

时间生物学

王正荣 主编



科学出版社

www.sciencep.com



时间生物学

王正荣 主编

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书系统阐述时间生物学的基础理论,共七章,包括时间生物学的发生、发展,产生生物节律的物质基础、生物节律的分子基础,生物节律与相关疾病的关系以及时间治疗、时间生物学的研究方法和数理统计。

本书内容丰富、新颖,实用性强,可供从事生命科学的科研和教学人员参考使用。

图书在版编目(CIP)数据

时间生物学/王正荣主编. —北京:科学出版社,2006.7

ISBN 7-03-016561-6

I. 时… II. 王… III. 时间生物学 IV. Q

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 142887 号

责任编辑:康 蕾 黄 敏 / 责任校对:朱光光

责任印制:刘士平 / 封面设计:黄 超

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

中国科学院印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2006 年 7 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2006 年 7 月第一次印刷 印张:19 1/2

印数:1—2 000 字数:452 000

定价:68.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈新欣〉)

《时间生物学》编者名单

主 编 王正荣

副主编 刘延友 汪宇辉 江 舟

编 者 (按拼音顺序排列)

华 慧 李光明 万朝敏

王跃锴 朱 彬

目 录

第一章 概论	(1)
第一节 历史回顾	(1)
第二节 发展现状	(11)
第三节 展望未来	(17)
第二章 近日节律系统的物质基础	(20)
第一节 近日节律系统中枢	(21)
第二节 授时信号的传入及位相移动机制	(36)
第三节 哺乳动物的中枢和周围近日节律的重置	(42)
第四节 松果体与褪黑素	(53)
第三章 授时因子	(63)
第一节 授时因子的概念	(63)
第二节 哺乳动物的主要授时因子	(75)
第三节 授时因子与近日节律的相位关系	(82)
第四节 授时因子的导引机制与相位应答曲线	(87)
第五节 授时因子的相互作用及机制	(103)
第四章 生命活动中的生物节律	(123)
第一节 近日节律的发育	(123)
第二节 衰老过程中的生物节律变化	(130)
第三节 促甲状腺激素的近日节律及调节因素	(133)
第四节 糖代谢的近日节律	(138)
第五节 体温的近日节律及其调节机制	(145)
第五章 生物节律的分子基础	(164)
第一节 基因的转录调控	(164)
第二节 生物钟的作用机制	(168)
第三节 细菌的生物钟模型	(189)
第四节 植物的生物钟模型及其分子机制	(196)
第五节 果蝇的生物钟模型	(208)
第六节 哺乳动物生物钟模型及分子机制	(211)
第六章 时间治疗学	(249)
第一节 概述	(249)
第二节 肿瘤的时间治疗研究	(253)
第三节 时间生物学在内科疾病中的应用	(272)

第七章 时间医学常用数理统计方法	(288)
第一节 时间生物学研究及数据采集方法	(288)
第二节 生物节律的宏观分析法	(289)
第三节 时间生物学的微观分析法—余弦法	(289)
第四节 其他几种较常用的数据分析法	(298)
第五节 时间生物学研究中常见问题	(300)
专业词汇	(304)

第一章

概 论

分子生物学的诞生把生命科学从宏观世界带入了微观世界,使得医学、生命科学以及相关学科迅速发展起来,推动生命科学及其相关学科发生了一场革命,使其成为科学的前沿。时间生物学的崛起引起生命科学从静态水平走向动态水平,使得医学及其相关学科正在发生变革。

Holter、动态血压计等时间生物学诊断仪的产生使疾病的诊断大大提高;用时间生物学技术编程的胰岛素泵和心脏起搏器等治疗仪使得治疗水平发生了巨大改变;肿瘤等疾病的时间治疗解决了传统治疗方式无法解决的问题。时间生物学在医学中应用的这些典型范例是常规医学所不能项背的。时间生物学采用动态观点去看待和解决生物学中常规难以解决的问题,使得它在生命科学和医学中逐渐被广泛地接受和应用。因此,时间生物学有着强大的生命力,并以其特有的魅力和动力影响和推动着医学及相关学科的发展。

第一节 历史回顾

一、时间生物学的概念

时间生物学是研究机体生物节律及其时间结构和应用的科学,它是一门新兴的交叉性生命科学的学科。

在自然界中,从单个细胞到高等动植物,以及人类的所有生命活动均存在着按照一定规律运行的、周期性的生命活动现象,这种生命活动现象经过大量的实验研究证明是明显节律性活动,称为生物节律。根据变化周期的长短,生物节律被分为亚日节律、近日节律、超日节律。这些生物节律既存在于整个机体之中,亦存在于器官乃至游离的单个细胞之中,因此,生物节律是生命活动的基本特征之一^[1]。生物节律广泛存在于大自然生物的生命活动中,是上亿年的生物在其发生和进化过程中,为了与环境变化相适应而逐渐形成的内源性的与自然环境周期性变化相近似的节律性的生命活动。但是,生物体在进化过程中所形成的内源性生物节律的时间结构和特征与大自然的节律并非完全一致。因此,时间生物学在对机体内源性生物节律的命名上,既参考了自然界所存在的周期性变化的节律,又不完全按照自然界的节律。例如,在生物体内存在着以近似 24 小时为周期变化的生物节律,现代时间生物学之父 F. Halberg 最早将其命名为 circadian rhythm,即近日节律,也有人将其翻译为昼夜节律。严格来讲,后者的翻译不太准确。circadian 来源于拉丁文, circa 的含义是近似或大约, dian 为一日,合起来应为近似一日(简称近日)的意思。Halberg 于 20

世纪 50 年代创造该词的本义是为了区别于自然界中昼夜交替的 24 小时变化,即真正的昼夜节律。在第二次世界大战以前,欧洲已有不少学者对生物节律进行过研究。当时的研究和学术观点并不统一,有的认为人类的生物节律是由于生物在进化过程中,不断受到环境周期性变化作用,使机体形成内源性节律;而更多人则认为属于外源性,并且完全与自然界的环变化周期相同。

Halberg 通过实验发现,与自然界昼夜变化节律相似的生物节律的周期性并不完全是 24 小时。他将动物完全脱离昼夜交替的环境,然后对动物的近日节律进行了系统研究,发现近日节律的周期发生了改变,产生了自主的节律,这种自主的节律后来被称为自由运行或自激振荡(free running)。这种脱离了授时因子作用、动物自行产生的自激振荡节律,也就是内源性节律。有的生物体该节律小于 24 小时,有的大于 24 小时。因此, Halberg 提出近似于自然界昼夜变化的生物节律是机体内源性节律。他将其定义为 circadian rhythm,即近似于一日节律,其周期在 20~28 小时之间,因个体而异。他提出“近似于一日节律”这一概念,淡化了昼夜变化这一自然现象。他当时提出生物节律内源学说遭到不少学者的批评和责难,他们认为 Halberg 是发疯了。但是, Halberg 等经过近 20 年的艰苦奋斗,以大量的研究结果和证据证实了这一学说的正确性,并且逐渐被广大的时间生物学学者所接受。许多过去激烈反对提出 circadian rhythm 观点的不同学派的专家们,如外源学派和 Clock 学派,最后不但接受节律内源学说,而且也广泛地使用这一观点。目前,近日钟基因方面的研究已成为生物节律研究的热点和前沿,近日钟基因(circadian clock gene)研究就是从基因的角度阐明近日节律是如何产生的。

二、生物节律及其特征

生物体不仅存在着上述的近日节律,而且还广泛地存在着其他周期的生物节律^[2]。根据这些生物节律的周期长短,还有亚日节律(infradian rhythm)。这类生物节律的周期大于 28 小时,也就是说其振荡的频率小于 1 次/日,故称为亚日节律。另外,还有超日节律(ultradian rhythm),这类生物节律的周期小于 20 小时,其振荡频率大于 1 次/日,故称为超日节律。在超日节律和亚日节律中又进一步分成不同的节律,这些节律仍是按节律的周期与其相应的自然界周期变化的节律相对应而进行命名,以拉丁语化为主。这些生物节律的许多命名以及时间生物学的许多词汇,均出自于现代时间生物学之父 Halberg 之手。因此,许多学者称 Halberg 不仅是杰出的科学家,还是一位语言大师。

(一) 近日节律

该节律广泛存在于生物体内,其周期在 20~28 小时之间,故称为近日节律(circadian rhythm)。该节律是生物体内最强的生物节律。人体的许多生理、生化参数均有近日节律的特点,如睡眠—觉醒、体温、血压、心率等,均表现出明显的近日节律。因此,近日节律是当前研究最多以及物质基础相对研究得最清楚的生物节律。该节律是内源性的,通常情况下,因机体生活在昼夜交替的自然环境中,内源性的自激振荡节律受环境中昼夜交替节律的影响,这一节律表现出以 24 小时为周期的特点。

(二) 超日节律

超日节律是生命活动中非常多见的一类生物节律,其周期小于 20 小时。常见的超日节律有心脏搏动,其周期约为 1 秒。呼吸运动也是一种常见的超日节律,其周期约为 3 秒。

另外,时间生物学还常研究近似 12 小时节律,又称为近半日节律(*circasemidian rhythm*),它仍属于内源性节律。由于这种节律与潮汐的周期(12.4 小时)相近,故又称为近潮汐节律(*circatidal rhythm*)。海洋生物的生理功能和活动行为常表现出这种节律特征,例如,招潮蟹觅食活动就呈现出这种节律。海潮退潮时,招潮蟹爬出洞穴到海滩上寻找食物,当海水上涨到即将淹没招潮蟹的洞穴时,它们便躲回到自己的洞中,只将一只大鳌伸出洞口,如同召唤潮水到来^[3]。其实,具有近潮汐节律的远不止海洋生物,人体的许多生理参数,如心率、血压、体温等均存在着近潮汐节律^[4~6]。

(三) 亚日节律

亚日节律在自然界和生物体内十分常见,凡周期大于 28 小时的生物节律均属亚日节律。它包括多种生物节律,其中常见的有如下几种。

1. 近 3.5 日节律 这种生物节律的周期为 70~98 小时,即大约 3.5 天,所以称为近 3.5 日节律(*circasemiseptan rhythm*)。正常情况下,该节律的节律性远比近日节律弱,也较其调和函数近 7 日节律的振幅低,但是这种节律广泛存在,它不但存在于太阳电磁场的变化之中,也存在于地球的磁场强度变化中。宇宙射线、太阳电磁场、地球磁场存在以近 3.5 日为周期的变化,人体的血压、心率等生理变量也表现出这种节律的特点。另外,对心肌梗死、中风等疾病的大样本量分析结果表明,这些疾病的发病也存在着近 3.5 日节律。这是近十多年来颇为人们所关注的一大生物节律。

2. 近 7 日节律 这是亚日节律中常见的一种生物节律,它的周期为 140~196 小时,即大约 7 天,所以称为近 7 日节律(*circaseptan rhythm*)。这种节律在以前常被人们看做是外源性节律。产生这种认识的原因是人们以 7 日为周期的作息制引起人体的各种生命活性随之发生周期性变化,即表现出以近似 7 日为周期的生物节律。但是,通过大量的动物实验证明,动物的生命活动,如活动度、体温和血压等变化存在着近 7 日节律,而且动物在完全相同的实验条件下,即使没有像人类那样的以 7 日为周期的作息制度,仍能表现出近 7 日节律,这就很难用外源性节律来解释。另外,我们还对新生儿(即没有受 7 日为周期的环境作用影响)的血压、心率、体温等生命体征进行了近日节律和近 7 日节律的研究。结果表明,新生儿(包括生长于孵箱中的新生儿)这些生命体征的近 7 日节律强于近日节律,这也很难用外源性节律来解释。这些实验结果表明,机体近 7 日节律仍属内源性生物节律。另外,Halberg 等与美国的航天局(NASA)合作,对太阳的电磁场、地球的磁场强度进行了频谱分析,结果发现无论是太阳的电磁场,还是地球的磁场活动均存在着以大约 24 小时、3.5 日、7 日、1 月、1 年为周期的变化。这些研究结果显示,生物体在其漫长的进化过程中,把外界环境的刺激接收并转化成为自身固有的、存在于基因中以适应环境变化的生理、生化等周期变化。人类在与大自然搏击的生存斗争中,逐渐认识到工作一段时间需要休息,早期通过祭祀、礼拜等活动,以后逐渐演变出以 7 日为周期的作息制度。这实际上也是人类在根据

自身内在生物节律、生理活动、机能消长等制定出来的作息制度,以适应机体变化的需要。近7日节律广泛地存在于机体的许多生理参数之中,如人类的血压、体温等。同时,人体的许多病理变化亦存在近7日节律,如器官移植后发生的免疫排斥反应为近7日节律,对心肌梗死、中风等疾病的群体分析结果表明,这些疾病均存在着近7日节律。

3. 近月节律 这也是一种常见的亚日节律,其周期为25~35天,大约1个月,所以称为近月节律(circatrigintan rhythm)。在人体中最为常见的是妇女的月经活动,这是人体中非常典型的近月节律,也是最为直观的生物节律。另外,体内的内分泌、血压和机体的代谢活动均存在着近月节律。有不少研究报道称,动物和人的近月节律的时相与月球有明显的关系,人的出生率在月圆时最高,新月前后最低,排卵也大多发生在满月时,而月经则多开始于朔望月的朔日附近。因此,近月节律在一定程度上受到月球活动周期的影响。

4. 近年节律 这是亚日节律中周期较长的生物节律,其周期在305~425天的范围内,所以称为近年节律(circannual rhythm)。近年节律可以说是人类最早就有意无意地观察到的生物节律,它广泛地存在于我们的自然环境中。例如,与自然界四季同步变化的植物,其生根、发芽、开花、结果等以年为周期而循环往复,形成植物的“一岁一枯荣”,以及候鸟的冬去春来,都是最为直观的近年节律。两千多年前《黄帝内经》就比较系统地阐明了气血运行、机能消长盛衰与四季变化有密切关系。《黄帝内经》有关于天人合一、因时施治等思想和内容是关于人体近年节律最早的记载,它蕴含了我们祖先关于人体时间生物研究的智慧结晶。

三、生物节律的性质^[4]

(一) 生物节律的内源性

生物节律是生命活动所表现出来的基本规律,是生物体内固有规律。机体的许多生命活动存在生物节律,这已为大量的观察和实验研究所证实,并得到普遍的承认。至于生物节律是机体本身固有的一种规律,还是机体对自然环境周期性变化的反应;或者说,生物节律是由内源性生物钟启动和控制的、机体内部自主产生的规律性变化,还是外在环境周期性变化所造成的被动结果,虽经长期讨论,迄今仍存在不同观点,不过内源性学说已占据主导地位。

1. 外源性假说 无论是我国传统医学理论的“天人相应”和“天人合一”观,还是现代时间生物学对生物节律的认识,都注意到生物节律存在着这样一个普遍特性,即在正常生活环境中,生命活动所表现出来的生物节律一般都与自然环境的某种节律性变动有相同或相似的周期以及稳定的周期时相关系。从“(近似)一日节律”、“(近似)月节律”、“(近似)年节律”等生物节律的名称就可看到这一点。生物节律的这一特点,说明生物节律与环境节律有密切的关系。据此,有人认为生物活动的周期性直接受环境条件(如光、温等地球物理因素)周期性变化的调制,体内不存在定时机制,即认为生物节律是外源性的,这就是所谓的“外生钟假说”(extrinsic clock hypotheses)。

2. 内源性证据 经过大量和长时间的观察与实验研究,目前研究者普遍认为,尽管从

生命起源和生物进化的早期来看,天体和地球物理因素的周期性变化是生物节律的根本起因,而且至今仍对生物节律有重要影响,但现存生物的绝大多数生理节律,已是由机体中有测时功能的生物节律振荡系统自激振荡所产生和控制的内源性节律(endogenous rhythm),即机体生命活动自主产生的内源性生物节律,此即“内源钟假说”(internal clock hypotheses)。

下述研究结果,为内源钟假说提供了令人信服的依据。

如果说生物节律是周期性变化的环境影响的结果,那么,当机体处于环境因素恒定不变的条件时,其生物节律应不再存在,但实验结果并非如此。例如,在与外界隔绝、环境因素恒定、没有任何时间参考的隔离实验室中,受试者的体温仍以接近 24 小时为周期做节律性活动,其睡眠—觉醒节律也依然存在。日本学者乌居镇夫报道,当对受试者进行完全隔离后,在无时间参考点(即无授时因子作用)的环境中,受试者的活动完全自己自由支配,受试者隔离期间的睡眠、觉醒和体温的变动,仍有明显的近日节律。体温节律的周期始终为 25~26 小时,故其峰(谷)值相位每天向后推迟 1~2 小时。睡眠—觉醒节律的周期先为 25.7 小时,后来变为 33.4 小时,入睡和觉醒的时间也相应地逐日推后。机体节律在无周期性变化的恒定环境中,或在不受环境周期性变化影响的情况下(如被致盲的实验动物)继续保持的状态,称为生物节律的自激振荡。生物节律能做自激振荡,是其内源性(endogenity)的重要证据。自激振荡时表现出的节律周期,被认为是生物节律的固有周期。

生物节律内源性的另外一类实验证据是,某些离体培养的器官或组织的功能活动,仍表现出在整体条件下所见到的节律性。例如,在整体中的和在组织培养条件下的鸡松果体 5-羟色胺-N-乙酰基转移酶(NAT)活性均呈现近日节律。无论是完整机体中的松果体,还是离体作组织培养的松果体,其 NAT 活性都具有暗期明显高于明期的近日节律。

生物节律产生的物质基础,如近日钟基因的发现及其作用不断被阐明,为生物节律内源性学说找到了最直接的证据,从而使内源性学说成为毋庸置疑的、为大家承认和接受的理论。但机体也有些节律是属于外源性的,如人体血浆色氨酸含量呈现的昼高夜低的节律,此节律主要为摄食活动的近日节律所引起。

(二) 生物节律的遗传性

如前所述,从生命起源和生物进化的早期来看,周期性变化的地球物理因素对生物的影响是生物节律产生的根本起因。但是,经过长期的适应与进化,生命活动作周期性变化的这种时间特性,即生物节律,已通过遗传的方式保存下来,成为生物机体由遗传决定的、与生俱来的一种属性,即生物节律具有遗传性。

生物节律的遗传性,较早已在许多实验研究中得到证实。例如,将大鼠在刚出生时就致盲,使其从出生起就一直不能感知外界的昼夜明暗变化,结果看到这些大鼠发育到一定阶段时,其松果体 5-羟色胺-N-乙酰基转移酶活性、血浆肾上腺皮质激素含量等仍然出现周期很接近 24 小时的节律性变动。而且,在妊娠期间将母鼠近日节律振荡器视交叉上核破坏,使其各种行为和生理机能的近日节律消失,即使胎鼠不能从母体获得近日节律的信息,结果仔鼠(出生后即致盲)肾上腺皮质激素的分泌仍然显示出正常的近日节律。

现已在小鼠、果蝇、某些藻类等低等动、植物上确认存在有控制生物节律的基因,如控

制果蝇活动节律周期的基因就有许多。目前,将近日节律相关的基因叫做近日钟基因,在果蝇中已发现了 *Per*、*Clock*、*Cry*、*Tim*、*Dbt* 等近日钟基因,这些基因通过表达过程相互作用和振荡形成近日节律。因此,近日钟基因是细胞中存在的一组能够激活表达产生近日节律变化的基因,这些基因通过自激振荡使得细胞和组织器官产生近日节律的变化。近日钟基因及其表达产物是生物节律具有遗传性的物质基础。

(三) 生物节律的温度补偿性

机体的生理、生化过程一般都有温度依从性,即会随温度的改变而改变,例如,心率和呼吸在体温或环境温度升高时将会加快。这种温度依从性的大小,通常用温度系数 Q_{10} (temperature coefficient Q_{10}) 来表示。 Q_{10} 是指温度升高 10°C 时,一个生理过程的变化率。绝大多数生理过程的 Q_{10} 大于 2,但是,在一定温度范围内,生物节律及其内源性控制机制(生物钟)的 Q_{10} 却接近 1。也就是说,生物节律的周期、相位、振幅等,在一定范围内不会随温度的变化而变化。例如,被分别置于 0°C 和 22°C 条件下的北美冬眠动物金背黄鼠(*citellus lateralia*),其冬眠和活动的周期都为 1 年。在两种温度下,它们总是在每年的 10 月进入冬眠,体温降至 1°C 左右,到第二年的 3 月体温又逐渐回升到 37°C ,同时开始活动和正常进食。即使环境温度为 35°C ,它们虽不进行冬眠,但其食量和体重的增减也保持着 1 年左右的周期。

生物节律在一定范围内可不受环境温度影响的特性,称为温度补偿性。使生物节律免受或少受温度影响的生理、生化机制,称为温度补偿(temperature compensation)。研究认为,温度补偿在分子水平上的机制在于:生物节律的振荡系统是由 Q_{10} 大于 1 的过程(如蛋白质的合成)和 Q_{10} 小于 1 的过程(如生物膜蛋白的组装)所组成,因而整个振荡系统的 Q_{10} 接近于 1。

(四) 生物节律对环境变化的适应

1. 生物节律与环境节律的同步 光、温、地磁等地球物理因素的节律,使生活于其中的机体与自然环境相适应,呈现出明显的、周期性的昼夜变化、月变化和年变化(季节变化)等。

如前所述,当机体被置于环境因素恒定、没有任何时间信息,即无授时因子的实验条件下,机体的节律按其固有的周期做自激振荡。此种情况下的生物节律周期或长或短,往往并不恰好是一整天、一个月或一年,因而与环境变动的节律没有一定的相位关系,即以自由运行为特征。但是,当机体生活于自然环境和正常的社会环境中时,其生物节律就总是呈现与环境节律性变化相同的周期,两节律间有固定的相位关系,机体生物节律的峰值稳定地出现于环境节律的某一特定相位上,即生物节律与环境节律同步。这是生物节律的重要特性之一。

生物节律与环境节律的同步,是环境同步因子(授时因子)影响生物体的结果,也是生物体对环境的一种适应,是生物体在长期进化过程中获得的一种能力。这种能力保证机体的生命活动在节律性变动的环境中得以顺利进行。例如,对于大部分食草性动物来说,环境明亮、能见度良好的白昼,有利于获得食物、寻找配偶、回避天敌,黑夜则不然。因而,它

们建立起昼行夜伏的活动节律,以及与此相应的睡眠—觉醒节律、体温节律、内分泌节律等。

生物节律与环境节律同步的基本原理是机体的节律振荡系统(生物钟)从环境授时因子获得环境节律性变动的信息,并据此调整自己的振荡节律,就像我们根据广播或电视中的报时(这也是一种“授时因子”)来校正自己的钟表,使得它们与“北京时间”同步一样。

2. 生物节律对环境节律相位改变的适应 一般说来,自然环境节律的周期和相位是很稳定的,但在某些情况下,环境节律的相位也会发生变化。例如,乘飞机作东西向跨时区飞行(时差飞行)后,目的地近日节律相位就与出发地近日节律的相位不同;夜班工作者所经历的环境节律的相位,也与自然环境近日节律的相位不同。

实验观察表明,当环境节律保持原有周期而相位发生改变甚至倒置时,机体节律的相位也会发生相应的变化,经过一定的时间后,便可重新与环境节律同步,并恢复原来的相位关系。也就是说,生物节律可适应环境节律的相位变化。这种适应性变化过程,称为生物节律与环境节律的相位同步(synchronization of phase)。环境授时因子在此过程中对机体的生物节律作用,称为再导引(re-entrainment)。前述实验结果还提示,生物节律对环境节律相位前移较易适应,而对环境节律相位后移的适应则较难;另外,机体各种生物变量的生物节律与环境节律的相位同步能力也不相同,如睡眠—觉醒节律就比体温节律有更强的相位同步能力。因此,环境节律相位改变后,在机体适应这种变化的过程中,由于各种生物变量的生物节律适应的快慢不同,各生物变量的生物节律间往往发生失同步。

3. 生物节律对外界刺激的反应 机体受到环境中某些理化因素的刺激时,其生物节律(特别是近日节律)会发生一定的变化,主要是节律相位移动(前移或滞后)。机体的生物节律因外界刺激而发生的相位改变,称为相位反应。相位反应的方向(超前或滞后)和大小(相位移动的时间长短)既与刺激的种类和强弱有关,还与刺激作用的时间有关。同一刺激在生物节律周期的不同相位上作用于机体,将引起不同的相位反应。这是因为生物体对刺激的反应性呈节律性变动的缘故。因此,生物节律对外界刺激的相位反应,是一种相位依赖性反应(phase-dependent response)。以直角坐标系的横轴表示一个节律周期的时间(如近日节律则为24小时),以纵轴的正方向和负方向分别表示节律相位超前和滞后,将某刺激在节律周期各时间点上引起的相位反应标记在此坐标系上,便可得到一条曲线,称为该刺激引起的相位反应曲线(phase response curve)。

(五) 机体近日节律周期的相对稳定性

如前所述,生物节律能适应环境节律很大程度的相位变化。那么,其周期是否也能随环境周期作大幅度的变动呢?

J. Aschoff 等人对此问题进行了研究,他们观察到,当环境明暗节律的周期为22.7小时时,5名受试者中,除1人的睡眠—觉醒节律与环境节律同步外,其余4人的睡眠—觉醒节律及所有5人的体温节律都未能与环境节律同步;当环境明暗周期为26.7小时时,在7名受试者中,睡眠—觉醒节律与环境同步的有5人,体温节律与环境节律同步的有3人。他们分析所得结果后认为,人体体温节律可适应的环境节律周期的范围为25小时 $\pm$ 2小时,睡眠—觉醒节律的适应范围则稍宽些。

另外一些研究让受试者按 28 小时、48 小时等长于 24 小时的周期生活,结果受试者大都不能适应这种异常的周期。他们在按规定应该活动和工作时,感到疲乏困倦,而应该就寝时却毫无睡意,到进食时间又没有食欲。此外,如果环境节律的周期与 24 小时有整数倍关系,如 6 小时、12 小时或 48 小时等,受试者体温节律将保持约 24 小时的周期,睡眠—觉醒节律则会发生紊乱。

有些研究者为了改变大鼠活动节律的 24 小时周期,对动物进行过电休克、药物、冷却、摘除眼球、切除脑的某一部分等处理,结果都未获成功。

这些结果表明,与对环境节律相位变化的适应能力相比,机体对环境节律周期改变的适应能力要差得多。或者说,与其相位可作较大改变相比,生物节律(特别是近日节律)的周期具有相对稳定性。近日节律作为一种机体内在的生物节律,以固有的形式存在于机体的各个部位,从中枢神经到外周组织。近日节律还存在于机体的不同水平,从器官到细胞。

四、时间生物学的发展简史

时间生物学虽说是一门新兴、充满活力的交叉性生命科学学科,但它的历史源远流长,称得上是一门既古老又年轻的学科。

(一) 祖国医学和传统文化孕育了朴素时间生物学

在中国,具有五千年文明史的炎黄子孙,为时间生物学的诞生和发展起了先驱者的作用,华夏大地也堪称为朴素时间生物学的发祥地。

1. 中国的传统文化和传统农业最早观察到生物的年节律 早在 3000 多年前,《大戴礼记·夏小正》中就有关于农作物生长、候鸟往来和啼鸣的时间节律的描述和记载。又如《礼记·月令》、《淮南子·时则训》中也记载和阐述了生物活动与四季变化的关系。

2. 祖国医学是时间生物学的起源 祖国医学中有最早对时间生物学规律和生物节律现象进行人体观察和研究的记载^[7]。早在 2000 多年前,《黄帝内经》就较系统地叙述了四季和昼夜时辰变化对人体气血运行、机能消长的影响以及与疾病的关系,提出“生气通天”、“脏气法时”、“天人相应”的观点,并提出人体生理功能和疾病的发生及转归与环境昼夜变化的关系,如“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”等。

在 1800 多年前,东汉张仲景在其撰写的《伤寒杂病论》中已经较系统地描述了一些疾病的时间变化规律,而且提出了“择时治疗”的原则,指出阴虚病年变化是“春夏剧,秋冬差”;其中对六经病缓解痊愈随时间变化规律的论述尤为详细,指出经病的病愈或转入另一个周期是 6~7 天,且六经病的缓解时辰也各不相同;在运用汗、吐、下法的适宜时间方面,主张“春夏宜发汗”,“春宜吐”,“秋宜下”;在服药方面,提出十枣汤宜“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。

金代阎明广所著《子午流注针经》比较系统地论述了子午流注的理论和方法,创造了以

日干为主的按时开穴的“纳甲法”。最早记载子午流注的是《内经》，但是《子午流注针经》是我国最早的较为完整和系统的时间针灸学专著。因此，祖国医学对时间生物学的贡献远远早于西方医学，所以，华夏大地是时间生物学的发祥地。

(二) 西方文化对早期时间生物学的贡献

大自然周而复始的运转，自然界生命活动生生不息，特别是植物春茂秋衰的现象，很早就引起西方人的注意。正如1000多年前西方的传教士在布道中所述：“普天之下，对任何事情来讲，每一事物发生都有季节和时间。定时而生，定时而死，栽种有时，拔除有时，上帝已将每一事情按其时间安排得如此美妙。”早在1647年^[8]，意大利科学家 Sanctorius 设计制造出一个很大的台秤，见图1-1。在秤盘上，他设计制造了一个简易的小室，人可坐在里面从事简单的活动，如读书、写字和进餐等。然后，他对自己进行了长达30年的体重、尿液等监测。通过30多年的研究，他发现人的体重和尿的浑浊度等存在着以月为周期的生物节律的特点。Sanctorius 做这一实验的初衷是为了证明上述的“普天之下，对任何事情来讲，每一事物发生都有季节……”。他的这一实验，不但有力地证明了生命活动存在着周期性变化，即存在着生物节律，而且开创了时间生物学实验研究的先河，这就是最早开展的时间生物学的实验研究工作。



图1-1 最早的时间生物学实验

意大利科学家 Sanctorius 设计制造出的大台秤，用它进行了最早的时间生物学实验研究(引自 F. Halberg 所著 Chronobiology, Minneapolis, 1986)

在古希腊,最负盛名的哲学家 Aristotie(公元前 384~公元前 322 年)曾在其著作中描述了动物活动的周期性。古希腊哲学家、医生 Hippocrates(公元前 480~公元前 377 年)在其著作中也有关于医疗和季节关系的描述^[9]。

18 世纪以来,由于文艺复兴的影响,不仅带来了西方的文明,而且带动了西方科学技术的发展,同时也推动了时间生物学的开展。1729 年,法国科学家 De Mairan 对兰科植物叶片开合的昼夜变化进行了系统的观察和研究^[10]。当他将同一兰科植物置于完全黑暗的环境中,叶片仍白天展开,夜晚闭合。这是最早在植物中观察昼夜节律的时间生物学实验研究。1750 年,植物学家 Cart Von Linne 发现多种植物的花按一定时间规律而开放,如把这些花依开放的时间排列起来,就可以达到报时的目的,这就是著名的“花钟”^[11],见图 1-2。随后,C. R. Darwin 通过大量实践,观察和描述了生物体各种运动的时间规律,并证明生物体的新陈代谢、细胞的分裂增生、机体的衰老死亡都遵循特定的时间规律,按一定的进程和规律不断运动^[12]。许多科学家对人体的各种生理节律也作了观察和描述,如 1881 年,法国科学家 Ignaz Zadek 首先发现了血压的节律,证实同一个人的血压早晨较低而下午较高。又如 1866 年,William Ogle 观察了人类的体温节律。特别是在 1814 年,J. Virey 不但描述了人体功能的节律,还讨论了其在保健、疾病和药物治疗方面的应用。



图 1-2 植物花按时间规律开放排成的“花钟”

这是由 K. Linne 在 1745 年所设计的“花钟”。图中以相应花开的时间,将该花排列在相应时钟位置,形成了花钟(引自 U. Schleicher-Benz in Lindauer Bilderbogen)

(三) 早期时间生物学停滞不前的原因

通过上述情况简介,可以看到生命活动存在的周期性变化,即呈现出生物节律现象,早就引起了人们的注意,并有一些学者进行了研究。但是,时间生物学在 20 世纪以前只处于萌芽状态,只是在少数热心的学者当中以个人爱好加以研究和关注,而并没有像其他学科,

如解剖学、生理学、病理学等随着西方的文艺复兴而茁壮成长,逐渐形成自己固有的学科,很快在医学科学领域中崛起。早期时间生物学未能像其他生命学科一样发展壮大起来,归结起来主要有以下几方面原因:

第一,时间生物学本身是建立在其他学科发展的基础之上的科学,因此,时间生物学发展有赖于其他生命科学学科的发展。在20世纪以前,生命科学和医学科学的各个学科尚处于发展阶段,其本身有大量的问题亟须搞清楚,学科自身也亟待发展,亟须建立、健全自己的学科体系。因此,在其他基础学科尚未完全发展成熟的情况下,建立在其他学科之上的时间生物学不可能有很大的发展。

第二,当时的实验条件和科学技术发展的水平有限。时间生物学的深入研究手段和技术往往需要现代化的、能连续观测生命活动的各种生理、生化指标的仪器设备。但是,在20世纪以前电子工程技术非常不发达,没有供时间生物学用的电子仪器和检测手段。因此,在20世纪前的时间生物学不可能像医学科学中的其他学科那样迅猛发展起来。

第三,限于当时数据分析和处理技术的不发达,对于时间生物学研究中检测收集到的大量时序数据不能进行有效地分析和处理。时间生物学的发展有赖于相关学科,如数学和统计学等的发展,当时涉及生命科学的数学和统计学尚未成熟。20世纪以前没有电子计算机,要对大量的时序数据进行数据分析,特别是周期或节律特征分析是十分困难的,因此,时间生物学的发展比较缓慢和滞后。

可以说,20世纪以前的时间生物学只是处于萌芽状态,在这以前的时间生物学仅算作朴素的时间生物学。20世纪下半叶,时间生物学作为一门交叉学科为学术界广泛接受,并得以迅速发展和壮大。

第二节 发展现状

20世纪以前,由于科学技术的不发达,生命科学和医学科学的各个学科尚处于自身发展阶段。这使得建立在这些学科基础理论知识之上的交叉边缘学科——时间生物学,很难发展壮大。进入20世纪后,科学技术的发展为时间生物学发展奠定了基础,带来了机遇。

一、国外现代时间生物学发展状况

(一) 生物节律研究的兴起

20世纪初,欧洲的科学家开始对自然界中动植物生命活动所表现出来的周期性变化给予较多重视,科学家们开始注意研究一些动植物生物节律的规律和特征。如 Erwin Bünning 对植物和昆虫活动的昼夜节律进行了系统的研究^[13],通过研究发现,无论是植物还是昆虫,当其生长于恒定环境中时(如恒温、恒定明暗交替,全黑暗、全光照的条件下),其生命活动的昼夜节律仍然存在。这些结果提示,生物节律可能是内源性的。另外,Bünning 及欧洲的许多科学家还大量地观察和研究了生物体昼夜生物钟的性质,并证明它们普遍存在于从单细胞的藻类到复杂的高等动植物乃至人类。Curt Richter 在1922年通过对大鼠