

柴胡疏肝散加减方治疗轻度颅脑外伤后失眠的临床疗效观察

林存兰¹, 李云辉²

(1. 广州中医药大学附属中山中医院, 广东中山 528400; 2. 中山市中医院, 广东中山 528400)

摘要:【目的】观察柴胡疏肝散加减方治疗轻度颅脑外伤后失眠的临床疗效。【方法】将60例颅脑外伤后失眠患者随机分为治疗组和对照组, 每组各30例。2组患者均给予颅脑外伤后的常规治疗, 在此基础上, 对照组给予阿普唑仑片口服治疗, 治疗组给予柴胡疏肝散加减方治疗, 疗程为2周。观察2组患者治疗前后匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分的变化情况, 并评价2组患者的临床疗效。【结果】(1)治疗2周后, 治疗组的总有效率为86.7%(26/30), 对照组为63.3%(19/30); 组间比较, 治疗组的临床疗效明显优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。(2)治疗后, 2组患者的PSQI评分均较治疗前明显降低($P < 0.05$), 且治疗组对PSQI评分的降低作用明显优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。【结论】柴胡疏肝散加减方治疗轻度颅脑外伤后失眠疗效显著, 其疗效优于西药阿普唑仑片。

关键词: 柴胡疏肝散加减方; 轻度颅脑外伤; 失眠; 匹兹堡睡眠质量指数量表; 阿普唑仑片

中图分类号: R256.23

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2021)05-0890-05

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtem.2021.05.006

Clinical Observation of Modified *Chaihu Shugan* Powder in Treating Insomnia After Mild Traumatic Brain Injury

LIN Cun-Lan¹, LI Yun-Hui²

(1. Graduate of Zhongshan Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Guangzhou University of Chinese Medicine, Zhongshan 528400 Guangdong, China; 2. Zhongshan Traditional Chinese Medicine Hospital, Zhongshan 528400 Guangdong, China)

Abstract: **Objective** To observe the clinical efficacy of modified *Chaihu Shugan* Powder in treating insomnia patients after acute mild traumatic brain injury. **Methods** Sixty insomnia patients after acute mild traumatic brain injury were randomized into treatment group and control group, 30 cases in each group. Both groups were given conventional treatment for the traumatic brain injury. Additionally, the control group was intervened by oral administration of Alprazolam Tablets, and the treatment group was intervened by modified *Chaihu Shugan* Powder. The treatment course lasted for 2 weeks. Before and after the treatment, the scores of Pittsburgh sleep quality index (PSQI) were observed for the evaluation of clinical efficacy of the two groups. **Results** (1) After 2 weeks of the treatment, the total effective rate of the treatment group was 86.7%(26/30), and that of the control group was 63.3%(19/30). The intergroup comparison showed that the treatment group had stronger clinical efficacy than the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). (2) After treatment, the scores of PSQI in both groups were significantly decreased in comparison with those before treatment ($P < 0.05$), and the effect on decreasing the PSQI scores in the treatment group was superior to that in the control group, the difference being statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Modified *Chaihu Shugan* Powder is effective in treating insomnia patients after acute mild traumatic brain injury, and its efficacy is stronger than that of Alprazolam Tablets.

Keywords: modified *Chaihu Shugan* Powder; mild traumatic brain injury; insomnia; Pittsburgh sleep quality index (PSQI); Alprazolam Tablets

收稿日期: 2020-08-17

作者简介: 林存兰(1994-), 女, 硕士研究生; E-mail: 1015416930@qq.com

通讯作者: 李云辉, 男, 主任医师, 硕士研究生导师; E-mail: 2029182630@qq.com

外伤性脑损伤(traumatic brain injury, TBI)也称颅脑外伤,失眠是该病的常见症状,重要的是,被归为轻度的颅脑外伤不一定是良性的。2003年,美国疾病控制和预防中心发布了一项报告,称轻度颅脑外伤是一种“无声流行病”,其流行程度和严重程度被严重低估^[1]。研究表明,有颅脑外伤病史的患者中,有30%~70%以上的人支持慢性睡眠问题,其中一半以上的人报告持续性失眠^[2]。睡眠问题包括入睡或保持睡眠状态的问题、频繁的夜间觉醒、清晨觉醒、呼吸问题(干扰睡眠)、疼痛(干扰睡眠)、觉醒周期问题或其他自我报告的睡眠问题。此类问题不仅可导致白天嗜睡、疲倦,而且可预测脑震荡后症状的持续性^[3]。而与中度或重度颅脑外伤相比,失眠在轻度颅脑外伤患者中更常见^[4-6]。有证据表明,睡眠中断可能导致注意力、记忆力等认知功能的障碍。急性颅脑外伤患者睡眠质量差和/或睡眠不足,可能影响患者的一般功能,导致患者日常生活的独立性受到影响^[7]。目前西医治疗失眠的常用药物有苯二氮革类、非苯二氮革类等,但根据颅脑外伤治疗指南的建议,如果可能的话,应避免使用苯二氮革类^[8-9],认为其具有解除抑制以及增加认知功能障碍、药物依赖和其他副作用的风险。非苯二氮革类受体激动剂则没有关于其安全性或有效性的随机对照研究。值得注意的是,最近的一项研究报告称,在混合严重程度的颅脑外伤患者中使用催眠药会增加这一人群患痴呆的风险^[10]。睡眠/觉醒障碍的治疗可以促进患者恢复和预后^[11],因此,为提高患者的睡眠质量,寻找更为安全有效的治疗轻度颅脑外伤后失眠药物,对于该病的恢复和预后至关重要。近年来,临床上对轻度颅脑外伤后失眠患者常采用中药进行治疗。本研究主要探讨柴胡疏肝散加减方对轻度颅脑外伤后失眠患者的治疗效果,现将研究结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象及分组 选取2018年11月~2019年12月期间中山市中医院神经外科收治的60例轻度颅脑外伤且符合失眠诊断标准的患者为研究对象。根据住院号尾数采用奇偶数随机法将患者随机分为治疗组和对照组,每组各30例。

1.2 诊断标准 颅脑外伤的诊断标准参照《王忠诚神经外科学》^[12]中的相关诊断标准,根据患者受

伤史以及X线、颅脑计算机断层扫描(CT)、核磁共振成像(MRI)等影像学检查确诊,且格拉斯昏迷指数(GCS)评分为13~15分者。失眠的诊断标准参照2012年卫生部颁布的《中国成人失眠诊断与治疗指南》^[13]中的相关诊断标准。

1.3 纳入标准 ①符合轻度颅脑外伤诊断标准;②失眠的症状是由颅脑外伤引起的;③每次入睡的时间>30 min;④存在睡眠维持障碍,在夜晚醒来的次数>2次,或睡眠的质量较差,每晚睡眠的时间<6 h,同时,其日常生活受到严重的影响;⑤临床资料完整,能够配合完成本次研究的患者。

1.4 排除标准 ①合并有严重的心、肺、肝、肾等疾病患者;②患有恶性肿瘤的患者;③妊娠期或哺乳期妇女;④存在精神、行为方面的异常表现,不能配合本研究的患者;⑤临床资料不完整,可能影响疗效判定的患者。

1.5 治疗方法

1.5.1 颅脑外伤常规治疗 2组患者均给予颅脑外伤后的常规治疗,包括营养脑细胞、改善微循环,以及营养神经、改善脑代谢和早期的康复训练,并给予心理安慰和健康指导,以使患者充分了解治疗和良好的心理状态对于疾病恢复的重要性。

1.5.2 对照组 给予阿普唑仑片治疗。用法:阿普唑仑片(生产厂家:江苏恩华药业股份有限公司;批准文号:国药准字H32020215;规格:0.4 mg/粒)口服,每天1次,每次0.8 mg,于每晚睡前服用。

1.5.3 治疗组 给予柴胡疏肝散加减方治疗。柴胡疏肝散加减方的药物组成:柴胡15 g,白芍10 g,白术10 g,川芎20 g,枳壳10 g,陈皮15 g,甘草6 g,合欢皮30 g,郁金10 g,远志10 g,酸枣仁30 g。上述中药均由中山市中医院中药房提供。每日1剂,加800 mL清水煎煮至200 mL并复煎(由医院煎药室统一煎煮),分早晚2次服用。患者在服用中药期间不服用其他失眠药物。

1.5.4 疗程 2组患者均以治疗2周为1个疗程,疗程结束后评价疗效。

1.6 观察指标及疗效评价

1.6.1 匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分 观察2组患者治疗前和治疗2周后PSQI评分的变化情况。

1.6.2 临床疗效评价标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[14]中的疗效评价标准。①治愈:睡眠恢复正常,伴随症状消失,总睡眠时间

> 8 h; ②显效: 睡眠时间明显延长, 伴随症状明显改善, 睡眠时间 > 6 h; ③有效: 睡眠时间延长, 伴随症状改善, 睡眠时间 > 4 h; ④无效: 治疗后睡眠无改善。总有效率 = (治愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总病例数 × 100%。

1.7 统计方法 运用SPSS 25.0统计软件进行数据的统计分析。计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组内治疗前后比较采用配对样本 *t* 检验, 组间比较采用两独立样本 *t* 检验; 计数资料用率或构成比表示, 组间比较采用卡方检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组轻度颅脑外伤后失眠患者基线资料比较 治疗组30例患者中, 男16例, 女14例; 年龄21~58岁, 平均(39.73 ± 12.65)岁; 病程6~9个月, 平均(7.73 ± 1.17)个月。对照组30例患者中, 男18例, 女12例; 年龄26~56岁, 平均(39.13 ± 9.13)岁; 病程6~9个月, 平均(7.80 ± 1.16)个月。2组患者的性别、年龄、病程等基线资料比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

2.2 2组轻度颅脑外伤后失眠患者临床疗效比较 表1结果显示: 治疗2周后, 治疗组的总有效率为86.7%(26/30), 对照组为63.3%(19/30); 组间比较, 治疗组的临床疗效明显优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 2组轻度颅脑外伤后失眠患者临床疗效比较
Table 1 Comparison of clinical efficacy in the two groups of insomnia patients after mild traumatic brain injury

| 组别 | 例数(例) | [例(%)] | | | | 总有效 |
|-----|-------|---------|---------|----------|----------|-----------------------|
| | | 治愈 | 显效 | 有效 | 无效 | |
| 治疗组 | 30 | 6(20.0) | 8(26.7) | 12(40.0) | 4(13.3) | 26(86.7) ^① |
| 对照组 | 30 | 5(16.7) | 7(23.3) | 7(23.3) | 11(36.7) | 19(63.3) |

① $P < 0.05$, 与对照组比较

2.3 2组轻度颅脑外伤后失眠患者治疗前后PSQI评分比较 表2结果显示: 治疗前, 2组患者的PSQI评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。治疗后, 2组患者的PSQI评分均较治疗前明显降低($P < 0.05$), 且治疗组对PSQI评分的降低作用明显优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表2 2组轻度颅脑外伤后失眠患者治疗前后PSQI评分比较
Table 2 Comparison of PSQI scores in the two groups of insomnia patients after mild traumatic brain injury before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, 分)

| 组别 | 例数(例) | 治疗前 | 治疗后 |
|-----|-------|--------------|---------------------------|
| 治疗组 | 30 | 15.20 ± 1.42 | 9.47 ± 0.97 ^{①②} |
| 对照组 | 30 | 14.87 ± 1.68 | 11.1 ± 1.47 ^① |

① $P < 0.05$, 与治疗前比较; ② $P < 0.05$, 与对照组治疗后比较

3 讨论

失眠作为轻度颅脑外伤最为常见的并发症之一, 其发病机制与多种因素有关: ①其中可能的原因之一是弥漫性轴索损伤, 这涉及多个脑回路, 而这些脑回路在正常睡眠机制中起着重要的调节作用^[15-17]。②睡眠和觉醒遵循一种自然的、内源性的节奏, 这种节奏是由稳态过程(进程S)和昼夜定时过程(进程C)之间的相互作用调节的^[18]。轻度颅脑外伤的后遗症可能包括稳态睡眠驱动和/或昼夜节律的改变, 从而改变24 h的睡眠倾向和觉醒倾向^[19], 进而对睡眠产生影响。③轻度颅脑外伤经常与明显的自主神经失调和正常昼夜节律的改变有关^[20-21]。实验数据表明, 睡眠中断会导致牛磺酸过度磷酸化和淀粉样蛋白β斑块积累。由于睡眠中断可能是一种细胞应激源, 急性期内质网和氧化应激的增加, 而恢复正常睡眠周期的潜在治疗方案包括褪黑素衍生物和认知行为疗法^[22]。褪黑素的正常生成可能受头部损伤和神经损伤的影响^[23]。颅脑外伤后褪黑素产生和分泌的变化不仅可能导致昼夜节律的失调和失眠, 同时褪黑素的神经保护作用受影响可能导致更糟糕结果的出现^[24]。④轻度颅脑外伤与清醒时相对葡萄糖代谢率显著降低, 与杏仁核、海马、海马旁回、丘脑、脑岛、隐核、视觉联想皮层和中线内侧额叶皮层的快速动眼睡眠显著相关。这些结果均提示轻度颅脑外伤患者清醒和快速动眼睡眠期间神经生物网络的改变可能导致慢性睡眠障碍, 并在有急性症状的个体中有所不同^[25]。⑤疼痛管理不足是轻度颅脑外伤患者失眠增加的主要原因^[26]。Khoury S等^[27]研究发现, 疼痛会影响轻度颅脑外伤患者的睡眠参数。他们发现, 与无疼痛和对照的轻度颅脑外伤患者相比, 有疼痛的轻度颅脑外伤患者大多在睡

眠的两个时相期间的快速脑电图频带增加,表明疼痛可能是导致这一人群睡眠不足的一个关键因素。⑥心理社会因素:创伤时的心理应激,以及康复过程中来自经济、家庭的压力等,也是导致患者失眠的因素之一。

中医将失眠归为“不寐”的范畴,《脉因证治·内伤不得卧》云:“肝火不得卧之因,或因恼怒伤肝,肝气怫郁,或尽力谋虑,肝血所伤,则夜卧不宁矣。”由此可见,失眠的重要病机为情志不畅。基于此,本研究对轻度颅脑外伤后失眠患者采用柴胡疏肝散加减方进行治疗。方中柴胡疏肝解郁,远志、酸枣仁宁心安神;白芍养血柔肝,枳壳、川芎行气;白术健脾益气,郁金、合欢皮除烦解郁安神;陈皮健脾燥湿;甘草调和诸药;诸药合用,共奏疏肝解郁、健脾安神之功效。如此配伍,肝脾并治,气血兼顾,睡眠功能可恢复正常。从现代医学来看,依赖睡眠的记忆巩固可能会影响随后(即第2天)的情绪。具体来说,睡眠分期可以预测睡眠后的情绪,但只有在依赖睡眠的情绪记忆巩固发生的时候^[28-30]。这些研究表明,情绪记忆巩固在睡眠与情绪状态之间的关系中起着关键作用。因此,这种潜在机制(睡眠依赖记忆巩固)的破坏,可能是由于睡眠阶段或睡眠质量的改变会对情绪健康产生影响^[30]。研究^[31]表明,肠道微生物是柴胡疏肝散抗抑郁作用的关键因素,柴胡疏肝散可通过肠道微生物来改善抑郁相关的代谢紊乱。动物实验表明,柴胡疏肝散可以通过下调 miR-124 的表达和释放活化蛋白激酶 14 和谷氨酸受体亚单位 3 信号通路^[32],或者通过逆转应激引起的海马细胞外信号调节激酶活性的破坏,从而起到抗抑郁的作用^[33]。而柴胡疏肝散具有疏肝解郁的作用,可以改善患者情绪,从而对失眠起到一定的治疗作用。轻度颅脑外伤可以引起脑血流灌注的改变,而柴胡疏肝散能逆转局部脑血流量灌注缺损,进而改善临床症状^[34],这可能也是柴胡疏肝散能治疗失眠的原因之一,但总的来说其治疗失眠的作用机制尚不明确,亟需进一步的深入研究。

本研究表明,两种治疗方案均可提高患者的睡眠质量,但柴胡疏肝散加减方的疗效更为显著,提示中医辨证治疗在颅脑外伤后失眠中更具独特优势,值得临床推广应用。

参考文献:

- [1] WESLEY R B, JEAN A L, KAREN E T, et al. Incidence of traumatic brain injury in the United States, 2003 [J]. *J Head Trauma Rehabil*, 2006, 21(6): 544-548.
- [2] CASTRIOTTA R J, MURTHY J N. Sleep disorders in patients with traumatic brain injury [J]. *CNS Drugs*, 2011, 25(3): 175-185.
- [3] SULLIVAN K A, BERNDT S L, EDMED S L, et al. Poor sleep predicts subacute postconcussion symptoms following mild traumatic brain injury [J]. *Appl Neuropsychol Adult*, 2016, 23(6): 426-435.
- [4] COLLEN J, ORR N, LETTIERI C J, et al. Sleep disturbances among soldiers with combat-related traumatic brain injury [J]. *Chest*, 2012, 142(3): 622-630.
- [5] CLINCHOT D M, BOGNER J, MYSIW W J, et al. Defining sleep disturbance after brain injury [J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 1998, 77(4): 291-295.
- [6] OUELLET M C, BEAULIEU-BONNEAU S, MORIN C M. Insomnia in patients with traumatic brain injury: frequency, characteristics, and risk factors [J]. *J Head Trauma Rehabil*, 2006, 21(3): 199-212.
- [7] DUCLOS C, BEAUREGARD M P, BOTTARI C, et al. The impact of poor sleep on cognition and activities of daily living after traumatic brain injury: a review [J]. *Aust Occup Ther J*, 2014, 62(1): 2-12.
- [8] CIFU D, HURLEY R, PETERSON M, et al. VA/DoD clinical practice guideline for management of concussion/mild traumatic brain injury [J]. *J Rehabil Res Dev*, 2009, 46(6): CP1-68.
- [9] COLORADO DIVISION OF WORKERS' COMPENSATION. Traumatic brain injury medical treatment guidelines [S]. 2012: 1-119.
- [10] CHIU H Y, LIN E Y, WEI L, et al. Hypnotics use but not insomnia increased the risk of dementia in traumatic brain injury patients [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015, 25(12): 2271-2277.
- [11] WISEMAN-HAKES C, MURRAY B, MOINEDDIN R, et al. Evaluating the impact of treatment for sleep/wake disorders on recovery of cognition and communication in adults with chronic TBI [J]. *Brain Injury*, 2013, 27(12): 1364-1376.
- [12] 王忠诚. 王忠诚神经外科学 [M]. 武汉: 湖北科学技术出版社, 2005: 436-44.
- [13] 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组. 中国成人失眠诊断及治疗指南 [J]. *中华神经科杂志*, 2012, 45(7): 534-540.
- [14] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [15] HAMMOUD D A, WASSERMAN B A. Diffuse axonal injuries: pathophysiology and imaging [J]. *Neuroimag Clin N Am*, 2002, 12(2): 205-216.
- [16] INGLESE M, MAKANI S, JOHNSON G, et al. Diffuse axonal injury in mild traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging

- study[J]. *J Neurosurg*, 2005, 103(2): 298-303.
- [17] ERIC M R, OSCAR A C, KATYA S R, et al. Mechanisms of sleep-wake cycle modulation [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2009, 8(4): 245-253.
- [18] BORBÉLY A A, DAAN S, ANNA W J, et al. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal [J]. *J Sleep Res*, 2016, 25(2): 131-143.
- [19] WICKWIRE E M, SCHNYER D M, GERMAIN A, et al. Sleep, sleep disorders, and circadian health following mild traumatic brain injury in adults: review and research agenda[J]. *J Neurotrauma*, 2018, 35(22): 2615-2631.
- [20] AYALON L, BORODKIN K, DISHON L, et al. Circadian rhythm sleep disorders following mild traumatic brain injury [J]. *Neurology*, 2007, 68(14): 1136-1140.
- [21] KEMPF J, WERTH E, KAISER P R, et al. Sleep-wake disturbances 3 years after traumatic brain injury [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81(12): 1402-1405.
- [22] LUCKE-WOLD B P, SMITH K, NGUYEN L, et al. Sleep disruption and the sequelae associated with traumatic brain injury [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015, 55: 68-77.
- [23] SHEKLETON J A, PARCELL D L, REDMAN J R, et al. Sleep disturbance and melatonin levels following traumatic brain injury [J]. *Neurology*, 2010, 74(21): 1732-1738.
- [24] ATEŞ O, CAYLI S, GURSES I, et al. Effect of pinealectomy and melatonin replacement on morphological and biochemical recovery after traumatic brain injury [J]. *Int J Develop Neurosci*, 2006, 24(6): 357-363.
- [25] STOCKER R P J, CIEPLY M A, PAUL B, et al. Combat-related blast exposure and traumatic brain injury influence brain glucose metabolism during REM sleep in military veterans [J]. *Neuroimage*, 2014, 99: 207-214.
- [26] LAVIGNE G, KHOURY S, CHAUNY J M, et al. Pain and sleep in post-concussion/mild traumatic brain injury [J]. *Pain*, 2015, 156(4): 75-85.
- [27] KHOURY S, CHOUCHEU F, AMZICA F, et al. Rapid EEG activity during sleep dominates in mild traumatic brain injury patients with acute pain [J]. *J Neurotrauma*, 2013, 30(8): 633-641.
- [28] PAYNE J D, STICKGOLD R, SWANBERG K, et al. Sleep preferentially enhances memory for emotional components of scenes [J]. *Psychol Sci*, 2008, 19(8): 781-788.
- [29] BARAN B, EDWARD F P S, ERICSON C, et al. Processing of emotional reactivity and emotional memory over sleep [J]. *J Neurosci*, 2012, 32(3): 1035-1042.
- [30] JONES B J, SCHULTZ K S, ADAMS S, et al. Emotional bias of sleep-dependent processing shifts from negative to positive with aging [J]. *Neurobiol Aging*, 2016, 45: 178-189.
- [31] YU M, JIA H M, ZHANG T, et al. Gut microbiota is the key to the antidepressant effect of *Chaihu-Shu-Gan-San* [J]. *Metabolites*, 2020, 10(2): 63-68.
- [32] LIU Q, SUN N N, WU Z Z, et al. *Chaihu-Shugan-San* exerts an antidepressive effect by downregulating miR-124 and releasing inhibition of the MAPK14 and Gria3 signaling pathways [J]. *Neural Regener Res*, 2018, 13(5): 837-845.
- [33] WANG S, HU S, ZHANG C, et al. Antidepressant-like activity of *Chaihu-Shugan-San* aqueous extract in rats and its possible mechanism [J]. *Pharmacogn Mag*, 2014, 10 (Suppl 1): S50-S56.
- [34] QIU J, HU S Y, SHI G Q, et al. Changes in regional cerebral blood flow with *Chaihu-Shugan-San* in the treatment of major depression [J]. *Pharmacogn Mag*, 2014, 10(40): 503-508.

【责任编辑：陈建宏】