。该项专家共识严谨客观地总结了BD的核心证型和辨证标准,但尚未阐述不同证型BD的治疗策略。因此,本研究旨在《双相情感障碍中医证候辨证分型标准专家共识》基础上,根据已发表的中医药治疗BD的临床文献,归纳和总结中医辨证论治BD的具体策略,同时依据美国卫生保健质量和研究机构(AHRQ)颁布的证据评价标准评估证据等级,以冀为BD的临床规范化辨证论治提供参考。

1 抑郁发作

专家共识根据主证和次证将BD抑郁发作分为肝郁脾虚证、痰湿困脾证、心脾两虚证、火热内郁证、肝肾亏虚证等五个证型。临床辨证时,患者需符合ICD-10中BD抑郁发作的西医诊断,再根据主次证判断BD的具体证型,抑郁发作各个证型的辨证标准见表1,证治方案和获益指标见表2。

表1 BD抑郁发作辨证标准

Table 1 Syndrome differentiation standard of bipolar disorder depressive episode

证型	主证	次证	舌脉
肝郁脾虚证	情绪抑郁,胸闷,太息,寡言少语,多喜独处	胁肋胀闷,胃脘胀闷,腹胀,嗝气,纳差,口淡	舌淡苔薄白,脉弦细
痰湿困脾证	情绪抑郁,头脑昏沉,神思不聚,反应迟钝,独坐呆愣	咽部如梗,倦怠嗜卧,头身困重,面色秽浊,少动,多寐,便溏	齿痕舌苔白腻,脉缓滑
心脾两虚证	情绪抑郁,反应迟钝,寡言少语,思虑过度,敏感多疑,语声低沉	倦怠嗜卧,少气懒言,神疲乏力,心悸怔忡,纳差,寐差	舌淡苔薄白,脉沉无力
火热内郁证	情绪抑郁,神思不聚,急躁易怒,心烦不宁,善思多虑	口干口苦,渴喜多饮,口舌生疮,胸胁不适,夜寐难眠,多梦易惊	舌红苔薄黄,脉沉细数
肝肾亏虚证	情绪抑郁,太息,心胸烦闷,坐立不安,心烦不宁	头脑昏沉,目睛干涩,腰膝酸软,潮热盗汗,耳鸣,性欲异常,五心烦热,口燥咽干,夜寐难眠	舌红苔少或剥,脉沉细数

注:证型诊断必须符合任意主证4项+次证5项

1.1 肝郁脾虚证 辨证标准:符合肝郁脾虚证4项主证和5项次证。

治法治则:疏肝解郁,益气健脾。
治疗方案:(1)逍遥散丸(证据等级I b)^[7]。柴

表2 BD抑郁发作证治方案

Table 2 Treatment scheme of bipolar disorder depressive episode

证型	治法	方案	疗程/周	获益指标	证据等级
肝郁脾虚证	疏肝解郁,益气健脾	逍遥散丸 ^[7]	12	①	I b
		舒肝解郁胶囊 ^[8-9]	8	①②	I b
痰湿困脾证	健脾燥湿,养心安神	温胆汤合天王补心丹 ^[10]	4	①	IV
心脾两虚证	补脾养心,益气安神	九味镇心颗粒 ^[11-14]	4~8	①③④⑤⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮	I b
		党氏甘麦大枣汤 ^[15]	7	①②④⑥	I b
火热内郁证	疏肝解郁,清热泻火	丹栀逍遥散颗粒 ^[16]	6	①②⑦	I b
		柴胡加龙骨牡蛎汤 ^[17]	8	①②⑥⑬⑰	I b
肝肾亏虚证	补益肝肾,填精益髓	蒋氏补肝肾汤 ^[18]	8	①⑦	I b

注:①.临床症状;②.汉密尔顿抑郁量表(HAMD);③.汉密尔顿焦虑量表(HAMA);④.抑郁自评量表(SDS);⑤.焦虑自评量表(SAS);⑥.蒙哥马利抑郁量表(MADRS);⑦.杨氏躁狂评定量表(YMRS);⑧.贝克-拉范森躁狂量表(BRMS);⑨.睡眠质量指数(PSQI);⑩.连线测试(TMT);⑪.临床总体印象严重程度量表(CGI-S);⑫.一般自我效能感量表(GSES);⑬.临床症状自评量表(SCL-90);⑭.生活质量综合评定(GQL);⑮.生活质量评分;⑯.副反应量表(TESS);⑰.不良反应率

胡、白芍、薄荷、当归、白术、茯苓、生姜、甘草。每次12 g(相当于原药材4.5 g),每日1次,疗程12周。

逍遥散丸联合卡马西平治疗BD的12周有效率为75.0%(21/28),明显高于卡马西平组的54.0%(14/26)($P<0.05$),而两组的HAMD、MADRS、CGI-S评分差异均无统计学意义,两组的不良反应率相当^[7]。

(2)舒肝解郁胶囊(证据等级I b)^[8-9]。刺五加、贯叶金丝桃。每次720 mg,每日2次,疗程8周。

①舒肝解郁胶囊联合丙戊酸钠治疗BD的2周有效率为30.0%(12/40),明显高于丙戊酸钠组的10.5%(4/38)($P<0.05$),而两组的8周有效率和HAMD均差异无统计学意义,两组的不良反应率相当^[8]。②舒肝解郁胶囊联合碳酸锂治疗BD的8周有效率为100.0%(30/30),明显高于碳酸锂组的73.3%(22/30)($P<0.05$),且联合组的HAMD明显低于碳酸锂组($P<0.05$),两组的不良反应率相当^[9]。

1.2 痰湿困脾证 辨证标准:符合痰湿困脾证4项主证和5项次证。

治法治则:健脾燥湿,养心安神。

治疗方案:温胆汤合天王补心丹加减(证据等级IV)^[10]。法半夏8 g、陈皮10 g、茯苓30 g、枳壳10 g、天竺黄6 g、石菖蒲10 g、黄连8 g、苍术10 g、白术10 g、党参15 g、丹参30 g、玄参10 g、远志6 g、五味子8 g、大枣10 g、浮小麦30 g、炙甘草10 g。每日1剂,疗程4周。

温胆汤合天王补心丹加减可显著改善BD患者的抑郁症状^[10]。

1.3 心脾两虚证 辨证标准:符合心脾两虚证4项

主证和5项次证。

治法治则:补脾养心,益气安神。

治疗方案:(1)九味镇心颗粒(证据等级I b)^[11-14]。人参、五味子、茯苓、熟地黄、肉桂、天冬、酸枣仁、远志、延胡索。每次6 g,每日3次,疗程4~8周。

①九味镇心颗粒联合丙戊酸钠治疗BD的8周有效率为91.3%(42/46),明显高于丙戊酸钠组的75.56%(34/46)($P<0.05$),且联合组的TMT、生活质量综合评定(GQL-LI)、睡眠质量等指标明显优于丙戊酸钠组($P<0.05$),两组的不良反应率相当^[11]。

②九味镇心颗粒联合阿立哌唑治疗BD 8周后的SDS、YMRS、GSES、生活质量评分均明显优于阿立哌唑组($P<0.05$)^[12]。③九味镇心颗粒联合锂盐治疗BD的4周有效率为90.2%(37/41),明显高于锂盐组的70.7%(29/41)($P<0.05$),且联合组的PSQI、SAS、SDS、BRMS、睡眠质量等指标明显优于锂盐组($P<0.05$),两组的不良反应率相当^[13]。④九味镇心颗粒+碳酸锂+喹硫平治疗BD的4周有效率为90%(27/30),与帕罗西汀+碳酸锂+喹硫平的有效率86.7%(26/30)相当,且两组的HAMA和SCL-90均差异无统计学意义^[14]。

(2)党氏甘麦大枣汤(证据等级I b)^[15]。甘草9 g、大枣6 g、浮小麦15 g、柴胡9 g、白芍15 g、百合15 g、乌梅30 g、酸枣仁15 g、枳壳9 g、桂枝15 g。每日2剂,早晚分服,疗程7周。

党氏甘麦大枣汤联合丙戊酸钠与星状神经节阻滞术治疗BD的7周有效率为92.7%(38/41),显著高于丙戊酸钠+星状神经节阻滞术的64.3%(27/42)

($P<0.01$),且联合组的HAMD、MADRS、SDS等指标均明显优于对照组($P<0.05$),两组的不良反应率相当^[15]。

1.4 火热内郁证 辨证标准:符合火热内郁证4项主证和5项次证。

治法治则:疏肝解郁,清热泻火。

治疗方案:(1)丹栀逍遥散颗粒(证据等级I b)^[16]。栀子12 g、牡丹皮12 g、柴胡15 g、薄荷3 g、白芍15 g、当归15 g、茯苓15 g、白术15 g、生姜6 g、甘草9 g。每日2袋,早晚分服,疗程6周。丹栀逍遥散颗粒联合碳酸锂治疗BD的6周有效率为93.3%(28/30),明显高于碳酸锂组的73.3%(22/30)($P<0.05$),且联合组的HAMD明显低于碳酸锂组($P<0.05$),联合组的不良反应率明显低于碳酸锂组($P<0.05$)^[16]。

(2)柴胡加龙骨牡蛎汤(证据等级I b)^[17]。柴胡10 g、黄芩10 g、半夏10 g、党参10 g、桂枝3 g、大黄6 g、大枣3枚、生姜3片、生龙骨30 g、生牡蛎30 g、甘草6 g。每日1剂,早晚分服,疗程8周。柴胡加龙骨牡蛎汤联合拉莫三嗪治疗BD的8周有效率为86.7%(26/30),明显高于拉莫三嗪组的63.3%

(19/30)($P<0.05$),且联合组的HAMD、MADRS和TESS均明显低于拉莫三嗪组($P<0.05$),联合组的不良反应率明显低于拉莫三嗪组($P<0.05$)^[17]。

1.5 肝肾亏虚证 辨证标准:符合肝肾亏虚证4项主证和5项次证。

治法治则:补益肝肾,填精益髓。

治疗方案:蒋氏补肝肾汤(证据等级I b)^[18]。熟地黄30 g、山药12 g、山茱萸10 g、车前草12 g、茯苓10 g、牡丹皮15 g、夜交藤30 g、柴胡6 g、桔梗10 g、牛蒡子10 g、大腹皮10 g、蜈蚣3条。每日1剂,早晚分服,疗程8周。

蒋氏补肝肾汤联合喹硫平治疗BD的8周有效率为93.3%(28/30),明显高于喹硫平组的86.7%(26/30)($P<0.05$),而两组的BRMS相当,联合组的不良反应率明显低于喹硫平组($P<0.05$)^[18]。

2 躁狂发作

专家共识根据主证和次证将BD躁狂发作分为心肝火旺证、痰热扰神证、肝胆湿热证等3个证型。临床辨证时,患者需符合ICD-10中BD躁狂发作的西医诊断,再根据主次证判断BD的具体证型,躁狂发作各个证型的辨证标准见表3,证治方案见表4。

表3 BD躁狂发作辨证标准

Table 3 Syndrome differentiation standard of bipolar disorder manic episode

证型	主证	次证	舌脉
心肝火旺证	精神亢奋,躁扰不安,心神不宁,行事草率,言辞夸张	面色红赤,口唇色红,面生疮痍,口舌生疮,渴喜冷饮,烦躁易怒,性欲亢进,大便干结,小便黄赤	舌红苔薄黄,脉弦数
痰热扰神证	精神亢奋,燥扰不安,思维敏捷,多善言动,言辞夸张	口臭,口黏,口苦,唇红,头晕,烦躁易怒,失眠多梦,大便干结	舌红苔黄腻,脉弦滑数
肝胆湿热证	精神亢奋,燥扰不安,心神不宁,坐卧不安,言辞夸张	胁肋胀闷或胀痛,胃脘不适,恶心欲呕,口苦,厌油,纳差,阴部瘙痒或潮湿,大便黏腻	舌红苔黄腻,脉滑数

注:证型诊断必须符合任意主证4项+次证5项

表4 BD躁狂发作证治方案

Table 4 Treatment scheme of bipolar disorder manic episodes

证型	治法	方案	疗程/周	获益指标	证据等级
心肝火旺证	疏肝泻火,重镇安神	镇肝宁神方 ^[19]	6	①②③⑥⑦⑨	I b
痰热扰神证	清热涤痰,镇静安神	化痰泻火定神汤 ^[20]	6	①②⑮	I b
		连栀通窍安神汤 ^[21]	8	①②④	I b
		清神定狂汤 ^[22]	8	①②⑤	I b
		清神醒脑汤 ^[23-24]	8	①②⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮	I b
肝胆湿热证	清泻肝胆,祛湿开窍	龙胆泻肝汤 ^[25]	3	①	IV

注:①.临床症状;②.BRMS;③.HAMD;④.阴性症状量表(PANSS);⑤.韦氏记忆量表(WMS);⑥.肝郁量表;⑦.肝火量表;⑧.简易精神状态检查量表(MMSE);⑨.韦氏成人智力量表(WAIS-RC);⑩.肿瘤坏死因子- α (TNF- α);⑪.白细胞介素-1 β (IL-1 β);⑫.白细胞介素-2(IL-2);⑬.白细胞介素-10(IL-10);⑭.TESS;⑮.不良反应率

2.1 心肝火旺证 辨证标准:符合心肝火旺证4项主证和5项次证。

治法治则:疏肝泻火,重镇安神。

治疗方案:镇肝宁神方(证据等级I b)^[19]。

柴胡、桂枝、牡蛎、龙骨、栀子、淡豆豉、夏枯草、合欢皮、茯神、磁石、知母、延胡索。每日1剂,早晚分服,疗程6周。

镇肝宁神方治疗BD的6周有效率为97.2%(35/36),明显高于碳酸锂组的77.8%(28/36)($P<0.05$),且镇肝宁神方组的HAMD、BRMS、肝郁量表、肝火量表等指标均明显优于碳酸锂组($P<0.05$),两组的不良反应率相当^[19]。

2.2 痰热扰神证 辨证标准:符合痰热扰神证4项主证和5项次证。

治法治则:清热涤痰,镇静安神。

治疗方案:(1)化痰泻火定神汤(证据等级I b)^[20]。法半夏15 g、陈皮20 g、胆南星10 g、石菖蒲20 g、白术20 g、麦芽10 g、黄连6 g、牛黄15 g、白蒺藜15 g、柴胡15 g、龙骨15 g、牡蛎15 g、远志10 g、郁金10 g、甘草10 g。每日1剂,早晚分服,疗程6周。

化痰泻火定神汤联合碳酸锂治疗BD的6周有效率为90.0%(54/60),明显高于碳酸锂组的75.0%(45/60)($P<0.05$),且联合组的BRMS明显低于碳酸锂组($P<0.05$),联合组的不良反应率明显低于碳酸锂组($P<0.05$)^[20]。

(2)连栝通窍安神汤(证据等级I b)^[21]。黄连10 g、栀子10 g、大黄15 g、当归10 g、丹参15 g、石菖蒲15 g、莲子心10 g、远志15 g、龙骨20 g、牡蛎20 g、生姜3片、大枣7枚。每日1剂,早晚分服,疗程8周。

连栝通窍汤联合丙戊酸钠治疗BD的8周有效率为92.7%(51/55),明显高于丙戊酸钠组的78.2%(43/55)($P<0.05$),且联合组的BRMS和PANSS明显低于丙戊酸钠组($P<0.05$)^[21]。

(3)清神定狂汤(证据等级I b)^[22]。柴胡15 g、栀子10 g、龙胆草10 g、牡蛎10 g、龙齿15 g、龙骨15 g、磁石10 g、茯神15 g、合欢皮10 g。每日1剂,早晚分服,疗程8周。

清神定狂汤联合碳酸锂治疗BD的8周有效率为88.1%(37/42),明显高于碳酸锂组的69.0%(29/42)($P<0.05$),且联合组的BRMS和WMS均明显优于碳酸锂组($P<0.05$)^[22]。

(4)清神醒脑汤(证据等级I b)^[23-24]。黄连6 g、连翘9~10 g、钩藤6 g、橘红10 g、胆南星5~10 g、枳实10 g、大黄6 g、郁金10~15 g、茯苓12 g、远志10 g、石菖蒲15~20 g、朱砂6 g、甘草6 g。每日1剂,早晚分服,疗程8周。

①清神醒脑汤联合丙戊酸钠治疗BD的8周BRMS、WMS、WAIS-RC、IL-1 β 、IL-10、TNF- α 均明显优于丙戊酸钠组($P<0.05$)^[23]。②清神醒脑汤联合喹硫平治疗BD的8周有效率为97.8%(44/45),明显高于喹硫平组的81.8%(36/44)($P<0.05$),且联合组的中医证候积分、BRMS、MMSE、生活质量评分、IL-1 β 、IL-2、TNF- α 均明显优于喹硫平组($P<0.05$),联合组的不良反应率明显低于喹硫平组($P<0.05$)^[24]。

2.3 肝胆湿热证 辨证标准:符合肝胆湿热证4项主证和5项次证。

治法治则:清泻肝胆,祛湿开窍。

治疗方案:龙胆泻肝汤加减(证据等级IV)^[25]。龙胆草6 g、栀子3 g、生地黄10 g、柴胡9 g、木通10 g、泽泻15 g、车前子15 g、茯苓20 g、石菖蒲9 g、黄芩3 g、当归9 g、合欢花30 g、酸枣仁30 g、甘草6 g。随证加减:伴血瘀者,加三七、蒲黄、赤芍、红花;伴肝阳上亢者,加珍珠母、牡蛎、龙骨、磁石;伴心肝血虚者,加柏子仁、酸枣仁、夜交藤;伴痰浊内盛者,加石菖蒲、胆南星、法半夏、远志等;伴胸膈不利者,加瓜蒌。每日1剂,疗程3周。

龙胆泻肝汤能有效改善BD患者的情绪状态和睡眠状态^[25]。

3 其他证型和治法

除专家共识明确的8种标准BD证型外,纳入研究还报道了肝气郁结证,肾阳不足证,痰结血瘀证,气阴两虚、瘀血内停证,血虚生风、火热扰神证等其他证型的证治方案,见表5。

3.1 肝气郁结证 治法治则:疏肝解郁,理气行滞。

治疗方案:(1)改良通窍活血汤(证据等级I b)^[26-27]。柴胡30 g、郁金15 g、白芍15 g、当归15 g、黄芩15 g、半夏15 g、太子参15 g、栀子15 g、牡丹皮15 g、甘草6 g。每日1剂,早晚分服,疗程8周。

①改良通窍活血汤联合丙戊酸钠治疗BD的8周有效率为94.2%(49/52),明显高于丙戊酸钠组的75.0%(39/52)($P<0.05$),且联合组的HAMD、BRMS、GQL-LI、IL-1 β 、IL-4、TNF- α 均明显优于丙戊酸钠组($P<0.05$),联合组的不良反应率明显低于丙戊酸钠组($P<0.05$)^[26]。②改良通窍活血汤联合齐拉西酮治疗BD的8周有效率为92.5%(49/53),明显高于齐拉西酮组的73.6%(39/53)($P<0.05$),且联合组的BRMS和SF-36明显优于齐拉西酮组($P<0.05$)^[27]。

(2)升阳益胃针法(证据等级I b)^[28]。针刺

表5 BD其他证型证治方案

Table 5 Treatment scheme of other syndromes of bipolar emotion

证型	治法	方案	疗程/周	疗效	证据等级
肝气郁结证	疏肝解郁,理气行滞	改良通窍活血汤 ^[26-27]	8	①②③④⑥⑬⑭⑮⑰	I b
		升阳益胃针法 ^[28]	8	①②③⑫	I b
肾阳不足证	温补肾阳,补气助阳	金匱肾气汤 ^[29-30]	8	①②③⑥⑰	I b
痰结血瘀证	清热祛痰,活血化瘀	加味通窍活血汤 ^[31]	8	①③⑤	I b
气阴两虚,瘀血内停证	益气养阴,活血化瘀	心脑欣丸 ^[32]	8	①③⑥⑦⑬⑭⑮	I b
血虚生风,火热扰神证	滋阴养血,清热息风	防己地黄汤 ^[33]	8	①③⑦⑧⑨⑩⑬⑭⑮⑰	I b

注:①.临床症状;②.HAMD;③.BRMS;④.GQL-LI;⑤.CGI-S;⑥.健康调查见表(SF-36);⑦.威斯康星卡片分类测试(WCST);⑧.TMT;⑨.PANSS;⑩.语言记忆测试(HVLT-R);⑪.连续操作测试(CPT);⑫.胃肠道症状积分(GIS);⑬.TNF- α ;⑭.IL-1 β ;⑮.IL-4;⑯.IL-10;⑰.不良反应率

天枢、中脘、关元、神门、内关、足三里、合谷、太冲、公孙等穴,留针30 min,发作期每日1次,缓解期隔日1次,疗程8周。

升阳益胃针法联合艾司西酞普兰与丙戊酸钠治疗BD的8周有效率为90.0%(27/30),明显高于艾司西酞普兰+丙戊酸钠组的70.0%(21/30)($P<0.05$),且联合组的HAMD、BRMS、GIS均明显优于对照组($P<0.05$)^[28]。

3.2 肾阳不足证 治法治则:温补肾阳,补气助阳。

治疗方案:金匱肾气汤(证据等级 I b)^[29-30]。制附子3 g、肉桂10 g、山茱萸10 g、山药15 g、熟地黄15 g、泽泻10 g、茯苓10 g、牡丹皮6 g。每日1剂,顿服,疗程8周。

金匱肾气汤联合齐拉西酮治疗BD的8周有效率为88.0%(44/50)^[29]或89.2%(58/65)^[30],均明显高于齐拉西酮组62.0%(31/50)^[29]或73.3%(47/65)^[30]($P<0.05$),且联合组的HAMD、BRMS、SF-36均明显优于齐拉西酮组($P<0.05$),联合组的不良反应率明显低于齐拉西酮组($P<0.05$)^[29-30]。

3.3 痰结血瘀证 治法治则:清热祛痰,活血化瘀。

治疗方案:通窍活血汤加味(证据等级 I b)^[31]。桃仁9 g、红花9 g、赤芍10 g、川芎10 g、葱白12 g、法半夏15 g、陈皮10 g、胆南星10 g、石菖蒲10 g、茯神10 g、远志10 g、黄酒少许、生姜数片、大枣数枚,冲服麝香0.15 g。每日1剂,早晚分服,疗程8周。

通窍活血汤加味联合碳酸锂与丙戊酸钠治疗BD的8周有效率为91.9%(34/37),明显高于碳酸锂+丙戊酸钠组的73.0%(27/37)($P<0.05$),且联合组的BRMS和CGI-S均明显低于对照组($P<0.05$),两组的不良事件风险相当^[31]。

3.4 气阴两虚,瘀血内停证 治法治则:益气养阴,活血化瘀。

治疗方案:心脑欣丸(证据等级 I b)^[32]。枸杞

子、红景天、沙棘鲜浆。每次5丸,每日2次,疗程8周。

心脑欣丸联合奥氮平治疗BD的8周有效率为95.5%(41/43),明显高于奥氮平组的75.6%(31/41)($P<0.05$),且联合组的BRMS、SF-36、WCST、IL-1 β 、IL-10、TNF- α 均明显优于奥氮平组($P<0.05$)^[32]。

3.5 血虚生风,火热扰神证 治法治则:滋阴养血,清热息风。

治疗方案:防己地黄汤(证据等级 I b)^[33]。防己9 g、生地黄60 g、桂枝12 g、防风12 g、甘草3 g。每日1剂,早晚分服,疗程8周。

防己地黄汤联合喹硫平治疗BD的8周有效率为93.3%(28/30),明显高于喹硫平组的66.7%(20/30)($P<0.05$),且联合组的BRMS、PANSS、WCST、TMT、HVLT-R、CPT、IL-1 β 、IL-4、TNF- α 均明显优于喹硫平组($P<0.05$),联合组的不良反应率明显低于喹硫平组($P<0.05$)^[33]。

4 讨论

本研究是第一项基于《双相情感障碍中医证候辨证分型标准专家共识》的证治综述,最终得到了BD抑郁发作5个证型对应的8种治疗方案、BD躁狂发作3个证型对应的6种治疗方案、以及另外5个非专家共识证型对应的6种治疗方案,从临床试验层面证实了BD辨证论治的可行性和科学性。既往BD相关的临床试验相对分散,且辨证标准不一、证型层出不穷,本研究在辨证共识的基础上整理临床文献,将零散的治疗方案与标准的证型对应形成一体化的证治策略,具有一定的参考价值。

在BD的核心病机层面,不同学者的观点存在着一定的差异。郑莉明等^[34]认为,痰气交阻、火热内扰和阴阳失调均是BD的主要病机。何新芳等^[35]发现,痰气郁滞在BD抑郁相中出现频率较高,证实了痰气交阻在BD发病中的作用。尹冬青等^[36]则指

出,BD抑郁发作和躁狂发作的本质均为内生火热。李思聪等^[37]认为,BD抑郁和躁狂发作的关键病机不只是火热内生,而是痰热内扰。张伟^[38]亦从《黄帝内经》出发,阐述了痰火内扰是BD的主要病机。李思聪等^[39]还发现,痰火内扰是BD抑郁发作和躁狂发作最常见的证型,占抑郁发作的32.78%和躁狂发作的36.61%。虽然当代医家对BD核心病机的阐述角度不同,但是总不离气、痰、火三者,而专家共识中的肝郁脾虚证、痰湿困脾证、火热内郁证、心肝火旺证、痰热扰神证、肝胆湿热证等6个标准证型也均与气、痰、火相关,意味着气、痰、火是构成BD核心病机的要素。抑郁相时,火热不盛,痰气交阻,神机阻滞,表现为心情低落;躁狂相时,火热内盛,痰随热升,神机亢奋,表现为狂暴急躁。同时,气、痰、火三者的偏盛偏衰决定了BD抑郁相和躁狂相的情绪转化,若痰气交阻,郁久化热,痰随热升,则由抑郁相转为躁狂相;若痰热上冲,火热升散,痰热发泄,则由躁狂相转为抑郁相。因此,气、痰、火交结是BD的核心病机,三者的彼此消长形成了专家共识中的6个标准证型,而心脾两虚证和肝肾亏虚证则是气、痰、火内耗脏腑之气的结果,是BD久病成虚的必然结果。

在BD的证治层面,肝郁脾虚证、心脾两虚证、火热内郁证和痰热扰神证均汇总了多种治疗方案。鉴于舒肝解郁胶囊相对逍遥丸在改善精神状态上具有额外获益、九味镇心颗粒相对党氏甘麦大枣汤在改善睡眠质量上具有额外获益、柴胡加龙骨牡蛎汤相对丹栀逍遥散颗粒在安全性上具有额外获益、清神醒脑汤相对其他方案在改善认知功能和抑制炎症反应上具有额外获益,本研究推荐将舒肝解郁胶囊、九味镇心颗粒、柴胡加龙骨牡蛎汤、清神醒脑汤分别作为治疗BD肝郁脾虚证、心脾两虚证、火热内郁证、痰热扰神证的优选策略。回顾纳入的20个治疗BD的临床方案,总体具有2个特点:①方药中涵盖较多的具有理气、化痰、清热作用的药物,尤其以清热药物频次最高,这突出了气、痰、火在BD发生发展中的重要地位。②方药中常包括具有疏肝解郁或养心安神作用的药物。因肝主疏泄,调畅气机,与情绪状态密切相关;心主神志,协调神明,直接决定了精神状态,疏肝和养心药物的应用突出了“畅情绪、调精神”在BD治疗中的重要意义。因此,临床用药在辨证论治的基础上还要重视气痰火的偏盛偏衰以及疏肝和养心药物的应用。

虽然本研究在专家共识的基础上荟萃了8个

BD标准证型的治疗策略,但依然存在一定的局限性。第一,痰湿困脾证的治疗方案温胆汤合天王补心丹^[10]、肝胆湿热证的治疗方案龙胆泻肝汤^[25]均来源于临床经验类文献,证据等级均为IV,结果可信度较低。第二,虽然蒋氏补肝肾汤^[18]为BD肝肾亏虚证的治疗提供了参考,但原始研究的治疗对象为躁狂发作患者而非抑郁发作,因此其治疗抑郁发作之肝肾亏虚证的疗效仍有待考证。第三,纳入的全部文献均未采用分配隐藏,可能导致选择性偏倚的产生;同时,除肝郁脾虚证的逍遥丸^[7]外的临床试验均未采用盲法,可能导致实施偏移的产生,这些因素在一定程度上降低了结果的可信度。第四,虽然本研究汇总了各个证型的治疗方案,亦探讨了每个证型的优选方案,但是缺乏不同治疗策略的直接对比,具有一定的临床局限性。在后续的研究中,一方面可积极开展BD心脾两虚证和肝胆湿热证的高质量随机对照试验,为心脾两虚证和肝胆湿热证的证治提供更高质量的证据;另一方面可采用Meta分析和试验序贯分析的方法评价中医药治疗BD及其各个证型的临床疗效,为中医药辨证论治BD提供循证依据。

综上所述,本研究基于《双相情感障碍中医证候辨证分型标准专家共识》汇总了BD各个证型的治疗方案,但由于文献基数和研究质量的限制,上述结果还有待高质量临床研究的进一步验证。

【利益冲突】 本文不存在任何利益冲突。

【参考文献】

- [1] SOTELO D. Schizotypy and bipolar disorder [J]. Vertex, 2021, 32(154): 5-13.
- [2] YAMAGUCHI A, IWAMOTO K, ANDO M, et al. Driving performance of euthymic outpatients with bipolar disorder undergoing real-world pharmacotherapy [J]. Psychiatry Clin Neurosci, 2022, 76(5): 172-178.
- [3] CARVALHO A F, FIRTH J, VIETA E. Bipolar disorder [J]. N Engl J Med, 2020, 383(1): 58-66.
- [4] 宋光明, 李建华. 二甲双胍对氯氮平所致双相情感障碍患者代谢综合征的影响 [J]. 浙江医学, 2018, 40(14): 1589-1591.
- [5] 李自艳, 曹龔, 贾竑晓. 贾竑晓以养阴调阳法治双相情感障碍的临床经验 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(7): 3087-3090.
- [6] 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 [J]. 现代中医临床, 2021, 28(6): 1-8.
- [7] 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[J]. 中国临床药理学杂志, 2005, 21(5): 336-340.
- [8] 李良, 杨剑虹, 李建华, 等. 舒肝解郁胶囊联用丙戊酸钠缓释片治疗双相抑郁的对照研究[J]. 江西中医药, 2012, 43(10): 20-22.
- [9] 柯素梅. 疏肝解郁胶囊治疗双相Ⅱ型障碍临床研究[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(16): 130-131.
- [10] 李静, 杨国华. 中医药治疗2例双相情感障碍抑郁发作临床研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(2): 274-275.
- [11] 白红娟, 马学银, 李峰. 九味镇心颗粒联合丙戊酸钠缓释片治疗双相情感障碍维持期的疗效观察[J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(7): 792-795.
- [12] 梅仕锋, 张惠芳, 骆加文, 等. 九味镇心颗粒联合森田疗法对双相情感障碍维持期患者精神状况的改善作用[J]. 浙江中西医结合杂志, 2019, 29(12): 999-1001.
- [13] 王心蕊, 石少波. 九味镇心颗粒联合森田疗法治疗双相情感障碍维持期患者疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(27): 3018-3021.
- [14] 龙浩文, 李梅枝, 张宏耕. 九味镇心颗粒治疗双向障碍共病焦虑症的临床观察[J]. 延边医学, 2014(25): 95-96.
- [15] 党庆宏, 何瑞红, 韩建新, 等. 加味甘麦大枣汤联用星状神经节阻滞术治疗双相情感障碍抑郁发作的临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(9): 229-232.
- [16] 许静. 疏肝解郁法治疗双相情感障碍抑郁发作的疗效观察[J]. 内蒙古医学杂志, 2020, 52(11): 1302-1304.
- [17] 李鸿娜, 颜红. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗双相抑郁的临床观察[J]. 陕西中医, 2013, 34(8): 1009-1010.
- [18] 蒋荣泉, 何国军, 吴美娟. 喹硫平联合补肝肾中药治疗躁狂发作疗效分析[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(3): 697-699.
- [19] 李明慧. 镇肝宁神方治疗双相情感障碍肝郁化火证的临床研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2018.
- [20] 张波. 化痰泻火定神汤佐治痰火内扰型双相情感障碍躁狂发作60例[J]. 浙江中医杂志, 2019, 54(3): 205.
- [21] 李海彬, 吴云, 吴秋萍. 连栀通窍安神汤治疗痰火内扰型双相情感障碍躁狂发作55例[J]. 浙江中医杂志, 2021, 56(2): 104.
- [22] 陈启迎. 清神定狂汤对双相情感障碍躁狂发作及认知功能的影响[J]. 河南医学研究, 2021, 30(15): 2834-2836.
- [23] 路庆忠. 清神醒脑汤治疗双相情感障碍躁狂发作患者的效果[J]. 中国民康医学, 2020, 32(22): 80-82.
- [24] 张珂. 清神醒脑汤辅治双相情感障碍躁狂发作疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2021, 37(6): 1007-1009.
- [25] 周传祥, 周坤, 吴亚冰. 龙胆泻肝汤治疗癫狂验案[J]. 江苏中医, 1997(8): 31.
- [26] 王昉, 梅蕊, 彭樊, 等. 改良通窍活血汤联合丙戊酸盐对双相情感障碍躁狂发作患者的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(11): 184-189.
- [27] 卢琦. 齐拉西酮联合改良通窍活血汤加减对双相情感障碍躁狂发作患者BRMS评分及生活质量的影响[J]. 河南医学研究, 2018, 27(3): 514-515.
- [28] 张丹璇, 刘静, 谢静, 等. 升阳益胃针法治疗双相情感障碍30例临床观察[J]. 湖南中医杂志, 2021, 37(1): 60-62, 91.
- [29] 孙国朝. 金匱肾气汤联合齐拉西酮对双相情感性精神病患者生活质量及治疗效果的影响[J]. 哈尔滨医药, 2021, 41(6): 132-133.
- [30] 罗小群, 潘金娥, 蒋海燕, 等. 金匱肾气汤联合齐拉西酮对躁狂抑郁性精神病患者生活质量及治疗效果的影响[J]. 中外医学研究, 2020, 18(10): 1-3.
- [31] 李一花, 罗均, 何金泉. 通窍活血汤加味联合双心稳定剂治疗双相情感障碍躁狂发作的有效性及其安全性[J]. 中国中医急症, 2019, 28(9): 1647-1649.
- [32] 陈志翔, 柳巧金. 奥氮平联合心脑欣丸对双相情感障碍躁狂发作患者认知功能及血清白细胞介素 1β 、肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素10水平的影响[J]. 中国基层医药, 2020, 27(11): 1354-1358.
- [33] 刁建炜, 郭文佩, 刘海亮, 等. 防己地黄汤联合喹硫平对双相情感障碍躁狂发作病人认知功能及炎症因子的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(5): 829-833.
- [34] 郑莉明, 朱艳芳, 敖海清, 等. 从阴阳转化的角度探讨丁氏辨治双相障碍的经验[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(3): 666-668.
- [35] 何新芳, 刘海静, 宫育卓, 等. 双相抑郁患者中医证候临床观察[J]. 新中医, 2010, 42(6): 90-91.
- [36] 尹冬青, 贾竑晓, 周方, 等. 内生火热与双相情感障碍发病的关系探讨[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(2): 482-484.
- [37] 李思聪, 孔军辉. 从痰火内扰论治双相情感障碍理论探析[J]. 环球中医药, 2018, 11(10): 1629-1631.
- [38] 张伟. 双相心境障碍的药物治疗进展[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2014, 35(20): 3043-3045.
- [39] 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[J]. 北京中医药, 2019, 38(1): 12-16.

[责任编辑 王鑫]