

太空活动与生物节律 ——空间时间生物学,载人航天催生的新兴学科

陈善广,李莹辉

中国航天员科研训练中心,北京 100094

[摘要] 空间时间生物学是载人航天事业催生的一门新学科。空间时间生物学是在时间生物学的基础上,基于空间环境与时间结构的交互作用,研究在不同空间环境中生命系统的周期规律、产生机制及其应用的学科。本文简述了空间时间生物学的学科背景、基本概念、研究内容、基本技术方法及其在未来载人航天活动中的应用前景。

[关键词] 空间时间生物学;载人航天;生物节律

[中图分类号] R85

[文献标识码] A

[文章编号] 1000-7857(2007)10-0044-06

Spaceflight Activity and Biological Rhythm: Space Chronobiology, a New Discipline Born from Manned Spaceflight

CHEN Shanguang, LI Yinghui

China Astronaut Research and Training Center, Beijing 100094, China

Abstract: Space chronobiology is a new discipline born from the development of manned spaceflight. As a branch of chronobiology, this new discipline studies the interaction between space environment and time structure, and the rhythm of biological systems, its mechanism and applications under various space environments. This paper discusses its background, basic concepts, research content, research techniques and methods; also its applications to spaceflight.

Key Words: space chronobiology; manned spaceflight; biological rhythm

CLC Number: R85

Document Code: A

Article ID: 1000-7857(2007)10-0044-06

21 世纪已成为空间科学、技术与应用蓬勃发展的世纪,载人航天发展的路线图已经由 20 世纪的载人飞船→航天飞机(运输飞船)→空间站,转变为 21 世纪的载人飞船→月球基地→载人火星探测。人类将通过对空间这一新的领域的探索 and 开发而实现飞跃式发展。载人航天的纵深发展既着眼于空间资源的开发利用,又关注人类开拓天疆的长远规划。而空间环境所提供的资源环境为揭示生命现象的未解之谜提供了独特的舞台,也极大地促进和推动了生命科学的发展进步,并不断催生着新兴学科的诞生——空间时间生物学就是其中的一个。

1 学科背景

宇宙空间环境,对人类健康和生存有着重要影响。众所周知,太阳黑子爆发时产生的耀斑直接影响地球生物的生命活动。研究表明,某些疾病的流行周期与太阳的活动周期有关,太阳黑子的活动周期是 11 年,1173-1979 年的 806 年间,共发生 56 次世界级的流行性感,均与太阳活动周期最盛期一致;太阳黑子爆发时,人的反应速度减慢 3/4,错误动作也相应增加。有报道,心脏病猝死率和某些慢性疾病的病情加剧,均与太阳活动增强有关。每当太阳活动衰退年份,黄鼠、小家鼠和田鼠的繁殖力大增。

《灵枢·岁露篇》说,“人与天地相参也,与日月相应

收稿日期:2006-12-19

基金项目:中国载人航天工程项目

作者简介:陈善广,男,中国航天员科研训练中心,研究员,研究方向为人-机-环工程;E-mail: tigeresg@163.com

也,故月满也海水西盛,人血气积”,“月廓空,则海水东盛,人血气虚”;“月有阴晴圆缺,人有悲欢离合”等既是触景生情的千古佳句,也是月望月朔周期与人类情绪变化相关的客观反应。西方学者则指出,每一种生物都要经受月球对地球的重力影响,使得人体具有生物学“涨潮”和“落潮”的周期性生理特征反应。

人类活动疆域不断拓展,从近地轨道到深空探测,从月球建基到火星生存,在人类向更高、更远探索的征程中,空间环境与人类的相互作用已经成为制约人类纵深发展的重要因素,也是人们认识自己、认识生命世界的博大舞台。40 多年的空间探索使人类对外层空间和生命现象有了更深刻、更本质的认识,正在从了解空间、认识空间,走向适应空间、利用空间的过程。虽然已知微重力环境是导致大量航天医学问题发生的主要原因,然而不同星际轨道的重力环境、自转公转周期、星际间引力作用对人体节律及其连锁反应的影响不容忽视。

宇宙中的一个重要现象,就是周期性。周期性振动,即节律性,它是以时间和空间的形式展现的。自然,有自然的节律;生物,有生物的节律。二者关系密切,相互影响。E. Bakken 等说,“在过去的 35 年,科学家已证明机体在时间中呈现动态变化,并称之为时间生物学,这些变化的主要成分是节律性,让其自由运转时,它们的周期接近于天文或社会周期,以至于它们能够通过建立过程而‘同步’,某些节律不会被紧密‘锁住’,而是缓慢迁移……”^[1]。空间科学的飞速发展,对人类认识自然、认识生命提出了更高的要求,同时也为深入探索自然环境与生命世界提供了全新的舞台。因此,在研究生物的时态特点为主要内容的时间生物学基础上,以研究空间环境条件下生物节律现象规律的学科——空间时间生物学应运而生。

2 基本概念溯源

2.1 时间生物学

2.1.1 基本概念

时间生物学是探讨生物时间结构机理与生命重要结构表现的科学,即研究生命活动的周期规律(生物节律)及其产生机制与应用的学科。每个人从其诞生直至生命终结,体内都存在着多种自然节律,如体力、智力、情绪、血压、经期等,人们将这些自然节律称为生物节律或生命节奏等^[2-3]。

生物节律是内源性的,它是生物体在进化过程中为抵御大自然环境,如射线、气温、光照等周期变化的影响而逐渐形成的机体内在的节律,并表现出与大自然环境周期性变化相似。因此,生物节律的命名,常与自然环境周期结合在一起,例如近日节律(约 24 h)、近七日节律(约 1 d)、近月节律(约 1 mon)、近年节律(约

1 a)^[4]。

2.1.2 起源及发展

近代时间生物学是近 50 年发展起来的新兴学科,但早有关于生物节律、人类生理功能与天时的关系等的记载,无论是我国还是国外,都可以追溯到数千年前。在我国,距今约 3 000 年的《大戴礼记·夏小正》中就记载了关于作物生长、动物迁徙和鸡啼的时间节律的记录。在国外,古希腊哲学家 Aristotio(公元前 384-322)曾在其著作中记载了动物活动的周期性。

20 世纪 30 年代以后,有关时间生物学的研究发展迅速。1937 年,在瑞典成立国际生物节律学会;1950 年,在国际生物节律学会的基础上成立了国际时间生物学会,并在美国召开了国际时间生物学会,对时间生物学的研究和发展起到了极大的推动作用。在此以后,与生物学有关的学科,特别是在医药科学方面,纷纷建立了以时间生物学原理和方法为基础的相应分支学科。最近 10 余年,我国广泛进行了时间生物医学研究。1988 年 10 月,由四川省时间生物学会主办了国际时间生物和时间医学学术会议,并成立了中国时间生物和时间医学学会,对促进我国时间生物医学研究和国际学术交流起到了推动作用。

2.1.3 生物钟与生物节律

时间生物学是在人体生物钟学说的基础上兴起并建立起来的。生命需要节律,需要各种节律的相互协调,更需要节律的守时,即生物节律的严格的“时空”调控。

早在 19 世纪末,科学家就注意到了生物体具有“生命节律”现象。上世纪初,德国内科医生威尔赫姆·弗里斯和一位奥地利心理学家赫尔曼·斯瓦波达,通过长期的临床观察揭开了其中的奥秘。原来,在病人的病症、情感以及行为的起伏中,存在着一个以 23 天为周期的体力盛衰和以 28 天为周期的情绪波动。大约过了 20 年,奥地利因斯布鲁大学的阿尔弗雷特·泰尔其尔教授,在研究了数百名高中和大学学生的考试成绩后,发现人的智力是以 33 天为波动周期的。于是,科学家们将体力、情绪与智力盛衰起伏的周期性节奏,绘制出 3 条波浪形人体生物节律曲线图,被形象地喻为一曲优美的生命重奏。到了 20 世纪中叶,生物学家又根据生物体存在周期性循环节律活动的事实,创造了“生物钟”一词,即调控生物节律运转的调控器,或记时器^[5-6]。

目前,关于生物节律产生的机制,特别是近日节律产生机制已成为生命科学的一个热点和前沿性问题。关于近日节律机制,认为产生生物节律的中枢,主要是在中枢神经系统中的视交叉上核它是由该处神经元中一组与生物节律有关的基因,称为近日钟基因,在自身表达调控形成一个自激振荡的环路而不断地自激振荡下去。这种自激振荡过程完成一个周期大约为 24

h,形成了近日节律,然后通过传出途径将这种自激振荡产生的近日节律传出去,形成机体的各种生物变量的近日节律。近年来,发现这种生物钟基因不仅在中枢神经系统产生振荡,而且在外周组织中同样存在这样的生物钟基因自激振荡产生近日节律。外周近日节律通常受中枢生物节律的调控,而与中枢同步。在近日钟基因系统中不断发现新的基因,而使这一近日钟学说得到不断完善^[7-11]。近几年来,*Science*、*Nature* 和 *Cell* 等世界著名杂志均报道了大量这方面的研究工作。*Science* 曾在 1999、2000 和 2002 年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^[12-13]。

关于生物节律及生物钟的机制虽已有所发现,但至今还没有明确的解释;影响生物节律的重要因素——光和时间除了影响褪黑激素分泌外,是否还有其他途径参与机体的生物节律的调节尚不清楚^[14-16]。

2.1.4 空间环境与生物节律

地球生物在长期的进化过程中与地球、月球和太阳朝夕相伴,由此形成的与日、月、年、超年节律相关的生物节律,是地球、月球和太阳活动规律与节律在生物和人体生命活动中的反映。人体的生命活动是按时序进行的,体内的所有器官、组织系统都是按照其各自特有的节律周期运转的,这些节律表现正在不断被揭示,并为人们应用现代数学分析法进行量化分析。

随着人类航天活动的快速发展,人类活动的空间疆域不断拓展,而处于地球以外的空间环境,如近地轨道、月球和地外行星等,其日、月、年的时间周期与地球上迥然不同。这种空间与时间等因素相互作用,致使生命系统调整其固有的生物节律,以适应空间环境和由此产生的新的时间节律,由此出现了空间环境条件下的种种引人关注的“异常”现象^[17]。

空间飞行期间航天员们所面对的最困难的任务之一是获得良好的夜间睡眠。睡眠时间明显缩短是航天飞行中存在的普遍现象。在空间飞行中,没有地球昼夜概念,飞船绕轨道一周相当于地球约 90 min(即 90 min 为 1 昼夜周期),在 24 h 的周期中,经历 16 次日落、日出。当然,睡眠问题不仅仅是时间周期问题,还有舱内噪声、相对密闭狭小、任务压力等多种应激的问题^[18-21]。

空间飞行中推荐给航天员的休息时间是 8 h/day,无奈他们每天能够享受的休息时间一般均比地球减少 0.5~2.5 h。尽管许多航天员认为,6 h 的睡眠时间足以保障充分的休息,但实际上睡眠不足(与地球周期相比)导致兴奋/易怒、健忘和疲劳是客观存在的。

超过半数的航天员在飞行的某些时间段需要睡眠疗法。不断积累的证据表明,无论是睡眠不足的累积效应还是睡眠药物对其工作能力和行为改变的影响都提醒航天医生需要寻找新的对抗措施解决睡眠问题。

近年来,大量在航天飞机、和平号空间站和正在运行的国际空间站中进行的实验证明,空间飞行中的睡眠问题与微重力和昼夜节律变化相关,并进行了大量有关睡眠的实验研究。主要通过睡眠监测仪检测睡眠过程中脑波、呼吸、眼动、体温、肌紧张性、心脏活动、呼吸与血氧水平的关系,了解不同睡眠阶段的睡眠模式。最明显的发现是慢波睡眠减少,即深度睡眠减少了至少 1/3。同时,随着飞行的进一步延长,航天员对于睡眠不足的感觉减少,更多地表现为敏捷性降低。睡眠还与免疫系统功能密切相关,当睡眠不足持续增加时,伴随而来的是免疫功能的明显降低。因此,近几年国际空间站频频提出“NASA nap”的概念,以期帮助航天员得到更有效的休息。波士顿 Brigham and Women 医院睡眠专家 Charles Czeisler 博士曾尝试利用 melatonin(褪黑素)做为睡眠调节剂,这是一种自身由松果体分泌的激素,可以促进睡眠,但又不会影响工作效能,以改善航天员的睡眠和工作状态,取得了一定效果^[22-24]。

值得关注的是,在 STS-78 飞行任务中,人们惊异地发现体温节律或尿中的生物化学指标节律并没有明显的改变(一般说来,其与生物节律具有明显的相关性)^[25]。其实这与此次航天飞机飞行任务的设计有关,该次任务的飞行发射时间特意选在白天,同时在 17 天的飞行中,工作的作息安排经特别设计,注意到不影响原有的生物节律。这次飞行也是唯一的一次为研究节律变化而对飞行任务程序进行的专门设计。不容置疑,在飞行任务中基于节律性考虑的任务程序的设计越少,出现紊乱的可能性就越大。因此,认识空间环境对睡眠和生理节律的影响有助于降低疾病风险,提高对抗措施的有效性,特别是发展长期飞行中的有效防护措施^[26]。

2003 年,NSBRI 的 Harvard 医学院启动了由 Charles Czeisler 博士负责的人的因素、睡眠和时间生物学战略计划(Human Performance Factors, Sleep and Chronobiology Strategic Plan),其目标在于通过研究睡眠等生物节律的特征规律,获得最优化的工作设计和工作效率。

针对未来的星际探索,美国 Minnesota 大学的 F. Halberg, G. Cornelissen, O. Schwartzkopff, San Jose 州立大学的 D. Holley 和 NASA Ames 研究中心的 C. M. Winget,提出了 Chronoastrobiology 的概念。Chronoastrobiology 一词来源于时间 chronome(time structure)和地外生物学 astrobiology,该学科涉及生命起源与系统的物理环境变化之间的相互关系。该学科的目标是建立连续的生理学和物理环境变化的监测、整合、比较分析体系,系统地监测广泛的物理环境的节律性变化与个体发生过程中具有明显时间特征的器官系统的节律变化,比较地球适应性的生理层次在外层空间中的变化

特征;聚焦于太阳-地球物理时间对生命起源的影响,关注外源性节律与自身节律的关系,寻找混沌中的变化规律,在地球环境和空间环境中,通过相关伴随出现的事件的吻合性或近似吻合性,揭示地球物理变化与生物学事件的相关性。例如年节律与某些疾病(如癫痫)发生的吻合度;地磁波动与心电图、脑电图间的相关性。一方面通过对地球之外的月球、火星和其他行星运行特点的系统监测,为人类未来探索提供支持;另一方面也期望通过发生的生物学事件预测可能出现的地球物理周期^[27-28]。

2.2 空间时间生物学

2.2.1 概述

1) 概念

空间时间生物学就是在时间生物学的基础上,基于空间环境与时间结构的交互作用,研究在不同空间环境中生命系统的周期规律、产生机制及其应用的学科。

2) 研究内容

时间生物学的一个重要的理论问题是生物节律的本质,它涉及生物体内在因素决定的内源说、外界信息所导致的外源说和生物体与环境相互作用的综合说等。而空间时间生物学的一个重要命题是空间因素(空间环境与航天飞行)对生物节律的影响。

内源说认为,生命节律是由人体自身的内在因素决定的。对夜间活动的仓鼠的试验表明,在外界条件变化的情况下,如在与地球自转方向相反的条件下,仍然有相似的节律。人在恒温与外界隔绝的地下,也表现出近似于 24 h 的节律,因此,人的生命节律是由人自身的因素造成的。传统的看法认为,生物钟的确切位置在下丘脑前端、视交叉上核内,该核通过视网膜感受外界的光和暗,使之与体内的时钟保持同一节奏。也有人认为,生物钟现象与体内的褪黑素有密切的关系,由于褪黑素是由松果腺所分泌,因此生物钟也应该位于松果体上^[18,24]。

外源说认为,某些复杂的宇宙信息是控制生命节律现象的动因。美国学者弗兰克·布朗博士认为,人类对广泛的外界信息,如电场变化、地磁变化、重力场变化、宇宙射线,其他行星运动周期、光的变化、月球引力等极为敏感,这些变化的周期性引起了人的生命节律的周期性^[29]。

综合地说,是人体与环境相互作用的理论。

空间时间生物学通过探索人体与环境的相互作用,将大大丰富关于生物节律本质的学术内涵。

2.2.2 空间时间生物学的主要研究内容

时间生物学的研究内容主要涉及生物节律的特征与分类,生物节律有关的细胞学,分子生物学机制,生物节律的研究方法,时间药理学,时间病理学,时间毒

理学,时间免疫学等学科分支。

空间时间生物学与传统意义上的时间生物学的不同之处在于,“空间”这个新变量对生物体的节律行为有显著的影响。因此,其研究思路和方法具有一些新的特征:将生物体、时间、空间等因素视为一个系统,按照系统生物学的观点和方法,对影响生物体功能和行为的时空因素及其作用机制、特征进行识别,并试图对不同时空环境下生物体功能和行为特征的变化趋势进行预测,用于指导临床医学和航天实践。

空间时间生物学的研究内容主要涉及:对航天活动中影响生物节律的因素,风险因素的识别与分类,空间生物节律变化的机理(包括相关的细胞学、分子生物学、集成系统生物学研究),空间生物节律变化的对抗措施,相关生物节律干预,调控技术在人类疾病治疗领域的应用等。具体可以分为以下 4 类。

1) 用系统生物学的观点和方法研究空间因素对生物节律的影响。例如,研究人类处于近地轨道、月球和地外行星等处时,由于环境因素引起的生命系统内部生物节律的变化,以及其他功能与行为的变化特征。

2) 空间因素的时间生物学效应及其机理。包括:监测空间生物节律的变化,研究空间飞行因素(如微重力、光强改变、隔离等)对睡眠等节律的影响;研究航天中睡眠缺失或不足等生物节律变化对神经、内分泌、免疫功能、行为等方面的影响^[30]。

3) 空间中生物节律的调控与对抗技术研究。探索调控、防护空间中人体睡眠等生物节律的技术措施,例如行为、药物、环境光照改变等措施,以维持正常的生理功能 and 能力。

4) 空间时间生物学在生理预测与航天计划设计中的应用。基于生物节律的人体生理功能和能力的预测,即根据环境因素与人体生物节律预测航天员功能与能力,预测对抗措施对能力、代谢功能、身体健康的影响,并据此对航天活动计划进行优化设计。

因此,空间时间生物学是生物学、系统生物学、天文学、物理学、数学等多学科交叉的产物。

2.2.3 空间时间生物学研究技术与方法特征

空间时间生物学研究既遵循时间生物学的一般研究技术,又具有明显的特征性。

1) 时间生物学研究的是单位时间内某些生物现象的变化节律,这一属性要求其研究方法具有一定的连续性。例如,在心血管系统的时间生物学研究中,一般以 24 h 为一基本单位,目前临床上广泛应用的动态心电图监测技术与动态血压监测技术均属较理想的研究手段,可连续监测 24 h 甚至更长时间内心率、血压、心律失常、心肌缺血等生理病理现象频度与时间的函数关系。心率变异分析技术(含能谱及频谱分析)则是在动态心电图基础上开发出的一种更具针对性的研究手

段,对预测恶性心律失常的发生具有较重要意义。血清学检查也是时间生物学的一种重要的研究方法,例如连续监测 24 h 内血清儿茶酚胺浓度对于观察 ANS 功能具有重要意义,但由于受试者很难接受在一昼夜内反复多次采血,故目前该方法主要应用于动物实验中。对于某些生化指标,尿液检查不失为一种较为理想的方法。例如采用留置导尿管方法(以避免因主动排尿影响患者的睡眠节律),每小时采集一次尿液标本,检测儿茶酚胺代谢产物,对于研究交感神经功能的变化具有可靠价值。其他一些物理检查,如反复多次进行心脏超声检查监测心功能变化节律。

2) 现代数学动力学的动态和复杂体系的分析方法,如非线性动力学、余弦曲线法等动态描述随时间进程变化的生物节律特征。

3) 生理组学、基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学、相互作用组学和表型组学等现代系统生物学技术,为揭示生命现象变化进程的本质提供了有效武器。生理组学研究动物各脏器的相互作用和协同;基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学分别在 DNA、mRNA、蛋白质和代谢产物水平检测和鉴别各种分子并研究其功能;相互作用组学则系统研究各种分子间的相互作用,发现和鉴别分子机器、途径和网络,构建类似集成电路的生物学模块,并在研究模块的相互作用基础上绘制生物体的相互作用图谱;表型组学是生物体基因型和表型的桥梁,目前还仅在细胞水平开展表型组学研究。

载人航天技术的蓬勃发展为研究不同航天环境中生命节律的变化适应特征提供了独特的空间环境平台。

2.2.4 空间时间生物学的应用领域

空间因素对生物节律的影响研究,将大大丰富系统生物学中关于时间、空间维度对生命系统的作用等理论认识。例如,研究人类处于近地轨道、月球和地外行星等处时,由于环境因素引起的生命系统内部生物节律的变化,以及其他功能与行为的变化特征,将有利于了解地球生命的起源及生命进化中空间因素的作用,对于地球生命的探索亦具有理论指导作用。

空间时间生物学在指导航天实践应用方面主要体现在如下。

1) 指导任务周期的设计和选择

通过研究人类处于近地轨道、月球、地外行星、长期星际旅行等环境中的生物节律变化,可以从宏观和系统层面上指导航天飞行中任务周期的设计与优化,亦可辅助进行飞行时间窗口的选择。

2) 提高航天员健康保障的有效性

由于睡眠等生物节律广泛地调控着各种生理功能(如体温、心血管活动、呼吸、免疫反应等)、激素功能

(如生长激素、褪黑素、皮质醇、甲状腺素等)、行为(如运动、动作、姿态等)、认知功能(如疲劳、警觉、清醒、记忆、感知等),在航天等活动中,尽管有选拔、训练、营养、心理支持、环境保护等各方面的保障和支持,但其生理功能和能力仍然避免不了人体内部生物节律、生物钟系统的控制与平衡。因此,在基于对空间环境条件下人体生物节律变化特征充分认识的基础上,开展航天员的健康监测与维护,可以增强医学防护对抗的针对性,提高医学保障效率,保证航天员良好的身心状态与工作效率。

3) 科学设计航天员活动安排

航天活动中航天员需要完成大量繁复的操作程序,操作复杂的设备设施,要求航天员保持清醒和警觉的生物状态。而诸多研究资料表明,重力变化和其他航天因素会引起生物节律的紊乱、睡眠的严重减少或不足^[31]。这些风险因素来自于失重、光照周期改变、睡眠或休息机会的减少等。通过对节律影响因素的识别、分类和对生物节律的影响进行预测,可以优化航天员日程安排、实行合理的工作与休息程序,提高操作、认知效率。

3 对我国空间时间生物科学研究与发展的建议

1) 尽快开展空间时间生物学学科的系统研究,组建相关实验室,加强与国际同行的交流,促进这一新兴学科快速发展。

2) 充分利用我国载人航天工程背景与发展契机,在开展地基研究的同时,积极推进天基平台实验技术、基础与应用研究。

3) 注重载人航天发展需求与理论探索的有机结合,积极拓展航天医学、空间生命科学研究领域,充分发挥医工结合优势,扶持新型交叉学科,实现学科理论的原始创新。

4) 强化新型学科理论对于载人航天实践活动的指导作用,更科学、更有效、更经济地设计、发展载人航天活动,特别是在航天员健康和高效工作中发挥作用。

参考文献(References)

- [1] BAKKEN E. Regulation of the mammalian circadian clock by cryptochrome[R/OL]. [2006-08]. <http://edrv.endo-journals.org/>.
- [2] AMIR S, STEWART J. Conditioning in the circadian system[J]. *Chronobiol Int*, 1998, 15: 447-456.
- [3] ASCHOFF J, FATRANSKA M, GIEDKE H, *et al*. Human circadian rhythms in continuous darkness: Entrainment by social cues[J]. *Science*, 1971, 171: 213-215.
- [4] SCHIBLER U. The daily rhythms of genes, cells and organs[R/OL]. [2005-07]. <http://www.pubmedcentral.nih.gov>.

- gov/.
- [5] LEE C, ETCHEGARAY J P, CAGAMPANG R A, LOUDON A S I, *et al.* Posttranslational mechanisms regulate the mammalian circadian clock[J]. *Cell*, 2001, 107: 855–867.
 - [6] REPPERT S M, WEAVER D R. Coordination of circadian timing in mammals[J]. *Nature*, 2002, 418: 935–941.
 - [7] BITTMAN E L, DOHERTY L, HUANG Liye, *et al.* Period gene expression in mouse endocrine tissues [J]. *Am J Physiol Regulatory Integrative Com Physiol*, 2003, 285: 561–569.
 - [8] GUO H, BREWER J M, LEHMAN M N, *et al.* suprachiasmatic regulation of circadian rhythms of gene expression in hamster peripheral organs: Effects of transplanting the pacemaker[J]. *J Neurosci*, 2006, 26: 6406–6412.
 - [9] ARJONA A, SARKAR D K. Circadian oscillations of clock genes, cytolytic factors, and cytokines in rat NK cells[J]. *J Immuno*, 2005, 174: 7618–7624.
 - [10] ALVAREZ J D, SEHGAL A. The thymus is similar to the testis in its pattern of circadian clock gene expression [J]. *J Biol Rhythm*, 2005, 20: 111–121.
 - [11] TONG Y, GUO H, BREWER J M, *et al.* Expression of *haPer1* and *haBmal1* in syrian hamsters: Heterogeneity of transcripts and oscillations in the periphery [J]. *J Biol Rhythms*, 2004, 19: 113–125.
 - [12] BALSALOBRE A, BROWN S A, MARCACCI L, *et al.* Resetting of circadian time in peripheral tissues by glucocorticoid signaling [J]. *Science*, 2000, 289: 2344–2347.
 - [13] CERMAKIAN N, MONACO L, PANDO M P, *et al.* Altered behavioral rhythms and clock gene expression in mice with a targeted mutation in the *Period1* gene [J]. *EMBO J*, 2001, 20: 3967–3974.
 - [14] MORSE D, CERMAKIAN N, BRANCORSINI S, *et al.* No circadian rhythms in testis: *Period1* expression is Clock independent and developmentally regulated in the mouse[J]. *Mol Endocrinol*, 2003, 17: 141–151.
 - [15] ZYLKA M J, SHEARMAN L P, WEAVER D R, *et al.* Three period homologs in mammals: differential light responses in the suprachiasmatic circadian clock and oscillating transcripts outside of brain [J]. *Neuron*, 1998, 20: 1103–1110.
 - [16] GOEL N. Late-night presentation of an auditory stimulus phase delays human circadian rhythms[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2005, 289: 209–216.
 - [17] WANG Zhengrong, LIU Yanyou, WANG Yueqi, *et al.* Research progress in chronobiology[J]. *Sichuan Journal of Physiological Sciences*, 2005, 27(4): 260–263.
 - [18] Haut S R. Chronic disorders with episodic manifestations: focus on epilepsy and migraine[R/OL]. [2006–02]. <http://jbr.sagepub.com/cgi/content/abstract/10/2/105>.
 - [19] ZIMECKI M. The lunar cycle: Effects on human and animal behavior and physiology [J]. *Postepy Hig Med Dosw*, 2006, 60: 1–7.
 - [20] BAEHR E K, EASTMAN C I, REVELLE W, *et al.* Circadian phase-shifting effects of nocturnal exercise in older compared with young adults [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2003, 284: 1542–1550.
 - [21] SMITH R G, BETANCOURT L, SUN Yuxiang. Molecular endocrinology and physiology of the aging central nervous system[R/OL]. [2004–11]. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1500940>.
 - [22] BARGER L K, WRIGHT K P, Jr, HUGHES R J, *et al.* Daily exercise facilitates phase delays of circadian melatonin rhythm in very dim light [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2004, 286: 1077–1084.
 - [23] BOIVIN D B, CZEISLER C A. Resetting of circadian melatonin and cortisol rhythms in humans by ordinary room light[J]. *Neuroreport*, 1998, 9: 779–782.
 - [24] BAEHR E K, REVELLE W, EASTMAN C I. Individual differences in the phase and amplitude of the human circadian temperature rhythm: With an emphasis on morningness-eveningness [J]. *J Sleep Res*, 2000, 9: 117–127.
 - [25] CZEISLER C A. NSBRI Human performance factors, sleep and chronobiology team strategic plan [R/OL]. [2007–02]. <http://www.nsbri.org/Research/StrategicPlans/Sleep2003.pdf>.
 - [26] WANG Ling. Developments of chronobiology abroad[J]. *Journal of Biomedical Engineering*. 2005, 22 (1): 185–188.
 - [27] CASAL J J, YANOVSKY M J. Regulation of gene expression by light[J]. *Int J Dev Biol*, 2005, 49: 501–511.
 - [28] WANG Zhengrong, CHEN Shanguang, JI Zhihong, *et al.* Research progress in chronobiology[J]. *Space Medicine & Medical Engineering*, 2006, 19(4): 309–312.
 - [29] BAE K, JIN X, MAYWOOD E S, *et al.* Differential functions of *mPer1*, *mPer2*, and *mPer3* in the SCN circadian clock[J]. *Neuron*, 2001, 30: 525–536.
 - [30] STINSON S M, CORNÉLISSEN G, SCARPELLI P T, *et al.* Self-measurement and ambulatory monitoring of blood pressure: A subject's chronobiological perspective [J]. *Biomed Pharmacother*, 2002, 56(Suppl 2): 333s–338s.
 - [31] BORER K T, CORNÉLISSEN G, HALBERG F, *et al.* Circadian blood pressure overswinging in a physically fit, normotensive African American woman [J]. *American Journal of Hypertension*, 2002, 15: 827–83.

(责任编辑 朱宇)