

## • 理论研究 •

探讨子午流注学说与胶质淋巴系统调整睡眠节律防治  
阿尔茨海默病的作用\*

刁华琼<sup>1</sup> 丁海月<sup>1</sup> 李小黎<sup>1#</sup> 陈琳<sup>1</sup> 魏丹<sup>1</sup> 张婧<sup>1</sup> 李倩倩<sup>2</sup> 鲁丽华<sup>1</sup> 张乃文<sup>1</sup> 李梦媛<sup>1</sup>  
(1 北京中医药大学第三附属医院脑病科 北京 100029; 2 首都医科大学附属北京中医医院针灸科)

**摘要:** 子午流注学说基于“天人相应”整体观,认为人体气血随不同时辰阴阳消长而循序流注于十二经脉,与睡眠节律密切相关。胶质淋巴系统是能清除脑内代谢产物的交换流动系统,对阿尔茨海默病的进展有一定影响。通过分析子午流注学说与胶质淋巴系统防治阿尔茨海默病的研究成果,发现睡眠节律是二者影响认知功能的共同作用途径,故提出“运用子午流注学说调节睡眠节律,提高胶质淋巴系统的流动峰值,促进脑内 $\beta$ 淀粉样蛋白代谢,进而减轻认知功能损害”的构思,以期拓展阿尔茨海默病的中医药防治思路。

**关键词:** 胶质淋巴系统; 子午流注; 睡眠节律; 阿尔茨海默病;  $\beta$ 淀粉样蛋白

doi: 10.3969/j.issn.1006-2157.2021.06.003

中图分类号: R224.3

Effects of the glymphatic system and the midnight-noon ebb-flow theory  
on adjustment of the circadian rhythm and the prevention and treatment  
of Alzheimer's disease\*

Diao Huaqiong<sup>1</sup>, Ding Haiyue<sup>1</sup>, Li Xiaoli<sup>1#</sup>, Chen Lin<sup>1</sup>, Wei Dan<sup>1</sup>, Zhang Jing<sup>1</sup>, Li Qianqian<sup>2</sup>, Lu Lihua<sup>1</sup>, Zhang Naiwen<sup>1</sup>, Li Mengyuan<sup>1</sup>

(1 Department of Encephalopathy, Beijing University of Chinese Medicine Third Affiliated Hospital, Beijing 100029, China; 2 Department of Acupuncture and Moxibustion, Beijing Hospital of TCM Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100016, China)

**Abstract:** Based on the holistic view of “correspondence between human beings and nature”, the midnight-noon ebb-flow theory holds that qi and blood flow in the twelve meridians in sequence with the waxing and waning of yin and yang at different hours of the day, which is correlative with the circadian rhythm. Glymphatic system, a flowing exchange system, which clears intracephalic metabolites, has an effect on the progression of Alzheimer's disease. This article analyzes the application of the midnight-noon ebb-flow theory and lymphatic system in the prevention and treatment of Alzheimer's disease and discovers that both affect the cognitive function through the circadian rhythm. Therefore, it is argued that “the midnight-noon ebb-flow theory may be used to adjust the circadian rhythm to improve the peak flow of the lymphatic system, promote  $\beta$ -amyloid metabolism and alleviate cognitive disorder”, which could provide reference for the prevention and treatment of Alzheimer's disease with traditional Chinese medicine.

**Keywords:** glymphatic system; midnight-noon ebb-flow; circadian rhythm; Alzheimer's disease;  $\beta$ -amyloid

**Corresponding author:** Prof. Li Xiaoli, Ph. D., Doctoral Supervisor. Beijing University of Chinese Medicine Third Affiliated Hospital. No. 5 Xiaoguan Street, Andingmenwai, Chaoyang District, Beijing 100029. E-mail: tigerlx2002@163.com

**Funding:** National Natural Science Foundation of China (No. 81673930)

**Conflicts of interest:** None

刁华琼,女,在读硕士生

# 通信作者: 李小黎,男,博士,教授,博士生导师,主要研究方向: 中医药防治脑病, E-mail: tigerlx2002@163.com

\* 国家自然科学基金面上项目(No. 81673930)

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是以进行性认知功能障碍和行为损害为特征的中枢神经系统退行性疾病,早期主要表现为记忆和计算能力下降,后期可诱发人格与行为改变<sup>[1]</sup>,是痴呆症中最常见的类型<sup>[2]</sup>。目前尚无有效逆转或终止阿尔茨海默病病程的治疗方法,有效清除脑内异常蛋白仍是防治AD的重要思路。研究表明,25%~60%的阿尔茨海默病患者伴有失眠症状,睡眠和昼夜节律紊乱是阿尔茨海默病常见的临床特征<sup>[3]</sup>,促使 $\beta$ 淀粉样蛋白( $\beta$ -amyloid, A $\beta$ )沉积是睡眠障碍影响认知功能的重要机制<sup>[4]</sup>。

胶质淋巴系统(glymphatic system)是脑脊液与脑组织液间的快速交换流动系统,具有清除脑内代谢产物及异常蛋白的功能,受睡眠及昼夜节律调节<sup>[5]</sup>。人体经脉气血流注受十二时辰阴阳之气调节,其中子时与午时是人体阴阳交替、睡眠-觉醒状态转换的关键时段,恰与胶质淋巴系统交换流动的昼夜变化规律相契合。本文分析了子午流注与胶质淋巴系统防治阿尔茨海默病的应用,以中西医结合思维探讨阿尔茨海默病的中医药防治思路。

## 1 “子午流注”与阿尔茨海默病防治

### 1.1 “子午流注”释义

“子午”由相对立的2个名词组成,指时间变化过程。一日之内,子时(23时至次日1时)为阴之终、阳之始;午时(11时至13时)为阳之终、阴之始。一年之内,“子”为农历十一月,始于冬至,此时阴尽阳生,从冷渐热;“午”为农历五月,始于夏至,此时阳尽阴生,由热转凉<sup>[6]</sup>。此外,“子午”代表阴阳的起始与分界,如《华佗中藏经》所言“阳始于子前,末于午后,阴始于午后,末于子前。阴阳盛衰,各有其时,更始更末,无所休止。”“子午”亦含“重阳必阴,重阴必阳”,阴阳转化之义。“流”代表人体气血从子到午、从午到子,环周不休;“注”表示气血似潮水输注有时。《灵枢·岁露论》云“人与天地相参也,与日月相应也。故月满则海水西盛,人血气积,肌肉充……至其月郭空,则海水东盛,人血气虚,其卫气去,形独居。”潮水如期涨退受天地日月因素主导,人“与万物沉浮于生长之门”,气血循行亦受自然因素调控,具体到子午流注则表现为气血随十二时辰阴阳变化而规律流行于诸经,子午流注理论是中医时间医学的重要组成部分。

### 1.2 子午流注与睡眠节律的关系

《针灸大成·流注》云“子时一刻,乃一阳之生;至午时一刻,乃一阴之生,故以子午分之而得乎

中也。”子午二时是一昼夜中重阴重阳、阴阳转化的重要节点。昼为阳,夜为阴,子前为阴中之阴,子后为阴中之阳,子时阴气最盛,阳气始生,阴阳转化推动子时胆经(表)气血顺时注入丑时肝经(里)。胆为中正之官,主决断,可调节情志,维持气血的正常运行,《素问·经脉别论篇》云“勇者气行则已,怯者则著而为病也。”强调了胆气对疾病发生的影响,又“人卧则血归于肝”,肝藏魂,胆气充盛有助肝经血沛而安寐。此外,午前为阳中之阳,午后为阳中之阴,午时阳气最盛,阴气始生,气血循午时心经(里)流注后顺时进入未时小肠经(表),小肠经气血调和利于心经气血循序流注。《景岳全书·不寐》云:“寐本乎阴,神其主也,神安则寐,神不安则不寐。”心主神明,心经气血流注关乎寤寐的转换。因此,十二时辰中子午时与睡眠节律的关系尤为密切<sup>[7]</sup>。

### 1.3 子午觉改善认知功能

轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)是阿尔茨海默病的痴呆前阶段<sup>[1]</sup>。据调查,22%~39%的MCI患者会发展为痴呆症<sup>[8]</sup>,且MCI患者的睡眠潜伏期较认知正常者长,慢波和快速眼动睡眠的时间较短,睡眠后觉醒次数较多<sup>[9]</sup>,睡眠障碍是促使MCI进展为痴呆的重要危险因素。子午时阴阳极不平衡,需静卧以候气血阴阳相顺接。子午觉即每日子时、午时入眠,通常指夜眠与午睡,可帮助恢复精力,巩固记忆。研究表明,习惯午睡(超过5 d/周)的青少年在注意力及非语言推理任务中的表现较不睡午觉者更佳<sup>[10]</sup>,适当午睡(31~90 min)可提高老年群体的成功老化指数与整体认知功能<sup>[11-12]</sup>,对防治认知功能障碍有积极意义。

## 2 胶质淋巴系统与阿尔茨海默病防治

### 2.1 胶质淋巴系统概述

淋巴系统广布于身体各部位,具有清除体内代谢产物和细菌的功能,是机体重要的防御系统。然而脑内未发现淋巴管的存在,大脑如何清除自身代谢产物是神经退行性疾病研究中的热点问题。中枢神经系统含32%~40%细胞外液,其中组织间液占12%~20%,脑脊液和血室液各占10%<sup>[13]</sup>,对清除代谢产物有重要影响。2012年,Iliff等<sup>[14]</sup>发现中枢神经系统存在一个脑脊液与脑组织液快速交换的流动系统,该系统包括动脉周隙流入与静脉周隙流出2个流动方向,不仅能将葡萄糖、脂质和载脂蛋白E等营养物质和神经活性物质运送至脑,而且能清除脑内A $\beta$ ,对维持脑内环境稳态有重要作用。该系统虽与淋巴系统本质不同,但二者功

能类似,且该系统由星形胶质细胞及其终足上表达的水通道蛋白-4(aquaporin-4,AQP4)介导,故称之为胶质淋巴系统。

## 2.2 胶质淋巴系统功能受睡眠节律调节

《灵枢·营卫生会》云“气至阳而起,至阴而止。故曰:日中而阳陇为重阳,夜半而阴陇为重阴。”寤寐受阴阳之气调节,日中与子夜是寤寐转化的关键。Hablitz等<sup>[15]</sup>利用示踪剂观察到睡眠及麻醉小鼠脑脊液内流量的峰值约出现在中午,白天流入量高出夜间22%;而清醒小鼠白天和夜间的脑脊液示踪剂的流入量没有显著差异,说明胶质淋巴系统的交换流动功能受睡眠节律影响,其内流高峰时段恰为阴阳转化之午时。关于脑脊液流出,Hablitz等<sup>[15]</sup>通过观察麻醉小鼠股静脉伊文思蓝(Evans blue,EB)水平,发现股静脉白天的EB清除率比夜间高37%,脑脊液流出与内流有相似的变化规律,可从中医学阴阳理论认识胶质淋巴系统的功能。

## 2.3 胶质淋巴系统调节脑内A $\beta$ 代谢

脑内A $\beta$ 异常沉积是阿尔茨海默病的主要病理机制,胶质淋巴系统可调节A $\beta$ 代谢。研究发现神经胶质细胞的体积在慢波睡眠期缩小60%,可增大脑脊液清理代谢产物的空间,提高A $\beta$ 的排出能力<sup>[16]</sup>,阐释了胶质淋巴系统的清除机理。此外,Kang等<sup>[17]</sup>研究发现清醒小鼠的细胞外A $\beta$ 水平高出睡眠小鼠的25%,脑脊液A $\beta$ 水平存在白天升高、晚上达峰、夜间下降、次日回升的变化规律<sup>[18]</sup>,睡眠节律是影响胶质淋巴系统清除功能的重要因素。Kress等<sup>[19]</sup>研究发现衰老会降低胶质淋巴系统的功能,加速A $\beta$ 代谢紊乱,而在已淀粉样斑块的个体中,脑脊液A $\beta$ 水平的日变化又减小<sup>[20]</sup>,提示衰老所致胶质淋巴系统整体功能下降可能是阿尔茨海默病病理改变不可逆转的一个重要原因。

另外,A $\beta$ 异常沉积所致神经毒性又与中医学痴呆之“毒损脑络”病机不谋而合,胶质淋巴系统丰富了“毒损脑络”病机的理论基础<sup>[21]</sup>,为中医药防治阿尔茨海默病提供了新的切入点。

## 3 睡眠节律影响阿尔茨海默病的防治

如前所述,子午觉有利于阿尔茨海默病的防治,胶质淋巴系统调节脑内A $\beta$ 代谢的功能受睡眠节律调节,睡眠节律是子午流注与胶质淋巴系统防治阿尔茨海默病的共同作用途径。

授时因子是一种调节机体内源性生物节律与自然界24h光/暗周期和12个月周期同步的外源性环境因子,而光照被认为是影响睡眠节律最重要的授时

因子之一<sup>[22]</sup>。研究显示低频蓝-白光疗法能有效改善认知功能障碍患者的睡眠质量<sup>[23]</sup>;将表达淀粉样前体蛋白与tau蛋白磷酸化的小鼠从12h:12h光-暗周期移动至20h:4h光-暗周期正常喂养2个月后,小鼠表现出更明显的认知障碍和突触的病理改变<sup>[24]</sup>。中医学认为“天运当以日光明”,阳气可调节人体生命活动,提出了“冬三月……早卧晚起,必待日光”的养生法则,可从中医学角度认识光照对认知功能的影响。

子午流注理论在失眠治疗中研究较多。将子午视为相对独立的2个时段,则二者存在对冲关系,贾宁等<sup>[25]</sup>选取足少阳胆经原穴丘墟、手少阴心经荣穴少府、手少阳三焦经输穴阳池和足太阴脾经输穴太白治疗失眠,收到了良好疗效。左瑞等<sup>[26]</sup>认为子时失眠从胆经论治,主张以柴胡加龙骨牡蛎汤为主方。关于助眠药物的服用时间,王振等<sup>[27]</sup>认为午后阳气逐渐潜藏,此时服安神助眠之品,乃因势利导之举。有学者予中医辨证治疗重度阿尔茨海默病48周,采用静息态功能性磁共振检查观察患者的脑功能改变,发现中药主要作用在左侧额顶叶、颞叶和枕叶<sup>[28]</sup>。该结论不仅为中医药辨治阿尔茨海默病的有效性提供了客观证据,也为后期深入研究胶质淋巴系统与阿尔茨海默病间的关系奠定了基础。

## 4 总结

子午流注是宝贵的中医学理论,对防治内伤杂病有重要的指导意义。目前阿尔茨海默病的中医药研究较少涉及子午流注理论。胶质淋巴系统是现代医学研究神经退行性疾病的热点话题,对防治阿尔茨海默病有重要的研究价值。《素问·生气通天论篇》云“平旦人气生,日中而阳气隆,日西而阳气已虚,气门乃闭。”胶质淋巴系统交换流动功能与阳气有相似的日常变化规律;而脑脊液A $\beta$ 水平“白天升高,晚上达峰,夜间下降,次日回升”又与中医学“旦慧昼安,夕加夜甚”的病势变化相应。不论在生理或是病理方面,子午流注和胶质淋巴系统都与睡眠节律紧密联系。择时治疗是子午流注理论在失眠中的具体应用,基于此理论提高脑胶质淋巴系统交换流动的峰值,促进脑内异常蛋白代谢,从而改善认知。这一构思可为阿尔茨海默病的防治提供新的研究思路。

## 参考文献:

- [1] 吴江,贾建平. 神经病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2015:364-365.  
Wu J, Jia JP. Neurology[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015:364-365.

- [2] Lim MM, Gerstner JR, Holtzman DM. The sleep-wake cycle and Alzheimer's disease: what do we know? [J]. *Neurodegener Dis Manag*, 2014, 4(5): 351–362.
- [3] Fang W, Zhang C, Xue R, et al. The pathway of sub-arachnoid CSF moving into the spinal parenchyma and the role of astrocytic aquaporin-4 in this process [J]. *Life Sci*, 2017, 182(17): 29–40.
- [4] Wardle-Pinkston S, Slavish DC, Taylor DJ. Insomnia and cognitive performance: A systematic review and meta-analysis [J/OL]. *Sleep Med Rev*, 2019, 48: 101205 [2020-08-12]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1087079219300851?via%3Dihub>.
- [5] Benveniste H, Lee H, Volkow ND. The glymphatic pathway: waste removal from the CNS via cerebrospinal fluid transport [J]. *Neuroscientist*, 2017, 23(5): 454–465.
- [6] 承淡安, 陈璧琉, 徐惜年. 子午流注针法 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2019: 3–7.  
Cheng DA, Chen BL, Xu XN. *Acupuncture Based on Mid-night-noon Ebb-flow* [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2019: 3–7.
- [7] 李艳, 郭晖, 宋亚刚, 等. 子午流注与生物钟 [J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(10): 4770–4773.  
Li Y, Guo H, Song YG, et al. Midday-midnight flowing of qi-blood point and biological clock [J]. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2019, 34(10): 4770–4773.
- [8] Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care [J]. *Lancet*, 2017, 390: 2673–734.
- [9] Guarnieri B, Adorni F, Musico M, et al. Prevalence of sleep disturbances in mild cognitive impairment and dementing disorders: a multicenter Italian clinical cross-sectional study on 431 patients [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2012, 33(1): 50–58.
- [10] Foscolou A, D'Cunha NM, Naumovski N, et al. Midday napping and successful aging in older people living in the Mediterranean Region: the epidemiological Mediterranean Islands study (MEDIS) [J/OL]. *Brain Sci*, 2019, 10(1): 14 [2020-09-26]. <https://www.mdpi.com/2076-3425/10/1/14>.
- [11] Keage HA, Banks S, Yang KL, et al. What sleep characteristics predict cognitive decline in the elderly? [J]. *Sleep Med*, 2012, 13(7): 886–892.
- [12] Ji X, Li J, Liu J. The relationship between midday napping and neurocognitive function in early adolescents [J]. *Behav Sleep Med*, 2019, 17(5): 537–551.
- [13] Jessen NA, Munk ASF, Lundgaard I, et al. The glymphatic system: a beginner's guide [J]. *Neurochem Res*, 2015, 40(12): 2583–2599.
- [14] Iliff JJ, Wang M, Liao Y, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid beta [J/OL]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(147): 147ra111 [2019-08-25]. <https://stm.sciencemag.org/content/4/147/147ra111>.
- [15] Hablitz LM, Plá V, Giannetto M, et al. Circadian control of brain glymphatic and lymphatic fluid flow [J/OL]. *Nat Commun* [2020-09-07]. <https://www.nature.com/articles/s41467-020-18115-2>.
- [16] Ju YS, Ooms SJ, Sutphen C, et al. Slow wave sleep disruption increases cerebrospinal fluid amyloid- $\beta$  levels [J]. *Brain*, 2017, 140(8): 2104–2111.
- [17] Kang JE, Lim MM, Bateman RJ, et al. Amyloid- $\beta$  dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle [J]. *Science*, 2009, 326(5955): 1005–1007.
- [18] Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain [J]. *Science*, 2013, 342(6156): 373–377.
- [19] Kress BT, Iliff JJ, Xia M, et al. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain [J]. *Ann Neurol*, 2014, 76(6): 845–861.
- [20] O'Donnell J, Zeppenfeld D, McConnell E, et al. Norepinephrine: a neuromodulator that boosts the function of multiple cell types to optimize CNS performance [J]. *Neurochem Res*, 2012, 37(11): 2496–2512.
- [21] 金硕果, 刘福友, 杨东东, 等. 基于胶质淋巴系统探讨“毒损脑络” [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(10): 186–191.  
Jin SG, Liu FY, Yang DD, et al. Correlation analysis of “toxin damaging brain collaterals” from glymphatic system [J]. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2020, 26(10): 186–191.
- [22] 胡思帆, 刘媛, 孙洪强. 老年人昼夜节律失调性睡眠-觉醒障碍研究进展 [J]. *世界睡眠医学杂志*, 2017, 4(1): 41–46.  
Hu SF, Liu Y, Sun HQ. Progress on circadian rhythm sleep-wake disorders in the elder [J]. *World Journal of Sleep Medicine*, 2017, 4(1): 41–46.
- [23] Figueiro MG, Plitnick BA, Lok A, et al. Tailored lighting intervention improves measures of sleep, depression, and agitation in persons with Alzheimer's disease and related dementia living in long-term care facilities [J]. *Clin Interv Aging*, 2014, 12(9): 1527–1537.
- [24] Di Meco A, Joshi YB, Pratico D. Sleep deprivation impairs memory, tau metabolism, and synaptic integrity of a mouse model of Alzheimer's disease with plaques and tangles [J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(8): 1813–1820.
- [25] 贾宁, 杨嘉恩, 朱光耀, 等. 子午对冲电针法治疗心悸两虚型失眠疗效观察 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2016, 11(9): 1255–1258.  
Jia N, Yang JE, Zhu GY, et al. Clinical observation on insomnia (heart-spleen deficiency) with Ziwu Duichong electro-acupuncture [J]. *World Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2016, 11(9): 1255–1258.
- [26] 左瑞, 祝泊远, 王晓燕. 分时辰论治失眠 [J]. *新中医*, 2014, 46(9): 208–209.  
Zuo R, Zhu BY, Wang XY. Treating insomnia by time division [J]. *Journal of New Chinese Medicine*, 2014, 46(9): 208–209.
- [27] 王振, 王敬卿. 老年失眠辨治体会 [J]. *中医杂志*, 2014, 55(19): 1697–1968.  
Wang Z, Wang JQ. Experience of syndrome differentiation and treatment of senile insomnia [J]. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2014, 55(19): 1697–1698.
- [28] 俞璐, 郝志华, 汤伟军, 等. 基于静息态功能性磁共振探讨中医辨证治疗重度阿尔茨海默病脑功能改变的临床研究 [J]. *北京中医药大学学报*, 2020, 43(6): 508–515.  
Yu L, Yu ZH, Tang WJ, et al. Clinical study on TCM pattern differentiation and treatment of brain function change in patients with severe Alzheimer's disease based on resting-state functional magnetic resonance imaging [J]. *Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine*, 2020, 43(6): 508–515.

(收稿日期: 2020-11-26)