

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2021.05.007

思路与方法

基于营卫理论探讨寤寐昼夜节律与老年人轻度认知功能障碍的关系

刘志臻, 陶静, 陈立典✉

福建中医药大学, 福建省福州市闽侯县上街镇邱阳路 1 号, 350122

[摘要] 寤寐昼夜节律紊乱被证实是老年人认知功能障碍的风险因素之一, 而从节律的角度认识生命功能活动是中医整体观的特点之一。《黄帝内经》认为, 营卫昼夜节律是睡眠活动的机枢。从营卫的生理机制、病理状态与昼夜节律的关系, 昼夜节律紊乱加重认知损伤, 防治讲究因时制宜等方面探讨了寤寐昼夜节律与老年人轻度认知功能障碍的关系。

[关键词] 营卫理论; 昼夜节律; 轻度认知功能障碍; 老年人

寤寐是睡眠-觉醒的生命现象, 是人体生命活动的重要节律之一。随着年龄的增长, 寤寐昼夜节律紊乱经常出现, 主要表现为昼夜颠倒, 日间嗜睡, 夜晚难以入睡, 睡眠碎片化的增加, 睡眠时间的变化^[1-3]。现代医学发现, 睡眠-觉醒由脑干、下丘脑、基底前脑和丘脑的核团控制, 向大脑皮层发送信号, 释放兴奋性和抑制性神经递质, 这些大脑区域和神经递质系统之间的相互作用, 不仅帮助调节昼夜节律, 还与记忆和认知功能有关^[4]。可能由于这种潜在的联系, 昼夜节律紊乱在患有阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 和其他类型认知功能障碍的人群中非常普遍^[5-7]。

从昼夜节律的角度来认识生命的发展规律和表现形式, 探索人体在环境的影响下所表现出的同步昼夜节律变化是中医整体观的独特优势。《黄帝内经》中的营卫理论认为, 营卫气血运行、阴阳消长是昼夜节律的基础, 为进一步阐释轻度认知功能障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 的病因病机提供了思路^[8]。

目前, 我国 65 岁以上人群 MCI 发生率达 20.8%, 每年约以 15% 的比例递增发展为痴呆, 3 年后高达 53%^[9]。增龄与认知功能障碍严重影响老年人日常生活能力与生活质量, 已成为中医康复

学科重点关注的领域。

1 营卫是昼夜节律的基础

1.1 营卫的生理机制

营、卫二气皆源于水谷精气, 通过脾胃运化而生。水谷精气中精华部分化生为营, 精专柔和, 循行脉中, 属阴; 水谷精气中稠浊部分化生为卫, 慄悍滑利, 循行脉外, 属阳。生理上二者阴阳相随, 内外相资; 阴阳相贯, 如环无端。《灵枢·营卫生会》云 “夜半为阴陇, 夜半后而为阴衰, 平旦阴尽而阳受气矣。日中为阳陇, 日西而阳衰, 日入阳尽而阴受气矣。夜半而大会, 万民皆卧, 命曰合阴, 平旦阴尽而阳受气, 如是无已, 与天地同纪”, 即人与天地相参, 人体的睡眠-觉醒与四时阴阳、昼夜周期节律变化密切相关, 是重要的生理现象。

《灵枢·营卫生会》又载 “卫气行于阴二十五度, 行于阳二十五度, 分为昼夜, 故气至阳而起, 至阴而止。” “气至阳而起” 则寤, “至阴而止” 则寐, 说明营卫运行规律是维持昼夜节律的机枢, 通过阴阳出入形成寤寐交替往复。《灵枢·卫气行》曰 “故卫气之行, 一日一夜五十周于身, 昼日行于阳二十五周, 夜行于阴二十五周, 周于五藏。” 由此可见, 营卫二气的运行协调规律, 运行一昼夜为一周期。营、卫于日间皆行于各自的阳二十五度, 身体机能、精力逐渐复苏, 到阳中之

基金项目: 国家自然科学基金 (81973928); 福建中医药大学科研平台开放课题 (X2018001-平台)

✉ 通讯作者: eld@fjtem.edu.cn

阳的日中时分（午时，阳陇），人体的阳气、气血旺盛，各项生理机能均上升至顶点，精力最为充沛，抵御外邪功能最强。营、卫在入夜后从阳二十五度渐而转向阴二十五度，此时身体渐感疲乏，人体生理机能逐渐下降，大脑反应迟钝，也是气血虚弱、卫气卫外功能不足之时。至阴中之阴的夜半时分（子时，阴陇），阴气已极，阳气将生，营气在阴，卫气亦在阴，故“万民皆瞑而卧”（《类经》）。

在自然规律影响下，人体营卫二气顺应阴阳消长变化。其中，子、午为阴阳的交界点，即阴阳转化的起点。具体表现为睡眠-觉醒等循环往复的规律性生命节律的过程中，脏腑、经络得到全面充分的濡养，防御力提升，大脑得以调节^[10]。如图 1 所示。

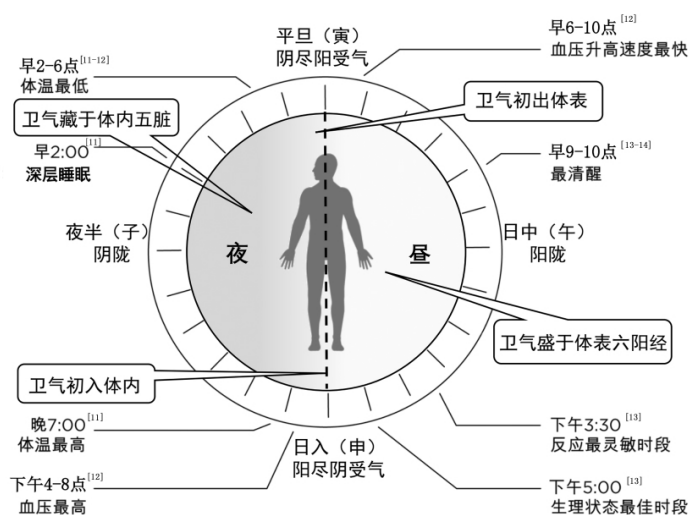


图 1 营卫运行昼夜节律示意图

1.2 营卫失常的病理变化

《灵枢·大惑论》曰：“病而不得卧者，……阴气虚则目不瞑”，阐述了寤寐异常的内在病因是阴阳失调。“夫卫气者，……阴气尽则寤”，是指卫气随时间变化的规律，正常人卫气白天行于阳，而夜间静息时行于阴，阳气消耗下降则人困倦欲卧，阴气耗竭、阳气占优势则觉醒。《灵枢·营卫生会》言：“老者之气血衰，其肌肉枯，气道涩，五藏之气相搏，其营气衰少而卫气内伐，故昼不精，夜不瞑”，指出老年人常见脾胃功能衰退，水谷精微化生减少，导致营、卫二气化生无源，其卫气少且气道涩，卫气运行缓慢，虽昼行于阳二十五度，但夜间难入于阴分，留在阳分使阳气盛满；同时，伴随营气的衰少，日久出现卫强营弱，营阴耗伤，形成卫气内伐，血中有热，以致脏腑之气相搏，瘀滞不通^[11]。出现昼不精、夜不瞑，主症多见乏力、精神欠佳，白天嗜睡，夜卧不安，夜半身

热，烦躁不安，梦多纷纭。

2 营卫与老年人认知功能

2.1 营卫协调，神乃自生

《灵枢·本神》曰：“生之来谓之精，两精相搏谓之神，……因虑而处物谓之智”，认为神、魂、魄、意、志、思、虑、智构成了人体精神意识、情感思维活动的全过程，即认知功能^[12]。《灵枢·天年》曰：“血气已和，营卫已通，五脏已成，神气舍心，魂魄毕具，乃成为人。”心主血属营，主宰记忆在内的精神活动；肺主气属卫，布散周身，传达神机。营卫从中焦化生，形成宗气，充养五脏精气，并在心肺推动下支持和调节脏腑气化。其中，卫气慄疾滑利，振奋神机；营气精专柔和，涵养神机。脑为元神之府，营卫协调，脑髓得养，神乃自生。

2.2 营卫失常，神机失用

《灵枢·营卫生会》曰：“营卫者精气也，血者神气也”“壮者之气血盛，……老者之气血衰。”伴随年龄的增长，老者气血衰弱，卫强营弱，不失其常，日久脏腑精气衰减，神机失用，则人体节律调节功能逐渐减弱，眠差少寐，寤寐异常^[13]，如出现日间嗜睡、日落综合征，入睡难度增加，夜间碎片化睡眠、睡眠呼吸紊乱，睡眠时相延迟，体温节律稳定性下降等昼夜节律发生改变的表现^[14-15]，导致多忘善误，记忆、执行等认知功能下降，二者相互影响，恶性循环。

3 昼夜节律紊乱与老年人 MCI 的关系

对于认知功能障碍、昼夜节律紊乱的辨治散见于中医学“健忘”“呆病”“痴呆”“不寐”等疾病中。据报道，昼夜节律常常是在增龄过程中最先受累的生理活动^[16-17]，约 50% MCI 患者及 70% 的 AD 患者早期即可出现昼夜节律改变^[18-19]。与认知功能正常的同龄人相比，认知功能障碍患者的主睡眠期常被分割成 3 段或 3 段以上，并可在一天内任何时刻瞌睡，但是每次睡眠期的长度缩短，24 小时累计睡眠量基本正常。瞌睡和失眠可互相加重，病程长的患者在清醒阶段出现认知功能损害尤为明显。Cochrane 等^[20]监测了社区 26 名健康老年人的昼夜节律，结果显示，老年人认知功能下降的前期表现可能是昼夜节律的细微变化。Merlino 等^[21]研究发现，日间嗜睡是老年人痴呆发病的独立危险因素。此外，日间嗜睡的频率也会不同程度地加速认知功能下降的发展进程。Jaussent 等^[22]调

查了 4894 名受试者的失眠、嗜睡及安眠药物使用等情况,在随访 2、4、8 年后发现,嗜睡是认知功能下降甚至发展为痴呆的独立危险因素,可能是认知功能下降以及痴呆的早期标志。另有研究^[23]发现,睡眠障碍尤其是日间嗜睡,可能是血管性痴呆主要的前驱表现,但未发现其对非血管性疾病认知损伤的影响。Lim 等^[24]发现,睡眠碎片化与 AD 患病率的增加呈正相关,睡眠碎片化水平高者比低水平者患 AD 的概率高 1.5 倍,线性混合效应模型提示,睡眠碎片化每增加 0.01 个单位,认知功能下降率增加 22%。

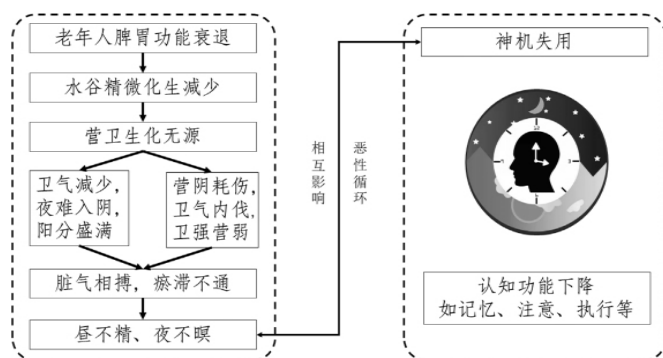


图2 老年人营卫失常与神机失用的关系

现代医学技术也为增龄对昼夜节律及认知的影响提供佐证。Chen 等^[25]对学习、记忆和其他认知能力相关的人体前额叶皮层进行了研究,调查正常老化对该区域分子节律的影响。研究纳入了 146 名无精神或神经疾病者大脑样本,按年龄 <40 岁、40~60 岁、>60 岁将其分层,筛选出 235 个作为生物钟的核心基因。结果发现,年轻人所有作为“生物钟”的经典基因均有每日节律,而在老年人中其中一些基因就会失去节律,但还会有其他基因获得节律性。Yaffe 等^[2]发现,随着视交叉上核的退化,出现昼夜节律紊乱以致影响脑干、下丘脑、基底前脑和丘脑中的细胞核调节,这些区域释放的兴奋性和抑制性神经递质失衡,增加淀粉样蛋白- β 的浓度负担。Fultz 等^[26]招募 13 名受试者带上脑电图在核磁共振仪中进入睡眠,发现在非快速眼动睡眠中,出现血液大规模、周期性流出大脑,同时脑脊液会流入,清洗淀粉样蛋白- β 等代谢副产物;然而,清醒的时候,神经元不会保持这种同开同关的节律。

4 MCI 的防治

中医整体观对人体在环境的影响下所表现出的同步昼夜节律变化也有其独特的见解与实践,特别

是“因时制宜”的经验积累甚丰。昼夜节律紊乱的治疗时间与普通疾病不同,前者多在午后和睡前进行。因为营、卫二气在昼夜阴阳出入升降影响下产生有规律的变化,午时和子时正当阴阳转化之时,如能因势利导,顺应天时,在午后和睡前进行安神类的治疗干预,魂、神各安其舍,则昼夜节律可调^[27]。吴霜等^[28]对比了失眠患者在夜间临睡前和随机时间段行足浴的疗效,发现临睡前效果更佳。此外,以子午流注^[29]、灵龟八法^[30]为代表的按时取穴针刺疗法,应阴阳交替转化之势而调和营卫,在治疗失眠上取得满意的效果。

在调和营卫改善认知功能方面,施慧芬^[31]依据“卫气出入失常,阴阳失交”是睡眠时相紊乱的基本病机,对血管性痴呆睡眠时相紊乱者,采用顺时调节阴阳法进行中药辨证施治,发现不仅能改善睡眠时相紊乱症状,也能提高简易智力状态检查(MMSE)得分,改善整体认知功能。蔡华珠等^[32]发现,健脾益智胶囊可以降低老年性 AD 大鼠全血乙酰胆碱酯酶(AChE)的表达,而中药巳时组大鼠全血中 AChE 活性较中药申时组下降更为突出,证实“因时制宜”对 AD 的治疗可取得显著的疗效。丁莉等^[33]用具有滋补肝肾、养神化痰开窍功效的生慧汤干预 APP/PS1 双转基因痴呆小鼠,能有效减少其白昼自主活动,恢复昼伏夜出的活动节律,可能与上调相关下丘脑生物钟基因有关。薄文集等^[34]研究发现,酸枣仁汤可以改善 6 月龄 APP/PS1 双转基因痴呆小鼠的昼夜节律,其机制可能与其调节小鼠 SCN 中节律基因 Per1、Cry1、Bmal1、Clock mRNA 的表达有关。可见,通过调和营卫改善昼夜节律,对于 MCI 患者可能不仅是失眠对症治疗,有可能成为针对 MCI 病因防治的有效方法。

5 小结

综上所述,《黄帝内经》通过阐述营卫的产生、运行规律及与阴阳、昼夜的关系,认为营卫周期性运行节律是产生寤寐的重要生理基础。而伴随年龄的增长,脏腑气化功能减弱,营卫失常,老年人出现昼夜节律紊乱的风险增加,继而导致认知功能下降。

因此,在中医“天人合一”整体观的指导下,探索营卫运行、阴阳消长的整体特征变化,发现昼夜节律与认知功能之间具有密切的关系,为预测认知行为的早期变化以及跟踪随访认知功能轨迹提供了新的机遇^[35-36],据此制定出具有中医理论内涵的康

复方案, 势必更好地发挥中医养生和康复原创思维的优势, 对“健康老龄化”的探索具有重要意义。

参考文献

- [1] PACE-SCHOTT EF, SPENCER RM. Age-related changes in the cognitive function of sleep [J]. Prog Brain Res, 2011, 191: 75-89. doi: 10.1016/B978-0-444-53752-2.00012-6.
- [2] YAFFE K, FALVEY CM, HOANG T, et al. Connections between sleep and cognition in older adults [J]. Lancet Neurol, 2014, 13(10): 1017-1028.
- [3] DZIERZEWSKI JM, DAUTOVICH N, RAVYTS S. Sleep and cognition in older adults [J]. Sleep Med Clin, 2018, 13(1): 93-106.
- [4] PORKKA-HEISKANEN T, ZITTING KM, WIGREN HK. Sleep, its regulation and possible mechanisms of sleep disturbances [J]. Acta Physiol (Oxf), 2013, 208(4): 311-328.
- [5] LIM J, DINGES DF. A meta-analysis of the impact of short-term sleep deprivation on cognitive variables [J]. Psychol Bull, 2010, 136(3): 375-389.
- [6] ZHONG G, NAISMITH SL, ROGERS NL, et al. Sleep-wake disturbances in common neurodegenerative diseases: a closer look at selected aspects of the neural circuitry [J]. J Neurol Sci, 2011, 307(1-2): 9-44.
- [7] DIEKELMANN S, BORN J. The memory function of sleep [J]. Nat Rev Neurosci, 2010, 11(2): 114-126.
- [8] 王磊, 陈进法, 王硕硕, 等. 子午流注与生物节律的相关性 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(11): 2485-2487.
- [9] JIA J, ZHOU A, WEI C, et al. The prevalence of mild cognitive impairment and its etiological subtypes in elderly Chinese [J]. Alzheimers Dement, 2014, 10(4): 439-447.
- [10] 禄颖. 营卫昼夜运行规律是睡眠活动的机枢 [J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(1): 187-189.
- [11] 谢斌, 陈谦峰. 营卫运行失常与失眠病机探讨 [J]. 光明中医, 2017, 32(14): 2006-2008.
- [12] 陈玉鹏, 林丹红, 陈立典. 中医认知功能理论体系的构建 [J]. 中医杂志, 2016, 57(1): 12-15.
- [13] 刘艳骄, 许彦臣. 中医学关于老年睡眠障碍的认识 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(3): 253-256.
- [14] RAUPACH AK, EHGOETZ MARTENS KA, MEMARIAN N, et al. Assessing the role of nocturnal core body temperature dysregulation as a biomarker of neurodegeneration [J]. J Sleep Res, 2019: e12939. doi: 10.1111/jsr.12939.
- [15] RAWTAER I, MAHENDRAN R, KUA EH, et al. Early detection of mild cognitive impairment with in-home sensors to monitor behavior patterns in community-dwelling senior citizens in Singapore: cross-sectional feasibility study [J]. J Med Internet Res, 2020, 22(5): e16854.
- [16] JIANG X, ZHANG T, WANG H, et al. Neurodegeneration-associated FUS is a novel regulator of circadian gene expression [J]. Transl Neurodegener, 2018, 7: 24. doi: 10.1186/s40035-018-0131-y.
- [17] ZHANG T, JIANG X, XU M, et al. Sleep and circadian abnormalities precede cognitive deficits in R521C FUS knockin rats [J]. Neurobiol Aging, 2018, 72: 159-170. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.08.025.
- [18] HARDELAND R. Melatonin in aging and disease-multiple consequences of reduced secretion, options and limits of treatment [J]. Aging Dis, 2012, 3(2): 194-225.
- [19] DA SILVA RA. Sleep disturbances and mild cognitive impairment: A review [J]. Sleep Sci, 2015, 8(1): 36-41.
- [20] COCHRANE A, ROBERTSON IH, COOGAN AN. Association between circadian rhythms, sleep and cognitive impairment in healthy older adults: an actigraphic study [J]. J Neural Transm (Vienna), 2012, 119(10): 1233-1239.
- [21] MERLINO G, PIANI A, GIGLI GL, et al. Daytime sleepiness is associated with dementia and cognitive decline in older Italian adults: a population-based study [J]. Sleep Med, 2010, 11(4): 372-377.
- [22] JAUSSENT I, BOUYER J, ANCELIN ML, et al. Excessive sleepiness is predictive of cognitive decline in the elderly [J]. Sleep, 2012, 35(9): 1201-1207.
- [23] ELWOOD PC, BAYER AJ, FISH M, et al. Sleep disturbance and daytime sleepiness predict vascular dementia [J]. J Epidemiol Community Health, 2011, 65(9): 820-824.
- [24] LIM AS, KOWGIER M, YU L, et al. Sleep fragmentation and the risk of incident Alzheimer's disease and cognitive decline in older persons [J]. Sleep, 2013, 36(7): 1027-1032.
- [25] CHEN CY, LOGAN RW, MA T, et al. Effects of aging on circadian patterns of gene expression in the human prefrontal cortex [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(1): 206-211.
- [26] FULTZ NE, BONMASSAR G, SETSOMPOP K, et al. Coupled electrophysiological, hemodynamic, and cerebrospinal fluid oscillations in human sleep [J]. Science, 2019, 366(6465): 628-631.
- [27] 王振, 王敬卿. 老年失眠辨治体会 [J]. 中医杂志, 2014, 55(19): 1697-1698, 1707.
- [28] 吴霜, 高静, 吴晨曦, 等. 基于营卫理论择时顺势足浴改善失眠患者“昼不精-夜不瞑”状态研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(4): 84-89.
- [29] 黄墩兵, 谷诗浓, 周凡萍, 等. 子午流注针法治疗原发性失眠的 Meta 分析 [J]. 康复学报, 2018, 28(1): 60-

- 66.
- [30] 首倩倩, 熊瑜, 赵彩娇. 灵龟八法的临床运用近况 [J]. 广西中医药大学学报, 2018, 21(1): 77-81.
- [31] 施慧芬. 顺时调节阴阳治疗血管性痴呆睡眠时相紊乱 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2007, 5(1): 20-22.
- [32] 蔡华珠, 汤慧敏, 于晓艳, 等. 已时、申时健脾益智胶囊对 AD 大鼠全血 AChE 表达的影响 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2014, 12(24): 153-154.
- [33] 丁莉, 游秋云, 王平. 生慧汤对 APP/PS1 双转基因痴呆小鼠自主活动昼夜节律的影响及对下丘脑生物钟基因的调节 [J]. 时珍国医国药, 2017, 28(2): 301-304.
- [34] 薄文集, 龙清华, 王平. 酸枣仁汤对 6 月龄 APP/PS1 双转基因痴呆小鼠昼夜节律及视交叉上核节律基因 mRNA 表达的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(9): 3960-3963.
- [35] MILLER CB, KYLE SD, MARSHALL NS, et al. Ecological momentary assessment of daytime symptoms during sleep restriction therapy for insomnia [J]. J Sleep Res, 2013, 22(3): 266-272.
- [36] LITTLEWOOD DL, KYLE SD, CARTER LA, et al. Short sleep duration and poor sleep quality predict next-day suicidal ideation: an ecological momentary assessment study [J]. Psychol Med, 2019, 49(3): 403-411.

The Correlation between Circadian Sleep-Wake Rhythm and Mild Cognitive Impairment in the Elderly based on the *Ying-Wei* (营卫) Theory

LIU Zhizhen, TAO Jing, CHEN Lidian

Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fujian 350122

ABSTRACT Circadian rhythm sleep-wake disorder has been proven to be one of the risk factors for cognitive impairment in the elderly. Understanding life function from the perspective of rhythm reflects one of the characteristics of the holistic view of traditional Chinese medicine. *The Yellow Emperor's Inner Classic* (《黄帝内经》) believes that circadian rhythm of *ying-wei* (营卫) for day and night is the internal basis for sleep activities. This paper explored the correlation between circadian sleep-wake rhythm and mild cognitive impairment in the elderly from the following aspects: the physiology and pathology of *ying-wei* and its correlation with circadian rhythms; cognitive impairment deteriorated by disruption of circadian rhythm; and the treatment according to the time.

Keywords *ying-wei* (营卫) theory; circadian rhythm; mild cognitive impairment; the elderly

(收稿日期: 2020-05-07; 修回日期: 2020-06-29)

[编辑: 王利芬]

欢迎订阅 2021 年《中医杂志》

《中医杂志》(ISSN 1001-1668, CN 11-2166/R) 是由中华中医药学会和中国中医科学院主办的全国性中医药综合性学术期刊。1955 年创刊以来始终坚持“以提高为主, 兼顾普及”的办刊方针, 是我国中医药界创刊早、发行量大、具有较高权威性和学术影响力的国家级中医药期刊之一, 是中文核心期刊和科技核心期刊、中国精品科技期刊、首届国家期刊奖获得者和中国期刊方阵双奖期刊、新中国 60 年有影响力的期刊、中国百强科技期刊、中国百种杰出学术期刊, 荣获第二届、第三届、第四届新闻出版政府奖期刊奖提名奖, 中医药科技期刊分级目录 T1 级期刊。

《中医杂志》主要栏目中当代名医和临证心得分别介绍名老中医和临床医生辨证用药治疗疑难病的经验; 临床研究介绍中医药治疗的新方法、新成果; 学术探讨、思路与方法、循证中医药、病例讨论、综述、百家园等栏目, 提供最新学术观点、研究成果与治疗方法, 成为学习中医药、研究中医药, 不断提高临床及研究水平的良师益友。

《中医杂志》为半月刊, 每月 2 日和 17 日出版, 每期定价 20.00 元, 全年 480 元。国内读者可以到全国各地邮局办理订阅手续 (邮发代号: 2-698), 也可以与本刊读者服务部联系邮购, 邮购免邮费。电话: 010-64035632, 010-64089195。国外发行: 中国国际图书贸易集团有限公司 (北京 399 信箱, 邮编: 100044, 代号: M140)。本社地址: 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 邮政编码: 100700。网址: <http://www.jtcm.net.cn>。

扫一扫 关注

