引用本文:鄢德政,张红星,王钏,等.从昼夜节律角度浅析荨麻疹发病时间规律[J].安徽医药,2024,28(7):1472-1475.**DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2024.07.043.**

◇专论◇

从昼夜节律角度浅析荨麻疹发病时间规律

鄢德政[1],张红星[2],王钏[3],韩永丽[4],李钰[5]

作者单位:[1]湖北省直属机关医院康复科,湖北 武汉430061;[2]湖北中医药大学针灸骨伤学院,湖北 武汉430061;[3]武汉市第一医院针灸科,湖北 武汉430000;[4]河南中医药大学第一附属医院针灸科,河南 郑州450000;[5]咸宁市中医医院推拿科,湖北 咸宁437100

通信作者:张红星,男,教授,研究方向为针灸防治功能性胃肠病及慢性疾病机制,Email:zhanghid197@126.com

基金项目:"十三五"国家重点研发计划"中医药现代化研究"重点项目(2017YFC1703605)

摘要 荨麻疹是一种临床上常见的皮肤疾病,已有的流行病学发现荨麻疹的发病时间存在一定的规律,其多表现为日间症状缓解,于夜间发作或加重,与《黄帝内经》中"旦慧、昼安、夕加、夜甚"所体现的昼夜节律基本相符合,而现代研究中的生物钟理论也反应出人体免疫机制与疾病的进展同样存在昼夜变化,故从传统中医和现代研究角度探究和分析荨麻疹这一发病规律形成的原因和机制,以期更全面认识荨麻疹的疾病病机,为荨麻疹的临床诊疗思路提供参考和启发。

关键词 荨麻疹; 医学,中国传统; 发病时间; 昼夜节律; 发病规律

Analysis of urticaria onset time from the perspective of circadian rhythm

YAN Dezheng[1],ZHANG Hongxing[2],WANG Chuan[3],HAN Yongli[4],LI Yu[5]

Author Affiliations:[1]Rehabilitation Department, Hubei Provincial Government Hospital, Wuhan,Hubei 430061, *China;[2]College of Acupuncture and Moxibustion and Orthopaedics, Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan ,Hubei* 430061, *China;[3]Acupuncture and Moxibustion Department, Wuhan First Hospital, Wuhan ,Hubei* 430000, *China;[4]Acupuncture and Moxibustion Department, The First Affiliated Hospital of He'nan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou, He'nan* 450000, *China;[5]Massage Department, Xianning Traditional Chinese Medicine Hospital, Xianning,Hubei* 437100, *China*

Abstract Urticaria is a common skin disease in clinic.The existing epidemiological studies on the timing of urticaria attacks have found a certain circadian rhythm that most of the symptoms were relieved during the day and aggravated at night, which is in line with the statement of the theory of timing rule of the onset and transformation of disease in the *Inner Canon of Yellow Emperor (Huangdi Neijing)*. The biological clock theory in modern research also reflects that the body's immune mechanisms and the progression of disease also vary between day and night. Now from the perspective of traditional Chinese medicine and modern research, this paper explores and analyzes the causes and mechanisms of urticaria, in order to provide reference and inspiration for a comprehensive understanding of the disease mechanism of urticaria and clinical Chinese medical treatment ideas of urticaria.

Keywords Urticaria; Medicine, Chinese traditional; Time of onset; Circadian rhythm; Pathogenic pattern

荨麻疹(瘾疹)是一种皮肤和黏膜血管异常反应所导致的暂时性局限性皮肤水肿,以皮肤瘙痒不适、可出现成片风团,发无定处,消退后不留痕迹为主要表现的皮肤疾病[1],中医角度上该病的发生常与禀赋不耐,风邪侵袭及食用荤腥食物有关,病位在肌肤腠理,基本病机为营卫失和,邪郁腠理[2]。传统中医学说认为人与自然为统一的整体,自然阴阳消长平衡对疾病发展存在影响,并可因此推断疾病发展规律,《灵枢》一书中论述到"夫百病者,多以旦慧、昼安、夕加、夜甚"这一规律,目前对荨麻疹发作时间的临床观察研究[3-5]发现荨麻疹病情多呈白天缓解消退,傍晚发作,夜间加重这一特点,符合《灵枢》中论述的规律,故在此结合传统中医理论及现代医学研究,从昼夜节律的角度分析荨麻疹的发病时间规律与其机制。

1 从中医角度探析

1.1 昼夜阴阳变化致荨麻疹昼安夜甚 《素问·生气通天论》云:"阳气者,若天与日,失其行,独寿而不彰,故天运当以日光明,是故阳因上而卫外者也",强调了阳气在人体卫外工作中的重要性。而

人体中阳气的强度不是一成不变的，一年之中，存在着春生、夏长、秋收、冬藏的自然规律，人作为与自然相统一的整体，同样会出现春夏阳气发泄、气血趋于浅表，秋冬阳气收藏，气血趋向于里的变化。《灵枢·顺气一日分为四时》提到一日之中也存在“朝则为春，日中为夏，日入为秋，夜半为冬”的阴阳消长变化，夜间正对应四季中的秋冬，阳气趋于收藏，人体卫外功能减弱。《内经·生气通天论》提到：“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。”同样论述了人体一天中阳气的盛衰规律，入夜之后人体阳气较日间虚弱，阴气渐盛，阴长阳消。

一日之中邪气的相对强度也随着昼夜变化，《灵枢·顺气一日分为四时》云：“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”。本句为“旦慧、昼安、夕加、夜甚”理论的出处，在描述了人体自身阳气随昼夜交替变化的同时，也分析了邪气这一致病因素的相对强度变化，强调了夜间邪气的相对偏盛。故昼夜阴阳的变化影响着人体内阳气的盛衰与邪气的强盛，日间人体阳气隆盛，可正常履行卫外功能，邪气较弱，使荨麻疹等疾病症状减轻，而夜间阳气的虚弱使卫外功能较日间下降，邪气致疾病易于夜间加重，使荨麻疹病情呈现出易于白日减轻，夜间加重这一时间规律。

1.2 营卫二气运行规律致荨麻疹昼安夜甚 荨麻疹主要病机为营卫失和、邪郁腠理，《金匮要略·中风历节病脉证并治第五篇》曰：“寸口脉迟而缓，迟则为寒，缓则为虚，营缓则为亡血，卫缓则为中风。邪气中经，则身痒而瘾疹”。营卫亏虚之时，风邪侵害经络，发为周身瘙痒，为瘾疹。《素问·调经论》中提到：“风雨之伤人也，先客于皮肤，传入孙脉，孙脉满则传入于络脉，络脉满则输于经脉”。皮肤作为人体最基础的防御系统，需卫气在外护卫，营气营养功能，故当外邪入侵人体，多先在肌肤腠理中与营卫相搏，若营卫二气运行失职，则可见皮肤风团痒疹[6]。而营卫之气自身的运行也存在相应的时间规律，《灵枢·营卫生会》中提到：“营在脉中，卫在脉外，营周不休，五十度而复大会，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。……日中而阳陇，日西而阳衰，日入阳尽而阴受气矣。夜半而大会，万民皆卧，命曰合阴，平旦阴尽而阳受气，如是无已，与天地同纪”。人体营卫之气生于脾胃，又经肺传于全身，二者作用不同，相互依存，维持人体正常生理功能。一日之中的阴阳二气有其自身盛衰规律，故影响营卫二气运行节律也随之改变，日间卫气行于阳，护卫肌表，履行防卫功能，入夜之后卫气行于阴，入于脉中，腠理亏虚。日间阳气隆盛，营气得以濡养肌肤腠理，夜间阴气转盛，营气濡养功能减弱，濡养失职而致肌肤生风作痒，夜间皮肤卫外功能失去营卫二气支持，再加外邪侵袭，使荨麻疹等皮肤疾病易于夜间加重。因此，营卫二气随阴阳变化所呈现出的昼夜运行节律致使荨麻疹等疾病易于白日减轻，夜间加重，呈现出一定的时间规律。

1.3 “少阴有余”致荨麻疹昼安夜甚 《素问·四时刺逆从论》中提到：“少阴有余，病皮痹隐疹”，此为“瘾疹”病名出处，是对瘾疹最早的病机记载。少阴之主在心与肾，心为“五脏六腑之大主”，为阳中之太阳，为“阳脏”或“火脏”。“少阴有余”即心火亢盛，煎灼营阴，营卫亏虚，皮肤肌腠无以濡润，易于感受外邪；心火过亢，扰乱心神，发为烦躁，难以入眠，阴阳之主失去消长平衡之机；再者，心肾相交，水火阴阳升降互济，肾阴滋养心阴制约心火，少阴有余，二者失去平衡，则发为烦躁、瘙痒等[7]。五运六气理论中提到少阴应为心之君火，根据五行相生相克规律，火克金，故少阴心火有余则伤肺金，肺宣散卫气、输精于皮毛，肺气虚则可见皮毛肌表憔悴枯槁，身痒不适。

《外科证治全书》中提到荨麻疹属“心火伤血，血不散，传于皮肤”。心主血脉，若心火过旺则致血热，血热而生风，最终侵袭皮肤，从而出现风团等症。《内经》提到：“壮火食气，少火生气”，故过亢之火可销蚀人体正气，人体正气中的卫气循行于肌表，其可护卫肌表抗御外邪，发挥着卫外作用，故君火有余可伤及卫气，导致卫气卫外功能减弱，人体更易受外邪侵袭。《素问·藏气法时论》中提到：“心病者，日中慧，夜半甚，平旦静”。该句论述了心病的发作规律，而少阴君火为心所主，故其遵循心病发作规律，可于白日减轻，夜间加重，使夜间营卫不和，致卫气无以卫外，营气无以濡内，内外合邪致夜间荨麻疹更易加重，表现为白日减轻，夜间加重的时间规律。

1.4 经络气血昼夜盛衰变化致荨麻疹昼安夜甚 《灵枢·海论》云：“夫十二经脉者，内属于腑脏，外络于肢节”，表明经络为皮肤与脏腑之间联系的桥梁，皮肤、脏腑之间发生的病变可通过经络传递互相影响，皮肤病的发生，通常与体表经络循行和部位息息相关，荨麻疹等皮肤类疾病常是内在脏腑病变的外在表现[8]。故临床上针灸也是针对荨麻疹的治疗手段之一，针灸疗法所遵循使用的经络理论中，对

于疾病的发病时间与相关机制同样有所探讨,依据经络流注理论[9],十二经脉的流注起于肺经终于肝经,阴阳相贯、首尾相接、逐经相传,构成了周而复始、如环无休的流注顺序,气血因此可周流全身,以致濡养作用,在此过程中,经脉的气血会出现相对盛衰变化,并因此延伸出子午流注法这一从时间角度出发,分析治疗疾病的理论[10],依照不同的时辰,气血流注不同经穴的原则,讲究定时、择时取穴,因时制宜。

手太阴肺经属辛金,为十二经脉中多气少血的经脉[11],且因"肺主皮毛",故临床上荨麻疹等皮肤病与手太阴肺经及其相表里的手阳明大肠经息息相关。根据十二经脉流注顺序,足太阴肺经气血最旺盛的时段为寅时(3:00—5:00),其气血最衰弱时为申时(15:00—17:00);卯时(5:00—7:00)为手阳明大肠经气血流注旺盛之时,酉时(17:00—19:00)为其气血最弱之时。韩莹等[12]以子午流注法为指导,因肺经在申时气血最弱,故选择该时段对荨麻疹病人进行皮肤针叩刺,明显降低血清免疫球蛋白(Ig)E水平,取得了不错的治疗效果。因此,从经络气血流注规律角度来看,清晨肺经及大肠经气血流注旺盛,傍晚至夜间期间气血趋衰,也使荨麻疹呈现出更易于傍晚及夜间加重这一时间规律。

2 从西医角度探讨

研究表明人体运行存在生物钟节律,肿瘤、炎症等疾病都与其存在一定联系[13],人体下丘脑的前部视交叉存在着"中央时钟",而人体各部也存在着各处"外周时钟",共同影响着人体生物节律。其中外界光线的变化对"中央时钟"有较强烈的影响,光刺激可影响人体视网膜,并将所接受的光信号转换为神经电信号,该信号可通过视网膜下丘脑束传导至视交叉上核,最终调控"中央时钟"基因的转录,进而影响位于其他组织器官的外周时钟基因表达[14]。这项时钟系统使体内各系统均具有明显昼夜活动节律,昼夜节律控制着人体运行所需的能量平衡与新陈代谢等各项生理活动[15],荨麻疹等疾病的发作节律也与其存在一定关联。

2.1 促炎递质的夜间活跃致荨麻疹昼安夜甚 现代医学认为,荨麻疹的发作涉及到许多炎症通路、细胞因子及化学通路的共同作用,包含了感染、自身免疫、物理刺激、神经递质等许多因素。在这个复杂的机制中,肥大细胞激活后所释放的组胺等促炎递质是荨麻疹发作的核心环节[16],荨麻疹病人血清中的IgE能提高肥大细胞对IgE受体的敏感程度,促进大量释放组胺[17],组胺等促炎递质释放后可提高血管壁通透性,抑制平滑肌张力,使真皮下组织发生水肿,造成皮损血管扩张,引发风团。研究也表明IgE脱颗粒反应存在明显昼夜节律变化[18],且研究提示肥大细胞时间基因水平也表现为夜间升高[19],血浆中组胺含量在夜间可达到峰值[20],以上表现出的昼夜节律变化,可促使夜间风团及瘙痒症状较日间加重,致荨麻疹表现出于夜间加重的时间规律。

2.2 人体激素水平昼夜波动致荨麻疹昼安夜甚 部分荨麻疹的发作可采用糖皮质激素进行治疗[21],人体自身也存在分泌激素的功能用于正常的生理活动,且人体自身血液中的皮质激素分泌水平同样存在昼夜节律,以皮质醇举例,正常人体皮质醇的分泌规律表现为凌晨3:00—4:00时逐渐升高,并于人清醒后的1 h内逐渐抵达分泌峰值,在之后皮质醇的分泌开始表现为逐渐下降,最低谷为午夜时分[22]。皮质激素有抗炎、抗过敏的作用,故人体血液中昼夜皮质激素分泌量的变化,致荨麻疹的发病时间规律表现为白日减轻,在夜间加重。

2.3 昼夜免疫能力的变化致荨麻疹昼安夜甚 感染是诱发荨麻疹发作的主要原因之一[23],皮肤是人体重要的免疫器官,而免疫系统工作规律同样具有昼夜节律,研究表明多个身体部位对感染的免疫反应受到人体生物钟调节[24]。

先天免疫系统中的抗菌功能是参与保护皮肤免受侵害的重要环节,而动物研究发现昼夜节律和感染发生的时间对皮肤在应对感染时的免疫反应和临床症状存在影响[24]。Bilska等[25]研究表明抗菌肽基因表达存在昼夜节律性,而抗菌肽是参与皮肤免疫功能的重要部分,白日时其表达较夜间更为活跃,抗感染能力更强。免疫系统抗感染功能体现出的昼夜变化,使夜间感染更易发生,故可引起荨麻疹于夜间发作或加重,从而体现出昼安夜甚的时间规律。

2.4 中性粒细胞的昼夜活动或影响荨麻疹易于夜间发作 中性粒细胞的数量变化也是荨麻疹诊断中具有重要意义的因素[26],而目前关于中性粒细胞的相关研究已表明其活动存在昼夜节律[27],中性粒细胞主要由骨髓中的粒细胞生成,各种因子间的复杂相互作用决定其最终分化,中性粒细胞的趋化因子CXC受体(C-X-C motif chemokine receptor,CXCR)4在受到骨髓中的趋化因子CXC配体(C-X-C motif chemokine ligand,CXCL)12作用后,促使中性粒细胞于骨髓中储备。而下丘脑神经信号更替的昼夜节律可调节骨髓中CXC配体12的水平,有动物研究表明,在日间,β3肾上腺素能受体负责传递来自骨髓中交感神经分支的信号,其信号传导至骨髓基质细

胞后,便可促进CXCL12的释放;而在夜间,小鼠副交感神经系统的胆碱能信号会抑制交感神经系统的肾上腺素能活性,致传导效率降低,夜间CXCL12的释放便不如日间活跃。骨髓中性粒细胞释放受到多重严格控制,且所有机制或许都可由昼夜节律调控[28]。中性粒细胞自身昼夜活动可能与夜间荨麻疹更易发作也存在一定联系,但仍需进一步更完善的研究进行佐证探讨。

3 小结

综上所述,无论从中医角度还是西医角度进行分析,皆存在相关理论支持荨麻疹的发作存在一定的昼夜节律,其表现出的更易于白日减轻、夜间加重的发病时间规律与"旦慧、昼安、夕加、夜甚"概括的昼夜节律相符合。究其本质,"旦慧、昼安、夕加、夜甚"等昼夜节律理论是通过论述一日中阴阳消长变化对疾病轻重和预后的影响,要求医者在治疗疾病时应遵循自然节律周期,辨识病机应站在人与自然整体的高度,审查病机,无失气宜,反映了《内经》中强调的时间医学思想。人体与自然的时间节律不以人的意志为转移,逆其而行对病情发展无益,在临床荨麻疹的治疗工作中,基于昼夜节律理论调整治疗与服药时间,可提升对该疾病的疗效,并为荨麻疹发病机制提供更丰富的研究思路。

荨麻疹的发作是多种因素综合产生的结果,临床分析病情时可以阴阳四时变化为参考依据,昼夜节律不仅体现着传统中医学思维,还与现代研究中的生物钟理论存在共通之处,值得进行进一步细致的研究,但疾病影响因素众多,不可单独拘泥于昼夜节律,临床诊疗工作中切忌生搬硬套,需全面考虑、综合分析。

参考文献

[1] 匡红梅. 慢性荨麻疹治疗浅析[J]. 四川中医, 2022,40(6):40-42.

[2] 帅旷, 王钏, 金舒文, 等. 针灸治疗慢性荨麻疹的研究特点分析[J]. 辽宁中医杂志, 2021,48(7):214-217.

[3] 周文婷, 陈春宇, 孔林, 等. 荨麻疹乃阴证[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017,23(12):1660-1662.

[4] 黄国新, 叶庭路, 陈办成, 等. 352例慢性荨麻疹发作时间特征[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2016,30(8):760-761.

[5] 王媛. 450例慢性荨麻疹临床流行病学调查[D]. 昆明:昆明医科大学, 2013.

[6] 陈理彬, 周昕欣. 从"调和营卫"浅析麻黄桂枝各半汤治疗慢性荨麻疹[J]. 中医临床研究, 2022,14(16):101-102.

[7] 唐可, 黄兰莹, 宋宗治, 等. 基于"少阴有余"理论探究瘾疹发病时间规律[J]. 时珍国医国药, 2019,30(7):1697-1698.

[8] 胡艳阁. 完带汤加味治疗慢性荨麻疹探讨皮肤病的经络辨证[J]. 光明中医, 2020,35(5):681-683.

[9] 臧颖颖, 王朝阳, 刘清国. 标本根结理论与十二经脉流注关系之探讨[J]. 中华中医药杂志, 2021,36(6):3118-3120.

[10] 王磊, 陈进法, 王硕硕, 等. 子午流注与生物节律的相关性[J]. 中华中医药杂志, 2011,26(11):2485-2487.

[11] 王声强, 王建兵. 十二经脉气血流注系统解读与针灸临床应用研究[J]. 河北中医药学报, 2019,34(1):37-42.

[12] 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):657-659.

[13] 曾治君, 毛志勇, 聂鹏, 等. 苦寒药与生物钟基因的关系研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022,24(7):2717-2725.

[14] 苏锦锋, 杨凡, 邓莉. 昼夜节律与心律失常的研究进展[J]. 中国医学科学院学报, 2022,44(5):919-922.

[15] 康杰, 刘畅. 昼夜节律和代谢健康[J]. 体育科研, 2022,43(1):8-20.

[16] 李洁, 李红文. 慢性荨麻疹免疫学发病机制的研究进展[J]. 临床皮肤科杂志, 2020,49(5):313-316.

[17] 徐金华, 唐慧. 2017年荨麻疹临床进展回顾[J]. 皮肤病与性病, 2018,40(2):181-183.

[18] 张艳廷. 生物钟原理及其对变应性鼻炎的调控[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019,33(1):1-4.

[19] 刘念念, 缪旭, 张冬梅. 昼夜节律在皮肤生理和皮肤癌中的作用[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2022,36(12):1446-1450.

[20] NAKAMURA Y, ISHIMARU K, SHIBATA S, et al. Regulation of plasma histamine levels by the mast cell clock and its modulation by stress[J]. Sci Rep, 2017, 7: 39934. DOI: 10.1038/srep39934.

[21] 金芳草, 李旭阳, 董娟, 等. 急性荨麻疹患者降钙素原与糖皮质激素应用的相关分析[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2021,28(3):194-196.

[22] 刘绿, 李蓉. 糖皮质激素治疗21-羟化酶缺乏症的研究进展[J]. 现代医药卫生, 2020,36(19):3142-3145.

[23] 徐霄. 180例感染性荨麻疹临床分析[J]. 中国农村卫生, 2019,11(16):48.

[24] 雷小雨, 付丽新, 陈涛. 生物钟与皮肤病的关系[J]. 皮肤病与性病, 2022,44(1):27-31.

[25] BILSKA B, ZEGAR A, SLOMINSKI AT, et al. Expression of antimicrobial peptide genes oscillates along day/night rhythm protecting mice skin from bacteria[J]. Exp Dermatol, 2021, 30(10):1418-1427.

[26] 许丽君. 白细胞计数、中性粒细胞计数、C-反应蛋白联合检测在诊断急性荨麻疹中的应用价值[J]. 当代医药论丛, 2019,17(17):145-146.

[27] 陈腾达, 李东泽, 贾禹, 等. 中性粒细胞的昼夜节律研究进展[J]. 华西医学, 2022,37(3):468-472.

[28] GARCÍA-GARCÍA A, KORN C, GARCÍA-FERNÁNDEZ M, et al. Dual cholinergic signals regulate daily migration of hematopoietic stem cells and leukocytes[J]. Blood, 2019, 133(3):224-236.

(收稿日期:2022-11-25,修回日期:2022-12-23)