基于昼夜节律与阳气相关性探讨恶性肿瘤的微观辨析

罗元珍，胡方林*
（湖南中医药大学中医学院，湖南 长沙 410208）

摘要 恶性肿瘤严重威胁着全球人类的生命健康，西医学对昼夜节律的最新研究显示，恶性肿瘤或许与昼夜节律基因变异有较大关系。昼为阳，夜为阴，地球自转引起的昼夜交替衍生一日内阳气的波动变化，而《黄帝内经》便已记载阳气在一日内的节律变化对自然界及人体的影响。基于此，本文将围绕昼夜节律与阳气的相关性，探讨恶性肿瘤微环境的成因及微观辨析，以期为恶性肿瘤的临床防治提供新思路。

关键词 阳气；昼夜节律；肿瘤；微观
中图分类号：R229 **文献标识码**：A **文章编号**：1002－2392(2025)05－0005－04
DOI：10.19664/j.cnki.1002－2392.250088

世界卫生组织(WHO)2019 年的数据显示，183 个国家中将癌症列为国内前二死亡原因的国家超过 60%[1]。研究发现，肿瘤微环境(tumor microenvironment，TME)对肿瘤的发生发展有重要影响，TME 指肿瘤细胞在生长、增殖、转移和凋亡过程中所处的内外环境，参与肿瘤生长、侵袭、转移和免疫逃逸等多过程，靶向 TME 已经成为恶性肿瘤治疗的关键[2]。

国医大师李佃贵曾提出“浊毒”理论论治恶性肿瘤，认为肿瘤病性属阴，阴浊日久蕴毒，毒聚成瘤[3]。寒气生浊，热气生清，昼日节律的变化伴随人体内阳热之气与凉润之气的交替变化，阳气足则血脉流通，水饮湿浊不得存留于体内，阳气虚则阴寒内生，寒邪阴浊与津血交缠，日久蕴生浊毒癥瘕，伤人血气[4]。而昼夜节律是哺乳动物的内部计时系统，《素问·生气通天论》载：“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。”一日之内，自然界与人体的阳气随时间变化而上下浮动，阴气也随之消长。人身形体属阴，全赖真阳运于其中而立命，真阳去则生命危[5]。肿瘤作为阴浊毒邪，在一日内人体阳气的波动下，也应当随之受到影响。因此，本文将基于昼夜节律与阳气的相关性，探讨肿瘤及微环境的中医诊治思路，以期为恶性肿瘤的临床防治提供新思路。

收稿日期：2024－06－16 **修回日期**：2024－11－26
基金项目：湖南省自然科学基金项目(S2022JJMSXM2718)
作者简介：罗元珍(1995－)，男，硕士研究生，研究方向：中医医史文献。
*通信作者：胡方林(1968－)，男，博士，教授，研究方向：中医医史文献。

1 中医理论的昼夜节律与阳气相关性

昼夜节律理论肇端于《黄帝内经》，书中详细记载了古人对昼夜节律的认识，并提出了天人相应的核心观点。《灵枢·营卫生会》载：“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。”最早指出了昼夜与卫气运动的联系，即卫气随昼夜环周变化，一日内阴阳各半，从至阳为始，止于至阴，尽数体现了阴阳之气的波动平衡[6]。日中则阳气极盛，称为重阳；夜半则阴气最盛，称为重阴。《灵枢·营卫生会》言：“太阴主内，太阳主外，各行二十五度，分为昼夜。夜半为阴陇，夜半后而为阴衰，平旦阴尽而阳受气矣”，古人将天象学规律与人体的生理变化规律相结合，进而衍生出服用药食的节律要求。在季节上，随地球公转，阳气在不同季节呈不同程度的变化，故而《黄帝内经》倡导春夏养阳，秋冬养阴，顺应四时；一日内，白日补阳，入夜补阴，方可寤寐如常。而阳气随昼夜节律变化的同时，病情也随之变化起伏，《灵枢·顺气一日分为四时》言及病有旦慧、昼安、夕加、夜甚四种变化。因此，不同时间内不同疾病的症状变化，是临床诊断疾病的重要参考，也是顺应病势治疗各类疾病的重要时机。

2 西医学对昼夜节律的认识

地球自转对光照、温度具有节律性影响，因此，哺乳动物的许多生理活动和行为过程都在昼夜交替的节律下运行，这样的节律变化曾被称作生物钟[7]。20 世纪 70 年代，有研究者从果蝇实验中发现了昼夜节律基因[8]，20 世纪 90 年代，昼夜节律模型逐步规范，核心的昼夜节律振荡器由一个自动调节的转录－翻译反馈

环路组成,其中在细胞层面,昼夜节律运动输出循环 kaput(CLOCK)和大脑、肌肉的芳香烃受体核转运蛋白 1(BMAL1)和 Per/Cry 复合物对维持节律起核心作用[9]。

哺乳动物的下丘脑视交叉上核(SCN)为昼夜节律调节系统的核心结构,直接协调自主神经系统传出和神经内分泌信号来与环境光周期同步[10]。SCN 的神经元即使在长期黑暗或光亮的环境下,依然能维持基本的昼夜节律,控制调节人类的睡眠 - 觉醒周期、进食 - 禁食周期、运动 - 休息周期,使生命活动有序进行[10]。在细胞层面,CLOCK/BMAL1 可与 Cry 和 Period 基因结合,从而积极调节昼夜节律转录,相比之下,哺乳动物 Cry 和 Period 蛋白作为与酪蛋白激酶 1 相互作用的异二聚体,对 CLOCK/BMAL1 驱动的转录则具有负面影响;在基因层面,昼夜节律基因的表达受REV - ERB 和 RORs(核激素受体亚家族)的转录调节,激活或抑制部分生物钟基因的转录[9]。因此,昼夜节律不仅与生物的基因组密切相关,还对生物的正常生命活动具有重要意义。

3 昼夜节律与肿瘤的相关性

至今,生物钟的慢性扰乱和癌症发生之间的关系得到了充足的证据支撑。2007 年,国际癌症研究机构便将 cir - cadian 破坏列为可能的人类癌原[11]。研究表明,轮班工人患乳腺癌和前列腺癌的风险更高,长期轮班工作与癌症风险增加之间具有密切相关性[12]。还有研究显示,昼夜节律紊乱也能增加罹患非小细胞肺癌的风险[13]。另外,休息/活动节律对转移性结直肠癌(CRC)患者的临床疗效也有显著影响,有正常节律的转移性 CRC 患者的两年生存率要高于节律紊乱者[14]。

中医理论中提到的阳气昼夜变化与睡眠 - 觉醒周期、运动 - 休息周期、进食 - 禁食周期也有一定相关性。阳气用事,则白日精明,阴气用事,则入夜酣睡;运动则生阳,静息则生阴,阴阳协调则动静相宜;胃阳振奋,则欲进食,脾阳运化,则饱食不进。如光照、运动、进食等在中医学上归属于“生阳”的行为,对动植物而言,有促进其生长发育、增强免疫、补充能量的作用,当“生阳”相关的因素长期异常,或可导致其体内节律基因异常。在人体中,阴阳失衡是病之根本,而节律基因与阳气密切相关,若不利因素反复刺激,导致机体节律异常,则易引起疾病。有学者用体内流式细胞术发现,肿瘤患者体内的循环肿瘤细胞,也会随昼夜节律发生周期震荡[15]。而且人体的免疫功能、基质环境、细胞因子等存在敏感时段与非敏感时段,因此,不同的药物在体内的代谢反应、峰值变化,也可能与不同服药时间的阴阳波动有关,例如输注肝素的患者,其药效变化也呈显著的昼夜波动信号[16]。由此可见,阳气在人体内的波动变化,是自然界昼夜节律影响人类生理活动的重要体现。因此,从中医昼夜节律与阳气相关性的角度,研究肿瘤细胞的发生发展以及药物防治恶性肿瘤相关疾病是一条新思路。

4 阳气对恶性肿瘤的影响

4.1 阳气失势,阴邪遂聚

治病求本,本于阴阳,若阳气虚损,则阴邪自生。阳虚之体,易感寒邪,人体非特异性免疫的第一道防线因此减弱。此类证候见于癌前病变及恶性肿瘤初期患者,前者多表现出阳虚的各类基础疾病,正气不足,为后期癌毒滋生提供了环境;后者则表现为阳气虚耗,以致正虚不足以抗邪,瘤体日益增长[17]。二者均当扶阳补正,抑制病势。对于该类阳虚患者,可根据一日之内阳旺之时其病乃轻、阳弱之期其病乃重的原则,酌情增加夜间用量,以助阳气抗击阴邪。

4.2 阳偏衰阴偏盛,易生浊邪

昼夜节律在人为干预紊乱后,可促发炎症反应,炎症反应的发生与心脑血管疾病、代谢综合征、抑郁症、肿瘤等疾病的形成呈正相关[18]。昼夜节律紊乱导致人体阴阳失衡,阴寒偏盛,而寒性凝滞,与血相搏,便可蕴生浊邪。在阳虚基础上,阴邪渐盛,体内阴邪由无形转为有形,聚生成浊,酿毒害脏。该类患者多见于恶性肿瘤进展期,此阶段开始出现阴盛所致的剧烈癌痛、免疫机能持续下降、纳差、寐不安等。这是由于阴寒之邪弥散不去,则留存水饮湿浊,阻滞气血,日久酿浊[19],气血阻滞则痛,阴阳失衡则寐不安。

4.3 阳损及阴,缠绵反复

若阳气虚甚,可损及阴气。阳损及阴者,多见于恶性肿瘤后期,该类患者不可纯行补阳,阳药雄烈,易伤阴血,虽一时阳气来复,克伐邪气,然阴虚不愈,正气便不能久固,邪易趁势再生[20]。此证亦见于肿瘤放化疗及切除术后的恢复期,此时虽病邪大势已去,但尚有正虚毒恋之虞,需密切监护,以防肿瘤转移、复发[21]。该类患者正气不足,邪气在药物治疗后也被削弱,但人体阴阳互根、气血相连,在用药时需全面考虑。瘤为阴邪,最惧阳气,但纯行补阳易伤阴血,而阴药滋腻太过也有碍生阳[19]。因此,当注重方中补阴、补阳药物的剂量,牢记肿瘤为阴浊毒邪,补阴需慎,应重补阳;若瘤体有日久化热之象,也应控制清热补阴药的用量与时间。

5 阳气对 TME 的影响

TME 是由多种细胞、细胞因子及代谢物组成的肿瘤生长环境。其中最关键的组成细胞是各类免疫细胞,如淋巴细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞(NK 细胞)等。因此,研究 TME 对研究肿瘤进展及治疗具有重要价值。

5.1 阳气虚衰,阴邪难祛

实验研究表明,TME 中存在转化生长因子等关键介质,通过形成免疫抑制细胞因子,导致 NK 细胞、T 细胞、巨噬细胞、$CD4^+$ 细胞等机体免疫细胞活性下降[22],表现为免疫低下。免疫低下与中医阳气的温煦、御邪功能衰退相关。免疫细胞活性降低,不利于清除癌变细胞,这与肿瘤患者因阳气虚衰不能祛邪于外的病机相符。而夜间入睡后人体阳气入阴分,夜半阴气盛,若此时阳气的温煦、御邪功能衰退,更易感风寒之邪。如有研究表明,乳腺癌的肿瘤增长速率及循环肿瘤细胞数量在夜间显著高于白天,肿瘤细胞数量在夜间增加这一现象或许与夜间人体阳气入阴,免疫细胞的活性下降,不能抑制肿瘤生长相关[23]。此外,肿瘤瘤体除中心区域外俱有血供不足的表现[24]。肿瘤属阴邪,以阴寒为用,阴寒偏盛则血凝。TME 周围的免疫细胞活性低,形成低免疫性的 TME,肿瘤以阴寒为用,血供欠佳,非温不化,阳气不足,百病丛生,阳气足则阴寒得化,瘤体得消。治以扶阳抑阴,投以加味四逆汤[25]、阳和汤[26]等补阳以抑阴,病情得到一定程度的改善。

5.2 阳虚之人,阴浊易聚,浊毒成瘤

阳虚之人阴浊易聚。有研究指出,脂肪细胞的一些细胞产物进入微环境后,对恶性肿瘤的发展起促进作用[28],这正是阴寒相引的表现。脂浊亦属阴邪,寒易生浊,碍运气血,日久生毒,而肿瘤及 TME 本身阴浊之邪隆盛。入夜后,人体阳气入阴,若此时进食过多将产生过量的热量,人体无法代谢,进而形成脂质代谢物这类阴邪。研究表明,在午夜摄入过多的热量或 24 h 连续摄入热量,有悖于进食 - 禁食周期,将产生与轮班工作相似的癌症风险[27],这些脂质代谢物堆积的原因或许与阳气入阴不能运化脂浊相关。叶天士《临证指南医案·产后》曾言:“正如内经最虚之处。便是容邪之处矣。”阳虚之体,复加阴寒久侵、浊邪蕴积,癌毒遂生。TME 在免疫抑制的前提下持续蓄积促炎细胞因子,如 CXCL12、IL - 1、IL - 18、IL - 10 等,形成特有的肿瘤炎性微环境,浊邪盘踞,反复消磨正气,遂成毒邪,生成瘤体。此外,瘤体属浊毒瘀血之物,TME 呈现的高凝微环境有助于瘤体生存[28]。患者或见瘀血为重,或见浊毒为主,阳虚与瘀浊毒结并存,可投之温阳化浊之方佐以消瘀之品,或投之补阳消癥之方加祛浊之药,代表方如益气解毒方[29]、扶正抑瘤方[30]等。

6 讨论

阳气随昼夜节律变化,对人体器官、细胞的生理病理产生不同影响。肿瘤本为阴浊毒邪,在人体阳气的波动下,肿瘤的生长及病情发展也随之受到影响。阳气虚衰,以致正虚不足,为癌毒滋生提供了环境;阳气虚耗,导致阴寒浊邪积聚,促进瘤体日益增长。而夜间肿瘤增长速率较白天加快,肿瘤患者的病情随阳气波动则出现旦慧、昼安、夕加、夜甚的特点。有国内学者提出朝暮分调法以治疾病,晨起阳升,趁势可助脾阳健运、卫阳醒神、宣化痰浊;日暮阳降,顺势应助肾填精、养营安神或固摄浮阳,这对诊治恶性肿瘤有很大的参考意义[31]。夜间阳气入脏,阴气用事,因此,对阳气不足的恶性肿瘤患者,可在睡前用缓复阳气之方,如加味四逆汤等,助阳气抗击阴邪,以改善 TME,进而改善病情。另外,针对阳虚生浊、生瘀显著者,可以温阳化浊之方佐以消瘀之品或以补阳消癥之方加祛浊之药,随证治之,随方改善。

本研究在吸纳西医学肿瘤理论的基础上,结合昼夜阳气变化将之赋以中医理论的科学内涵,以期更大程度地发挥中西医结合的优势,为临床防治恶性肿瘤提供参考。

参考文献:

[1] DEO S V S, SHARMA J, KUMAR S. GLOBOCAN 2020 report on global cancer burden: challenges and opportunities for surgical oncologists[J]. Ann Surg Oncol, 2022, 29(11): 6497 - 6500.
[2] 吴万权,赵向前,陈骐,等. 细菌 - 肿瘤微环境相互作用:基于细菌的肿瘤治疗[J]. 中国细胞生物学学报,2023,45(1):84 - 93.
[3] 王正品,李佃贵,杜艳茹,等. 浊毒致病论与现代中医病因学[J]. 中医杂志,2010,51(1):11 - 13.
[4] 韩欣璞,许博文,李杰. 基于“寒气生浊”探讨胃癌微环境的微观辨治[J]. 中医杂志,2022,63(12):1135 - 1138.
[5] 谢沛俊,郝彦伟,郭静,等. 基于“寒气生浊”理论探讨温阳化浊法防治痴呆[J]. 中国中医基础医学杂志,2021,27(5):726 - 729.
[6] 赵继祖,马济佩. 浅论朱丹溪与郑钦安的阴阳观[J]. 中国中医基础医学杂志,2009,15(5):345 - 346.
[7] 何彦虎,金华,刘志军,等. 基于营气昼夜节律与脾胃相关性探讨高血压病机制[J]. 中国中医药信息杂志,2021,28(10):15 - 19.
[8] YILDIRIM E, CHIU J C, EDERY I. Identification of light - sensitive phosphorylation sites on PERIOD that regulate the pace of circadian rhythms in Drosophila[J]. Mol Cell Biol, 2015, 36(6): 855 - 870.
[9] SAKAMOTO W, TAKENOSHITA S. Overexpression of both CLOCK and BMAL1 inhibits entry to S phase in human colon cancer cells[J]. Fukushima J Med Sci, 2015, 61(2): 111 - 124.
[10] ROSENWASSER A M, TUREK F W. Neurobiology of circadian

rhythm regulation[J]. Sleep Med Clin, 2022, 17(2): 141 – 150.
[11] STRAIF K, BAAN R, GROSSE Y, et al. Carcinogenicity of shift – work, painting, and fire – fighting[J]. Lancet Oncol, 2007, 8(12): 1065 – 1066.
[12] SALAMANCA – FERNÁNDEZ E, RODRÍGUEZ – BARRANCO M, GUEVARA M, et al. Night – shift work and breast and prostate cancer risk: updating the evidence from epidemiological studies[J]. An Sist Sanit Navar, 2018, 41(2): 211 – 226.
[13] ZHANG H, LIU R W, ZHANG B, et al. Advances in the study of circadian genes in non – small cell lung cancer[J]. Integr Cancer Ther, 2022, 21: 15347354221096080.
[14] INNOMINATO P F, FOCAN C, GORLIA T, et al. Circadian rhythm in rest and activity: a biological correlate of quality of life and a predictor of survival in patients with metastatic colorectal cancer[J]. Cancer Res, 2009, 69(11): 4700 – 4707.
[15] ZHU X, SUO Y Z, FU Y T, et al. In vivo flow cytometry reveals a circadian rhythm of circulating tumor cells[J]. Light Sci Appl, 2021, 10(1): 110.
[16] GORBACHEVA V Y, KONDRATOV R V, ZHANG R, et al. Circadian sensitivity to the chemotherapeutic agent cyclophosphamide depends on the functional status of the CLOCK/BMAL1 transactivation complex[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(9): 3407 – 3412.
[17] 冯宇, 呼健. 肿瘤恶病质的中医分期诊治思路探析[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(11): 5333 – 5335.
[18] MONTARULI A, CASTELLI L, MULÈ A, et al. Biological rhythm and chronotype: new perspectives in health[J]. Biomolecules, 2021, 11(4): 487.
[19] 曹康迪, 胡帅航, 王欣妍, 等. 肿瘤“体阴用阳”释析[J]. 中医杂志, 2022, 63(19): 1816 – 1819.
[20] 李晓红, 王倩, 李克娟, 等. 基于“形精不足”探讨扶阳挽精法治疗肿瘤恶病质[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(6): 2870 – 2872.
[21] 田建辉, 罗斌, 阙祖俊, 等. 癌症转移亚临床阶段核心病机“正虚伏毒”学说[J]. 上海中医药杂志, 2021, 55(10): 1 – 3, 13.
[22] 李杰, 郭秋均, 林洪生. 中医药对肿瘤免疫抑制微环境的调控作用及分子机制研究[J]. 世界中医药, 2014, 9(7): 845 – 850, 856.
[23] DIAMANTOPOULOU Z, CASTRO – GINER F, SCHWAB F D, et al. The metastatic spread of breast cancer accelerates during sleep[J]. Nature, 2022, 607(7917): 156 – 162.
[24] NARASIMAMURTHY R, HATORI M, NAYAK S K, et al. Circadian clock protein cryptochrome regulates the expression of proinflammatory cytokines[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(31): 12662 – 12667.
[25] 束夷. 加味四逆汤调节中晚期阳虚证肝癌患者 β3GnT8 及免疫微环境的临床研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2022.
[26] 吴琳, 张渭波, 行艳丽, 等. 阳和汤对 Lewis 肺癌荷瘤小鼠的抑瘤效应及肿瘤免疫微环境影响的实验研究[J]. 中国医药导报, 2021, 18(25): 26 – 30, 198.
[27] FU L, LEE C C. The circadian clock: pacemaker and tumour suppressor[J]. Nat Rev Cancer, 2003, 3(5): 350 – 361.
[28] 耿运玲, 吴圣贤, 马媛媛, 等. 试述寒气生浊[J]. 中医杂志, 2019, 60(14): 1181 – 1184.
[29] 刘湘, 范婧莹, 何迎春, 等. 益气解毒方干预鼻咽癌细胞裸鼠移植瘤肿瘤微环境细胞免疫耐受现象的初步研究[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2013, 21(1): 10 – 15, 21.
[30] 项磊, 苏明君, 马志超, 等. 扶正抑瘤汤对肺癌荷瘤小鼠肿瘤生长、免疫微环境的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(8): 1447 – 1452.
[31] 付守强, 朱晓云, 徐婧, 等. 基于昼夜节律的朝暮分调法探析[J]. 中医杂志, 2021, 62(8): 650 – 653.

Exploring the Micro – Differentiation of Malignant Tumors Based on the Correlation between Circadian Rhythm and Yang Qi

LUO Yuanzhen, HU Fanglin

(*College of Chinese Medicine*, *Hunan University of Chinese Medicine*, *Changsha* 410208, *China*)

Abstract Malignant tumors pose a severe threat to global human health. Recent advances in the study of circadian rhythms in modern medicine suggest that malignant tumors may be significantly related to mutations in circadian rhythm genes. Day represents Yang, while night represents Yin, and the alternation of day and night caused by the Earth's rotation leads to fluctuations in Yang Qi throughout the day. The Huangdi's Internal Classic records the impact of the rhythmic variation of Yang Qi during a day on both the natural world and the human body. Based on this, this article explores the correlation between circadian rhythms and Yang Qi, and discusses the origin and micro – differentiation of the malignant tumor microenvironment, aiming to provide new insights for the clinical prevention and treatment of malignant tumors.

Key words Yang Qi; Circadian rhythm; Tumor; Microscopic scale