

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.08.002

肺系病的时间节律与择时治疗

王小乐, 朱洁*, 李泽庚, 林先刚, 刘长安

(安徽中医药大学, 安徽省合肥市梅山路 103 号, 230012)

[摘要] 中医时间医学是在中医理论的指导下, 研究人的生命活动与自然界之间周期性变化规律的学科。近年来肺系病的发病率逐年升高, 从时间医学的角度, 重视肺脏的生理、病理节律, 择时干预, 能显著提高临床疗效。从季节节律、子午流注理论、昼夜节律探讨肺系病的病理生理特征与时间医学的相关性, 以及肺系病的时间治疗学运用, 为临床肺系病的治疗提供新思路。

[关键词] 时间医学; 肺系病; 择时治疗; 时间节律

中医时间医学起源于《黄帝内经》, 即指在中医理论的指导下, 以“天人相应”的整体观和动态观为基础, 研究人的生命活动与自然界之间周期性变化规律的学科。《黄帝内经》中已有季节节律、日节律等时间医学相关内容的描述, 且中医时间医学的很多理论的科学性已被现代时间生物学所证明。近年来随着肺系病的发病率逐年升高, 学术界更关注将中医肺的生理和病理时间节律特点应用于临床, 制定出因时制宜的治疗原则, 择时施治, 从而提高肺系病的临床疗效。

1 肺的生理节律

中医学认为, 人与自然是统一的整体, 《灵枢·岁露》曰“人与天地相参也, 与日月相应也”, 指出人与自然关系密切, 四时的气候以及环境的变化影响着人体内的阴阳平衡。肺的生理节律主要表现在季节节律——肺应秋、子午流注理论、昼夜节律。现代时间生物学研究发现, 在哺乳动物细胞内, 以生物钟基因及其蛋白质为中心的起搏器或振荡器是生物钟系统的重要组成部分。生物钟系统由输入通路感受外界光、温度等变化, 生物钟基因及其蛋白通过系统转录和翻译产生分子振荡, 再通过输出通路调控生命活动, 使得细胞的生理功能呈现出时间节律的变化^[1]。

1.1 肺应秋

“肺应秋”理论源于《黄帝内经》, 是指肺的生理活动变化与秋季的气候变化相通应, 即肺和秋

季气候具有同步振荡的关系^[2]。人与自然是统一整体, 人生活在自然中, 人体五脏阴阳属性及气机调节与五时之气互相通应。《素问·六节脏象论》曰“肺者, 气之本, ……通于秋气”, 指出肺主人体呼吸之气和一身之气, 在五行中属金, 五行之金应于四季秋令。肺喜清润的生理特性与秋气相通应, 肺的生理功能与秋气特点相似, 并且秋燥易伤肺, 正如《素问·诊要经论》所言“七月、八月, 阴气始杀, 人气在肺”。“肺应秋”理论一方面说明秋季肺气旺盛且肃降功能加强, 处主导地位; 而另一方面也说明秋季肺的护卫肌表和调节津气的能力下降, 容易引起肺系病的发生。现代医学研究发现, 机体免疫力存在秋低春高的节律特点, 褪黑素可能是调节秋冬季节机体和肺局部免疫力的重要物质之一^[3-4]。

1.2 肺的生理节律与子午流注理论的关系

子午流注理论是中医理论体系的重要组成部分, 其源于《黄帝内经》, 以“天人相应”为理论基础。子午流注理论认为, 人的气血按照一定的时间规律循行于十二经脉, 调节人体生理病理活动。肺在五行中属金, 木为金所胜, 火为金所不胜, 肺与大肠相表里。在生理状态下, 寅卯属木, 寅时和卯时肺气血较旺, 巳午属火, 巳时和午时肺气血较弱。在病理状态下, 肺病多在属火的巳时和午时加重, 属金的申时和酉时减轻, 在属土的辰时、戌时、丑时和未时多见缓解。

1.3 肺的昼夜节律

《素问·生气通天论》曰“阳气者, 一日而主外, 平旦人气生, 日中而阳气隆, 日西而阳气已

基金项目: 国家自然科学基金(81403308 81373598)

* 通讯作者: janezhutcm@foxmail.com

虚，气门乃闭”，指出人体阳气的变化规律，人体阴阳消长的变化受自然界阴阳变化的影响。《素问·脏气法时论》曰“肺病者，下晡慧，日中甚，夜半静”，说明随人体阳气节律性变化肺系病同样表现出同步振荡效应。现代医学研究发现，人体肺功能指标呈现明显的昼夜变化^[5]。

2 肺系病的病理节律

肺的生理节律的紊乱是引起肺系病发生、发展和预后的重要因素。《黄帝内经》有大量内容描述肺的时间病理节律，认为疾病的病性因时而异，病位因时而变，预后因时而别。《素问·阴阳应象大论》曰“天气通于肺”，指出肺脏受时令等因素影响较其他脏腑更为明显。如《素问·四气调神大论》曰“逆秋气则太阴不收，肺气焦满”，即是强调肺系病的季节节律特征，秋季肺脏易感邪发病。疾病在不同季节表现不同证型。《素问·脏气法时论》曰“肺病者，愈在壬癸，壬癸不愈，加于丙丁，丙丁不死，持于戊己，起于庚辛”，亦指出肺系病在十二时辰的传变特征。肺系病的病理节律对中医诊断和治疗肺系病具有重要的指导意义。

2.1 支气管哮喘（哮喘）的病理节律

从季节节律看，哮喘发病及症状加重时间在不同证型间有明显差异，证属寒性的哮喘多发于夏秋季，而属热性的哮喘则多发于秋冬季^[6]。现代医学研究发现，生物钟基因 Bmal1 通过调节哮喘的常见病毒性触发因子的肺部抗病毒反应参与哮喘性气道疾病的发展^[7]，抑制骨髓细胞的应答反应抑制哮喘的发作，夜间 Bmal1 基因的低表达可能是引起哮喘在夜间发作加重的原因^[8]。

2.2 肺癌的病理节律

肺癌的基本病机为本虚标实，痰瘀邪毒积聚，耗伤气血，痰瘀热毒的病理产物。现代时间生物学研究表明，肺癌与生物钟的某些核心生物钟基因关系密切，如生物钟基因 Per2 和细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1) 的表达可作为非小细胞肺癌发生、发展以及预后的判断指标^[9]。在非小细胞肺癌患者中，与正常相邻的非癌组织相比，肺癌中生物钟基因 Per1、Per2、Per3 多呈低表达，且 Per1、Per2、Per3 基因低表达的患者生存时间较高表达患者短，Per 可能通过甲基化、单核苷酸多态性等方式发挥作用^[10]。另有研究发现，昼夜节律的破坏可加速肺癌的发展，生物钟基因 Per2 和 Bmal1 在肺肿瘤的发展中扮演细胞自主性肿瘤抑制的角色，Per2 或 Bmal1 缺失可提高肿瘤的发生概率^[11]。

2.3 慢性阻塞性肺疾病（COPD）的病理节律

“旦慧、昼安、夕加、夜甚”是大多数疾病的昼夜节律变化的共有特性。研究表明，COPD 患者的肺功能各项指数（第 1 秒用力呼气量、用力肺活量等）下午的数值均明显低于早晨，且 24 h 内不同时间段的主要症状有所差异，咳嗽、咯痰、呼吸困难早晨表现更为严重，而夜间哮喘症状明显^[12-13]。COPD 患者肺组织、痰细胞和外周血单核细胞中，生物钟核心蛋白 Bmal1、Per2 等表达降低，这些蛋白的低表达与 COPD 患者肺部异常的炎症反应相关，组蛋白去乙酰化酶 SIRT1 的减少导致的分子钟的破坏，是吸烟者和 COPD 患者发生异常炎症反应的重要原因^[14]。

2.4 咳嗽的病理节律

咳嗽是由肺失宣降、肺气上逆引起的常见症状。咳嗽既是一种症状，也是一种独立的疾病^[15]，且具有明显的季节性。《素问·阴阳应象大论》曰“秋伤于湿，冬生咳嗽”；《素问·生气通天论》曰“秋伤于湿，上逆而咳”，指出咳嗽多发于秋季和冬季。四季咳嗽的病机不同，春季多为风温咳嗽，夏季多为风热咳嗽，秋季多为燥咳，冬季以风寒咳嗽为主。从十二时辰看，咳嗽常在寅时加剧，寅时手太阴肺经气血旺盛，正邪相争，故症状加重。而昼夜节律则表现出白天症状较轻，晚上加剧的特点^[16]。

2.5 肺结核的病理节律

肺结核即中医学“肺癆”，主要证候为肺阴虚。现代医学认为，该病是由结核杆菌感染引起的慢性传染性疾病。研究发现，肺结核患者清晨留痰阳性检出率高于夜间痰和即时痰，患者咯血多发于清晨和夜间，且 18:00—20:00 时为咯血高峰期^[17-18]。流行病学研究发现，我国肺结核的发病具有明显的季节性和周期性，主要表现为冬春季高发和一年一周期的特点^[19]。掌握肺结核的病理节律有助于控制患者病情和预防疾病的传播。

3 时间治疗学在肺系病的应用

《黄帝内经》曰“顺天之时，而病可与期”，指出如能顺应自然阴阳消长变化，因时制宜，治疗疾病时将时间因素考虑在内，则可获得更好的疗效。《素问·六节藏象论》言“谨候其时，气可与期，失时反候，五治不分，邪僻内生。”现代研究发现，昼夜节律基因与疾病密切相关，许多最常用的药物都以昼夜节律基因为靶标。如昼夜节律的核心基因 Per2、Bmal1 均有抑制肺部肿瘤的作用，

昼夜节律的紊乱会促进肿瘤的恶化^[11]。临床根据肺系病的发病节律顺势施治或迎病截治,择时治疗,能显著提高临床疗效。

3.1 哮喘的择时治疗

哮喘以气道慢性炎症和可逆性气流受限为主要特征,具有在夜间或凌晨发作或加重的特点,特别是在凌晨 4 时左右^[20],同时其发病亦具有冬春季加重的特点。蔡彦等^[21]发现,依据哮喘发病的子午流注节律特征,按时辰取穴治疗对哮喘气道重塑的改善情况优于常规取穴。

3.2 肺癌的择时治疗

在我国肺癌的发病率和死亡率位于恶性肿瘤之首^[22]。时间医学理论的应用能有效地提高肺癌的治疗效果,且降低化疗的毒副作用,改善患者的生存质量^[23]。有学者发现,应用顺铂治疗晚期非小细胞肺癌,时辰化疗组于每日下午 16 时开始静脉输注顺铂,常规化疗组于上午 9 时静脉输注顺铂,虽然两组疗效无明显差异,但时辰化疗组不良反应较小,明显少于常规化疗组^[24]。余小红等^[25]采用时辰化疗联合耳穴敷贴、中药浴足治疗非小细胞肺癌,发现患者 CD3⁺、CD4⁺、CD3⁻CD19⁺淋巴细胞亚群显著升高,患者的免疫功能显著增强。相对于传统治疗方法,时辰化疗组依据相应的时间节律进行化疗,结果表明,可减少胃肠毒性、白细胞减少等副作用^[26]。研究在对肺癌 A549 细胞的抗肿瘤研究中发现,进行抗肿瘤治疗时,紫杉醇负载聚合物纳米粒子于光照 15 h 时使用效果最好^[27]。

3.3 COPD 的择时治疗

COPD 是以不可逆的持续性气流受限和慢性炎症为主要特征的可以预防和治疗的疾病,而吸烟则是引起 COPD 的重要危险因素之一。研究发现,依据 COPD 患者症状的时间节律分布趋势,在早上和夜间给予合适的支气管扩张剂治疗,可获得更好的疗效^[28]。邓丽金等^[29]遵循子午流注理论,于每日辰时、亥时行足三里穴位按摩,对 COPD 肺心病患者的胃肠功能的改善优于常规疗法。将时间因素融合于穴位埋线治疗 COPD 稳定期患者,发现其效果优于常规治疗,有效率达 91.1%^[30]。

3.4 咳嗽的择时治疗

患者咳嗽随季节节律、昼夜节律而变化,病机不同,证型各异,结合时间节律治疗可获得更好的疗效。张钟等^[31]在对感染后咳嗽患者中医临床分型后发现,亥时咳嗽多为脾肺气虚引起,卯时多为痰湿蕴肺,午时多为风邪犯肺、恋肺,未时多为阴虚风燥型,酉时多为肝火犯肺型。有学者结合时间

医学理论辨治小儿夜间咳嗽,认为小儿夜间咳嗽主要病位在肺与肝胆,临床选用四逆散加减,疗效显著^[32]。

4 小结

时间节律的紊乱与哮喘、肺癌、COPD 等肺系病的发生、病理变化、诊断治疗具有相关性。中医时间医学的因时制宜、择时给药原则在指导肺系病的临床诊断和治疗中可发挥重要作用,但目前此类研究大多停留在宏观、综合水平上,缺乏深入的微观研究。近年来越来越多临床医生和研究人员开始重视时间节律与疾病的关系,研究表明,许多生物钟核心基因参与了生理节律到病理节律这一过程,但其作用机制尚不明确,探索时间节律与疾病关系在微观上的分子作用机制,可能为今后疾病的临床诊断、治疗提供新的思路。

参考文献

- [1]王晗.生物钟生物学及其研究进展[J].生命科学,2015,27(11):1313-1319.
- [2]苏薇,马淑然,袁卫玲,等.肺应秋四时人体免疫功能变化规律临床研究[J].辽宁中医杂志,2010,37(3):554-556.
- [3]马淑然,李澎湃,郭霞珍,等.关于中医“肺应秋”本质内涵的理论探讨[J].中医杂志,2006,47(9):643-645.
- [4]杨超.肺应秋理论对预防肺系疾病的相关性研究进展[J].齐齐哈尔医学院学报,2015,36(4):550-552.
- [5]BUCHANAN GF. Timing, sleep, and respiration in health and disease[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2013, 119: 191-219. doi: 10.1016/B978-0-12-396971-2.00008-7. Review.
- [6]周兆山,姜洪玉,胡海波.哮喘发病时间节律与哮喘证候相关性研究[J].实用中医药杂志,2013,29(12):981-983.
- [7]EHLERS A, XIE W, AGAPOV E, et al. BMAL1 links the circadian clock to viral airway pathology and asthma phenotypes[J]. Mucosal Immunol, 2018, 11(1): 97-111.
- [8]ZASLONA Z, CASE S, EARLY JO, et al. The circadian protein BMAL1 in myeloid cells is a negative regulator of allergic asthma[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2017, 312(6): L855-L860.
- [9]池闯,刘瑜,林晓铭,等. Per2 和 cyclin D1 在非小细胞肺癌中的表达[J].医学研究杂志,2012,41(8):85-88.
- [10]LIU B, XU K, JIANG Y, et al. Aberrant expression of Per1, Per2 and Per3 and their prognostic relevance in non-small cell lung cancer[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(11): 7863-7871.

- [11] PAPAGIANNAKOPOULOS T ,BAUER MR ,DAVIDSON SM , et al. Circadian rhythm disruption promotes lung tumorigenesis [J]. *Cell Metab* ,2016 ,24 (2) : 324-331.
- [12] FREGONEZI G , RESQUETI VR , CURY JL , et al. Diurnal variations in the parameters of pulmonary function and respiratory muscle strength in patients with COPD [J]. *J Bras Pneumol* ,2012 ,38 (2) : 257-263.
- [13] KUYUCU T ,GUCLU SZ ,SAYLAN B , et al. A cross-sectional observational study to investigate daily symptom variability ,effects of symptom on morning activities and therapeutic expectations of patients and physicians in COPD-SUNRISE study [J]. *Tuberk Toraks* ,2011 ,59 (4) : 328-339.
- [14] YAO H ,SUNDAR IK ,HUANG Y , et al. Disruption of sirtuin 1-mediated control of circadian molecular clock and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol* ,2015 ,53 (6) : 782-792.
- [15] 中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会. 咳嗽中医诊疗专家共识意见(2011 版) [J]. *中医杂志* ,2011 ,52 (10) : 896-899.
- [16] 刘存勇. 中医诊治咳嗽的时间医学探讨 [J]. *中国中医基础医学杂志* ,2011 ,17 (11) : 1276 ,1278.
- [17] 邹晓艳,杨德远,孔昌盛. 肺结核病患者痰标本性状及采样时间与抗酸杆菌阳性结果分析 [J]. *检验医学与临床* ,2013 ,10 (3) : 339-341.
- [18] 裴思丽. 肺结核咯血时间分布与护理 [J]. *齐鲁护理杂志* ,2011 ,17 (22) : 14.
- [19] 任正洪. 2005—2011 年我国肺结核发病的时间流行病学特征及趋势 [J]. *中国卫生统计* ,2013 ,30 (2) : 158-161.
- [20] DURRINGTON HJ ,FARROW SN ,LOUDON AS , et al. The circadian clock and asthma [J]. *Thorax* ,2014 ,69 (1) : 90-92.
- [21] 蔡彦,李楚天,林黄果,等. 子午流注针刺法对哮喘模型豚鼠气道重塑的干预作用 [J]. *中国中医急症* ,2015 ,24 (5) : 778-780.
- [22] 姚晓军,刘伦旭. 肺癌的流行病学及治疗现状 [J]. *现代肿瘤医学* ,2014 ,22 (8) : 1982-1986.
- [23] 顾检波,夏艳阳. 时间医学在肺癌治疗中的应用 [J]. *中国科技信息* ,2013 (10) : 195 ,197.
- [24] 徐成伟,陈威龙. 顺铂时辰化疗在晚期 NSCLC 治疗中的应用价值 [J]. *实用癌症杂志* ,2014 ,29 (2) : 162-164.
- [25] 余小红,祝亚文. 时辰化疗联合耳穴敷贴及中药浴足治疗非小细胞肺癌对淋巴细胞亚群的影响 [J]. *辽宁中医杂志* ,2014 ,41 (11) : 2337-2339.
- [26] LI J ,CHEN R ,JI M , et al. Cisplatin-based chronotherapy for advanced non-small cell lung cancer patients: a randomized controlled study and its pharmacokinetics analysis [J]. *Cancer Chemother Pharmacol* ,2015 ,76 (3) : 651-655.
- [27] HU J ,FU S ,PENG Q , et al. Paclitaxel-loaded polymeric nanoparticles combined with chronomodulated chemotherapy on lung cancer: In vitro and in vivo evaluation [J]. *Int J Pharm* ,2017 ,516 (1/2) : 313-322.
- [28] BLASI F ,CANONICA GW ,MIRAVITLES M. Is acridinium alone or combined with a LABA a rational choice for symptomatic COPD patients? [J]. *Respir Res* ,2017 ,18 (1) : 35.
- [29] 邓丽金,郑丽维,李壮苗,等. 足三里择时穴位按摩对 COPD 肺心病胃肠功能的影响 [J]. *护理学杂志* ,2012 ,27 (11) : 14-15.
- [30] 李竺,谈慧,陈丝. 穴位埋线融合中医时间医学在慢性阻塞性肺疾病稳定期的应用研究 [J]. *中国实用医药* ,2016 ,11 (21) : 267-268.
- [31] 张钟,吴佩佩,刘正,等. 感染后咳嗽证型时间节律(子午流注)系统综述 [J]. *实用中医内科杂志* ,2017 ,31 (4) : 1-3 ,65.
- [32] 王林群,刘晓鹰. 刘晓鹰从肝胆论治小儿夜间咳嗽 [J]. *湖北中医杂志* ,2013 ,35 (2) : 36-37.

Time Rhythm and Timing Therapy in Pulmonary System Disease

WANG Xiaole ,ZHU Jie ,LI Zegeng ,LIN Xiangang ,LIU Chang'an

(Anhui University of Chinese Medicine ,Hefei ,230012)

ABSTRACT Chinese medicine time medicine is a discipline that studies the laws of periodic change between human life and nature under the guidance of Chinese medicine theories. In recent years ,the incidence of pulmonary system disease increases year by year. From the aspect of time medicine ,emphasizing on the physiological and pathological rhythms of the lung and using timing therapy may improve the clinical effect. From the season rhythm ,midday-midnight flowing theory and circadian rhythm ,the authors explored the correlation between pathophysiological characteristics of pulmonary system disease and time medicine ,as well as the chronotherapeutics application of pulmonary system disease ,to provide new ideas for clinically treating pulmonary system disease.

Keywords time medicine; pulmonary system disease; timing therapy; rhythm

(收稿日期: 2017 - 12 - 25; 修回日期: 2018 - 01 - 25)

[编辑: 黄 健]