

生物节律及其调节机制

引 言

生物钟指的是地球上从单细胞生物到复杂有机体、从低等生物直至高等动植物都表现出的，随地球自转和昼夜节律循环，周期为24小时的节律现象。学者对哺乳动物（包括人类）进行研究后发现，生物钟对包括睡眠、进食、维持机体温度和分泌激素等诸多行为和生理过程具有重要意义。漫长的历史中，人类“日出而作，日入而息”，人类活动相对精确的流程时间线由人体生物钟提供，并根据时间线进行所需的能量代谢。20世纪中叶，科学家把“生物钟”的概念正式提了出来。近年来，随着人类科技水平逐渐提高，时钟基因逐渐被从生物体成功分离和鉴定，并进一步被成功克隆，这预示着人类对生物钟机制的阐释在分子生物学水平的研究上取得重大进展。一系列时钟基因和由基因编码生成的蛋白质互相作用，构成数条反馈回路，组成了相对稳定在24小时左右的昼夜系统。生物体接受光照-黑暗周期的信号，通过输入系统被振荡器接收，节律振荡信号经由输出系统的钟控基因，通过体液和神经途径的表达抵达效应器，最终实现对生理和行为昼夜节律的调节，使节律与环境周期节律保持一致。这一普遍的分子机制适用于各类生物的昼夜系统运行。现代社会中人们一些造成睡眠剥夺的不良行为（如熬夜和吃夜宵）导致罹患代谢系统、免疫系统和神经系统有关疾病的风险大大增加，很多学者认为，了解和解决这些疾病可以从生物钟和新陈代谢入手，通过深入研究有望找到这些疾病的内在诱因。此外，针对生物时钟基因的研究还有助于对遗传性疾病的了解。对生物时钟基因运作机制的深入研究对揭示生命节律性活动有重要意义，可为医疗保健和农牧业生产实践提供新的理论依据。

第一节 生物节律的研究历史

一、节律

节律又叫节奏，最早出现在音乐领域内。《新华字典》解释说，节律是某些物体运

动的节奏和规律。根据《现代汉语词典》解释，“节奏是音乐中交替出现的有规律的强弱、长短的现象，比喻均匀的、有规律的工作进程。”节奏存在于我们生活的每一处，如日夜的交替、四季的变化、候鸟的迁徙、动物的冬眠、植物的定期开花等都是在有规律进行着，都存在着一种节奏。也就是说，节奏无时不在、无处不有。

地球恒久的节律是围绕太阳公转和以地轴自转，周期分别为365.25天和23时56分4秒。月球每29.5天绕地球一圈，又随着地球在围绕太阳的轨道上行进，这种宇宙周期性的节律时时刻刻都在影响甚至决定着地球上所有生命和无生命的万物运动。太阳为地球上的所有有机体提供了赖以生存的能源和动力，生物运动因依赖太阳能而依从太阳活动的周期节律。生物在进化的历程中，其节律与自然节律的适应性和吻合度决定其能否适应环境演化，进而被选择生存或灭亡。地球公转对生命节律的影响最为深刻，所有的生命活动的能源和动力都以24小时为周期从不停歇地规律重复着。一昼夜24小时的生命周期被称为日节律（昼夜节律）。从植物光合作用到动物昼出夜伏，日节律对于生命体而言再常见不过。经过光合作用，植物将太阳能转化成可被贮存的化学能，动物通过食用植物并将其能量转化成自身化学能，这一过程称为食物链，从本质上来讲这就是以太阳光能为源头的能量传递链。

二、生物节律概念

生物从本质上讲属于物质，只不过是具有“生命”的物质个体，因此生物钟（又称生物节律）也是一种自然物质钟，是指生物体按一定时间节奏规律而发生周期性变化的生化和生理行为。生物节律是生命现象中的节律性变化，是自然进化赋予生命的基本特征之一。地球上全部生命都按照生物对自然界环境适应性选择而演化，这符合普遍公认的自然选择原理。相比于地球形成，生命的出现要晚大约10亿年，那时地球环境已然稳定，在生命刚开始诞生的时候，地球上成熟的环境条件和能量动态平衡就影响着基本的简单分子生化反应，在生命漫长的发展演化中亦然。地球节律性的运动控制了一切机体的生命活动节奏，一切生物节律也都是经过环境的演化选择作用的结果。

从基因、细胞到生命体乃至群体，各个层面上的众多生理生化行为过程都具备显著的节律周期，时间跨度为几秒到几年不等。在节律的作用下，生物体得以充分适应环境，生物节律是自然进化过程中生命被赋予的一种基本内在特征。对于生物节律的另一种解释是生物体的生理、生化活动或功能按顺序发生的变化，当这些变化周而复始地出现且遵循一定的时间规律，则可以称为节律性变化。例如蛇类冬眠、候鸟迁徙、公鸡报晓，无不遵循昼夜交替或季节变换，这些生物活动都有着极强的时间周期性。

生物节律具有普遍性，按时间周期长度大体上可以分为4类，即日节律、潮汐节律、月节律和年节律。最短的日节律周期是24小时，又称作昼夜节律，典型日节律包括人类睡眠-觉醒和植物的叶运动等。生活在沿海地带的动植物具有潮汐节律，它们的

活动规律往往与潮汐高度相似，例如水生蟹类动物涨潮时活动，而岸生蟹类则在退潮时出来觅食。动物的生殖周期（发情）是月节律的主要表现。年节律涵盖的行为现象要广泛地多，诸如动物冬眠夏蛰、植物从发芽到结果，很多生物表现出的年节律显而易见。可以说全部动植物的生命行为活动基本上都能反映出生物节律的存在。

生物节律影响甚至决定着人类的心跳、呼吸、血液循环等生命过程，可以说从出生开始，人类就生活在生物节律的制约之下。以24小时为周期的人的血压、体温、体力、情绪和智力等指标均在规律性周期性地变化着，这些生理现象依然属于生物节律的范畴。在自然界生物节律的基础上，学者研究并发展出时间生物学这门学科，专门研究生物体各种现象的时间周期性。中国传统医学认为，在天地之间的人体是独立又依赖于大宇宙的小宇宙，人类与宇宙在众多方面有着紧密联系。按时间生物学的理论来讲，生物体生理生化活动的节律性以昼夜交替和四季变换为基本依据，遵循着内在的节律周期。

三、生物节律的研究历史

地球绕地轴自转一圈是24小时，地球表面的各个角落交替性暴露在阳光下或被黑暗遮蔽，地球上全部生命体的活动遵循着一定的规律，不论是藻类还是人，不论是低级还是高级生命，在地球昼夜交替的节律中一直在持续演变。生命进化由宇宙中最重要和精确的计时器规划，每个生物体必须按照昼夜节律进行规划才能避免在昼夜变化之中紊乱失调。对于人类生物节律的生理基础，人们认为人类大脑中有个生物节律主时钟，可根据外界环境光线亮暗的不同，同步睡眠和觉醒的生理过程。然而除了大脑中的主时钟，人体外周系统中的每个细胞内都存在生物钟来调控其生理活动，“不仅肝里有钟，脂肪组织里有钟，就连脾脏里也有钟”。各种生物钟调控着人的睡眠-觉醒、进食、激素分泌和新陈代谢等众多重要的生理生化反应行为，科学家提出，正是生物钟保障了物种的进化。在全部生物进化的历史进程中，物种的生物节律并非一成不变而是在不断演化的，普遍存在于生物体内的生物钟目前仍是生物学进程上重大而深邃、有待充分解释的谜题。

（一）时钟的发明

对于生物节律的历史研究表明，在人类发明时钟之前，自然、生物、细胞甚至原子似乎早已经各自发展了自己的时钟。

2013年，埃及帝王谷出土了一个古老的日晷，它是一块平坦的砂岩，上面刻着一些标记，研究显示，它可能来自公元前1250年。在古埃及，白天和夜晚被分为12个小时，小时的长度可能会随着季节而变化，夏季的白天时间更长，而冬季的白天则更短一些。时钟帮助我们计时，让我们对时间有一种更直观的认识。

17世纪，旷世巨作《自然哲学的数学原理》问世，牛顿在书中写道：绝对的、真实的和数学的时间，由其特性决定，自身均匀地流逝。牛顿认为，真实的时间以稳定

的速度流动着，这种流动指向未来，世界就是被一个“宇宙的主时钟”主宰着。随着牛顿力学体系的建立，万有引力定律不仅可以解释地表物体的运动，也能解释天体的运动。在启蒙运动时期，在自然神论者中由此开始流行一种机械宇宙观。他们将宇宙视为一个完美精确的机械钟表，随着钟表运行，它的齿轮主导着物理定律，让这台机器的所有部分变得可以预测。2009年，艺术家维尔瑞尔为澳大利亚国家科技馆制作了一个巨大的挂件，代表机械宇宙观的概念。

牛顿的观点似乎与我们的经验常识吻合，对每个人来说，时间的确好像是在流逝，且流逝的速度都是一样的。但这一切在20世纪初被一位科学家改写，他就是爱因斯坦。

为了用一种最直观的办法简单介绍爱因斯坦的理论，我们可以借助科学家戴维斯（Adam Hart-Davis）讲述过的一个思想小实验来理解。想象一艘宇宙飞船，它的尾部放着一台频闪灯，每秒钟闪烁10次。如果飞船是静止的，那么灯发出的闪光也会以每秒10次的频率到达飞船头部。但是，如果我们让这艘飞船在宇宙中加速飞行，尾部发出的闪光依然保持每秒10次，但是在相邻的两次闪光之间，飞船的速度会变快一些，所以闪光需要花费更长时间才能到达头部，因此在头部观察到的闪光可能只有每秒9次，也就是说，闪光的频次变慢了。换句话说，当飞船启动后，在这个具有加速度的参考系中，对头部的观察者来说，尾部的时钟就变慢了，这就是引力红移带来的影响。相反，如果把频闪灯放在头部，在加速度的作用下，船尾的观察者则会觉得头部的时钟变快了，引力蓝移效应则发挥了作用。

这种引力频移理论表明，时间在强引力场中会变慢。这种“时间膨胀”意味着，时间对不同观测者来说可能是不同的，时间的测量取决于观察者的运动。唯一的例外是光速——对所有人而言，光速都是一样的。“遗憾”的是，尽管牛顿获得了辉煌的科学成就，但在这一点上，他错了。爱因斯坦的理论说明，宇宙不可能像牛顿想象的那样有一个“主时钟”。

（二）生物之钟——节律研究历史

地球上的生命需要不断适应地球环境。为了适应地球自转，帮助调节一天中的节奏规律，生物体内发展出了一套独有的“时钟系统”，被称为昼夜节律，也就是我们常说的“生物钟”。

最早有关生物节律的著名实验来自18世纪。天文学家让·雅克（Jean Jacques）发现含羞草叶子白天冲着阳光打开，到了傍晚时分会关闭，因而对含羞草持续存在于黑暗环境中的行为产生好奇。实验后发现没有日常光照，叶子依然遵循正常的交替，似乎含羞草有自己的生物钟。

后来其他学者证实，除了植物以外，动物也具备生物钟，人类的生物钟就使人的生理活动适应自然环境。学者将这种普遍、内源性的适应能力称为昼夜节律（circadian rhythm），circadian起源于拉丁语，circa意思是“周围”，dies意思是“天”。但是，我们内部的生物钟如何工作仍然是一个谜。

20世纪中叶，德国动物学家克默雷（Gustav Kramer）认为，不仅是植物，动物和人类都有一种内在的生物钟，帮助我们为一天的波动做好生理准备。还有生物学家发现，鸟类约24小时的昼夜节律甚至能够帮助它们导航。

对人类来说，人体的生理机能如激素水平、新陈代谢和睡眠都由生物钟精准调控，让我们能适应一天中不同的时间段。当外部环境和这种内部时钟出现了暂时的不匹配时，比如当我们经历时差时，身体健康就会受到一定程度的影响。也有一些证据暗示，如果我们的生活方式和内部时钟出现长期的“不同步”，可能会增大罹患多种疾病的风险。但我们体内的生物钟究竟是如何工作的仍然是个谜。1984年，霍尔（Jeffrey Hall）、罗斯巴什（Michael Rosbash）和扬（Michael Young）等团队密切合作，成功分离出了 *period* 基因。霍尔和罗斯巴什紧接着发现由 *period* 基因编码的PER蛋白质在夜间逐渐积累，到白天则经历降解过程；也就是说PER蛋白细胞内浓度水平在一昼夜内周期性振荡，遵循昼夜节律。

1994年，扬发现了第二个生物钟基因 *timeless*，它编码了TIM蛋白质。他的研究表明，当TIM与PER结合时，这两种蛋白质能够进入细胞核，在核中，它们阻断了 *period* 基因的活性，从而关闭了抑制性反馈循环。

2017年诺贝尔生理学或医学奖被授予了对控制昼夜节律（生物钟运行）的分子机制有重大发现的杰弗里·霍尔、迈克尔·罗斯巴什和迈克尔·扬三名美国科学家。评奖委员在颁奖词中提到，“尽管生物钟存在于包括人类在内的很多生物体内是广泛共识，但人们长期以来并不理解其工作原理，生物钟也一直是科学家研究的重要课题。这次获奖者们的研究成果阐明了人类和很多动植物调整生物节律适应由地球自转造成昼夜变换的方式”。

人体的生物钟在一昼夜的各个时间段准确调控人体各项功能和行为，包括体温、新陈代谢、睡眠-唤醒和激素分泌。当例如长途旅行中人需要倒时差的情况下，内在生物钟与外界自然社会环境暂时性不相匹配，人难以适应，就会出现身体不适。研究证据表明，若一个人长期实行与生物钟节律不符的生活方式，会大大增加罹患多种疾病的风险。果蝇细胞内生物节律的调控基因被这些科学家单独分离提取，该基因表达的蛋白质在夜间浓度上升，白天则被分解降低，这样的昼夜变化调控产生了细胞的生物节律。另外几种作用于该过程的蛋白质也随后被他们相继发现，胞内生物钟的工作机制在分子化学的层面上因而被很好地揭示出来。

1. 获奖科学家简介 遗传学家杰弗里·霍尔：1945年生，纽约人。1971年获得西雅图华盛顿大学的博士学位后，到1973年间他于加州理工学院从事博士后研究，并在1974年获得布兰迪斯大学教职，现已退休。

遗传学家迈克尔·罗斯巴什：1944年出生在堪萨斯城。1970年他获得美国麻省理工学院博士学位，继而到苏格兰爱丁堡大学进行了博士后研究，1974年之后任职于美国布兰迪斯大学。

遗传学家迈克尔·杨：1949年出生于迈阿密。他在1975年获得了奥斯丁德克萨斯大学的博士学位，随后两年的博士后研究工作在斯坦福大学完成，并于1978年到纽约

洛克菲勒大学任职。

2. 鉴定生物钟基因 罗纳德·科诺普卡和西莫尔·本泽尔在1971年发现, *period* 基因突变会使果蝇的生物节律周期发生改变, 甚至可能导致果蝇丧失生物节律。但当时在发现该生物钟基因后, 研究并没有能够进一步阐释昼夜节律的调控机制。

1984年, 杰弗里·霍尔、迈克尔·罗斯巴什与迈克尔·杨三位科学家合作分离出 *period* 这个生物钟基因。紧接着发现了 *period* 基因编码的PER蛋白质在夜间产生积累, 到白天则被分解利用。按照这个规律, 体内PER蛋白的浓度在24小时周期内振荡, 与昼夜节律同步。

3. 人体节律机制 下一步的关键研究目标是要了解人体是如何产生和维持昼夜节律的振荡。霍尔博士和罗斯巴什博士假设PER蛋白遏制了与节律周期有关基因的活性表达, 认为PER蛋白通过抑制性反馈回路(自我负反馈机制)阻止其自身的合成, 从而达到连续循环节律调节其自身的水平。

这个模型是诱人的, 但是几个关键拼图失踪了。为了阻止周期基因的活性, 在细胞质中产生的PER蛋白必须到达遗传物质所在的细胞核。霍尔博士和罗斯巴什博士指出PER蛋白水平夜间在细胞核中升高, 但不清楚其进入细胞核的机制。直到1994年, 杨博士找到了另一个时钟基因, 由它负责编码正常昼夜节律所需的TIM蛋白。

至此, 研究结果阐释了决定果蝇生物节律的运作机制: *period* 与 *timeless* 基因表达被转录因子激活, 当基因表达的产物即PER和TIM蛋白逐渐增多, 两种蛋白结合后产生了异二聚体, 蛋白二聚体在夜间进入细胞核, 使转录因子的活性被抑制, 从而降低PER与TIM蛋白的转录活性; PER和TIM蛋白也会在夜间被逐渐降解, 到了清晨转录因子的活性回到正常水平, *period* 与 *timeless* 基因的表达被重新激活, 开始一个新的节律周期。

生物体内实际的生物节律分子调节机制极其复杂, 在各种生物细胞内, 多种钟蛋白发挥不同的调节作用, 但不管是真菌、昆虫还是哺乳动物, 这种反馈环路的模式在真核生物里体现出高度保守统一性, 本质上来讲, 真核生物的生物钟运作有着机制共性。因此, 三位诺贝尔奖获得者的开拓性研究有着里程碑式的重要意义, 在他们三位研究成果的基础上, 近年来科学界对动物昼夜节律机制的理解进一步完善。

4. 细胞之钟-周期 继续聚焦到生物内部最小的基本单位——细胞, 与原核细胞相比, 真核细胞的染色体位于细胞核内部, 而不是与细胞的其他部分混合在一起。这些细胞最早出现在约20亿年前的地球上。这些细胞组成的生物可以是单细胞生物, 也可以是多细胞生物, 比如动植物。人体由大量细胞组成, 平均每克组织有10亿个细胞, 每个细胞核都包含我们全部的遗传物质, 也就是DNA, 它们分布在23对染色体上。人体细胞全部来自同一个受精卵, 人即使成年后, 体内仍在源源不断地分裂出新细胞取代衰亡凋零的细胞。

一百多年前, 人们就知道细胞是通过分裂繁殖的。然而, 直到20世纪后期细胞调控的周期和细胞分裂的分子决定机制才真正地被确定。这些内在固有的基本机制是进化过程中高度稳定的环节, 它们在所有真核生物中以相同的方式运作。这些机制就像精确的“码表”, 严格调控着分裂的每一步。

细胞周期由几个阶段组成。在第一阶段（G₁），细胞生长并变大。当它达到一定大小时，就会进入下一个阶段（S），DNA合成就在这一阶段中发生。细胞复制其遗传物质（DNA复制），每条染色体形成副本。在下一阶段（G₂），细胞会检查DNA复制是否完成，并为细胞分裂做好准备。染色体分离（有丝分裂，M），细胞分裂成两个子细胞。通过这个机制，子细胞会得到相同的染色体设置。在分裂之后，细胞会回到G₁，细胞周期完成。细胞周期的持续时间因细胞类型而不同。在大多数哺乳动物的细胞中，它会持续10到30小时。处于G₁阶段的细胞并不总是会进入整个周期。相反，它们可以退出细胞周期，进入休眠期（G₀）。

对于所有活的真核生物来说，细胞周期的不同阶段必须精确协调，各阶段必须按照正确的顺序进行。一旦出现协调上的错误则有致使染色体改变的风险，在子细胞中可能发生（部分）染色体丢失或重排等问题。这种染色体变化经常发生在癌细胞中。2001年，诺贝尔生理学或医学奖得主哈特韦尔（Leland Hartwell）、亨特（Tim Hunt）和纳斯（Paul Nurse）在有关细胞周期的控制方面取得了突破性的进展。他们确认了在所有真核生物中调节细胞周期的关键分子，包括调控细胞周期的CDC基因家族、关键性调节蛋白CDK（周期蛋白依赖性激酶）以及蛋白质家族细胞周期素。这些基本发现对细胞生长的各个方面都有很大的影响。从长远来看，这也为癌症治疗开辟新的可能性。

第二节 生物节律的基本特征

生物体适应于伴随着地球自转和公转的昼夜更替，表现出可持续运行的生物节律，一个周期约为24小时。18世纪，科学家在含羞草的向阳打开和黄昏关闭的自主运动现象上，首次意识到生命内在含有感受光信号的类时钟系统。地球上最初具有光合作用能力的有机体是蓝藻，其内在生物钟帮助其在地球自转产生的环境明暗变化中适应并生存。到了像哺乳动物这样的高等生物体，生物钟系统就演化地十分复杂，主钟位于下丘脑视交叉上核（suprachiasmatic nucleus, SCN），外周生物钟则位于肝脏、肾脏和肠道等器官。主钟通过控制机体的行为、内分泌系统和神经系统调控着外周生物钟。对于哺乳动物的生物钟，主要刺激信号是光照和食物，视网膜的感光细胞接收到光信号并投射到SCN，营养信号通过食物中的化合物和体内激素信号直接参与外周生物钟的调控。

一、生物节律简介

RNA分子和蛋白质是生物钟的重要组成部分，他们会随着生物节律产生大量震荡。在每天的特定时段，节律基因的信使RNA开始复制，其他钟基因表达蛋白因而有了原料储备；这些蛋白质达到足够的浓度水平后会中断信使RNA的复制，抑制蛋白主动或

在其他蛋白的作用下分解失活，当蛋白水平落到阈值以下，生物节律就开始了新的循环周期。结构简单的蓝藻具有三种主要的钟蛋白，分为KaiA、KaiB和KaiC。研究证实，在KaiA的辅助下，KaiC会在傍晚获得紫色磷酸；到了晚上，KaiA的作用受到KaiB抑制，且KaiB会在日出时分将紫色磷酸从KaiC上争夺过来。正是由于三种节律蛋白相互作用并发挥各自的功能，蓝藻可以在光照条件下完成光合作用。

学者对生物昼夜节律的起源普遍持这一共同观点：各种生物的生物钟是互相独立各自形成的，不会彼此干扰，还会对自身生物钟进行再塑造。形成这一现象的原因可能是生物对细胞基因免遭日光紫外线损伤的保护。随着生物钟研究领域的不断深入挖掘，部分学者开始怀疑上面这种观点的正确性，新观点认为所有生物体的子生物钟均由相同的母钟演化而来，母钟通过持续的发展进化使细胞不被紫外线氧化。从蓝藻、真菌到植物和动物，几乎全部生物体都拥有内在的生物钟。各种人造钟表的精密度有高低之分，从低级到高级生物体的节律蛋白也拥有差异显著，但这些蛋白相同的功能都是在可预测因素的帮助下让细胞节律与自然时间相符，例如信使RNA和蛋白的水平变化。

二、生物节律的分子特征

（一）生物节律的DNA保护机制

剑桥大学分子生物学实验室的细胞生物学专家约翰·奥尼尔认为避光推动生物钟进化的说法是错误的。用于支持生物节律避光说的主要证据是细胞一般在夜间黑暗条件下完成DNA复制，同时对白天日光造成的氧化性损伤进行修复。一些蛋白质是推动生物钟运转的“齿轮”，它们也有辅助修复DNA的作用，维持正常的生命机能。一种猜测是生物节律存在的重要意义是出于对DNA的保护，即DNA有受保护需求才会引发生物节律，但事实上，即使是不含有DNA的生物体也拥有自身节律。名古屋大学的高雄近藤及同事2005年在《科学》杂志上撰文表明，分别将蓝藻细胞的三种时钟蛋白KaiA、KaiB和KaiC放进试管里再加入ATP（由三磷酸腺苷产生的能量），生物钟就能够节律性地在KaiC上增添或削减磷酸。这三种时钟蛋白再加上两种辅助蛋白，共同在清晨日出时分在藻细胞内储存蛋白质，不仅为光合作用的需求做准备，也用于其他日常活动的维持。该研究结果证明了DNA并不是生物钟运行的必要条件，同时意味着生物节律调控并不一定要有信使RNA和蛋白质翻译表达的作用。关于红细胞昼夜节律的研究再次否定了生物节律避光说——红细胞内并没有细胞核也就不存在DNA，却同样表现出生物节律；传统生物钟学说中，信使RNA的复制是必要的步骤，但红细胞内没有DNA也就无法复制RNA。2011年，一篇发表在《自然》上的论文指出，在信使RNA和蛋白质的循环作用下，真核细胞生物节律与太阳的昼夜时相同步，红细胞的生物节律则完全不具备这种机制。红细胞在自身昼夜节律中产生的过氧化物还原酶是有抗氧化作用的蛋白，通过对氧气的吸收和释放与细胞产能过程中的副产物、具有氧化性的

过氧化氢发生反应，从而将其消除。由过氧化氢引发的氧化还原链式反应会损害细胞成分，需要及时清理来保障细胞健康存活。

众多动植物的先祖在十亿多年前就在进化的过程中形成了各种物种分支，植物的时钟蛋白和动物的中央计时蛋白差异显著。因此，学者认为含DNA的生命体所具有的生物钟机制要远远复杂于蓝藻。例如，果蝇复杂的生物钟系统的蛋白质和信使RNA细胞水平在一昼夜中节律性上升和下降。

（二）生物节律的重要影响因素：氧气

抗氧化性的蛋白质存在于绝大部分动植物体中。与红细胞类似，绿藻细胞内检测出的抗氧化蛋白也有表达的昼夜节律性。就抗氧化蛋白来说，其结合的氧分子水平量在昼夜周期内振荡。后来的研究在果蝇、拟南芥、长形蛋白蓝藻和盐杆菌（古细菌）中都发现了具有行为节律的抗氧化蛋白，覆盖面跨域了生命体的绝大部分物种。在如此多的生命领域都发现了抗氧化蛋白的生物钟，但抗氧化物生物钟具体于何时诞生还不得而知，这种节律机制可能有着几十亿年的演化历史，目前有学者认为大概发生在25亿年前。当蓝藻具备了光合作用的能力，将光能转化为化学能维持生命活动，也就是在“大氧化事件”中产生大量氧气的开始。

尽管在当今世界，缺少了植物光合作用和大气层中的氧气是无法想象的，氧气对早期的原始生命机体来说却是一种毒素。部分机体并不能在富氧条件下存活，只能灭亡或者沉浸到高度缺氧的深海环境中。蓝藻主要在白天进行光合作用产氧，这些不耐氧的生命体只能通过启动抗氧化机制维持生存；相较作用机制，更具备生存优势的是对富氧条件何时产生的定时预测能力。过氧化物酶就是根据机体内氧分子水平改变的一种节律指针，对其有调控作用的核心钟控系统更加古老神秘，这种节律机制在漫长的进化历程中得到保留，必要情况下还可以得到修正，说明其巨大的优势。根据奥尼爾的解释，生物钟会演化出一些与手表显示时区、时间和日期等信息相似的作用，将环境变化记录下来。生物钟可能最初出现是由原始真菌、植物或动物为了面对环境变化带来的生存挑战（如氧中毒）而产生的。

（三）激酶：原始生物钟

人们认为某种远古单细胞生物可能发展出了原始生物钟，即一种蛋白质——激酶，通过对磷酸的转移破坏或改变其他蛋白质的功能。酶对生物钟有着非常重要的作用，最关键的两种激酶酪蛋白激酶1（CK1）和糖原合成酶激酶3（GSK3）很可能正是学者长期以来探寻的原始生物钟。研究证实，即便是那些不具备生物节律的有机体也拥有激酶调控的酶类周期。例如，制作面包和酿酒的酵母细胞内无生物钟蛋白或昼夜周期循环，却同样有一定的生物节律，它们在一昼夜内经历8次、每次约3小时的呼吸振荡，过程中耗氧量明显起伏变化。研究者通过化学手段干扰酵母的CK1，发现酵母呼吸的振荡速度变慢。另有研究发现对CK1的扰乱也会使鼠细胞生物钟发生改变。这些结果足以说明激酶对于维持正常生物节律的重要性。研究分析指出，激酶可能在有机

体内构建了简易生物时钟，作用与蓝藻的KaiA\B\C系统类似，在配置好简单的齿轮后，机体增添其他更加复杂的齿轮和模块才演化出如今的生物钟系统。然而目前仍缺乏证明激酶是现代生物钟原始祖先的直接证据。学界讨论的另一种可能性是根本不存在原始生物钟，细胞生物学的演化驱动力或许仅仅是规律性的生化反应，但这种猜想的正确性同样非常难以验证，找到原始主时钟或许是对其进行证伪的唯一途径。

（四）独立进化论

学者们一直对原始生物钟的抗氧化酶有争议，主流观点认为它负责调控信使RNA和蛋白质的复制、转录和翻译表达，在进化过程中逐渐演变成避光机制。激酶是在原始生物体内的生物时钟齿轮体系，在现代生物体内激酶的作用是多种生物钟的激发动力。例如，激酶Swe1是决定面包发酵用酵母耗氧节律的关键因素，该酵母的单个呼吸周期一般持续3小时，若Swe1被移除或发生突变，呼吸周期则明显缩短。

奥尼尔认为，现在生物体的生物钟都是在某个统一的原始母生物钟基础上演化产生的，但独立进化学说始终没有被其他学者全部否决。目前尚未有方法确认原始的母生物钟，但生物昼夜节律作用机制的本质已经得到广泛研究和讨论。生物钟的作用远不止防止机体氧中毒和被紫外线损伤。研究发现，生物钟的一大重要作用是为生化反应链的基本要素——分子制定专属的行为作用时间表，这样就能避免各种反应相互之间会发生的冲突，保证细胞活动顺利运转。令研究者好奇的一点是，为什么机体生物钟调控的新陈代谢每天都开启又关闭，而不是不休止地进行。经研究者证实，按照生物节律进行短时间内大量生产比长时间分别进行小规模生产能够节省能量。

生理学家达米安·莫兰以自然试验验证了关于节省能量的假说。有些失明的墨西哥脂鲤在不见光的洞穴中生存，其生物钟却一直保持白日模式，这种稳定的单一模式决定其保持稳定的耗氧量从而节省能量，与其相比，视力正常、生活在浅层墨西哥脂鲤白天的耗氧量明显更高。莫兰本以为可能是个体的个别现象，换了新的一批墨西哥脂鲤进行监测，依然得到了同样的结果。莫兰团队的研究结果在《公共科学图书馆期刊》发表，洞穴中墨西哥脂鲤整个昼夜周期内新陈代谢较稳定，在没有光-暗周期变化刺激的情况下节省的能量约达27%；即使是在黑暗条件下进行实验，洞穴墨西哥脂鲤的表现更佳，对比浅水区组能量使用降低约38%。

以上结果支持了在规律运转的世界中，生物钟具有能量节约性这一特点。洞穴墨西哥脂鲤的生存环境比静态稳定，光条件始终是黑暗的。莫兰于是思考新陈代谢的原动力，他认为如果生命体完成新陈代谢是在为其他生命活动进行准备，那么准备的目的没有达成就太过可惜。在正常的光-暗周期环境中，生物钟可演化出的形式多种多样，仅以某些极端环境生存的生物昼夜节律为例无法说明地球上绝大多数生命体的生物钟情况。时间生物学家海尔姆表示，失去生物钟会使生命体生存状态更好的结论令人怀疑，仅能代表一些极为特殊的情况；即使黑暗洞穴中生存的鱼没有眼睛，也不代表眼睛这一器官是无用的。她认为生物钟的演化应该是多方面因素共同决定，生物钟的必要性可能在于应对不同的外部环境。

三、人体生物节律的特征

现如今大多数研究者认同的生物节律基本特征的特点如下：

(1) 广泛性：生物节律不仅从单细胞生物到哺乳动物的整个生物体中广泛存在，而且在高级动植物的器官、组织、细胞和分子水平上均存在。

(2) 内源性：生物节律是机体先天内在、不可分割的，只要外部环境条件恒定，生物节律会后天稳定存在。

(3) 可调性：像光亮-黑暗循环这样的外界环境因素会影响生物体的昼夜节律，生物节律具有重置作用，保障内在生物节律同步于外部环境。

生物钟系统产生生物节律并对其调节维持，包含3个基本要素：生物节律的系统中枢（又称中枢生物钟）、生物节律的系统输入和系统输出。学界普遍认为哺乳动物的系统中枢位于下丘脑视交叉上核，主要产生和调控维持着整体生物节律；其他一些组织器官产生外周生物节律，外周节律又受到中枢节律的调控。各类授时因子影响着SCN产生的内源性节律，例如光暗周期、光信号强度、外部环境温度、社交因素刺激、运动和饮食等因素的影响，众多因素发挥导引作用，使生物钟本身调整相位达成与外界环境节律的同步。光信号给视网膜的感光细胞刺激使之产生兴奋，是生物节律最重要的影响因素。感光细胞的兴奋经直接或间接途径传至SCN，SCN和脑其他区域的神经元之间耦合作用，生物体各种相关基因的转录和翻译受到调节后同步于外界的光暗环境。振荡信号从SCN经过神经纤维传至大脑其他部位，通过神经内分泌机制和自主神经系统控制并调整外周组织器官的生物节律，使同步于中枢神经节律或与之相协调。生物钟系统以这种方式调节着机体各系统的功能，局部的新陈代谢和细胞的增殖活性。

目前科学家已鉴定并克隆出对产生和维持哺乳动物生物节律有重要作用的基因，这些基因包括*period1*、*period2*、*period3*、*CLOCK*、*BMAL1*、*timeless*、*CRY1*、*CRY2*和*TAU*等。当节律基因启动转录，经转录翻译合成蛋白质，达到一定浓度的转录蛋白对基因启动部位产生反馈作用，使蛋白浓度以24小时为周期进行自激励式振荡，从分子基础上产生和维持着生物节律。

四、中医理论中人体生物节律的基本特征

生物节律对人体生理功能影响重大，2017年的诺贝尔生理学或医学奖得主是杰弗里·霍尔、迈克尔·罗斯巴殊和迈克尔·杨3位美国科学家，获奖理由是“发现了调控昼夜节律的分子机制”。该发现结合时间生物学与时间医学的理论，阐述了动植物及人类通过调节生物节律与地球旋转实现同步的内在机制。这项研究也将“生物钟”推向了大众视野，生物钟调节着人体各项机能，如行为活动、激素水平、新陈代谢、体温和睡眠。当个体的生活方式与自然运行规律相背离，身体内部代谢就会发生紊乱，患

上各类疾病的风险也会随之增大。事实上，祖国医学早就有关于“生物钟”的理论，即“子午流注”。在中医的基础理论中，人与宇宙天地的整体性属于核心观念，“子午流注”正是在这个理论体系上发展起来的应用学说，对于外在环境与人体自身正常运作的结合具有指导意义。“子午流注”与“生物钟”均能诠释生物节律，因前者蕴含了中国古代哲学思想与传统医学的理论基础，其艰深的内容使大众很难理解甚至有些误解。但其实，“子午流注”涵盖了更为精妙的时间理论体系及与临床相结合的指导思路，在运动养生方面具有重要意义。

（一）以“子午流注”论阴阳

中医认为，“子”为阳气之首，“流”即是“往”，为阳生的过程；“午”为阴气之初，“注”是指“住”，代表阴藏的过程。总体以“子午”指代时间，借“流注”喻意运动。二者相合，既言整个宇宙中时空与运动的统一，也指单一个体内时间与气血的关系。不同时辰阴阳消长，维持着机体气血流注的多少与强弱，以维持正常的生命活动。

人体是一个运动的有机整体，人的生命活动在阴阳消长中持续进行，人体的内在运动与外界环境也需协调统一。《素问·生气通天论》中有述：“平旦人气生，日中而阳气隆，日西而阳气已虚，气门乃闭。”这句话的意思是人体活动应当遵循子午流注的规律，在阳气旺盛的白昼，机体功能主要表现出兴奋性，适当的运动有助于人体的气畅通；到了阴气较盛的夜晚，机体的功能则应当偏向抑制状态，宜静不宜多动。此时身体是处于顺应自然的状态，阳生阴藏，动静相宜，以达天年。

（二）“子午流注”与运动

以“子午流注”“运动”为主题词检索中国知网，共搜到文献28篇，将其进行阅读分析发现：部分文献提出的时间医学与运动时间学的论述与现代时间生物学具有相关性，将其解释为人体一切生命活动和生理、生化现象都有着相对稳定的季节和昼夜等时间节律；在特定时辰运用针灸治疗运动损伤疾病是最热门的切入点，且有13篇文章从循证医学的角度进行机制研究。祖国医学很早就有了运动养生的观念，多将“动静结合”“养神”“养形”等思想融入中国传统运动以保健延年，其中与季节节律对应的经典理论是四时养生，与昼夜节律对应的则是“子午流注”。

运动养生理论是在“子午流注”的指导下，把人体的十二条经脉分别在昼夜十二个时辰里的内在运转规律有机联系和结合，随着时辰的变化通过不同的运动处方，使不同经脉中的气血在不同时间各有盛衰，以此能更精准地因时因病制宜，最终达到养生保健的目的。

（三）十二时辰对应的运动养生

人是大自然的组成部分，人的生活习惯应该符合自然规律，即《内经》所言“法于阴阳，和于术数。”运动时间学理论认为，人的运动能力随着一天时间的推移，会出

现三个高峰期：8点至12点，14点至18点，19点至21点。此外还有三个低峰期：4点至8点，12点至14点，18点至19点。

祖国医学注重“天人合一”的整体观念，因势利导，顺其自然，合理调整气血阴阳及脏腑神志，通过一天中不同时段不同脏器及经络的特点指导运动养生，以改善和维持人体健康状态。

晚11点至次日1点，中医认为十二脏腑取决于胆，所以提倡“子觉”，《黄帝内经》中的“凡十一藏取决于胆”意即胆经功能支持着人体所有脏器的运转。骨髓造血通常是子时，保质保量的睡眠是机体储存充足能量的前提。丑时即凌晨1点至3点，此时主要是肝脏修复，而最好的护肝方式就是静心养气。

子时与丑时，胆经与肝经流注旺盛，即为胆汁及肝血推陈出新之时。正常生理情况下，胆气生发之后全身气血随之而起，继之肝内血液充足，以维护肝之疏泄功能，使之充和条达，并发挥解毒滤过之功用。

此阶段至阴至，阳气生，为阴极生阳，阳气始发之时。阴主收藏，故人在此时宜静养，潜藏阴液，养神以养形；阳始生，不宜运动，勿妄动阳气，使气血耗散，日久则面色青白，易生肝胆疾病。故该时段主静不主动，一定要睡好，使阳气得生。子时前入睡者，晨醒后头脑清醒，气色饱满；反之则阴不得藏，阴虚生内热，口干舌燥，面容枯槁。

凌晨3点至5点，肺经当令，根据中医理论，寅时人体阳气开始积聚，同时气血开始由从静转动。寅时气血行至肺经，肺主治节，调节和输送肝贮藏解毒的新鲜血液，将其输送至全身。这个阶段是从静变为动的开始，心肺功能不太好的人群不要急于起床，也不提倡早起晨练。

卯时，上午5点至7点，为大肠经当令，提倡早起不贪睡。卯时主行大肠经，此时肺经气血入大肠经，卯时天已亮，此时很多人选择晨练。但就运动时间学来说，清晨是运动低峰值，并不是最佳的运动时机。当然，晨练也有积极的一面，舒展肺气，蠕动大肠，糟粕得以排出。晨练还应根据不同人群不同季节选择适合的运动方式。如静态运动，通过提肛运动及顺时针腹部按摩来顾护肠道促进排便，可防止便秘、痔疮、脱肛等病。还能进行短时间的散步、快走、太极拳、健身气功等小强度运动，以舒缓拉伸、活动筋骨为主。

上午7点至9点，为胃经当令，是胃最为活跃的时间。巳时，上午9点至11点，为脾经当令，是脾脏最活跃的时间。辰时与巳时分别是胃经与脾经旺盛。脾胃主水谷接纳与运化，而后生化全身气血。胃经脉大血多，润宗筋，束骨而利关节；脾主四肢肌肉，病则或全身肌肉萎软无力。故7点至11点不宜多动，免耗气血。上午11点至下午1点，为心经当令，与晚11点至凌晨1点，称子午时。这两个时辰身体在造血，是休息的最佳时间，因此，要睡好“子午觉”。但午时睡觉宜睡半小时，不要过久。未时，下午1点至3点，为小肠经当令，是小肠活跃的时间。午时心经旺盛，此时至阳至，阴始生，是天地阴阳气机的转换点。人体急需补充水谷精微，气血均聚集于脾胃肠道，也不宜剧烈运动。可进行少量静态运动，应以养心为要，如瑜伽调息术、打坐等。未时

小肠经旺盛，此时水谷精微已被脾胃腐熟，小肠对其进行泌清别浊。进行适量腹部运动以助食物消化后，可进行低强度的运动，如健步走等，不应运动过量，不利消化。

下午3点至5点，为膀胱经当令，是膀胱活跃的时间。酉时，下午5点至7点，为肾经当令，是肾脏活跃的时间。申时的膀胱经气血旺盛，而膀胱主要负责着人体液体的排泄，若膀胱功能失常，将直接导致小便不利、失禁甚至发生尿闭。此时可进行长时间有氧运动或间歇中高強度抗阻运动，如跳绳、爬梯、快跑、力量训练等，有氧运动可改善气机、调畅气血循环；抗阻运动能使气血充养肌肉，肢体强健有力。运动以开畅毛孔、助周身水行为要，以遍身微微出汗为佳。肾是“先天之本”，主要影响着人体生长发育。酉时肾经旺盛，正是肾脏贮存一日脏腑精华的时段。肾精盈满，生命之根得到稳固，生命力才能旺盛，从而使人延年益寿。此时的运动可偏重强壮肾经，如健身气功，站桩等。

戌时，晚上7点至9点，为心包经当令，此时心脏与脑的神经和细胞较为活跃。戌时心包经旺盛。《灵枢·邪客》说：“诸邪之在于心者，皆在于心之包络。”此时心肺功能水平较低且平稳，可做适量中低强度的活动，如间歇中低强度运动，如游泳、慢跑等，以锻炼心肺，既有利于强壮心肺功能，又可协助加快代谢清理心脏周围病邪，利于睡眠。

亥时，晚上9点至11点，为三焦经当令。古文中“亥”的含义是孕育生命，而良好的睡眠是身体保持高度健康状态的基础。亥时三焦经最旺。三焦通百脉，汇聚着机体的宗气、中气、元气，负责各脏腑在水谷总体消化吸收和营养排泄等方面的生理功能。此时宜调畅三焦气机，睡前可进行深呼吸运动，调节胸腹腔内气血，百脉得以休养生息，才对身体十分有益。

综上所述，阴阳消长贯穿于以上十二时辰，而机体内部器官脏器以及细胞的休养生息、新陈代谢也会随之变化。十二时辰盛衰开阖，人体活动也应有强有弱，或静或动，动静结合。而具体每个时辰对应的运动形式、时间、频率及强度少有论述，也为后期建立不同的运动处方及健康管理模式提供参考。掌握运动养生的时间节律，有利于人体素质自内向外的提高，并且可以达到强身健体的效果。

第三节 生物钟的生理基础

一、生物钟的概念

生物钟是生物体随时间（昼夜、四季等）作周期性变化的生理现象。地球昼夜自转产生的循环性24小时时间节律使生物全部具有“生物钟”这一节律机制。生物钟控制着睡眠、清醒、体温、心率、血压等，这些生理活动都遵循24小时为一个周期运行着，它是一套保证我们身体机能正常运行的相对稳定的系统，生物钟也叫昼夜节律生物钟。生物钟对人体的健康具有非常重要的影响，生物钟紊乱可能会影响我们的工作、

学习、生活状态,甚至会引发心血管疾病、代谢性疾病以及神经系统等相关的疾病。因此研究生物钟对人体的健康具有非常重要的意义,研究者把影响生物钟外界的信息称之为“授时因子”,比如日出日落导致的光线明暗变化规律,平时的进食规律或社会活动规律等。当我们熬夜玩手机、不规律进食的时候,生物钟就容易紊乱,进而导致失眠、早醒、内分泌紊乱、代谢紊乱等问题。

2017年的诺贝尔生理学或医学奖就颁发给了3位美国科学家,表彰他们发现了调节生物日节律行为的基因并阐明了这些基因作用原理的重要贡献。他们的研究也让我们知道了生物钟系统与某些特定基因有关,受基因表达影响。作为生命体一切生化和生理活动的内在节律,生物钟对生物体作用重大、不可或缺,特别是对人来说,几乎所有组织细胞内都时时刻刻有节律基因在表达。中枢生物钟和外周生物钟共同构成了哺乳动物的生物钟系统,外周生物钟是指心、肺、肝、肾等脏腑器官和脂肪、肌肉等组织的细胞内,受中枢生物钟调控,维持生物节律,并调节节律基因的特异性表达。

二、生物钟的生理基础

(一) 中枢生物钟

哺乳动物的中枢生物钟是下丘脑前部的视交叉上核(SCN),具体位于口腔的上唇上方,由许多单细胞生物节律振荡器组成,起到协调各种组织生物节律的作用。研究显示,人体中枢生物钟主要负责生物节律振荡,与神经元密切耦合,具体分布在下丘脑前内侧、下丘脑腹侧和背侧脑室,负责光信号的响应,以神经和激素信号的渠道协调同步着人体细胞乃至组织器官的生物节律。视交叉和视联合分别包围了SCN的前、后腹侧,视联合纤维同视交叉纤维共存,二者轴突可能混合在一起。SCN腹侧在被第三脑室分成两部分,与第三脑室之间隔着60 μm 的无细胞层,大鼠脑切片矢状面展示了长度90 μm 、宽度424 μm 的SCN,冠状面的高度和宽度比值为0.92,SCN总体积约0.16 mm^3 。SCN这对核团与第三脑室紧邻,内部神经元密集而微小,小鼠的SCN神经元约10000个,大鼠则约有16000个,这些神经元包含视交叉上核腹侧区和视交叉上核背中区两类。视交叉上核腹侧区中的大多神经元支配血管活性肠肽(舒血管肠肽)的分泌,从而接收昼夜节律的外部输入信号;视交叉上核背中侧的神经元负责合成血管升压素(抗利尿激素)以完成近日节律的输出。

哺乳动物的SCN核团分成内核和外核两个区域,分别位于视交叉上核尾部背中区和视交叉上核腹侧区。光暗信号从视网膜的下丘脑通过神经通道传至SCN核团,神经元的输出功能和激素信号继续将信号输出至大脑其他区域和外周组织器官。信号由SCN向亚下丘脑室旁核输出,继而抵达控制体温昼夜节律的视前叶中核,同时向下丘脑背侧内核输出,投射到下丘脑室旁核参与调控激素的分泌释放,而对外侧下丘脑和视前丘脑腹外侧核的投射决定着睡眠-觉醒节律,大脑区域内与生物体控制功能有关的核团就这样和近日节律中枢时刻发生着紧密联系。

即使缺乏光信号和温度信号这样的环境因素影响,生物钟系统依然能够维持一定的昼夜节律,也就是说很多情况下在24小时附近的震荡并非严格的昼夜周期,生物体内在时钟起决定性作用。光照-黑暗循环的环境因素对哺乳动物的同化最为重要,对于生物体生理生化和新陈代谢的信号通路驱动来说,光条件起到决定性作用:外部光环境的改变被视网膜感知,具体信号通过视神经传递到SCN,对生物节律进行中央调控,后续进一步通过内分泌途径(神经递质和体液等)振荡性调控外周生物节律。SCN在节律调控中具有重要作用,下丘脑SCN损伤的小鼠表现为进食、饮水以及昼夜活动节律的紊乱,睡眠-觉醒和饮食、排泄等行为的昼夜节律都来自生物钟的作用。

研究者通过对C57/BL脑组织通过对SCN区域的细胞进行免疫组化实验,发现SCN细胞主要在小鼠胚胎期的第12~15天内生成,到这个时间节点胚胎的脑发育是大致完全的,将大鼠和仓鼠作为模型生物,实验结果基本一致。胚胎期到12天时SCN的细胞形成主要集中在中区腹外侧,这里是SCN的核部,到了胚胎期约第13.5~14.5天,可发现有新的细胞在已生成细胞周围环绕着产生,所形成的细胞群结构形似帽子,一直延伸到核部的前后部。按空间顺序,SCN中间核部细胞先生成,然后再是周围壳部细胞,细胞生成的改变影响着各个SCN区域的相对大小,从而对SCN的功能产生影响。

研究显示,哺乳动物的胎儿按照一系列自主且复杂的动态程序进行发育,胎儿生物节律依赖的近日环境由母体提供,通过这种方式准备尽可能适应出生后的生存环境。除去氧气、营养和激素水平等母体条件的影响,胚胎发育还依赖于环境的近日节律制约形成的胎儿内在节律,这种节律会直接调控胎儿的体温、代谢途径和激素分泌等生理生化活动。子宫的活动节律提供了很多时间相关的环境因素,胎儿的心率、呼吸、四肢活动和激素分泌变化都反映出生物节律的周期性。子宫内的胚胎会发生SCN震荡的研究结果引出了新的近日节律相关问题:胎儿是否具备与成人近似的生物钟系统来控制众多方面的近日节律?这种节律会受到何种信号刺激?在胚胎发育到出生乃至婴儿成长的过程中,哪些因素对近日节律影响最大?

对以人类为代表的刚出生就能活动的高级动物来说,近日节律在他们出生时就表现出来,包括人类婴幼儿心率、呼吸、新陈代谢和激素分泌释放,幼儿恒河猴的循环血浆脱氢异雄酮硫酸盐的含量,绵羊胎儿的呼吸、血浆泌乳刺激素和脑脊髓液精氨酸加压素的分泌等。到这些哺乳动物的妊娠中期,胎儿与视网膜下丘脑束有关的SCN神经元合成和神经分布已基本完成,胎儿表现出一定的节律性,如代谢活动和*c-FOS*基因表达。相反,相对来说大鼠和仓鼠这样的低等动物,其体温、行为、进食和血浆肾上腺酮的节律直到出生后才会开始发育形成。即使这些动物胎儿的SCN会调控新陈代谢和血管活性肠肽的自主神经元活动的昼夜节律,它们视网膜下丘脑束旁边的SCN神经在胎儿出生后才会分布完全,而SCN神经元也要在即将出生时才会结束合成。众多研究显示多种哺乳动物具备胎儿SCN节律由先天内在产生的共性,母体SCN控制产生的节律信号负责引导胎儿的SCN节律,多数情况下其作用是备用信号,且胎儿发育过程中,这些信号是存在特异性目标区域的。

研究证实胎儿完全能够感知母体的进食和褪黑素分泌的节律性,若大鼠在怀孕期

间SCN损伤,保证其与往常相同的正常进食时间依然可以使幼鼠拥有正常的饮水节律,但胎儿在出生后会产生产节律去同步。胎盘可将母体褪黑素传递给胎儿而避免排异反应,母体传入胎儿的适当褪黑素能帮助胎儿形成自身的褪黑素节律。研究人员对大鼠和仓鼠进行实验验证,母体褪黑素对胎儿出生后各项节律有驱动作用。对猕猴胎儿进行实验,发现其肾上腺节律的控制中枢并非SCN,还需要更多证据才能说明SCN对胎儿外周组织器官昼夜节律的调控作用。或许对于母体来说,胎儿的SCN及其他组织属于母体的外周组织,其近日节律受母体信号调节。总之,胚胎发育过程中的生物节律既表现出内在固有的SCN震荡特性,同时也受母体SCN的近日节律信号引导。同时,母体妊娠期间的SCN信号初始设置了刚出生胎儿的行为节律相位,也就是说来自母体的非光信号引导着胎儿SCN。

(二) 外周生物钟

随着生物钟研究的不断深入,人们发现在外周组织如心脏、肝脏、胰腺、肾脏、肠道甚至卵巢中都存在着生物钟。外周生物钟部分独立于中枢生物钟,具有自主节律。生物钟研究不仅有着重要的医学意义,还能够促进生物学的基础理论研究。

相比中枢生物钟,外周生物钟对光暗条件的改变更为迟钝,会更大程度地受到营养、激素、温度和代谢产物调控。维持分子层面上昼夜节律的是一个复杂的转录-翻译反馈环,由多种节律基因及其表达蛋白共同参与组成。生物节律蛋白包括生物节律循环输出蛋白(CLOCK)、大脑和肌肉芳香烃受体核转运蛋白1(BMAL1)、隐花色素家族(CRY)、周期素蛋白家族(PER)、维甲酸相关孤儿受体(RORs)、孤儿核受体REV-ERB α/β 、神经细胞PAS结构域蛋白2(NPAS2)以及酪蛋白激酶1 ϵ/δ (CK1 ϵ/δ)等。

(三) 生物节律的信息传递

细胞生物节律的主要反馈环分为正、负两个调节环路,均含有各自的节律基因和表达蛋白。CLOCK和BMAL1蛋白耦合成为异源二聚体后,正向调节环路开始,二聚体进入细胞核,与 $period$ 和 CRY 基因启动子区域E-box的结合会激活其表达,所产生的PER和CRY蛋白,二者累积到一定水平会结合成异源二聚体,该二聚体对CLOCK/BMAL1二聚体的取代会抑制 $period$ 和 CRY 基因的表达。这种负调节环路降低了细胞内的PER和CRY蛋白浓度,浓度降低到一定程度会开启新一轮正调节,如此循环反复产生振荡。还有多种调控机制共同参与这条反馈回路的调节,例如以包括乙酰化、磷酸化和泛素化等方式修饰生物节律蛋白。PER与CRY的浓度降低是结束节律负调控和再次开始新一轮正调节转录周期的必要前提,二者的降解率作为关键因素决定着生物节律周期。CK1 ϵ 和CK1 δ 这两种酪蛋白激酶负责PER蛋白的磷酸化,CK1 ϵ/δ 介导的磷酸化作用靶向性针对PER,通过 β TrCP将PER泛素化,再由26S蛋白酶将其降解。CRY1与CRY2与PER蛋白相似,分别被AMPK1和DYRK1A/GSK-3 β 磷酸化,再由FBXL3泛素化后进行降解。此外,多条核受体参与的调控环路与主反馈回路密切相关,例如,RAR相关孤儿受体(RORs)和REV-ERB在CLOCK/BMAL1二聚体与E-box结合体的

驱动下进行转录，随后RORs和REV-ERB蛋白竞争耦合*BMAL1*启动子内的RORE响应点位，且RORs会促进*BMAL1*的转录，相对地REV-ERB对*BMAL1*的转录产生抑制作用。上述反馈回路结合起来形成了复杂的生物钟调控体系，使众多靶基因的表达遵循节律性。

（四）生物节律的物质传递

CLOCK/*BMAL1*反馈回路通过诱导时钟控制基因通过对生物节律表达的调控影响着各种功能细胞的节律。一些细胞内部分泌的物质也能起到类似作用，例如单磷酸活化蛋白激酶（AMPK）和环磷酸腺苷（cAMP）。光环境影响生物节律的方式是通过激活SCN，由SCN刺激颈上神经节，开启体内多条信号通路，而黑暗条件下松果体（pineal gland, PG）合成分泌的褪黑素对SCN生物节律活动影响重大。

与生物节律相关的褪黑素分泌受SCN调控，褪黑素也能反向影响SCN，直接对近日节律的振荡产生作用。对于褪黑素影响SCN的机制有两种主流观点，一种是褪黑素作用点位在SCN膜受体，通过信号反馈使控制中央生物节律的*BMAL1*基因以及负反馈子REV-ERB α 的表达相位发生位移；其二，褪黑素对SCN表达的相位移动并不需要受体来实现。研究表明褪黑素会分别影响小鼠SCN的神经元放电和相位移动，缺失MT1受体仅致使神经元放电被消除，相位移动却没有发生变化，表明褪黑素直接使SCN的生物节律发生相位移动。

三、生物节律对健康的影响

人的多数正常生理功能，诸如一天中在下午最高的血压、心率和体温，都呈现一定的近日节律性。甚至于心血管疾病，其显而易见的近日节律性表现为发病高峰期一般在凌晨到早上六点间。血液中淋巴细胞的数量也是昼夜内振荡的，一般在夜间达到峰值，而上午处于最低水平，然而艾滋病患者的淋巴细胞计数完全失去了这种节律性。动物试验结果显示，光暗循环极大程度上决定了外周血液的各类血细胞绝对和相对数量，这说明光暗循环实际上影响了生物体的整个免疫系统。人体内血清IgE正常情况下较为稳定，而患有哮喘病的人IgE具有常人不具备的节律性——峰值出现在下午（哮喘症状容易发作在黄昏），夜间则是IgE水平的低谷。

自然环境中光照、食物和温度等各类信号控制、影响着生物节律基因具体表达，使机体从细胞到组织器官协调运转，各生化和生理活动正常进行。除了睡眠和整体运动，生物机体的各种生理活动，包括温度、血压、激素和代谢等，均在生物节律的调控下表达出昼夜节律性。正因如此，生物节律被打乱会致使从细胞到整个机体的生理变化甚至产生疾病，众多人类疾病包括肥胖、炎症、胰岛素抗性、睡眠障碍和神经退行性疾病等都与之关系紧密。具体来说，当人的作息有悖于正常昼夜节律就会导致失眠或嗜睡，引起睡眠障碍甚至于睡眠时相前移或睡眠时相推迟综合征，而不匹配的外部环境与昼夜节律则给人带来与时差体验相仿的睡眠障碍。另一类病例是代谢综合征，

很多情况下它的发生是由于生物节律和代谢途径的错位，例如胰岛素抗性和2型糖尿病就是缺失了节律基因 *BMAL1* 的胰腺β细胞的表达结果。其他一些疾病的发作同样也涉及生物昼夜节律，像是哮喘和心脏病明显更为集中地发生于清晨或夜间，而在一昼夜内其他时间段发作的概率则大大减小。

很多疾病的致病因素都很可能包含生物节律的紊乱，研究证实的疾病就包括心血管疾病、血液疾病、癫痫、乳腺和卵巢癌症、认知功能下降和睡眠障碍等。学者尝试从生物节律紊乱的角度解释人类众多疾病的发生，对肿瘤相关研究指出，昼夜节律紊乱确实参与调控肿瘤在人体内的产生和发展。经流行病学的大量调查数据总结发现，频繁进行夜班工作的女性中乳腺癌患者比例显著上升；长时间置身于光照环境中，生物节律周期失调也会明显增大啮齿动物肿瘤发病的概率。近期分子层面的研究表明，除了极大程度上决定和调控着生物节律，节律基因 *PER1* 和药物依赖症状有明显相关性，而 *PER2* 则内在关联着肿瘤的发病进展。

近年来，人们对生物节律的研究越来越深入，也延伸出了时间生物学的治疗方法，时间生物学渐渐从学术研究发展到（尤其是在治疗学领域的）临床应用，在心血管疾病和肿瘤的择时给药、内分泌系统疾病择时激素疗法以及睡眠节律调整方面取得了大量进步。临床试验证明，同步血压节律施用抗高血压药物可以使药物发挥更好的疗效；晚间用糖皮质激素，其抑制促肾上腺皮质激素（adrenocorticotrophic hormone, ACTH）的效果比清晨用药要高出一倍。对肿瘤细胞有别于人体正常细胞代谢节律的特点加以利用，将药物治疗或化疗安排在正常细胞代谢相对平缓而肿瘤细胞相对旺盛的时段，可以达成有效杀灭肿瘤细胞同时降低正常细胞伤害的目的。

除去对临床疾病治疗的重大应用价值，时间生物学的研究成果也可以应用于日常生活的行为指导。当生物节律失调时，人类警觉性和注意力均会下降，神经肌肉运动能力和敏捷性明显降低，大大降低工作效率。在充分认知这一点的基础上合理安排工作-休息的时间节律，对提高工作绩效和防止错误乃至事故发生有重大意义。

人体对生长激素、褪黑素、肾上腺素和促甲状腺素等激素的分泌有着脉冲式节律性。熟睡状态下是生长激素和褪黑素的分泌高峰期，促甲状腺素的夜间平均血液浓度水平明显高于日间。若阻断大鼠的下丘脑传入神经，其血清促甲状腺素便会丧失生物时间节律性，最终明显抑制甲状腺功能。从统计学角度对行为功能进行医学研究，发现生物节律控制着人体运动技能的周期性节律，具体来说，运动员个体体能一天当中最好的时段是下午六点到八点间，而体能低谷是早上的六点到八点，此后体能水平呈现逐渐升高趋势。一些人类的行为模式也受生物节律的深刻影响，以睡眠为例，睡眠时相提前综合征（又称百灵鸟型）与节律基因 *PER2* 突变有关，睡眠时相延迟综合征（又称猫头鹰型）则关系到 *PER3* 基因的突变。

对哺乳动物和人类模型开展研究，有充分证据显示个体的记忆和学习过程受生物钟系统影响，具体影响机制关系到肾上腺素和肾上腺皮质激素合成及分泌的近日节律。随着生物节律系统与肿瘤、癫痫、哮喘、抑郁和心血管疾病等的紧密关系被揭示，其相关研究已受到广泛热烈的关注。

■ 第四节 生物钟基因的调控网络

生物钟是生物体随时间（昼夜、四季等）作周期性变化的生理现象。生物体几乎所有的生命活动都具有先天内在的节律，这就是生物钟，它是由机体细胞的部分基因决定的。中枢生物钟和外周生物钟共同组成了哺乳动物的生物钟系统，相应的基因对二者分别进行调控，生长在下丘脑视交叉神经上核（SCN）区域的中枢生物钟调控着外周生物钟。研究显示，SCN在节律调控中具有重要作用，下丘脑SCN损伤的小鼠表现为进食、饮水以及昼夜活动节律的紊乱。随着生物钟研究的不断深入，人们发现在外周组织如肝脏、胰腺、肾脏、肠道甚至卵巢中都存在着生物钟。外周生物钟部分独立于中枢生物钟，具有自主节律。人类和很多其他生物受体内生物钟调节是人们长期以来的广泛共识，然而生物钟具体的原理和机制始终未被阐明，科学家始终没有放弃对其进行探索。三名美国科学家因从分子生物学层面揭示生物钟系统的运行机制而被授予2017年诺贝尔奖的生理学或医学奖，他们的研究成果解释了许多动植物和人类是如何让生物节律适应随地球自转而来的昼夜变换的。他们在模型生物果蝇的体内精准定位了单个涉及生物节律调控的基因，由该基因转录表达出的特定蛋白质浓度在夜间升高、白天被分解降低，即细胞的生物昼夜节律性伴随着该蛋白质的细胞含量而变化。后来三位科学家陆续发现了另外几种参与该过程的蛋白质，补充说明了分子生物学领域细胞生物钟系统的工作原理。

人的生物钟根据昼夜节律，在一天的各个时间段内精准地调控着人体包括激素释放、睡眠-唤醒、新陈代谢等在内的生理机能。若因外部环境比如长途旅行、夜班工作等造成人体生物钟节律紊乱，人会相应产生显著的身体不适；若人的生活节奏很长一段时间内违背生物钟系统的正常节律，罹患癌症、心血管系统疾病、神经系统疾病、代谢系统疾病、免疫系统疾病等风险会增加。因此，人们要注意保持规律的生活作息，避免生物钟紊乱。

一、生物钟基因

科学家通过发展分子生物学和经典遗传学的理论和手段，对生物钟基因进行了更加深入的剖析，研究已经从生物体行为学和解剖学领域转移到了SCN基因的表达。细胞内源性地基因和其表达蛋白层面上体现出振荡特征，反映出生物钟的自律性，分子基础就是胞内生物钟基因转录的蛋白质与细胞的相互作用。从细胞到动物涉及生物时钟机制的生物体，其生物钟基因组成的自主的转录-翻译反馈环具有高度的保守性。

研究者发现生物钟基因必须符合以下相关条件：①该基因的突变必然导致受其控制的生物钟节律周期的改变甚至消失；②该基因翻译表达的蛋白具有振荡性的近日