

顺应  
天时

中国传统  
医学中时间与身体的历史

□ 阎瑞雪 著



天津出版传媒集团

天津科学技术出版社

# 顺天应时： 中国传统医学中时间与身体的历史

阎瑞雪 著

天津出版传媒集团

 天津科学技术出版社

**图书在版编目(CIP)数据**

顺天应时 : 中国传统医学中时间与身体的历史  
/ 阎瑞雪著. —天津:天津科学技术出版社,2014.9  
ISBN 978-7-5308-9139-1  
I . ①顺… II . ①阎… III . ①中医学—研究 IV . ①R2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 198143 号

---

责任编辑:王朝闻

责任印制:兰 肖

---

天津出版传媒集团

 天津科学技术出版社

出版人:蔡 颢

天津市西康路 35 号 邮编 300051

电话 (022) 23332369 (编辑室)

网址:www.tjkjeps.com.cn

新华书店经销

天津市天办行通数码印刷有限公司

开本 710×1000 1/16 印张 10.75 字数 160 000

2014 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

定价:30.00 元

普遍永恒的魅力几乎是历史唯一的存在理由。

——马克·布洛赫



# 目 录

|                                |           |
|--------------------------------|-----------|
| 导言：时间、身体与医学 .....              | 1         |
| 一、生物学与中医中的时间与身体 .....          | 2         |
| 现代生物学与医学中的时间 .....             | 3         |
| 时间生物学、时间医学与中医 .....            | 14        |
| 二、从时间理解中国传统身体观与治疗实践 .....      | 16        |
| 传统诠释中对时间的忽视和误读 .....           | 16        |
| “中医时间医学”的三条进路 .....            | 17        |
| 三、从史学进路理解中医中的时间 .....          | 19        |
| 当代视角与文献本义 .....                | 19        |
| 身体、疾病、诊断与养生中的时间 .....          | 23        |
| <b>第一章 中国传统医学的时间身体观 .....</b>  | <b>27</b> |
| 一、时间的身体、阴阳与五行 .....            | 29        |
| 时间与身体系统 .....                  | 29        |
| 时间构建的阴阳五行系统 .....              | 34        |
| 二、按时间运行的气与脉 .....              | 35        |
| 气与脉的时序运转 .....                 | 35        |
| 营气与卫气运行的时间节律 .....             | 38        |
| 三、时间推演的运气系统 .....              | 40        |
| <b>第二章 对疾病时间规律和病因的认识 .....</b> | <b>47</b> |
| 一、疾病的时间规律及解释 .....             | 48        |
| 五脏病的时令变化及其解释 .....             | 49        |
| 其他疾病的时令变化及解释 .....             | 51        |
| 二、病因的时间解释 .....                | 56        |
| 三、死期的预言 .....                  | 60        |

|                                 |            |
|---------------------------------|------------|
| <b>第三章 时间对诊断技术的影响 .....</b>     | <b>65</b>  |
| 一、切脉时间 .....                    | 67         |
| 二、脉象与天时 .....                   | 68         |
| 季节与脉象 .....                     | 68         |
| 五运、六气、时日与脉象 .....               | 72         |
| 三、时令、切脉与疾病诊断 .....              | 77         |
| 季节与病脉、死脉 .....                  | 77         |
| 脉象的逆从 .....                     | 80         |
| 脉象与死期 .....                     | 82         |
| <b>第四章 按时间设计的治疗技术 .....</b>     | <b>85</b>  |
| 一、因时用药的治疗方式 .....               | 86         |
| 择时服药 .....                      | 86         |
| 四季时方与药物的循时增减 .....              | 88         |
| 二、时间与针灸疗法 .....                 | 94         |
| 与天时相应的针刺疗法 .....                | 95         |
| 子午流注与灵龟八法、飞腾八法 .....            | 100        |
| 针灸的时间禁忌 .....                   | 110        |
| <b>第五章 以时间为核心观念的养生学 .....</b>   | <b>121</b> |
| 一、时令与饮食起居 .....                 | 122        |
| 二、时令与导引服食 .....                 | 136        |
| <b>结语：中医中的时间因素的历史流变 .....</b>   | <b>143</b> |
| 一、传统医学中“时间”相关认识的总体图景与思维风格 ..... | 144        |
| 二、中国传统医学中时间身体观与医学实践的历史变化 .....  | 146        |
| 三、古代认识和现代时间生物学、时间医学异同 .....     | 147        |
| 四、文化和社会视野中的中医时间因素 .....         | 148        |
| <b>参考文献 .....</b>               | <b>149</b> |
| <b>后记 .....</b>                 | <b>159</b> |

# 图表目录

|  |    |
|--|----|
| 表 1 - 1 五藏应四时的人体系统与外部世界 .....            | 31 |
| 表 1 - 2 《灵枢阴阳系日月》中日月变化与人体手足经脉的关联 .....   | 31 |
| 表 1 - 3 二十四节气与经脉的对应 .....                | 32 |
| 表 1 - 4 大运;五行与年份的配合 .....                | 42 |
| 表 1 - 5 六气与三阴三阳、十二地支的配合 .....            | 44 |
| 表 2 - 1 五脏疾病的季节变化 .....                  | 49 |
| 表 2 - 2 五脏疾病的十日变化 .....                  | 50 |
| 表 2 - 3 《素问·热论》所论伤寒病症在经脉中的逐日传递 .....     | 53 |
| 表 2 - 4 《伤寒论》所论伤寒的时间病理 .....             | 53 |
| 表 2 - 5 不同时令五脏受病引起的咳嗽 .....              | 55 |
| 表 2 - 6 不同时令所发生的痹症类型及症状 .....            | 56 |
| 表 2 - 7 卦气失时所带来的疾病 .....                 | 58 |
| 表 2 - 8 《素问·三部九候论》中病况、死期及其解释 .....       | 61 |
| 表 2 - 9 痘邪在脏器之间的传递、死亡时间及解释 .....         | 62 |
| 表 3 - 1 《脉经》中一日六个时段的相应经脉与脉象 .....        | 68 |
| 表 3 - 2 四时正常脉象 .....                     | 69 |
| 表 3 - 3 季节与标志脉象 .....                    | 69 |
| 表 3 - 4 不同医学著作中对四时脉象的描述与解释 .....         | 70 |
| 表 3 - 5 六气的变化及其不同脉象 .....                | 75 |
| 表 3 - 6 《诊家正眼》中按照六气、脉位和脉象推测时令疾病的方法 ..... | 77 |
| 表 3 - 7 四时的病脉与死脉 .....                   | 78 |
| 表 3 - 8 四时过度与不及的脉象及疾病症状 .....            | 79 |
| 表 3 - 9 死亡脉象与死亡时节 .....                  | 82 |
| 表 4 - 1 《脾胃论》中的四季时方 .....                | 91 |
| 表 4 - 2 《养生类要》中的四季诸症及药方 .....            | 91 |
| 表 4 - 3 清暑益气汤的时令变化 .....                 | 94 |

|                                  |     |
|----------------------------------|-----|
| 表 4-4 《黄帝虾蟆经》与《医心方》中的月相与针灸       | 96  |
| 表 4-5 四时针刺部位、刺法及其原因              | 98  |
| 表 4-6 违反四时规律针刺的后果                | 98  |
| 表 4-7 五俞穴与五行十干的配合                | 101 |
| 表 4-8 阳经三十六俞穴                    | 101 |
| 表 4-9 阴经三十俞穴                     | 102 |
| 表 4-10 子午流注针法纳甲法开井穴时辰            | 103 |
| 表 4-11 纳甲法推算的阳日按时开穴              | 104 |
| 表 4-12 纳甲法推算的阴日按时开穴              | 105 |
| 表 4-13 纳甲法经穴生克关系                 | 106 |
| 表 4-14 《针灸聚英》中按时针刺十二经脉五俞穴的方法     | 107 |
| 表 4-15 《扁鹊神应针灸玉龙经》中干支余数、八卦与穴位的对应 | 109 |
| 表 4-16 灵龟八法的日时干支赋值               | 109 |
| 表 4-17 针灸的逐日人神禁忌                 | 113 |
| 表 4-18 十二部人神禁忌部位与年龄的对应           | 115 |
| 表 4-19 十二支人神与十二时人神               | 115 |
| 表 4-20 十干人神禁忌                    | 115 |
| 表 4-21 血忌、血支与杂忌旁通                | 117 |
| 表 4-22 十二建禁忌的时辰和禁忌部位             | 118 |
| 表 4-23 针灸医籍对人神等禁忌的收录情况           | 119 |
| 表 5-1 四季的适宜行为与禁忌                 | 122 |
| 表 5-2 《遵生八笺》中的四季不同的养生方法与禁忌       | 126 |
| 表 5-3 《遵生八笺》中时令、环境与人体状态的呼应及养生方法  | 127 |
| 表 5-4 十二个月各自的适宜行为                | 129 |
| 表 5-5 十二个月各自在饮食起居方面的禁忌           | 134 |
| 表 5-6 不同脏腑的修养时间与方法               | 137 |
| 表 5-7 《灵剑子》的按月导引方法               | 138 |
| 表 5-8 陈希夷二十四节气的不同导引方法及所治疾病       | 139 |
| 图 1-1 人身各个部位与节气时日的对应关系           | 33  |
| 图 1-2 营气一日循行路线                   | 39  |

|                            |     |
|----------------------------|-----|
| 图 1 - 3 卫气昼夜运行情况           | 40  |
| 图 1 - 4 五运气行主岁系统           | 41  |
| 图 1 - 5 五运主运图              | 43  |
| 图 1 - 6 五运客运图              | 43  |
| 图 1 - 7 六气逐年主气图            | 44  |
| 图 1 - 8 六气的“客气”循环          | 45  |
| 图 1 - 9 六气各年客气图            | 46  |
| 图 2 - 1 五脏疾病传递次序           | 62  |
| 图 3 - 1 南北政与年份的对应图         | 73  |
| 图 3 - 2 脉位与六气的对应           | 73  |
| 图 3 - 3 南、北政年脉不应图          | 74  |
| 图 3 - 4 六气、脉位与脏器的关联        | 76  |
| 图 5 - 1 《云笈七签》中四时所服八种养生服食方 | 142 |
| 图 6 - 1 传统医学中“时间”相关认识的总体框架 | 144 |



# 时间、身体与医学

导言



# 导言：时间、身体与医学

在医学的历史发展中，一个谜团受到许多学者的关注，那就是为何在世界各地同样的人体结构及功能，却产生不同的医学传统，对于身体和疾病的叙述和处理方式彼此相异，有时似乎看起来毫不相关<sup>[1]</sup>。然而，不同的医学传统又具有一些似乎是不谋而合的存在，例如中西方两种医学传统对“时间”的关注。中国传统医学中，身体并非一成不变的恒定事物，而是与时间的变化密切呼应的。时间的周期性变化影响了身体观念的建构，进而影响到了医学的每一个方面。无独有偶，现代医学建立在完全不同的身体观念和文化观念之上，却也对时间的周期性变化给予了高度的关注，这种关注同样也被西方的研究者上溯到亚里士多德和希波克拉底时代。

## 一、生物学与中医中的时间与身体

时间生物学认为，生物节律是一切活着的生物的固有属性，在不同时间范围内，在有机体的每一个水平上协调着所有生命进程和功能。时间医学在这一基础上，在医疗中加入时间节律控制。现代时间生物学主要研究生物节律及其产生机制，影响因素以及应用。20世纪50年代后期，F. Halberg在明尼苏达大学创立了世界上第一个时间生物学实验室。1960年，多位科学家聚集在冷泉港实验室（Cold Spring Harbor），召开了一次定义学科性质的研讨会。在1967年到1988年的20年时间里，人们确证了哺乳动物的视交叉上核中近日钟的存在。之后，近日钟基因被发现，随之成为研究热点。现在，国际上已有一大批从事这方面研究的学者。目前，国际上重要的时间生物学刊物有 Chronobiology International, Biological rhythm research, Journal of biological rhythms 等，Science, Nature 等许多刊物也经常刊载时间生物学方面的文章。随着人们对生物节律研究的深入，生物节律的产生机制和重要作用逐渐得到揭示。生物节律是在进化过程中

[1] 例如栗山茂久指出，中国医家并无指称“肌肉”的术语，对于肌肉的重视是西方特有的，而另一方面，针灸所使用的脉与穴则是西方解剖学所完全忽略的。栗山茂久主张，对于身体的看法不仅依赖于“思维方式”，同时也依赖于各种感官的作用。

逐渐形成的,深植于动物、植物乃至细菌的基因中。在医学领域中,生理和病理过程的节律性受到重视,“体内平衡”的概念被修正,代之以配合生物节律的治疗方法。如今,时间生物学和时间医学重视生物节律的理念已经深入到生物学和医学的各个领域,产生了时间生理学、时间病理学、时间药理学、时间毒理学、时间治疗学、时间预防学等多个分支。

中医古籍中也有许多认为天时与人体生理情况关系密切,而且诊断和治疗时间对结果有着重要影响的记载,因此源自西方的这一概念在传入中国后迅速为中医学界所接受,并建立了称为“中医时间医学”的研究分支(或称“中医古典时间医学”、“中医时辰医学”),其研究文献中常将传统中医观点与现代时间生物学、时间医学相提并论。中医时间医学的研究者大都将中医时间医学视为古人根据“天人相应”的整体观念,在长期实践中总结经验归纳而成的一门古老而又新兴的学科,认为它的理论经现代研究证实是有科学根据的,能够直接用于现代中医学的实践,既可用于说明疾病病理变化的时间规律(例如传统的“旦慧昼安,夕加夜甚”的说法,又如“五脏各以其时受病”的理论),又可用于疾病诊断、指导疾病治疗、判断疾病预后等。中医学者追溯中医时间医学的历史,直到先秦至东汉时期,或者更早,到春秋时期乃至殷商时期<sup>[2]</sup>。

## 现代生物学与医学中的时间

20世纪60年代以来,对生物节律特别是近日节律重要性的认识有了明显发展。时间生物学认为,生物节律是一切活着的生物的固有属性,在不同的时间范围内,在有机体的每一个水平上协调着所有生命进程和功能。时间医学在这一认识的基础上,在医疗行为中加入时间节律控制。国际学术界关于时间生物学和时间医学的研究已有一定基础,半个世纪以来,研究者们发现了近日钟并在一定程度上了解了其机制,并关注了近日钟的授时因子、牵引和相位应答等多个方面。在医学上,发现了多种疾病的诊断、发作、恶化都与近日节律有关,并且提出了一系列利用近日节律来增加疗效降低副作用的方法。

[2]如王晓源等(1996)认为,中医时间医学形成于先秦至东汉时期,以《黄帝内经》与《伤寒杂病论》为代表文献,薛静等(1995)提出中医时间医学的历史应追溯至殷商时期,赖文(2000)援引《史记》中记载的“扁鹊治虢太子”一案,认为是中医根据时间医学进行临床诊治的最早记录。



## 1. 时间生物学与时间医学的起源

人类早在数千年前就认识到了自身和其他物种的周期性行为。亚里士多德曾描述过动物行为的周期性，希波克拉底也谈论过医疗和季节的关系<sup>[3]</sup>。法国天文学家让·雅克·德·迈朗 (Jean Jacques Ortous de Mairan) 首先用科学的方法研究了生物节律。1729 年，他观察到含羞草叶子打开和闭合的昼夜节律。他让含羞草处在全黑暗下，叶子依然表现出有规律的打开和闭合，这说明了昼夜节律并非对光线变化的反应。1832 年，阿尔方斯·迪康多尔 (Alphonse de Candolle) 发现，植物叶子在恒定环境中的节律周期并非正好 24 小时，而是有所出入，不同的植物其节律周期不同，进一步说明了生物节律的内生性<sup>[4]</sup>。对生物节律的严格的科学研究开始于 20 世纪初。Curt Richter 在 1922 年对大鼠的生物节律进行了系统研究，发现其生物节律是内源性的<sup>[5]</sup>。Erwin Bunning 系统地研究了植物和昆虫的昼夜节律，发现恒定环境下昼夜节律仍然存在，且并非准确的 24 小时<sup>[6]</sup>。

临幊上，时间医学的历史可以追溯到 5 世纪，Caelius Aurelianus 在 2 世纪 Ephesus 的 Soranus 的著作的基础上，描述了哮喘的夜间发作现象。之后 Wirsung 在 1568 年、Castello 在 1616 年、Floyer 在 1698 年都报告了类似的现象。Sanctorius (1561 – 1636) 是首先采用实验方法确定体重的日节律与出汗之间的联系的生理学家之一<sup>[7]</sup>。由于所有的机体功能都是按照时间组织和同步的，绝大多数急性和慢性疾病的症状、药代动力学、药效持续时间、疗效、不良反应和有益结果都受近日节律的影响。给药时间在很大程度上影响着药物的有效性和安全性，在侵入性治疗的情况下，医疗时间还可能影响病人的耐受性。按照时间进行治疗，以适应生物体需要，最大化有益结果并且降低副作用的时间治疗学理念已有很长的历史。早期医学著作中记载，早在 8 世纪就流行使用在夜晚服用鸦片的办法来治疗咳嗽。

虽然如此，在现代生物学、医学和药理学中，体内平衡，即生物内环境的相对

[ 3 ]Smolensky M. H. (1983), pp. 1 – 12.

[ 4 ]Russell G. Foster, Leon Kreitzman(2004), pp. 1 – 6.

[ 5 ]Sulzman F. M. (1978), pp. 130 – 138.

[ 6 ]Bunning E. (1960), pp. 159 – 182.

[ 7 ]Reinberg A., Smolensky, M. H. (1983), pp. 1 – 18

稳定是更为重要和普遍的概念。体内平衡的概念被认为是主要建立在 19 世纪晚期 Claude Barnard 在法国和 20 世纪早期 Walter Cannon 在美国主导的一系列研究之上,其原因是当时的实验方法比较原始,数据分析和采集非常艰难和缓慢,用来探测和量化时间系列的数据的计算机硬件和软件尚未出现。而且,为了观察者和助手的方便,绝大多数的生物学研究都在白天进行。因此,对动物和人类生物学的理解基本建立在白天观察得到的发现的基础上,这些观察反映了人类这样的昼行性生物醒来的时段以及实验室中的老鼠这样的夜行性生物平时的睡眠时段的情况。然而,这种单一时段的研究的结果仅仅表现了一个特定的昼夜节律相位。许多研究表明,在不同时间对人和动物进行研究,其结果相差很多,这与生物时间有关<sup>[8]</sup>。临床研究表明,在 24 小时内,何时发生严重的疾病或死亡事件,许多慢性病症状和体征何时加剧,其中生物节律都成为强有力决定性因素。并且,病人接受诊断和治疗的时间可以成为重要的决定性因素。大量证据也表明,在月周期中的不同日期和年周期中的不同月份进行诊断或治疗能够影响结果<sup>[9]</sup>。

## 2. 时间生物学的核心: 近日钟

### 1) 近日钟的发现

1967 年,Richter 发现,破坏大鼠的下丘脑前部组织可以使大鼠许多行为失去节律性。1972 年,Fredric Stephan 和 Irving Zucker 通过进一步细心地破坏下丘脑前部组织,发现视交叉上核被剥离后,大鼠的节律性行为消失了。几乎同时,Robert Moore 利用光牵引来寻找生物钟。通过将放射性标记的氨基酸注入大鼠的眼睛里并观察其路径,他们发现了视网膜一下丘脑束。当视交叉上核被破坏后,行为和内分泌的节律性消失了<sup>[10]</sup>。1980 年,W. J. Schwartz 等人将带有放射性标记的 2 - 脱氧葡萄糖注入老鼠的血管,老鼠的脑切片照片显示,视交叉上核中的葡萄糖利用是有昼夜节律的<sup>[11]</sup>。1984 年,Sawaki Y. 等人破坏了大鼠和仓鼠的视交叉上核,近日节律消失,而当移植新生鼠的视交叉上核组织时,节律性

[ 8 ]E. Haus, Y. Touitou (Eds.) (1992), p730.

[ 9 ]A. M. Case, R. L. Reid (1998), pp. 1405 – 1412; H. E. Kallas, J. Chintanadilok, J. Maruenda, J. L. Donahue, D. T. Lowenthal (1999), pp. 429 – 437.

[ 10 ]Moore RY, Eicher VB(1972), pp. 201 – 206.

[ 11 ]W. J. Schwartz, L. C. Davidsen, C. B. Smith(1980), pp. 157 – 167.

行为恢复了<sup>[12]</sup>。这些研究确定了哺乳动物的近日钟确实位于下丘脑的视交叉上核。它通过神经联系和化学物质控制节律性活动。

## 2) 生物钟机制

近日节律受由位于下丘脑的配对的视交叉上核和松果体组成的遗传的主钟网络控制。生物钟基因,例如 per1, per2, per3, bmal, clock 以及 CRY 和它们的表达产物,加上松果体周期性分泌的褪黑激素,构成了中枢时钟机制。主钟网络协调位于细胞、组织和器官、系统中的大量辅助的边缘近日钟的周期和相位,最终按照时间组织复杂的生物过程和功能。生物钟基因在不同物种中并不相同,目前较为清楚的是果蝇和老鼠的生物钟基因。

近日钟的分子基础在果蝇中的研究开始于 20 世纪 70 年代。1971 年,Ronald Konopka 等发现,与果蝇生物钟的行为变化相连的突变来源于单基因,这一基因被命名为 period gene (per)<sup>[13]</sup>。Paul Hardin 等提出了一套 PER 节律性表达的可能性机制。per 表达形成 PER 蛋白质,当细胞质里的 PER 水平固定后,PER 就进入细胞核,连接到启动子区域,抑制 per 的转录。当 PER 的产生停止后,PER 蛋白释放出 per 基因,转录再次开始,进入新的循环<sup>[14]</sup>。但是这一机制存在着一些问题。果蝇的 PER 蛋白并没有直接连接到启动子的特征,但是却拥有 PAS 区域。在这之后 timeless (tim) 基因的发现解决了这一问题。这一基因的工作方式与 per 类似,缺乏 tim 基因的果蝇是节律失调的<sup>[15]</sup>。tim 的 mRNA 和 per 的 mRNA 以同样的相位振荡。因此,新的生物钟模型产生了,PER 和 TIM 通过 PAS 区域相连,并调节 per mRNA 和 tim mRNA 的转录周期。TIM 在黑暗中较稳定,而光线下会迅速降解,这一特性也很好地说明了生物钟是如何被光线牵引的。

但是问题仍然存在,PER 和 TIM 都不能和 DNA 相连,二者的连接体也不能和 DNA 相连。这一问题被新发现的 clock 基因解决了。Clock 基因首先在老鼠中被发现<sup>[16]</sup>,接着在果蝇中也找到了 clock 基因。果蝇的 CLOCK 蛋白通过其

[12]Y. Sawaki, I. Nihonmatsu, H. Kawamura(1984), pp. 67 - 72.

[13]Konopka RJ, Benzer S(1971), pp. 2112 - 2116.

[14]Nambu JR, Lewise JO, Wharton KA et al(1991), pp. 1157 - 1167.

[15]Gehakis N, Saez L, Delahaye - Brown A - M et al(1995), pp. 811 - 815.

[16]Antoch MP et al(1997), p655.



PAS 区与 CYCLE 蛋白质相连,这一联合体可以连接到 per 和 tim 的启动子 E - boxes 区域,并激活 per 和 tim 的转录。当 PER 和 TIM 的联合体进入细胞核后,与 CLK 和 CYC 的联合体结合,从而抑制了 per 和 tim 的转录<sup>[17]</sup>。

PER 和 TIM 蛋白质的稳定性受到多种激酶的调控,包括 DOUBLETIME, CA-SEIN KINASE2 和 SHAGGY。另外,生物钟中存在一个 cry 基因,CRY 起着蓝光感光色素的作用,当它被光激活时,就会连接到 TIM,使它快速降解。这一基因最早是在植物中发现的。在果蝇中,如果缺失 CRY,生物钟将不能被光重置。这一基因同样也存在于哺乳动物中<sup>[18]</sup>。这些研究表明,蛋白质的负反馈循环形成了能够自我持续的昼夜节律振荡循环,这一循环能被光所牵引。但是果蝇生物钟各因素的动力学和生物学细节尚未明了,仍有待进一步研究。

对于哺乳动物生物钟的研究,主要是在老鼠身上进行的。老鼠体内有三种类似果蝇 per 基因的基因,分别被命名为 mper1, mper2, mper3。在持续黑暗中这三种基因的转录都表现出接近 24 小时的节律。光线能刺激 mper1 和 mper2 的转录。老鼠的 CRY 并不起感光作用,而是反馈循环的一部分。mper2 可能是 BMAL1 的正相转录调节器,而 BMAL1 和 CLOCK 通过 E - boxes 共同驱动 per、cry 和 ccgs 的转录。酪蛋白激酶使 PER 磷酸化而降解。最近,又发现了 Rev-Erb $\alpha$  和 Dec1、Dec2,这些基因被认为是用于调节 Bmal1 的转录从而抑制其表达的。但是,哺乳动物的外周振荡器的机制是否也是如此尚不清楚<sup>[19]</sup>。另外,学者们对真菌和蓝细菌的生物钟也进行了研究。研究发现,形成真菌昼夜节律的基因和已知的动物生物钟基因并不能彼此对应,植物中的生物钟基因和蓝细菌中的也是如此。

总之,生物钟的基本机制都是一个关联了若干基因的自动调节的负反馈循环。对于这一循环,已经提出了多种模型,主要有严格的分子模型,反馈环路模型,转录子模型和质膜模型几大类。目前各个模型都能解释部分实验事实,但仍有一定缺陷。例如反馈环路模型难以解释温度补偿,而质膜模型对近日周期的阐释又很困难<sup>[20]</sup>。这一循环的一些重要特征和细节还需要进一步的了解。

[17]Ralf Stanewsky (2003), pp. 111 – 147.

[18]Kume K, Zylka MJ, Sriram S et al (1999), pp. 193 – 205.

[19]Eran Tauber, Charalambos P. Kyriacou (2008), pp. 19 – 29.

[20]Roenneberg T, Marrow M (1998), pp. 167 – 179.

### 3)生物节律的授时因子

恒定条件下,近日钟常常表现为比 24 小时稍长或稍短。在授时因子(zeitgeber,这一词语是 1951 年 Aschoff 从德语中引入的,又称同步因子,Synchronizers)作用下,被牵引(entrain)为以 24 小时为周期的节律。

许多因素都可成为授时因子。例如光线,温度,食物的可获得性,甚至包括社会联系的变化。但是差不多对所有有机体来说,光线都是最重要的授时因子。在光线和其他授时因子信号不一致的时候,大部分有机体都会忽略其他因子而受明暗周期的牵引。因此,大部分的对于牵引的研究都集中在光牵引(photoentrainment)方面。中枢近日钟网络依赖外界(人工或自然)的 24 小时的光暗周期,将其周期调定为精确的 24 小时,并决定其相位。同时,近日钟计数白天光照的长度来确定季节,引发年节律。在临床医学和药理学中,对于习惯夜间活动和工作,白天睡眠的人来说,其近日节律的相位与白天活动和工作的人完全相反,因此时钟时间并不等于生物时间,在治疗上也存在差异。

### 4)生物钟的牵引与相位应答

Pittendright 是最早对光牵引进行系统研究的科学家之一。他第一次精确地测量了光牵引的相位变化。他研究了相位性曝光对于那些处于持续黑暗中的动物的影响。他发现,不同时刻的曝光可以给动物的自由运转节律带来不同的相移,光脉冲与相移之间的关系可以用相位应答曲线(phase – response curve, PRC)来表示<sup>[21]</sup>。所有物种的 PRC 曲线的主要特征都是相似的。PRC 受到光强、持续时间、波长、光暗转变和相位重置强弱等要素的影响。Subbaraj、Ellis 和 Winfree 等人的研究证实了这些影响的存在<sup>[22]</sup>。并且,PRC 存在着个体和种间差异,Decoursey 对不同飞鼠的 PRC 曲线的研究证明了这点<sup>[23]</sup>,而 Daan 和 Pittendrigh 研究了 PRC 在鼠类间的差异<sup>[24]</sup>。到 1981 年,很多种类动物的 PRC 已经获得并被收集在 Pittendrigh 编辑的 PRC 图集中。

牵引的产生机制目前还不是很清楚。已知光刺激主要通过视网膜下丘脑束传递,生物节律系统感光的基本结构是视网膜神经节细胞,神经递质是谷氨酸。

[21]Colin S. Pittendrigh(1972), pp. 2734 – 2737.

[22]Ramanujam Subbaraj and Maroli K. Chandrashekaran(1978), pp. 239 – 243.

[23]Decoursey PJ(1960), pp. 49 – 55.

[24]Pittendrigh CS, Daan S(1974), pp. 548 – 550.