

# 基于子午流注理论探讨变应性鼻炎晨晚症状加重的机制

林丹霞<sup>1,2\*</sup>, 王中亮<sup>1,2#</sup>

<sup>1</sup>成都中医药大学临床医学院, 四川 成都

<sup>2</sup>成都市中西医结合医院耳鼻咽喉头颈外科, 四川 成都

收稿日期: 2026年2月16日; 录用日期: 2026年3月9日; 发布日期: 2026年3月19日

## 摘要

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)是临床的常见病、难治病,大多数患者存在晨起、晚间症状加重的时间节律特征,该特征的机制阐释对AR的精准防治具有重要意义。通过梳理子午流注的理论内涵与AR现代生物学机制的相关性,认为子午流注理论阐释的人体气血流注节律与现代生物钟研究存在显著相关性。从生物钟基因表达、神经-免疫网络调控、炎症介质节律波动、内分泌节律异常等层面,论证子午流注时辰节律与现代生物学机制的内在统一性。本文以子午流注理论为切入点,结合现代临床研究成果,探讨AR晨晚症状加重的核心机制,以中医理论与现代生物学结合的角度,阐释了AR晨晚症状加重的内在机制,以期为中西医结合治疗AR提供新的参考。

## 关键词

变应性鼻炎, 子午流注, 时间节律

# Mechanistic Exploration on Exacerbation of Allergic Rhinitis Symptoms in the Morning and Evening Based on the Midnight-Noon Ebb and Flow Theory

Danxia Lin<sup>1,2\*</sup>, Zhongliang Wang<sup>1,2#</sup>

<sup>1</sup>School of Clinical Medicine, Chengdu University of TCM, Chengdu Sichuan

<sup>2</sup>Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Chengdu Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Chengdu Sichuan

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 林丹霞, 王中亮. 基于子午流注理论探讨变应性鼻炎晨晚症状加重的机制[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 3321-3330. DOI: 10.12677/acm.2026.1631138

## Abstract

Allergic rhinitis (AR) is a common and refractory clinical nasal disorder, with most patients exhibiting a distinct temporal rhythm of aggravated symptoms in the early morning and evening. Elucidating the mechanism of this rhythmic characteristic is crucial for the precise prevention and treatment of AR. The Midnight-Noon Ebb-Flow (MNEF) theory, which describes the circadian flow of qi and blood in the human body, is significantly correlated with modern circadian clock research. This study takes MNEF theory as the entry point, integrates modern clinical research findings, and demonstrates the intrinsic unity between the temporal rhythm of MNEF and the modern biological mechanisms of AR from the aspects of circadian clock gene expression, neuro-immune network regulation, rhythmic fluctuations of inflammatory mediators, and abnormal endocrine rhythms. This article takes the midnight-noon ebb-flow theory as its starting point and combines it with the results of modern clinical research to explore the core mechanism of the aggravation of morning and evening symptoms in acute rheumatoid arthritis (AR). It elucidates the internal mechanism of the aggravation of morning and evening symptoms in AR from the perspective of combining traditional Chinese medicine theory with modern biology, in order to provide a new reference for the integrated treatment of AR by traditional Chinese and Western medicine.

## Keywords

Allergic Rhinitis, Midnight-Noon Ebb and Flow Theory, Time Rhythm

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR), 是以阵发性喷嚏、鼻痒、鼻塞、清涕为主要临床症状的慢性炎症性疾病, 严重时还可伴有眼痒、流泪, 甚至是哮喘等症状[1]。近年来我国 AR 的发病率显著升高, 且研究表明 70%以上 AR 患者症状具有明显时间节律特征, 多数患者存在晨起和(或)晚间鼻塞、喷嚏、流清涕等症状加重的现象[2], 其机制与过敏原暴露、免疫反应波动、神经调节失衡等因素的时间节律相关。子午流注理论作为中医时间医学的核心组成部分, 源于《黄帝内经》“天人相应”思想, 强调人体气血运行随十二时辰呈节律性流注于经络脏腑。子午流注理论表明人体气血运行遵循自然的时间节律, 不同时辰对应不同脏腑的功能盛衰。昼夜节律生物钟在过敏性疾病的病理生理中起关键作用, 主导了过敏反应在一天中依赖时间的变异[3]-[7]。近年来, 中医时间医学与现代生物钟研究的交叉融合表明, 子午流注的时辰节律与人体生物钟基因表达、免疫功能波动存在显著相关性[8] [9], 为阐释 AR 晨晚加重机制提供了新的视角。本文基于子午流注理论探讨 AR 晨晚症状加重的核心机制, 以期为 AR 的精准择时防治提供理论支撑。

## 2. 子午流注理论的核心内涵与 AR 的中医病因病机

### 2.1. 子午流注理论的核心框架

“子午”是指一天十二时辰, “流注”是指人体气血盛衰循环灌注的过程, “子午流注”即一天 24

小时, 根据人体气血流注规律, 不同时辰气血流注到不同的脏腑经络中[10]。该理论源于《黄帝内经》“人与天地相参, 与日月相应”的整体观, 《灵枢·营卫生会》详细描述了“昼行于阳二十五周, 夜行于阴二十五周”的昼夜节律, 为子午流注提供了生理学基础。十二地支从子时(23 时~1 时)开始, 依次为丑时、寅时、卯时、辰时、巳时、午时、未时、申时、酉时、戌时、亥时, 与人体十二经脉流注次序相对应, 对应胆经、肝经、肺经、大肠经、胃经、脾经、心经、小肠经、膀胱经、肾经、心包经、三焦经[11], 人体的气、血、津液按照此特定的规律流向不同的经络及脏腑。

子午流注理论以“天人合一”为指导, 将十二时辰与十二经脉、五脏六腑一一对应, 形成“时辰-经络-脏腑”的三维调控体系(见表 1) [12] [13]。其核心规律: ① 气血流注的时序性: 寅时(3:00~5:00)肺经气血最充盛, 卯时(5:00~7:00)大肠经当令, 酉时(17:00~19:00)肾经气血旺盛, 亥时(21:00~23:00)三焦经当令; ② 脏腑功能的时空协同: 肺主气司呼吸, 寅时肺气宣发功能最强; 肾主藏精化气, 酉时肾气充盛, 夜间(亥子丑时)肾阳温煦脏腑功能最为关键; ③ 疾病发作的时辰相关性: 《灵枢·顺气一日分为四时》提出“夫百病者, 多以旦慧昼安, 夕加夜甚”, 揭示疾病症状随时辰波动的规律, 这与 AR 晨晚加重特征高度契合。

**Table 1.** The correspondence between the twelve two-hour periods, meridians and Zang-Fu organs and the related pathogenesis of AR

**表 1.** 十二时辰-经络-脏腑对应关系及 AR 相关病机

时辰	对应经脉	关联脏腑	气血状态	AR 相关核心病机
寅时(3:00~5:00)	肺经	肺	气血最盛	肺气虚寒, 卫外不固, 寒邪侵袭
卯时(5:00~7:00)	大肠经	大肠	气血旺盛	肺与大肠相表里, 传导失常致津液停聚
酉时(17:00~19:00)	肾经	肾	气血最盛	肾阳不足, 气化失司, 寒水上泛
亥时(21:00~23:00)	三焦经	三焦	气血旺盛	三焦水道不通, 津液代谢紊乱
子时(23:00~1:00)	胆经	胆	气血始生	肝胆相照, 疏泄失常致气机郁滞
丑时(1:00~3:00)	肝经	肝	气血最盛	肝木克脾土, 脾失健运致气血亏虚

## 2.2. AR 的中医病因病机

AR 属中医“鼻鼽”范畴, 其核心病机为肺脾肾三脏亏虚、鼻窍失养、邪气侵袭。从时辰角度分析, 晨晚时段正邪相搏呈现鲜明特征: 晨间阳气生发, 若肺气虚损, 阳气升发无力, 风寒之邪易乘虚而入, 致鼻窍壅塞; 晚间阳气收敛, 正气内敛, 脾肾功能相对弱, 湿浊、虚火之邪易聚于鼻窍, 加重症状。中医“时行病”“昼夜轻重”理论认为, 疾病症状的节律性波动本质是“正气-邪气”在时空维度上的动态失衡, 时辰通过影响脏腑气血功能, 调控这一失衡状态。

## 3. AR 晨晚症状加重的临床节律特征

临床研究表明, AR 症状的时间节律与子午流注的气血流注规律高度一致。① 清晨(寅卯时 3:00~7:00): 鼻痒、喷嚏、流涕症状评分显著升高, 约 68% 的常年性 AR 患者在此时段症状发作或加重[14], 史军等对 1710 例 AR 患者调查显示, 肺气虚寒证占比 46.20%, 此类患者清晨症状尤为突出[8]; ② 夜间(酉亥时 17:00~23:00): 鼻塞症状明显加重, 睡眠质量下降, 肾阳不足证 AR 患者夜间流涕、鼻塞发生率较日间高 35% [15]; ③ 时辰辨证规律: 谭智敏基于六经“欲解时”理论提出, 辰巳时(7:00~11:00)发作多因阳虚气虚, 丑寅时(1:00~5:00)发作多因阴阳不相顺接[16], 与子午流注的气血盛衰规律相符。

现代医学研究进一步量化了 AR 晨晚症状加重的时间节律。夜间 0:00~6:00 炎症介质(组胺、白三烯)积累增多,清晨血清 IgE 水平较日间升高 23%~35% [17];鼻黏膜嗜酸性粒细胞(EOS)计数在寅时(3:00~5:00)达到峰值,较午时(11:00~13:00)升高 42% [18],与子午流注肺经当令时气血旺盛但卫外不固的病机形成对应。

## 4. 子午流注理论视角下 AR 晨晚症状加重的中医机制

### 4.1. 清晨加重:肺经当令与卫阳初升的失衡

#### 4.1.1. 肺经气血节律与肺气虚寒的协同致病

子午流注认为寅时(3:00~5:00)肺经气血最为充盛,为肺气宣发、卫阳布散的关键时段。《灵枢·本神》云“肺气虚则鼻塞不利少气”,肺气虚寒证 AR 患者(占 AR 总人群的 46.20%)因肺气本虚,寅时气血虽盛但宣发无力,卫阳无法正常布散于肌表鼻窍,腠理疏松,寒邪易乘虚而入[8][19]。国医大师干祖望指出,肺气虚寒证 AR 于春分时令尤为多见,寅卯时阳气初生未盛,寒邪侵袭肺窍,导致鼻黏膜苍白水肿、清涕淋漓。

肺经与鼻窍直接相连,“肺开窍于鼻”,寅时肺经气血旺盛本应宣通鼻窍。若肺气虚弱,气血运行不畅,津液失于固摄,则出现喷嚏、流清涕等症状。现代中医研究证实,肺气虚寒证 AR 患者寅时鼻黏膜血流量较健康人降低 31%,气血运行不畅进一步加重鼻窍壅滞[20]。

#### 4.1.2. 卫阳节律与清晨冷刺激的叠加效应

《灵枢·营卫生会》曰“平旦阴尽而阳受气”,清晨为卫阳初升之时,经过夜间的潜藏卫气未得充分布散,功能相对薄弱。AR 患者多为卫阳亏虚,清晨卫阳不足以抵御外界寒邪(如冷空气、晨露),导致寒邪束表,肺失宣降[21]。房永健等研究发现,常年性 AR 患者清晨发作与平旦阳气初生未盛、卫外不固密切相关,冷空气刺激可使鼻黏膜血管收缩,通透性增加,炎症介质释放增多[22]。

中医“治未病”思想强调“晨练固卫”,通过清晨适度运动(如八段锦、呼吸吐纳)可强化肺气,调节卫阳节律,减少清晨症状发作[23],强调了卫阳节律失衡在 AR 清晨加重中的作用。

### 4.2. 夜间加重:肾经当令与肾阳亏虚的核心作用

#### 4.2.1. 肾经气血节律与肾阳不足的病机关联

子午流注中西时(17:00~19:00)肾经气血最盛,肾主藏精化气,为一身阳气之本。《素问·宣明五气篇》记载“五气所病……肾为欠,为嚏”,确立了肾虚与 AR 发病的理论联系[15]。肾阳不足证 AR 患者因先天禀赋不足或久病耗伤肾阳,酉时肾经气血虽盛但气化无权,寒水内停,上泛鼻窍,而致鼻塞、流涕加重[15]。

夜间亥子丑时(21:00~3:00)肾阳进入潜藏状态,温煦脏腑、运化水湿功能减弱,AR 患者寒水内停更甚,鼻黏膜水肿加重,鼻塞症状尤为明显[24]。张珺珺等研究指出,肾阳虚是 AR 反复发作的根本病机,夜间阳气内敛,寒邪更易凝滞鼻窍,导致症状缠绵难愈[15]。

#### 4.2.2. 脾肾功能协同失调的时空效应

“脾为后天之本,肾为先天之本”,脾肾阳虚为 AR 中医辨证分型之一,占 AR 患者的 28.7% [25]。子午流注中辰时(7:00~9:00)脾经当令,脾失健运则气血化生不足,肺肾失养,故而肺卫失养、肾阳亏虚[26]。夜间脾功能相对减弱,气血生成减少,肾无以充养,肾阳更虚,寒水内停加重,形成“脾-肾-鼻”的时空病机链条[27]。

赵月纯等基于李东垣“脾胃虚实传变”理论,将脾气虚弱证 AR 细分为土虚金弱、水寒金实土衰等

亚型, 指出夜间脾肾功能协同失调, 津液代谢紊乱, 鼻窍失养, 故鼻鼾症状加重[26]。

### 4.3. 经络气血瘀滞的时辰相关性

气虚血瘀是 AR 慢性阶段的重要病机, 与子午流注的气血流注节律密切相关。《临证指南医案·中风》提出“大凡经主气, 络主血, 久病血瘀”, AR 病程迁延则肺气虚弱, 寅时气血运行无力, 鼻络瘀阻; 肾阳亏虚则酉时温煦失职, 血行不畅, 形成“因虚致瘀、瘀阻鼻窍”的病理状态[28]。

研究显示气虚血瘀证 AR 患者寅时、酉时鼻黏膜血流速度较健康人降低 40%~50%, 其舌下络脉粗紫, 持续性鼻塞症状突出[29]。田理教授提出“肺心同病, 气虚血瘀, 窍络瘀阻”理论, 强调寅时肺经当令时益气活血通窍, 可改善鼻黏膜血液循环, 缓解清晨鼻塞[20]。

## 5. 子午流注理论与现代生物学机制的契合性

### 5.1. 时辰节律与生物钟基因的协同调控

生物钟分为中枢生物钟、外周生物钟[9]。中枢生物钟亦称“母钟”, 定位于下丘脑前部的视交叉上核(Supraoptic nucleus, SCN), SCN 对外周生物钟的调控主要通过两条通路实现: ① 神经通路: SCN 直接投射至自主神经系统(交感、副交感神经), 通过调控外周组织的神经支配, 同步外周生物钟节律; ② 体液通路: SCN 通过调控下丘脑-垂体-肾上腺轴(Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis, HPAA), 驱动内源性糖皮质激素(Glucocorticoid, GC)的节律性分泌, 其中 GC 呈现“清晨分泌峰值、夜间分泌低谷”的特征, 可通过调控外周组织时钟基因表达, 实现外周生物钟与中枢 SCN 的节律同步[30][31]。研究证实, GC 对鼻黏膜生物钟具有明确的重置作用, 其分泌节律异常可直接导致外周生物钟紊乱, 进而参与 AR 晨重症状的调控[30]。

外周生物钟亦称“子钟”, 则是指广泛存在于机体鼻黏膜、免疫细胞、肠道等几乎所有有核细胞中接受“母钟”信号的外周节律振荡器[32]。外周生物钟的核心功能是调控局部组织的特异性生理活动, 如鼻黏膜生物钟调控黏液分泌、黏膜屏障与血管舒缩, 免疫细胞生物钟调控细胞活化、增殖与细胞因子分泌, 使局部生理功能与机体整体节律相适应, 满足组织细胞的时空特异性需求[33][34]。

子午流注的十二时辰节律与现代生物钟理论(Circadian Rhythm)高度契合。SCN 作为中枢生物钟的核心起搏点, 其功能紊乱是外周生物钟失衡与中医气血、卫阳循行失常的共同始动因素[30][31]。AR 患者常伴随睡眠障碍, 而睡眠障碍可直接损伤 SCN 对光暗信号的感知能力与节律起搏功能, 导致 HPAA 轴功能紊乱, GC 分泌节律异常——清晨分泌峰值降低、夜间分泌低谷升高[30][35]。GC 分泌节律异常无法有效重置鼻黏膜与免疫细胞的外周生物钟, 导致 Per2、Clock、Bmal1 等核心时钟基因表达失序, 进而引发外周组织功能紊乱[30][36]。

#### 5.1.1. 时辰-脏腑气血节律与外周生物钟基因表达时序一致

寅卯时段(3:00~9:00)为肺、大肠二经气血当旺之时, 亦是鼻黏膜与免疫细胞时钟基因表达的关键转折窗口[9][37]。AR 患者此阶段 Per2 基因表达显著下调, Clock、Bmal1 基因表达节律紊乱, Muc5ac 基因表达升高, 免疫炎症反应增强, 与肺、大肠二经气血失常的时段完全重合[9][36]。这一现象提示, 脏腑气血的盛衰变化是外周生物钟节律的宏观外在表现, 而核心时钟基因的周期性振荡则是气血节律的分子内在基础, 二者共同构成“分子节律-气血节律-脏腑功能节律”的协同调控网络, 为 AR 晨重机制的中西医整合阐释提供了核心契合点[9][37]。

#### 5.1.2. 清晨 Per2 基因低表达与免疫失衡

Per2 基因是生物钟核心负反馈环路的关键基因, 其表达在清晨(寅卯时)处于低谷, 夜间(亥子时)达到

峰值[38]。研究表明 AR 患者鼻粘膜 Per2 基因表达节律紊乱, 清晨 Per2 mRNA 水平较健康人降低 38%, 导致肥大细胞(MC)表面 FcεRI 受体表达升高, 脱颗粒活性增强, 组胺释放量增加 2.3 倍[39]。Per2 基因可通过抑制 Th2 细胞分化、减少 IL-4 分泌, 纠正 Th1/Th2 失衡, 清晨 Per2 低表达则导致 Th2 优势增强, 导致鼻黏膜屏障功能下降、黏膜上皮紧密连接蛋白表达减少、血管内皮细胞通透性增加, 鼻黏膜水肿、充血明显[9] [36], 炎症反应加剧[9], 与子午流注寅时肺经当令、肺气虚寒、卫外不固而致免疫失衡的病机一致。

卫阳为护卫人体肌表、调控腠理开阖的阳气, 其循行具有明确的昼夜节律“昼行于阳, 夜行于阴”, 平旦(清晨)卫阳从脏腑而出, 循经脉布散于周身, 护卫肌表、调控腠理开阖[9]。鼻黏膜所属的腠理功能直接受卫阳调控, 卫阳亏虚或循行节律异常, 则腠理失司、鼻窍不固, 外邪易乘虚而入, 加重 AR 症状[9]。研究表明, 卫阳的昼夜循行节律, 本质上是 SCN 调控下外周生物钟节律活动的中医概括[9]: 卫阳亏虚对应外周生物钟核心时钟基因(如 Per2)表达紊乱; 卫阳循行失常对应 GC 分泌节律异常与免疫炎症反应失衡, 二者共同参与 AR 晨重症状的发生发展[9] [37]。临床研究证实, 基于子午流注理论, 在寅卯时辰给予 AR 患者肺经、大肠经穴位干预, 可有效调节气血运行与卫阳循行, 同时改善鼻黏膜时钟基因表达节律, 降低促炎细胞因子水平, 缓解晨重症状[37]。

### 5.1.3. 夜间 Bmal1 基因波动与肾阳亏虚的关联

Bmal1 基因作为生物钟正向调控核心, 其表达在夜间(酉亥时)升高, 调控糖皮质激素(GC)节律性分泌[30]。AR 患者 Bmal1 基因表达节律异常, 夜间 Bmal1 水平较健康人降低 45%, 导致 GC 分泌减少, 无法有效抑制免疫细胞活化, 导致肥大细胞、嗜酸性粒细胞在鼻黏膜的浸润量显著增加, Th2/Th17 免疫偏移加剧, IL-4、IL-13、IL-17A 等促炎细胞因子与总 IgE 水平升高, 抗炎作用减弱[31] [36] [40] [41]。中医肾阳与 GC 的温煦、抗炎功能相似, Bmal1 基因夜间低表达与肾阳不足证 AR 患者夜间症状加重密切相关, 金匮肾气丸可上调 Bmal1 表达, 改善夜间鼻塞、流涕[42], 印证了子午流注酉时肾经当令与生物钟基因的协同调控。

## 5.2. 经络气血流注与神经-免疫网络的时空协同

子午流注的经络气血流注规律与神经-免疫调节网络存在内在关联, 肺经、肾经等经脉的时辰活性波动通过神经肽、免疫细胞的节律性变化介导 AR 症状晨晚加重[8] [43]。

### 5.2.1. 清晨肺经当令与神经肽释放节律

肺经在寅时的气血旺盛与三叉神经、副交感神经的时辰活性波动相关。研究发现, AR 患者寅时鼻黏膜感觉神经末梢 P 物质(SP)、血管活性肠肽(VIP)释放量较日间升高 56%, SP 可直接激活肥大细胞脱颗粒, VIP 促进嗜酸性粒细胞(EOS)募集活化[44]。李维等实验证实, 抑制副交感神经可降低 AR 小鼠鼻黏膜 SP、VIP 表达, 减少 IL-4 分泌, 缓解清晨症状[44], 与子午流注寅时肺经气血旺盛但卫外不固的病机形成呼应。

### 5.2.2. 夜间肾经当令与免疫细胞活性节律

肾经酉时气血旺盛与免疫细胞(EOS、肥大细胞)的夜间活性增强相关。AR 患者夜间(酉亥时)EOS 浸润数量较日间升高 62%, EOS 释放的嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(ECP)可损伤鼻黏膜上皮, 加重鼻塞[45]。麻黄细辛附子汤(温补肾阳经典方)可下调夜间 EOS 浸润及 IL-5 表达, 调节 Th1/Th2 平衡, 与子午流注温补肾阳、酉时调护的思路一致[46]。

肠道菌群作为“肠-肺轴”的关键环节, 其节律性变化与子午流注时辰节律协同。LIU 等发现, 小青龙汤可调节 AR 小鼠肠道菌群, 提升厚壁菌门丰度, 降低拟杆菌门比例, 恢复乳酸杆菌等优势菌属, 通

过“肠-肺”调控清晨肺经免疫功能[47],体现了子午流注“整体调节”思想与现代生态学的契合。

### 5.3. 时辰气血与炎症介质释放的节律同步

AR 相关炎症介质(组胺、白三烯、IL-4、IL-5)的释放呈明显时辰节律,与子午流注气血流注规律同步:① 组胺:清晨(寅卯时)血浆组胺水平较日间升高 78%,与肺经气血旺盛但卫外不固导致的寒邪刺激相关[17];② IL-4、IL-5:夜间(酉亥时)IL-4 水平升高 45%,IL-5 升高 39%,与肾经当令、肾阳不足致免疫失衡相关[48];③ NF- $\kappa$ B 信号通路:清晨 NF- $\kappa$ B 核转录活性增强,促进炎症因子表达,小青龙汤可通过抑制 NF- $\kappa$ B 通路,降低清晨炎症反应[49],与子午流注寅时肺经调护的思路一致。

### 5.4. 时辰节律与内分泌

健康人群皮质醇分泌呈清晨高峰、夜间低谷的典型节律,晨间 8 时皮质醇水平达峰值,抑制炎症反应;晚间 18 时后逐渐下降,抗炎作用减弱。而 AR 患者普遍存在皮质醇分泌振幅降低、峰值延迟及节律相位偏移,削弱其对内源性炎症的时序性调控能力[50][51]。夜间至凌晨皮质醇处于生理性低谷,抗炎与免疫抑制作用减弱,鼻黏膜局部 Th2 细胞优势活化、嗜酸性粒细胞浸润增加、组胺与白三烯等炎症介质释放增多,同时肥大细胞敏感性升高,共同介导喷嚏、流涕、鼻塞等症状在清晨集中加重[52]。傍晚至夜间皮质醇水平渐进下降,机体抗炎储备不足,叠加体位引流不畅与卧室过敏原暴露,进一步放大鼻黏膜炎症反应。分子机制层面,皮质醇通过调控下丘脑-垂体-肾上腺轴与生物钟基因(如 Per2)协同影响免疫稳态,其节律异常可破坏 Th1/Th2 平衡、降低 Treg 细胞功能,并上调 GATA3 等转录因子活性,形成“节律紊乱-炎症放大-症状加重”的病理循环[31][38]。晨间皮质醇水平虽处于上升阶段,但 AR 患者存在皮质醇分泌振幅降低、峰值延迟及节律相位偏移现象[50][51],抗炎作用有限,与 AR 浑浊清晨肺气虚损导致的“正气不足”形成协同效应,故而症状加重。肾上腺素、去甲肾上腺素等交感神经递质同样存在昼夜波动,晨间交感神经兴奋性较低,鼻黏膜血管扩张、分泌物增多,加重鼻塞[53]。

## 6. 研究不足与展望

基于目前的研究,子午流注理论与 AR 晨晚加重机制的研究虽已取得一定进展,但仍存在较多局限。

① 临床研究多为小样本、单中心设计,缺乏高质量多中心 RCT 验证择时治疗的有效性;② 机制研究不深入,子午流注理论的生物学基础(如经脉流注与免疫-内分泌节律的分子关联)尚未明确;③ 薄弱经方(如麻黄连翘赤小豆汤、桂枝茯苓丸等)的时辰用药机制研究不足,基于“久病入络”的活血类经方在 AR 时辰治疗中的应用有待拓展[54]。

未来研究可从以下三方面深化,① 开展大样本、长期随访的 RCT 研究,规范辨证与疗效评价标准,验证子午流注择时治疗的远期疗效;② 多组学技术验证子午流注的生物学基础:运用代谢组学、转录组学、蛋白质组学技术,筛选寅时肺经、酉时肾经当令时的差异代谢物、基因及蛋白,揭示经脉流注的分子机制,探索不同证型 AR 的时辰生物标志物(如 Per2、Bmal1 基因表达节律、神经肽浓度波动),明确“证-时-方-效”的关联;③ 推动中西医结合整合模式,探索经方与西药联合择时治疗的协同效应,减少西药用量与不良反应[54]。

## 7. 结论

变应性鼻炎晨晚加重的节律特征与子午流注理论的经络气血流注规律高度契合。清晨(寅卯时)肺经当令时,肺气虚寒、卫阳初升,肺卫之气未盛是症状加重的核心病机,现代生物学机制表现为 Per2 基因低表达、肥大细胞活化增强、P 物质释放增多;夜间(酉亥时)肾经当令时,肾阳不足、寒水内停是主要病机,与 Bmal1 基因波动、EOS 浸润增加、IL-4 分泌增多相关。未来通过深化中西医结合研究,有望构建

AR 精准择时防治体系, 提高临床疗效, 改善患者生活质量。

## 参考文献

- [1] 许庚. 中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022, 修订版)解读[J]. 中华医学信息导报, 2022, 37(10): 17.
- [2] 顾瑜蓉, 李华斌. 中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022 年, 修订版)解读[J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2022, 22(2): 209-211.
- [3] Arjona, A., Silver, A.C., Walker, W.E. and Fikrig, E. (2012) Immunity's Fourth Dimension: Approaching the Circadian-Immune Connection. *Trends in Immunology*, **33**, 607-612. <https://doi.org/10.1016/j.it.2012.08.007>
- [4] Cermakian, N., Lange, T., Golombek, D., Sarkar, D., Nakao, A., Shibata, S., et al. (2013) Crosstalk between the Circadian Clock Circuitry and the Immune System. *Chronobiology International*, **30**, 870-888. <https://doi.org/10.3109/07420528.2013.782315>
- [5] Curtis, A.M., Bellet, M.M., Sassone-Corsi, P. and O'Neill, L.A.J. (2014) Circadian Clock Proteins and Immunity. *Immunity*, **40**, 178-186. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.02.002>
- [6] Man, K., Loudon, A. and Chawla, A. (2016) Immunity around the Clock. *Science*, **354**, 999-1003. <https://doi.org/10.1126/science.aah4966>
- [7] Scheiermann, C., Gibbs, J., Ince, L. and Loudon, A. (2018) Clocking-In to Immunity. *Nature Reviews Immunology*, **18**, 423-437. <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0008-4>
- [8] 陈珂, 许博文, 梁雪, 等. 经络、时间节律、免疫系统双向调控在变应性鼻炎中的应用探讨[J]. 北京中医药大学学报, 2025, 48(6): 833-838.
- [9] 陈曦, 敬然, 李雨, 等. 基于卫阳循行探讨生物钟基因对变应性鼻炎昼夜节律的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2025, 27(2): 431-436.
- [10] 杜惠惠, 程爱军. 子午流注在脑卒中后失眠的研究进展[J]. 光明中医, 2025, 40(20): 4428-4431.
- [11] 李艳, 郭晖, 宋亚刚, 等. 子午流注与生物钟[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(10): 4770-4773.
- [12] 廖忠良, 赵彩娇. 子午流注纳子法研究进展[J]. 河南中医, 2015, 35(3): 630-632.
- [13] 高少才. 子午流注与时间医学的比较研究[J]. 中国中医药现代远程教育, 2008(11): 1307-1309.
- [14] 程冯丽. 时钟基因 *Period2* 调控小鼠鼻过敏反应昼夜时相变化的机制研究[D]: [博士学位论文]. 晋中: 山西医科大学, 2020.
- [15] 张珺珺, 王丽华, 胡蓉, 等. 变应性鼻炎与肾虚及温补肾阳法关系的探讨[J]. 中国中西医结合耳鼻喉科杂志, 2015, 23(6): 478-480.
- [16] 谭智敏. 变应性鼻炎的时间辨证规律初探[J]. 现代中医药, 2009, 29(2): 51-52.
- [17] Nakamura, Y., Ishimaru, K., Shibata, S. and Nakao, A. (2017) Regulation of Plasma Histamine Levels by the Mast Cell Clock and Its Modulation by Stress. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 39934. <https://doi.org/10.1038/srep39934>
- [18] 康瑞, 程冯丽, 赵长青. 变应性鼻炎神经-免疫机制的研究进展[J]. 中国耳鼻喉颅底外科杂志, 2023, 29(3): 121-126.
- [19] 丁明秀, 史军, 陈小宁, 等. 基于二分二至节气节律探讨国医大师干祖望治疗鼻鼽的关键证候要素与用药特点[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(10): 1749-1753.
- [20] 刘慧霞, 李东棋, 唐光俊, 等. 田理教授运用益气活血通窍法辨治鼻鼽经验[J]. 四川中医, 2020, 38(10): 25-27.
- [21] 张健萱, 王树鹏. 基于“形寒寒饮则伤肺”理论探讨变应性鼻炎因机证治[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(6): 145-148.
- [22] 房永健, 梁俊薇, 孙蒙, 等. 从时间节律探讨变应性鼻炎的发病与中医防治[J]. 山东中医杂志, 2022, 41(12): 1260-1263.
- [23] 罗秋兰, 李凯, 姜青云, 等. “治未病”思想防治变应性鼻炎的探讨[J]. 广州中医药大学学报, 2018, 35(4): 742-746.
- [24] 马卉, 岳园, 郝雅妮, 等. 王书臣从肺肾论治过敏性鼻炎经验介绍[J]. 新中医, 2021, 53(20): 217-220.
- [25] 郭晓庆, 朱任良, 罗秋兰. 283 例变应性鼻炎患者中医体质与证型相关性研究[J]. 世界中医药, 2020, 15(15): 2331-2335.
- [26] 赵月纯, 郭红, 陈典, 等. 基于“脾胃虚实传变”理论论治变应性鼻炎[J]. 北京中医药大学学报, 2025, 48(6): 827-832.

- [27] 刘宝, 田理. 苓桂术甘汤加味治疗常年性变应性鼻炎发作期痰饮上犯证临床研究[J]. 四川中医, 2013, 31(5): 114-116.
- [28] 易欣, 刘慧霞, 田理. 芪丹益肺通窍颗粒治疗气虚血瘀型鼻鼾及其伴随睡眠障碍、焦虑抑郁情绪的临床疗效及机制初探[J/OL]. 成都中医药大学学报, 2025: 1-10.  
<https://link.cnki.net/urlid/51.1501.R.20250707.1239.002>, 2025-07-08.
- [29] 石磊, 舒福, 曲中源, 等. 基于“气虚络瘀、玄府失司”病机观论治变应性鼻炎[J]. 实用中医内科杂志, 2022, 36(11): 1-4.
- [30] Honma, A., Yamada, Y., Nakamaru, Y., Fukuda, S., Honma, K. and Honma, S. (2015) Glucocorticoids Reset the Nasal Circadian Clock in Mice. *Endocrinology*, **156**, 4302-4311. <https://doi.org/10.1210/en.2015-1490>
- [31] 程冯丽, 张艳廷, 康瑞, 等. 生物钟调控呼吸道过敏性疾病的研究新进展[J]. 中华医学杂志, 2021(18): 1377-1380.
- [32] 张纪岩, 王宪. 哺乳动物外周生物钟的调控机制[J]. 生理学报, 2018, 70(2): 121-130.
- [33] 程雷, 孟粹达. 生物钟节律与变应性鼻炎[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2020, 55(8): 789-793.
- [34] Scheiermann, J.K.J. and Frenette, P.S. (2018) Circadian Rhythms in Immunity and Inflammation. *Nature Reviews Immunology*, **18**, 77-92.
- [35] Fishbein, A.B., Knutson, K.L. and Zee, P.C. (2021) Circadian Disruption and Human Health. *Journal of Clinical Investigation*, **131**, 1-13. <https://doi.org/10.1172/jci.148286>
- [36] Kim, H.K., Kim, H.J., Kim, J.H., Kim, T.H. and Lee, S.H. (2018) Asymmetric Expression Level of Clock Genes in Left vs. Right Nasal Mucosa in Humans with and without Allergies and in Rats: Circadian Characteristics and Possible Contribution to Nasal Cycle. *PLOS ONE*, **13**, e0194018. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194018>
- [37] 李昕蓉, 张建凤, 张慧, 等. 变应性鼻炎晨重症状与外周生物钟节律紊乱及子午流注理论的相关性研究[J]. 成都中医药大学学报, 2024, 47(3): 28-33.
- [38] Cheng, F.L., An, Y.F., Han, Z.Q., et al. (2020) Period2 Gene Regulates Diurnal Changes of Nasal Symptoms in an Allergic Rhinitis Mouse Model. *International Forum of Allergy & Rhinology*, **10**, 1236-1248.  
<https://doi.org/10.1002/alar.22607>
- [39] Nakamura, Y., Nakano, N., Ishimaru, K., Ando, N., Katoh, R., Suzuki-Inoue, K., et al. (2016) Inhibition of Ige-Mediated Allergic Reactions by Pharmacologically Targeting the Circadian Clock. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **137**, 1226-1235. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.08.052>
- [40] Nakamura, Y., Nakano, N., Ishimaru, K., Hara, M., Ikegami, T., Tahara, Y., et al. (2014) Circadian Regulation of Allergic Reactions by the Mast Cell Clock in Mice. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **133**, 568-575.  
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.07.040>
- [41] Nakao, A. (2014) Temporal Regulation of Cytokines by the Circadian Clock. *Journal of Immunology Research*, **2014**, 1-4. <https://doi.org/10.1155/2014/614529>
- [42] 李笋, 王培源, 钟萍, 等. 金匱肾气丸对肾虚变应性鼻炎缓解期小鼠 Th1/Th2 细胞因子的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2013, 24(3): 258-260.
- [43] Jakob, M.O., Murugan, S. and Klose, C.S.N. (2020) Neuro-Immune Circuits Regulate Immune Responses in Tissues and Organ Homeostasis. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 308. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00308>
- [44] 李维, 谢祚仲, 孙博, 等. 副交感神经抑制或阻断对变应性鼻炎 Th2 优势的影响[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2018, 25(4): 173-176.
- [45] 杨祁, 吴昆旻, 李泽卿, 等. 小青龙汤联合氯雷他定糖浆治疗小儿肺气虚寒型变应性鼻炎 35 例临床研究[J]. 江苏中医药, 2020, 52(9): 38-40.
- [46] Liang, X., Liu, C., Wei, X., Xia, T., Chen, F., Tang, Q., et al. (2020) Mahuang Fuzi Xixin Decoction Ameliorates Allergic Rhinitis in Rats by Regulating the Gut Microbiota and Th17/Treg Balance. *Journal of Immunology Research*, **2020**, Article 6841078. <https://doi.org/10.1155/2020/6841078>
- [47] Liu, H., Chen, H., Wu, Y., Yan, Y., He, X., Li, Z., et al. (2024) Xiaoqinglong Decoction Mitigates Nasal Inflammation and Modulates Gut Microbiota in Allergic Rhinitis Mice. *Frontiers in Microbiology*, **15**, Article 1290985.  
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1290985>
- [48] 王金凤, 王枫, 赵桂芝, 等. 小青龙汤对过敏性鼻炎大鼠 Th1/Th2 细胞因子失衡及 SP、Annexin1、VCAM-1 表达的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(15): 2051-2057.
- [49] 钟常英, 李欣宇, 徐慧贤. 基于网络药理学的小青龙汤治疗变应性鼻炎作用机制探讨[J]. 世界中医药, 2021, 16(22): 3310-3315.
- [50] 董子君, 王鑫, 刘莉莉, 等. 基于时间节律防治变应性鼻炎初探[J]. 北京中医药, 2024, 43(8): 935-937.

- [51] Smolensky, M.H., Reinberg, A. and Labrecque, G. (1995) Twenty-Four Hour Pattern in Symptom Intensity of Viral and Allergic Rhinitis: Treatment Implications. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **95**, 1084-1096.  
[https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(95\)70212-1](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(95)70212-1)
- [52] 程冯丽, 祁雪萍, 赵长青, 等. 内源性糖皮质激素对小鼠变应性鼻炎免疫反应的影响[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 53(10): 757-764.
- [53] Greiner, A.N., Hellings, P.W., Rotiroti, G. and Scadding, G.K. (2011) Allergic Rhinitis. *The Lancet*, **378**, 2112-2122.  
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)60130-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)60130-x)
- [54] 张中原, 杨振耀, 曾朔, 等. 经方辨治变应性鼻炎研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025: 1-16.  
<https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20260693>, 2025-12-25.