

• 理论研究 •

“昼夜节律的阴阳机制”还原与重构初探^{*}

刘应超¹ 李毅¹ 武丹¹ 周亮² 张斯琦¹ 赫梓煊² 东艺群³ 焦志华² 鲍春龄² 东贵荣^{2#}

(1 上海中医药大学 上海 200120; 2 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院;

3 华东师范大学第一附属中学)

摘要: 昼夜节律,又称生物节律或生物钟,是生命以约24 h为周期的节律性活动。西医学以基因、蛋白质等阐释生物节律的分子机制,中医自古以阴阳转化、卫气入阴出阳等理论阐述睡眠-觉醒机制。通过对太极图、重阴转阳、重阳转阴、卫气昼夜调节运行理论的还原与重构,阐释新的昼夜节律的阴阳机制,发现两种机制的阴阳消长与基因振荡、对立统一与负反馈调节、卫气运行与生物钟定位等有互通互用之处。深入探索昼夜节律对了解生命的原理、解决健康问题意义重大,具有未知的神秘和广阔的前景,学习与研究中医药数千年的智慧可为今人指点迷津,带来灵感与启发。

关键词: 昼夜节律; 生物钟; 基因; 阴阳; 脏腑经络卫气

doi: 10.3969/j.issn.1006-2157.2021.07.003

中图分类号: R226

A preliminary study on the reduction and reconstruction of the yin-yang mechanism of circadian rhythm^{*}

Liu Yingchao¹, Li Yi¹, Wu Dan¹, Zhou Liang², Zhang Siqi¹, He Zixuan², Dong Yiqun³, Jiao Zhihua², Bao Chunling², Dong Guirong^{2#}

(1 Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200120, China; 2 Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China; 3 First Affiliated Middle School, East China Normal University, Shanghai 200086, China)

Abstract: Circadian rhythm, also known as biological rhythm or biological clock, is the circadian activity of life with a cycle of about 24 hours. Western medicine uses genes and proteins to explain the molecular mechanism of biorhythm, while traditional Chinese medicine, since ancient times, has been elaborating the sleep-wake mechanism with theories such as yin-yang conversion and defense qi entering yin and exiting yang. Through restoring and reconstructing *Taiji* diagram, extreme yin turning into yang, extreme yang turning into yin, defense qi circadian regulation, to explain the new yin-yang mechanisms of the circadian rhythm, we can find the waning and waxing of yin-yang and genes oscillation, the unity of opposites and negative feedback regulation, defense qi movement and the biological clock positioning are interoperable. Circadian rhythm is of great significance to the in-depth understanding of the principle of life and the solution of health problems, with unknown mysteries and broad prospects. Learning and researching the wisdom of Chinese medicine for thousands of years can provide guidance and inspiration

刘应超,男,在读硕士生

通信作者: 东贵荣,男,主任医师,教授,博士生导师,主要研究方向: 经穴-脑髓-脏腑相关与针刺效应特性规律, E-mail: dongguirong2000@126.com

* 国家重点研发计划“中医药现代化研究”重点专项(No. 2019YFC1712204),全国名老中医药专家传承工作室建设项目(No. YY.008.02.01)

for the present generation.

Keywords: circadian rhythm; biological clock; genes; yin-yang; *zangfu*, meridians, defense qi

Corresponding author: Prof. Dong Guirong, Ph. D., Doctoral Supervisor. Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, No. 110, Ganhe road, HongKou District, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437. E-mail: dongguirong2000@126.com

Funding: Key Projects of the National Key R&D Program "Modernization Research of Traditional Chinese Medicine" (No. 2019YFC1712204), Inheritance Studio Construction Project of National Famous Traditional Chinese Medicine Experts (No. YY.008.02.01)

Conflicts of interest: None

太阳是地球上所有生命的能源和动力,地球约365 d公转1周,约24 h自转1周,能量的律动为生命带来昼夜明暗交替。亿万年来人类一直坚守日出而作、日落而息的作息规律,因此演化出生物钟系统以适应环境周期性的变化。中西方医学均对这一神秘的现象及其背后的机制进行了深入探索。

1 生物节律的分子机制

西方对于生物节律的研究可以追溯到17世纪,1960年在美国召开的生物节律国际会议,标志着其作为一门新的学科正式问世。北京时间2017年10月2日,瑞典卡罗琳斯卡医学院在斯德哥尔摩宣布将2017年诺贝尔生理学或医学奖授予美国3位科学家,以表彰他们为调节生物钟相关基因及分子机制的发现所作出的贡献。

1.1 生物钟基因系统

20世纪70年代,科学家发现果蝇 *period* 基因在一天中特定的时间段活性增强,并转录、翻译产生蛋白质 PER,随后与之相关的 *timeless* 基因也被激活产生蛋白质 TIM,两种蛋白质先在细胞质中逐渐累积,入夜后累积到一定浓度的 TIM 结合在 PER 上,以二聚体 PER-TIM 的形式进入细胞核,抑制其自身和相关基因的活性,从而影响转录翻译进程,体现在蛋白质 PER 和 TIM 的合成速度减慢、合成量减少。白天充足的光照能够激活 *cryptochrome* 基因及其转录、翻译产生蛋白质 CRY,与之相关的 *doubletime* 基因随后也被激活并编码产生蛋白质 DBT,CRY 和 DBT 是两种蛋白激酶,当达到一定浓度后,可以分别调节夜间积累的 TIM 和 PER 的降解过程,使其在细胞质内被磷酸化而迅速减少。这种基因、蛋白质相互作用而形成的负反馈回路,保证了蛋白

质的振荡周期稳定在24 h左右^[1-2],如图1。对其他物种的生物钟研究表明,动植物的生物钟基因虽不同,但工作原理类似。这种负反馈调节构成了地球生命所共有的、最基本的生物化学反应和生物钟行为。

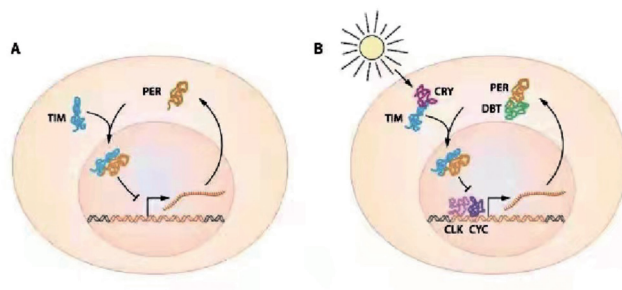


图1 调控生物节律的基因与蛋白质

Fig. 1 Genes and proteins regulating biorhythm

1.2 钟控基因系统及生物钟的定位和起搏器

除了生物钟基因系统,研究发现小鼠等哺乳动物体内还存在钟控基因系统和中枢及外周生物钟^[3]。钟控元件基因 *clock* 和 *cycle* 产生的蛋白质 CLK 和 CYC 形成二聚体 CLK-CYC,作为转录因子在细胞核内促进基因 *period* 和 *timeless* 表达 PER 和 TIM,反过来高浓度的二聚体 PER-TIM 也可抑制 CLK-CYC 的促转录功能,进一步阐明蛋白质振荡负反馈回路的具体机制^[3]。研究哺乳动物的生物钟定位发现,下丘脑的视交叉上核(SCN)神经细胞的电生理活动是以24 h为周期的日节律活动,人为地损伤视交叉上核时,大鼠的内分泌节律和行为节律丧失。体内许多细胞和组织都有自己的以24 h为周期的生物钟,视交叉上核是大脑通过视网膜下丘脑束从视网膜的光敏神经节细胞接受光信号的核,

与外部环境变化相适应,可以重置昼夜节律的相位或起始点,协调下游的肝、心、脾、肺、肾等外周器官组织的生物钟振荡,保持同步运行的作用,从而被确定为启动大鼠生物钟的关键元件:中枢生物钟、主钟、起搏器^[4]。

1.3 生物钟的作用和应用

生物钟能调节大部分基因,良好的生物钟系统可以使机体的激素水平、睡眠、心率、血压、体温、新陈代谢、行为以及情绪智力等适应内外环境。当生物钟因各种原因发生紊乱或错位时,短期则如倒时差,长期则罹患各种疾病的风险升高,如失眠、抑郁、认知或记忆障碍、神经退行性疾病、代谢紊乱甚或肿瘤及早衰。深入探索生物钟系统为了解生命的原理、解决健康问题奠定了生物学基础,未来若能寻找到精准的治疗靶点和药物将对昼夜节律失调性疾病的防治产生深远影响^[5]。

2 昼夜节律的阴阳机制

《黄帝内经》从宏观角度以阴阳转化、卫气入阴出阳等理论阐述睡眠的发生机制,本团队结合生物节律的分子机制,根据其微观实验研究结果,构建新的阴阳、卫气思维模型,还原与重构太极图、重阳转阴、重阴转阳、卫气昼夜调节运行等理论内涵,阐释基于《黄帝内经》却不同以往的中医昼夜节律的阴阳机制,以此阴阳机制解释生物钟的发生、发展变化,虽然朴素却具有前瞻性,与现代理论不谋而合。

2.1 重阳转阴和重阴转阳

《素问·金匱真言论篇》云“合夜至鸡鸣,天之阴,阴中之阴也;鸡鸣至平旦,天之阴,阴中之阳也。”《灵枢·营卫生会》云“夜半而阴陇为重阴……夜半后而为阴衰,平旦阴尽而阳受气矣。”古人以平旦、日中、黄昏或合夜、鸡鸣或夜半将每天分为4个时间段。平旦太阳高出地平线,人由瞑转寤,自然界的阳气迅速增长,至正午阳气最盛称为重阳。其后太阳西行,阳气渐衰,入夜后昏暗无光令人困倦,自然界的阴气迅速增长,至夜半阴气最盛称为重阴,其后阴气衰减直至日中,如图2。人和万物的阴阳乃天地阴阳内化所成,并受其影响。

古人虽未全然了解地球与太阳的形态位置和运行规律,但利用圭表观测太阳日影变化来阐述四季及昼夜的节律性变化,阴阳消长的变化归根结底是

昼夜日月的变化及太阳能量的变化。并且绘制成太极图、演化出八卦,发展为认识宇宙本原和阐释宇宙变化的思想观和方法论^[6]。



图2 昼夜“太极图”

Fig. 2 Circadian rhythm Taiji diagram

2.2 阴阳思维模型的构建和内涵

阴阳是《黄帝内经》最基础、最核心的概念。《易传》云“易有太极,以生两仪,两仪生四象,四象生八卦。”在昼夜节律理论中,阴阳包含3种内涵^[7]:形而下之器,如两仪,阴气与阳气是天地万物及人体内不断发生节律性量变质变的客观存在物质,体现了《黄帝内经》二元论的宇宙本源思想;形而上的阴阳之理,如阴阳之间的相互关系,具有推动阴阳昼夜变化的作用;阴阳思维模型,如四象,二阴二阳模型用于划分昼夜,三阴三阳模型用于十二经脉的命名。中医以思维模型认识生命,而模型需要不断修正和完善^[8]。阴阳无限可分,拆分以构建思维模型的生成论在《黄帝内经》和《易传》中广泛应用^[9]。《素问·阴阳应象大论篇》云“天有四时五行……重阴必阳,重阳必阴。”重,《说文》云“厚也。”分量大的意,以往对其的解释多是单一的物质增长到高水平,但这样的理解在解释一些极其复杂的自然规律时有所局限。重阴和重阳乃复杂沉重之物,凡沉重之物必繁多,故运用构建阴阳思维模型的方法,将重阴一分为二,理解为两种不同的阴类物质,即两种阴气^[10],又因阴阳互藏,阴阳转化的过程必有内藏之阴阳的参与,故两种阴气内各含两种阴中内藏之阳。重阳亦如此,合称为四阴四阳模型,蕴含八卦之意,用于推演复杂的事物。综上所述,传统的两阴两阳太极图经过重构,形成了新的四阴四阳太极图,这8种物质联系紧密,作为一个整体在昼夜太

级图中以相互融合的表现形式存在,如图3。将四阴四阳模型带入传统的重阴转阳和重阳转阴的理论内涵中,会有新的发现和领悟。



图3 重构昼夜“太极图”

Fig.3 The reconstruction of circadian rhythm Taiji diagram

2.3 “重阳转阴和重阴转阳”的重构

日中至黄昏为阳中之阴,此时一种阴类物质在重阳及阴中内藏之阳的鼓动下率先缓慢积累,随后另一种阴类物质也被鼓动开始增长。合夜至鸡鸣为阴中之阴,入夜后这两种阴类物质迅速增长并结合,将阴的整体水平不断提高至阴陇,两阴中的两种内藏之阳也达到最高水平。《素问·阴阳应象大论篇》云“壮火之气衰,少火之气壮。”阳气者,少则促进,多则抑制。时间恰至鸡鸣至平旦阴中之阳,两种亢奋的内藏之阳互相结合与阴气形成足够的对立性,不再发挥鼓动的作用,两阴与两阳双方对立制约而不断消减,因此在一个整体中形成了由阴中内藏之阳先起鼓动促进作用,后起对立制约作用的阴阳自和平衡的状态。至平旦时天为阳中之阳,太阳起主导地位,阴气消减到一定水平已无力与阳斗争,故让位于阳,阳气始盛。正午之前,两类不同的阳迅速增长,不断作用于残余之重阴,将阳的整体水平提高至阳陇,阴的整体水平消减到最低。重阳与阴中内藏之阳的作用类似,在阴类物质极少时起鼓动作用,阴气盛时又起对立制约的作用。白昼时阳类物质与其内藏之阴的相互作用机制与夜间相同,对立制约、交感互藏、阴阳消长、互根互用等阴阳的相互关系,保证了1d内重阴与重阳在量变与质变上形成自和平衡、如环无端的状态。

2.4 “卫气昼夜调节运行理论”的还原

人类是高等动物,较世间万物尤其是植物的生理功能和病理变化复杂。古代医家通过观察总结,构建了“卫气”思维模型,将重阴转阳和重阳转阴理

论巧妙地应用于人体的脏腑经络,并阐述了人体感受及适应外界的机制、卫气运行的起始点和控制器、脏腑经络阴阳消长的规律和调节阴阳卫气的方法等理论。

《灵枢·本脏》云“卫气者……司开阖者也。”卫气具有协助人体适应环境变化,抵御外邪,温煦全身的作用。《灵枢·卫气行》云“故卫气之行,一日一夜五十周于身,昼日行于阳二十五周,夜行于阴二十五周,周于五脏。是故平旦阴尽,阳气出于目,目张则气上行于头。循项下足太阳,循背下至小趾之端……复合于目。故为一周。”卫气入阴出阳,平旦由五脏经出于双目,行于手足三阳经二十五周。傍晚从肾经进入肾脏,以五行相克之序周流五脏二十五周。《黄帝内经》详细介绍了卫气昼夜调节运行理论,也点明了卫气运行的起始点和控制器—双目和膀胱经。《灵枢·邪气脏腑病形》云“十二经脉,三百六十五络,其血气皆上于面而走空窍,其精阳气上走于目而为睛。”目为神之牖,双目具有感光视物的功能,阳光照射双目能引卫出阳,重启新的昼夜节律;足太阳膀胱经主一身之表,从头目下行足趾,是穴位最多、循行最长的经脉,首穴睛明感光激发膀胱经内卫气运行,因而膀胱经有调节全身脏腑经络节律、调和阴阳、适应外界环境的作用。卫气是全身脏腑经络的“联络员”,具有固有、封闭、独立的循行次序和路线,传递着昼夜节律的信号和律动,并联合营气保证各脏腑经络昼夜节律和阴阳消长的顺序性、规律性、协调性、差异性、整体性。

卫气的运行可以调节体表“阳”(手足三阳经)与体内“阴”(五脏)之间的阴阳转化。平旦时,光从睛明穴传入信号,新的昼夜节律启动,随着天之阴阳变化,卫气在手足三阳经运行二十五周,不断将阳提升至重阳,正午后卫气充当阴中内藏之阳,鼓动重阳转阴,阴气始生,入夜后卫气入阴在五脏运行二十五周而重阴转阳,平旦出于体表。卫气运行是人体昼夜节律的表现形式,当昼夜节律改变,则卫气循行变动,生理功能也会改变,此时则需“谨候卫气而刺之,病可与期。”

3 “阴阳机制与分子机制”互通互用

分子机制的主要内涵是钟控基因的蛋白质二聚体 CLK-CYC 对生物钟基因的表达促进作用,使 period 和 timeless 编码的蛋白质 PER 和 TIM 在入夜前

缓慢增加、入夜后快速增长,并结合形成二聚体反过来对 CLK-CYC 及相关基因起抑制作用,负反馈导致 PER、TIM 转录减少。假设重阴代表的两种阴分别对应于 PER 和 TIM 及相关基因,CLK-CYC 对应于阴中内藏的两种阳,黄昏前在阴中内藏之阳和重阳的鼓动下阴气始生,黄昏后阴气盛,阴陇后两个阴中内藏之阳对立性更突出,从而对抗两阴,重阴的水平有所下降。清晨,光激活了 CRY,使 TIM 降解,PER 也被 DBT 磷酸化而减少;重阳代表的两种阳对应于蛋白质 CRY 和 DBT,有对抗于两阴而令其消减的作用。两种阴中内藏之阳与藏在细胞核里的二聚体 CLK-CYC 类似,虽不是主要的消长变化物质,却起到了先促进、后抑制的关键作用,是重要的“小元件”。视交叉上核通过视网膜接受光信号而调整昼夜节律,膀胱经通过双目和睛明穴感光而激发卫气运行调节阴阳消长,两者皆是起始点、控制器、起搏器,有协调全身节律的作用。经过还原与重构昼夜节律的阴阳机制与生物节律的分子机制有很高的相似性。

西医学重物质,以基因、蛋白质等实体结构阐释生物节律的分子机制,由“环境-基因-生命活动”理论模式组成,负反馈调节促成了生命体最基本的生化反应——基因振荡。中医学重功能,以构建阴阳、卫气等思维模型阐释昼夜节律的阴阳机制,由“天地-阴阳-脏腑经络卫气”理论模式组成,阴阳对立统一促成了天地万物最根本的生命存在形式:阴阳消长。两种昼夜节律机制使用的模型不同,但规律相似,分子机制是还原论的特殊规律,阴阳机制是整体观的普遍规律^[11]。《周易》云“仰则观象于天,俯则观法于地……始作八卦,以通神明之德,以类万物之情。”除了应用于解释昼夜节律,阴阳机制还可以阐释天地万物之道。

4 昼夜节律的中医启示

在“天人相应、取象比类”的思想指导下,古人发掘出许多以“草木之阴阳”调节人之阴阳的中药,并运用于临床。半夏秫米汤是《黄帝内经》十三方之一,被誉为失眠第一方。《灵枢·邪客》云“行于阳则阳气盛,阳气盛则阳蹻满,不得入于阴,阴虚,故目不瞑。”此方起主要作用的是生半夏,配伍秫米后可降低全方毒性^[12],《本草纲目》云“五月半夏生。盖当夏之半也。”半夏二月生苗,得一阴之气而枯,

稊夏至“阴阳相交、阳极阴生”时令之气,具有补阴泻阳,使经络通、阴阳和的功效,研究表明大剂量半夏有镇静催眠作用^[13]。除半夏外,昼开夜闭的合欢叶和落花生叶、朝挺暮垂的紫苏叶等被广泛应用,疗效明确^[14]。而针灸疗法是通过刺激特定的腧穴,反向调节经脉脏腑内的卫气运行规律及其功能状态,从而使人体的重阴转阳、重阳转阴恢复正常,达到昼精夜瞑的阴阳平衡状态。深入探索中药及针灸对昼夜节律失调性疾病的治疗作用,具有重要的意义和广阔的前景。

发现、克隆生物钟基因是探索昼夜节律的重要环节,但要实现从基因水平研究疾病、研发药物仍有很长一段路要走。中医博大精深,面对现代科学研究的前沿领域,无论是理论探讨、基础实验、还是临床治疗,当遭遇瓶颈而陷入冥思苦想和无知探索时,学习与研究中医药数千年的智慧可为今人指点迷津,带来灵感与启发,从而有的放矢,精准研究。

参考文献:

- [1] Siwicki KK, Eastman C, Petersen G, et al. Antibodies to the period gene product of drosophila reveal diverse tissue distribution and rhythmic changes in the visual system [J]. Neuron, 1988, 1(2): 141-150.
- [2] Vosshall LB, Price J, Sehgal A, et al. Block in nuclear localization of period protein by a second clock mutation, timeless [J]. Science, 1994, 263(5153): 1606-1609.
- [3] Vitaterna MH, King DP, Chang AM, et al. Mutagenesis and mapping of a mouse gene, Clock, essential for circadian behavior [J]. Science, 1994, 264(5159): 719-725.
- [4] Price JL, Blau J, Rothenfluh A, et al. double-time is a novel Drosophila clock gene that regulates PERIOD protein accumulation [J]. Cell, 1998, 94(1): 83-95.
- [5] Patke A, Murphy PJ, Onat OE, et al. Mutation of the human circadian clock gene CRY1 in familial delayed sleep phase disorder [J]. Cell, 2017, 169(2): 203-215.
- [6] 张其成. 阴阳鱼太极图源流考——兼与郭先生商榷 [J]. 周易研究, 1997, 20(1): 9-15.
Zhang QC. A study on the origin and development of the yin-yang fish tai chi diagram — and a discussion with Mr. Guo [J]. Studies of Zhouyi, 1997, 20(1): 9-15.
- [7] 郝宇, 贺娟. 对中医阴阳内涵的反思 [J]. 北京中医药大学学报, 2017, 40(12): 973-977.
Hao Y, He J. Reflection on the connotation of yin and yang

- in TCM [J]. Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, 2017, 40(12): 973-977.
- [8] 张其成. 生命的“二体三用”模型[J]. 北京中医药大学学报, 1997, 20(1): 24-27.
- Zhang QC. The “two-body three-use” model of life [J]. Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, 1997, 20(1): 24-27.
- [9] 王鸿, 贺娟. 《内经》对《周易》阴阳思想的继承与应用[J]. 北京中医药大学学报, 2014, 37(10): 653-657.
- Wang H, He J. Inheritance and application of yin-yang theory from *Book of changes in Neijing* [J]. Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, 2014, 37(10): 653-657.
- [10] 夏桂成. 论经间排卵期生理病理治疗特点(三)——经间排卵期的生理特点·重阴必阳,入夜排卵[J]. 江苏中医药, 2009, 41(3): 11-12.
- Xia GC. Discussion on the physiologic and pathological treatment characteristics of intermenstrual ovulation period (3) —physiological characteristics of intermenstrual ovulation period • heavy Yin must Yang, ovulation at night [J]. Jiangsu Journal of Traditional Chinese Medicine, 2009, 41(3): 11-12.
- [11] 孟凯韬, 张志强. 按照钱学森科学思想重新构建中医理论框架[J]. 北京中医药大学学报, 2019, 42(12): 993-997.
- Meng KT, Zhang ZQ. Reconstructing theoretical framework of Chinese medicine according to Qian Xuesen's academic idea [J]. Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, 2019, 42(12): 993-997.
- [12] 郝学敏. 半夏秫米汤加减治疗原发性失眠的临床研究[J]. 中外医学研究, 2020, 18(28): 40-42.
- Hao XM. Clinical study of Banxia Shumi Tang in the treatment of primary insomnia [J]. Chinese and Foreign Medical Research, 2020, 18(28): 40-42.
- [13] 詹爱萍, 王平, 陈科力. 半夏、掌叶半夏和水半夏对小鼠镇静催眠作用的比较研究[J]. 中药材, 2006, 29(9): 964-965.
- Zhan AP, Wang P, Chen KL. Comparative study on sedative and hypnotic effects of Pinellia tuber, Pinellia palmatum and Pinellia tuber on mice [J]. Journal of Chinese Medicinal Materials, 2006, 29(9): 964-965.
- [14] 马艳苗, 贾跃进, 柴智, 等. 浅述中西医对失眠症昼夜节律的认识[J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(9): 1189-1191.
- Ma YM, Jia YJ, Chai Z, et al. The understanding of circadian rhythm in insomnia in traditional Chinese and western medicine [J]. World Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2017, 12(9): 1189-1191.

(收稿日期: 2021-01-10)