

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.06.003

缺血性中风发病的时间节律

吴文辉*, 叶美颜, 郭丽芬, 陈 眉

(浙江中医药大学附属第一医院, 浙江省杭州市上城区邮电路 54 号, 310006)

摘要 疾病的发生遵循一定规律, 研究时间节律对探讨其发病机制、预防和降低发病率有重要意义。缺血性中风具有年节律和日节律的特点, 发病有集中的倾向, 在冬春季和清晨高发。现代医学根据人体生理活动昼夜交替而周期变化的特点, 通过科研调查不断探索中风发生发展及防治的规律。中医时间医学依据阴阳五行学说和天人相应理论, 认识中风的好发规律和发病高峰, 制定出因时制宜的时辰防治原则。

关键词 缺血性中风; 发病节律; 时间医学; 天人相应; 阴阳五行

对疾病发病规律, 中医主要是从其涵义及病机、临床表现及综合历代医家相关文献方面来认识; 西医从现代医学理论基础和研究成果, 结合流行病学来调查疾病发生前后机体内外环境变化与致病因子的有机联系, 以及对疾病的影响。缺血性中风因其高发病和低疗效的矛盾状况, 使研究思维转向从控制疾病的发生和发展入手, 搜索发病前有价值的特异征象和发病规律, 研究疾病发生学规律和演变图景。近年来, 随着新兴的时间生物学、时间医学的迅速发展, 认识到卒中发生及预后与季节、天气、时辰有密切关系。

1 中医理论基础和思路概括

《黄帝内经》中的阴阳五行学说着重研究人体生命活动的规律, 强调“夫五运阴阳者, 天地之道也, 万物之纲纪, 变化之父母, 生杀之本始, 神明之府也, 可不通乎”。阴阳五行的变化是天地一切事物发生、变化、发展的起因和根本动力, 体现着天地自然的周期性和节律性。《黄帝内经》分析了昼夜交替、四时更迭的阴阳消长过程, 认为一日十二时辰中的子、午、卯、酉 4 个时辰和一年二十四个节气中的春分、秋分、夏至、冬至 4 个节气, 是阴阳交替的枢机, 认为在一年四季中阴阳变动存在节律性, 一天中存在阴阳变动的周期性^[1]。

人体的生物节律受天地运转、四时、时辰变化影响, 天地阴阳等自然界周期性变化对人体有着明

显的影响^[2]。中医注重整体观念, 认为人是自然界的一部分, 自然界阴阳的升降消长直接影响人体的阴阳衰旺。《黄帝内经》曰“朝则人气始生, 病气衰, 故旦慧; 日中气长, 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”, 提出一日之中大自然对人体的影响和人体所患疾病的变化规律; 机体的生理功能和疾病的发生、转归与太阳运转、月球盈虚、昼夜季节变化等密切相关, 呈现节律性^[3]。“人以天地之气生, 四时之法成”的“因时之序”的思想即机体气血、阴阳、脏腑、经络明显带有周期性的特征, 体现了天人相应的理论, 为中医时间医学奠定了理论基础。这些周期性变化反映在人体生理、病理诸方面, 归纳起来大致分为四类: 昼夜节律、月节律、季节律、年节律。

2 缺血性卒中发病的年节律

2.1 中医理论对发病季节的认识

四时阴阳消长表现为春夏阳长阴消、秋冬阴长阳消, 使万物呈现春生、夏长、秋收、冬藏的变化规律。人体通过五脏系统的调节控制, 使机体功能活动与四时阴阳消长相应。《灵枢·顺气一日分为四时》曰“春生夏长, 秋收冬藏, 是气之常也, 人亦应之。”《素问·金匱真言论》曰“故春善病鼽衄, 仲夏善病胸胁, 长夏善病洞泄寒中, 秋善病风疟, 冬善病痹厥”; “五脏应四时, 各有收受”, 从四时多发病的角度, 说明五脏之气的强弱与四时气候变化有密切关系, 不同季节好发疾病性质及疾病易感部位不同。脏腑气机在春夏升发、长旺, 功

基金项目: 国家科技“十五”攻关计划(2004BA721A02)

* 通讯作者: wuxiaxy@163.com, (0571) 87071109

能活跃, 生机勃勃; 在秋冬收敛、闭藏, 功能低下, 生机内藏^[4]。随着一年十二个月的气候变化, 人体各部的经气运行也随四季的交替而呈现周期性盛衰。当自然变化反常, 四时阴阳消长规律紊乱, 超过人体适应能力, 或五脏精气虚弱, 适应自然变化的能力减退, 均可影响五脏功能, 进而扰乱五脏系统之间正常协调的关系, 就会导致疾病的发生, 并出现季节性发病的现象, 因而冬春季是中风病的好发季节。研究提示, 缺血性中风具有年节律性特点, 多集中在当年 11 月至次年 1 月之间^[4-5]。利用圆形分布统计调查急性缺血性中风的发病时间, 提示发病月份在冬春季有平均集中趋势、平均发病时间为 (1 个月 11 日 $\pm$ 3 个月 6 日)^[4]。“人与天地相参、与日月相应”, 自然环境变化影响人体机能活动是造成中风发病季节及流行分布不同的因素。

2.2 现代医学研究

国内外有报道缺血性中风具有年节律性特点, 在冬春高发, 卒中相关性住院率及死亡率也呈现与季节性气温相应的夏季低谷和冬季高峰, 认为气候因素的剧烈波动是中风发病过程的主要触发因素, 季节性流感和呼吸道感染推测影响了卒中相关性住院率和死亡率的季节差异^[6]。暴露于寒冷天气可产生生理应激, 包括交感兴奋、过度凝血和感染, 在年份新旧交替时职业压力所致心理应激成为中年人卒中的显著风险^[6]。寒冷天气与老年人早晨血压高峰有关, 这种增强的血压高峰可部分地引起冬季卒中风险升高^[6]。冬季血脂水平增加, 纤维蛋白原水平和血浆黏度明显有季节变化, 尤其在老年人。气压变化通过内源性炎症机制对血管容量和内皮功能起作用, 冬春季与夏季相比血 C 反应蛋白和纤维素水平会发生季节性变化, 冬季气压的大幅变化促进了发病的季节高峰。

大样本研究显示, 卒中的发生在春季略频繁, 其次是冬、秋、夏季, 腔隙性梗死在夏季比冬季更频发, 动脉粥样硬化血栓形成型卒中显示同样趋势^[10]。分析卒中发病的季节模式发生变化的原因可能是变暖, 炎热夏季可引起脱水, 与血液浓缩、血液黏稠度增高和血小板聚集增加有关。

3 缺血性卒中发病的日节律

3.1 中医理论对昼夜节律的认识

昼夜节律包括阴阳消长节律、昼夜升降浮沉节律、昼夜经脉气血流注节律等等, 这些节律反映了人体阴阳气血在一日之内有着盛衰强弱的周期性变

化。《素问·金匱真言论》曰“平旦至日中, 天之阳, 阳中之阳也; 日中至黄昏, 天之阳, 阳中之阴也; 合夜至鸡鸣, 天之阴, 阴中之阴也; 鸡鸣至平旦, 天之阴, 阴中之阳也。故人亦应之。”说明天地阴阳的盛衰消长, 使一天产生昼夜晨昏的节律变化, 正常人体可以按照这种节律做出适应性变化^[4]。因体内存在阴阳盛衰的节律, 所以在一日中人体的抗病力也有高低之分。《素问·生气通天论》曰“故阳气者, 一日而主外, 平旦人气生; 日中而阳气隆; 日西而阳气已虚, 气门乃闭。”反映人昼夜阴阳的变迁会产生人体阴阳之气的相应变化, 即日、时为周期的短期节律。

气血运行因日夜不同而行于不同的位置, 与日月四时变化相应, 五脏应四时。如《灵枢·经脉》以十二经脉脏腑交接贯通的结构为基础, 把昼夜分为十二时辰, 每一时辰有一经脉脏腑是气血循行流注最盛且其时经脉脏腑功能旺盛。某经络脏腑在某时辰不能适时达成其经络的任务, 即为该经络之疾病。凌晨 3 至 5 时 (寅时) 血气流注于肺、即手太阴肺经, 是呼吸系统运作的时间, 这段时间血液循环、呼吸、心跳最慢, 也是高血压病、中风、心脏病的高发期。老年人由于素体亏虚、肝肾阴虚或脾虚, 夜间营卫不足、体弱气血运行不畅; 夜间阴寒较盛, 凌晨 4、5 时正值一天气温最低之时, 痰瘀易阻经脉, 蒙闭清窍, 使脏腑功能失调而发病。对临床中风患者统计分析得出, 在 1 年中脑缺血卯时 (即 5 时到 7 时) 发病率最高^[11]; 还有研究认为, 在平旦 (即寅时)。大样本病例的研究结果亦提示, 缺血性中风在发病时点上存在集中趋势, 主要集中在晨起 6~10 时^[4], 或在子时、丑时和寅时 (23 时到 5 时)^[13]。

3.2 现代医学理论对发病高峰和风险因素的研究

现代医学证实, 人体激素的分泌有明显的节律, 清晨纤溶活动下降而血小板聚集增加, 中枢性多巴胺活性及外周肾上腺素受体活性发生 24 小时节律性改变, 有心脏病病理基础者觉醒时易发生心律失常, 血液中促凝因子浓度发生昼夜节律性变化, 快速眼动睡眠阶段交感和副交感活动会伴随心率和动脉血压发生变化, 在导致缺血性卒中发病高峰方面均起着一定作用。

多项研究显示, 卒中发病高峰发生在上午 6~12 时。自由活动状态中的人血压和心率乘积呈现明显的“清晨峰”, 致使易碎的动脉粥样硬化斑块破裂和更易突发心血管事件, 当存在其他急慢性危

险因素时可能加重卒中风险^[3]。血压 24 小时波动、夜间生理性下降是导致缺血性中风夜间至清晨多发的生理基础,老年人夜间血压下降更显著。

卒中最关键阶段是觉醒后 1 小时,使用阿司匹林未能改变卒中清晨发病的昼夜模式,提示昼夜节律介导的血流动力学因素比血栓性因素更重要^[4]。凌晨突发心脑血管事件常见,且凌晨卒中的死亡率相对较高^[5]。

习惯性打鼾与高血压病、缺血性心脏病和卒中相关,是脑梗死的危险因素和发展为高血压病的重要易感因素^[6]。夜间阻塞性睡眠呼吸暂停 (OSA) 期间胸腔负压所致血流动力学紊乱可导致脑血流量尤其是大脑中动脉血流下降,血流动力学储备差的脑区域优先受影响,反复夜间发生颅内血液动力学变化可能促进卒中风险增加。高龄人群中异常的睡眠周期与认知损害、抑郁、跌倒、体重指数增加、关节炎高度相关^[7],可能影响卒中发病。斋月前 1 个月卒中好发时间在上午 6 时至正午,而在斋月期间卒中于正午至下午 6 时高发,提示饮食摄入和作息时间的改变影响昼夜节律,可导致卒中昼夜模式的显著变化^[8]。

4 时间节律对缺血性中风防治的指导意义

四时各有好发病证,依好发时令可以提高诊断的准确性。诊治疾病应注意根据与时间相应的人体生理周期进行,以免误诊误治或失去最佳治疗时机。时间医学理论不仅在临床上可用来指导治疗疾病,而且综合多学科知识进行系统详细地研究与运用,可为医疗和保健做出贡献^[9]。

卒中后生存患者无论是否有高血压病,都呈现血压昼夜节律的慢性破坏,应常规进行动态血压监测来明确降压是否达标。在卒中人群习惯性打鼾和急性期 OSA 较普遍^[10],提示睡眠呼吸障碍应该早期干预,非侵入性正压通气可纠正睡眠呼吸暂停和降低血压,间接降低卒中风险。对睡眠周期紊乱者及时进行药物控制,辅以环境诱导和心理干预。溶栓治疗的次数遵循急性缺血性卒中发病的昼夜节律,治疗的时点是预后的独立预测因子^[9]。在现代医学研究成果的指导下进行危险因素的干预和纠正、患者健康教育和生活方式改变、有目的性的时辰治疗等,有望积极控制发病和改善预后。

《黄帝内经》的时间观以昼夜晨昏变化、四季寒热交替为框架,构建了中医理论体系的基本特点,形成了与其相对应的人体生理病理规律和防治

原则^[11]。应该重视冬、春季睡眠过程尤其晨起后对高危人群有针对性、有目的性的防护。《素问·上古天真论》曰“知其道者,法于阴阳,和于术数,饮食有节,起居有常,不忘作劳”,倡导人们顺应时辰的阴阳消长变化和人体本身生物钟的自然节律。《素问·四气调神大论》曰“四时阴阳者,万物之根本也,所以圣人春夏养阳,秋冬养阴,以从其根”,强调顺应自然界变化,因时制宜,在饮食、起居、劳逸上适当安排和节制,协调脏腑阴阳、调理气机、疏通气血,“虚邪贼风,避之有时”;因时用药上按照脏腑气血流注的时辰、四时寒热和气候以及人体不同生理阶段服药,做到在“天人相应”系统观指导下的时辰治疗^[12]。

缺血性中风具有相当高的时间危险性,存在季节和时点变化的周期性规律。如能针对其机理进一步研究,确定本地区发病高峰时期,掌握其规律,对及时有效地实施针对性防控措施具有十分重要的意义,对提高人民群众的防范意识显得尤为重要,同时有利于中西医结合防治中风病技术转化与社区推广研究、减少缺血性卒中发生和复发。

参考文献

- [1] 王肃.《黄帝内经》中“因时之序”探讨 [J]. 中医研究, 2012, 25(6): 10-12.
- [2] 李征爽, 张相薇.《黄帝内经》时间医学研究概况 [J]. 湖南中医杂志, 2013, 29(6): 156-157.
- [3] 施璐霞, 陈一天. 论《黄帝内经》中天人相应与时间治疗学的关系 [J]. 贵阳中医学院学报, 2013, 35(4): 16-18.
- [4] 陈裕爱. 中风发病时间探讨 [J]. 浙江医学, 1998, 20(10): 632-633.
- [5] 郭玉梅, 王家驹. 脑梗死的发病与昼夜周期节律的关系 [J]. 河南实用神经疾病杂志, 2000, 4(2): 41-42.
- [6] 吴文辉, 余兰仙, 叶美颜. 缺血性中风发病节律探讨 [J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(8): 1907-1909.
- [7] Diaz A, Gerschovich ER, Diaz AA, et al. Seasonal variation and trends in stroke hospitalizations and mortality in a South American community hospital [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013, 22(7): e66-69.
- [8] Turin TC, Kita Y, Rumana N, et al. Stroke case fatality shows seasonal variation regardless of risk factor status in a Japanese population 15-year results from the Tahashima Stroke Registry [J]. Neuroepidemiology, 2009, 32(1): 53-60.
- [9] Karagiannis A, Tziomalos K, Mikhailidis DP, et al. Seasonal variation in the occurrence of stroke in Northern Greece: a 10 year study in 8204 patients [J]. Neurol Res,

2010, 32(3): 326-331.

- [10] Takizawa S, Shibata T, Takagi S, et al. Seasonal variation of stroke incidence in Japan for 35631 stroke patients in the Japanese Standard Stroke Registry, 1998 – 2007 [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013, 22(1): 36-41.
- [11] 郭琼娥. 运用中医时辰医学防治中风 [J]. 湖北中医药杂志, 2010, 32(11): 43-44.
- [12] 荣培红, 林海, 李江英, 等. 时辰对西安地区中风病的影响 [J]. 陕西中医, 2009, 30(10): 1291-1293.
- [13] Atkinson G, Jones H, Ainslie PN. Circadian variation in the circulatory responses to exercise: relevance to the morning peaks in strokes and cardiac events [J]. Eur J Appl Physiol, 2010, 108(1): 15-29.
- [14] Culebras A. Sleep and stroke [J]. Semin Neurol, 2009, 29(4): 438-445.
- [15] Turin TC, Kita Y, Rumana N, et al. Is there any circadian variation consequence on acute case fatality of stroke? Takashima Stroke Registry, Japan (1990-2003) [J]. Acta

Neurol Scand, 2012, 125(3): 206-212.

- [16] Im KB, Strader S, Dyken ME, et al. Management of sleep disorders in stroke [J]. Curr Treat Options Neurol, 2010, 12(5): 379-395.
- [17] Anderson KN, Catt M, Collerton J, et al. Assessment of sleep and circadian rhythm disorders in the very old: the Newcastle 85 + Cohort Study. [J]. Age ageing, 2014, 43(1): 57-63.
- [18] El-Mitwalli A, Zaher AA, El Menshawi E, et al. Circadian rhythm of stroke onset during the month of Ramadan [J]. Acta Neurol Scand, 2010, 122(2): 97-101.
- [19] Lorenzano S, Ahmed N, Tatlisumak T, et al. Within-Day and Weekly Variations of Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke: results from safe implementation of treatments in stroke international stroke thrombolysis register [J]. Stroke, 2014, 45(1): 176-184.
- [20] 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.

Onset Rhythm of Ischemic Stroke in Traditional Chinese and Western Medicine

WU Wenhui, YE Meiyang, GUO Lifeng, CHEN Mei

(The First Affiliated Hospital of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Zhejiang Province, 310006)

ABSTRACT Behind the occurrence of diseases lie certain rules. Consequently, exploring the temporal rhythm of disease is of great significance for investigating its pathogenesis, prevention and methods to lower the incidence. Ischemic stroke has annual rhythms and circadian rhythm, and tends to occur intensively in certain periods, such as winter, spring and early morning. Based on the periodic changes in physiological activities along with alternating day and night, modern medicine constantly explores the occurrence and development regularity and prevention of stroke through surveys. Based on the theory of Yin-yang and five elements and the theory of correspondence between human and nature, Chinese chronomedicine tries to understand the regularity and the peak in incidence for the disease, thereupon guiding the formulation of the principle in prevention and treatment with temporal emphasis.

Keywords Ischemic stroke; onset rhythm; chronomedicine; correspondence between human and nature; yin-yang and five elements

(收稿日期: 2014-08-15; 修回日期: 2014-09-22)

编辑: 黄 健

读者·作者·编者

稿件中数字的用法

稿件中用于表示数量的数字一般应使用阿拉伯数字。在表示数值的范围时, 可采用浪纹式连接号“~”或连接号“-”。前后两个数值的附加符号或计量单位相同时, 在不造成歧义的情况下, 前一个数值的附加符号或计量单位可省略。如果省略数值的附加符号或计量单位会造成歧义, 则不应省略。如: 100 ~ 150 kg, 2 亿 ~ 3 亿 (不能写为 2 ~ 3 亿)、15% ~ 30% (不写为 15 ~ 30%)、 $4.5 \times 10^4 \sim 5.5 \times 10^4$ (不能写为 $4.5 \sim 5.5 \times 10^4$)。

在某些特定情况下应使用汉字数字。干支纪年、农历月日、历史朝代纪年及其他传统上采用汉字形式的非公历纪年等, 应采用汉字数字, 如丙寅年三月十五日, 正月初八, 清咸丰十年九月二十日, 日本庆应三年。数字连用表示的概数、含“几”的概数应采用汉字数字, 如三四个月, 四十五六岁, 二十几, 几分之一。数字作为词素构成定型词、词组、惯用语、缩略语或具有修辞色彩的词句, 应使用汉字, 如一氧化碳、“十一五”规划、十二指肠等。