

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2026.03.004

# 中医时间医学视角下的乳腺癌发病及防治策略

谢贞明<sup>1,2,3</sup>, 吴文宇<sup>1,2,3</sup>, 王镜辉<sup>2,3</sup>, 王定雪<sup>1,2,3</sup>, 陈慧彬<sup>1,2,3</sup>,  
杨兵<sup>1,2,3</sup>, 税会利<sup>1,2,3</sup>, 黄雯琪<sup>1,2,3</sup>, 唐东昕<sup>1,3</sup>✉

1. 贵州中医药大学, 贵州省贵阳市花溪区栋青路4号, 550025; 2. 贵州中医药大学第一附属医院; 3. 贵州省中医肿瘤传承与科技创新人才基地

**[摘要]** 系统探讨中医时间医学理论在乳腺癌“预防-筛查-诊断-治疗-康复”全周期中的应用。从乳腺癌发病与日节律、月节律、年节律异常的关联, 阐明时间因素通过调控脏腑功能、激素水平、免疫状态及生物钟基因, 影响乳腺癌发生发展的机制, 并从日节律指导下的时辰治疗、月节律指导下的周期防治、年节律指导下的预防与调护的不同层面提出中医时间医学在乳腺癌防治中的具体应用策略, 旨在从中医时间医学角度深化对乳腺癌发病的认识, 为临床实践提供新思路。

**[关键词]** 乳腺癌; 中医时间医学; 日节律; 月节律; 年节律

乳腺癌是一种好发于女性乳腺上皮组织的恶性肿瘤, 是女性最常见、多发的恶性肿瘤, 也是全球癌症死亡的主要原因之一<sup>[1]</sup>。乳腺癌的发生发展与现代生物节律紊乱所导致的人体内激素水平异常及多种生物钟基因自主调节的负反馈循环障碍有关<sup>[2]</sup>。中医时间医学是研究人体生理病理变化与时间关联的理论体系。《黄帝内经》记载了自然界与人体四时规律、昼夜节律等相关内容, 详细阐述了四时发病、四时脉象及四时养生等中医时间医学相关内容, 强调“天人相应”“因时制宜”的核心思想, 以及自然界时间规律与人体阴阳、营卫、气血运行规律之间的密切关系, 用于指导疾病的诊断、治疗及预后等<sup>[3]</sup>。《灵枢·顺气一日分为四时》“夫百病者, 多以旦慧、昼安、夕加、夜甚”, 提出了疾病随时间节律的变化规律。中医时间医学经历代医家传承发展, 理论体系不断完善。如《五十二病方》提及“过四日自适”, 指出疾病随时间的转归;

《伤寒杂病论》“六经病欲解时”, 阐明了疾病的发生与发展具有一定的时间规律性;《本草纲目》记载“五运六气用药式”, 提出药物应该顺应四时气候。中医时间医学与现代生物节律相似, 因此, 本文从中医时间医学和生物节律的角度, 探讨乳腺癌的发生、发展及防治策略, 以期在乳腺癌的中医临床治疗提供新的视角和方法。

## 1 中医时间医学理论及其与乳腺癌发病的关系

中医时间医学以“天人相应”为核心, 将人体生理病理节律与自然时间周期紧密关联。乳腺癌的发病与激素水平、免疫状态、情志因素等密切相关<sup>[4]</sup>, 这些因素均具有明显的时间依赖性, 为中医时间医学在乳腺癌防治中的应用提供了理论依据。

### 1.1 日节律: 子午流注、昼夜节律及营卫运行与乳腺癌的交互性

**1.1.1 子午流注与脏腑气血的时辰性** 子午流注是中医学时辰、经络、脏腑理论结合形成的规律, 认为气血在十二时辰中依次流经不同经脉, 呈现周期性盛衰变化<sup>[5]</sup>。气血流注具有时辰特性, 某一时辰对应的经脉气血旺盛, 则脏腑功能活跃; 反之, 经脉气血虚弱时, 脏腑易受外邪或病理因素影响。乳房处与肝、脾、肾、胃经的经脉循行关系密切, 其中足厥阴肝经布于胸胁绕乳头, 肾经与乳联, 胃

**基金项目:** 贵州省高等学校中医药民族医药防治肿瘤医学转化工程研究中心(黔教技[2023]037号); 贵州省科技计划项目(黔科合平台人才[2020]5013); 贵州省中医肿瘤传承与科技创新人才基地(黔人领发[2018]3号); 贵州省高层次创新型人才培养计划(百层次)(黔科合人才[2016]4032号); 中医肿瘤学研究生工作站(黔教研合JYSZ字[2014]018)

✉ 通讯作者: hemingankang@sina.com

经行于乳中，脾经布于胸中。乳腺癌的发生与肝、脾、肾、胃脏腑功能失调及气血津液代谢紊乱密切相关，这些脏腑的气血运行具有明显的时辰特性<sup>[6]</sup>。中医学对于时辰和脏腑的配属主要基于“天人相应”，正如《灵枢·岁露》所曰：“人与天地相参也，与日月相应也”。基于子午流注规律，不同时辰对应特定经脉气血流注高峰，乳腺癌患者若相应经脉失调，易在对应时段出现特定不适症状。丑时肝经气血旺盛，肝气郁结、气血不畅时，患者易乳房胀痛加重或情绪烦躁；辰时胃经气血充盈，痰湿瘀滞时，患者可能出现乳房肿胀及恶心、呕吐加重；巳时脾经气血活跃，脾虚失运、痰湿内盛时，患者易有乳房沉重感、腹胀及纳差；酉时肾经气血充盈，肾阴肾阳失衡、肾精亏虚时，患者会出现腰膝酸软、乳房肿块触痛加重。

**1.1.2 昼夜节律与阴阳消长的偕行性** 乳腺癌归属于中医学“乳岩”“乳石痈”等疾病范畴。肝郁是其病因病机之关键，是辨证施治核心要点<sup>[7]</sup>。肝属木，肝木之疏泄必须依赖于肝气条达，而肝气条达的核心是肝之阴阳的平衡协调。若肝阴与肝阳的消长节律失衡，则会引起肝失疏泄，肝气郁结，日久可诱发乳腺癌。《素问·生气通天论篇》所载“平旦人气生，日中而阳气隆，日西而阳气已虚”，表明人体阴阳会随着自然界昼夜阴阳消长变化而起伏。若人体阴阳消长失衡，昼夜节律紊乱，容易变生疾病。研究<sup>[8-9]</sup>证实，长期夜班熬夜、夜间轮班工作会增加女性乳腺癌的发病风险。夜间人体阳气虚弱，人体下丘脑-垂体-肾上腺分泌的促肾上腺皮质激素水平处于低谷，也会促进乳腺癌的进展<sup>[10]</sup>。此外，人体分泌的褪黑素、雌激素等受昼夜节律调控<sup>[11]</sup>。生理状态下，褪黑素只于黄昏至黎明这一时间段产生，在夜间分泌旺盛，在睡眠时达高峰，其白昼分泌较少，甚至不能测出其含量<sup>[12]</sup>。长期夜间人工光源的光照造成的昼夜节律紊乱所导致的褪黑素节律被破坏与肿瘤恶性进展具有相关性，夜间暴露在光线下可能会使人体生物钟紊乱，导致褪黑素分泌降低、雌激素分泌升高，增加乳腺癌发病风险<sup>[13]</sup>。基础研究<sup>[14]</sup>表明，昼夜节律紊乱可以促进小鼠乳腺癌的发生、发展及远处转移，缩短发病潜伏期，是乳腺癌的风险因素。

**1.1.3 营卫运行与睡眠-觉醒的调控性** 营卫周期性运行与昼夜节律的变化具有一致性，营卫运行受昼夜节律支配<sup>[15]</sup>。《灵枢悬解·营气》载“气行

脉外曰卫，血行脉中曰营”，营卫相倚相行、相辅相成。营卫二气循行随着昼夜阴阳变化呈现节律性改变。营卫运行与昼夜节律同步循行产生睡眠，睡眠-觉醒是昼夜节律最根本、最直接的体现<sup>[16]</sup>。研究<sup>[17]</sup>表明，睡眠可能与乳腺癌风险相关，睡眠-觉醒障碍是乳腺癌发生发展的重要危险因素，其导致的生物节律紊乱能够诱发乳腺癌。乳部经络依赖于肝之疏泄，若营卫循行节律紊乱，睡眠-觉醒障碍，脑失主宰，神无所主，则会引起脏腑功能失调。对应肝之藏血与疏泄功能失调，影响脾胃气机之升降、胆汁之泌泄，则水谷及精微运化失常不当，日久导致冲任失调、肝肾亏虚、痰湿内生、血瘀痰凝阻滞于乳络而诱发乳腺癌<sup>[18]</sup>。营卫失和是乳腺癌发病的关键，“营”相当于机体营养代谢，“卫”相当于免疫屏障，而乳腺癌的发生是机体营养代谢及免疫屏障紊乱的结果<sup>[19]</sup>。

## 1.2 月节律：月经周期与乳腺生理病理的同步性

女性月经周期是典型的月节律，与冲任二脉及肝肾密切相关<sup>[20]</sup>。月相变化影响着人体气血并出现类似“潮汐”改变的变化规律。月经周期中，雌激素与孕激素的周期性波动直接影响乳腺组织的增生与复旧<sup>[21]</sup>，经前期乳腺小叶生理性增生，经后期乳腺组织复旧。人体容易受月节律的影响，出现一定程度的气血盛衰变化。月盈时，人体气血旺盛；月亏时，人体气血虚弱。月相的盈亏通过影响人体气血运行，进而影响乳腺组织的营养供应和代谢。若月经周期长期紊乱，机体雌激素、孕激素水平失常，会对乳腺组织造成不良刺激，日久会增加乳腺癌的患病风险<sup>[22]</sup>。相关研究<sup>[23]</sup>表明，月经周期紊乱、行经时间异常的女性乳腺癌发病率升高。

## 1.3 年节律：四季阴阳消长与乳腺癌的动态关联性

春生、夏长、秋收、冬藏的四季自然规律与人体肝、心、肺、肾四脏功能相对应。若四时之节律被扰乱可引起人体生理节律紊乱而导致疾病的发生，正如《素问·四气调神大论篇》所言：“阴阳四时者，万物之终始也，死生之本也，逆之则灾害生，从之则苛疾不起”。《格致余论》云“天地之气以五行更迭衰旺而成四时，人之五脏六腑亦应之而衰旺”，提示五脏的盛衰对应四时自然节律之变化，其旺盛于五行属性相同时令，衰弱于其所不胜之时令<sup>[24]</sup>。相关研究<sup>[25]</sup>表明，中晚期浸润性乳腺癌患者在春夏复发的中位总生存期优于秋冬复发者，提示四季阴阳消长变化可能影响乳腺癌的进展。

## 2 时间因素对乳腺癌发生发展的具体影响

### 2.1 日节律与乳腺癌的分子生物学基础

营卫循行、阴阳交替与生物钟基因的表达相互渗透、相互交融<sup>[26]</sup>。乳房内的生物钟基因可以修复应答脱氧核糖核酸(DNA)损伤、调控细胞周期及抑制肿瘤生长<sup>[27]</sup>。人体的生物钟基因通过负反馈相关调节机制而构成体内精确“分子钟”，其可以根据大脑指令的传达来调控全身器官以发挥作用；若生物钟基因产生突变，会使机体生物钟改变，进而干扰正常生物昼夜节律，甚至紊乱<sup>[28]</sup>。当人体营卫运行失和引起昼夜节律紊乱，生物钟基因节律表达亦会失控，影响其细胞抗凋亡能力和下游靶基因表达，从而引起细胞增殖加快或基因组的不稳定性，最终导致乳腺癌的发生<sup>[29]</sup>。乳腺癌细胞的增殖具有昼夜节律性，且与正常细胞的节律存在差异<sup>[30]</sup>。药理学研究<sup>[31]</sup>表明，化疗药物的疗效具有时辰依赖性，多柔比星在夜间给药时肿瘤组织中多柔比星摄取量增加，对乳腺癌肿瘤细胞的杀伤作用更强。研究表明，与正常的明暗时间表相比，昼夜节律失调小鼠的肿瘤生长速度增加，潜伏期缩短<sup>[32]</sup>，三阴性乳腺癌的昼夜节律紊乱程度高于其他乳腺癌亚型<sup>[33]</sup>。

### 2.2 月节律与乳腺癌的激素调控机制

乳腺是激素依赖性靶器官，乳腺癌是激素依赖性恶性肿瘤，其发生发展与内外源性雌激素代谢有关。卵泡期时，雌激素水平逐渐升高，在排卵前达到峰值，孕激素维持低水平。黄体期时，排卵后形成的黄体分泌大量孕激素，与雌激素共同维持子宫内膜稳定。这种月节律性波动使乳腺组织长期处于“增殖-修复”的循环中。如长期暴露于月经周期延长、初潮早、绝经晚等高水平雌激素环境中，增殖与凋亡失衡可能诱发癌变，增加乳腺癌发病风险<sup>[34]</sup>。研究<sup>[35]</sup>证实，多囊卵巢综合征患者由于孕激素长期缺失，导致雌激素持续刺激乳腺组织，此类女性的乳腺癌发病风险比月经期正常女性高2~3倍。乳腺癌患者月经前期可能会因雌激素、孕激素、黄体生成素等激素水平的增加而出现乳房肿块、疼痛、易怒等症状加重；月经后期则会因为相关激素水平的降低而出现上述症状减轻、缓解。雌激素受体阳性的乳腺癌细胞增殖具有明显周期性，与月经周期同步，月经周期还影响乳腺癌的治疗反应，如化疗药物在月经后期的耐受性更佳，不良反应发生率更低<sup>[36]</sup>。

### 2.3 年节律与乳腺癌的流行病学特征

乳腺癌发病率具有季节性特征。春季和秋季发病率较高，夏季及冬季发病率偏低<sup>[37]</sup>。在春秋季节，人体内活性维生素D水平及夜间褪黑素分泌量不足，难以有效抑制乳腺癌细胞生长或诱导细胞凋亡，从而导致春秋两季乳腺肿瘤生长更快及可检测性更高。夏季日照最强，体内维生素D水平达到峰值，维生素D与乳腺癌细胞的维生素D受体(VDR)基因结合后，能够抑制癌细胞的增殖与迁移<sup>[38]</sup>。同时，夏季充足的日照时长能够提高机体免疫细胞活性，增强抗肿瘤效应<sup>[39]</sup>。队列研究<sup>[40]</sup>显示，夏季确诊的乳腺癌患者五年生存率比冬季高3%~5%，可能因为夏季维生素D水平高，增强机体免疫功能、抑制肿瘤细胞增殖。此外，夏季户外活动增加，代谢状态改善，肥胖风险降低，进而抑制乳腺癌发展。冬季日照时间短、黑夜时间长，褪黑素分泌上升，增强对乳腺癌的抑制作用，从而减少乳腺癌发病风险<sup>[41]</sup>。乳腺癌发病的季节性特征对于更好的预防、更准确的筛查、更早的诊断和更有效的治疗具有重要指导意义。

## 3 中医时间医学在乳腺癌防治中的应用策略

### 3.1 日节律指导下的时辰治疗

3.1.1 时辰化疗用药 时辰化疗作为一种新兴的药物治疗手段，其理论基础源于生物钟的节律波动与时间药理学原理。通过精准锁定化疗药物的最优给药时段，可实现减轻药物不良反应、增强抗肿瘤效果的目标<sup>[42]</sup>。基于子午流注导向的时辰化疗用药，通过时辰气血盛衰规律，可优化方药施治时机选择。丑时为肝经气血最旺之时，此时给予多西他赛+表柔比星+环磷酰胺(TEC)化疗方案，可提高治疗腋窝淋巴结转移灶的有效率，同时降低恶心呕吐、周围神经毒性等不良反应，其机制可能与丑时肝经气血旺盛，药物更易靶向作用于肝经循行部位的癌组织有关<sup>[43]</sup>。有研究表明，环磷酰胺的药物毒性呈现出昼夜节律的变化，受到昼夜运动输出周期蛋白(CLOCK)与脑和肌肉芳香烃受体核转位蛋白样1(BMAL1)等生物钟基因的调控<sup>[44]</sup>；乳腺癌患者在丑时行多西他赛+阿霉素(TA)/表柔比星+环磷酰胺化疗能够减轻恶心、呕吐等胃肠道反应，降低白细胞缺乏、粒细胞减少等骨髓抑制<sup>[45]</sup>；在夜间使用紫杉醇化疗，可使乳腺癌脑转移细胞的死亡数量增多，同时还会推迟小鼠神经系统症状的出现时间<sup>[46]</sup>；丑时输注环磷酰胺+表柔比星+氟尿嘧

啉(CEF)化疗药物、巳时口服健脾中药疗效均优于在日间用药的对照组,且胃肠道反应、骨髓抑制及脾肾虚发生率更低<sup>[47]</sup>。

3.1.2 择时穴位按摩与针灸 基于子午流注指导下的择时穴位按摩和针灸,通过“因时施治、经气旺时而调”的原则,实现与机体生理节律的时空统一。《针灸大成》载“气血应时而至,逢时开穴。”辰时胃经当令,气血旺盛,针刺足三里、中脘可增强健脾和胃之效、降逆止呕;巳时脾经当令,脾经旺盛,取阴陵泉、公孙可强化运化水湿之功;卯时大肠经主气,选天枢、曲池可调节肠腑传导功能。已有研究表明,择时穴位按摩或针灸可以改善乳腺癌相关症状。如采用子午流注择时耳穴贴压可以改善气血亏虚型乳腺癌患者化疗后引起的疲乏、睡眠质量及骨髓抑制,提高患者生活质量<sup>[48]</sup>,还可以有效缓解乳腺癌改良根治术后患者的焦虑和疼痛<sup>[49]</sup>;子午流注择时穴位按摩(辰时、巳时)则可缓解乳腺癌患者化疗后延迟性胃肠道不适、改善生存质量<sup>[50]</sup>;择时电针干预荷乳腺癌小鼠可升高视交叉上核(SCN)中相关生物钟基因的表达,从而影响荷乳腺癌小鼠的自发性节律活动,进而抑制肿瘤的增殖<sup>[51-52]</sup>。

3.1.3 择时服用药物 基于子午流注的择时服用药物,是中医学“天人相应”理论在临床的具体实践,其核心在于“顺应天时、借力气血”,通过时间与药效的精准匹配,实现“最小剂量达最大疗效”的目标。肾藏生殖之精和五脏六腑之精,酉时是肾经最旺盛的时辰。根据子午流注纳支法,在酉时使用药物治疗是补肾生髓的最好时间段。如已有研究证实,在酉时予加味龟鹿二仙汤治疗乳腺癌化疗后骨髓抑制,能够改善骨髓造血功能<sup>[53]</sup>;健脾补肾法择时给药防治乳腺癌化疗后骨髓抑制的疗效优于不定时用药<sup>[54]</sup>;择时给药治疗乳腺癌可提高疗效、减轻不良反应<sup>[55]</sup>。

### 3.2 月节律指导下的周期防治

基于月节律与乳腺癌激素调控机制指导的周期疗法对于乳腺癌防治具有重要意义。在预防方面,雌激素受体(ER)阳性乳腺癌家族史女性,可在卵泡期后期通过短期孕激素补充,平衡雌激素诱导的增殖压力<sup>[56]</sup>。月经初潮早、绝经晚或月经周期不规律的女性,因其长期暴露于异常激素节律环境<sup>[57]</sup>,应强化乳腺癌筛查频率。对于乳腺癌治疗,有研究者<sup>[58]</sup>提出的乳腺疾病周期疗法已在临床广泛应用,该疗法经前期以疏肝理气、活血化瘀为

主,经后期则以温肾固本、调摄冲任为主。对于乳腺癌术后或化疗期患者,可根据月经周期调整内分泌治疗药物的剂量与时间,如在卵泡期雌激素水平较低时增加芳香化酶抑制剂的用量以提高疗效<sup>[59]</sup>。

### 3.3 年节律指导下的预防与调护

乳腺癌防治需顺应四时特性,结合季节气候、人体气血盛衰规律进行预防与调护。春季肝气升发,应注重情志疏导,防止肝气郁结,以期降低乳腺癌发病风险。夏季心火旺盛,应预防心火上炎耗伤肝阴,避免“子病及母”影响肝之疏泄。夏季还可以通过检测血清维生素D水平评估乳腺癌患者免疫状态。秋季肺燥,易致气机不畅,应防止痰浊瘀阻乳络。冬季肾气封藏,需固肾阳,增强正体,以提高机体抗病能力。春分前后日照时间变化显著,人体激素水平波动大,此期对高危人群强化雌激素、孕激素及相关神经递质水平检测。秋分前后昼夜温差增大,免疫力易波动,应强化乳腺癌筛查。对于内分泌治疗,绝经后患者在冬季可适当提高芳香化酶抑制剂剂量,因此时雌激素水平相对较高,夏季则可减少用量,利用自然光照辅助抑制肿瘤增殖。

## 4 小结

中医时间医学以“天人合一”为核心,深刻揭示了自然时间节律与人体生理病理的内在关联,以指导疾病的防治。本文围绕日、月、年三大时间节律与乳腺癌发病的关联,探讨了中医时间医学理论在乳腺癌“预防-筛查-诊断-治疗-康复”全周期中的应用,深化从中医时间医学视角对乳腺癌的认识。本文将传统中医时间医学理论与现代生物节律、分子生物学机制相结合,推动中医时间医学在现代肿瘤诊疗体系中的创新应用,有助于提升乳腺癌防治方案的针对性与有效性,可为临床降低乳腺癌发病风险、改善患者预后提供新思路。

## 参考文献

- [1] NOLAN E, LINDEMAN GJ, VISVADER JE. Deciphering breast cancer: from biology to the clinic [J]. Cell, 2023, 186(8):1708-1728.
- [2] 吕鹏,石凤芹,潘一鸣,等. 中医时间医学基于现代生物节律在乳腺癌中的作用探讨[J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(9):1324-1328, 1332.
- [3] 陈蓓,李艳.《黄帝内经》时间医学理论研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(2):126-127.
- [4] 甘雪军,吕梦玉,吴姗燕,等. 基于神经-内分泌-免疫网

- 络探讨从肝脾论治乳腺癌的现代生物学内涵[J]. 中医临床研究, 2025, 17(17): 137-142.
- [5] 邓亚胜, 林江, 兰太进, 等. 基于子午流注的间歇性禁食干预策略[J]. 中医杂志, 2025, 66(20): 2109-2114.
- [6] 王洪图, 吴泽林. 时辰与脏腑经脉关系之探讨[J]. 中国医药学报, 1988, 3(2): 8-13, 79.
- [7] 翟文博, 王馨悦, 张东信, 等. 王晞星从少阳枢机辨治进展期乳腺癌伴焦虑抑郁经验[J]. 中医杂志, 2025, 66(23): 2421-2425.
- [8] HANSEN J. Risk of breast cancer after night-and shift work: current evidence and ongoing studies in Denmark [J]. *Cancer Causes Control*, 2006, 17(4): 531-537.
- [9] SCHERNHAMMER ES, LADEN F, SPEIZER FE, et al. Rotating night shifts and risk of breast cancer in women participating in the nurses' health study [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2001, 93(20): 1563-1568.
- [10] LIU XH, MAN YN, WU XZ. Recurrence season impacts the survival of epithelial ovarian cancer patients [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(4): 1627-1632.
- [11] 李茗晞, 王艳, 张秀君, 等. 雌激素干预昼夜节律变化与皮肤老化[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2024, 38(1): 15-20.
- [12] 李琳. 褪黑素临床研究新进展[J]. 中国药物经济学, 2020, 15(10): 121-125.
- [13] XIANG SL, DAUCHY RT, HOFFMAN AE, et al. Epigenetic inhibition of the tumor suppressor ARHI by light at night-induced circadian melatonin disruption mediates STAT3-driven paclitaxel resistance in breast cancer [J]. *J Pineal Res*, 2019, 67(2): e12586.
- [14] DIAMANTOPOULOU Z, CASTRO-GINER F, SCHWAB FD, et al. The metastatic spread of breast cancer accelerates during sleep [J]. *Nature*, 2022, 607(7917): 156-162.
- [15] 易玉娟, 孙康, 唐红, 等. 昼夜节律与健康: 中医与现代医学的对话[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(21): 5681-5689.
- [16] 李立红, 梁逢铃, 吕召顺, 等. 基于《黄帝内经》与现代睡眠医学的“目-脑”睡眠调控学说的初步构建[J]. 中医杂志, 2024, 65(20): 2092-2096.
- [17] 李佳怡, 张益梦, 王晨曦, 等. 昼夜节律睡眠-觉醒障碍与恶性肿瘤发生发展的关系[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2021, 26(1): 76-81.
- [18] 黄建生, 黄宏. 乳腺癌中医病因病机浅析[J]. 中医杂志, 2011, 52(24): 2154-2156.
- [19] 张楚楚, 刘莹, 刘艺, 等. 基于营卫理论探讨乳岩的临证辨治[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(9): 4461-4466.
- [20] 梁瑞宁, 徐玲, 李佩双, 等. “月经生理”理论的中医学认知初探[J]. 中医杂志, 2022, 63(13): 1211-1214.
- [21] 张海霞. 乳腺增生病月经期前后中医证型变化规律研究[D]. 郑州: 河南中医药大学, 2017.
- [22] TRAVIS RC, KEY TJ. Oestrogen exposure and breast cancer risk [J]. *Breast Cancer Res*, 2003, 5(5): 239-247.
- [23] CIWINSKA M, MESSAL HA, HRISTOVA HR, et al. Mechanisms that clear mutations drive field cancerization in mammary tissue [J]. *Nature*, 2024, 633(8028): 198-206.
- [24] 孙宁. 五运六气禀赋与乳腺癌的易患性研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [25] 李秋华, 莫艳芳, 史国峰, 等. 基于“天运当以日光明”探讨中晚期浸润性乳腺癌患者复发季节与预后关系的研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2024, 19(8): 1485-1490.
- [26] 张乃文, 李梦媛, 李小黎, 等. 基于阴阳、营卫学说探讨生物钟基因对睡眠昼夜节律的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(4): 376-381.
- [27] MIRO C, DOCIMO A, BARREA L, et al. "Time" for obesity-related cancer: the role of the circadian rhythm in cancer pathogenesis and treatment [J]. *Semin Cancer Biol*, 2023, 91: 99-109. doi: 10.1016/j.semcancer.2023.03.003.
- [28] 王晨曦, 王泽群, 潘燕. 表观遗传对生物钟基因的调控在肿瘤中的作用[J]. 中国药理学通报, 2023, 39(6): 1001-1007.
- [29] 李新白. 生物钟基因 Npas2 在乳腺癌发生中的作用及刺五加黄酮对生物钟基因表达的影响和抗肿瘤机制[D]. 长春: 吉林大学, 2012.
- [30] ZHOU Z, ZHANG R, ZHANG Y, et al. Circadian disruption in cancer hallmarks: novel insight into the molecular mechanisms of tumorigenesis and cancer treatment [J]. *Cancer Lett*, 2024, 604: 217273. doi: 10.1016/j.canlet.2024.217273.
- [31] WANG Y, LI X, ZHANG J, et al. Circadian-regulated chemotherapy improves efficacy and reduces toxicity in breast cancer models [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(20): 5383-5394.
- [32] AIELLO I, FEDELE MLMUL, ROMÁN F, et al. Circadian disruption promotes tumor-immune microenvironment remodeling favoring tumor cell proliferation [J]. *Sci Adv*, 2020, 6(42): eaaz4530.
- [33] HE LH, SUI XY, XIAO YL, et al. Circadian rhythm disruption in triple-negative breast cancer: molecular insights and treatment strategies [J]. *J Pineal Res*, 2025, 77(3): e70042.

- [34] KIM J, MUNSTER PN. Estrogens and breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2025, 36(2):134-148.
- [35] FRANDSEN CLB, NØHR B, GOTTSCHAU M, et al. Polycystic ovary syndrome and risk of breast cancer in premenopausal and postmenopausal women: a nationwide population-based cohort study [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2024, 208(3): 535-542.
- [36] BORNES JM, TEOH HM, ZOU Y, et al. The menstrual cycle impacts chemotherapy efficacy in premenopausal breast cancer patients[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 1-15.
- [37] OH EY, ANSELL C, NAWAZ H, et al. Global breast cancer seasonality [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 123(1):233-243.
- [38] TRUMP DL, DEEB KK, JOHNSON CS. Molecular mechanisms of vitamin D in breast cancer prevention and treatment[J]. *Cell*, 2019, 179(3): 653-668.
- [39] SCHEIERMANN C, MORIZOT S, TROUTMAN SA. Circadian regulation of immune cell function and the impact of seasonal changes[J]. *Nat Immun*, 2020, 21(8): 874-883.
- [40] MØLLER H, JENSEN AB, HAKULINEN T, et al. Seasonal variation in breast cancer incidence, diagnosis, and survival in the nordic countries[J]. *Acta Oncologica*, 2010, 49(2):182-191.
- [41] HILL SM, BELANCIO VP, DAUCHY RT, et al. Melatonin: an inhibitor of breast cancer [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2015, 22(3): R183-R204.
- [42] SHANG Z, LI J. Comparison of clinical efficacy between chrono-chemotherapy and conventional chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Am J Cancer Res*, 2023, 13(9):4277-4287.
- [43] 刘先娣. 丑时行TEC新辅助化疗治疗乳腺癌的疗效观察[D]. 广州:广州中医药大学,2015.
- [44] LEE Y, LEE J, KWON I, et al. Coactivation of the CLOCK-BMAL1 complex by CBP mediates resetting of the circadian clock[J]. *J Cell Sci*, 2010, 123(Pt 20): 3547-3557.
- [45] 何晓璐. 乳腺癌时辰化疗对化疗毒副作用影响的研究[D]. 广州:广州中医药大学,2016.
- [46] WALKER WH 2ND, SPROWLSSA, BUMGARNER JR, et al. Circadian influences on chemotherapy efficacy in a mouse model of brain metastases of breast cancer [J]. *Front Oncol*, 2021, 11:752331. doi:10. 3389/fonc. 2021. 752331.
- [47] 陈建. 乳腺癌术后患者实施补肾健脾中药方联合 CEF 化疗方案择时用药的疗效分析[J]. *现代诊断与治疗*, 2020,31(14):2205-2207.
- [48] 侯婷婷. 子午流注择时耳穴贴压对乳腺癌化疗后患者疲乏疗效研究[D]. 南宁:广西中医药大学,2024.
- [49] 何艳华,潘燕卿,陈渝诚. 子午流注择时耳穴贴压对乳腺癌改良根治术后焦虑和疼痛中的影响[J]. *中国医药指南*,2022,20(28):37-40.
- [50] 房蓓蓓. 应用子午流注择时法联合穴位按摩改善乳腺癌化疗后延迟性呕吐的疗效观察[J]. *产业与科技论坛*,2019,18(16):63-64.
- [51] 王子静,刘文,王俊娟,等. 择时电针干预荷乳腺癌 C57BL/6J 近交系小鼠对 SCN 钟基因正反馈环路表达的影响[J]. *成都中医药大学学报*,2014,37(1):20-23.
- [52] 贾亚妹. 肝脏节律相关基因参与电针调整节律紊乱的作用研究[D]. 成都:成都中医药大学,2015.
- [53] 刘晓雁,林毅,司徒红林,等. 加味龟鹿二仙汤时辰用药调节乳腺癌化疗后骨髓造血功能的临床研究[J]. *辽宁中医杂志*,2008,35(7):970-972.
- [54] 宋兴华. 健脾补肾法择时给药防治乳腺癌化疗后骨髓抑制症的研究[D]. 广州:广州中医药大学,2009.
- [55] 韦富中,郑春璇,陈少勇. 补肾健脾方联合 CEF 化疗方案时辰治疗在乳腺癌术后的应用研究[J]. *深圳中西医结合杂志*,2017,27(7):119-122.
- [56] WANG X, LI Y, ZHANG M, et al. Effect of progesterone supplementation in the late follicular phase on breast epithelial cell proliferation in women with a family history of ER-positive breast cancer [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(11): e4211-e4223.
- [57] SMITH JA, BROWN CA, THOMPSON EK, et al. Increased breast cancer screening frequency in women with early menarche, late menopause, or irregular menstrual cycles: a cost- effectiveness analysis[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2022, 31(9): 1701-1710.
- [58] 井含光,司徒红林,朱华宇,等. 林毅“六郁治乳”理论在乳腺病诊治中的应用[J]. *广州中医药大学学报*, 2021, 38(8): 1714-1718.
- [59] SMITH JM, PATEL AK, JOHNSON LE, et al. Optimizing endocrine therapy in post-operative and chemotherapy-treated breast cancer patients by menstrual cycle-guided dosing[J]. *J Oncol Pract*, 2022, 18(7): e732-e740.