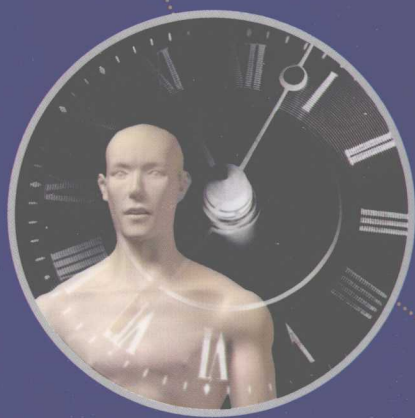


高等院校教材

供基础、预防、临床、口腔医学类专业用

时间生物学

主编 / 王正荣



人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

时间生物学/王正荣主编. —北京:人民卫生出版社, 2008.2

2.8008

高等院校教材

供基础、预防、临床、口腔医学类专业用

中国版本图书馆CIP数据核字(2008)第01610号

时间生物学

主 编 王正荣

副主编 刘延友

编 者 (以姓氏笔画为序)

王正荣 四川大学华西基础医学与法医学院

江 舟 四川大学华西基础医学与法医学院

关俊文 广东医学院第二附属医院

刘延友 四川大学华西基础医学与法医学院

李光明 川北医学院第二临床医学院

汪宇辉 四川大学华西基础医学与法医学院

凌保东 川北医学院基础医学院

曹济民 中国医学科学院基础医学研究所/中国协和
医科大学基础医学院

曾晓荣 泸州医学院心血管医学研究所

网 址: <http://www.puph.com>

E-mail: puph@puph.com

社址: 北京朝阳区东三环北路17号 邮编: 100028

印 刷: 尚文印务有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 14.75

字 数: 320千字

版 次: 2008年2月第1版 2008年2月第1次印刷

书 号: ISBN 978-7-117-09901-1/R · 9905

定 价: 28.00元

版权所有, 侵权必究。打击盗版举报电话: 010-87613394

人 民 卫 生 出 版 社 (人民卫生出版社)

图书在版编目(CIP)数据

时间生物学/王正荣主编. —北京:人民卫生出版社,
2008. 5

ISBN 978 - 7 - 117 - 09901 - 1

I. 时… II. 王… III. 时间生物学 IV. Q811.213

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 017610 号

时间生物学

王正荣 主 编

王正荣 主 编

(重庆大学图书馆) 查 阅

重庆大学图书馆 重庆大学图书馆 重庆大学图书馆 重庆大学图书馆 重庆大学图书馆

重庆大学图书馆 重庆大学图书馆 重庆大学图书馆 重庆大学图书馆 重庆大学图书馆

重庆大学图书馆 重庆大学图书馆 重庆大学图书馆 重庆大学图书馆 重庆大学图书馆

重庆大学图书馆 重庆大学图书馆 重庆大学图书馆 重庆大学图书馆 重庆大学图书馆

重庆大学图书馆 重庆大学图书馆 重庆大学图书馆 重庆大学图书馆 重庆大学图书馆

时间生物学 重庆大学图书馆 重庆大学图书馆 重庆大学图书馆 重庆大学图书馆 重庆大学图书馆

主 编: 王正荣

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园3区3号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 尚艺印装有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 14.75

字 数: 359千字

版 次: 2008年5月第1版 2008年5月第1版第1次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-09901-1/R·9902

定 价: 29.00元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)



前言

在知识爆炸的新世纪,要想成为合格的医学人才,医学生不仅需要解剖学、生理学和生物化学等传统学科的知识,还要掌握新兴领域的知识。因此,编写新兴领域之一《时间生物学》的教科书,供医学生使用。

《时间生物学》和高等医药院校的其他教材一样,具有思想性、先进性、科学性、启发性和适用性。本教材旨在介绍时间生物学这一新兴领域的基础知识和基本理论,开拓医学生的视野。

本教材共 16 章,结合时间生物学的最新进展,综合了时间生物学的基础知识。本教材适于基础、预防、临床和口腔医学类本科及研究生使用。

参加编写的编者共 9 名。在编写过程中,参考了国外时间生物学专著和时间生物学的最新进展,对全书的章节进行了认真的考虑。该书主要包括 5 部分:绪论、生物节律概念及现象、环境因素对生物节律的影响、生物节律的产生和时间生物学的应用等。绪论中介绍了时间生物学的概念及其发展历程。生物节律概念及现象是本书最为基础的部分,主要阐述时间生物学的研究主体——生物节律的概念,并对机体的生物节律现象进行了介绍。环境因素对生物节律的影响是本书的重点之一,介绍机体是如何通过生物节律系统而适应环境变化的。生物节律的产生也是本书的重点,该部分介绍生物节律系统的结构,生物节律产生的分子机制。本书还对时间生物学在医学中的应用进行了简单的介绍。

本教材编写过程中,我们得到了编写人员所在院校的大力支持,在此一并表示衷心的感谢。全书虽然经过多次讨论、修改及审阅,但是由于该书是我国时间生物学领域的第一本教科书,并且囿于水平有限、时间仓促,不妥之处在所难免。欢迎广大教师、学生在使用过程中提出批评与建议,以使在今后的教材修订中,更趋完善。

王正荣

2008 年 1 月

目 录

第一章 绪论	1
第一节 时间生物学的研究范畴	1
第二节 我国古代朴素的时间生物学	3
第三节 西方早期的时间生物学研究	4
第四节 现代时间生物学的兴起	7
第二章 生物节律的概念	9
第一节 环境的周期变化	9
一、潮汐周期	10
二、昼夜周期	10
三、月运周期	10
四、季节周期	11
第二节 生物节律的分类	13
一、按性质分类	13
二、按生物节律描述的对象分类	14
三、按周期分类	14
第三节 近日节律的特点	16
一、自由节律	17
二、温度补偿	19
三、其他现象	21
第四节 生物节律的分析	24
一、概述	24
二、均值	27
三、振幅	28
四、相位	29
五、周期	30
六、波形	31
七、稳定性	33
第五节 统计方法	33
一、方差分析	33
二、傅立叶变换	35

三、Halberg 余弦法	36
第三章 超日节律与亚日节律现象	39
第一节 超日节律	39
一、潮汐节律和近潮汐节律	39
二、其他的超日节律	40
第二节 亚日节律	40
一、动情周期	40
二、周节律	42
三、月节律	43
第三节 季节节律	43
一、季节节律现象	44
二、温度和光暗循环在季节节律中的作用	48
第四章 近日节律现象	51
第一节 群体节律	51
第二节 行为节律	52
一、自发活动	52
二、摄食和排泄	57
三、感觉和知觉	58
四、学习记忆	59
五、其他过程	60
第三节 自主过程	60
一、体温	60
二、心血管功能	63
三、褪黑素和皮质醇分泌	63
四、代谢和睡眠	65
五、其他功能	67
第四节 不同节律的协调	67
一、多种节律并存	67
二、体温节律和活动节律	67
三、其他	70
第五章 光导引机制	71
第一节 光线的作用	71
一、阿斯卡夫原则	71
二、掩蔽效应	72
三、相位移动	74
第二节 相位响应曲线	74

第三节 导引特点	77
一、性质	78
二、0型重置和1型重置	79
第四节 导引过程	80
一、单一脉冲光照	81
二、间隔光照	82
三、完整光照	83
第五节 导引范围	84
第六章 非光导引机制	87
第一节 进食限制	87
一、导引作用	87
二、进食限制与光照	88
三、进食限制的相位响应曲线	89
四、食物导引振荡器	89
第二节 运动	90
第三节 其他非光授时因子	91
一、温度	91
二、社会影响	91
三、脉冲黑暗	92
第七章 起搏点	94
第一节 中枢起搏点的确定	95
一、核团破坏	96
二、SCN 移植	97
第二节 SCN 的解剖	97
一、位置和大小	97
二、分区	97
三、细胞特点	99
四、神经递质	99
五、视交叉上核的神经联系	102
第三节 节律的产生	103
一、SCN 细胞的节律	103
二、节律的产生	106
第四节 其他起搏点	107
一、松果体	108
二、肝脏	108
三、眼睛	109
四、其他外周节律	110

第八章 感受器	113
第一节 视网膜光感受器	113
一、眼球	113
二、眼球的感光作用	114
三、近日节律感光物质——视黑质	116
四、感光神经节细胞	117
第二节 其他光感受器	119
第三节 非光感受器	121
一、皮肤温度	121
二、核心体温	122
三、营养状况	122
第九章 输入通路	124
第一节 视网膜通路	125
一、视网膜到 SCN 的双侧投射	125
二、视网膜下丘脑束	128
三、神经递质	128
第二节 膝状体小叶通路	129
第三节 缝核-下丘脑通路	130
第四节 褪黑素的作用	131
第十章 输出通路	133
第一节 机体输出通路概况	133
第二节 SCN 的神经投射	134
第三节 功能和作用	136
一、睡眠	136
二、摄食、活动、激素和体温等	137
三、松果体及褪黑素	138
第四节 其他特殊输出通路	140
第十一章 分子振荡 (一)	142
第一节 正性过程	143
一、Clock	143
二、Bmal1	145
三、CLOCK: BMAL1 异二聚体	145
第二节 负性过程	146
一、Per1、Per2 和 Per3	146
二、Cry1 和 Cry2	147
三、PERs 和 CRYs 对 CLOCK: BMAL1 的负性作用	148

第三节 辅助过程	148
一、PERs 和 CRYs 的降解	148
二、REV-ERB α 和 DEC 的作用	149
第四节 分子振荡模型	150
第五节 分子振荡信号输出和输入	151
一、分子振荡信号输出	151
二、分子振荡信号输入	152
第十二章 分子机制 (二)	153
第一节 蓝藻菌	153
第二节 链孢真菌	154
第三节 植物	156
一、光信号的输入	156
二、近日钟基因	158
三、分子振荡模型	159
第四节 果蝇	160
一、主要节律基因	161
二、分子模型	162
第十三章 节律系统的进化、发育和衰老	165
第一节 生态学与进化	165
一、昼性生境和夜性生境	166
二、自然光照	168
第二节 发育	170
一、个体本身和个体之间的变异性	171
二、发育	171
第三节 衰老	173
第四节 节律间的相互作用	175
一、潮汐节律与近日节律	175
二、动情周期与近日节律	175
三、季节节律与近日节律	176
第十四章 节律系统的功能	179
第一节 体温调节	179
一、变温动物和恒温动物	179
二、体温调节机制	181
三、体温近日节律的特点	184
四、内环境稳态和近日节律的整合	186
第二节 睡眠	190

第三节 摄食及能量代谢	193
一、摄食	193
二、能量代谢	195
第十五章 时间生物学在医学中的应用	197
第一节 时差综合征	197
一、时区和跨时区飞行	197
二、时差综合征的概念	198
三、时差综合征的处理	200
第二节 轮班工作	202
第三节 情感障碍	203
一、情感障碍的传统治疗	203
二、近日节律和情感障碍	204
三、季节性情感障碍	204
第十六章 时间治疗	205
第一节 肿瘤	206
一、肿瘤生长与生物节律	206
二、肿瘤的时间化疗	207
三、肿瘤时间放疗	210
第二节 心血管系统疾病	211
一、高血压病	212
二、心肌缺血	213
第三节 哮喘	214
一、哮喘发作的近日节律	214
二、治疗哮喘常用药物的时间治疗	215
参考文献	216
专业词汇	219

第一章

绪论

第一节 时间生物学的研究范畴

时间生物学(Chronobiology)是研究生物节律及其应用的新兴学科,其研究内容主要包括:①生物节律现象;②生物节律的产生及其机制;③生物节律与其他系统的关系;④时间生物学的应用,如在医学、农业和生物学等领域的应用。

我们的生活环境中存在许多周期性变化的因素,例如日复一日的昼夜交替、年复一年的四季轮回。为了适应环境的周期性变化,生存在地球上的大多数生物通过进化,形成了**生物节律(Biorhythm)**。

生物节律的标准定义为生物系统的重复过程。在自然界,从简单的单细胞生物(如蓝藻菌)到复杂的哺乳动物(包括人类),大多数生物中都存在按照一定规律运行的,具有周期性的生命活动现象。这种以周期性为特征,以一定时间间隔不断重复的生命活动现象称为生物节律。生物节律现象广泛存在于生物界,是大多数生物的基本特征。

如图1-1显示单细胞生物蓝藻菌的两个重要的生理过程(光合作用和固氮作用)具有节律性。光合作用在光照期进行,而固氮作用则在黑暗期进行。

图1-2显示人类一些生理指标具有一定的节律性,包括血压、心率、肾上腺素和去甲肾上腺素。

人类的生理、生化和行为等许多指标均存在节律,如睡眠-觉醒周期。在古代,人们日出而作,日落而息。即使在现代文明社会,大多数人仍然白天工作,夜晚休息。人类的核心体温、血浆皮质激素和学习记忆等均具有明显的节律性。图1-3显示多种哺乳动物的核心体温具有节律性。尽管不同种属的动物体温节律不完全相同,但每天的波动却非常明确。

生物节律是机体逐步进化的结果,它在机体适应环境变化、维持内环境稳定等方面起着重要的作用。例如凌晨的温度和湿度等环境条件最适合昆虫翅膀的有效展开,因此,大多数昆虫幼虫在凌晨羽化。动物的自发活动(**Locomotor activity**)具有明显的节律性。小鼠为

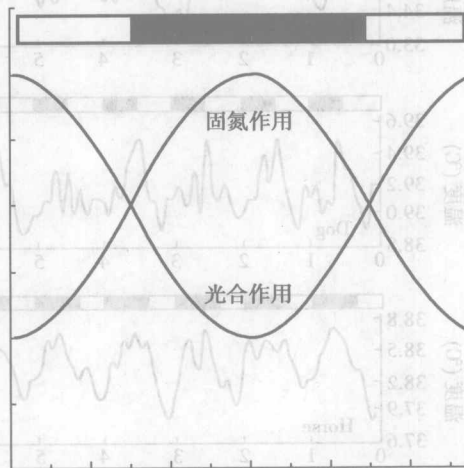


图1-1 蓝藻菌的光合作用和固氮作用具有明显的节律性

上部条框白色为光照期(简称光期),黑色为黑暗期(简称暗期)

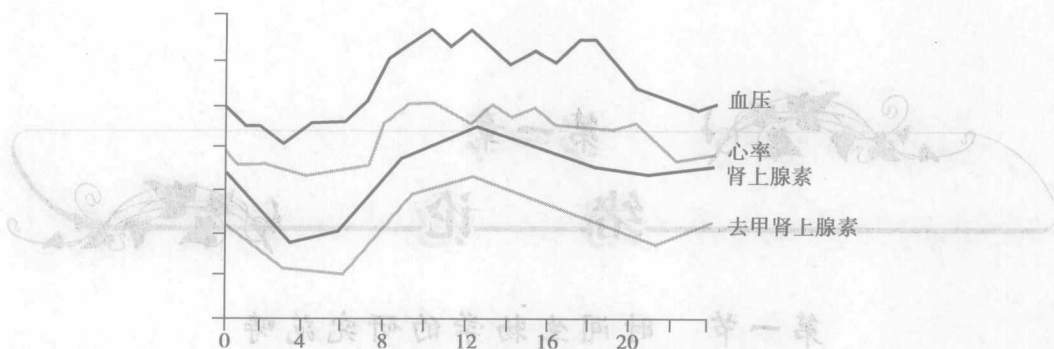


图 1-2 人类心血管系统中一些生理指标的节律

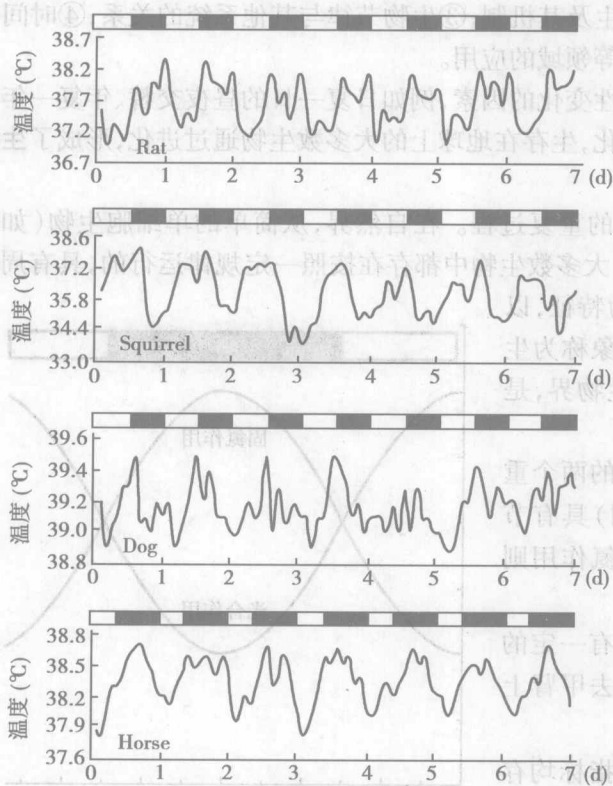


图 1-3 哺乳动物体温的节律

节律的产生及其机制,生物节律系统与机体其他系统的关系,以及时间生物学的应用。

揭示生物节律现象是时间生物学最早的研究领域。有些生物节律容易观察,而有些生物节律的观察则较为困难。人的睡眠-觉醒是最显而易见的生物节律。小鼠的活动节律之所以是观察生物节律及其变化的常用指标,原因之一就是易于观察。小鼠血浆皮质激素节律的观察就较为困难一些,因为小鼠的血浆较少,需要多个动物才能有效地观测,不能像活动节律那样,在同一个体就能得到清晰的结果。有些节律观察更为困难,比如下丘脑视交叉上核神经细胞放电、基因表达等。然而,经过时间生物学家几十年的努力,不同种属动物的生物节律现象已经得到了广泛的研究和揭示。

夜行动物 (Nocturnal animal), 主要在夜晚觅食,因此夜晚活动较多,白天活动较少(图 1-4)。

小鼠的这种活动节律是不断进化、逐渐适应环境(包括地球物理环境和生态环境)的结果。如果小鼠不按照昼伏夜出的节律活动,小鼠的生存机会将大大减少。

时间生物学的研究可以追溯到 18 世纪法国天文学家 Jean-Jacques de Mairan 对含羞草叶子运动节律的观察。然而,系统的时间生物学研究是从上世纪初才逐渐开始的。到目前为止,时间生物学在各个领域都取得了重要进展,已经形成了独立、系统的学科。特别是近二十年来,时间生物学发展较为迅速,已经成为生命科学的研究热点。

时间生物学的研究范畴主要包括:生物节律现象的揭示,生物

生物节律的产生机制是时间生物学的研究热点和进展迅速的领域。尽管地球生物的多样性,包括简单的单细胞生物和复杂的哺乳动物,但所有生物的节律产生机制类似,其核心是由一系列基因(称为近日钟基因, **Circadian clock gene**)转录和转录后调控所引起的分子振荡。生物节律产生的分子模型已经初步建立,但许多细节的进一步阐明需要更多时间生物学家的努力。

时间生物学另一重要领域是生物节律在机体的作用和地位,也就是说生物节律与其他系统的关系,生物节律调控其他系统的方式和机制。时间生物学的应用已经在不同领域开展,特别是在医学中的应用日益广泛。它不但涉及到疾病的发病机制,还涉及到疾病的诊断、预防和治疗。



图 1-4 小鼠的活动节律
在 16 h 光照和 8 h 黑暗的光暗循环下,小鼠在光期活动稀少,在暗期活动频繁,呈现稳定的节律

第二节 我国古代朴素的时间生物学

早在 3000 多年前《大戴礼记·夏小正》中就有关于农作物生长,候鸟往来和啼鸣节律的描述和记载。《礼记·月令》和《淮南子·时则训》中对生物活动与四季变化的关系也有过记载和阐述。

我国传统医学中有人类最早对生物节律现象进行观察和研究的记载。2000 多年前,《黄帝内经》较系统地叙述了四季和时辰对人体气血运行消长的影响,以及四季和时辰与疾病的关系。提出了“生气通天”、“脏气法时”、“天人相应”的观点,认为“朝则人气始生,病气衰,故旦慧;日中人气长,长则胜邪,故安;夕则人气衰,邪气始生,故加;夜半人气入脏,邪气独居于身,故甚也”、“故阳气者,一日而主外,平旦人气生,日中阳气隆,日西而阳气已衰,气门乃闭”,即人体的生理功能以及疾病的发生、发展和转归与环境昼夜变化关系密切。

1800 多年前,东汉张仲景在其撰写的《伤寒杂病论》中较系统地描述了一些疾病随时间的变化规律。认为阴虚病年变化是“春夏剧,秋冬差”,而且提出了“择时治疗”的原则。他指出六经病的病愈或转入另一个周期需要 6 至 7 日,且六经病缓解的时辰也各不相同。在运用“汗”、“吐”和“下法”的时间选择方面,他主张“春夏宜发汗,春宜吐,秋宜下”。在服药方面,他提出了十枣汤宜“平旦温服”,麦门冬汤“日三夜一服”,青龙汤加石膏“日三服”等类似现代择时治疗的方法。

《子午流注针经》共三卷,由金·何若愚撰于 1153 年,后经金·阎明广注释。卷上为流注指微赋、流注经络井荣说、平人气象论经隧周环图及十二经脉的循行,主病图形;卷中论子午流注;卷下为井荣歌诀及图。书中探经络之原,求针刺之理,阐述营卫之清浊、区分孔穴之部位。强调人体经脉气血的流注、开合随干支配合的不同日时而变化。可以说,《子午流注针经》是最早的较为完整和系统的涉及时间生物学专著。

《子午流注针经》对生理功能变化与时辰的关系论述如下:

子时(23点至1点),胆经最旺。中医理论认为:“肝之余气,泄于胆,聚而成精。胆为中正之官,五脏六腑取决于胆。气以壮胆,邪不能侵。胆气虚则怯,气短,谋虑而不能决断。”由此可见胆的重要性。有人随便切掉胆是轻率的表现。胆汁需要新陈代谢。“胆有多清,脑有多清”。凡是在子时前1~2h入睡者,晨醒后头脑清晰、气色红润。反之,经常子时前不入睡者,则气色青白,特别是胆汁无法正常新陈代谢而变浓结晶,犹如海水中水分蒸发后盐分浓而晒成盐一般,形成结石一类病症,其中一部分人还会因此而“胆怯”。

丑时(1点至3点),肝经最旺。肝藏血。人的思维和行动要靠肝血的支持,废旧的血液需要淘汰,新鲜血液需要产生,这种代谢通常在肝经最旺的丑时完成。中医理论认为:“人卧则血归于肝”。如果丑时前未入睡者,面色青黄,情志倦怠而躁,易生肝病。

寅时(3点至5点),肺经最旺。“肺朝百脉”。肝在丑时把血液推陈出新后,将新鲜血液提供给肺,通过肺送往全身。所以,人在清晨面色红润,精力充沛。

卯时(5点至7点),大肠经最旺。“肺与大肠相表里”。肺将充足的新鲜血液布满全身,紧接着促进大肠经进入兴奋状态,完成吸收食物中水分与营养、排出渣滓的过程。

辰时(7点至9点),胃经最旺。人在7点吃早饭最容易消化,如果胃火过盛,会出现嘴唇干裂或生疮。

巳时(9点至11点),脾经最旺。“脾主运化,脾统血”。脾是消化、吸收、排泄的总调度,又是人体血液的统领。“脾开窍于口,其华在唇”。脾的功能好,消化吸收好,血的质量好,嘴唇才是红润的。唇白标志血气不足,唇暗、唇紫标志寒入脾经。

午时(11点至13点),心经最旺。“心主神明,开窍于舌,其华在面。”心气推动血液运行,养神、养气、养筋。人在午时能睡片刻,对于养心大有好处,可使下午乃至晚上精力充沛。

未时(13点至15点),小肠经最旺。小肠分清浊,把水液归于膀胱,糟粕送入大肠,精华上输运于脾。小肠经在未时对人一天的营养进行调整。

申时(15点至17点),膀胱经最旺。膀胱贮藏水液和津液,水液排出体外,津液循环在体内。若膀胱有热可致膀胱咳,且咳而遗尿。

酉时(17点至19点),肾经最旺。“肾藏生殖之精和五脏六腑之精。肾为先天之根。”人体经过申时泄火排毒,肾在酉时进入贮藏精华的阶段。

戌时(19点至21点),心包经最旺。“心包为心之外膜,附有脉络,气血通行之道。邪不能容,容之心伤。”心包是心的保护组织,又是气血通道。心包经戌时兴旺,可清除心脏周围外邪,使心脏处于完好状态。

亥时(21点至23点),三焦经是六腑中最大的腑,具有主持诸气、疏通水道的作用。亥时三焦通百脉。人如果在亥时睡觉,百脉可休养生息,对身体十分有益。

尽管我国传统文化和传统医学对生物节律的描述,以及在此基础上的疾病治疗方法具有经验主义和朴素唯物主义的色彩,然而,这些理论对机体的生理功能具有节律性的认识具有重要的开创性意义。

第三节 西方早期的时间生物学研究

大自然周而复始,生物界生生不息。前者对后者的孕育和影响,很早就引起了人们的关

注。时间生物学西方最早的观察记录在公元前 4 世纪。Androsthene 是亚历山大时代的一个船长,他记录了植物叶子在昼夜的运动情况。在北非和印度的旅行过程中,Androsthene 发现植物罗望子叶子白天展开,夜晚下垂,呈现出严格的运动模式。同时还发现豆类植物的叶子也具有类似的运动方式。

古希腊哲学家和医生希波克拉底和盖仑也对生物节律进行了有价值的观察。希波克拉底(Hippocrates, 公元前 460—370 年)注意到了生理过程的节律性。盖仑(Galen, 公元 130—200 年)详细地记录了疾病发作的节律性,例如疟疾。无论是希波克拉底,还是盖仑,都认为每天的生理过程具有节律,该节律不但受到环境因素的影响,如白天和夜晚的交替,而且也受到内源性机制的控制。

在 19 世纪,许多科学家已经涉及了时间生物学领域。19 世纪后期,一个基于纯粹推测的生物节律理论由德国医生 Wilhelm Fliess(1859—1928)和奥地利心理学家 Hermann Swoboda(1873—1963)建立。根据 Wilhelm Fliess 和 Hermann Swoboda 的理论,人体的生物节律由三个自然节律组成,包括身体节律、情感节律和智力节律,分别影响人类的身体、情感和智力。身体节律调节体力、耐力和自信心等;情感节律控制创造力、感觉能力和情绪等;智力节律影响智力、记忆、警觉性和逻辑思维。这三个节律的周期不尽相同。身体节律的周期为 23 d,情感节律的周期为 28 d,而智力节律的周期为 33 d。因此,这三个节律的相位达到一致需要 58 年(图 1-5)。

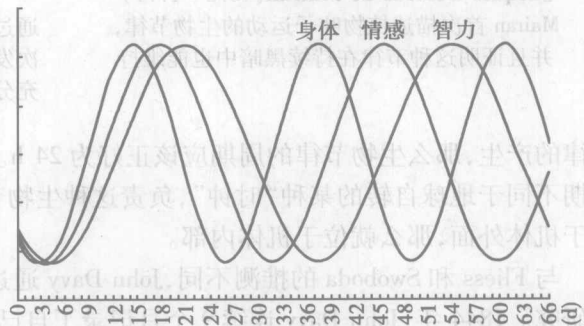


图 1-5 W. Fliess 和 H. Swoboda 的生物节律理论

19 世纪 W. Fliess 和 H. Swoboda 建立的生物节律概念,其科学性与占卜术相当

很显然, W. Fliess 和 H. Swoboda 建立的生物节律理论没有科学性,并且容易使人们对时间生物学中生物节律的概念产生误解。

在 18 世纪,法国天文学家 Jean-Jacques de Mairan(图 1-6)观察到含羞草叶子在早晨张开,在傍晚闭合。将含羞草置于持续黑暗(Constant dark, DD)下,其叶子仍然在早晨张开,在傍晚闭合。这充分说明,含羞草叶子运动的节律并不需要外界环境光暗循环(Light-dark cycle)的存在。Mairan 在给法国皇家科学院的报告中推论:“含羞草不需要看见阳光,也能感觉阳光的存在”。

尽管 Mairan 的研究结果强烈提示,生物节律具有内源性。但由于没有完全排除地球自转引起的其他环境因素的昼夜变化对含羞草叶子运动可能的影响,因此, Mairan 的研究还不能完全证明生物节律具有内源性。

首次证明生物节律具有内源性的应该归功于瑞士著名的植物学家 Augustin Pyramus de Candolle(1778—1841)(图 1-7)。和一个世纪以前的 Mairan 一样, Candolle 通过研究含羞草叶子的运动节律,也得到了类似的结果:在持续黑暗条件下,含羞草叶子能够在一定时间张开,在一定时间闭合;而且在持续光照(Constant light, LL)下,这种节律仍然存在。然而,更为重要的是, Candolle 发现,在持续光照下,含羞草叶子运动节律的周期并非正好 24 h,而是比 24 h 稍短。这一发现证明了生物节律是内源性的。因此,如果地理因素导致



图 1-6 法国天文学家和植物学家 Jean-Jacques Dortous de Mairan (1678—1771)

Mairan 首次描述植物叶子运动的生物节律,并且证明这种节律在持续黑暗中也能维持



图 1-7 瑞士植物学家 Augustin Pyramus de Candolle (1778—1841)

通过对含羞草叶子运动节律的研究, Candolle 首次发现在持续光照下,其节律周期不正好为 24 h,充分证明生物节律具有内源性的特征

节律的产生,那么生物节律的周期应该正好为 24 h。生物节律的周期短于 24 h 说明有一个周期不同于地球自转的某种“时钟”,负责这种生物节律的产生和维持。如果这种“时钟”不位于机体外面,那么就位于机体内部。

与 Fliess 和 Swoboda 的推测不同, John Davy 通过收集真实的数据,对人体生物节律进行了研究。1844 年, John Davy 连续 9 个月记录了自己的体温,每天早晨和晚上各一次。结果显示,体温在一天内有高有低,而在各天之间也有一定的不同(图 1-8)。但由于每天只检测两次体温,因此很难看出体温在每天的变化规律。

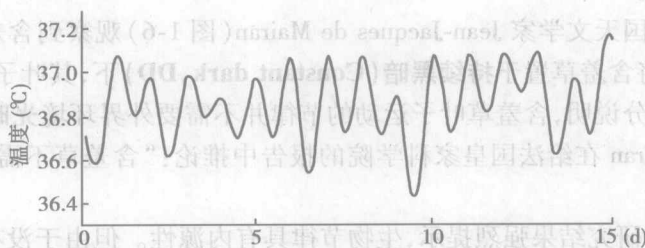


图 1-8 1844 年,英国医生 John Davy 记录了自己体温的变化

22 年以后, William Ogle 也记录了自己的体温,每天几次,连续几个月,从而发现人体的体温具有明显的节律性(图 1-9)。

关于生物节律现象的观测和研究虽然启蒙很早,并在很早都观测到一些生物节律现象,但在 20 世纪以前,时间生物学一直都只是处于萌芽状态。只有少数学者对生物节律的现象进行了支离破碎的研究,缺乏系统性,更没有涉及时间生物学的理论。

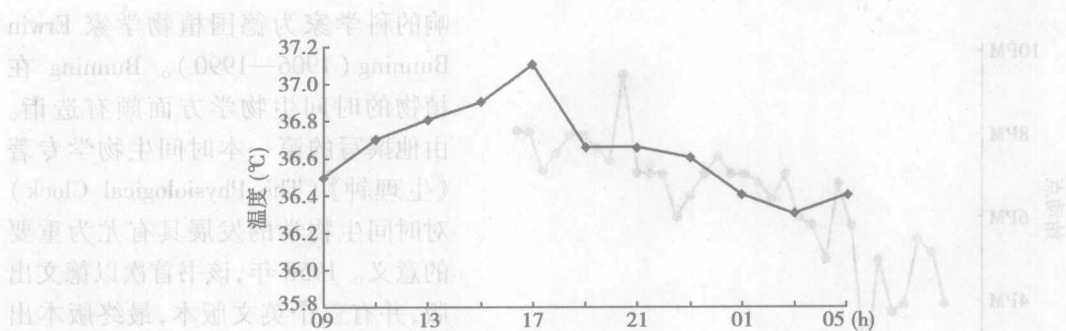


图 1-9 体温节律的最早记录

1865 年, William Ogle 通过记录自己口腔温度揭示了体温的节律性

第四节 现代时间生物学的兴起

进入 20 世纪后,随着其他生命科学的进展,现代时间生物学得以建立,并得到了飞速发展。

从 1902 年到 1905 年,苏格兰的 Sutherland Simpson 和 J. J. Galbraith 详细研究了猴子在光暗循环、持续光照和持续黑暗下的体温节律。图 1-10 显示了恒河猴的研究结果。在同一时期,美国的 Francis Benedict 对人类体温和记忆的昼夜节律 (Nycthemeral rhythm) 进行了研究。

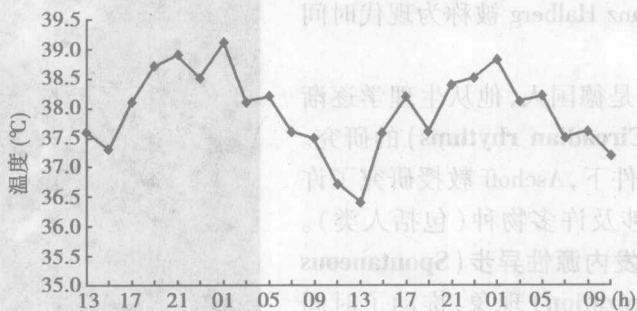


图 1-10 猴子体温的节律

从 1902 年到 1905 年, Simpson 和 Galbraith 对恒河猴的体温进行了详细的记录,研究恒河猴体温每天的节律变化

1926 年, Maynard Johnson 证明动物的一些昼夜节律具有内源性的特征。Johnson 将动物饲养在持续黑暗中,监测动物每天的活动开始时间 (Activity onset time), 简称始动点,研究鹿鼠活动的节律。如图 1-11 所示,鹿鼠的始动点每天均在发生变化(延迟),1 个月后延迟 4 h (从 4 pm 到 8 pm)。由此推算,它的始动点平均每天延迟 6 min,也就是说,鹿鼠活动节律的周期为 24.1 h,而不是正好 24 h。地球自转引起的地球物理周期为 24 h,其所有潜在的地球物理时间信息应该与 24 h 相同。而鹿鼠活动节律的周期为 24.1 h,充分说明鹿鼠在持续黑暗下的活动节律与地球物理的 24 h 时间信息无关,是内源性的。

到 20 世纪 30 年代末,人们对生物节律已经有了较为深入的研究。在这一时期,最有影