



## 中医时间医学在肾系疾病中的应用研究\*

李显红,陈刚毅

广州中医药大学第一附属医院,广东 广州 510405

**[摘要]** 从肾系疾病“日节律”及“肾应冬”四季节律的中医时间医学研究两方面入手,探讨中医时间医学研究在肾系疾病中的应用,指出中医时间医学是在五运六气、子午流注、月相等理论的基础上通过中医学理论认识疾病、指导临床诊治、预防和养生的一门科学,目前中医时间医学在肾系疾病方面的相关研究可揭示肾病的发生日节律,即卯时高发,以及季节节律,即冬季高发;同时肾系疾病患者因五运六气影响在出生时辰、日期及发病年份上有一定分布规律,而依据中医时间医学理论的择时给药治疗肾系疾病疗效更显著;今后可通过了解中医时间医学各组成部分间的相互关系及对肾系疾病的生理病理、转归预后的影响,为中医药防治肾系疾病提供新思路、新依据。

**[关键词]** 肾系疾病;生物节律;中医时间医学;天人相应

**[中图分类号]** R256.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2023)07-0075-04

## Study on the Application of TCM Chronomedicine in Renal Disease

LI Xianhong, CHEN Gangyi

The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China

**Abstract** TCM chronomedicine applied in renal diseases is discussed from "circadian rhythm" of renal disease and the study on the four seasons rhythm of "kidney corresponding to winter", TCM chronomedicine established based on five movements and six climates, midnight-noon and ebb-flow theory and lunar phase, is a study to understand the disease, guide clinical diagnosis and treatment, prevention and health care by TCM theory, at present, the relevant studies of TCM chronomedicine in renal diseases could reveal the circadian rhythm of the occurrence of renal disease, namely, frequently occurred during Maoshi (卯时, the period of the day from 5 am to 7 am), and the four seasons rhythm, that is, high-rate occurrence in winter; moreover, the patients suffering renal disease presented a certain distribution pattern in the time of birth, the date and the onset year affected by five movements and six climates, and time-selective administration based on TCM chronomedicine could obtain more significant clinical effects in the treatment of renal disease; in the future, new thinking and reference could be produced for TCM therapy in the prevention and treatment of renal disease by surveying the mutual relationship between different components of TCM chronomedicine, as well as its influences on the physiology and pathology, the outcome and prognosis of renal diseases.

**Keywords** renal disease; biorhythm; TCM chronomedicine; correspondence between man and universe

慢性肾脏疾病在世界不同地区的发病率为7%~12%,随着疾病的进展,大部分肾系疾病患者最终进入肾脏替代治疗阶段,严重威胁人类生命和健康,给社会带来沉重负担,目前已成为全球关注的重要公共卫生问题之一<sup>[1-3]</sup>。中医理论认为肾为先天之本,藏精,主生长发育和生殖,主水纳气,主骨生髓通于脑,五行中属水。中医时间医学是在“天人相应”和“人体是一个有机整体”为核心的理论基础上,从整体研究人体生命活动周期,并指导临床诊断、治疗、预防和养生的一门科学<sup>[4]</sup>,强调昼夜阴阳与四时节气变化规律对人体生理、

病理的影响。近年有医家运用中医时间医学理论对肾系疾病开展了大量研究,现通过收集整理肾系疾病中医时间医学的相关文献报道,总结中医时间医学对肾系疾病的发病及防治作用。

## 1 中医时间医学之“日节律”在肾系疾病中的应用研究

《灵枢·顺气一日分为四时》篇载:“以一日分为四时,朝则为春、日中为夏、日入为秋、夜半为冬”,昼夜寒温变化幅度虽没有四季明显,但对人体也有一定影响,如《素问·生气通天论篇》载:“故阳气者,一日而主外,平旦人气生,日中而阳气隆,

日西而阳气已虚,气门乃闭。”说明人体阳气白天多趋于表,夜晚多趋于里,具有昼夜日节律的周期性规律。我国民族医药傣医亦认为同一疾病在一天内的不同时辰发病,病机可能不同,治疗用方和服药时辰也不同<sup>[5]</sup>。

**1.1 肾“酉旺卯衰”的生理节律研究** 人体自身的节律遵循天人相应的昼夜规律,每日都随自然界的变化而变化。子午流注是我国古代中医圣贤总结的一种规律,子午流注理论将一天二十四小时划分为十二个时辰,每日的十二时辰对应人体的十二经脉,人体气血运行与十二时辰同步,首尾相衔循环流注,如《针灸大全》载:“肺寅大胃卯辰宫,脾巳心午小未中,膀胱肾酉心包戌,亥三子胆丑肝通。”关于肾脏日节律的研究中有代表性的如宋一亭等<sup>[6]</sup>从肾脏稀释浓缩功能的时间变化探讨十二时辰中肾经在酉时旺盛的客观性,并分别测定健康成人、阴虚火旺患者及命门火衰患者的尿渗透压和尿量,取平均值绘制十二时辰尿渗透压和尿量曲线,结果发现健康成人曲线的时辰波动幅度较大,尿渗透压酉时降到谷值,亥时达峰值,尿量峰值在酉时,谷值在亥时;美国学者 WESSON 通过观察健康受试者肾小球滤过率,结果显示肾小球滤过率的峰值在下午 5~7 时(酉时),谷值在上午 5~7 时(卯时)<sup>[7]</sup>。以上研究均表明,从日节律方面讲,根据子午流注学说,肾脏在酉时(下午 5~7 时)最旺,在卯时(上午 5~7 时)最衰。

**1.2 肾“酉旺卯衰”的日节律在肾系疾病发病中的应用研究** 人体阴阳的昼夜变化,对人体病理变化有直接影响,如《灵枢·顺气一日分为四时》篇载:“夫百病者,多以旦慧、昼安、夕加、夜甚……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”。同样,肾脏“酉旺卯衰”日节律对肾系疾病的发病也有一定影响。吴天浪等<sup>[8]</sup>研究表明中医石淋猝发肾绞痛的时间有一定昼夜节律,午时以前发病人数明显多于午时以后,且较集中于十二时辰里的寅时至巳时,在平旦、日中、日西及夜半 4 个时间分组中,平旦组发病人数最多,夜半组发病人数最少,这种发病的昼夜节律变化与人体阴阳昼夜节律有密切关系。《灵枢·营卫生会》篇载:“夜半为阴陇,夜半后而为阴衰,平旦阴尽而阳受气矣。日中而阳陇,日西而阳衰,日入阳尽而阴受气矣。”可见夜半是人体阴气最旺的时间,阳气入于脏而深藏,此时肾气深居于内,所以此时肾脏疾病易于向愈;平旦后阳气逐

渐旺盛,推动结石经输尿管排出,从而引发肾绞痛,故这段时间猝发肾绞痛人数较多。向阳等<sup>[9]</sup>通过对 232 例肾绞痛患者的发病时间进行统计分析,结果显示在十二时辰中,午时以前发病人数多于午时以后,辰时发病率最高;而在昼夜 4 个时间段内,平旦发病率最高。因此,可根据肾结石猝发肾绞痛的昼夜节律特点,为临床择时治疗肾结石提供一定客观依据。

**1.3 肾“酉旺卯衰”的日节律在择时治疗肾系疾病中的应用研究** 时间药理学是研究药物作用时间函数规律的一门边缘学科,该学科认为同一药物、同一剂量会因给药时间的不同所起的作用亦不同<sup>[10]</sup>。如何根据脏腑节律变化选择合适的给药时间达到事半功倍的效果,已成为中医药工作者面临的重要问题。

关于肾系疾病何时给药效果最佳,不同医家持不同见解。叶天士在《临证指南医案》中指出“早温肾阳,晚补脾气;晨滋肾阴,午健脾胃;晨补肾气,晚滋胃阴;早服摄纳下焦,暮进纯甘清燥”等因时施治的治法,他认为“攻邪当选经气最旺之时,补虚当候经气最虚之时”。郭飞<sup>[11]</sup>认为六味地黄丸是治肾良药,肾主酉时,最佳服药时辰是酉时,他在治疗与肾有关疾病时,时辰节律选择寅时,即酉时服药;寅时是寅为肺金所主,肺金能生肾水。姚成增等<sup>[12-13]</sup>择时给肾虚大鼠灌胃右归饮,测定其血清睾酮和生长激素变化,结果显示右归饮酉时给药对肾虚大鼠睾酮昼夜节律维护优于卯时,而右归饮卯时用药对血清生长激素峰谷维护效果较酉时好。黄曼丽等<sup>[14-16]</sup>通过对比按照中医时辰给药和常规时间给药对慢性肾小球肾炎疗效的影响发现,中医时辰给药组总有效率高于常规时间给药组( $P<0.05$ )。

## 2 中医时间医学之四季节律“肾应冬”在肾系疾病中的应用研究

《黄帝内经》是目前已知最早提出五脏应时理论的中医文献,五脏应时理论指人体内的脏腑生理功能与自然时辰、四时季节存在天人相应的变化规律,其内容包括“肝应春”“心应夏”“脾应长夏”“肺应秋”“肾应冬”<sup>[17]</sup>。

**2.1 中医“肾应冬”生理节律的相关研究** 《素问·六节藏象论》载:“肾者,主蛰,封藏之本,精之处也……为阴中之太阴,通于冬气”,表明“肾应冬”主要指肾的生理特征与冬日闭藏蛰伏之性相应,并在冬季主导整个机体的生命活动。不同医家对中医“肾应冬”有不同的认识和见解,有医家

认为肾气旺于冬,肾脏疾病在冬季可通过得到自然界之气的资助而好转,如《素问·脏气法时论篇》载:“病在肝,愈于夏……甚于秋,起于春……病在肾,愈在春,春不愈,甚于长夏,长夏不死,持于秋,起于冬”;又有医家<sup>[18]</sup>认为肾与冬季相通应,根据同气相求理论,肾气在冬季最为旺盛,而冬季也多见肾的病变;覃骊兰等<sup>[19]</sup>认为“肾应冬”理论的本质内涵为肾是机体应时而变,并在冬季起主要调节作用的时间调节系统,就肾的调控机能而言,肾脏调控自身以顺应冬潜藏之性,肾在当旺的冬季,封藏精气功能加强,并处于支配地位,发挥对自身肾系统及其他脏器的重要调控作用,而在其他季节则处于从属地位,协助或抑制他脏维持机体应时而变的调节稳态。

近年许多学者结合现代医学理论与技术针对“肾应冬”开展了诸多研究。邓洋洋等<sup>[20]</sup>比较“神经-内分泌-免疫网络”相关指标在不同季节健康志愿者的变化规律,结果显示在神经-内分泌-免疫网络18项指标方面冬季与夏季有所不同,其中五羟色胺、生长激素、促肾上腺皮质激素、皮质醇、雌二醇、超敏促甲状腺激素、B细胞、NK细胞、白细胞介素1(interleukin-1, IL-1)、干扰素 $\gamma$ (interferon  $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )含量冬季高于夏季,说明肾气旺盛于冬主要体现于内分泌和免疫系统部分指标;而去甲肾上腺素、多巴胺、乙酰胆碱受体、血管活性肠肽、 $\beta$ -内啡肽、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>含量冬季低于夏季,说明人体代谢及功能活动在冬季伏藏。马淑然等<sup>[21]</sup>观察SD大鼠松果体褪黑素(melatonin, MT)、血清MT和下丘脑-垂体-睾丸轴(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)MT冬夏变化规律,结果显示松果体MT冬高夏低,血清MT和HPA MT存在冬高夏低的变化趋势,而松果体摘除后血清MT和HPA MT降低,表明中医“肾应冬”的生理机制与松果体、血清、HPA MT变化的相关性。韩俊阁等<sup>[22]</sup>观察金黄地鼠冬夏季节HPA轴中MT、褪黑素受体(melatonin receptor, MR)、促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin-releasing hormone, CRH)及皮质醇(cortisol, CORT)含量,结果显示HPA轴具有明显的冬高夏低的变化特点,说明HPA系统在冬季功能活跃,表明机体免疫、应激等能力增强,即中医“元气”推动、激发人体各个脏腑、器官机能的功能增强,“元气”乃肾中精气化生,其功能强盛反映肾中精气充

足,即冬季“肾藏精”功能旺盛。刘晓燕等<sup>[23-24]</sup>通过观察雄性SD大鼠生理及摘除松果体条件下下丘脑G蛋白各亚型冬夏两至含量变化,结果显示生理条件下Gq和Go含量为夏高冬低,摘除松果体后冬夏季节G蛋白各种亚型均无明显差异,说明松果腺参与调节冬夏季节的变化对机体细胞信号转导系统的影响;此外,“肾应冬”调控机制与细胞信号转导系统的相关性研究结果表明中医“肾应冬”的调控机制是机体在冬季受到相应环境信息(如光照)刺激后,激活了细胞信号转导系统,并将信号转导于神经内分泌免疫网络和体内器官,从而形成了一系列与冬季相应规律的综合生理效应,并首次发现,具有机体整体调节功能的细胞信号转导系统和神经内分泌免疫网络存在共同的季节性规律,而这种节律的综合效应与中医脏腑功能的描述基本符合,因此认为从“天人相应”脏腑应时适应性调控角度研究中医藏象思路的可行性。

**2.2 “肾应冬”的四季节律在肾系疾病发病中的应用研究** 中医“肾应冬”理论认为,肾脏通于冬季,主要表现为肾封藏精气作用增强,肾阳藏于内,肾阴盛于外,加之冬天气候寒冷,寒属阴趋于下,故冬季容易出现下焦生殖泌尿系统疾病。《素问·咳论篇》载:“人与天地相参,故五脏各以治时感于寒则受病,微则为咳,甚则为泄为痛。乘秋则肺先受邪……乘冬则肾先受之。”说明外感同一寒邪,五脏的受病时间最常见于五脏所分主的时令,春季病位在肝……冬季则病位在肾。岳沛平等<sup>[25]</sup>分析合肥地区17365例住院患者的发病资料,发现五脏疾病的发病和病情加重与季节变化密切相关,肾病多见于冬季。上海第二医学院分析因慢性肾炎而死亡的336例患者,12月份死亡人数最多,按季节则以冬季(12、1、2月)死亡人数最多<sup>[26]</sup>。上述研究表明,“肾应冬”并非指肾的所有功能在冬季都旺盛,主要指肾主封藏功能增强。

**2.3 “肾应冬”的四季节律在择时治疗肾系疾病中的应用研究** 《素问·四气调神大论篇》载:“冬三月,此谓闭藏,水冰地坼,无扰乎阳,早卧晚起,必待日光,使志若伏若匿,若有私意,若已有得,去寒就温,无泄皮肤,使气亟夺,此冬气之应,养藏之道也。逆之则伤肾,春为痿厥,奉生者少。”根据“肾应冬”理论,人们应顺应冬气藏伏、潜降特点保护肾中精气。颜荆芬<sup>[27]</sup>观察肾敷灵冬季择时敷贴加灸法治疗脾肾两虚型小儿肾病,结果表明肾敷灵冬季择时穴位敷贴能减少患儿感染次数和复发



情况,改善患儿临床症状,并能提高血皮质醇,降低尿 $\beta_2$ -MG,改善肾虚状态和减轻肾脏损伤。李建军等<sup>[28]</sup>根据“肾应冬”“肾主骨”理论,探讨冬季补肾中药治疗绝经后骨质疏松症是否存在优势,结果表明冬季择时使用补肾中药对于减缓骨降解具有优势,该结果符合中医“肾应冬”“肾主封藏”即肾封藏精气功能在冬季加强,而外泻精气功能在冬季减弱的特点。

### 3 小结

目前中医时间医学在理解肾系疾病的生理病理及择时治疗等方面具有明确作用,并取得了一定进展,运用中医时间医学指导肾系疾病的防治具有广阔前景。谢晨等<sup>[29]</sup>通过基于中医时间医学治疗失眠的理论依据、现代研究及临床研究的探讨,认为失眠的发生存在明显的日、月、年及年龄规律,因此根据时间节律调整失眠患者能起到良好效果。但当前的研究仍存在许多不足,主要表现在部分研究样本量过小,缺乏多中心大样本研究,许多研究方案设计不够完善,存在较多偏倚。因此,今后可开展多中心大样本的临床流行病学调查研究和干预研究,丰富时间医学在肾系疾病研究中的内涵,以期更好地运用中医时间医学的相关理论和成果指导临床实践。

### 参考文献

- [1] WOO K T, CHOONG H L, WONG K S, et al. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases [J]. *Kidney Int*, 2012, 81(10):1044-1045.
- [2] ROMAGNANI P, REMUZZI G, GLASSOCK R, et al. Chronic kidney disease [J]. *Nature reviews Disease primers*, 2017, 3(17088):1-24.
- [3] ZHANG LX, WANG F, WANG L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey [J]. *Lancet*, 2012, 379(9818):815-822.
- [4] 王琪, 王述菊, 马俊, 等. 针灸疗法中的时间医学探讨 [J]. *湖南中医杂志*, 2017, 33(10):138-139.
- [5] 王璞, 王亚旭, 王嘉伦, 等. 浅谈傣医药的时间医学规律 [J]. *西部中医药*, 2015, 28(3):84-85.
- [6] 宋一亭, 顾凯, 刘彩英, 等. 阴虚火旺、命门火衰病人十二时辰尿渗透压和尿量曲线的初步观察 [J]. *中医杂志*, 1983, 24(11):69-71.
- [7] WESSON LG. Electrolyte Excretion in relation to diurnal cycles of renal function [J]. *Medicine*, 1964, 43:547-592.
- [8] 吴天浪, 李秦蓉. 386例石淋猝发肾绞痛的时间与人体阴阳昼夜节律探讨 [J]. *成都中医药大学学报*, 2000, 23(1):23-24.
- [9] 向阳, 高悦. 232例男性肾绞痛患者疼痛发作时间的规律性分析 [J]. *中医导报*, 2009, 15(1):37-38.
- [10] 崔允文, 鄒扬清, 张瑾峰, 等. 时间生物学 [M]. 北京: 北京科学技术出版社, 1996:239.
- [11] 郭飞. 择时服用六味地黄丸 [J]. *中医杂志*, 2002, 43(11):878.
- [12] 姚成增, 胡剑北. 右归饮择时使用对肾虚大鼠睾酮昼夜节律的影响 [J]. *上海中医药杂志*, 2005, 39(2):53-55.
- [13] 姚成增, 胡剑北. 右归饮择时使用对肾虚大鼠生长激素昼夜节律的影响 [J]. *皖南医学院学报*, 2003, 22(1):56-58.
- [14] 黄曼丽, 李霁怡, 王鹏. 时辰给药对慢性肾小球肾炎治疗效果的影响 [J]. *实用医学杂志*, 2008, 24(5):856-857.
- [15] 彭耀尧. 探讨时间医学中的时辰给药法对慢性肾小球肾炎治疗效果的影响 [J]. *中国实用医药*, 2015, 10(12):260-261.
- [16] 姜晓春. 时辰给药法治疗慢性肾小球肾炎的临床疗效及安全性 [J]. *临床合理用药*, 2019, 12(3):66-67.
- [17] 程世德. 内经理论体系纲要 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993:100.
- [18] 王琦. 中医藏象学 [M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2004:520.
- [19] 覃骊兰, 蓝毓营, 马淑然. 关于中医“肾应冬”理论内涵的探讨 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2013, 19(5):482-485.
- [20] 邓洋洋, 王梅, 吕爱平, 等. 基于“肾应冬”理论对健康人群神经内分泌免疫网络相关指标变化趋势研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(4):1782-1785.
- [21] 马淑然, 郭霞珍, 刘燕池, 等. 中医“肾应冬”生理机制与褪黑素关系的实验研究 [J]. *北京中医药大学学报*, 2002, 25(2):19-21.
- [22] 韩俊阁, 杨宗纯, 张娜, 等. 从冬夏季下丘脑-垂体-肾上腺轴激素水平的变化探讨“肾应冬”的生理机制 [J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(1):42-45.
- [23] 刘晓燕, 郭霞珍, 刘燕池, 等. 中医“肾应冬”调控机制与下丘脑G蛋白关系的研究 [J]. *中国医药学报*, 2002, 17(11):660-663.
- [24] 刘晓燕. 中医“肾应冬”调控机制与细胞信号转导相关性的研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2004.
- [25] 岳沛平, 宋起, 申全宏, 等. 论五季的因地划分及相应的发病规律 [J]. *南京中医药大学学报*, 1997, 13(2):8-10.
- [26] 沈自尹. 中医理论现代研究 [M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 1988:149.
- [27] 颜荆芬. 择时冬敷治疗脾肾两虚型小儿肾病的临床研究 [D]. 长沙: 湖北中医学院, 2009.
- [28] 李建军, 蔡榕琪, 孟依临, 等. 特定冬季服用补肾中药对绝经后骨质疏松症患者骨吸收影响的研究 [J]. *世界中医药*, 2017, 12(9):2109-2113.
- [29] 谢晨, 郑咏耀, 李金金, 等. 基于中医时间医学治疗失眠探讨 [J]. *西部中医药*, 2020, 33(7):55-58.

收稿日期: 2023-01-24

\*基金项目: 国家重点研发计划中医药现代化研究重点专项(2018YFC1704706); 广东省医学科学技术研究基金资助项目(A2017153); 广州中医药大学第一附属医院“创新强院”二期科研系列项目(2019ZWB13); 广州中医药大学第一附属医院国家中医药传承创新中心科研专项(2022QN17)。

作者简介: 李显红(1983—), 女, 博士学位, 主治医师。研究方向: 中医治未病理论在肾脏疾病中的应用研究。