

本文引用: 陈杏, 张书萌, 于子璇, 朱洁, 周江敏, 李杰. 基于子午流注理论探讨冠心病时间节律机制及中医药干预策略[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(5): 904-911.

## 基于子午流注理论探讨冠心病时间节律机制及中医药干预策略

陈杏, 张书萌, 于子璇, 朱洁, 周江敏, 李杰\*

湖南中医药大学, 湖南长沙 410208

**[摘要]** 冠心病是指冠状动脉粥样硬化导致心肌缺血、缺氧而引起的心脏病,以胸痛、心悸、呼吸困难为主要症状。时间节律是生物体的各种生理机能适应外界环境的昼夜变化而建立起的规律周期,是人类生物钟的重要机制,影响各类疾病。冠心病发病时间节律明显,时间节律振荡机制通过血压、褪黑素、血管内皮炎症因子、时间节律蛋白等来调控冠心病的发展。子午流注理论以中医时间医学理论为基础,以不同时辰经脉气血盛衰,调节人体脏腑气血开阖。子午流注理论干预冠心病发生与现代医学中的时间节律机制有着相似之处,本文主要以子午流注为切入点探究冠心病的时间节律机制,并从子午流注角度综述中医药干预冠心病时间节律的研究进展,为中医药治疗冠心病提供新思路。

**[关键词]** 冠心病;子午流注;时间节律;昼夜节律;血压;褪黑素;中医药

**[中图分类号]**R256.2

**[文献标志码]**A

**[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2024.05.028

## Temporal rhythm mechanism of coronary heart disease and the TCM intervention strategies based on the theory of "midnight-noon ebb-flow"

CHEN Xing, ZHANG Shumeng, YU Zixuan, ZHU Jie, ZHOU Jiangmin, LI Jie\*

Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China

**[Abstract]** Coronary heart disease (CHD) refers to a cardiac condition caused by coronary atherosclerosis, leading to myocardial ischemia and hypoxia, with chest pain, palpitations, and dyspnea as the main symptoms. Temporal rhythm is a regular cycle established by various physiological functions of organisms to adapt to the diurnal changes of the external environment, and is an important mechanism of human biological clock and affects various diseases. The onset of CHD has a clear temporal rhythm, the oscillation mechanism of which regulates the development of CHD through blood pressure, melatonin, vascular endothelial inflammatory factors, and temporal rhythm proteins. Based on the TCM chronomedicine, the theory of "midnight-noon ebb-flow" proposes that the opening and closing of qi and blood in the zang-fu organs can be regulated according to the rise and fall of qi and blood in the meridians at different times. The intervention in the occurrence of CHD with the "midnight-noon ebb-flow" theory has similarities with the temporal rhythm mechanism in modern medicine. This paper mainly explores the temporal rhythm mechanism of CHD and reviews the research progress of TCM intervention in the temporal rhythm of CHD from the perspective of

**[收稿日期]**2023-09-14

**[基金项目]**国家自然科学基金项目(81874375);湖南省自然科学基金项目(2022JJ30430,2023JJ30452);湖南省中医药科研重点课题(C2023002);湖南省教育厅科学研究项目(22A0278,21A0231);湖南中医药大学研究生创新课题(20230795,2022CX06,2022CX57);湖南省普通高等学校科技创新团队支持项目。

**[通信作者]**\*李杰,男,博士,教授,博士研究生导师,E-mail:317768870@qq.com。

"midnight-noon ebb-flow", so as to provide new ideas for the treatment of CHD with TCM.

[**Keywords**] coronary heart disease; midnight-noon ebb-flow; temporal rhythm; circadian rhythm; blood pressure; melatonin; Chinese medicine

随着社会和科技的发展,心血管疾病的发病率逐年增加,世界卫生组织估计,到2030年,全球将有2300万人死于心血管疾病<sup>[1]</sup>。我国冠心病患者高达1100万,且发病年龄逐渐趋于年轻化<sup>[2]</sup>。包括冠心病在内的心血管疾病已成为全球重大公共卫生问题,开展针对以冠心病为核心的心血管疾病的中西医结合研究已迫在眉睫<sup>[3]</sup>。冠心病属于中医学“胸痹”“心痛”等范畴,昼夜节律对心血管疾病的发生、发展、治疗至关重要,子午流注中人体气血、阴阳、精气的盛衰与不同时辰经脉的流注、穴位的开阖相关,心血管疾病的发生发展对应着自然界昼夜节律的变化。在昼夜节律变化中,“子午流注”调节人体脏腑气血开阖,与现代医学中的生物钟学说机制类似。中医药通过子午流注治疗冠心病等疾病积累了许多经验,现探究如下。

## 1 子午流注理论

子午指时辰,流是流动,注是灌注,子午流注理论,是将一天24h划分为十二时辰,对应十二地支,与人体十二脏腑的气血运行结合,在一天十二时辰之中,人体气血首尾相衔的循环流注,盛衰开合均有时间节奏和时间特性。子午表时间,为十二时辰统称,古人以子午分昼夜:子时为夜半,每日23点至凌晨1点,为阴极生阳之时;午时为日中,每日11点至13点,为阳极生阴之时。子午为阴阳之气相互转化的时间节点。流注言气血,指气血在经脉中的循行流动和汇聚输注,如《灵枢·九针十二原》中曰:“经脉十二,络脉十五,凡此二十七气以上下,所出为井……所注为输,所入为合。”<sup>[4]</sup>子午流注是指气血循行于十二经脉中,并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。子午流注理论来源于《黄帝内经》,是中医时间医学的体现,子午流注理论以“天人合一,天人相应”的整体观为理论基础,依照十二时辰,气血津液按照一定规律流注不同脏腑经穴的原则,强调定时、择时、因时制宜,是时间、空间因素与生物节律的有效结合理论学说<sup>[5]</sup>。《素问·六微旨大论篇》云“天气始于甲,地气始于子,子甲相合,命曰岁立,谨候其时,气可与期”,充分体现了“天人相应”思想<sup>[6]</sup>,与现代医学的生物钟节律相似。

## 2 冠心病发作的时间节律机制

时间节律<sup>[7]</sup>是生命体进行生命活动时必不可少的生物节律,是生物体内的24h节律振荡,具体有两种表现:一种节律振荡为生物钟系统自身的核心节律基因转录翻译表达;另一种节律振荡为下游受其调控的基因表达与重要蛋白合成。这种生物振荡影响生命体细胞功能,与冠心病的许多生理病理过程相关,包括受昼夜节律调控的血压、褪黑素、血管内皮炎症因子、时钟蛋白水平、睡眠状态等因素。

### 2.1 血压时间节律与冠心病

生物节律调节血压波动,正常人为勺型血压,即白天血压水平较高,夜晚睡眠时血压水平较低,具体为:血压在清晨4:00—5:00点开始上升,6:00—8:00点出现高峰,后逐渐平稳,16:00—18:00点出现次高峰,再缓慢下降,凌晨至2:00点达低谷并维持到4:00—5:00点,全天出现2峰1谷的长柄勺型曲线<sup>[8]</sup>(图1)。高血压是冠心病发生的重要危险因素,血压不稳定的状态加速高血压靶器官损害,在心电图上易表现出心律失常、心肌缺血等,可间接影响血流动力学,增加心脏负荷。血压昼夜节律的紊乱可影响交感神经系统,进而影响肾素-血管紧张素系统,打乱心血管系统的自我调节作用<sup>[9-12]</sup>。

实验表明,血压昼夜节律紊乱可导致心肌缺血事件风险的增加,高血压病患者长期血压昼夜节律异常,其左心室肥厚风险率也明显上升,间接导致心肌缺血的发生<sup>[13-15]</sup>。“心病者,日中慧,夜半甚,平旦静”,心系疾病好发于凌晨,血压通常在夜间下降,在凌晨时达到峰值。QUISI等<sup>[16]</sup>观察125名稳定型冠心病患者与高血压昼夜节律之间的关系,结果表明,收缩压在凌晨升高影响冠心病的发生,血压的昼夜节律变化与稳定型冠心病患者的严重性和复杂程度相关。研究表明,凌晨突然升高的血压与冠心病发生发展有关,昼夜节律机制下血压的变化不仅能预测心血管事件的发生,还可以影响心血管疾病的预后<sup>[17-18]</sup>。SAWAMURA等研究表明,昼夜节律的血压谱有助于非缺血性心肌病患者的风险分层<sup>[19]</sup>。生物节律通过调控机体器官组织的功能,进而影响血压节律波动<sup>[20-21]</sup>。维持循环系统内血压的节律性

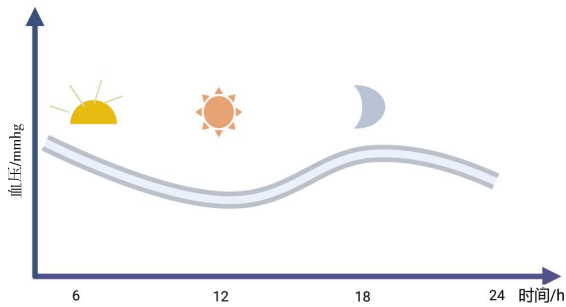


图1 血压时间节律勺型变化

需要多种器官组织的协调,如神经组织交感-副交感神经活性、心脏输出量及肾脏对水钠代谢的调控。

## 2.2 褪黑素时间节律与冠心病

褪黑素在人体内由大脑腺体——松果体合成,其分泌具有明显的昼夜节律,白天分泌受抑制,晚上分泌活跃,并随着年龄的增加体内褪黑素水平逐渐降低<sup>[22]</sup>。一方面依赖于松果体的交感神经刺激,另一方面以多种方式抑制神经刺激,其负反馈调节机制在时间生物机制的作用下能调控夜间心率、稳定血压,改善心功能。

褪黑素在腺垂体的视交叉上核中合成,随着昼夜节律更替,褪黑素的正常分泌变化能稳定睡眠质量,减少各类心血管疾病的发生<sup>[23]</sup>。褪黑素通过外泌体微小RNA (micro RNA, miRNA)缓解血管钙化和衰老<sup>[24]</sup>。SIMKO等<sup>[25]</sup>研究发现,夜间心率下降不足时,冠心病发生率增加,在负反馈调节机制下,褪黑素抑制能规范交感神经过度驱动,降低心率。褪黑素的稳定分泌不仅能调节心率的夜间下降不足,还能减少内皮功能障碍和动脉粥样硬化。褪黑素水平的昼夜变化模式,也有助于解释冠心病心肌梗死的发生时间。冠心病心肌梗死后,诱导内源性褪黑素的合成,保护心肌组织<sup>[26]</sup>。褪黑素的增加,能升高脑利钠肽的

表达水平,调节心肌收缩力<sup>[27-29]</sup>。褪黑素也是一种天然的抗炎剂和抗氧化剂。免疫细胞在早期动脉粥样硬化病变中占主导地位,其效应分子加速病变的进展,炎症激活可引发急性冠脉综合征,褪黑素能有效改善冠心病患者的炎症因子水平,恢复血管收缩和舒张功能<sup>[30]</sup>。HOSSEINI等<sup>[31]</sup>研究证实,褪黑素对老年大鼠具有明显的心脏保护作用,可以改善血流动力学并减少乳酸脱氢酶的释放。此外,用烟酰胺单核苷酸预处理可增降低氧化应激和线粒体活性氧水平、恢复线粒体功能,对心脏保护有实质性的作用。褪黑素昼夜节律变化通过调节睡眠、血压、心功能、线粒体而作用于冠心病,褪黑素的有效调节在一定程度上能预防冠心病事件的发生。详见表1、图2。

表1 褪黑素时间节律变化对冠心病影响相关机制

| 褪黑素作用机制                            | 对冠心病的影响 |
|------------------------------------|---------|
| 规范交感神经兴奋 <sup>[25]</sup>           | 稳定心率    |
| 增加内源性褪黑素合成 <sup>[26]</sup>         | 保护心肌组织  |
| 升高脑利钠肽水平 <sup>[27-29]</sup>        | 调节心脏收缩力 |
| 降低炎症因子水平 <sup>[30]</sup>           | 增加血管弹性  |
| 改善血流动力学、减少乳酸脱氢酶的释放 <sup>[31]</sup> | 增强线粒体功能 |

## 2.3 炎症因子时间节律变化与冠心病

动脉粥样硬化是冠心病发生的主要原因之一,炎症因子改变导致的炎症反应在一定程度上促进了冠心病的发展。一定量的炎症反应有利于促进心肌梗死后心室重构,但过量的炎症因子表达会加重心肌组织损伤。实验表明,时间节律的变化影响免疫应答和炎症反应的产生,有效利用炎症因子的表达能促进心肌梗死后心室重构,为有效治疗心血管疾病提供了新方法<sup>[32-33]</sup>。SCHILPEROORT等<sup>[34]</sup>将高脂血症基因敲除小鼠暴露于规律紊乱的明暗交替循环的昼

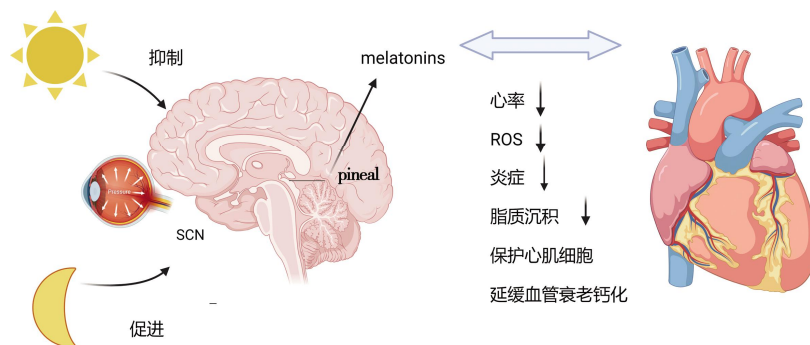


图2 褪黑素时间节律变化对冠心病影响相关机制

注:SCN.视交叉;pineal.松果体;melatonins.褪黑素;ROS.线粒体活性氧。

夜变化中,破坏正常昼夜节律小鼠的动脉粥样硬化病变大小和严重程度增加了约2倍,血管壁中炎症、氧化应激亦增加。因此,昼夜节律改变可通过炎症反应直接加快动脉粥样硬化的进展。MARTINO等<sup>[35]</sup>针对13名昼夜节律紊乱的工作者评估其炎症因子情况,结果发现,炎症因子水平明显增高,说明时间节律的改变影响炎症因子的增高,是导致动脉粥样硬化发生的潜在机制。一项关于过劳死的研究中提及,加班、倒班工作等均可明显增加心脑血管病的风险,昼夜颠倒的工作节律导致儿茶酚胺、皮质醇类激素分泌增加,促进动脉粥样硬化的进展<sup>[36]</sup>。昼夜节律改变导致细胞中炎症因子改变,影响机体激素水平变化,从而影响动脉粥样硬化的发生发展。因此,机体维持正常有序的时间节律,能有效减少冠心病的发生。

#### 2.4 时间基因蛋白与冠心病

生物体中的生物昼夜节律受时钟基因调控。这些时钟基因存在于血管,外周组织中和免疫细胞。时钟基因通过其蛋白质调节昼夜节律,主要的时钟蛋白包括脑和肌肉芳香烃受体核转运样蛋白1(brain and muscle arnt-like protein1, Bmal1)、时钟基因蛋白(circadian locomotor output cycles kaput, Clock)、周期基因蛋白1/2/3(period1/2/3, PER1/2/3)、隐色素基因蛋白1/2(cryptochrome 1/2, Cry1/2)、核激素相关孤儿受体- $\alpha$ (RAR-related orphan receptor, Ror $\alpha$ )。生物钟调节10%~15%的基因在心脏和心血管系统中表达<sup>[37]</sup>。缺乏Bmal1、Per1/2/3或Cry1/2的小鼠容易发生动脉粥样硬化。在脂质和葡萄糖代谢途径中,尤其是胆固醇和甘油三酯代谢,Per2通过调控脂质稳态的关键因子-过氧化物酶体增殖活化受体来调节脂质代谢<sup>[38]</sup>。糖尿病是冠心病的高危因素,在患有糖尿病的小鼠中,Cry1的肝脏特异性过表达可以提高胰岛素水平,从而降低血糖,缓解冠心病的发展,而Cry1/2缺陷小鼠脂肪生成增加,脂质代谢失调<sup>[39]</sup>。Cry1/2缺陷小鼠因糖代谢受损,导致血糖高于正常水平<sup>[40-41]</sup>。

昼夜节律调节冠心病机制涉及血流动力学和血管功能。研究表明,缺乏Bmal1、Per1/2、Ror $\alpha$ 基因蛋白,影响内皮或平滑肌细胞功能,导致血管损伤,血流量减少,以及控制血压振荡的能力受损<sup>[42-44]</sup>。时钟基因蛋白与血栓形成和纤维蛋白溶解因子有关<sup>[45]</sup>。

研究表明,Clock和Bmal1基因蛋白都调节纤溶酶原激活物抑制剂1(plasminogen activator inhibitor-1 antigen, Pai-1)基因转录<sup>[46]</sup>,且Bmal1缺乏可能与高水平的纤维蛋白原、血管性血友病因子和Pai-1有关,导致血栓形成的风险增加<sup>[47]</sup>。克鲁佩尔样因子(Kruppel-like factor, Klf)是锌指蛋白家族,参与调节心肌病的发生和发展。Klf在内皮中特异性过度表达时细胞,可以通过干扰血管平滑细胞来减少动脉粥样硬化分化基因<sup>[48]</sup>。Bmal1时钟可直接调节Klf转录率,反映了时间节律在这方面的重要性<sup>[49]</sup>。除了抗炎作用外,Klf2还能通过调节血栓调节素-1阻止凝血酶与其蛋白酶激活受体1的结合,发挥抗血栓的作用<sup>[50]</sup>。

以上证据表明,时钟节律失调影响心血管病发展的节奏。昼夜节律失调能激活炎症反应,导致血栓形成和动脉粥样硬化进展的风险增加。生物钟基因蛋白的相关研究,为降低心血管疾病风险提供新的治疗靶点。详见表2。

表2 时钟基因蛋白调节冠心病的机制

| 时钟基因蛋白                          | 调节机制                      |
|---------------------------------|---------------------------|
| Bmal1 <sup>[38,42-44,47]</sup>  | 调节脂质代谢,维持血压稳态减少血管内皮损伤、抗血栓 |
| Per1/2/3 <sup>[38,42-44]</sup>  | 调节脂质稳态、减少血管内皮损伤           |
| Cry1/2 <sup>[39-41]</sup>       | 降低血糖、增加胰岛素敏感性             |
| Ror $\alpha$ <sup>[42-44]</sup> | 减少血管内皮损伤                  |
| Clock <sup>[47]</sup>           | 抗血栓                       |

### 3 冠心病发作的昼夜节律与子午流注理论的联系

《灵枢·顺气一日分四时》指出:“朝则人气始生,病气衰,故旦慧。日中人气长,长则胜邪,故安……夜半人气入脏,邪气独居于身,故甚也。”以天人相应的整体观为基础,提出病情在一天中的变化是由一天中阳气的盛衰决定,阳盛则病安,阴盛则病甚。冠心病的昼夜节律与子午流注相关,有文献报道,冠心病患者夜间亥子时发作例数最高,心脏功能午时最强、子时最低<sup>[51]</sup>。冠心病的发生与阳气的盛衰息息相关,有研究发现,内皮型一氧化氮合酶的表达与中医学子午流注理论中心经气血盛衰时间规律以及“心病者,日中慧,夜半甚,平旦静”病情昼夜变化规律一致<sup>[52]</sup>。现代医学中的生物时钟节律相关研究,也进一

步佐证子午流注理论治疗冠心病的客观性和科学性。冠心病属中医学“胸痹”“心痛”范畴,在《金匱要略·胸痹心痛短气病脉证治》中胸痹以“阳微阴弦”为主要发病机制,其中记载道:“阳微阴弦,即胸痹而痛……阳虚知在上焦,所以胸痹心痛者以其阴弦故也”。冠心病的发病机制与胸中阳气盛衰关系密切,当阳气衰微时,容易出现胸痹心痛、呼吸困难、咳嗽气短等症状,夜间阳气较弱,故冠心病容易在夜晚发病<sup>[53]</sup>。

#### 4 中医药干预冠心病昼夜节律研究进展

中医药理论对于时间节律的认识深刻,中医药治疗冠心病具有其独特的优势。在子午流注学说基础上,通过中药汤剂、中药敷贴、针灸疗法以及一些特色的五行音乐疗法治疗冠心病(见表3)。《黄帝内经》提出了天地阴阳四时在治疗疾病中的重要性,根据五脏主时节律来确定治疗法则,或择时服药如五更服、临卧服等服药方案,在临床中取得显著效果。时间医学研究发现,人体24 h生理昼夜节律在治疗上有明显的时间特异性,根据昼夜节律安排药物治疗可以改善治疗效果和预后<sup>[54]</sup>;子午流注理论也认为在某经脉或脏腑的昼夜节律的特定时间内进行治疗,能对该病变脏腑或经脉功能起到最大的调节作用<sup>[55]</sup>。故提出“因时施治、按时给药”的治疗方法,在各脏腑气血旺盛时间服药,能够起到有效的治疗效果。

##### 4.1 中药方剂干预冠心病昼夜节律

王怀宇<sup>[56]</sup>研究发现,在子午流注理论指导下,将按时间给药法运用到冠心病心绞痛的治疗中,选取心绞痛(阳虚血瘀型)的患者72例,在基础治疗基础上照联合温阳化痰方(巴戟天、鸡血藤、肉桂、当归、

桃仁、红景天、茯苓、白术、芍药、炙甘草),于卯时(5—7点)及酉时(17—19点)服药,能有效改善患者胸闷、胸痛、畏寒肢冷、心悸怔忡等症状。牟大鹏<sup>[57]</sup>采用“择时服药”方法,于午时(11—13点)服用血府逐瘀汤治疗夜间发作心绞痛,疗效显著。李萍等<sup>[58]</sup>运用子午流注理论采用参脉饮治疗心悸气阴两虚证患者,选择午时(11—13点)心经流注时刻和戌时(19—21点)心包经流注时刻服药,心悸、胸闷、乏力、头晕等症状改善明显。

##### 4.2 中医外治法干预冠心病昼夜节律

王玫等<sup>[59]</sup>研究发现,气虚血瘀型冠心病稳定型心绞痛患者依据子午流注理论及按时循经取穴法,午时为心功能旺盛时间,选取每日11—13点于心包经双侧以及双下肢足三里进行按摩操作,结果表明,在气流经内关、足三里达到最旺盛的时辰进行穴位按摩,能更好地调节脏腑气血,具有健脾胃、生气血、通脉络、濡养心神之效,能有效改善患者心绞痛伴焦虑状态。冠心病在子午流注理论基础上进行穴位敷贴治疗,按照人体十二经脉气血运行顺序结合十二时辰及人体五腧穴的五行属性,仅以一个时辰对应一个经脉的标准进行选穴,并按照“虚则补其母,实则泻其子”的原则取穴,以午时(11—13点)作为开穴时间,选取心俞、膻中、内关三穴进行穴位敷贴,有效改善稳定型劳力性心绞痛患者的临床症状和生活质量,且安全性较好<sup>[60]</sup>。袁美琪<sup>[61]</sup>研究表明,根据子午流注理论,在午时(11—13点)和戌时(19—21点)实施温和灸,对冠心病稳定型心绞痛(阳气虚衰证)伴自述失眠患者的睡眠质量及生活质量改善效果与非择时施灸相比更佳。童康<sup>[62]</sup>研究表明,相比心力衰竭的单纯西医常规治疗方案,联合子午流注择时热敏灸疗法能更有效地改善阳虚水泛型慢性

表3 子午流注理论指导下冠心病的中医治法

| 治疗方法                  | 时间节点                  | 流注经脉   | 证型    |
|-----------------------|-----------------------|--------|-------|
| 温阳化痰方 <sup>[56]</sup> | 卯时(5—7点)、酉时(17—19点)   | 大肠经、肾经 | 阳虚血瘀证 |
| 血府逐瘀汤 <sup>[57]</sup> | 午时(11—13点)            | 心经     | —     |
| 参脉饮 <sup>[58]</sup>   | 午时(11—13点)、戌时(19—21点) | 心经、心包经 | 气阴两虚证 |
| 穴位按摩 <sup>[59]</sup>  | 午时(11—13点)            | 心经     | 气虚血瘀证 |
| 穴位敷贴 <sup>[60]</sup>  | 午时(11—13点)            | 心经     | 心血瘀阻证 |
| 温和灸 <sup>[61]</sup>   | 午时(11—13点)、戌时(19—21点) | 心经、心包经 | 阳气虚衰证 |
| 热敏灸 <sup>[62]</sup>   | 午时(11—13点)、酉时(17—19点) | 心经、肾经  | 阳虚水泛证 |
| 耳穴 <sup>[63]</sup>    | 卯时(5—7点)、辰时(7—9点)     | 大肠经、胃经 | 气虚肠燥证 |

心力衰竭急性失代偿期患者 $\beta$ 型利钠肽、心功能不全生命质量量表、中医症状评分、体质量及身体细胞外液量等各项指标,提高患者的生活质量。中医特色疗法中,耳穴压豆对各类疾病都显示出良好疗效,张玲<sup>[6]</sup>研究表明,通过子午流注理论指导,无烟艾灸联合耳穴压豆治疗冠心病伴功能性便秘患者效果显著。

## 5 讨论

冠心病是严重的心血管疾病,与许多因素相关,昼夜节律影响着冠心病的发生、发展、预后。现在医学的生物钟模式与中医学子午流注理论相似。昼夜节律的变化影响着血压的变化、褪黑素的分泌、炎症因子的表达、心功能的改变,从而影响冠心病的发生、发展。

子午流注理论与冠心病不同证型的发病时间、用药时间关系密切。阳虚证患者以夜间时辰发病为甚,多选用卯时、酉时用药,卯时为日出之时,接万物升发之势助药物升阳之力,酉时为肾经之时,药效借肾经,助阳气化生;气虚血瘀证患者亦为夜间时辰发病为甚,多选用午时、戌时进行治疗,午时属心经,戌时属心包经,心经、心包经共调具有益气安神、温阳化瘀之功。子午流注理论对疾病发生时间及用药时间的把控,为冠心病不同证型的治疗提供了理论依据。

中医理论讲究“天人合一”,冠心病的发展与自然界时辰变化相关,随着现代化生活方式和生活节奏的改变,熬夜人群激增,轮班工作者心血管疾病的患病率和病死率更高<sup>[64]</sup>。西医在治疗冠心病用药后,胃肠道反应等毒副作用较为明显。中医药干预冠心病的优势明显:(1)中医药特色疗法安全有效,毒副作用小;(2)子午流注理论与中医治未病相结合能预防冠心病的发生;(3)中医药整体论治原则,具有标本兼治、疗效显著的优势,冠心病与其他疾病相兼发展时,从心和其他脏腑论治因时论治,可减轻多器官受累症状。

在子午流注理论的基础上,了解昼夜节律改变对冠心病发生、发展机制的研究不可或缺,但目前仍存在问题:(1)对于冠心病时间节律变化的研究以大鼠为模型的动物实验为主,后续应着眼于人体实验,深入了解其作用机制,提高临床疗效;(2)在子

午流注理论指导下,中医对于冠心病治疗临床疗效明显且不良反应少,但由于现有研究的样本量较少且具体机制尚未明确,今后还需要更深入地研究冠心病的临床机制,以阐明中医药发挥作用的有效药物、成分、作用靶点及相关通路;(3)子午流注理论指导下治疗冠心病临床经验丰富,但缺乏病证对应的临床经验总结,应积极在子午流注理论上总结中医药治疗冠心病的优良经验,发挥中医药治疗冠心病的特色和优势,探寻中医药预防及治疗冠心病的新靶点、新通路,为心血管疾病治疗提供新思路。

## 参考文献

- [1] AYATOLLAHI H, GHOLAMHOSSEINI L, SALEHI M. Predicting coronary artery disease: A comparison between two data mining algorithms[J]. BMC Public Health, 2019, 19(1): 448.
- [2] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2019 概要[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(9): 833-854.
- [3] 王阶, 熊兴江, 邢雁伟, 等. 冠心病血瘀证标准规范、生物学基础及循证评价: 基于病证结合的“证候”研究思路与方法[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(8): 1-6.
- [4] 赵京生, 姜 珊. 《难经》“五输主病”及其五行观念分析[J]. 中国针灸, 2022, 42(8): 935-941.
- [5] 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.
- [6] 刘东军. 《黄帝内经》五运六气生化学器模型图[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(10): 5744-5749.
- [7] TAKAHASHI J S. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock[J]. Nature Reviews Genetics, 2017, 18: 164-179.
- [8] DOMÉNECH M, BERRUEZO A, MOLINA I, et al. Nighttime ambulatory blood pressure is associated with atrial remodelling and neurohormonal activation in patients with idiopathic atrial fibrillation[J]. Revista Española De Cardiología (English Edition), 2013, 66(6): 458-463.
- [9] OHASHI N, ISOBE S, ISHIGAKI S, et al. Circadian rhythm of blood pressure and the renin-angiotensin system in the kidney[J]. Hypertension Research, 2017, 40(5): 413-422.
- [10] CAI H, WANG S, ZOU R M, et al. Circadian rhythms of blood pressure and rate pressure product in children with postural tachycardia syndrome[J]. Autonomic Neuroscience, 2020, 228: 102715.
- [11] HOU T F, CHACON A N, SU W, et al. Role of sympathetic pathway in light-phase time-restricted feeding-induced blood pressure circadian rhythm alteration[J]. Frontiers in Nutrition, 2022, 9: 969345.
- [12] SATOH M, OHKUBO T, ASAYAMA K, et al. Lifetime risk of

- stroke and coronary heart disease deaths according to blood pressure level: EPOCH-JAPAN (evidence for cardiovascular prevention from observational cohorts in Japan)[J]. *Hypertension*, 2019, 73(1): 52-59.
- [13] STANTON T, DUNN F G. Hypertension, left ventricular hypertrophy, and myocardial ischemia[J]. *The Medical Clinics of North America*, 2017, 101(1): 29-41.
- [14] 李云霞, 范丹, 宋芳. 原发性高血压患者血压昼夜节律变化与左室肥厚的关系[J]. *牡丹江医学院学报*, 2021, 42(1): 83-85, 94.
- [15] 汤春光, 王利宏. 高血压患者24 h动态血压昼夜节律与左室肥厚和心肌缺血及心律失常的关系[J]. *中华高血压杂志*, 2017, 25(10): 978-981.
- [16] QUISI A, ALICI G, HARBALIOGLU H, et al. Association between morning surge in systolic blood pressure and SYNTAX score I in patients with stable coronary artery disease[J]. *Texas Heart Institute Journal*, 2021, 48(2): e197092.
- [17] BOOTH J N 3rd, JAEGER B C, HUANG L, et al. Morning blood pressure surge and cardiovascular disease events and all-cause mortality in blacks: The Jackson heart study[J]. *Hypertension*, 2020, 75(3): 835-843.
- [18] ANDREADIS E A, GELADARI C V, ANGELOPOULOS E T, et al. Morning surge and peak morning ambulatory blood pressure versus automated office blood pressure in predicting cardiovascular disease[J]. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, 2019, 26(3): 209-215.
- [19] SAWAMURA A, OKUMURA T, TAKESHITA K, et al. Abnormal circadian blood pressure profile as a prognostic marker in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy[J]. *Cardiology*, 2017, 136(1): 1-9.
- [20] NOLDE J M, KIUCHI M G, LUGO-GAVIDIA L M, et al. Nocturnal hypertension: A common phenotype in a tertiary clinical setting associated with increased arterial stiffness and central blood pressure[J]. *Journal of Hypertension*, 2021, 39(2): 250-258.
- [21] YUAN J, WANG L L, HAN S, et al. PPAR $\gamma$  silencing improves blood pressure control and alleviates renal damage by modulating RAS circadian rhythm in hypertensive rats[J]. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 2022, 52(3): 452-461.
- [22] SLOMSKI A. Melatonin improves sleep in patients with circadian disruption[J]. *JAMA*, 2018, 320(8): 749.
- [23] OTAMAS A, GRANT P J, AJJAN R A. Diabetes and atherothrombosis: The circadian rhythm and role of melatonin in vascular protection[J]. *Diabetes & Vascular Disease Research*, 2020, 17(3): 1479164120920582.
- [24] XU F, ZHONG J Y, LIN X, et al. Melatonin alleviates vascular calcification and ageing through exosomal miR-204/miR-211 cluster in a paracrine manner[J]. *Journal of Pineal Research*, 2020, 68(3): e12631.
- [25] SIMKO F, BAKA T, PAULIS L, et al. Elevated heart rate and nondipping heart rate as potential targets for melatonin: A review[J]. *Journal of Pineal Research*, 2016, 61(2): 127-137.
- [26] SALLINEN P, MÄNTTÄRI S, LESKINEN H, et al. The effect of myocardial infarction on the synthesis, concentration and receptor expression of endogenous melatonin[J]. *Journal of Pineal Research*, 2007, 42(3): 254-260.
- [27] FU Z H, JIAO Y, WANG J H, et al. Cardioprotective role of melatonin in acute myocardial infarction[J]. *Frontiers in Physiology*, 2020, 11: 366.
- [28] JIAO L Y, WANG Y H, ZHANG S, et al. Melatonin improves cardiac remodeling and brain-heart sympathetic hyperactivation aggravated by light disruption after myocardial infarction[J]. *Journal of Pineal Research*, 2022, 73(4): e12829.
- [29] SALLINEN P, MÄNTTÄRI S, LESKINEN H, et al. Long-term postinfarction melatonin administration alters the expression of DHPR, RyR2, SERCA2, and MT2 and elevates the ANP level in the rat left ventricle[J]. *Journal of Pineal Research*, 2008, 45(1): 61-69.
- [30] DOMINGUEZ-RODRIGUEZ A, ABREU-GONZALEZ P, REITER R J. Clinical aspects of melatonin in the acute coronary syndrome[J]. *Current Vascular Pharmacology*, 2009, 7(3): 367-373.
- [31] HOSSEINI L, VAFAEE M S, BADALZADEH R. Melatonin and nicotinamide mononucleotide attenuate myocardial ischemia/reperfusion injury via modulation of mitochondrial function and hemodynamic parameters in aged rats[J]. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 2020, 25(3): 240-250.
- [32] CHRISTERSSON C, LINDAHL B, SIEGBAHN A. The composition and daily variation of microparticles in whole blood in stable coronary artery disease[J]. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 2016, 76(1): 25-32.
- [33] BENNARDO M, ALIBHAI F, TSIMAKOURIDZE E, et al. Day-night dependence of gene expression and inflammatory responses in the remodeling murine heart post-myocardial infarction[J]. *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 2016, 311(6): R1243-R1254.
- [34] SCHILPEROORT M, VAN DEN BERG R, BOSMANS L A, et al. Disruption of circadian rhythm by alternating light-dark cycles aggravates atherosclerosis development in APOE\*3-Leiden.CETP mice[J]. *Journal of Pineal Research*, 2020, 68(1): e12614.
- [35] MARTINO T, ARAB S, STRAUME M, et al. Day/night rhythms in gene expression of the normal murine heart[J]. *Journal of Molecular Medicine*, 2004, 82(4): 256-264.
- [36] KE D S. Overwork, stroke, and karoshi-death from overwork[J]. *Acta Neurologica Taiwanica*, 2012, 21(2): 54-59.
- [37] BARCLAY J L, SHOSTAK A, LELIAVSKI A, et al. High-fat diet-induced hyperinsulinemia and tissue-specific insulin resis-



- tance in Cry-deficient mice[J]. *American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism*, 2013, 304(10): E1053-E1063.
- [38] GRIMALDI B, BELLET M M, KATADA S, et al. PER2 controls lipid metabolism by direct regulation of PPAR $\gamma$ [J]. *Cell Metabolism*, 2010, 12(5): 509-520.
- [39] LAMIA K A, PAPP S J, YU R T, et al. Cryptochromes mediate rhythmic repression of the glucocorticoid receptor[J]. *Nature*, 2011, 480(7378): 552-556.
- [40] MATEJOVIC M, CHVOJKA J, SYKORA R, et al. A 24-h work shift in intensive care personnel: Biological pathways between work stress and ill health[J]. *The Journal of International Medical Research*, 2011, 39(2): 629-636.
- [41] EVERETT L J, LAZAR M A. Nuclear receptor Rev-erb $\alpha$ : Up, down, and all around[J]. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, 2014, 25(11): 586-592.
- [42] BHATWADEKAR A D, BELI E, DIAO Y P, et al. Conditional deletion of Bmal1 accentuates microvascular and macrovascular injury[J]. *The American Journal of Pathology*, 2017, 187(6): 1426-1435.
- [43] CHANG L, XIONG W H, ZHAO X J, et al. Bmal1 in perivascular adipose tissue regulates resting-phase blood pressure through transcriptional regulation of angiotensinogen[J]. *Circulation*, 2018, 138(1): 67-79.
- [44] SAITO T. The vascular clock system generates the intrinsic circadian rhythm of vascular contractility[J]. *Journal of Smooth Muscle Research*, 2015, 51: 95-106.
- [45] TSIMAKOURIDZE E V, ALIBHAI F J, MARTINO T A. Therapeutic applications of circadian rhythms for the cardiovascular system[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2015, 6: 77.
- [46] SCHOENHARD J A, SMITH L H, PAINTER C A, et al. Regulation of the PAI-1 promoter by circadian clock components: Differential activation by BMAL1 and BMAL2[J]. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 2003, 35(5): 473-481.
- [47] SOMANATH P R, PODREZ E A, CHEN J H, et al. Deficiency in core circadian protein Bmal1 is associated with a prothrombotic and vascular phenotype[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2011, 226(1): 132-140.
- [48] HERGENREIDER E, HEYDT S, TRÉGUER K, et al. Atheroprotective communication between endothelial cells and smooth muscle cells through miRNAs[J]. *Nature Cell Biology*, 2012, 14(3): 249-256.
- [49] YOSHITANE H, OZAKI H, TERAJIMA H, et al. Clock-controlled polyphonic regulation of circadian rhythms through canonical and noncanonical E-boxes[J]. *Molecular and Cellular Biology*, 2014, 34(10): 1776-1787.
- [50] PATHAK R, SHAO L, CHAFEKAR S M, et al. IKK $\beta$  regulates endothelial thrombomodulin in a Klf2-dependent manner[J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2014, 12(9): 1533-1544.
- [51] 顾 嫵. 运用中医理论探讨冠心病的发作时间与护理[J]. *现代护理*, 2006(16): 1535-1536.
- [52] 黄森宇. 基于子午流注理论探索冠心病慢性心衰患者 eNOS 浓度的昼夜规律[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2018.
- [53] LACEY M, BARIBAULT C, EHRLICH K C, et al. Atherosclerosis-associated differentially methylated regions can reflect the disease phenotype and are often at enhancers[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 280: 183-191.
- [54] SMOLENSKY M H, HERMIDA R C, GENG Y J. Chronotherapy of cardiac and vascular disease: Timing medications to circadian rhythms to optimize treatment effects and outcomes[J]. *Current Opinion in Pharmacology*, 2021, 57: 41-48.
- [55] 张 达. 午时灸五脏俞治疗心脾两虚证失眠的疗效评价研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2018.
- [56] 王怀宇. 运用温阳化痰方结合时间给药法治疗冠心病心绞痛(阳虚血瘀型)的临床研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2021.
- [57] 牟大鹏. 择时服药治疗夜间发作心绞痛 60 例观察[J]. *实用中医内科杂志*, 2007, 21(2): 94-95.
- [58] 李 萍, 孙 薇. 参脉饮择时服药治疗气阴两虚型心悸 60 例疗效观察[J]. *四川中医*, 2019, 37(11): 76-79.
- [59] 王 玫, 陈锦秀, 肖彬新, 等. 子午流注择时穴位按摩治疗气虚血瘀型冠心病稳定型心绞痛伴焦虑状态的疗效观察[J]. *全科护理*, 2022, 20(22): 3088-3091.
- [60] 张 贺, 张 健, 杜艳君, 等. 子午流注纳子法穴位贴敷干预稳定性劳力型心绞痛的临床研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(9): 1476-1479.
- [61] 袁美琪. 子午流注择时温和灸对稳定性冠心病失眠病人的效果观察[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2021.
- [62] 童 康. 子午流注择时热敏灸疗法治疗阳虚水泛型慢性心力衰竭急性失代偿期的临床研究[D]. 福州: 福建中医药大学, 2021.
- [63] 张 玲. 子午流注艾灸联合耳穴压豆对冠心病伴功能性便秘干预效果评价[J]. *中外女性健康研究*, 2019(5): 23-24, 109.
- [64] KHOSRAVIPOUR M, KHANLARI P, KHAZAIE S, et al. A systematic review and meta-analysis of the association between shift work and metabolic syndrome: The roles of sleep, gender, and type of shift work[J]. *Sleep Medicine Reviews*, 2021, 57: 101427.