

• 综述 •

昼夜节律与健康: 中医与现代医学的对话

易玉娟¹, 孙康², 唐红², 皮蓬莱¹, 张书毅¹, 李佳², 孙铮^{1*}

(1. 大连医科大学 中西医结合研究院, 辽宁 大连 116044;

2. 大连医科大学附属第一医院, 辽宁 大连 116011)

[摘要] 昼夜节律指机体一日性的节律变化。由于现代人生活方式的不规律导致慢性疾病高发,提示昼夜节律紊乱与疾病发生发展密不可分。传统中医对节律性变化阐述早在《黄帝内经》中就有记载,为节律研究奠定了丰富的理论基础,现代医学研究则对其分子机制提供了更全面的阐述。文章综合当前中西医领域对昼夜节律的认识,强调节律调控与疾病治疗的重要关系,突出两大学科结合的特点,为探索时间医学领域提供新的思考方向。

[关键词] 昼夜节律; 生物钟基因; 择时治疗; 肠道菌群; 时间医学

Circadian rhythm and health: dialogue between traditional Chinese medicine and modern medicine

YI Yu-juan¹, SUN Kang², TANG Hong², PI Peng-lai¹, ZHANG Shu-yi¹, LI Jia², SUN Zheng^{1*}

(1. Institute (College) of Integrative Medicine, Dalian Medical University, Dalian 116044, China;

2. the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, China)

[Abstract] Circadian rhythm refers to the daily rhythmic variations in an organism. The irregular lifestyles of modern humans have led to a high incidence of chronic diseases, highlighting an inseparable relationship between disrupted circadian rhythm and disease development. TCM has long discussed rhythmic variations, with records dating back to the *Yellow Emperor's Inner Canon (Huang Di Nei Jing)*, which laid a rich theoretical foundation for the research on circadian rhythm. Modern medical research has provided a more comprehensive explanation of its molecular mechanisms. This article integrated the current understanding of circadian rhythm in both Chinese and western medicine, emphasizing the crucial relationship between rhythm regulation and disease treatment. By highlighting the interdisciplinary nature of the two fields, it offers new directions for exploring the field of chronomedicine.

[Key words] circadian rhythm; clock genes; chronotherapy; gut microbiota; chronomedicine

DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20230804.601

昼夜节律,也称为生物钟或生理节律,指机体一日性的节律变化,通过影响生理、心理和行为等多方面,对人体健康起着至关重要的作用。然而,在现代社会中,工作压力、生活习惯、环境污染等许多因素容易导致昼夜节律紊乱,这不仅会影响人们的精神状态和生活质量,还可能增加代谢类疾病、心脑血管病、精神疾病等慢性疾病的发生风险^[1-4]。基于对昼夜节律与疾病的深入研究,一门探讨时间与健康之间关

系的新兴学科——时间医学应运而生。中医药作为中国传统医学积淀深厚,早在《黄帝内经》一书中就提出了“四时阴阳”“天人相应”“因时制宜”等时间医学思想。现代医学则从分子机制的角度出发,使人们对昼夜节律有了更加直观的认识。本文概述了中西医有关昼夜节律的理论认识,并将中医时间疗法与现代医学联系起来。通过中医和现代医学在昼夜节律与健康领域中的对话交流,突出学科融合交叉的特

[收稿日期] 2023-06-22

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金项目(81702485);辽宁省教育厅基本科研面上项目(LJKZ0845);大连市高层次人才创新支持计划项目(2018RQ56);湖北陈孝平科技发展基金会2022年度肿瘤防治研究项目(CXPJH122002-075)

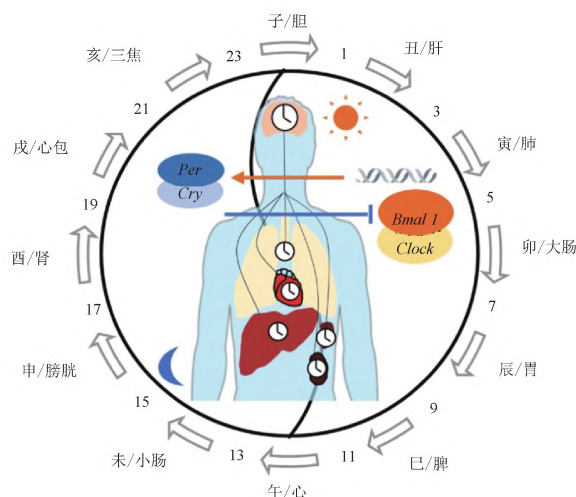
[通信作者] *孙铮,博士,副教授,研究方向为中西医结合防治肿瘤,E-mail: sunclank@163.com

[作者简介] 易玉娟,硕士研究生,E-mail: yee4731@163.com

点,为人类健康谋福祉。

1 昼夜节律的基本认识

在昼夜节律的认识方面,传统中医以十二时辰计时,关注一日内气血阴阳变化对脏腑的影响,而现代医学则以 24 h 为周期计时,聚焦生物钟分子对机体内部时钟的调节(图 1)。



时钟指针代表生物钟示意图,不指代具体时间。

图 1 昼夜节律的基本认识:阴阳平衡与生物钟机制

Fig. 1 Understanding circadian rhythm: the mechanisms of Yin-Yang balance and circadian clock

1.1 中医视角下的节律认识

1.1.1 阴阳消长

阴阳属性作为中医基础理论的定盘星,贯穿于整个中医思想。昼为阳,夜为阴,阴阳消长的变化规律是中医视角下昼夜节律的基础,也是维持人体健康的重要条件。通过观察,古人总结了自然界阴阳变化的规律。《素问·金匱真言论》将每日十二时辰根据阴阳变化规律分为 4 个阶段,从平旦到日中,日中到黄昏,合夜到鸡鸣,鸡鸣到平旦,分别为“阳中之阳”“阳中之阴”“阴中之阴”“阴中之阳”,《灵枢·营卫生会》也提到“日中为阳陇,日西而阳衰”。与“天人相应”思想一致,观察到人体与自然界同步着阴阳变化节律,对健康人舌象特征的采集分析为人体阴阳消长的昼夜节律变化提供了佐证。黄景斌等^[5]发现,舌质与舌苔亮度由晨起至午时逐渐降至最低,餐后再逐渐升高,相反地,舌质红色分量则由晨起逐渐升高,午后开始降低。该研究从舌象的角度反映了健康人随一日时间阴盛阳衰阴消阳长的变化规律,但舌质舌苔变化受饮食影响较大,也需要辩证考虑。

1.1.2 气血流注

子午流注理论是中医节律认识的重要指导理论,该理论通过将十二地支对应十二时辰,描述了经络在一日内不

同时时间的气血流注规律。经络的气血流注通过对脏腑功能的调节,维持着人体的生理状态,提示着昼夜节律对健康的重要影响。随着不同时辰气血流注的变化,人体的脏腑功能呈现出不同的状态。如《素问·藏气法时论篇》对五脏主时的记载中提到“心病者,日中慧”,认为午时是心经气血流注旺盛的时辰,更利于脏腑功能的恢复。亦如《针灸大成》所言“肺寅大卯胃辰宫,脾巳心午小未中,申膀胱肾心包戌,亥焦子胆丑肝通”,在气血流注旺盛之时对经穴加以刺激,能获得最佳效果。同样,现代研究发现平均肠率在白天的增加正是从卯时开始^[6],与《针灸大成》中“卯时气注大肠”的说法毫无二致。

1.1.3 营卫循行

睡眠觉醒作为昼夜节律最直接的体现,也在中医经典中作出了解释,主要与营卫循行规律有关。《灵枢经·营卫生会篇》中描述“营在脉中,卫在脉外,营周不休,五十而复大会,阴阳相贯如环无端”“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”;《灵枢·口问》解释道“卫气昼日行于阳,夜半则行于阴,阴者主夜,夜者卧,……阳气尽,阴气盛,则目瞑;阴气尽而阳气盛,则寤矣”。所以营卫的规律循行,阴阳相贯是人体睡眠的枢机,亦如《黄帝内经·营卫生会》所云“其肌肉滑,气道通,营卫之行不失其常,故昼精而夜瞑”。张乃文等^[7]对睡眠机制与营卫学说的关系进行了探讨,认为生物钟基因的表达与阴阳交替、营卫循行是相互渗透的,二者互通互用,为昼夜节律的中西医融合认识指明了方向。

1.2 昼夜节律的现代内涵

与中医“天人相应”的思想一致,现代医学同样认可体内计时系统是在进化过程中为了更好地生存而对环境变化作出的适应性调整^[8]。光照、温度、磁场、进食时间等^[9-12]作为时间指示器将环境信号传递给人体昼夜节律起搏器——下丘脑视交叉上核(SCN),然后通过对多个内分泌轴,如下丘脑-垂体-肾上腺轴/性腺轴/甲状腺轴,及生物钟分子表达的调控,向外周组织与器官输送时间信息,发挥中央节律控制作用^[13]。

SCN 介导调节全身节律在人体代谢、心血管、内分泌、消化和免疫功能的昼夜节律变化中^[14]得到了体现。例如血浆促甲状腺激素浓度在午后或傍晚入睡前开始上升,并在深夜达到峰值水平,然后在随后的睡眠期间下降,直至达到较低的日间水平^[15];血压的昼夜节律表现出白天高夜间低的特点,一般来讲血压会在白天上午和下午出现 2 个高峰期,而在凌晨则降到最低,即“两峰一谷”^[16];在心脏中,离子通道和代谢酶的循环表达也使心脏电特性和新陈代谢发生昼夜变化,这与能量需求和营养供应的每日节律性波动相匹配^[17]。

从分子机制来看,时钟基因 *Per*、*Cry* 与 *Clock*、*Bmal1* 转录翻译反馈环路是节律控制的主要分子开关。转录因子

Clock、Bmal1 激活 *Per* 和 *Cry* 的转录表达,翻译合成的 *Per* 和 *Cry* 蛋白在细胞质中不断累积后形成二聚体,被转运到细胞核中又反向作用于转录因子 Clock、Bmal1,抑制其自身的转录。当 PER/CRY 被泛素化降解后,反馈回路再次被激活,周而复始,形成节律控制。同时,*ROR* 和 *REV-ERB α* 分别激活和抑制 *Bmal1* 的表达,作为次级反馈回路支持这种主要时钟机制。*Per*、*Cry* 与 *Clock*、*Bmal1* 的表达规律,正与中医理论中阴阳消长和营卫循行规律相一致^[7]。时钟基因在机体各组织中的广泛表达成为节律调控可以遍及全身各系统的重要基础,这又与中医的整体观思想相吻合。

2 时间疗法:中医与现代医学的融合对话

如前文所述,尽管中医与现代医学对昼夜节律认识的角度不同,但中医视角下功能状态的变化规律却与现代医学所证实的生物钟的变化规律相一致。中医与现代医学在对昼夜节律的认识方面有着重叠和相互补充的关系,同样强调昼夜节律对健康的重要性。节律紊乱,阴阳失调,生物钟基因也失去原本对机体的调控作用。基于昼夜节律的时间疗法,无论是中草药或针灸对生物钟基因的调控作用,还是择时疗法或肠道菌群等新兴疗法,均彰显出中医与现代医学融合对话的多维度(图2)。



图2 时间疗法:中医药与现代医学的交叉

Fig. 2 Chronotherapy: the Integration of traditional Chinese medicine and modern medicine

2.1 生物钟基因表达调控

基于中医理论基础,传统中医疗法已在多种节律相关慢性病中表现出治疗效果。从现代机制来看,这可能与传统中医疗法能够调控时钟基因的表达有关(表1)。

2.1.1 睡眠障碍

睡眠-觉醒节律的失调通常是昼夜节律紊乱的典型表现,受生物钟基因的直接调控。

中药安神复方在改善睡眠症状时有明显优势,生物钟基因可能是其关键靶点。酸枣仁汤是中医养血调肝安神,治疗虚烦失眠的代表方剂。相关研究发现^[18-20],酸枣仁汤可能通过上调大鼠 SCN 中生物钟基因 *Clock*、*Bmal1*、*Per1*、*Per2* 的表达改善慢性睡眠剥夺大鼠的症状。此外,还有研究发现酸枣仁汤能够上调小鼠 SCN 中 *Cry1* 的表达,从而改善 6 月龄 APP/PS1 双转基因痴呆小鼠的节律紊乱状态^[21]。用于治疗心肾不交型失眠的交泰丸可起到清心安神的作用^[22]。在大鼠睡眠剥夺实验中,交泰丸可以增加下丘脑、肝脏和脂肪中 *Cry1*、*Cry2* 的转录表达,改善全身炎症反应及胰岛素抵

抗^[23]。在另一项小鼠睡眠剥夺实验中,与模型组比较,交泰丸组小鼠 SCN 中 *Clock*、*Bmal1* 的基因表达也显示出下降趋势^[24]。

单味中药(如安神类、补益类、清热类等)已在现代药理研究中被证明具有中枢镇静作用,其部分调节机制可能与生物钟基因有关。在一项体内实验中,通过给小鼠连续灌胃朱茯苓水提物^[25],能够降低 *Cry1*、*Per1*、*Per2* 的表达,延长其睡眠时间。生地黄也能降低 *Clock* 和 *Bmal1* 的表达,延长小鼠睡眠时间^[26]。此外,蛇床子醇提物在昆明小鼠中表现出催眠镇静作用^[27],其主要香豆素类活性成分异虎耳草素可下调 SD 乳鼠原代海马神经元细胞中 *Bmal1* 基因表达,上调 *Cry1*、*Per1*、*Per2* 基因表达^[28-29]。

针灸疗法也可靶向生物钟基因促进睡眠节律的恢复。郭保君等^[30]通过针刺“申脉”“照海”治疗失眠模型大鼠,发现治疗组大鼠 *Per1* 和 *Per2* mRNA 表达量被提高。同样,通过对“百会”和“神门”进行针刺后,也提高了失眠模型大鼠下丘脑腹外侧视前区(VLPO)与视交叉上核(SCN)中 *Clock*

表 1 生物钟基因表达调控
Table 1 Regulation of Clock Genes Expression

疾病	疗法	靶点
睡眠障碍	酸枣仁汤	<i>Clock</i> 、 <i>Bmal1</i> 、 <i>Per1</i> 、 <i>Per2</i> 、 <i>Cry1</i> ↑
	交泰丸	<i>Cry1</i> 、 <i>Cry2</i> ↑, <i>Clock</i> 、 <i>Bmal1</i> ↓
	茯苓	<i>Per1</i> 、 <i>Per2</i> 、 <i>Cry1</i> ↑
	生地黄	<i>Clock</i> 、 <i>Bmal1</i> ↓
	异虎耳草素	<i>Per1</i> 、 <i>Per2</i> 、 <i>Cry1</i> ↑, <i>Bmal1</i> ↓
	针刺“申脉”“照海”	<i>Per1</i> 、 <i>Per2</i> ↑
	针刺“百会”“神门”	<i>Clock</i> 、 <i>Bmal1</i> ↑
	电针“肝俞”	<i>Clock</i> 、 <i>Bmal1</i> 恢复节律性
认知障碍	生慧汤	<i>Clock</i> 、 <i>Bmal1</i> 、 <i>Per1</i> 、 <i>Cry1</i> 、 <i>Rev-erba</i> ↑
	固本健脑液	<i>Clock</i> 、 <i>Bmal1</i> ↑
	通络醒脑泡腾片	<i>Clock</i> 、 <i>Bmal1</i> 、 <i>Per2</i> ↑
脂代谢类疾病	理虚解郁方	<i>Clock</i> 、 <i>Bmal1</i> 、 <i>Per1</i> ↑
	降糖消脂片	<i>Clock</i> 、 <i>Bmal1</i> 、 <i>Rev-erba</i> 、 <i>Rev-erbβ</i> ↑
	葛根芩连汤	<i>Clock</i> 、 <i>Per3</i> ↑
	苦寒药水提物	<i>Clock</i> 、 <i>Bmal1</i> 、 <i>Per3</i> ↑
	黄芩素	<i>Rora</i> ↑
	穗花杉黄酮	<i>Clock</i> 、 <i>Bmal1</i> ↓
糖代谢类疾病	参芪复方	<i>Cry1</i> ↑
	桑叶总黄酮	<i>Bmal1</i> 、 <i>Rev-erba</i> ↑
心血管疾病	活血荣络方	<i>Clock</i> 、 <i>Bmal1</i> ↑
	壮通饮	<i>Bmal1</i> ↑
	天麻钩藤饮	<i>Bmal1</i> 、 <i>Per2</i> ↓
	清达颗粒	<i>Per2</i> ↓
	绞股蓝总苷	<i>Bmal1</i> 、 <i>Per1</i> 、 <i>Cry</i> ↑
抑郁	加味四逆散	<i>Clock</i> 、 <i>Bmal1</i> ↑, <i>Per2</i> 、 <i>Per3</i> 、 <i>Cry2</i> ↓
皮肤衰老	黄芩	<i>Bmal1</i> ↑, <i>Rev-erba</i> ↓
癌前病变	铁皮石斛多糖	<i>Per3</i> ↑
关节炎	艾灸“足三里”“肾俞”	<i>Clock</i> 、 <i>Bmal1</i> ↑

注：↑. 上调；↓. 下调。

及 *Bmal1* 的表达水平^[31]。此外,在睡眠紊乱小鼠模型中,发现了小鼠肝脏 *Clock* 及 *Bmal1* 基因表达的时序性缺失,而“肝俞”穴电针治疗可以改善小鼠睡眠^[32]。电针可以恢复小鼠肝脏 *Clock* 及 *Bmal1* 的节律性,促进睡眠节律的恢复。

2.1.2 认知障碍

中枢系统在节律调控中体现出重要意义。有学者发现,睡眠剥夺会加重小鼠脑炎性反应,加速 Tau 蛋白磷酸化和淀粉样蛋白异常沉积,造成学习认知障碍^[33]。在痴呆小鼠模型中也观察到时钟基因在 RNA 水平表达发生的变化。

改善学习记忆功能的中药复方其机制可能与调控生物钟基因有关,但对单味中药或单体化合物的研究还有待补充。体内实验表明^[34-35],补肾安神益智法代表方生慧汤可改善 APP/PS1 双转基因痴呆小鼠学习记忆和睡眠功能,其机制与上调 *Per1*、*Cry1*、*Clock*、*Bmal1* 和 *Rev-erba* mRNA 表达有关。固本健脑液^[36]也可通过上调 *Bmal1*、*Clock* 表达改善痴呆大鼠的昼夜节律紊乱。体内研究表明通络醒脑泡腾片^[37-39]可上调模型大鼠视交叉上核 *Bmal1*、*Clock* 和 *Per2* 基因表达,改善血管性痴呆模型大鼠学习记忆功能^[40]。名老

中医经验方理虚解郁方^[41]在临床慢性疲劳综合征的治疗中具有明显优势。研究发现理虚解郁方对慢性疲劳大鼠在 Morris 水迷宫中定位航行与空间搜索能力有一定的改善作用,且给药组大鼠下丘脑 *Per1*、*Clock* 和 *Bmal1* mRNA 表达水平上升^[42],提示理虚解郁方可能通过影响下丘脑生物钟遗传物质表达改善慢性疲劳大鼠的认知能力。

2.1.3 代谢类疾病

2.1.3.1 脂代谢类疾病 研究显示,昼夜节律参与体内脂质平衡。生物钟基因的异常表达可导致脂质代谢异常,基因异常的小鼠表现出肥胖或体脂减少等症^[43-44]。中医药在脂代谢相关疾病中有疗效,这可能与调控生物钟基因有关。

降糖消脂片是内分泌科名家魏子孝的临床经验方^[45],广泛运用于代谢性疾病中。陈潇潇等^[46]观察到在 C57 小鼠中,降糖消脂片可以改善高脂饮食引起的代谢相关脂肪性肝病。高脂饮食小鼠生物钟相关蛋白 *Clock*、*Bmal1*、*Rev-erba* 和 *Rev-erbβ* 发生改变,给予降糖消脂片治疗后,生物钟基因表达上调,且脂代谢相关蛋白 *SREBP1*、*PPARγ*、*PPARα* 表达改变被纠正,提示降糖消脂片可能通过生物钟基因调控脂代谢发挥代谢相关脂肪性肝病的治疗作用^[45]。葛根芩连汤也常用于代谢性疾病的治疗。研究表明^[47],葛根芩连汤可以降低高脂饮食大鼠的甘油三酯水平,并伴随肝脏 *Clock* 及 *Per3* 基因表达水平的上调。因此,葛根芩连汤可能通过改变生物钟基因表达进而调节脂质代谢水平。

清热药是临床代谢类疾病治疗中的常用药。其中代表性药物黄芩、黄连、黄柏、龙胆、苦参等的水提取物^[48]可逆转大鼠因高脂饮食所造成的生物钟基因 *Bmal1*、*Clock* 和 *Per3* 的转录活性和表达的下降。黄芩中含量最高的黄酮类化合物黄芩素^[49]可通过上调小鼠成肌细胞 C2C1 中 *Ror* 的表达进而刺激成纤维生长因子 21 (*Fgf21*) 表达,调控能量代谢,达到抗肥胖的效果。与此类似,中药卷柏中的主要黄酮类成分穗花杉双黄酮^[50]也被发现能抑制脂肪前体细胞 3T3-L1 细胞增殖并促进其凋亡,高浓度 (20、40 mg·L⁻¹) 穗花杉双黄酮对 3T3-L1 细胞 *Clock*、*Bmal1* 基因的表达有抑制作用。以上提示中药中的黄酮类成分可能在脂代谢相关疾病治疗中靶向生物钟基因发挥作用。

2.1.3.2 糖代谢类疾病 同脂代谢一致,糖代谢也从多个层面上受生物钟调节。昼夜节律紊乱可能通过破坏胰岛生物钟的振荡,参与糖尿病的发生发展^[51-52]。生物钟基因的异常已被证明可引起胰岛功能损害,胰岛素分泌异常,糖耐量降低等异常情况。

参芪复方是谢春光教授临床治疗糖尿病的经验方^[53]。实验显示^[54-55],参芪复方可减少高脂饲料喂养的 GK 大鼠血糖波动,增加其胰岛素分泌。通过对大鼠胰腺组织进行差异基因检测,发现参芪复方可能通过上调生物钟基因 *Cry1* 的表达发挥节律调控作用,维持葡萄糖稳态。提示部分中药复方对胰岛生物钟同样具有调节作用。

单味中药如桑叶在降糖天然药物的研发中同样有疗效。研究表明桑叶总黄酮^[56]对妊娠糖尿病大鼠具有显著疗效,有效改善大鼠代谢功能及子代糖耐量,并降低 *Rev-erb α* 及 *Bmal1* 蛋白表达。推测其可能通过对生物钟的调节,控制胰岛素分泌,抑制异常糖脂沉积,改善机体病理变化。黄酮类成分靶向生物钟基因不仅参与脂代谢调节^[49-50],也在糖代谢调控中扮演关键角色^[56],表明中草药有效成分靶向生物钟基因对维持机体代谢稳态具有重要意义。

2.1.4 心脑血管疾病

生物节律与心血管疾病密切相关。研究发现,昼夜节律紊乱可能由于异常的糖脂代谢使脑卒中的发病率升高。此外,节律紊乱可能会增加梗死部位的炎症反应,加重损伤^[57]。过表达生物钟基因可通过促进血管新生影响脑卒中的恢复^[58]。昼夜节律紊乱导致的异常代谢状态还可加速高血压病,动脉粥样硬化等心血管疾病的发生。

活血化痰类及平肝息风类中药对心血管疾病的治疗优势,为开发新的生物钟分子靶向药物防治心血管疾病提供了方向。如在缺血性脑卒中治疗方面,张宇星等^[59]在中医理论“荣气虚滞”的指导下制定了活血荣络方。在体内外实验中^[60-63],活血荣络方可减轻缺血缺氧再灌注模型损伤。机制研究结果显示^[59],生物钟蛋白 *Bmal1* 及 *Clock* 的表达上调促进了模型小鼠脑微血管内皮细胞株(bEnd. 3)血管生成相关蛋白的表达,提示活血荣络方可能通过生物钟基因发挥促血管生成作用。此外,壮族医治疗心血管疾病的有效经验方壮通饮,具有益气活血消肿化痰的功效^[64]。现代研究表明壮通饮也可以上调 *Bmal1* 减轻SD大鼠脑缺血再灌注损伤^[65]。在对血压的调节方面,天麻钩藤饮是中医临床经典方剂^[66]。研究发现,天麻钩藤饮可以抑制高血压病模型大鼠 *Per2*、*Bmal1* 的表达,发挥调节血压,改善节律的作用^[67]。清达颗粒是由陈可冀院士防治高血压病专方清眩降压汤化裁而来,对高血压病人降压效果显著^[68]。通过对大鼠肝脏进行转录组测序分析,结果发现清达颗粒能够抑制高血压病模型大鼠肝脏昼夜节律基因 *Per2* 表达,提示清达颗粒清肝平肝,调控血压的功效可能是通过生物钟基因介导的^[69]。

此外,一些中药单体调控生物钟基因防治心血管疾病的研究也正在进行中。如葫芦科植物绞股蓝的主要药效成分绞股蓝总皂苷,被证实具有降血脂、降血糖等作用^[70]。细胞和动物(小鼠)实验结果表明,绞股蓝总皂苷^[71]可能通过调控生物节律相关蛋白,缓解动脉粥样硬化斑块的形成,进而防治动脉粥样硬化。

2.1.5 其他疾病

除上述中枢系统疾病,代谢类疾病及心脑血管疾病外,中医药靶向生物钟基因的防治作用也在其他疾病中受到关注。如在应激性抑郁模型大鼠中,加味四逆散可能通过下调 *Per2*、*Per3*、*Cry2*,上调 *Bmal1* 和 *Clock* 表达达到抗抑郁效应^[72-74]。中药黄芩^[75]通过拮抗 *Rev-erb α* ,上调 *Bmal1* 的表达

改善小鼠皮肤老化症状。铁皮石斛多糖^[76]通过上调 *Per3* 和 *Aqp4* 基因和蛋白质表达来抑制大鼠胃癌癌前病变发育。对“足三里”和“肾俞”进行艾灸治疗,可以上调类风湿性关节炎模型大鼠下丘脑和膝关节滑膜组织中 *Clock*、*Bmal1* mRNA 和蛋白的表达水平,改善关节炎^[77]。

值得注意的是,中药复方调控生物钟基因存在不一致性,可能与中药的多成分参与生物钟基因多靶点调节有关。并且当前的研究主要集中在观察药物对基因静态水平的调控,而对其整体动态变化的评估尚不充分,因此,考虑到生物钟基因表达的节律性动态变化特点,更深入探究中医防治疾病的生物钟基因调节机制有助于理解中医时间治疗的机制,并为时间医学领域的研究提供新的方向。

2.2 择时治疗

除对生物钟基因的靶向调控外,伴随疾病不同时间的不同状态,采取时间特异性的治疗方法,也具有意义。

中医经典《素问·藏气法时论》中通过五行属性及生克规律将五脏疾病与五时对应,提到“肝病者,平旦慧,下哺甚,夜半静”。在《伤寒论》中则按三阴三阳将一日分为六时,提到“太阳病欲解时,从巳至未上,以日中曰阳明故也”。古人已建立了择时治疗思想。现代医学研究也发现,抑郁症患者多在清晨症状明显,推荐抗抑郁药物在清晨服用,与“少阳病欲解时”的观点不谋而合^[78]。实际研究证明加味四逆散分时给药可通过调控生物钟基因 *Bmal1* 和 *Clock* 的表达及其时间节律在模型大鼠中达到抗抑郁的效应^[73]。同时,小鼠全基因组昼夜节律表达谱鉴定结果显示,在 mRNA 水平上大部分美国食品药品监督管理局(FDA)药物作用靶标表现出日节律性^[79],这为择时治疗思想提供了一定的分子水平验证,也提示择时给药或许能获得更好的临床疗效。

同时,根据十二经脉阴阳气血循行规律所提出的子午流注法也是中医极具特色和代表性的时间疗法。如金娟等^[80]所述,基于子午流注理论的临床随机对照试验结果显示,择时给药或针刺、穴位贴敷等在冠心病预防及治疗上表现出优势且患者无明显不良反应。又如韩莹等^[81]比较了子午流注择时针刺与常规药物疗法在治疗荨麻疹上的临床疗效差异,证明择时针法可显著降低荨麻疹患者血清 IgE。马文彬等^[82]发现在子午流注思想指导下,辰时艾灸治疗类风湿性关节炎大鼠可以调整下丘脑-垂体-肾上腺轴的昼夜节律特征控制炎症反应。张华军等^[83]发现择时耳穴压豆在治疗缺血性脑卒中后失眠患者的疗效上优于艾司唑仑。

无疑,择时治疗思想已被普遍认可。但需注意的是,中医择时理论纷繁复杂,在运用上存在方法繁多及概念混淆的问题,也缺乏更深入的现代机制验证,故而仍需要医者及研究人员总结经验,推进其发展。

2.3 肠道菌群与昼夜节律

肠道菌群是寄生在人体胃肠道中的一种非常重要的微生物群落,通过对代谢,免疫及神经系统的调节,与人体健康

密切相关,菌群的紊乱会导致各种疾病的发生。

研究表明肠道菌群与昼夜节律之间存在密不可分的联系。肠道菌群同样具有昼夜节律,且肠道菌群的昼夜节律变化是发挥其功能的重要基础。对生物钟基因敲除的小鼠进行粪便检测显示,小鼠的肠道菌群不仅失去了原有的节律性,还改变了菌群丰度及组成,菌群参与的许多功能如营养物质代谢及 DNA 修复等也失去了昼夜节律变化^[84-85]。此外,肠道菌群也可以反过来影响宿主节律。研究发现,在同样光照周期条件下,无菌小鼠下丘脑生物钟基因表达较普通小鼠发生改变,肝脏生物钟基因的表达模式也与普通小鼠明显不同,说明肠道菌群参与中枢及外周生物钟调控,肠道菌群的改变可能通过生物钟紊乱造成代谢改变,进而影响机体平衡^[86-87]。

同 2.1 项所述,中医药靶向生物钟基因的治疗潜力已被充分论证。近年来对肠道菌群的研究也揭示了中医药对肠道菌群的调控作用。许多中药成分,包括多糖类(如黄芩多糖、西洋参多糖、石斛多糖等)^[88]、生物碱类(如钩藤碱^[89]、小檗碱^[90]等)、苷类(如芍药苷^[91]、连翘苷^[92]等),以及部分中药复方(如四君子汤、葛根芩连汤、六味地黄丸等)^[93-94],被证实可以调节肠道菌群数量和组成,改善菌群丰度和多样性,发挥抗炎、抗氧化、抗衰老等功效。中医药多靶点的特性使其在疾病治疗中能够发挥多重效用,中医药对生物钟和肠道菌群的调控,以及肠道菌群和昼夜节律之间的相互作用关系,就像乐团的指挥及不同乐手,共同奏响了健康的乐章。如靶向 *Clock* 及 *Per3* 基因表达的葛根芩连汤也被发现能够改变肠道菌群结构从而改善高脂饮食大鼠肥胖症状,并且部分菌群丰度如 *Ruminococcus_1* 菌属被证明与生物钟基因表达存在一定的相关性^[47]。此外,青钱柳黄酮也能够一定程度上改善小鼠生物钟基因(如 *Clock*、*Per1* 和 *Cry1*)表达的振荡紊乱及肠道菌群失衡,减轻持续黑暗引起的小鼠异常代谢状态,且对照组和给药组中 *Clock* 的表达与 *Lachnospiraceae* 菌属的丰度呈高度正相关^[95]。这些研究为中医药调节昼夜节律及肠道菌群提供了一定的依据,但充分阐明中医药、昼夜节律、肠道菌群相关性的研究仍需进一步挖掘。

3 讨论

近年来,昼夜节律在临床保健、预防、诊断和治疗中的应用被相继报道,与人体生命健康的关系逐步获得重视。中医经千年传承,为昼夜节律理论贡献了丰富的经验,中医理论指导下的特色时间疗法在临床上发挥了优势。现代研究发现阴阳消长,营卫循行恰与生物钟分子表达模式相一致,时钟分子表达模式的研究为中医理论提供了更有力的现代科学支撑。中西医学科在昼夜节律与健康领域交融,具体表现在:首先,通过对生物钟基因的直接调节,传统中医治疗手段如中药及针灸在纠正节律上已取得良好的疗效;其次,择时治疗的思想赋予了时间疗法新的理论内涵,拓展了治疗维度及治疗手段,无论是传统中药及针灸,或是耳穴压豆,穴位贴

敷,甚至现代西药皆可应用;最后,肠道菌群与昼夜节律之间的关系也成为中西方共同关注点,中医药多靶点多效应的特性或许能在节律相关慢性病治疗中取得优势。当前中西医领域对昼夜节律的探讨及时间医学概念的形成,标志着人们对机体内在运动状态的关注,突出了两学科融合交流的特点,拓展了医学研究的维度,为医学发展提供了新的思考方向。

中医药文化是宝贵的财富,许多时间治疗手段在临床上显示出优良的治疗效果,但基础研究仍处于薄弱环节,中医时间疗法的现代内涵仍需补充。首先,当前对中医药调控生物钟基因的研究中,常常只检测生物钟基因的表达差异而忽略其节律周期表达,常集中于复方而缺少对单味中药甚至单体成分的深入研究。其次,中医药择时治疗的研究多集中在针灸疗法,现代医学则偏重于药物,导致中医药择时疗法的现代研究仍停留于效用验证,未能深入探讨其内在机制。此外,除昼夜节律外,中医对时间的认识还包括对周节律,月节律,年节律等长时间点的观察。现代研究或可从中医经典理论出发,基于阴阳气血与疾病的关系,加强生物钟分子与疾病的认识,聚焦机体内在环境的时间及空间状态,为疾病的治疗开拓新的思路。需要注意的是,中医理论百花齐放,不同医家对同一疾病的认识可能不尽相同,这不仅需要加强对经典的研读,更需要将临床疗效-基础机制-临床改进深度融合。中西优势互补,促进祖国传统医学发挥出更大的潜力。

【参考文献】

- [1] 彭飞,崔柏,苏柯予,等. 生物节律紊乱与肿瘤发生的原由探秘[J]. 中国科学:生命科学, 2021, 51(12): 1721.
- [2] 陈筵明,龚维坤,孙英芬,等. 昼夜节律紊乱与 2 型糖尿病关系的研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2020, 42(9): 1684.
- [3] NI Y, WU L, JIANG J, et al. Late-night eating-induced physiological dysregulation and circadian misalignment are accompanied by microbial dysbiosis[J]. Mol Nutr Food Res, 2019, 63(24): 1900867.
- [4] MAIDSTONE R J, TURNER J, VETTER C, et al. Night shift work is associated with an increased risk of asthma[J]. Thorax, 2021, 76(1): 53.
- [5] 黄景斌,许家伦,张志枫,等. “日节律”相关因素对健康人舌象图像特征的影响[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(8): 3462.
- [6] 沈丹丽,章程,成汇,等. 基于人工智能肠鸣音监测探究“卯时气注大肠”的临床意义[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(4): 13.
- [7] 张乃文,李梦媛,李小黎,等. 基于阴阳、营卫学说探讨生物钟基因对睡眠昼夜节律的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(4): 376.
- [8] BASS J, LAZAR M A. Circadian time signatures of fitness and disease[J]. Science, 2016, 354(6315): 994.
- [9] CHOI Y, NAKAMURA Y, AKAZAWA N, et al. Effects of noc-

- turnal light exposure on circadian rhythm and energy metabolism in healthy adults: a randomized crossover trial[J]. *Chronobiol Int*, 2022, 39(4): 602.
- [10] BARTOS P, NETUSIL R, SLABY P, et al. Weak radiofrequency fields affect the insect circadian clock[J]. *J R Soc Interface*, 2019, 16(158): 20190285.
- [11] LEWIS P, OSTER H, KORF H W, et al. Food as a circadian time cue: evidence from human studies[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16(4): 213.
- [12] RUOFF P, RENSING L. Temperature effects on circadian clocks[J]. *J Therm Biol*, 2004, 29(7/8): 445.
- [13] GAMBLE K L, BERRY R, FRANK S J, et al. Circadian clock control of endocrine factors[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10(8): 466.
- [14] FINGER A M, DIBNER C, KRAMER A. Coupled network of the circadian clocks: a driving force of rhythmic physiology [J]. *FEBS Lett*, 2020, 594(17): 2734.
- [15] IKEGAMI K, REFETTOFF S, VAN CAUTER E, et al. Interconnection between circadian clocks and thyroid function[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(10): 590.
- [16] SMOLENSKY M H, HERMIDA R C, PORTALUPPI F. Circadian mechanisms of 24-hour blood pressure regulation and patterning[J]. *Sleep Med Rev*, 2017, 33: 4.
- [17] PATKE A, YOUNG M W, AXELROD S. Molecular mechanisms and physiological importance of circadian rhythms[J]. *Nat Rev Mol Cell Bio*, 2020, 21(2): 67.
- [18] 刘鑫, 王平, 丁莉, 等. 酸枣仁汤对老年慢性睡眠剥夺大鼠节律基因与钟控基因表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(4): 1890.
- [19] 张付民, 冉仁国, 赵宾宾. 酸枣仁汤对慢性睡眠剥夺大鼠视交叉上核生物钟基因 *Clock* 和 *Bmal1* 表达的影响[J]. *湖南中医药大学学报*, 2019, 39(1): 19.
- [20] 张付民, 李艳兵. 酸枣仁汤对睡眠剥夺大鼠视交叉上核生物钟基因 *Period1* 及 *Period2* 表达的影响[J]. *安徽医药*, 2019, 23(11): 2132.
- [21] 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.
- [22] 曾雪爱, 周春权, 郭昕子, 等. 交泰丸对心肾不交失眠模型大鼠睡眠时相和睡眠质量的影响[J]. *中医杂志*, 2022, 63(11): 1080.
- [23] HUANG W, ZOU X, LU F, et al. Jiao-tai-wan up-regulates hypothalamic and peripheral circadian clock gene cryptochrome and activates Pi3K/Akt signaling in partially sleep-deprived rats[J]. *Curr Med Sci*, 2018, 38(4): 704.
- [24] 肖迪, 刘俊, 郑桃云. 交泰丸对睡眠剥夺小鼠视交叉上核生物钟基因 *Clock* 及 *Bmal1* 表达的影响[J]. *湖北中医药大学学报*, 2019, 21(4): 25.
- [25] 周扬, 王蕴涵, 刘竞天, 等. 朱茯苓水提取物对小鼠的催眠作用和分子机制研究[J]. *中药药理与临床*, 2021, 37(3): 140.
- [26] 杨伟丽, 刘艳蕊, 王芮, 等. 地黄对失眠小鼠视交叉上核生物钟基因 *Clock* 及 *Bmal1* 表达的影响[J]. *河北中医医学报*, 2022, 37(1): 32.
- [27] 宋美卿, 冯玛莉, 贾力莉, 等. 蛇床子的镇静催眠作用、宿醉反应和耐受性[J]. *现代药物与临床*, 2010, 25(1): 41.
- [28] 郝雨蒙. 蛇床子催眠活性组分对原代海马神经元细胞神经递质及其受体与钟基因表达的影响[D]. 太原: 山西省中医药研究院, 2019.
- [29] 郝雨蒙, 王若瑜, 仲启明, 等. 蛇床子催眠活性组分对原代海马神经元细胞神经递质与钟基因表达的影响[J]. *中药材*, 2019, 42(5): 1133.
- [30] 郭保君, 余思奕, 申治富, 等. 针刺跷脉对失眠大鼠视交叉上核内生物钟基因 *Period 1* 及 *Period 2* 的影响[J]. *针刺研究*, 2017, 42(6): 507.
- [31] 魏歆然, 魏高文, 郑雪娜, 等. 不同经穴组合针刺对失眠大鼠下丘脑生物钟基因 *Clock* 和 *Bmal1* 表达的影响[J]. *针刺研究*, 2017, 42(5): 429.
- [32] 贾亚妹. 肝脏节律相关基因参与电针调整节律紊乱的作用研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2015.
- [33] DI MECO A, JOSHI Y B, PRATICÒ D. Sleep deprivation impairs memory, tau metabolism, and synaptic integrity of a mouse model of Alzheimer's disease with plaques and tangles[J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(8): 1813.
- [34] 张美娅, 王平, 游秋云, 等. 生慧汤对 APP/PS1 双转基因痴呆模型小鼠下丘脑区生物钟基因 *Bmal1* 及海马 IL-6、TNF- α 的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(20): 7.
- [35] 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.
- [36] 张誉丹, 毛剑琴, 袁林, 等. 固本健脑液对阿尔兹海默症大鼠生物钟基因 *Clock*、*Bmal1* 及海马 β 的影响[J]. *世界中医药*, 2020, 15(23): 3634.
- [37] 魏江平, 付文君, 陈欢, 等. 通络醒脑泡腾片经 Namp1/SIRT1/FOXO3 途径改善 SAMP8 小鼠的学习记忆[J]. *中成药*, 2017, 39(4): 684.
- [38] 付文君, 胡勇, 任香怡, 等. 以脑能量转运蛋白为靶点研究通络醒脑泡腾片的抗痴呆作用[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2016, 22(12): 1612.
- [39] FU W, DAI Y, MA T, et al. Tongluo Xingnao effervescent tablet reverses memory deficit and reduces plaque load in APPswe/PS1dE9 mice [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(4): 4005.
- [40] 潘婷, 魏江平, 徐世军. 通络醒脑泡腾片对 VD 模型大鼠视交叉上核生物钟基因表达的影响[J]. *药学研究*, 2018, 37(6): 311.
- [41] 张振贤, 吴丽丽, 陈敏, 等. 理虚解郁方治疗慢性疲劳综合征 75 例疗效观察[J]. *中国中西医结合杂志*, 2009, 29(6): 501.
- [42] 张焯. 中药复方对慢性疲劳大鼠认知能力及下丘脑生物钟基因表达的影响[J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(7): 1579.

- [43] LIN F, CHEN Y, LI X, et al. Over-expression of circadian clock gene *bmal1* affects proliferation and the canonical wnt pathway in nih-3t3 cells[J]. Cell Biochem Funct, 2013, 31(2): 166.
- [44] TUREK F W, JOSHUA C, KOHSAKA A, et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian clock mutant mice [J]. Science, 2005, 308(5724): 1043.
- [45] 侯敏. 降糖消脂片改善代谢相关脂肪性肝病的作用机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [46] 陈潇潇, 侯敏, 王攀, 等. 降糖消脂片对代谢相关脂肪性肝病小鼠肝脏生物钟相关基因 *Clock*、*Bmal1*、*Rev-erba*、*Rev-erbb* 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(18): 20.
- [47] 傅灵艳. 肥胖大鼠肝脏生物节律与肠道菌群关系研究[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2019.
- [48] 曾治君, 吉燕华, 徐国良, 等. 苦寒药或其提取物用于制备调节机体生物节律基因蛋白表达的药物或保健品的用途: CN108721421A[P]. 2018-11-02.
- [49] HIRAI T, NOMURA K, IKAI R, et al. Baicalein stimulates fibroblast growth factor 21 expression by up-regulating retinoic acid receptor-related orphan receptor α in c2c12 myotubes[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 109: 503.
- [50] 王曜晖, 赵智权, 杜运松, 等. 穗花杉双黄酮对 3T3-L1 细胞增殖、凋亡及生物钟的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(16): 1.
- [51] LEPROULT R, HOLMBÄCK U, VAN CAUTER E. Circadian misalignment augments markers of insulin resistance and inflammation, independently of sleep loss [J]. Diabetes, 2014, 63(6): 1860.
- [52] QIAN J, BLOCK G D, COLWELL C S, et al. Consequences of exposure to light at night on the pancreatic islet circadian clock and function in rats[J]. Diabetes, 2013, 62(10): 3469.
- [53] 刘桢, 张翥宇, 康健, 等. 参芪复方对糖尿病血糖波动模型大鼠胰腺组织生物钟相关基因与肠道菌群的影响[J]. 中医杂志, 2020, 61(2): 152.
- [54] 张翥宇, 晁俊, 王鹤亭, 等. 参芪复方对 2 型糖尿病 GK 大鼠生理节律的影响[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(7): 874.
- [55] 晁俊, 张翥宇, 刘桢, 等. 参芪复方调控 GK 大鼠生物钟相关基因 *Id2*、*Usp2* 的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(11): 1347.
- [56] 陶娜, 高雪. 桑叶总黄酮对 GDM 大鼠代谢功能、子代糖耐量及 *Rev-erba*/*Bmal1* 水平的研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2022, 30(7): 1126.
- [57] LO E H, ALBERS G W, DICHGANS M, et al. Circadian biology and stroke[J]. Stroke, 2021, 52(6): 2180.
- [58] ZHANG Y X, ZHAO X, GUO C, et al. The circadian system is essential for the crosstalk of VEGF-notch-mediated endothelial angiogenesis in ischemic stroke[J]. Neurosci Bull, 2023, 39(9): 1375.
- [59] 张宇星, 张瑛, 曾富康, 等. 活血荣络方调控生物钟蛋白 *Bmal1* 改善 bEnd.3 细胞糖氧剥夺/复氧损伤后血管新生的机制研究[J]. 中草药, 2022, 53(20): 6509.
- [60] 周德生, 谭惠中, 陈瑶, 等. 活血荣络方对脑缺血再灌注损伤大鼠 SIRT1/PGC-1 α 信号通路的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(2): 87.
- [61] 尹倩, 周德生, 陈瑶, 等. 基于 NLRP3 炎症小体探讨活血荣络方对大鼠脑缺血再灌注损伤的影响及机制[J]. 中国中医药信息杂志, 2023, doi:10.19879/j.cnki.1005-5304.202208336.
- [62] 颜思阳, 杨仁义, 陈瑶, 等. 活血荣络方含药血清对氧糖剥夺/复氧糖损伤 PC12 细胞线粒体自噬的影响及机制研究[J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(7): 101.
- [63] 曾富康, 张宇星, 高晓峰, 等. 活血荣络方调控 PI3K/Akt 通路减轻脑缺血再灌注损伤 PC12 细胞炎症反应[J]. 中国中医急症, 2022, 31(12): 2074.
- [64] 李健, 周鑫玲, 杨瑞霞, 等. 壮通饮防治心血管疾病研究进展[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(17): 11.
- [65] 李岩, 朱亮, 赖思嘉, 等. 壮通饮调控昼夜节律对大鼠脑缺血损伤保护作用实验研究[J]. 亚太传统医药, 2022, 18(10): 23.
- [66] 张彦彦, 李晶洁, 龙芸鸾, 等. 天麻钩藤饮防治神经系统疾病的研究进展[J]. 中成药, 2022, 44(9): 2901.
- [67] 张振服. 天麻钩藤饮影响血压昼夜节律和时钟基因 *Per2*、*Bmal1* 表达的研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.
- [68] 杨美玲, 周雪玲, 彭美中, 等. 清达颗粒对 Ang II 诱导的高血压小鼠肾脏损害的干预研究[J]. 中医药通报, 2019, 18(2): 65.
- [69] 褚剑锋, 王天一, 鲁竹青, 等. 基于肝脏时钟基因 *Bmal1*、*Clock* 和 *Per2* 探讨清达颗粒降压的作用机制[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(24): 4266.
- [70] 范冬冬, 匡艳辉, 向世颢, 等. 绞股蓝化学成分及其药理活性研究进展[J]. 中国药理学杂志, 2017, 52(5): 342.
- [71] 宋囡, 陈宁, 曹慧敏, 等. 绞股蓝总苷调控生物节律相关蛋白对 ApoE^{-/-} 小鼠动脉粥样硬化的影响[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(8): 248.
- [72] 吴丽丽, 陈权韩, 刘琰, 等. 加味四逆散分时给药对应激性抑郁症大鼠下丘脑 SCN 生物钟基因 *Per*、*Cry* 的表达及其昼夜节律的影响[J]. 中药药理与临床, 2014, 30(1): 92.
- [73] 刘凌云, 陈权韩, 刘琰, 等. 加味四逆散分时给药对应激性抑郁症大鼠下丘脑 SCN 生物钟基因的表达及其昼夜节律的影响[J]. 医学理论与实践, 2018, 31(6): 781.
- [74] 吴丽丽, 严灿, 丁胜元, 等. 加味四逆散抗应激性抑郁效应及其海马 NMDA 受体通道机制的初步研究[J]. 中国药理学通报, 2007, 23(11): 1425.
- [75] SUN G, DANG Y, LIN Y, et al. Scutellaria baicalensis georgi regulates rev-erba/bmal1 to protect against skin aging in mice [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 4068.
- [76] ZHAO Y, HUANG H, TANG S, et al. RNA-seq analysis reveals dendrobium officinale polysaccharides inhibit precancerous lesions of gastric cancer through PER3 and AQP4[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 1.
- [77] 余明芳, 陈白露, 何欣玲, 等. 时辰艾灸干预类风湿性关节炎模型大鼠核心钟基因 *Clock*、*Bmal1* 表达与细胞焦亡的关系

- [J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(35): 5700.
- [78] 王宏展, 黄文雅, 唐悦恒, 等. 从少阳病欲解时谈抑郁症的时间治疗学[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(4): 2005.
- [79] ZHANG R, LAHENS N F, BALLANCE H I, et al. A circadian gene expression atlas in mammals: implications for biology and medicine [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(45): 16219.
- [80] 金娟, 宫明佳, 张丽娜, 等. 基于子午流注理论治疗冠心病的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(2): 284.
- [81] 韩莹, 周钰, 刘欢, 等. 子午流注择时皮肤针疗法治疗荨麻疹临床观察[J]. 上海针灸杂志, 2018, 37(6): 657.
- [82] 马文彬, 刘旭光, 周海燕. 择时艾灸对类风湿性关节炎大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴昼夜节律的影响[J]. 针刺研究, 2016, 41(2): 100.
- [83] 张华军, 岳丽军, 马倩, 等. 择时耳穴压豆治疗缺血性脑卒中后失眠的临床观察[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(2): 1198.
- [84] THAISS C A, ZEEVI D, LEVY M, et al. Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis [J]. Cell, 2014, 159(3): 514.
- [85] LIANG X, BUSHMAN F D, FITZGERALD G A. Rhythmicity of the intestinal microbiota is regulated by gender and the host circadian clock [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112(33): 10479.
- [86] LEONE V, GIBBONS S M, MARTINEZ K, et al. Effects of diurnal variation of gut microbes and high-fat feeding on host circadian clock function and metabolism [J]. Cell Host Microbe, 2015, 17(5): 681.
- [87] MONTAGNER A, KORECKA A, POLIZZI A, et al. Hepatic circadian clock oscillators and nuclear receptors integrate microbiome-derived signals [J]. Sci Rep, 2016, 6(1): 20127.
- [88] 赖梦亭, 肖平, 方悦悦, 等. 中药多糖免疫调节作用机制研究进展[J]. 中草药, 2023, 54(10): 3337.
- [89] 张国欣, 陈也佳, 王森, 等. 基于 16S rDNA 研究钩藤碱对自发性高血压大鼠肠道菌群的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(1): 57.
- [90] 刘缘, 张欣, 张成, 等. 盐酸小檗碱-大豆分离蛋白缓释凝胶对 2 型糖尿病小鼠药效及肠道菌群的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(11): 1216.
- [91] 吴和霏, 章方玲, 邓昕雨, 等. 芍药苷通过调控肠道菌群改善 α -异硫氰酸酯诱导胆汁淤积大鼠的作用机制研究[J]. 中草药, 2022, 53(22): 7091.
- [92] 元腾, 马蕾, 周洪雷, 等. 连翘酯苷 A、连翘苷的体外肠道菌群代谢研究[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(4): 795.
- [93] 吴茂兰, 翁家俊, 崔桢, 等. 中药基于肠道菌群实现免疫调节的研究进展[J]. 中药材, 2022, 45(8): 2012.
- [94] 王沐晨, 单思, 高鹏, 等. 基于肠道菌群探讨中医药抗衰老作用的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(2): 718.
- [95] SONG D, HO C T, ZHANG X, et al. Modulatory effect of *Cyclocarya paliurus* flavonoids on the intestinal microbiota and liver clock genes of circadian rhythm disorder mice model [J]. Food Res Int, 2020, 138: 109769.

[责任编辑 丁广治]