

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*

陈曦, 敬然, 李雨, 尹漫, 张慧, 张建凤, 李昕蓉**

(成都中医药大学附属医院 成都 610072)

摘要:变应性鼻炎(Allergic rhinitis, AR)影响着全球10%-40%的人口,部分AR患者的症状具有夜幕加重、日中渐缓的日周期波伏样变化的特点,这是因为生物钟基因Per2/Bmal1参与了AR昼夜节律的调控。虽然大量研究已经证实中医药对治疗AR具有其独特的优势,但从时辰中医角度解析AR昼夜节律,并把控调节AR患者昼夜骤发点还有待进一步深入。笔者认为,卫阳与AR的发病关系密切,且其独特的昼夜运行规律与生物钟基因的表达高度契合,因此以卫阳循行探究AR昼夜节律,能够为AR日周期的中医调控提供一定思路。

关键词:变应性鼻炎 昼夜节律 卫阳 生物钟基因

DOI: 10.11842/wst.20240108007 CSTR: 32150.14.wst.20240108007 中图分类号: R765.21 文献标识码: A

变应性鼻炎(Allergic rhinitis, AR)作为一种累积中国约17.6%人口的上呼吸道过敏性疾病,70%患者症状发作具有昼夜节律^[1],主要表现为经典症状(打喷嚏、流鼻涕、鼻塞、鼻痒)会在晨起或夜间加重^[2-3],为患者带来不少困扰。因此,把控AR晨起暮夜的骤发点,可能成为扼制AR症状的扳机点,同时这也可能成为AR个体化精准治疗的一个重要环节。

AR晨暮加重的症状变化可归结于昼夜节律。昼夜节律是指人体生理活动表现为以24 h为周期的节律性震荡,而生物钟是人体驱动这种昼夜节律的内源性时间维持机制^[4]。目前有研究发现,生物钟系统与过敏性疾病及呼吸道疾病都有着密切联系^[5-6],它参与调控了这类疾病生理、病理的昼夜节律^[7]。在中医学的认识中,卫阳所特有的昼夜运行规律与生物钟基因周期性表达产生有着较高的相似性。AR的发病主要是阳气不足所致。而卫阳作为护卫人体的第一道防线,与AR发病更为密切。本文试从卫阳学说及生物

钟基因调控的二重角度阐释AR昼夜节律的影响,结合现代时间生物学的进展,为中医改善AR昼夜节律提供新思路。

1 卫阳昼夜节律驱动AR“一晦一明”

1.1 卫阳具有平旦少,日中盛,夜幕归的昼夜循行规律

卫气与营气相对,营属阴,卫属阳,故又称卫阳。早在《黄帝内经》中就有对卫阳昼夜循行模式的记载。卫阳作为阳气中的一种,应遵守阳气的日节律:“平旦人气生,日中而阳气隆,日西而阳气已虚,气门乃闭”,即随着一日时间的推移,在平旦、日中、日西之时,阳气的状态分别对应“生”“隆”“虚”。同时,卫阳有其独特的昼夜循行模式。《灵枢·卫气行》中这样描述:“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……入足心,出内踝,下行阴分,复合于目。”这表明在正常生理状态下,卫气自平旦起,从目出合营气,沿经脉循行于周身,再于夜晚将近之

收稿日期:2024-01-08

修回日期:2024-03-01

* 国家自然科学基金委员会面上项目(82174198):“强膝固表”视角下穴位埋线对局部变应性鼻炎鼻黏膜上皮屏障的“SP-KLRG1+ILC2”及“SP-内质网应激”双通路调节机制,负责人:李昕蓉;成都中医药大学“杏林学者”学科人才科研提升计划(团队专项)学科创新团队(XK-TD2021003):中医耳鼻咽喉科学,负责人:张勤修。

** 通讯作者:李昕蓉(ORCID: 0000-0003-3972-5765),主任医师,博士生导师,主要研究方向:中西医结合防治鼻科疾病的基础与临床研究。

时,别营气从目入脏,如此往复。综上所述,卫阳应该在平旦之时,别脏腑而出,循于周身,并随着白昼时间之变化,先增长而后减少,最终在夜晚将近之时,别营气归于脏腑。

1.2 卫阳消长循环调控AR昼夜节律

1.2.1 卫阳虚则涕嚏鼻塞而发鼻鼽

卫阳不仅有“肥腠理,司开阖”之用,还有护卫周身之功。在现代医学的研究中,卫阳与免疫有着极高的相似性^[8],且鼻腔黏膜所属的腠理也当受卫阳调控,所以卫阳与AR有着密切联系。变应性鼻炎,在中医中亦称“鼻鼽”。鼻鼽发病多见于气虚、阳虚体质^[9-11]。如《医方考》中就言:“若阳气自虚,则阴气凑之,令人脑寒而流清涕。”这说明阳气亏虚是鼻鼽发病的主要原因。卫阳当属阳气中“慊疾滑利”之气,若卫阳不行或卫阳素虚,腠理失司,鼻腔腠理功能不能正常发挥,无力温化则见痰湿凝聚于鼻腔,发为鼻鼽。

1.2.2 卫阳晨暮渐出渐入的弱势致鼻鼽发病昼夜加重的强势

既然卫阳虚是鼻鼽的主要病因之一,那么卫阳的昼夜变化便会导致鼻鼽的发病出现昼夜变化。一方面,已虚的卫阳于晨暮之时更难发挥作用,腠理失司,难以卫外,邪气乘此机会而入,则加重鼻鼽。另一方面,腠理是外周气血津液的重要运行通道。若此时卫阳不能调控腠理,腠理中气血津液流行则更为不畅,表现于鼻腔则可见到因气虚推动无力,水液停聚所致之清涕增多;水液过多,阳气难以运化,滞留鼻腔,则见鼻塞变重。

2 生物钟基因调控AR昼夜节律

2.1 生物钟与生物钟基因各自协同呈现人体昼夜节律

生物钟分为“母钟”和“子钟”^[12]。母钟也称为“中枢钟”,主要是指位于下丘脑前部的视上核(Supraoptic nucleus, SCN)。“子钟”则是指位于大多数外周细胞之中接受来自“母钟”信号的细胞振荡器。“母钟”和“子钟”具有协同作用,共同调节身体的昼夜节律。有研究认为,“母钟”通过启动下丘脑-垂体-肾上腺轴(Hypothalamus-pituitarium-adrenal gland axis, HPAA)以分泌内源性糖皮质激素(Glucocorticoid, GC)等信号分子的方式同步外周免疫细胞。由此,“母钟”与“子钟”便可在同一个“北京时间”之下调节身体的昼夜节律^[13-17]。

除“母钟”与“子钟”发挥协同作用外,几乎每个细胞内部“生物钟基因”也发挥着这一作用(图1)。由“生物钟基因”形成的转录-翻译-反馈环是使这些基因产生周期性表达从而使细胞具有昼夜节律的基础信息环。这个信息环主要由核心反馈环及辅助反馈环构成。其核心反馈环的通路过程大致为:由 Bmal1 及 Clock 形成的异二聚体能够在细胞核内结合 Per 基因(Per1、Per2、Per3)、Cry 基因(Cry1、Cry2)的 E-box 区域,从而激活 Per 及 Cry 的转录,生成 Per 蛋白和 Cry 蛋白。Per 蛋白及 Cry 蛋白在细胞质内形成 Per 和 Cry 蛋白二聚体后,进入细胞核抑制 Bmal1 和 CLOCK 的活性,从而抑制转录及翻译的全过程。而辅助反馈环则是指 ROR α 及 REV-VEB α 通过 Bmal1/CLOCK/963CK 结合 E-box 区域被激活,参与了 Bmal1 基因的生成与抑制。整个过程大约需要 24 h 才能完成^[5,12,18-19]。

2.2 生理状态下,“母钟”同步鼻黏膜“子钟”调控AR昼夜节律

AR 昼夜节律由鼻黏膜的“子钟”基因与中枢“母钟”信号协同反应而产生,维持一个鼻周期。Nakamura 等^[20]发现 SCN 的缺少会使小鼠过敏的昼夜节律减轻,这意味着作为“母钟”的 SCN 同样控制着 AR 的昼夜节律。有研究发现单侧或双侧肾上腺切除对内源性 GC 有直接影响,从而影响 HPAA 调控 AR 的昼夜节律^[21]。那么 HPAA 又如何通过内源性 GC 来调控鼻黏膜的“子钟”? Kim 等^[22]发现,Per1、Per2、Clock、Bmal1 等生物钟基因存在于大鼠鼻黏膜之中,提示这些生物钟基因可能会作为昼夜节律的振荡器来影响

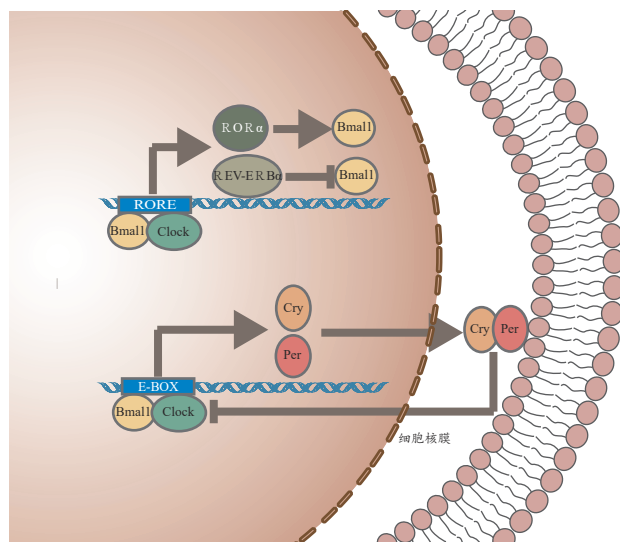


图1 细胞内生物钟基因周期性表达

鼻黏膜的功能,从而影响鼻周期的维持。同时GC对Per1、Per2基因的表达及REV-VEB α 都具有影响^[23-25],可以通过介导Per2的周期性节律来重置鼻黏膜的时相反应^[26]。由上述得出,当SCN接受到来自外界的光信号传导刺激,就会控制HPAA以分泌内源性GC的方式介导鼻黏膜生物钟基因的周期性节律,从而同步鼻黏膜的“子钟”。

2.3 病理状态下,子钟基因的失衡导致AR昼夜节律失常

Bmal1、CLOCK、Per及Cry基因作为生物钟核心回路的主要基因,在AR昼夜节律中有着非常重要的地位。其中,Per2基因在IgE介导的过敏反应中发挥着重要作用^[27]。大量研究表明,Per2基因能够增加鼻黏膜屏障通透性,抑制MC脱颗粒,Per2基因是AR昼夜节律症状的负性调节因子,其调节机制具有多靶点、多路径的特性。

第一,鼻黏膜屏障与Per2表达呈负相关。Per2基因突变后导致occludin和claudin-1基因表达的mRNA和蛋白也失去了昼夜节律,从而使黏膜上皮紧密连接的生理功能降低,黏膜上皮通透性增加^[28]。这使得鼻黏膜对过敏原的防御性降低,诱发更严重的AR症状。

第二,AR肥大细胞(Mast cell, MC)受Per2基因负向调节。MC是AR发病的免疫效应细胞,其通过表面受体Fc ϵ RI与变应原特异性IgE结合后,经过脱颗粒等一系列反应最终致敏。有研究发现,AR小鼠Per2与血浆中皮质酮呈正相关,还可能参与了皮质醇下调MC表面Fc ϵ RI水平的过程^[29-30]。这说明Per2基因可能会成为抑制MC脱颗粒的负向调节因子。

第三,AR炎症反应与Per2表达水平负相关。Th2/Th17在AR炎症进行中起着重要作用。Th2参与了AR发病进程中EOS的增殖分化;Th17能够分泌、产生IL-17,后者能够激活Th2细胞,还能使EOS及中性粒细胞向鼻黏膜聚集,这意味着Th2/Th17能够通过介导免疫细胞来干预AR的病情。而Per2能通过下调Th2/Th17的正向转录因子Gata3/Ror γ t及下调Th17负向转录因子E4bp4,从而介导Th2/Th17的周期性,进而影响AR的炎症发作过程^[30]。

除了Per2基因外,其他基因也与AR昼夜节律有着密切关联。有研究发现Bmal1在夜间表达降低时可能会导致哮喘患者病情夜间加重^[31],这提示Bmal1可能也会是AR的负性调节因子。韩卓琴^[32]发现鼻黏膜

和肺脏组织中的Clock基因的表达呈现周期性变化,在4:00时减少,在16:00时增多,故晨起、夜间时Clock基因表达下降。但目前更多关于Bmal1及Clock基因调控AR的具体机制还有待研究。

3 卫阳循行与AR生物钟相互渗透

人体像一个精密的仪器,昼夜不停地运转着。生物钟基因通过“转录-翻译-负反馈”随着自然界昼夜的变化而变化。而卫阳的循行也遵循着自然界昼夜变化的原则。这说明两者之间存在某种紧密的联系。如前所述,表达在鼻黏膜上的生物钟基因在小鼠睡眠相时表达下降,活动相时表达增加。这与中医学中卫阳的昼夜运行规律高度相似。

当大脑“母钟”接受到由外界传来的光信号时,Bmal1/Clock异二聚体聚集达到临界点,启动E-BOX开始转录,分别位于核心反馈环和辅助反馈环中作为AR负向调节因子的Per2及Bmal1表达较少。这正如平旦之时,卫阳受光感应,从睛明穴而出,与营血相合,循行于周身,正是AR患者体表卫阳虚弱之时。所以平旦晨起之时,正是AR昼夜节律最严重的时候。平旦之后,“人气生”,故卫阳会随着自然界阳气升发而不断增长,腠理功能随之不断得到发挥。此时,Bmal1/Clock异二聚体逐渐增加,启动Per2蛋白转录,Per2表达不断增加。同时,辅助反馈环中,ROR α 及REV-VEB α 的表达也不断增加,从而使Bmal1表达逐渐增加,这使得AR症状逐渐减轻。日中之时,阳气隆盛,卫阳达到一天鼎盛,腠理紧密,外邪难以入侵。Bmal1/Clock异二聚体及所产生的下游蛋白Per2也达到了一天的顶峰,至此AR病情得到极大缓解。日中至日西,卫阳逐渐衰减。此时Per蛋白和Cry蛋白开始不断聚合,接下来,Per2表达如卫阳一般也不断下降。直至日西,阳气已虚,卫气别营入脏,Per/Cry寡聚体在细胞核内累积达到临界值,抑制Bmal1/Clock异二聚体生成。在夜晚时,体表卫阳的功能发挥在夜间降低。此时,Bmal1/Clock异二聚体受抑制,从而导致Per2、Bmal1数量减少,表达降低,所以AR症状在夜间逐渐加重。

综上所述,卫阳的昼夜循行应与AR生物钟基因密切相关的。晨间和夜晚之时,卫阳较为虚弱,Per2和Bmal1表达下降,AR发病加重甚至爆发(图2)。

4 调控卫阳改善AR昼夜节律

既然卫阳与生物钟关系如此密切,那么能够调控卫阳的中医治疗方式也应该能够对生物钟基因起到一定的调节作用,达到改善AR昼夜节律的效果。

4.1 强卫阳以实腠理

若卫阳本虚,则腠理失和,既不御邪,亦致气血津液运行障碍,故鼻鼽治疗当以强卫阳。卫阳既虚,强卫阳,调和营卫则营卫和谐,腠理致密,邪不可干,AR症状昼夜节律减轻。《灵枢·营卫生会》云“卫出于下焦”,《血证论·脏腑病机论》亦云“肾者水脏,水中含阳,化生元气,根结丹田,内主呼吸达于膀胱,运行于外,则为卫气”。故卫气生成与肾息息相关。临床中多用补肾气之品,可缓解AR晨嚏夜塞之症状,如金匮肾气丸可充盈肾中之阳气,化生卫阳,以实腠理,在治疗肾阳亏虚型鼻鼽颇有疗效^[33]。蛇床子性温,可温肾壮阳,临床研究发现其可增强Clock基因表达^[34]。在临床中或可加入蛇床子等温补肾阳药物,同时还可燥湿祛风,减轻AR瘙痒之症。针灸能够调控卫阳,以合营卫^[35]。现代医学显示,卫气与Clock基因表达呈正相关^[36]。针灸能够升高或降低SCN中Per1 mRNA,从而促进或减少Per1蛋白的表达^[37-39];能升高SCN中的Clock、Bmal1、Per2基因的表达水平^[38-41]。所以针灸可以通过调整卫阳来增强晨间或夜晚的Per2、Bmal1、Clock的表达水平,从而减少AR昼夜节律爆发的可能性。

4.2 调营卫以和腠理

“阳出于阴则悟,阳入于阴则寐”,阴阳和谐,则营

卫各安其位,各司其职,是以天人相应,脏腑顺应时辰而各尽其责。桂枝汤乃调和阴阳第一名方,桂草辛甘化阳,芍草酸甘化阴,桂芍相须,调和营卫。桂枝汤可治因腠理疏松而致的太阳中风证,其药性走表,可驱散腠理中之外来邪气。风邪挟寒外袭,卫阳难以抗争,肺之清窍失灵则鼻塞,“形寒饮冷则伤肺”,肺寒则涕多。目前,以桂枝汤为化裁之方剂已在治疗AR方面取得了公认疗效,如小青龙汤^[43]。小青龙汤功以温肺散寒,化气行气,内含桂枝汤调营卫,实腠理,祛邪外出,由此筋脉和同,骨髓坚固,气血皆从。尽管目前未有研究讨论小青龙汤与AR昼夜节律之间的关系,但网络药理学证实小青龙汤在治疗AR的具有多靶点、多机制的特点^[44]。故以小青龙汤调节营卫,实卫祛邪,可能是AR昼夜节律防治的关键点之一。

5 小结

综此,相当部分AR患者具有晨暮加重,日中缓解的日周期性。为阐释AR昼夜节律,从中医角度看,卫阳独具昼夜循行规律且卫阳亏虚成为AR发病的重要病机;从时间生物学角度看,生物钟基因的周期性震荡使得免疫反应具有昼夜特性。卫阳学说与生物钟基因调控高度契合,在二者的融合中以现代中医视角探求AR昼夜节律具有可行性。现有部分研究表示针刺及中药能调控生物钟基因,但落实到AR领域,研究亟待深入,一是卫阳与AR生物钟基因的相关性还需要更多的研究予以佐证;二是中医治疗参与AR昼夜节律的分子机制还有待探寻;三是中医治疗调控AR昼夜节律的临床有效性还有待验证。

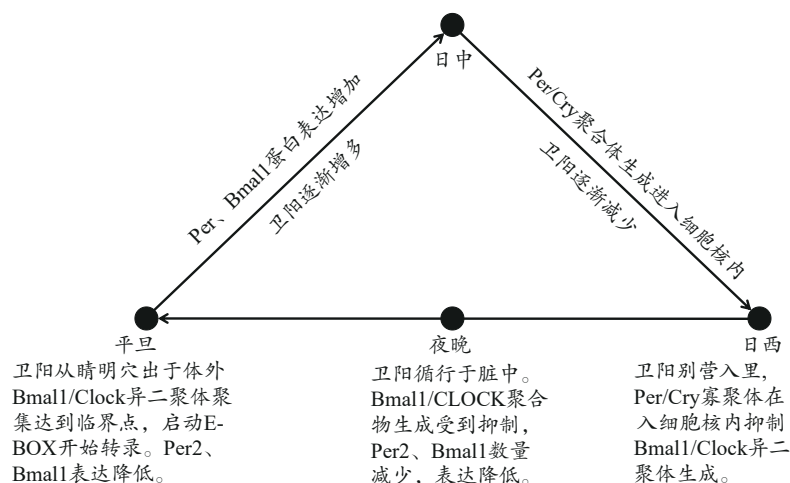


图2 生物钟基因与卫阳昼夜循行变化

参考文献

- 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. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2022, 22(2):209-211.
- Smolensky M H, Lemmer B, Reinberg A E. Chronobiology and chronotherapy of allergic rhinitis and bronchial asthma. *Adv Drug Deliv Rev*, 2007, 59(9/10):852-882.
- Nosal C, Ehlers A, Haspel J A. Why lungs keep time: circadian rhythms and lung immunity. *Annu Rev Physiol*, 2020, 82:391-412.
- Turek F W. Circadian clocks: not your grandfather's clock. *Science*, 2016, 354(6315):992-993.
- Smolensky M H, Reinberg A, Labrecque G. Twenty-four hour pattern in symptom intensity of viral and allergic rhinitis: treatment implications. *J Allergy Clin Immunol*, 1995, 95(5):1084-1096.
- 王怡沁, 马欣, 王东明, 等. 特应性皮炎夜间瘙痒与CLOCK/BMAL1时辰过敏机制相关性的研究进展. 中国医药导报, 2021, 18(11):33-36.
- Dibner C, Schibler U, Albrecht U. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. *Annu Rev Physiol*, 2010, 72:517-549.
- 夏菲菲. 中医卫气与西医免疫的比较研究. 青岛: 青岛大学硕士学位论文, 2019.
- 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. 世界中医药, 2020, 15(15):2331-2335.
- 邹练强. 变应性鼻炎中医体质与证型的特点及其相关性探讨. 广州: 广州中医药大学硕士学位论文, 2019.
- 何灶娣. 深圳市罗湖区小学生变应性鼻炎流行病学及中医体质调查. 广州: 广州中医药大学硕士学位论文, 2021.
- 赵长青, 李超. 变应性鼻炎时肥大细胞脱颗粒的神经内分泌机制及其研究进展. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 53(10):730-732.
- Undem B J, Taylor-Clark T. Mechanisms underlying the neuronal-based symptoms of allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 133(6):1521-1534.
- Bering T, Hertz H, Rath M F. Rhythmic release of corticosterone induces circadian clock gene expression in the cerebellum. *Neuroendocrinology*, 2020, 110(7/8):604-615.
- Son G H, Cha H K, Chung S, et al. Multimodal regulation of circadian glucocorticoid rhythm by central and adrenal clocks. *J Endocr Soc*, 2018, 2(5):444-459.
- Baumann A, Gönnerwein S, Bischoff S C, et al. The circadian clock is functional in eosinophils and mast cells. *Immunology*, 2013, 140(4):465-474.
- Nakao A. Circadian regulation of the biology of allergic disease: clock disruption can promote allergy. *Front Immunol*, 2020, 11:1237.
- 张艳廷, 曹济民, 赵长青. 生物钟原理及其对变应性鼻炎的调控. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 33(1):1-4.
- Paganelli R, Petrarca C, Di Gioacchino M. Biological clocks: their relevance to immune-allergic diseases. *Clin Mol Allergy*, 2018, 16:1.
- Nakamura Y, Ishimaru K, Tahara Y, et al. Disruption of the suprachiasmatic nucleus blunts a time of day-dependent variation in systemic anaphylactic reaction in mice. *J Immunol Res*, 2014, 2014:474217.
- 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. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 53(10):757-764.
- Kim H K, Kim H J, Kim J H, et al. 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*, 2018, 13(3):e0194018.
- Takahashi S, Yokota S, Hara R, et al. Physical and inflammatory stressors elevate circadian clock gene mPer1 mRNA levels in the paraventricular nucleus of the mouse. *Endocrinology*, 2001, 142(11):4910-4917.
- Cheon S, Park N, Cho S, et al. Glucocorticoid-mediated Period2 induction delays the phase of circadian rhythm. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41(12):6161-6174.
- Gray K J, Gibbs J E. Adaptive immunity, chronic inflammation and the clock. *Semin Immunopathol*, 2022, 44(2):209-224.
- Honma A, Yamada Y, Nakamaru Y, et al. Glucocorticoids reset the nasal circadian clock in mice. *Endocrinology*, 2015, 156(11):4302-4311.
- Nakamura Y, Harama D, Shimokawa N, et al. Circadian clock gene Period2 regulates a time-of-day-dependent variation in cutaneous anaphylactic reaction. *J Allergy Clin Immunol*, 2011, 127(4):1038-1045.
- Kyoko O O, Kono H, Ishimaru K, et al. Expressions of tight junction proteins Occludin and Claudin-1 are under the circadian control in the mouse large intestine: implications in intestinal permeability and susceptibility to colitis. *PLoS One*, 2014, 9(5):e98016.
- Nakamura Y, Nakano N, Ishimaru K, et al. Inhibition of IgE-mediated allergic reactions by pharmacologically targeting the circadian clock. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(4):1226-1235.
- Cheng F L, An Y F, Han Z Q, et al. Period2 gene regulates diurnal changes of nasal symptoms in an allergic rhinitis mouse model. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2020, 10(11):1236-1248.
- Zasłona Z, Case S, Early J O, et al. The circadian protein BMAL1 in myeloid cells is a negative regulator of allergic asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2017, 312(6):L855-L860.
- 韩卓琴. CLOCK基因对小鼠变应性鼻炎模型上下呼吸道生物节律的影响. 太原: 山西医科大学硕士学位论文, 2019.
- 李笋, 王培源, 钟萍, 等. 金匱腎氣丸对肾阳虚变应性鼻炎缓解期小鼠Th1/Th2细胞因子的影响. 中药新药与临床药理, 2013, 24(3):258-260.
- 王丹妮, 郭晋良, 全立国, 等. 蛇床子催眠活性组分对PCPA损伤大鼠松果体细胞的保护作用及钟基因表达调控机制. 中药材, 2021, 44(1):182-185.
- 熊志浩, 秦子玲, 韩宝杰. 基于“审察卫气, 为百病母”探讨苍龟探穴针刺法要点. 中医杂志, 2022, 63(6):525-529.
- 刘湘, 王亚利, 张明泉, 等. 卫气虚模型大鼠血淋巴细胞钟基因Clock表达的季节性变化规律. 中医杂志, 2015, 56(14):1236-1238.

- 37 郭保君, 余思奕, 申治富, 等. 针刺跷脉对失眠大鼠视交叉上核内生物钟基因 *Period 1* 及 *Period 2* 的影响. 针刺研究, 2017, 42(6): 507-509.
- 38 蔡定均, 张新星, 刘旭光, 等. 电针对自由运行状态小鼠 SCN 内 *Per1* 基因表达的影响. 辽宁中医杂志, 2011, 38(4):776-778.
- 39 魏歆然, 魏高文, 郑雪娜, 等. 不同经穴组合针刺对失眠大鼠下丘脑生物钟基因 *Clock* 和 *Bmal1* 表达的影响. 针刺研究, 2017, 42(5): 429-433.
- 40 谈倩, 李柏村, 李静, 等. 针刺结合艾灸调节骨关节炎模型大鼠滑膜昼夜节律蛋白的表达. 中国组织工程研究, 2022, 26(11):1714-1719.
- 41 王俊娟, 李胜吾, 刘文, 等. 电针对荷乳腺癌小鼠视交叉上核 *Period* 基因表达的影响. 南京中医药大学学报, 2014, 30(3):263-266.
- 42 王颖, 王俊娟, 刘文, 等. 电针、埋线调整吗啡成瘾小鼠 SCN 内 *Per* 基因表达的研究. 山西中医学院学报, 2014, 15(6):11-14.
- 43 蔡国伟, 李柏村, 李佳, 等. 温针灸对骨关节炎大鼠软组织 *Clock*、*Bmal1* 蛋白的影响. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(10):1225-1229.
- 44 刘铮, 徐慧贤, 常少琼, 等. 小青龙汤治疗变应性鼻炎作用机制的网络药理学分析. 中药新药与临床药理, 2021, 32(8):1139-1146.

Effect of Circadian Clock Genes on Circadian Rhythm of Allergic Rhinitis Based on Weiyang Theory

CHEN Xi, JING Ran, LI Yu, YIN Man, ZHANG Hui, ZHANG Jianfeng, LI Xinrong

(Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China)

Abstract: Allergic rhinitis (AR) affects 10%–40% of the population in the world. Because *CLOCK* genes regulate the circadian rhythms of AR, the symptoms in parts of the patients are aggravated in the morning and evening and relieved at moon. Although lots of studies showed that traditional Chinese medicine is effective for AR, further explores are still needed to analyze the circadian rhythm of AR based on Chinese Chronological Medicine for controlling the circadian outbreak point of symptoms of AR in daily cycle. We supposed that Weiyang might play an important role for controlling the circadian rhythm of AR with closed similarities with the tidal variation of the expressions of *CLOCK* genes. Thus based on Weiyang theory, we tried to clarify the mechanism of circadian rhythm of AR and explore the relationship between Weiyang and the *CLOCK* genes so as to further expand the treatment methods of adjusting the circadian cycle of AR with TCM and improve the corresponding therapeutic efficacy.

Keywords: Allergic rhinitis, Circadian rhythms, Weiyang theory, *CLOCK* gene

(责任编辑: 刘玥辰)