

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2025.13.007

基于子午流注理论探讨阿尔茨海默病日落综合征辨治思路

孙行云¹, 李傅尧², 时晶¹✉

1. 北京中医药大学东直门医院, 北京市东城区海运仓 5 号, 100700; 2. 北京中医药大学

[摘要] 基于子午流注理论探讨阿尔茨海默病日落综合征的中医病机及辨治思路。将日落综合征的发作时间与子午流注理论中膀胱经当令的申时(15:00—17:00)、肾经当令的酉时(17:00—19:00)与心包经当令的戌时(19:00—21:00)对应,认为申时膀胱经当令时发作,病机为阳气浮越、瘀热内结,治宜补肾填精、逐瘀泄热、引火归元,方用桃核承气汤合二至丸加减;酉时肾经当令时发作,病机为髓海空虚、阴不潜阳,治宜补肾填精、安神潜阳,方用六味地黄丸合二至丸加减;戌时心包经当令时发作,病机为痰浊上蒙、阻滞清窍,治宜清热化痰、开窍安神,方用温胆汤加减。同时可在口服中药汤剂时配合针刺、耳穴压丸、穴位贴敷进行综合治疗,为临床诊治疾病提供思路。

[关键词] 阿尔茨海默病; 日落综合征; 子午流注; 时间节律

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是一种神经退行性疾病,主要表现为记忆力下降和遗忘性认知功能障碍,其病理特征为脑内广泛出现 β 淀粉样蛋白沉积形成的老年斑和过度磷酸化tau蛋白形成的神经原纤维缠结^[1]。研究显示,超过40%的AD患者会出现日落综合征的表现^[2]。日落综合征是一类多在傍晚至夜间出现的精神行为异常症状,主要表现为急躁易怒、激越、攻击性、焦虑、秽语、定向障碍、幻觉及妄想等,推测其可能与自然光照不足及AD患者昼夜节律紊乱有关^[2]。中医学子午流注理论阐释了气血在十二经络中按十二时辰流注的规律,强调人体生理活动与时间节律密切相关。我们认为,子午流注理论与AD日落综合征的发病机制均涉及时间节律,因此,可从子午流注角度探讨AD日落综合征的中医病机及辨治思路,以期为其临床诊治提供参考。

1 子午流注理论源流及其在择时治疗中的应用

《灵枢·岁露论》云:“人与天地相参也,与日

月相应也。”《灵枢·经别》言:“余闻人之合于天道也,内有五脏,以应五音、五色、五时、五味、五位也;外有六腑,以应六律。六律建阴阳诸经而合之十二月、十二辰、十二节、十二经水、十二时、十二经脉者,此五脏六腑之所以应天道。”以上论述阐述了“天人合一”思想,强调人与自然的和谐统一,认为人体生理功能和病理变化都受到自然规律的影响。子午流注理论由“天人合一”思想发展而来,对中医诊断、治疗、预防疾病及养生都具有重要指导意义。“子午流注”一词最早见于《子午流注针经》,曰:“子午流注,乃气血之运行也。气血者,人之根本也”。书中将天干地支与十二经脉相配,创立了按时取穴的针刺方法,提出在特定时辰针刺特定穴位,可调节气血运行以治疗疾病。随着中医学发展,“子午流注”理论不仅限于针灸疗法,还逐渐演变为结合阴阳五行和经络学说的中医基础理论,强调人体生理活动与时间节律具有密切联系,气血按照十二时辰中阴阳的盛衰变化而呈现出相应的盛衰变化^[3]。

现代学者运用子午流注理论择时治疗疾病取得了良好的临床疗效,如在足阳明胃经流注的辰时(7:00—9:00)与足太阴脾经流注的巳时(9:00—

基金项目:国家自然科学基金(82405347);北京中医药大学新教师启动基金(2024-JYB-XJSJJ-008);北京中医药大学“解码中医”协同攻关项目(BZY-JMZY-2022-002)

✉ 通讯作者:sshijing87@163.com

11:00)对慢性胃炎患者进行胃脘部中药外敷,对改善患者的症状和生理领域、独立性领域生存质量的疗效显著优于其他时间段^[4];在巳时运用子午流注纳子法针刺联合常规西药治疗帕金森病合并不宁腿综合征,可显著改善患者临床症状、睡眠障碍及生活质量^[5];在手阳明大肠经流注的卯时(5:00—7:00),运用艾灸及耳穴贴压治疗老年骨折患者,能够有效促进患者术后胃肠道恢复,改善术后便秘^[6];在足太阳膀胱经流注的申时(15:00—17:00)对脊髓损伤后神经源性膀胱患者进行脐疗贴敷,可有效改善其排尿困难,提高生活质量^[7]。

2 以子午流注理论阐释AD日落综合征的病机

AD日落综合征与昼夜节律调节功能退化有关^[8]。通常情况下,视网膜可将接收到的光信号强度传达给负责调节人类生物钟的视交叉上核神经,从而调整全身器官的昼夜节律,如调节血压及褪黑素、皮质醇等激素的分泌^[9]。AD患者的视交叉上核神经受损,包括神经元丢失和神经原纤维缠结的积累,导致其时间节律同步能力下降,出现昼夜节律紊乱^[10],同时松果体的钙化也使AD患者的褪黑素分泌大幅减少,导致睡眠-觉醒节律紊乱^[11],使其在傍晚至夜间的兴奋性增强,进而诱发日落综合征。

子午流注理论在调节昼夜节律方面具有重要作用^[12],十二经络气血按时循行,依时走经,维持气血充盛的状态。AD日落综合征多发生于申时、酉时、戌时,若此时经络气血失和,则容易产生火热、血瘀、痰浊等病理产物,影响正常的昼夜节律而出现日落综合征。同时日落综合征病机以AD的核心病机肾虚为基础,有学者提出以“证候级联假说”^[13]分析AD不同阶段病机特点,认为AD是一个证候级联过程,早期以肾虚证为主,中期在肾虚证基础上合并火热、血瘀、痰浊证,晚期则发展为毒盛正虚之证。AD精神行为异常症状通常从中期开始出现,故认为日落综合征亦与肾虚兼夹火热、血瘀、痰浊有关,且不同时辰出现日落综合征的病机具有不同特点。

2.1 膀胱经当令时发作,阳气浮越、瘀热内结

日落综合征的始发时间多为15:00,平均高峰时间为16:00—17:00,且多数患者在此时症状加重最明显^[14]。申时在子午流注理论中为足太阳膀胱经的当令时辰,此时气血于膀胱经最盛。足太阳膀胱经为三阳经之首,主一身阳气。《素问·

热论篇》言:“巨阳者,诸阳之属也……故为诸阳主气也。”膀胱经循行路线长,经过背部伴督脉而行,为十二正经中阳气最盛的一支,本就阳气充盈,在当令时辰又灌注了充盈的气血,则阳气更盛。AD患者以肾虚精亏为本,阴不足无以制阳,又值申时膀胱经当令,则阳气过盛,易致阴阳失衡,阳气浮越,故见焦虑、躁动之象。阳气过盛,郁久化火,加之AD患者常伴有便秘,多属阳明腑实燥火内结,火热耗伤阴津,愈加阴不能敛阳,阳气浮越更甚。此外,AD病程长,久病多瘀,气血灌注于膀胱经时循行不利,血瘀加重,瘀热内结,循经上扰神明则发为日落综合征。现代研究^[15]发现,人体血压的第二高峰正是16:00开始出现,血压的时间节律变化亦是引发日落综合征的生理因素之一。从中医学角度看,阳气浮越导致血压升高,引起头痛、眩晕等不适症状,继而加速日落综合征的发生。

2.2 肾经当令时发作,髓海空虚、阴不潜阳

根据临床观察,部分日落综合征在西时(17:00—19:00)始发。酉时是足少阴肾经的当令时辰,此时肾经气血充盛。肾主藏精,AD患者肾虚精亏,多表现为虚不受补,即气血虽充盈,却可因运行不畅而无法发挥生理功能,反而加重肾虚精亏的基础病机。肾虚精亏则肾封藏失司,肾精外泄,进一步加剧髓海空虚,神明失养,则精神行为异常症状加重。同时肾为阴中之少阴,发挥着制衡阳脏阳气的重要作用。心为阳脏,肾虚精亏,阴气不足,阳不入阴,则心所主之神明无所潜藏,故心神无主,可出现妄想、幻觉、躁动不安等。现代研究发现,AD日落综合征患者皮质醇水平升高会加剧神经精神症状^[16];皮质醇的分泌受下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)与时间节律的双重调控,其分泌水平在晨起达到峰值后逐渐下降,但在17:00前后会出现小幅度回升^[17],这一现象出现的时间恰与肾经当令的时辰相吻合。

2.3 心包经当令时发作,痰浊上蒙、阻滞清窍

临床中还有部分患者于戌时(19:00—21:00)开始出现日落综合征。戌时是手厥阴心包经的当令时辰,此时气血流注心包经。心包经与心经在经脉循行与功能上关系密切。心主神明,心包经与心经可共同主管心系疾病与神志病。AD患者多为老年人,经络多有痹阻,戌时大量气血注入心包经,但因经络阻塞而运行不畅,亦可影响津液的正常运行,化生痰浊之气沿心包经上行,阻滞清窍,导致

痰蒙心神, 出现定向障碍、妄想、幻觉等神志异常症状。

3 以子午流注理论指导 AD 日落综合征的治疗

《类证治裁》云:“脑为元神府, 精髓之海, 实记忆所凭也。”AD 属中医学“痴呆”范畴, 病位在脑, 以肾虚精亏为核心病机, 治疗以补肾填精为基本治法并贯穿全程^[18]。我们认为, 日落综合征出现在 AD 进展阶段, 也应治以补肾填精, 根据子午流注理论指导下的时间规律与经络循行规律, 兼以泻火、祛瘀、化痰等治法, 择时治疗。

3.1 膀胱经当令时发作, 治宜补肾填精、逐瘀泄热、引火归元

对于申时膀胱经当令发作的 AD 日落综合征, 可顺应膀胱经循行时令选择申时进行治疗, 治宜补肾填精、逐瘀泄热、引火归元, 可选用桃核承气汤合二至丸加减。药物组成: 桃仁 15 g, 熟大黄 6 g, 芒硝 10 g, 肉桂 6 g, 熟地黄 30 g, 山萸肉 15 g, 女贞子 10 g, 墨旱莲 10 g, 枸杞子 10 g, 炙甘草 6 g。方中桃仁性平, 味苦、甘, 《本草经解》言其“甘以和血, 苦以散结, 则瘀者化”, 能破血行瘀, 兼以润肠通便, 有助于改善 AD 患者便秘症状; 熟大黄、芒硝泻下攻积、清热泻火、活血祛瘀, 达推陈致新之目的, 由于 AD 患者多为老年人, 故常选用熟大黄以缓下为宜; 肉桂性温, 可引上焦浮阳归下焦命门, 又可制约熟大黄、芒硝寒凉之性, 防寒凉过度而损伤阳气; 熟地黄、山萸肉、女贞子、墨旱莲、枸杞子补肾填精, 补真阴以制浮阳, 使阴阳平衡; 炙甘草调和诸药, 兼缓和熟大黄、芒硝峻攻之性。全方既攻下瘀热以治标, 又培补真阴以固本, 更借肉桂引火归元之功引浮阳归肾, 契合 AD 日落综合征申时膀胱经当令瘀热内结、阳气浮越之病机。

针刺治疗可于申时在足太阳膀胱经上取穴, 如背部的肾俞以益肾填精、肝俞以清利头目、心俞以通络宁神、膈俞以活血通络, 并配合具有醒神开窍、安神定志功效的穴位, 如治疗神经系统的常用穴百会、四神聪、神门, 每周针刺 3 或 4 次, 连续 1 个月为 1 个疗程。当患者针刺配合度较差时, 可改用耳穴压丸, 选取膀胱、肾、神门穴, 指导患者以平补平泻的方法按压耳穴至有酸、麻、胀痛或发热感为宜, 每周 1 次, 耳穴压丸可留置 3~5 天; 还可于申时使用火罐进行背部膀胱经的走罐操作, 刺激经络气血运行, 但次数不宜过多, 以免开泻过度

而致气血耗散, 每周 1 或 2 次为宜; 或使用桃核承气汤合二至丸加减制作而成的膏剂, 于申时贴敷于肾俞、肝俞、心俞穴上, 并持续 6~12 h, 每日 1 次。

3.2 肾经当令时发作, 治宜补肾填精、安神潜阳

对于酉时肾经当令开始发作的 AD 日落综合征, 可顺应肾经循行时令选择酉时进行治疗, 治宜补肾填精、安神潜阳, 选用六味地黄丸合二至丸加减。药物组成: 熟地黄 30 g, 山萸肉 15 g, 山药 10 g, 牡丹皮 10 g, 茯苓 20 g, 泽泻 10 g, 女贞子 10 g, 墨旱莲 10 g, 煅龙骨 30 g, 煅牡蛎 30 g。方中熟地黄、山萸肉、山药滋补肾阴, 填精益髓, 入肾经以充养髓海; 牡丹皮清虚火、活血散瘀, 茯苓健脾利湿、宁心安神, 泽泻利水泄浊、引热下行, 三者既防熟地黄之滋腻, 又助虚热清降, 调和补泻以平阴阳; 女贞子、墨旱莲补养肝肾精气, 滋阴清虚热; 煅龙骨、煅牡蛎重镇潜阳, 收敛固摄, 安神定志, 使浮越之阳得以下潜, 精气得以封藏。全方以补肾填精为本, 兼清虚火、敛浮阳、宁心神, 使神明得安, 契合 AD 日落综合征酉时肾经当令髓海空虚、阴不潜阳之病机。

针刺治疗可于酉时在足少阴肾经上取穴, 如太溪、涌泉、照海以滋肾阴、清虚热、宁神志, 并配合百会、四神聪、神门以醒神开窍、安神定志, 每周针刺 3 或 4 次, 连续 1 个月为 1 个疗程。当患者针刺配合度较差时, 可改用耳穴压丸, 选穴、操作方法与膀胱经当令时相同; 还可使用六味地黄丸合二至丸加减制作而成的膏剂, 于酉时贴敷于太溪、涌泉、照海穴上, 并持续 6~12 h, 每日 1 次。

3.3 心包经当令时发作, 治宜清热化痰、开窍安神

对于戌时心包经当令开始发作的 AD 日落综合征, 可顺应心包经循行时令选择戌时进行治疗, 治宜清热化痰、开窍安神, 可选用温胆汤加减。药物组成: 法半夏 9 g, 竹茹 15 g, 枳实 10 g, 陈皮 15 g, 生姜 9 g, 远志 15 g, 石菖蒲 15 g, 珍珠粉 0.6 g (冲服), 炙甘草 6 g。方中法半夏燥湿化痰、降逆和胃, 祛痰浊壅滞之邪; 竹茹清热化痰、除烦宁心, 与法半夏相配, 一温一凉, 除痰热而无伤阳之弊; 枳实行气消痰、破结除痞, 陈皮健脾理气、燥湿化痰, 二者协同调理气机, 气顺则痰消; 生姜温中化痰, 兼制法半夏之毒; 远志化痰开窍、安神定志, 石菖蒲芳香化浊、豁痰醒神, 二者配伍可除痰邪、启清窍; 珍珠粉镇心安神, 助心神归位; 炙甘草益气和中, 调和诸药。全方集清热化痰、理气开窍、镇惊安神于一体, 既疏泄心包经痰热之壅, 又

顺应戌时经气循行特点,使痰浊得化、清窍得通、神明得安,契合AD日落综合征戌时心包经当令痰浊上蒙、阻滞清窍之病机。

针刺治疗可于戌时在手厥阴心包经上取穴,如内关、劳宫、大陵以镇静安神、通络宁心、开窍泄热,并配合百会、四神聪、神门以醒神开窍、安神定志,每周针刺3或4次,连续1个月为1个疗程。当患者针刺配合度较差时,可改用耳穴压丸,选取心、神门、三焦及耳垂上的身心穴、神经衰弱点,操作方法与膀胱经当令时相同;还可使用温胆汤加减制作而成的膏剂,于戌时贴敷于内关、劳宫、大陵穴上,并持续6~12 h,每日1次。

3.4 临证加减

若患者便秘严重,可加用白术30~60 g健脾益气、滑肠通便,徐大椿《伤寒论类方》认为“白术生肠胃之津液”,现代医学表明白术的水提取物对肠道运动具有促进作用^[19];针刺可加用支沟、照海以滋阴生津、利气通便。若患者腹胀、食欲差,可加用焦神曲10 g消食化积、健脾和胃,针刺可加用中脘、天枢以调畅中焦气机。若患者烦躁严重,可效仿栀子豉汤,加用栀子6 g苦寒清心、解郁除烦,针刺可加用后溪以清心泻火。若患者气郁甚而见胸闷明显,可加用贯叶金丝桃10 g、郁金15 g疏肝行气开郁,针刺可加用膻中、太冲、合谷以理气解郁。

4 小结

AD日落综合征作为AD患者常见的精神行为异常症状加重的并发症候群,其发病与昼夜节律紊乱相关,运用中医学子午流注理论中气血循行的时间规律指导该病治疗可为临床提供参考。基于子午流注理论,我们探讨了AD日落综合征的辨治思路,并总结出以下结论:1)肾与心是AD日落综合征发生的关键病位。根据子午流注理论,可知与AD日落综合征发生密切相关的经络分别是膀胱经、肾经与心包经,其中膀胱与肾相表里,心包与心关系密切,故肾与心在该病的发生中具有重要地位。2)因时制宜,择时治疗。根据AD日落综合征发生的不同时间进行择时治疗,充分体现了三因制宜中的因时制宜。3)治病必求于本,本于阴阳。治疗AD日落综合征应始终以“阴平阳秘,精神乃治”为根本目标,肾虚精亏为该病的基础病机,应将补肾填精贯穿治疗全程以达固本之目的,同时针对火热、血瘀、痰浊等标实灵活运用泻火、祛瘀、

化痰等治法,以期实现阴阳平衡。未来研究可进一步探讨子午流注理论与现代时间生物学、神经内分泌学的交叉点,推动中医时间医学与经络病机在神经退行性疾病中的应用。

参考文献

- [1]National Institute on Aging Alzheimer's Association. 2024 Alzheimer's disease facts and figures [J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(5): 3708-3821.
- [2]REIMUS M, SIEMIŃSKI M. Sundowning syndrome in dementia: mechanisms, diagnosis, and treatment [J]. *J Clin Med*, 2025, 14(4): 1158.
- [3]芦文科,秦晓光,毛宇宏,等. 子午流注理论的临床研究进展[J]. *实用中医内科杂志*, 2024, 38(8): 35-39.
- [4]唐景芳,韩艺凡,张娟,等. 根据子午流注择时四子散加减方外敷胃脘部治疗脾胃虚寒型慢性胃炎的临床效果[J]. *医药前沿*, 2024, 14(36): 112-115.
- [5]李晓东,吴秀玲,蔡梅芝,等. 子午流注纳子法针刺联合西药治疗帕金森病合并不宁腿综合征患者30例随机对照试验[J]. *中医杂志*, 2024, 65(16): 1681-1686.
- [6]谢新苓,刘玉红,郭菲,等. 子午流注择时艾灸联合耳穴贴压改善老年骨折患者术后便秘的效果评价[J]. *包头医学*, 2024, 48(4): 51-53.
- [7]王东利,王学乾,王蕊,等. 基于子午流注理论择时脐疗治疗脊髓损伤后神经源性膀胱:随机对照试验[J]. *中国针灸*, 2023, 43(11): 1246-1250.
- [8]GUU TW, AARSLAND D, FFYTCH D. Light, sleep-wake rhythm, and behavioural and psychological symptoms of dementia in care home patients: revisiting the sundowning syndrome [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2022, 37(5): 10.
- [9]LEGATES TA, FERNANDEZ DC, HATTAR S. Light as a central modulator of circadian rhythms, sleep and affect [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2014, 15(7): 443-454.
- [10]VAN ERUM J, VAN DAM D, DE DEYN PP. Sleep and Alzheimer's disease: a pivotal role for the suprachiasmatic nucleus [J]. *Sleep Med Rev*, 2018, 40: 17-27. doi: 10.1016/j.smrv. 2017. 07. 005.
- [11]SONG J. Pineal gland dysfunction in Alzheimer's disease: relationship with the immune-pineal axis, sleep disturbance, and neurogenesis [J]. *Mol Neurodegener*, 2019, 14(1): 28.
- [12]李文娟,谭涵宇,时健,等. 基于子午流注理论探讨昼夜节律对青光眼眼压节律紊乱的影响[J]. *湖南中医药大学学报*, 2024, 44(12): 2299-2303.
- [13]张学凯,时晶,倪敬年,等. 阿尔茨海默病证候级联假说探讨[J]. *中医杂志*, 2019, 60(9): 741-744.

- [14] MENEGARDO CS, FRIGGI FA, SCARDINI JB, et al. Sundown syndrome in patients with Alzheimer's disease dementia [J]. *Dement Neuropsychol*, 2019, 13 (4) : 469-474.
- [15] CANEVELLI M, VALLETTA M, TREBBASTONI A, et al. Sundowning in dementia: clinical relevance, pathophysiological determinants, and therapeutic approaches [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2016, 3: 73. doi: 10.3389/fmed.2016.00073.
- [16] VENTURELLI M, SCARSINI R, MUTI E, et al. Sundowning syndrome and hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in individuals with Alzheimer's disease: is there an association? [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2013, 61(11): 2055-2056.
- [17] TANG W, YIN L, SEMPIONATTO JR, et al. Touch-based stressless cortisol sensing [J]. *Adv Mater*, 2021, 33 (18): e2008465.
- [18] 阿尔茨海默病中医诊疗联合共识小组. 阿尔茨海默病的中医诊疗共识 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38 (5): 523-529.
- [19] KIMURA Y, SUMIYOSHI M. Effects of an *Atractylodes lancea* rhizome extract and a volatile component β -eudesmol on gastrointestinal motility in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 141(1): 530-536.

Treatment Strategies for Sundowning Syndrome in Alzheimer's Disease Based on the *Zi Wu Liu Zhu* Theory

SUN Xingyun¹, LI Fuyao², SHI Jing¹

1. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100700; 2. Beijing University of Chinese Medicine

ABSTRACT This paper explores the traditional Chinese medicine (TCM) pathomechanism, as well as pattern differentiation and treatments for sundowning syndrome in Alzheimer's disease through midnight-noon and ebb-flow theory. The syndrome's onset aligns with three critical time periods governed by three specific channels, including the bladder channel (3:00—5:00 pm, *Shen* period), the kidney channel (5:00—7:00 pm, *You* period), and the pericardium channel (7:00—9:00 pm, *Xu* period). It is believed that when the symptoms occurred at the bladder channel (*Shen* period), the pathomechanism manifested as *yang qi* floating upward and internal heat-blood stasis, and the treatment should supplement the kidney and essence, expelling stasis and discharging heat, as well as returning fire to its origin, using modified *Taohe Chengqi Decoction* (桃核承气汤) combined with *Erzhi Pill* (二至丸). When the symptoms occurred at the kidney channel (*You* period), the pathomechanism characterized by marrow sea deficiency and *yin* failing to anchor *yang*, so treatment follows the principles of supplementing the kidney and filling essence, as well as calming the mind and subduing *yang*, using modified *Liuwei Dihuang Pill* (六味地黄丸) combined with *Erzhi Pill* (二至丸). When the symptoms occurred at the pericardium channel (*Xu* period), the pathomechanism characterized as phlegm-turbidity clouding the mind and obstructing the brain, then the intervention need clear heat and dissolve phlegm, as well as open the orifices and calm the mind, using modified *Wendan Decoction* (温胆汤). Additionally, comprehensive therapy combining oral administration of TCM decoctions with acupuncture, pressure pills on ear points, and point application therapy, which provides clinical insights for the treatment of this disease.

Keywords Alzheimer's disease; sundowning syndrome; midnight-noon ebb-flow; time rhythm

(收稿日期: 2025-02-28; 修回日期: 2025-05-18)

[编辑: 姜冰]