

·综述·

本文引用: 刘映志, 于子璇, 陆玉雯, 柳 岳, 陈偶英, 李 杰. 冠心病的中医药择时干预策略研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2026, 46(3): 643–650.

冠心病的中医药择时干预策略研究进展

刘映志^{1,2}, 于子璇^{1,2}, 陆玉雯^{1,2}, 柳 岳^{1,2}, 陈偶英¹, 李 杰^{1,2*}

1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208; 2. 湖南中医药大学中医诊断学湖南省重点实验室, 湖南 长沙 410208

〔摘要〕昼夜节律是生物体内固有的生理机制, 其紊乱与冠心病等心血管疾病的发生发展密切相关。不同冠心病亚型的昼夜节律存在明显差异: 稳定型心绞痛以上午 9:00–12:00 为发作高峰, 相对风险升高 3.0 倍; 不稳定型心绞痛高发时段提前至 6:00–12:00, 与动脉粥样硬化斑块破裂的时间窗高度吻合; 我国急性心肌梗死患者呈独特双峰分布, 与西方人群晨起单峰模式显著不同。基于子午流注理论的中医药择时干预, 结合气血流注时辰规律与亚型发病特点, 通过择时服药、针刺、穴位敷贴、艾灸等方法, 可有效改善患者临床症状与生活质量。相关研究证实了子午流注理论在冠心病中的差异化应用价值, 为精准择时治疗提供理论依据, 体现了中医“天人合一”理念在个体化医学中的重要意义。

〔关键词〕冠心病; 昼夜节律; 子午流注; 中医药择时干预; 差异化应用

〔中图分类号〕R259

〔文献标志码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2026.03.029

Research progress on chrono-intervention strategies of TCM for coronary heart disease

LIU Yingzhi^{1,2}, YU Zixuan^{1,2}, LU Yuwen^{1,2}, LIU Yue^{1,2}, CHEN Ouying¹, LI Jie^{1,2*}

1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. Hunan Key Laboratory of Chinese Medicine Diagnostics, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China

〔Abstract〕Circadian rhythm is an inherent physiological mechanism in living organisms, and its disruption is closely associated with the occurrence and development of cardiovascular diseases such as coronary heart disease (CHD). Significant differences in circadian rhythms exist across different CHD subtypes: stable angina pectoris exhibits a peak incidence between 9:00 and 12:00, with a 3.0-fold increase in relative risk; unstable angina pectoris demonstrates a high incidence period that shifts earlier to 6:00–12:00, closely aligning with the time window of atherosclerotic plaque rupture; notably, patients with acute myocardial infarction in China show a unique bimodal distribution, contrasting with the morning unimodal pattern in Western populations. The chrono-intervention of TCM based on the midnight-noon ebb-flow theory, combining the temporal rules of qi and blood circulation with the onset characteristics of different subtypes, can effectively alleviate clinical symptoms and improve the quality of life of patients through methods such as chrono-medication, acupuncture, acupoint application, and moxibustion. Relevant studies have confirmed the differential application value of the midnight-noon ebb-flow theory in CHD, providing a theoretical basis for precise chronotherapy, and reflecting the significance of the TCM concept of "man-nature unity".

〔收稿日期〕2025-01-08

〔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(2023JJ30452, 2024JJ8236); 湖南省卫生健康委员会科研重点课题(20254078); 湖南中医药大学研究生创新课题(2024CX152, 2024CX151, 2024CX150)。

〔通信作者〕* 李 杰, 男, 博士, 教授, 博士研究生导师, E-mail: 003290@hnu.cm.edu.cn。

in personalized medicine.

[**Keywords**] coronary heart disease; circadian rhythm; midnight-noon ebb-flow; chrono-intervention of TCM; differential application

昼夜节律作为生物体内一种固有生理节律,广泛存在于各种生理活动中,对维持生物体的健康至关重要,其主要受下丘脑视交叉上核调控^[1]。昼夜节律的紊乱已被证实与多种疾病的发生发展密切相关,包括心血管疾病,特别是冠心病^[2]。冠心病作为一种常见的心血管疾病,其发病和症状表现也呈现出明显的昼夜节律特征^[3]。近年来,随着中医理论的深入研究和临床应用的不断拓展,子午流注理论作为中医时间医学的重要组成部分,逐渐在冠心病的治疗中展现出其独特优势。本文旨在综述昼夜节律与冠心病的关系,以及中医药干预冠心病昼夜节律的研究进展,以为冠心病的治疗提供新的思路和方法。

1 昼夜节律的概念

昼夜节律是生物体内一种固有的、周期约 24 h 的生理性节律,生物体为适应地球自转的日夜更替演化出该调控机制,其广泛参与睡眠-觉醒周期、体温变化、激素分泌、代谢水平以及心血管功能等多种生理活动的调节^[4]。在人体中,昼夜节律主要由位于下丘脑视交叉上核的生物钟所调控,整合来自外界环境(如光照)的信息,并通过神经内分泌途径调控全身各系统的节律性活动^[5]。昼夜节律的维持稳定对于生物体的健康至关重要,其紊乱可能导致多种疾病的发生和发展^[6]。

1.1 子午流注与昼夜节律

《灵枢·顺气一日分为四时》载:“朝则人气始生,病气衰,故旦慧;日中人气长,长则胜邪,故安;夕则人气始衰,邪气始生,故加;夜半人气入脏,邪气独居于身,故甚也。”此观点基于天人合一的整体观念,阐释了病情日内变动与阳气消长密切相关,阳盛则病缓,阴盛则病重。子午流注作为中医时间医学的核心理论之一,详细阐述了人体气血随时间流转的规律,强调了人体生理功能与自然界时间变化的紧密联系。有研究显示,冠心病在夜间子时(23:00—1:00)发作频率最高,而心脏功能则在午时(11:00—13:00)达到峰值,子时降至最低,这一现象不仅揭示了冠心病发病的昼夜节律特征,也印证了子午流注理论中关于心经气血盈亏的时间

规律,进一步探究冠心病的发病机制,发现其与阳气的盛衰紧密相关^[6]。中医理论认为,阳气是人体生命活动的动力源泉,其盛衰直接影响着人体的健康状态。研究发现,内皮型一氧化氮合酶的表达模式与子午流注理论中心经气血盈亏的时间规律高度一致,且冠心病“晨轻夜重,平旦趋稳”的病情日节律也与阳气在日中的盛衰变化相吻合,这表明冠心病的发病不仅受到生物钟的调控,还与中医理论中的阳气盛衰密切相关^[7]。从西医角度看,昼夜节律或生物钟是调控人体生理功能的重要机制之一。心血管疾病的发病、心血管事件的发作以及心血管药物的疗效均呈现出明显的昼夜节律性。这种节律性与人体内部的生物钟机制密切相关,是机体适应外界环境变化、维持内环境稳定的重要体现。子午流注理论则提供了从时间维度认识人体生理病理变化的独特视角,为中西医结合研究冠心病等心血管疾病的发病机制、制定治疗策略提供了新的思路和方法^[8]。

1.2 生物钟与昼夜节律

昼夜节律是西医生物钟的核心概念,是与代谢和营养密切相关的周期性波动的生命活动,通过响应外部环境因素的变化,系统地调节生物体内的重要生理过程^[9]。昼夜节律系统由中央时钟系统和外围时钟系统组成:中央时钟系统位于下丘脑前部的视交叉上核,由许多在协调生物节律中发挥作用的细胞自主节律振荡器组成;外周时钟系统广泛存在于如心、肝、肺、肾和脂肪等几乎所有组织细胞中,维持生物节律并协调组织特异性基因表达,如视网膜感知外部光线和环境变化,并通过视神经将信号传输到视交叉上核,进而通过神经递质、内分泌和体液途径调节外周生物节律振荡^[10]。在分子水平上,昼夜节律由多个昼夜节律基因及其蛋白组成的复杂转录-翻译反馈回路维持^[11]。其中,脑和肌肉芳香烃受体核转位蛋白 1-昼夜节律运动输出周期因子(brain and muscle arnt-like protein 1-circadian locomotor output cycles kaput, Bmal1-Clock)蛋白作为异二聚体结合进入细胞核,并与周期基因 Per1/Per2/Per3 和隐花色素基因(CRY1/CRY2)启动子区域的 E 盒结合,激活其表达、转录和翻译,产生 Per 和 CRY 蛋白;当 Per 和 CRY 蛋白积累到一定水平时,会结合形成新

的异二聚体,负向调节 Bmal1-Clock 的转录激活活性,这些反馈回路形成了一个复杂的调控网络,有节奏地控制许多靶基因的表达^[12-16]。一项关于昼夜节律基因多态性与氯吡格雷抵抗易感性之间的研究纳入了 204 名稳定型冠心病患者,其中 96 例被认为存在氯吡格雷抵抗,结果发现,CRY1、CACNA1C、PRKCG 等节律基因多态性改变了患者对氯吡格雷的反应,且 rs1801260 多态性可能导致 Clock 基因 mRNA 表达水平升高,从而诱发氯吡格雷抵抗的发生,这一发现为揭示氯吡格雷抵抗的遗传机制提供了新视角^[17]。

2 冠心病的昼夜节律特征

近年来研究表明,不同冠心病分型的昼夜节律特征存在显著差异,这一发现为精准择时治疗冠心病提供了重要理论基础。

2.1 西医疾病分型的节律特征

稳定型心绞痛表现出明确的晨起发病高峰模式。欧洲心绞痛昼夜变化调查发现,稳定型心绞痛在 9:00—12:00 时段的发作风险显著增加,相对风险高达约 3.0 倍^[18]。该时段约 74% 的心绞痛发作与体力活动密切相关,主要受交感-迷走神经平衡的调控^[19]。

不稳定型心绞痛的高发时段较稳定型心绞痛提前,主要集中在 6:00—12:00 时段。一项溶栓治疗 7 731 例心肌梗死患者的试验分析显示,不稳定型心绞痛和非 Q 波心肌梗死的发病高峰均出现在上午 6:00—12:00,这一时间窗与动脉粥样硬化斑块破裂的易发时间高度吻合^[20]。

急性心肌梗死的昼夜节律特征在不同人群中呈现显著差异。GUO 等^[21]对 7 805 例中国 ST 段抬高型心肌梗死患者的研究发现,中国人群表现出独特的双峰分布模式,第 1 个高峰出现在上午 8:38(95% CI:7:49—9:28),第 2 个高峰出现在中午 12:55(95% CI:7:39—18:10)。这一双峰模式明显不同于西方人群的晨起单峰模式,可能与遗传因素、生活方式、饮食习惯等多种遗传-环境交互作用有关^[22]。

不同冠心病分型的昼夜节律异质性特征,为精准择时治疗提供了重要依据。病理生理基础对比表明:稳定型心绞痛主要反映神经内分泌节律调控,不稳定型心绞痛更多体现炎症和凝血系统的昼夜变化,急性心肌梗死则涉及更为复杂的多系统相互作用^[15]。

一项研究发现,BMAL1-HIF2A 异二聚体调控心肌损伤的昼夜变化,心肌损伤在 15:00 最轻,凌晨 3:00 最严重,这一发现为冠心病昼夜节律的分子机制提供了新视角^[23]。

冠心病昼夜节律特征还与多种因素相关:血压昼夜节律变化是重要影响因素,正常情况下血压夜间较低,清晨和上午逐渐升高;冠心病患者常出现非杓型血压,夜间血压下降幅度减小或消失,加重心脏负担^[24]。血液凝固性在清晨时段因交感神经系统活动增强和血浆儿茶酚胺水平升高而增加,血小板聚集性增强,增加血栓形成风险^[25]。冠状动脉张力同样受昼夜节律调节,清晨时段冠状动脉易发生痉挛,可导致心肌缺血^[26]。昼夜节律基因多态性研究显示,CRY1、CACNA1C 和 PRKCG 等节律基因的多态性可影响患者对氯吡格雷的反应,为个体化用药提供遗传学依据^[27]。此外,昼夜节律基因与血脂代谢关系的研究表明,这些基因在血脂异常和冠心病发病机制中发挥重要作用^[28]。

2.2 中医辨证分型的节律特征

从中医辨证角度分析,不同证型的冠心病患者在发病时间上亦呈现出特定的节律性规律,这一发现为临床择时治疗提供了更为完整的理论指导。

气虚血瘀证是冠心病最常见的证型之一,此类患者多在晨起或劳累后发作。其心绞痛发作高峰与晨起阳气升发时段密切相关,体现了“气为血之帅”的中医病机理论。

痰浊壅塞证患者多在夜间或饱食后发病,与脾胃运化功能的昼夜变化密切相关。戌时(19:00—21:00)至亥时(21:00—23:00)为心包经和三焦经当令之时,此时段若饮食不节或过食肥甘厚味,致脾失健运,痰浊内生,上犯心脉,阻遏心阳,易致胸闷心痛。临床观察发现,痰浊壅塞型患者症状与饮食、时辰密切相关,与脾胃运化功能的昼夜节律变化相吻合。

阴寒凝滞证患者多在子时(23:00—1:00)、丑时(1:00—3:00)等阳气最弱时段发作。《素问·生气通天论篇》云:“阳气者,若天与日,失其所则折寿而不彰。”夜半子时为一日之中阴气最盛、阳气最弱之时,寒凝血脉,心阳被遏,易发心痛。变异型心绞痛(冠状动脉痉挛性心绞痛)患者多属此证型,其发作高峰恰在凌晨时段,与阴寒凝滞的病机特点高度吻合^[29]。

心肾阴虚证患者多在午后阴虚内热加重时出现症状。午时(11:00—13:00)至未时(13:00—15:00)阳

气隆盛,阴虚患者因阴液不足、不能制阳,致阴虚火旺之象加剧,心失所养,虚火扰心,可见心悸、胸闷、潮热等症状。

气阴两虚证兼具气虚与阴虚的特点,患者可在晨起阳气升发不足时和午后阴虚内热时均出现症状加重,呈现双峰发作模式。

3 昼夜节律影响下中医药干预冠心病的研究进展

昼夜节律紊乱已被证实为冠心病发病的独立危险因素之一,可通过影响自主神经系统平衡、改变冠状动脉血流及破坏心肌细胞氧供需平衡等机制,促进心肌缺血的发生发展。因此,基于昼夜节律的中医药择时干预对冠心病的防治具有重要意义。

3.1 冠心病的择时中药疗法

基于子午流注理论的择时中药疗法是冠心病中医药干预的核心内容,根据药物剂型的不同,可分为汤剂、中成药和注射剂三大类。

3.1.1 汤剂的择时应用 汤剂作为中医最传统的剂型,具有组方灵活、可随证加减的优势,在冠心病择时治疗中应用最为广泛。张兴等^[30]融合《伤寒论》与子午流注原理,认为午时心经气血最为旺盛,可最大限度地发挥药物温散心阳、疏通经络的作用,故针对 5:00—6:00 胸痛频发患者,提出在午时(11:00—13:00)服用温散心阳方药(桂枝、干姜、薤白、黄芪、白术、炙甘草、枳实、白芍、柴胡、厚朴、瓜蒌、丹参组方),结果显示成效显著,患者的胸痛症状得到了明显缓解。牟大鹏^[31]将午时(11:00—13:00)给药策略应用于夜间发作心绞痛患者,通过午时给予血府逐瘀汤(生地、桃仁、红花、枳实、赤芍、桔梗、柴胡、牛膝各 15 g,川芎、炙甘草各 10 g)治疗,观察到心绞痛症状明显改善。李萍等^[32]研究发现,分别在午时(11:00—13:00)心经流注时段和戌时(19:00—21:00)心包经流注时段给予参麦饮(党参 15 g,麦冬 15 g,五味子 10 g,柴胡 6 g,清半夏 10 g,炙甘草 10 g,陈皮 15 g,茯苓 15 g,枳壳 10 g,厚朴 10 g,甘松 10 g,黄精 15 g)治疗气阴两虚型心悸患者,结果显示与常规服药治疗相比,治疗组心电图表现及 24 小时心脏早搏次数均明显减少,中医证候总有效率也显著优于常规治疗。王怀宇^[33]在阳虚血瘀型冠心病心绞痛的治疗中,将子午流注理论与时间药理学相结合,在常规治疗基础上加用温阳化瘀方(巴戟天 10 g,鸡血藤 10 g,

肉桂 5 g,当归 10 g,桃仁 10 g,红景天 6 g,茯苓 10 g,白术 10 g,芍药 10 g,炙甘草 10 g),并选择卯时(5:00—7:00)和酉时(17:00—19:00)服药,结果显示,患者胸闷、胸痛、畏寒肢冷以及心悸怔忡等临床症状显著缓解,为阳虚血瘀型心绞痛患者提供了新的治疗思路。

3.1.2 中成药的择时应用 中成药具有服用方便、剂量固定、便于携带的优势,适合冠心病患者长期择时服用。复方丹参滴丸作为治疗冠心病心绞痛的经典中成药,具有活血化瘀、理气止痛的功效,基于子午流注理论,午时(11:00—13:00)心经气血旺盛,此时服用可更好地发挥其改善心肌缺血的作用。速效救心丸以川芎、冰片为主要成分,具有行气活血、祛瘀止痛的作用,对于气滞血瘀型心绞痛患者,可结合其发作时间规律,在高发时段前 30 min 预防性含服。麝香保心丸由麝香、苏合香、蟾酥、人参等组成,具有芳香温通、益气强心的功效,基于冠心病晨起高发的节律特点,清晨服用有助于应对晨起交感神经兴奋所致的心血管事件高风险时段。通心络胶囊以益气活血、通络止痛为主要功效,根据子午流注理论,午时为心经当令之时,择时给药理论上可提高其通络止痛的临床效果。

3.1.3 注射剂的择时应用 中药注射剂起效迅速、生物利用度高,在冠心病住院患者的择时治疗中具有一定优势。基于子午流注理论,丹参注射液、参麦注射液、生脉注射液等常用注射剂的择时应用,可结合心经(午时)、心包经(戌时)的气血流注规律合理安排给药时间,以期增强益气活血、养阴通脉的临床效果。目前,该领域的高质量临床研究尚待进一步开展。

3.2 冠心病的择时中医外治疗法

3.2.1 冠心病的择时针刺疗法 择时针刺疗法是依据子午流注时辰规律,通过精确推算脏腑经络气血的盛衰循环,从而确定最佳取穴时机的一种个性化治疗方法,该疗法将针灸的精髓与自然节律巧妙结合,展现了中医“天人合一”的哲学思想^[34]。择时针刺疗法的理论基础在中医经典著作《黄帝内经》中已有深刻阐述,如《素问·八正神明论篇》所言“凡刺之法,必候日月星辰,四时八正之气,气定乃刺之”,强调针刺治疗需遵循天文历法与自然界四时八节之气的变化规律,在日月星辰运行至特定位置、气机相对稳定的时刻施针,以确保治疗效果。

子午流注纳子法和子午流注纳甲法都属于择时针刺疗法,注重因时施治,根据五输穴属性以及五行生克关系和阴阳消长规律,在经脉气血流注最充足的时辰行腧穴针刺治疗^[35-36]。李春玲等^[37]采用子午流注纳子法(每天针刺丘墟穴1次)配合枣仁甘草汤加味(每晚22:00—22:30温服1剂,酸枣仁30g、甘草10g、葛根30g、桂枝6g、丹参30g)治疗子时(23:00—1:00)静息心绞痛,结果显示患者的心绞痛程度和发作频率均显著改善。尚韬^[38]在中药汤剂(党参、巴戟天、茯苓各20g,仙茅、白术、三七、制半夏、桂枝、川芎各15g,当归、炙甘草各10g)的基础上,结合子午流注纳甲法针刺治疗冠心病心绞痛患者,结果显示,治疗组中医证候积分和心绞痛症状评分均显著优于单纯中药对照组。杨颖^[39-40]针对室性早搏伴失眠患者采用子午流注纳子法在午时按时开穴进行针刺,结果显示,治疗组临床疗效、匹兹堡睡眠质量指数以及室性早搏次数均显著优于对照组,且避免了传统抗心律失常药和安眠药可能带来的不良反应,提高了患者的接受度和生活质量。许明山等^[41]运用子午流注针法治疗气阴两虚或心血瘀阻型冠心病心绞痛,结果显示,中医症状有效率为91.41%、心绞痛有效率为88.59%,心绞痛发作次数、持续时间、发作程度及硝酸甘油日耗量均较治疗前减少,血液流变学指标均显著改善。王红涛^[42]将子午流注纳甲法与辨证取穴相结合,予冠心病心绞痛患者行子午流注择时(8:00—17:30)针刺治疗,结果显示其在改善心肌缺血缺氧状态、减少心绞痛发作次数和持续时间、减少硝酸甘油服用量等方面均有显著效果。王少锋^[43]将子午流注开穴与辨证取穴结合,对248例冠心病心绞痛患者进行维持4周的逐日按时开穴治疗,并根据患者的不同证型(如心血瘀阻、气虚血瘀、气滞血瘀、痰阻心脉等)分别针刺相应穴位,结果发现,中西医结合治疗组的总有效率显著高于单纯西药治疗组,可有效改善患者的心绞痛症状评分、中医证候评分和运动平板试验Duke评分,也进一步揭示了子午流注针法与心血管疾病之间存在着密切联系。此外,一项基于子午流注理论运用揠针干预胸痹心痛(心血瘀阻证)合并不寐的研究发现,该方法能显著改善患者的睡眠质量、焦虑情绪、收缩压和心率,为冠心病护理提供了新思路^[44]。

3.2.2 冠心病的择时穴位贴敷疗法 穴位贴敷借助穴位给药的整体调节性、放大性来优化药物吸收效

果,促进药物成分随气血运行流注于各经络脏腑,充分发挥药效以治疗疾病。研究发现,子午流注穴位贴敷用于冠心病治疗,能够显著降低患者的中医症状积分,减少心绞痛发作次数,缩短心绞痛持续时间,减少硝酸甘油用量,改善心电图和心肌缺血情况,并有效缓解患者的抑郁情绪^[45]。以子午流注时辰归属理论为依据,结合病候和气血流注规律,选择午时至未时(11:00—15:00)穴位贴敷,能有效缓解冠心病患者的胸闷胸痛症状,提高治疗有效率,缩短平均住院天数,提升患者生活质量。孙晓丽^[46]研究表明,每天午时(11:00—13:00)对患者进行穴位贴敷治疗,能显著提高治疗总有效率,减少心绞痛发作频次和持续时间,降低心绞痛证候积分,改善心功能等级,并缩短心绞痛控制时间,相比常规治疗具有更显著的疗效。同时,费凯等^[47-48]研究发现,每天午时(11:00—13:00)对冠心病患者进行穴位贴敷治疗,能更有效地抑制炎症反应、改善中医证候和生化指标,显著提高临床有效率。张贺等^[49]依据人体十二经脉气血运行时辰规律及五输穴五行属性,严格按时辰选择对应经脉穴位,并遵循“虚补实泻”原则,于每天午时(11:00—13:00)对气滞血瘀型稳定性劳力型心绞痛患者的心俞、膻中、内关穴进行贴敷,治疗后患者心绞痛症状积分、硝酸甘油减停率、中医症状积分改善显著优于常规西药治疗,有效改善患者临床症状和生活质量,且安全性高。何石燃等^[50]研究表明,每天午时至未时(11:00—15:00)行穴位贴药法能够显著改善冠心病患者的胸痛胸闷症状,并优化心功能指标,相比常规治疗具有更好的临床效果。赵蔷薇^[51]在午时至酉时(11:00—19:00)对冠心病心绞痛患者施以穴位贴敷结合行为干预(包括感知危险、形成信念和行为确立),可改善患者血压水平、心功能和生活质量。

3.2.3 冠心病的其他中医外治疗法 除针刺和穴位贴敷外,按摩、艾灸、耳穴压豆等中医特色外治疗法,在冠心病择时治疗中亦发挥辅助作用。王玫等^[52]于午时(11:00—13:00)选择内关及足三里穴进行按摩,可改善气虚血瘀型冠心病患者的焦虑状态。宫明佳^[53]择午时(11:00—13:00)和戌时(19:00—21:00)进行耳穴压豆联合养心汤治疗,能够改善稳定型心绞痛患者的中医证候积分和心绞痛症状。张玲^[54]将无烟艾灸与耳穴压豆联合应用于冠心病伴功能性便秘患者的治疗,于卯时至辰时(5:00—9:00)施治,通过

补益脾胃、调畅气机,达到标本兼治的效果。高彩^[55]采用子午流注纳甲法指导低频电脉冲治疗,对冠心病经皮冠脉介入术后患者的焦虑、抑郁等症状具有显著改善作用。苏晶^[56]采用子午流注纳子法择辰时(7:00—9:00)行腹部穴位按摩,可改善 PCI 术后便秘症状。另有研究显示,辰时(7:00—9:00)行腹部按摩和穴位贴敷,不论是单独还是联合使用均能有效改善气虚型冠心病患者的便秘症状,其中联合护理效果最佳^[57]。袁美琪^[58]根据子午流注理论,在午时(11:00—13:00)和戌时(19:00—21:00)对冠心病稳定型心绞痛(阳气虚衰证)伴失眠患者进行温和灸治疗,结果显示,这种择时灸法能显著改善患者的睡眠质量和生活质量,效果优于非特定时间施灸。

4 讨论与结论

4.1 冠心病合并其他疾病的择时干预策略

临床实践中,冠心病常与高血压、糖尿病、高脂血症等疾病合并存在,这种共病状态对择时治疗策略的制定提出了更高要求。降压药物和心血管保护药物的择时给药需要协同考虑,有研究表明,晚间服用降压药有助于降低晨峰血压^[59],但其对心血管终点事件的改善效果尚存争议,临床应用需结合患者个体血压节律综合考量。建议在睡前服用长效降压药以平稳控制晨峰血压,同时在午时服用活血化瘀类中药以保护心脏。冠心病合并糖尿病患者需要关注血糖波动与心肌缺血的节律性关联,餐后血糖高峰可加重心肌缺血^[60-61],因此,择时治疗应兼顾血糖控制和心脏保护。

4.2 复合证型的个体化择时治疗

冠心病患者常表现为复合证型,如气虚血瘀兼痰浊证、阳虚寒凝兼气滞证等,其最佳给药时机可能与单一证型有所不同,需要综合权衡。对于气虚血瘀兼痰浊证患者,建议在午时(11:00—13:00)服用益气活血药物以扶正祛瘀,在戌时(19:00—21:00)服用化痰降浊药物以顺应脾胃运化规律。对于阳虚寒凝兼气滞证患者,建议在卯时(5:00—7:00)服用温阳散寒药物以助阳气升发,在酉时(17:00—19:00)服用理气活血药物以疏通经络。

4.3 择时治疗在临床推广中面临的关键问题

当前,择时治疗在临床推广中仍面临诸多挑战。首先,择时治疗方案的标准化和规范化程度不足,不同研究采用的给药时间、疗程和疗效评价标准存在

较大差异,亟须开展多中心、大样本的随机对照试验,制定统一的择时治疗临床实践指南。其次,个体昼夜节律差异对最佳给药时间的影响尚未得到充分重视,不同患者的生物钟类型(晨型或夜型)可能影响其对择时治疗的反应,未来研究应探索基于个体节律特征的精准择时方案。再次,现代生活方式如轮班工作、熬夜、跨时区旅行等对患者内源性节律的干扰日益普遍,如何在节律紊乱的患者中应用择时治疗是一个值得深入研究的课题。此外,中西医结合择时治疗的协同机制尚不明确,西药的时间药理学与中医子午流注理论如何有机整合,需要从分子生物学和临床研究两个层面加以阐明。

4.4 结论

综上所述,昼夜节律在冠心病的发病和治疗中扮演着重要角色。通过深入研究昼夜节律与冠心病的关系,发现冠心病的发作具有显著昼夜节律特征,不同西医分型和中医证型呈现出差异化发病时间规律,且昼夜节律紊乱是冠心病发病的独立危险因素之一。中医药干预特别是基于子午流注理论的择时治疗,通过精确的时间选择和个体化的治疗方案,使其与人体气血流注的周期性变化相协调,从而达到最佳的治疗效果,能够有效改善冠心病患者的临床症状和生活质量。上述各类中医药择时干预均体现了“天人合一”与“因时制宜”的诊疗理念,为中医时间医学的科学性提供了临床研究支持。未来研究应进一步探索冠心病合并症和复合证型的个体化择时方案,推进择时治疗的标准化进程,为冠心病患者提供更加精准有效的中医药治疗策略。

参考文献

- [1] HASTINGS M H, MAYWOOD E S, BRANCACCIO M. Generation of circadian rhythms in the suprachiasmatic nucleus[J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2018, 19(8): 453-469.
- [2] CRNKO S, DU PRÉ B C, SLUIJTER J P G, et al. Circadian rhythms and the molecular clock in cardiovascular biology and disease[J]. *Nature Reviews Cardiology*, 2019, 16(7): 437-447.
- [3] LECOUR S, DU PRÉ B C, BØTKER H E, et al. Circadian rhythms in ischaemic heart disease: Key aspects for preclinical and translational research: Position paper of the ESC working group on cellular biology of the heart[J]. *Cardiovascular Research*, 2022, 118(12): 2566-2581.
- [4] LIU C R, TANG X R, GONG Z S, et al. Circadian rhythm sleep disorders: Genetics, mechanisms, and adverse effects on health[J]. *Frontiers in Genetics*, 2022, 13: 875342.

- [5] CHELLAPPA S L, VUJOVIC N, WILLIAMS J S, et al. Impact of circadian disruption on cardiovascular function and disease[J]. Trends in Endocrinology and Metabolism, 2019, 30(10): 767–779.
- [6] 刘博通, 张明雪. 浅谈冠心病的中医时间医学研究[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(1): 126–128.
- [7] 刘洋, 梁群, 李鹤然, 等. 子午流注理论在心系疾病治疗中的应用[J]. 上海中医药杂志, 2022, 56(11): 53–57.
- [8] 刘紫薇, 成泽东, 董宝强, 等. 基于《黄帝内经》“审察卫气, 为百病母”理论探讨针刺治疗冠心病[J]. 辽宁中医杂志, 2023, 50(5): 64–66.
- [9] 王文栋, 苏翰博, 樊茜茜, 等. 冠心病与生物钟关联靶基因的生物信息学挖掘[J]. 医学研究与教育, 2020, 37(5): 1–13.
- [10] 殷洪山. 生物钟紊乱及吸烟致动脉粥样硬化机制的研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [11] YI J S, DÍAZ N M, D'SOUZA S, et al. The molecular clockwork of mammalian cells[J]. Seminars in Cell & Developmental Biology, 2022, 126: 87–96.
- [12] 徐乐. 时钟基因 REV-ERB α , ROR α 及炎症小体 NLRP3 在心房颤动患者外周血中表达的相关性及临床意义研究[D]. 扬州: 扬州大学, 2023.
- [13] 张爱宁, 张艺, 季烨龙, 等. 时钟基因 Period 家族的昼夜节律在心血管疾病中的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(21): 4212–4218.
- [14] ŠKRLEC I, MILIC J, HEFFER M, et al. Genetic variations in circadian rhythm genes and susceptibility for myocardial infarction[J]. Genetics and Molecular Biology, 2018, 41(2): 403–409.
- [15] DURGAN D J, YOUNG M E. The cardiomyocyte circadian clock: Emerging roles in health and disease[J]. Circulation Research, 2010, 106(4): 647–658.
- [16] ŠKRLEC I. Circadian system microRNAs—Role in the development of cardiovascular diseases[J]. Advances in Protein Chemistry and Structural Biology, 2023, 137: 225–267.
- [17] SU J, YU Q L, YANG J, et al. The association of polymorphisms in related circadian rhythm genes and clopidogrel resistance susceptibility[J]. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 2021, 129(3): 196–209.
- [18] WILICH S N, KULIG M, MÜLLER-NORDHORN J. European survey on circadian variation of angina pectoris (ESCVA) in treated patients[J]. Herz, 2004, 29(7): 665–672.
- [19] SCHEER F A J L, HILTON M F, MANTZOROS C S, et al. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment[J]. PNAS, 2009, 106(11): 4453–4458.
- [20] CANNON C P, MCCABE C H, STONE P H, et al. Circadian variation in the onset of unstable angina and non-Q-wave acute myocardial infarction (the timi iii registry and timi iiib)[J]. The American Journal of Cardiology, 1997, 79(3): 253–258.
- [21] GUO Y B, CUI L N, LI L L, et al. Circadian rhythm pattern of symptom onset in patients with ST-segment elevation myocardial infarction in the Chinese population[J]. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2024, 11: 1393390.
- [22] LEU H B, CHUNG C M, LIN S J, et al. Association of circadian genes with diurnal blood pressure changes and non-dipper essential hypertension: A genetic association with young-onset hypertension[J]. Hypertension Research, 2015, 38(2): 155–162.
- [23] RUAN W, LI T, BANG I H, et al. BMAL1-HIF2A heterodimer modulates circadian variations of myocardial injury[J]. Nature, 2025, 641(8064): 1017–1028.
- [24] HERMIDA R C, CRESPO J J, DOMÍNGUEZ-SARDINA M, et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: The Hygia Chronotherapy Trial[J]. European Heart Journal, 2020, 41(48): 4565–4576.
- [25] SCHEER F A J L, MICHELSON A D, FRELINGER A L III, et al. The human endogenous circadian system causes greatest platelet activation during the biological morning independent of behaviors[J]. PLoS One, 2011, 6(9): 1–8.
- [26] YASUE H, OMOTE S, TAKIZAWA A, et al. Circadian variation of exercise capacity in patients with Prinzmetal's variant angina: Role of exercise-induced coronary arterial spasm[J]. Circulation, 1979, 59(5): 938–948.
- [27] YAO J L, LIANG J Y, LI H L. Screening for key genes in circadian regulation in advanced atherosclerosis: A bioinformatic analysis[J]. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2023, 9: 990757.
- [28] 王黎. 昼夜节律紊乱、RBP4 在轮班增加 2 型糖尿病患病风险中的作用[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2023.
- [29] JENKINS K, POMPEI G, GANZORIG N, et al. Vasospastic angina: A review on diagnostic approach and management[J]. Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease, 2024, 18: 17539447241230400.
- [30] 张兴, 叶红. 《伤寒论》与子午流注[J]. 江西中医药, 2009, 40(10): 6–7.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] 李宝. 子午流注仪治疗冠心病合并焦虑、抑郁状态临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育, 2022, 20(24): 118–120.
- [35] 高俊. 子午流注纳子法结合头针治疗轻中型颅脑损伤意识障碍的临床观察[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2023.
- [36] 叶兹文. 运用子午流注纳甲法治疗肾精亏损型耳鸣的临床研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2023.
- [37] 李春玲, 闫俊霞, 刘希良, 等. 子午流注纳子法配合中药治疗子时静息心绞痛的疗效观察[J]. 内蒙古中医药, 2014, 33(22):

- 17-18.
- [38] 尚 韬. 子午流注纳甲法治疗冠心病心绞痛疗效观察[J]. 新中医, 2016, 48(5): 32-34.
- [39] 杨 颖. 子午流注纳子法配合眼罩治疗冠心病室性早搏失眠临床观察[J]. 新中医, 2018, 50(12): 228-231.
- [40] 杨 颖. 子午流注纳子法联合眼罩热敷治疗室性早搏伴失眠疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2019, 38(1): 12-16.
- [41] 许明山, 李海洲. 子午流注针法治疗胸痹 (冠心病心绞痛)70 例临床观察[J]. 医学理论与实践, 2010, 23(6): 660-661.
- [42] 王红涛. 子午流注纳甲法结合辨证取穴针刺治疗冠心病心绞痛的临床效果观察[J]. 现代诊断与治疗, 2017, 28(21): 3945-3947.
- [43] 王少锋. 子午流注纳甲法联合氨氯地平阿托伐他汀钙片治疗冠心病心绞痛[J]. 吉林中医药, 2017, 37(9): 958-961.
- [44] 狄艳薇. 基于子午流注理论运用揠针干预胸痹心痛病心血瘀阻证不寐的效果研究[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2022.
- [45] 朱 婕. 子午流注穴位贴敷联合西药治疗冠心病胸痛胸闷 30 例[J]. 中国民族民间医药, 2018, 27(3): 114-116.
- [46] 孙晓丽. 子午流注联合穴位贴敷治疗冠心病心绞痛的临床疗效分析[J]. 医学食疗与健康, 2022, 20(17): 75-78.
- [47] 费 凯, 单晓晶, 单金平, 等. 子午流注联合穴位贴敷治疗冠心病心绞痛的临床研究[J]. 中国初级卫生保健, 2020, 34(3): 91-94.
- [48] 费 凯, 单晓晶, 单金平, 等. 子午流注穴位贴敷治疗冠心病的效果观察[J]. 保健医学研究与实践, 2021, 18(1): 72-75.
- [49] 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.
- [50] 何石燃, 韩永继, 陈佳敏. 子午流注联合穴位贴药法对改善冠心病患者症状及心功能指标的效果观察[J]. 心血管病防治知识 (学术版), 2020, 10(4): 13-15.
- [51] 赵蔷薇. 午酉时穴位贴敷结合行为干预对冠心病心绞痛患者血压、心功能及生活质量的影响[J]. 中外医学研究, 2022, 20(5): 58-61.
- [52] 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.
- [53] 宫明佳. 基于子午流注理论择时耳穴压豆联合养心汤加减治疗稳定型心绞痛的临床疗效观察[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2022.
- [54] 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.
- [55] 高 彩. 基于子午流注理论治疗冠心病 PCI 术后焦虑抑郁的临床研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2018.
- [56] 苏 晶. 子午流注纳子法穴位按摩对 PCI 术后便秘(虚秘)的护理干预效果观察[D]. 兰州: 甘肃中医药大学, 2022.
- [57] 苏 晶, 丁 劲, 李春梅, 等. 子午流注腹部按摩联合穴位贴敷对气虚型冠心病便秘患者的影响[J]. 光明中医, 2022, 37(23): 4329-4332.
- [58] 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.
- [59] MAQSOOD M H, MESSERLI F H, SKOLNICK A H, et al. Timing of antihypertensive drug therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials[J]. Hypertension, 2023, 80(7): 1544-1554.
- [60] NODE K, INOUE T. Postprandial hyperglycemia as an etiological factor in vascular failure[J]. Cardiovascular Diabetology, 2009, 8: 23.
- [61] HANSSEN N M J, KRAAKMAN M J, FLYNN M C, et al. Postprandial glucose spikes, an important contributor to cardiovascular disease in diabetes? [J]. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2020, 7: 570553.

(本文编辑 匡静之)