



基于《黄帝内经》“日分四时”理论探讨昼夜节律失衡对甲状腺疾病的影响

李君宇¹,李双蕾²,蒋梦春¹,孙煜宇¹,何嘉丽¹

(1. 广西中医药大学,广西南宁 530001; 2. 广西中医药大学第一附属医院,广西南宁 530023)

摘要:《黄帝内经》记载:“日分四时”理论,指“春生、夏长、秋收、冬藏”四象的变化于人体一天中生理规律的体现。“日分四时”与昼夜节律理论对于人体在一天中变化的概况高度吻合。昼夜节律失衡导致阴阳失和、气血运行失时,是引起甲状腺疾病反复发作的重要原因,文章基于“日分四时”理论,将昼夜节律失衡对甲状腺疾病反复发作的影响作用进行探讨,认为人体阴阳消长的规律与昼夜节律中各种负反馈调节的变化有互通互用之处,这种互通互用主要表现在随时间推移出现的机体自身调节,是影响甲状腺疾病病情变化的重要因素。昼夜节律失衡使得人体卫气运行障碍,使得人体脏腑经络气机不畅,进一步破坏人体“生长收藏”的功能。其中子时、丑时气血主要流注于肝胆经,基于“日分四时”理论,能为临床治疗瘰疬多从肝论治提供一定的理论依据。

关键词:黄帝内经;日分四时;甲状腺疾病;昼夜节律失衡;负反馈调节

中图分类号:R265

文献标志码:A

文章编号:1671-7813(2024)01-0031-03

Based on the Theory of "Four Seasons In a Day" in Huangdi Neijing, a Discussion on the Imbalance of Circadian Rhythm Impact of Thyroid Disease

LI Junyu¹, LI Shuanglei², JIANG Mengchun¹, SUN Yuyu¹, HE Jiali¹

(1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, Guangxi, China;

2. The First Affiliated Hospital to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023)

Abstract: The theory of "four seasons in a day" in Huangdi Neijing embodies the changes of the four phenomena: sprouting in spring, growth in summer, ripening in autumn, and storage in winter, within the physiological laws of the human body during a day. This theory is highly consistent with the circadian rhythm theory for the human body's daily changes. The disruption of

基金项目:国家自然科学基金地区基金项目(81860784);中国民族医药学会科研项目(2021Z1141-580302);广西名老中医民族医传承工作室建设项目(桂卫中[2014]9号)

作者简介:李君宇(1994-),男,湖南岳阳人,硕士在读,研究方向:中医药防治内分泌疾病。

通讯作者:李双蕾(1963-),女,广西南宁人,主任医师,硕士研究生导师,硕士,研究方向:中医药防治内分泌代谢疾病。E-mail: lslei66@126.com。

BDNF及其受体TrkB的影响[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(5):145-148.

[40] 严灿,刘银伟,吴丽丽,等.加味四逆散调控抑郁症大鼠海马BDNF/NR1表达及促进海马DG区神经再生的研究[J].中国药理学通报,2016,32(4):569-574.

[41] 蔡萧君,颌彦鹏,王旭玲,等.基于网络药理学及分子对接技术的小柴胡汤抗抑郁的作用机制研究[J].世界科学技术-中医药现代化,2019,21(7):1404-1410.

[42] LIU H T, LIN Y N, TSAI M C, et al. Baicalein Exerts Therapeutic Effects against Endotoxin-Induced Depression-like Behavior in Mice by Decreasing Inflammatory Cytokines and Increasing Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels [J]. Antioxidants (Basel), 2022,11(5):947.

[43] XIAO Z, CAO Z, YANG J, et al. Baicalin promotes hippocampal neurogenesis via the Wnt/ β -catenin pathway in a chronic unpredictable mild stress-induced mouse model of depression [J]. Bio-

chem Pharmacol, 2021(190):114594.

[44] 程瑶.小柴胡汤对抑郁症病人脑源性神经营养因子、睡眠质量及神经功能相关因子的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(10):1250-1252.

[45] 刘丽军,刘思尧,沙春河,等.柴胡汤对抑郁症大鼠HPA轴的调节作用[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(10):133-138.

[46] 蔡萧君,颌彦鹏,胡杨,等.基于网络药理学研究柴胡加龙骨牡蛎汤治疗抑郁症作用机制[J].辽宁中医杂志,2020,47(10):20-23,221.

[47] ZHANG Z J, KANG W H, LI Q, et al. The beneficial effects of the herbal medicine Free and Easy Wanderer Plus (FEWP) for mood disorders: double-blind, placebo-controlled studies [J]. J Psychiatr Res, 2007,41(10):828-836.

[48] 王钦,蔡萧君,李宇,等.柴胡加龙骨牡蛎汤对慢性应激抑郁大鼠海马BDNF/TrkB/CREB通路的影响[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(21):37-46.



circadian rhythm results in yin - yang disharmony and impaired circulation of qi and blood, contributing significantly to the recurrence of thyroid disorders. Based on the theory of "four seasons in a day," this paper explores how imbalanced circadian rhythms can contribute to recurrent thyroid diseases. It is believed that the waxing and waning of yin and yang in the human body are connected to changes in various negative feedback regulations within the circadian rhythm. This interoperability is predominantly demonstrated through the body's self - regulation over time, which represents a vital factor affecting the development of thyroid disease. The disruption of circadian rhythm impedes the movement of the body's Defensive Qi, resulting in blockages of internal organs and meridians, thus compromising the functioning of the human body's "Sprouting, Growth, Ripening, and Storage". Notably, from 11 p. m. to 3 a. m., Qi and blood predominantly course through the Hepatobiliary Channel. Drawing on the "four seasons in a day" theory, this underscores the theoretical grounding in leveraging liver - focused clinical interventions for treating thyroid diseases.

Keywords: Huangdi Neijing; four seasons in a day; thyroid disease; circadian rhythm disorder; negative feedback regulation

甲状腺疾病主要分为甲状腺形态改变与功能异常这两大类,其中形态改变主要包括甲状腺结节、单纯性甲状腺肿、甲状腺癌,目前治疗的手段往往依赖于手术治疗,且通过手术治疗后往往再次出现甲状腺功能的异常。功能的异常主要体现在甲状腺激素分泌的多少,如体内甲状腺素分泌过多,常常表现出怕热多汗、手抖乏力、烦躁易怒、心烦失眠、体重下降等代谢及神经系统亢进的病变,称为甲状腺毒症,未经治疗或部分治疗的甲状腺毒症与体重减轻、骨质疏松、房颤、栓塞事件、肌肉无力、震颤、神经精神症状以及罕见的心血管衰竭和死亡相关^[1]。与甲状腺毒症相反,甲状腺激素分泌过少,症状以代谢率降低和交感神经兴奋性下降为主,称为甲状腺功能减退症^[2]。根据全球的甲亢及甲减流行病学统计表示,甲状腺功能异常的病因和发病机制复杂多样,多认为与遗传、环境、生活习性等因素密切相关^[3]。研究发现,甲状腺功能异常的患者不仅出现甲状腺激素的分泌失常,且伴有植物神经兴奋性改变的症状。临床上大多数甲状腺疾病的患者在失眠或熬夜后其症状变化及辅助检查结果会出现反复和加重,这些情况的发生与昼夜节律的失调密切相关,昼夜节律可通过调节甲状腺相关激素的分泌及植物神经功能进一步影响甲状腺疾病的发生发展。中医治疗甲状腺疾病有独特的优势及确切的临床疗效^[4-5]。《黄帝内经·灵枢》云:“春生,夏长,秋收,冬藏;是气之常也,人亦应之;以一日分为四时,朝则为春,日中为夏,日入为秋,夜半为冬。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”。为昼夜节律失调对甲状腺疾病患者病情变化的影响提供了中医理论基础。

1 “日分四时”理论对甲状腺疾病的影响

“日分四时”源于四象,立足于阴阳消长。四象体现在生命的过程被高度精练为“生长收藏”四字,认为生命由无到有、由有至盛、由盛转衰、由衰归无,循环不已,如环无端。自然界中阴阳交感、生化不息,以年为度表现为四季轮回,以日为计则出现昼夜交替,而疾病的发生、发展亦与昼夜阴阳之气的变化相关。《寿世青编》称:“凡人在气交之中,呼吸出入皆接天地之气”。基于“天人合一”的思想,认为人与自然协调统一,人体中阴阳消长与自然界中阴阳变化相应。卫气在人体的出入运行符合四象如环无端的特点。《灵枢·卫气行》云:“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,周于五脏。是故平旦阴尽,阳气出于目,目张则气上行于头。循项下足太阳,循背下至小趾之端……复合于目。故为一周”。日出时分,人睁眼醒来,卫气出于外,卫气运转于体表各个经络通道,故人体处于兴奋状态;夜晚降临,人闭目而息,

卫气入于内,卫气按肾、心、肺、肝、脾、肾五行相克的顺序循环,人体趋于安静。卫气入阴出阳,于昼夜变化中协助人体适应外界环境的变化。卫气起始时从双目而出,通过膀胱经运行人体经络脏腑后再次入于双目,从而完成一次完整的循环,因此卫气传递着昼夜节律的信号,保障各脏腑昼夜节律及阴阳消长的顺利^[6]。

根据甲状腺疾病的临床表现,属中医“瘰疬”的范畴。不少国医大师治疗“瘰疬”所用中药归经以肝经为主^[7],治法上以清肝、化痰、祛瘀为主。对于“瘰疬”病因病机的中医防治,黄学阳教授等人同样认为主要病位在于肝脾肾^[8],且以肝为主脏,该病的发生发展多与情志不畅、阴阳失和、起居无常密切相关,对于甲状腺疾病的预防首先应注意调畅情志,顺应四时,起居有常,使得阴平阳秘。结合查阅的文献及临床上甲状腺疾病患者的特点,笔者认为“瘰疬”的发生多责于肝,基本病机为气滞、痰凝、血瘀壅结颈前,与人体阴阳失和密切相关。张介宾言:“阴性静,故为阳之守;阳性动,故为阴之使。守者守于中,使者运于外”,而阴阳失衡,阳气亢盛,阴气虚弱,故出现阳盛则阴病。从阴阳的角度出发,寤寐失调会加重阴阳失衡,阳盛阴虚,则寤多寐少。《医效秘传·不得眠》记载:“夜以阴为主,阴气盛则目闭而安卧,若阴虚为阳所盛,则终夜烦扰而不眠也”。入夜以后,自然界中阴气渐渐旺盛,人体的阴气最得以滋养,直到子时体内阴气达到最高峰,然而人为的熬夜或客观出现的失眠使得阳气亢盛,阴气因阳气所灼变得虚损,最终导致阴虚。对于瘰疬病人而言,阳气不能收敛入内,阴不能至极,子时一阳难以初生,最终导致阴阳皆消,则其病情将会出现反复。子午流注理论认为一天二十四时辰中,人体气血运行经络是有规律的,其中子时、丑时肝胆经最为旺盛,肝胆经气血灌注失常,肝失疏泄,肝木克脾、扰心、刑金、伤肾。《素问·五藏生成篇》曰:“人卧血归于肝,肝受血而能视,足受血而能步,掌受血而能握,指受血而能摄”。长期不寐或熬夜会导致各脏腑功能失调,尤以肝为重,其疏泄和藏血功能必然受损,导致人体气、血、水的运行失常,进一步使得气滞、痰凝、血瘀,从而加重甲状腺疾病。《灵枢·口问》中说道:“卫气昼日行于阳,夜半则行于阴,阴者主夜,夜主卧……阳气尽,阴气盛则目瞑,阴气尽而阳气盛则寤矣”。夜间无法入睡或当睡不睡,导致阳盛阴虚、阴阳失调;同时因“夜半人气入脏,邪气独居于身,故甚也”,从中医学的病因及发病机制上解释了甲状腺疾病患者在夜间阴阳失调情况下发生病情反复的原因。

2 “日分四时”理论下,瘰疬多从肝论治的理论依据

从“日分四时”而言,夜间气血首先主要流注于肝胆经。如张景岳所说:“人寤则动,动则血随气行阳分而运于诸经,人



卧则静,静则血随气行阴分而归于肝”。中医认为肝为将军之官,有“体阴而用阳”之称。一方面肝藏血,血属阴,阴血失藏太过,必定使得血液亏虚或血液妄行;另一方面,肝寄相火,其气主升主动;如寐寐失常,气血不能流注肝经,肝失濡养,肝不藏血,会更加耗伤气血,气血不足,使得肝失疏泄。虽从肝论治,但治肝之法颇多;其中肝之经气上于咽喉与癭病病位相合,若肝气郁结,疏泄升降失常,肝郁化火,可导致气、血、痰凝滞于颈前而发病。《诸病源候论》指出:“癭者由忧患气结所生”,故“治肝三十法”中疏肝理气为治疗癭病的最主要方法。除此治法,对于络脉瘀阻者,多可用疏肝通络之法兼通血脉;若肝乘脾胃,表现为脘腹胀痛、脘通呕酸者,可以培土泄木或泄肝和胃为法;如肝虚风动,表现四肢震颤、蠕动者,则以养肝息风为主;肝火旺盛,又以泻子、补母为法;此外,对于癭病从肝论治的方法,还可兼有化肝、镇肝、敛肝、平肝、散肝、补肝等,补肝之中又分补肝之气血阴阳四种。

因此基于日分四时理论,中医临床上治疗甲状腺疾病可以着重从肝论治,治疗上以疏肝理气、活血通络为主。魏佳平^[9]认为,甲亢应该从肝论治。并总结出三种基本治法,对于肝郁气滞,郁而化火者,治宜疏肝清热、酸泻肝木;若肝病传脾者,则需“抑木扶土”,使脾胃充实;久病不愈,若肾虚肝阳上亢者,适宜“滋水涵木”,以达滋阴潜阳的功效。

3 “日分四时”理论与昼夜节律失衡的关系

“日分四时”理论通过阴阳消长的变化,解释了机体在一天里的生理病理转归过程。生理方面,早晨阳气生发而出,于午时阳气旺盛至极,身体机能由抑制转向兴奋,“阳生阴消”,人体逐渐感到神清气爽;午后阳气渐渐收敛而藏,于子时阳气虚弱至极,身体机能由兴奋转向抑制,“阳消阴长”,人体慢慢变得无精打采。病理方面,人体昼夜节律的失常,导致人体阴阳失调,其中卫气昼不出阳、夜不入阴,卫气失常进一步导致体内阴阳失衡、脏腑经络气机运行不畅。使得脏腑、经络、气血多方面皆出现病理改变。

昼夜节律通过调节机体睡眠、激素水平、体温、新陈代谢、血压、呼吸等多方面,来适应内外环境的变化^[10]。当机体昼夜节律被打乱时,机体往往出现多方面的失衡,如失眠、烦躁易怒,甚至可诱发多种疾病,如甲减、甲亢、心源性猝死、认知力下降及肿瘤等。昼夜节律对甲状腺功能中 HPT 轴的负反馈调节及 TSH 昼夜节律的变化与中医观念“日分四时”中阴阳消长的规律有互通互用之处。

4 昼夜节律失衡对甲状腺疾病的影响

研究表明,甲状腺功能异常的患者普遍有代谢及植物神经紊乱的症状。而正常人处于动态平衡中,存在着昼夜周期性的波动,而在甲状腺疾病患者中该平衡容易被打破,从而出现相应的病情^[11]。昼夜节律是所有生物在 24 h 里存在着一种内在的行为规律,该节律依赖于下丘脑前视交叉上核(SCN)中枢大脑起搏器这一内在的生物钟,一方面,SCN 充当中央时钟,与外周组织(如肝脏、肾脏、心脏、视网膜等)中的其他时钟同步^[12],另一方面,它直接协调昼夜生理节律,这种内在的行为模式使得生物能够适应昼夜交替的生理变化。在甲状腺功能调节中,下丘脑-垂体-甲状腺轴(HPT)是主要的反馈环路,对甲状腺功能起到了核心调节作用。普遍认为昼夜节律是影响 HPT 轴的生理决定因素之一,其中正常人血清 TSH 在白天较低,从傍晚开始增加,于睡眠期开始时达到峰值。这种现象

被称为 TSH 昼夜节律。TSH 昼夜节律由 SCN 产生,SCN 的传出纤维接触下丘脑室旁核(PVN)中的促甲状腺激素释放激素(TRH)神经元,并通过交感神经和副交感神经的多突触神经与甲状腺连接^[13]。有研究表明正常人 TSH 的昼夜分泌稳定,而甲状腺疾病患者 TSH 的昼夜节律出现紊乱。综上所述,昼夜节律改变主要通过影响神经内分泌系统(如 HPT 轴、交感神经兴奋、褪黑素)直接或间接诱发甲状腺疾病。

5 结语

昼夜节律失衡是影响甲状腺疾病反复发作的重要原因,主要通过影响神经内分泌系统(如 HPT 轴、交感神经兴奋、褪黑素)直接或间接诱发或加重甲状腺疾病的发生。“日分四时”理论通过阴阳消长的变化,将机体在一天里的生理变化过程总结为“春生、夏长、秋收、冬藏”四个阶段。昼夜节律失衡使得人体卫气运行障碍,使得人体脏腑经络气机不畅,进一步破坏人体“生长收藏”的功能。本文基于“日分四时”理论,将昼夜节律失衡对甲状腺疾病反复发作的影响作用进行探讨,认为人体阴阳消长的规律与昼夜节律中各种负反馈调节的变化有互通互用之处,主要体现在随时间推移出现的机体自身调节,是影响甲状腺疾病病情变化的重要因素。且基于“日分四时”理论,通过人体经络气血的运行规律,能为临床治疗癭病多从肝论治提供一定的理论依据。

参考文献

- [1] ROSS DS, BURCH HB, COOPER DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and other causes of Thyrotoxicosis [J]. *Thyroid*, 2016, 26(10):1343-1421.
- [2] 中华医学会,中华医学会临床药学会,中华医学会杂志社,等. 甲状腺功能减退症基层合理用药指南[J]. *中华全科医师杂志*, 2021, 20(5):520-522.
- [3] TAYLOR PN, ALBRECHT D, SCHOLZ A, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14(5):301-316.
- [4] 任明,何易. 中医药治疗甲状腺功能减退症研究简况[J]. *实用中医内科杂志*, 2016, 30(1):118-120.
- [5] 郝丛莉,王丽芳. 中医药治疗甲状腺功能亢进症简况[J]. *实用中医内科杂志*, 2018, 32(4):71-73.
- [6] 刘应超,李毅,武丹,等.“昼夜节律的阴阳机制”还原与重构初探[J]. *北京中医药大学学报*, 2021, 44(7):591-596.
- [7] 黄柔,喻嵘,谭艳,等. 国医大师治疗癭病用药规律研究[J]. *实用中医内科杂志*, 2021, 35(7):7-10.
- [8] 黄学阳,刘大晟,林鸿国,等. 从病因病机探析癭病的中医防治[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2020, 26(4):460-462.
- [9] 钱晓璐,陈晓云,张涵,等. 魏佳平教授从肝论治甲亢经验[J]. *中国中医急症*, 2019, 28(12):2221-2223.
- [10] 刘应超,李毅,武丹,等.“昼夜节律的阴阳机制”还原与重构初探[J]. *北京中医药大学学报*, 2021, 40(7):591-596.
- [11] FALCONE C, MATRONE B, BOZZINI S, et al. Time-domain heart rate variability in coronary artery disease patients affected by thyroid dysfunction [J]. *Int Heart J*, 2014, 55(1):33-38.
- [12] ZHANG R, LAHENS NF, BALLANCE HI, et al. A circadian gene expression atlas in mammals: implications for biology and medicine [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(45):16219-16224.
- [13] KALSBECK A, FLIERS E. Daily regulation of hormone profiles. *Handb Exp Pharmacol*, 2013(217):185-226.