

敲响生命之“钟”

——时间生物学

□ 撰文 / 侯继业

候鸟的冬去春来，植物的“一岁一枯荣”，赤潮水华每年定期爆发，每天清晨即使没有闹钟你也会按时醒来……

奇妙之钟

生物在自然界中的活动、生长、繁殖都有其内在的节奏性，这是因为在其进化的漫长过程中，其体内形成了一种近似钟的结构，它能够随着时间的变化，来调节自身的生理活动，这种节律被称为生物钟。

生命的过程奇妙而复杂，“节律交响曲”悠扬而迷人。最早弹奏出这个音符的是公元前4世纪的亚里士多德，他记录了植物叶子在昼夜的运动情况。对人类节律音符较早有研究的应该是德国柏林的医生威廉·弗里斯和奥地利维也纳的心理学家赫乐曼·斯沃博达。他们认为，人体的生物节律由3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。

20世纪50年代后期，美国生理学家费朗兹·哈尔伯格创立了“时间生物学”理论，经过他的反复试验验证，最终，人体生物钟的概念被人们正式接受。

1972年，美国科学家在下丘脑第三脑室



底壁两侧发现了一个新的神经核团——视交叉上核，并被确认为人体生物钟的栖息地。视交叉上核是哺乳动物最重要的昼夜节律起搏器，也被称为最高指挥官，其与眼睛相联系，这也就不难理解生物钟受明暗变化影响而有规律地运行。脑垂体通过定时定量地分泌褪黑素来“操纵”视交叉上核，使人体睡眠和觉醒等生理状态呈现正常的节律。

到目前为止，科研工作者已经发现了十几个人类生物钟基因，为生物钟从行为到分子多

层次研究打下了良好的基础。

我国传统医学中,就有人类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。

张仲景是东汉时期的大医学家,临床实践经验丰富。他观察到疾病的发生、发展、治疗及预防与时间、空间的变化密切相关。他的相关论述如天人相应、因时制宜和择时用药等都是中医时间医学理论的重要组成部分。

藏医理论的形成已有几千年的历史,其理论基础归纳起来就是隆、赤巴、培根三大因素,而三大因素的变化又与一年四季变化、一天24小时的不同时段的变化息息相关。虽然具体的论述概念有所不同,但其基本思想与时间生物学所说的生物节律不谋而合。

时间生物学是研究机体乃至单细胞活动的生物节律及其时间结构和应用的一门新兴交叉性生命科学学科。它把中医的整体观和时间观引入现代生物学和现代医学,是中西医结合的一个重要方面。

◆ 费朗兹·哈尔伯格被称为现代时间生物学之父。



时差的罪魁祸首

在健康生理状态下,人体的每一个生理功能都表现出高度精密和稳定的近日节律。体温、心率和血压下午最高,听觉和痛觉傍晚最敏感。某些激素如可的松和睾丸酮早晨起床最高,胃泌素、胰岛素和肾素水平下午和傍晚最高,褪黑素、催乳素在睡眠时达到高峰。

近年,国际上利用生物节律治疗疾病和开发新药的研究十分活跃。

如果你是“空中飞人”,那么你在欣赏各国美景的同时也必须承受倒时差之苦。时差综合征是一种常常伴随长时间飞行产生的不舒适症状。

英国医学研究委员会分子生物学实验室的迈克尔·黑斯廷斯及其同事发现,一个名为c-AMP的小分子在视交叉上核中起了关键作用。而人体生物钟就位于大脑中的视交叉上核,控制c-AMP生物路径的药物或许能重新设置人体的生物钟。

同时,科研人员已经找到了实验鼠的大脑中操纵生物钟走向的基因*per1*,这项发现不仅



◆ 生物钟基因的研究已经取得长足进展, 目前发现的生物钟基因有*frq*、*per*、*tim*、*clock*、*rigui*等。

绘图 / 张雨微

有利于制造出能有效缓解时差的药物, 并进一步在癌症等疾病的治疗上有了突破性进展。

生物钟与肿瘤

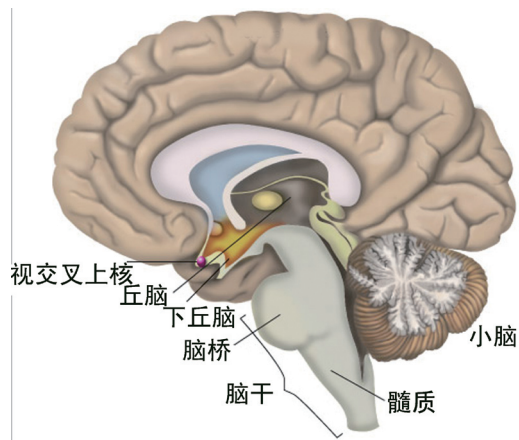
时间治疗亦称择时治疗, 是根据机体的节律特点, 选择最适时间进行治疗, 以达到最大疗效和最小毒副作用的目的, 即所谓的因时治疗。时间治疗学是利用时间生物学的理论来预防和治疗疾病。目前, 最为典型的就是肿瘤时间治疗学。

目前, 每年全世界约有700万人死于癌症, 肿瘤的防治已成为全世界科学家的共同课题。众所周知, 生物体的生理活动、生化过程以及外在行为均存在着周期节律的特征, 从系统、器官、组织水平到单个细胞, 乃至各种亚显微结构其物质代谢的变化均有一定的节律性, 这种节律性同样也表现在肿瘤细胞之间。无论基因表达还是细胞功能活动等, 肿瘤细胞的节律性均与正常组织细胞存在着明显的差异性。对肿瘤时间节律性的研究, 为肿瘤的发生、诊断及诊断治疗提供了新的思路和方法, 并已成为近年来国内外肿瘤研究领域内的热点。

乳腺癌病人有丝分裂指数最大值在15:00左右, 卵巢癌DNA合成的高峰在早晨, 何杰金氏淋巴瘤患者淋巴结中恶性淋巴瘤细胞DNA合成有近日节律, 其合成的峰值在午夜12:00时左右等等。肿瘤的血流量、血管渗透性也呈近日节律性。

宿主生物节律的改变会促进肿瘤的形成和生长, 这在小鼠实验中已经得到证明。科研人员破坏小鼠的下丘脑视交叉上核的结构, 使其生物节律受到破坏。通过观察, 科研人员发

◆ 视交叉上核的大脑结构图



现,小鼠肿瘤的发病率明显增加。类似的结论在人类中也得到证实,如果人体生物钟基因表达异常,进而引发节律的改变,最终可促使肿瘤生长或患癌风险增加。

那么,人们依据时间生物学和药理学的原理,根据肿瘤细胞的生长、代谢的时间节律的不同,选择恰当的时间进行干预,将使肿瘤的治疗达到最佳疗效和最小毒副作用。

生物钟与心血管疾病

心血管疾病是不逊于恶性肿瘤的人类杀手!心脑血管系统功能以及心脑血管疾病的发病过程均表现出时间生物学的规律。大量的临床研究资料表明,正常人群在通常情况下,心脑血管系统机能的变化均是以夜间低、白昼高,下午达到峰值的近日节律的特征出现;而在疾病状态下,如心肌梗塞、心猝死、脑血栓的形成、脑出血等,也表现出近日节律的特点,如心肌梗塞、心猝死及脑血栓形成常发生在凌晨,而脑出血性中风发生在午后。

通过以上的结果,我们可以看到生物节律和近日节律基因表达正常与否将会影响心血管机能,进而引起心血管疾病。在今后对心血管疾病的诊断、治疗和预防中,时间生物学和节律基因等因素应给以高度重视。由于血压存在着近日节律的变化,使得24小时血压有时高、有时低,采用24小时动态血压计检测血压避免出现“漏诊”或“误诊”现象,能客观、准确地诊断出高血压或低血压,以及不同生物节律特征的高血压,为高血压的治疗提供可靠的依据。

此外,英国著名内科医生弗洛耶在300多年以前就已发现哮喘病的发作在夜间加重,在

白天减轻。近年来的研究表明,夜间哮喘加重与影响炎细胞、递质、激素水平和胆碱能神经紧张的昼夜节律有直接关系。因此,许多平喘药物的疗效也都具有用药时间的依赖性,如肾上腺素、异丙肾上腺素、溴化阿托品等。夜间用药能增加药效,并减轻毒副作用。

随着大量人力物力财力的投入,无论是在基础理论研究,还是临床应用,时间生物学均显示出强劲的发展势头。近几年在《科学》、《自然》和《细胞》等世界顶尖杂志上有大量这方面的研究报道。《科学》曾在1999、2000和2002年等多次将这一领域评为最有可能取得重大突破的领域以及十大成果之一,已引起学术界的广泛关注。

也许某一天,时间生物学的相关研究就会摘得诺贝尔生理学或医学的大奖! ■

(责编 桑新华)



◆ 睡眠是脑活动而不是体外因素的结果,为了脱离对环境运转的完全依赖,在进化过程中形成了内源的生物钟。生物钟使生物体在正确的时间做正确的事,具有很大的灵活性。