

河南省新闻出版局 2002 年重点图书

SHENGWU JIELÜ YU SHIJIAN YIXUE

生物节律与 时间医学

主编 冼励坚



郑州大学出版社

Q73
XL7
C-1

时间生物学

河南省新闻出版局 2002 年重点图书

生物节律与时间医学

SHENGWU JIELÜ YU SHIJIAN YIXUE

主编 冼励坚



郑州大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

生物节律与时间医学/洗励坚主编. —郑州:郑州大学出版社, 2003. 7
ISBN 7-81048-700-0

I. 生… II. 洗… III. 时间生物学 IV. Q

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 021115 号

郑州大学出版社出版发行

郑州市大学路 40 号

出版人: 谷振清

全国新华书店经销

河南第一新华印刷厂印制

开本: 787 mm × 1 092 mm

印张: 22.375

字数: 434 千字

版次: 2003 年 7 月第 1 版

邮政编码: 450052

发行部电话: 0371-6966070

1/16

插页: 5

印次: 2003 年 7 月第 1 次印刷

书号: ISBN 7-81048-700-0/R · 565

定价: 60.00 元

本书如有印装质量问题, 由承印厂负责调换



作者简介



冼励坚 研究员，博士生导师。1966年毕业于中山医科大学，1982年在该校获医学硕士学位，从师著名药理学家潘启超教授。1982年在肿瘤防治中心工作至今。1994年赴奥地利恩斯布鲁克大学医用化学及生物化学研究所进修。两次赴法国巴黎癌症免疫研究所考察、学习时间医学。现任研究室主任及肿瘤中心生物治疗中心副主任。担任《癌症》常务编委及《广州医药》等杂志编委，是“国家药品监督管理局”、“广东省新药评审委员会”以及国家教委、国家科委、国家自然科学基金委等专家库专家。研究方向为抗癌药物筛选、减毒增效及作用机制研究。主持阿霉素减毒研究，获1997年国家教委科技进步二等奖。主持并顺利完成国家自然科学基金课题“DNA多聚酶与抗癌药物的关系”及“逆转DNA拓扑异构酶Ⅱ变异所致的肿瘤细胞多向抗药性”的研究，现承担广东省自然科学基金重点项目，对蛋白磷酸酶2A抑制剂的抗癌作用进行研究。获“211重点学科建设基金”及“法-中先进技术协作基金”资助，并与著名肿瘤时间治疗学家Francis Lévi教授主持的“欧共同体肿瘤研究治疗组织”(EORTC)生物节律及时辰化疗协作中心建立长期稳定的科研协作关系。对鼻咽癌病人开展生物节律及时间化学治疗研究。2001年4月成功组织了全国肿瘤时间治疗学与时间医学学术研讨会。同年获卫生部临床重点学科资助，进一步开展肿瘤时间医学研究。在国内外核心期刊发表论文50多篇，部分被SCI收录。多次在国内外学术会议宣读论文。获发明专利两项。参加两部专著编写。



王正荣 男，1957年生。教授，博士生导师，现任四川大学基础与法医学院副院长，中国时间生物医学专业委员会副主任，四川生理科学会副理事长。1982年12月毕业于华西医科大学医学系，获医学学士学位。1987年7月毕业于华西医科大学生物医学工程系，获医学硕士学位。1990年1月至1992年2月在美国明尼苏达大学，现代时间生物学之父 Halberg F 教授实验室做博士后。先后主持完成国家自然科学基金、卫生部和教育部等基金课题10多项，发表论文100余篇，其中20余篇在国外刊物上发表，并被SCI收录。先后获卫生部、四川省科技进步奖2项，申请国家发明专利2项。1996年被四川省政府授予“四川省有突出贡献的中青年专家”的荣誉称号，获国务院专家津贴。



童建 男，1953年生。博士学位。现为苏州大学核医学院院长、教授、博士生导师。1990~1992年，曾在美国纽约州立大学石溪分校做博士后访问学者，导师为当时的国际时间生物学会主席 L. N. Edmunds 教授，研究方向为生物节律的细胞及分子机制。近年来主要从事生物体内昼夜节律的产生和分子调控机制研究，先后主持3项国家自然科学基金课题：中缝背核对视交叉上核昼夜节律的调节机制；视交叉上核与松果体间的信号转导及对昼夜节律的调控机制；视交叉上核与松果体中昼夜节律基因的表达与筛选研究。先后获省部级科技进步二等奖1项、三等奖3项。已在国内外专业期刊发表学术论文80余篇，出版专著5部，同时担任6种国内外专业期刊的编委。



童建 男，1953年生。博士学位。现为苏州大学核医学院院长、教授、博士生导师。1990~1992年，曾在美国纽约州立大学石溪分校做博士后访问学者，导师为当时的国际时间生物学会主席 L. N. Edmunds 教授，研究方向为生物节律的细胞及分子机制。近年来主要从事生物体内昼夜节律的产生和分子调控机制研究，先后主持3项国家自然科学基金课题：中缝背核对视交叉上核昼夜节律的调节机制；视交叉上核与松果体间的信号转导及对昼夜节律的调控机制；视交叉上核与松果体中昼夜节律基因的表达与筛选研究。先后获省部级科技进步二等奖1项、三等奖3项。已在国内外专业期刊发表学术论文80余篇，出版专著5部，同时担任6种国内外专业期刊的编委。



宋开源 男，1937年生。研究员，博士生导师，政府特殊津贴获得者，四川省学术和技术带头人。1961年毕业于四川医学院（现四川大学华西医学中心）医疗系，长期从事中医针灸的现代研究工作，尤其在中医时间医学与时间针灸研究领域颇有建树，系我国时间生物医学会的主要创始人和学术带头人。在国内率先开展子午流注学说原理、中医体质及证候的时间生物学基础、时差轮班不适应证的中医药防治措施等研究并取得丰硕成果。先后在国内发表学术论文40余篇，撰写专著3部，教材2部，获得省部级奖7项。研制的生物节律分析系统填补了国内空白，已被10余家院所使用。作为学会负责人主持召开了4次国际学术会议，推动和促进了我国时间生物医学研究的发展。

Francis Lévi 医学博士，哲学博士。Lévi博士于1976年在巴黎大学获得医学博士学位。1978年至1981年在美国Anderson医院和Houston肿瘤中心完成博士后研究，随后在Minnesota大学时间生物学实验室和肿瘤学研究部工作。1982年加入CNRS，1989年被任命为研究室主任。1993年法国医学肿瘤学专业成立时即获专业认证。目前是法国国家健康医学研究院(INSERM)时间治疗学研究室主任。是肿瘤时间治疗学的奠基人之一。1996年创建欧共体癌症研究治疗组织(EORTC)时间治疗研究组(CTG)并任主席。CTG包括12个国家的45个癌症中心，他们在时间治疗理论的临床验证方面保持密切合作。



Lévi博士积极参与科学交流活动，如美国临床肿瘤学协会、美国癌症研究协会以及国际时间生物学协会等。他是法国科技研究院的创始人之一。Lévi博士在国际权威杂志和书籍上发表了268篇文章，出席了437次国际交流会议。



李经才 男, 1936 年生, 北京市人。沈阳药科大学教授。1958 年 7 月毕业于北京大学生物学系人体及动物生理专业。尔后在北京中国科学院动物研究所和西宁中国科学院西北高原生物所工作。1981 年 7 月受聘于沈阳药科大学。1991~1992 年受国家教委派遣作为高级访问学者在澳大利亚 Monash 大学 和 La Trobe 大学工作。中国时间生物学与医学学会副理事长, 辽宁抗衰老学会副会长, 辽宁抗衰老药学会副主任, 中国中医药促进会理事, 美国生物节律研究会和美国科学进步学会会员。1990 年被授于国家有突出贡献中青年专家, 享受国务院政府特殊津贴。擅长于时间生物学的理论与实践, 老年生理、药理与抗衰老生物学, 新药开发的药效与毒理研究。曾获国家教委科技进步三等奖, 辽宁省医药局科技进步一等奖, 国家经贸委科技进步三等奖, 辽宁省医药科技进步一等奖 (2 项), 沈阳市科技进步奖。

赵子彦 女, 研究员, 山东省医学科学院抗衰老研究中心主任。1972~1976 年就读于第一军医大学医疗系; 1978~1981 年于第三军医大学攻读医学硕士学位 (心血管药理学, 导师: 林兆英、李英衢教授), 学习期间接受时间药理学知识并立志于时间医学研究; 1989~1993 年在法国巴黎居里大学攻读生命科学博士学位 (Ph. D, 从事松果体及褪黑素研究, 导师: Y.Touitou 教授); 1994 年至今在山东省医学科学院工作, 筹建了山东省抗衰老研究中心, 从事老年医学的临床及基础研究, 近年来较系统地研究了伴随增龄多种激素水平及生物节律的变化, 并在防治脑卒中和心脏病等方面开展了时间医学研究。在国内外学术期刊及会议上发表论文数十篇。





苏晶 女，1959年生。现任北京中医药大学教授、硕士研究生导师、中医基础理论系副主任。1984年毕业于黑龙江中医学院，获医学学士学位。1990年毕业于中国中医研究院，获医学硕士学位。1993年毕业于北京中医药大学，获医学博士学位。任中国时间医学及时间生物学理事。主要研究方向是中医生命节律理论与临床应用的研究，主持和参与国家自然科学基金课题2项、教育部课题3项、卫生部课题2项、国家中医药管理局课题2项。主要科研成果精神分裂症季节性发病机制的研究曾获北京市中医药管理局科技进步二等奖，发表相关学术论文30余篇，主编出版学术著作4部。

万朝敏 女，1959年生于北京。四川大学华西医学院第二附属医院小儿感染科主任（教授），国际临床流行病学网(INCLEN)会员。1982年华西医科大学医学系医学专业毕业，获学士学位；1996年毕业于澳大利亚新堡大学临床流行病学专业，获硕士学位；2002年获四川大学医学科学博士学位。长期从事小儿感染性疾病和心血管时间生物学研究以及临床、教学工作，先后主持国家自然科学基金2项，洛氏基金1项，CMB基金1项，中国循证医学中心项目2项，曾获卫生部科技进步三等奖及四川省科技进步三等奖各一项，发表学术论文30余篇，其中6篇被SCI或EI收录，曾获1999年四川省优秀论文一等奖1次。





刘旭光 男，1965年生。医学博士，副研究员，硕士生导师，四川省学术和技术带头人后备人选。目前在成都中医药大学针灸推拿学院从事科研教学工作。1981年毕业于成都中医学院（现为成都中医药大学）医学系，获医学学士学位。1993年获中西医结合基础专业硕士学位，2000年获针灸推拿专业医学博士学位。作为主要研究人员先后承担国家自然科学基金课题3项，省部级课题3项，在国内率先进行针刺调整生物节律相位的研究并取得重要进展，先后发表学术论文10余篇，撰写学术专著1部，教材2部，获得科技进步奖3项，是我国时间生物医学研究领域的青年骨干之一。



李磊 男，1958年6月生，湖南桃江人。医学博士。曾任上海中医药大学针灸推拿学院研究员，现任香港大学专业进修学院中医药学部客座副教授。主要从事针灸时间学和中医药文化的研究。出版《针灸时间治疗学》、《百病单穴针灸验方》、《针灸歌赋选读》、《子午流注纳甲法的研究及应用》等论著多种，在国内外杂志发表学术论文100余篇。



史泓洌 男, 1967年生, 祖籍江苏泰兴。1989年毕业于北京大学生物系并获得学士学位, 1992年获得硕士学位。1996年至1999年在华南理工大学从事生物电子学的研究并获得博士学位。1992年8月进入南京医科大学工作, 1995年被该校聘为讲师。在



南京医科大学工作时期除了从事生物化学的教学外, 还参加了动脉硬化研究中心所承担的国家“八五”攻关及国家自然科学基金等课题的研究, 作为主要工作人员在脂质抗氧化、抗脑血栓中药的研制等方面发表了5篇论文, 在曼氏血吸虫 rRNA 基因探针的研制中也做了部分工作。1999年9月进入中山医科大学博士后流动站, 从事肺癌的基因治疗研究, 在分子克隆和基因转染等方面做了不少工作, 构建了用于肺癌和大肠癌基因治疗的重组腺病毒的相关前体DNA, 同时为硕士生和博士生的研究提供帮助。2001年9月出站, 进入中山大学附属肿瘤防治中心生物治疗室工作。自1993年来已发表学术论文10篇, 均为第一作者。目前从事肿瘤的时辰治疗及生物治疗的研究工作。



吴明玮 1970年生, 医学博士, 师从冼励坚教授。目前在法国巴黎癌症免疫研究所生物节律及时间医学实验室进修学习。1990~1995年就读于山西医学院(现为山西医科大学)临床医学专业, 获得医学学士学位。1995~1998年任临床血液科医师。1998~2001年就读于暨南大学医学院传染病学专业, 获医学硕士学位。2001年至今就读于中山医科大学(现为中山大学)肿瘤学专业, 攻读医学博士学位。



孙 健 1976年生, 1998~2001年攻读医学硕士, 师从冼励坚教授, 现为中山大学肿瘤防治中心研究实习员。2001年9月~2002年3月在法国巴黎癌症免疫研究所 Francis Lévi 教授主持的生物节律与肿瘤时间治疗实验室学习。



杜玉珍 女, 1972年出生, 江西人, 1994年毕业于华西医科大学公共卫生学院卫生检验专业, 在镇江医学院任教五年; 1999年起, 开始从事基因水平的生物钟研究, 其间发表相关文章若干篇。现为苏州大学放射医学与公共卫生学院在读博士, 继续在基因和蛋白水平进行哺乳动物生物钟的研究。



图 12-1 迷你型活动变化记录仪（左）及其数据处理系统（右）



图 12-2 “Melodie” 程控多通道输注泵



图 12-3 “Melodie” 程控多通道输注泵及配套的贮液袋



编委会名单

- | | | | |
|------|--------------|----------------------|-----------|
| 主 编 | 洗励坚 | 中山大学肿瘤防治中心 | 教授,博士生导师 |
| 副主编 | 王正荣 | 四川大学华西基础与法医学院 | 教授,博士生导师 |
| 编 委 | 童 建 | 苏州大学核医学院 | 教授,博士生导师 |
| | 宋开源 | 成都中医药大学 | 研究员,博士生导师 |
| | Francis Lévi | 法国巴黎 Paul Brousse 医院 | 主任,教授 |
| | 李经才 | 沈阳药科大学 | 教授 |
| | 赵子彦 | 山东省医学科学院抗衰老研究中心 | 研究员 |
| | 苏 晶 | 北京中医药大学 | 教授 |
| | 万朝敏 | 四川大学华西医学院第二附属医院 | 教授 |
| | 刘旭光 | 成都中医药大学 | 副研究员 |
| | 李 磊 | 香港大学专业进修学院中医药学部 | 客座副教授 |
| | 史泓浏 | 中山大学肿瘤防治中心 | 助理研究员 |
| | 吴明玮 | 中山大学肿瘤防治中心 | 在读博士 |
| | 孙 健 | 中山大学肿瘤防治中心 | 研究实习员 |
| | 杜玉珍 | 苏州大学放射医学与公共卫生学院 | 在读博士 |
| 编写秘书 | 史泓浏 | 中山大学肿瘤防治中心 | 助理研究员 |



内 容 提 要

本书是生物节律和时间治疗学的学术专著。在系统回顾“生物钟”理论的建立和发展同时,详细分述人体各系统生物节律特征及其在心血管疾病、神经精神疾病、肿瘤等诊断、治疗方面的应用,并简要介绍相关学科诸如老年医学、护理学、生物数理统计、医疗器械等方面的发展。重点介绍了国内外生物节律研究的最新成果,如生物钟基因的定位与调控,松果体与褪黑素对生物节律的影响,时间药理学及在肿瘤化疗中的应用等。论述了祖国医学对生物节律的认识和临床实践(如针灸与子午流注)。读者可从中获得有关的理论知识和有用的实践经验。本书可供医学院校师生、生命科学领域的科研工作者、临床医务人员和制药、医疗器械的生产管理等部门人员参考。



时间生物学是生命科学领域的一门多学科交叉的边缘学科,也是一门既古老又年轻的学科。我们的祖先在几千年前已经注意到人体生命活动的节律性,然而直到20世纪中后叶,随着生命科学各领域的发展,计算机技术和数理统计方法的不断成熟,时间生物学才得以成为一门独立学科活跃于学术领域。20世纪90年代以来,生物节律基因在多种种属中先后被克隆和定位,并进行了功能研究,大大推动了这一学科向纵深发展。时间生物学与药理学、药学、治疗学、护理学、数学等学科的交叉、结合,又派生出时间药理学、时间治疗学、时间护理学等诸学科,并推动了相关学科的发展。这一研究领域的进展,将可能改变人类对自然的认识,从而产生巨大社会效益和经济效益。

回顾历史,我国是时间生物学的发祥地之一。近年来,国内学者开展现代时间生物学研究取得了长足的进步。但是,与国际上这一新兴学科的发展情况相比,仍有较大的差距。新兴学科的发展迫切需要高水平的学术专著。值此时刻,我国一批多年从事时间生物学与医学研究的专家和国外专家合作,共同编写、出版了《生物节律与时间医学》一书。本书的各章节既是文献的综述,又有作者自身的工作经验;内容涵盖到2002年国内外最新的文献。该书的问世,对推动我国时间生物学和时间医学的发展将做出积极的贡献。

本书比较全面而系统地介绍了时间生物学的发展历史和现状,涵盖基础研究与临床应用,涉及药理学、治疗学、诊断学、护理学、数学等相关学科。从基因调控到机体的整体反应进行探讨,并从肿瘤、心血管疾病、神经与精神疾病、内分泌紊乱等的治疗,以及抗衰老、中医、针灸等多个层面详细论述。读者既可从了解有关的理论,又能就实验方法、数理统计以及临床应用方面获得有益的指导。相信本书对医学院校的学生、研究单位的科研工作者以及临床医护人员均是一本有价值的参考书。

中国工程院院士

中国医学科学院

中国协和医科大学医药生物技术研究所以教授

甄永苏

2002年12月



前言

几年前,我开始接触生物节律和时间医学这一研究领域。一开始,遇到许多实际困难,深感该领域的学术专著和工具书实在太少了。随后,我两次赴法国,在著名肿瘤时间治疗学家 Francis Lévi 教授主持的生物节律和时间化疗实验室进修学习,对该领域的发展现状有了新的了解。正如国际权威杂志《Science》所评论的:生物钟的研究是可能改变人类对自然的认识,从而产生重大社会效益和经济效益的有重大突破的研究领域。使我感触的是,虽然我们祖先在几千年前首先观察到生物节律现象并应用于治疗中,但是在 21 世纪的今天,在生物节律和时间医学这一新兴学科领域高速发展情况下,我们的认识明显滞后。因而我萌生了编著这本书的念头,希望传递信息并抛砖引玉。我注意到我国有一批学者在这个领域辛勤耕耘,各自做出了自己的贡献。我们有一个共识:为推动我国时间医学的发展做一点力所能及的工作。于是,我们共同努力,促成了这本书的问世。

本书分 12 章,第 1、2 章分别介绍学科发展历史和现状,第 3~10 章按系统论述有关的生物节律及时间医学治疗方法,第 11~12 章介绍本学科常用的数理统计方法和临床使用的医疗设备。我们期望读者从中既了解到该学科的大致轮廓,取得必要的理论知识,又能获得有关实验研究和临床实践行之有效的办法。取材方面既注重介绍国外发展动态,又适当报道国内学者的工作。编写人员中既有该领域造诣颇深的国内外知名学者,也有活跃在科研第一线中青年科研骨干。尽管编委们均在百忙中抽空进行编写,各人写作风格各异,但大家都倾注了心血。我们像小学生向老师交试卷一样,期待着读者的检查和验收。

本书编写过程中,得到中山大学肿瘤防治中心主任曾益新教授、副主任姜文奇教授及同事黄文林教授的鼓励;巴黎 11 大学 Francis Lévi 教授及刘旭辉博士、李晓枚博士的帮助;本单位蔡于琛、曾昭蕾、李永强、曹弃元、杨华等同志承担了大量辅助性工作;中国工程院院士甄永苏教授为本书作序。正是他们的支持,才使得本书顺利出版。在此表达深切谢意。

由于时间仓促,加上我个人经验和水平所限,因而本书难免存在缺点和错误,恳切希望读者给我们提出宝贵意见,以便再版时修正。

中山大学肿瘤防治中心

冼励坚

2003 年 2 月 26 日



第一章 时间生物学的诞生和发展	1
第一节 历史回顾	1
一、时间生物学的概念	1
二、生物节律及其特征	2
三、生物节律的性质	4
四、时间生物学的发展简史	8
第二节 发展现状	11
一、国外现代时间生物学发展的状况	12
二、我国现代时间生物学发展的状况	13
三、现代时间生物学涉及的内容	14
四、时间生物学的常见概念	15
第三节 未来展望	17
第二章 生物钟的分子基础和基因调控	21
第一节 生物钟的分子基础	21
一、自律性细胞	21
二、外周组织细胞中的 mRNA 昼夜振荡	22
三、核心元件——钟基因	23
四、生物钟分子模型	28
五、分子间相互作用	33
第二节 生物钟基因的表达及调控	35
一、输入途径相关基因	35
二、振荡器基因(钟基因)	36
三、输出途径相关基因	39
四、信号传导与转录调节	40
第三节 不同生物物种的昼夜节律钟	42
一、链孢真菌	42
二、果蝇	43
三、小鼠及其他哺乳动物	45

54060/08