

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2023.18.002

从精气神学说探讨生物钟系统对睡眠昼夜节律的影响

傅馨莹^{1,2}, 旷世达^{1,2}, 刘露梅¹, 颜思阳³, 张伟¹, 何清湖^{1,2}✉

1. 湖南中医药大学, 湖南省长沙市学士街道 300 号, 410208; 2. 湖南医药学院; 3. 湖南中医药大学第一附属医院

[摘要] 精气神学说是中医学的重要组成部分, 精气神稳态是机体阴阳平衡的物质和功能基础, 精气神合一, 则形神俱全。以精气神学说为基础, 提出精气亏耗, 神散气消, 阴阳失交是睡眠障碍的核心病机, 故以聚精、养气、存神的调和阴阳之法治疗睡眠障碍。影响睡眠昼夜节律变化的生物钟系统, 受生物钟基因转录产生的分子震荡所调控, 是生物体不断适应自然规律而逐渐形成的时钟。精、气、神分别作为寤寐安和的物质基础、动力与体现, 能感知传递自然信号, 其功能类似现代医学认识的振荡放大节律信号, 同步调控生物钟基因表达信号, 形成以“输入—振荡—输出”为反馈周期的生物钟系统。认为聚精、养气、存神的调和阴阳方法可能通过大脑/肌肉芳香烃受体核转位因子样蛋白 1 (BMAL1)/昼夜运动输出周期蛋白 (CLOCK)-周期蛋白 (PER)/隐花色素 (CRY) 转录反馈环, 实现对生理活动综合调控, 以适应自然界环境变化, 对睡眠障碍发挥积极的治疗作用, 以期对中医药重塑内源性生物钟分子调控系统防治睡眠障碍提供新思路。

[关键词] 睡眠; 昼夜节律; 生物钟系统; 精气神学说

睡眠受下丘脑视交叉上核 (SCN) 调控, 在昼夜节律影响下, 生物钟系统感受授时信号, 传递至中央振荡器, 引起一系列生物钟相关基因转录和调控, 使生物体适应外界环境变化^[1-2], 与人体生命健康密切相关。睡眠又称寤寐, 天人合一, 道法自然, 夜寐昼觉, 卧则神复而精藏, 觉则气动而欲动, 寤寐是顺应自然界昼夜变化的结果。天有昼夜, 人有卧起, 天人相应, 昼起夜卧, 则精充、气盛、神全, 是故昼夜有常, 寤寐交替平和; 若卧起失常, 则致精亏、气耗、神伤。长期睡眠障碍会导致精神类疾病、心脑血管疾病、内分泌疾病等多种并发症的发生、发展, 严重影响身心健康^[3]。

精、气、神是构成人体和维持人体包括睡眠在内的生命活动的基本物质, 其在体内的变化与自然界相应, 正如《灵枢·岁露》所云: “人与天地相参也, 与日月相应也”。本文从精气神学说角度阐释生物钟系统对睡眠昼夜节律的影响, 为论治睡眠障碍提供思路。

1 阴阳失衡不交是睡眠障碍的核心病机

人之寤寐是顺应自然昼夜变化阴阳消长的结果, 阴衰阳盛平旦之时阴交于阳, 则寤; 阳衰阴盛日西之时阳交于阴, 则寐, 如《灵枢·邪客》所云: “天有昼夜, 人有卧起……此人与天地相应者也”。人法地, 地法天, 天法道, 道法自然, 自然界的昼夜变化阴阳消长会影响人体阴阳变化, 阴静阳动, 抑制与兴奋躁动相互交合, 则寤寐转变。睡眠障碍属中医学“不寐”范畴, 不寐病因繁杂, 病机核心总属阴阳失衡不交^[4], 邪气客于脏腑, 卫气于外不得入于阴, 故阴阳失交不得眠^[5]。《灵枢·大惑论》言: “卫气不得入阴, 常留于阳, 留于阳则阳气满, 阳气满则阳跷盛, 不得入于阴则阴气虚, 故目不瞑也。……卫气留于阴, 不得行于阳。留于阴则阴气盛, 阴气盛则阴跷满。不得入于阳, 则阳气虚, 故目闭也。”昼旦始而阳气发于天地, 机体循环周天而阳气生, 阳气不振, 则见目闭多寐; 日落西而阴气始生, 阳不入阴, 阴生无源而虚衰, 故见目不瞑少寐。

2 精气神学说是睡眠障碍阴阳失衡不交的理论基础

2.1 精气神稳态是人体生命活动的物质及功能基础

有形或无形的世间万物皆由气所构成, 气是运

基金项目: 国家自然科学基金(81973863); 湖南中医药大学校级科研项目(2022XYLH016)

✉ 通讯作者: hqh19651111@163.com

行不息的极精微物质；气的精粹部分称为精，精是人体生命活动的物质基础；人体心理、生理活动产生各种变化，变化之间内在规律的集中体现谓之神。精养气，气摄精；精化神，神御精；气生神，神主气。精血相生，精气相关，精神互用，气循脉而行，使精聚而充盈，不致耗损外泄，神寓于气，气聚则神生，气动则神至，气充则神旺，气调则神明，生养有源。“人之血气精神者，所以奉生而周于性命者也”（《灵枢·本藏》）。神充养则精气统御有度，精气神相互关联，相互作用，稳态内守。精气神规律变化，形神俱全，物质功能平衡稳态，机体正常生命活动维持有道。

2.2 精气神稳态揭示了整体睡眠观

睡眠是人体随着昼夜更替完成的一种周期性生理活动，受机体精气神稳态的调节（如图1）。精充、气盛、神全，寤寐源充，行之有道。营卫之气不失其常，脏腑经络守其职，精神内守，昼精夜瞑；精亏气耗，血气衰，肌肉枯且气道涩，营气衰少，卫气内乏，脏腑经络失其职，精神失守，昼不精，夜不瞑。即精气神稳态，人体各种生理功能和抵御外邪的能力俱佳，白天精力、记忆、思维、意识、体力、感觉、知觉等生命活动均处于充沛状态，夜间睡眠安稳；精亏则气化生无源，气耗人体各种生理功能衰退，气耗则神伤，白天的生活精力和夜间的睡眠均受到影响。

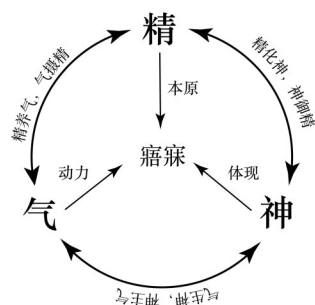


图1 精气神稳态及其调节睡眠机制示意图

Figure 1 Steady state of essence-qi-spirit and its mechanism to regulate sleep

2.3 精气神失稳态是睡眠障碍阴阳不交的核心病机

睡眠障碍者精气神失稳态，精亏、气耗、神伤，阴阳失调，阴不入阳，精神失守，寤寐交替失常，昼不寐夜不寐。《摄生三要·存神》言：“聚精在于养气，养气在于存神，神之于气，犹母之子也。故神凝则气聚，神散则气消。”肾主藏精，肝主疏泄，心主神明。精血暗耗，阴亏气虚，脾伤食少，生化不足，营血亏虚，疏泄统摄失常，阴衰于下，不得上奉于心，心火独亢，水火不济，心肾不

交，心神不宁，则寤寐失常。由上可见，精气亏耗，神散气消，阴阳失交是睡眠障碍的核心病机，精气神稳态失衡可导致阴阳消长、变化及交感失常，发生睡眠障碍。

故对于睡眠障碍者，应填精益髓，益气养神，交通心肾，调整其脏腑气血阴阳平衡，使气血调和，精充气凝，心肾相交，昼夜气机流转有常，即聚精、养气、存神以改善睡眠障碍。

3 重塑精气神稳态改善睡眠障碍生物钟紊乱

3.1 生物钟紊乱是睡眠障碍的现代医学基础

人与自然协调统一，白昼阳气盛，神调气行于肌表，温煦固护，夜间阴气盛，精生气行于脏腑，滋润濡养，阳气尽则卧，阴气尽则寤，此即人体睡眠昼夜节律，西医学称之为“生物钟”，是生物体不断适应自然规律而逐渐形成的“天人相应”时钟，受生物钟基因转录产生的分子震荡所调控。睡眠障碍是由多种原因引起以睡眠不足/过多为表现的一系列睡眠和觉醒状态相关的疾病。睡眠障碍病因复杂，与躯体疾病、精神障碍、环境、药物等因素所致的生物钟紊乱有关。生物钟紊乱会直接导致生物体对可预测环境自适应紊乱，破坏持续运作的生物学节律过程，重塑机体对外界环境变化的被动反应，启动内源性生物钟分子调控系统，睡眠与觉醒紊乱，睡眠障碍随之发生^[6]。

下丘脑前端SCN被认为是哺乳动物生物钟系统的中枢时钟，其将外界光照周期与内源性节律系统紧密结合，形成了稳定的生物钟^[7]。外界环境光信号通过“视网膜-下丘脑束”传递至SCN，SCN接受输入信号后，形成一系列转录翻译反馈环路（TTFL），通过多种生物钟基因之间的相互作用和周期性表达输出至下游的大脑区域并同步调控全身其他器官和系统外周时钟表达，协调其他器官和系统的外周时钟表达，维持机体的昼夜节律以及完成各种功能^[8]。TTFL是生物节律的中心，通过核心蛋白大脑/肌肉芳香烃受体核转位因子样蛋白1（BMAL1）和昼夜运动输出周期蛋白（CLOCK）结合形成异二聚体，通过启动子中E-box调节元件调控下游节律基因周期蛋白（PER）家族和隐花色素（CRY）家族的转录过程，这些周期蛋白产物相结合形成PER/CRY多聚复合物，经过酪蛋白激酶Iε（CKIε）等磷酸化激酶磷酸化后进入细胞核，随着浓度的累积而负反馈抑制正向调控因子BMAL1和CLOCK转录，PER和CRY蛋白随着生物钟基因启动子E-box表达的抑制而降解，进而导致BMAL1和

CLOCK 开始新的转录^[9]。

由此可见生物钟包括以下 3 个部分：1) 输入系统：向中央振荡器传递环境信号（如光、温度、化学物质等）；2) 振荡器：接受环境周期变化信号，同步机体内在周期与外界环境变化，昼夜节律振荡器又自激振荡；3) 输出系统：通过对各种生理活动进行调控，使生物体能适应外界环境变化，放大和传递同步化后的振荡节律信息到下游钟控基因。

3.2 精气神是睡眠障碍生物钟紊乱的调节因素

“精”可理解为现代医学物质代谢的中医学内涵。人体从外界摄取水谷精微，即糖类、脂质、氨基酸、蛋白质、维生素及矿物质等，经分解转换，形成小分子代谢物与加工物，如葡萄糖、甘油、脂肪酸、血浆脂蛋白、氨基酸以及维生素衍生物等。这些物质根据机体生长发育和新陈代谢的需要，定向整合到组织细胞，推动脏腑功能活动。

“气”可理解为现代医学能量代谢的中医学内涵。气是由外界清气、先天之精和后天之精所化生，以升降出入为运动形式，具备防御、推动、温煦、固摄等多种生理功能，是构成和维持机体生命活动的活力很强、运动不息的极细微物质。人体之气运动不息，脏腑、经络、形体、皮毛内外流通，升降出入气机调畅，运动变化气化协调，气机与气化有常，人体生命活动有序进行。

“神”可理解为现代医学信息代谢的中医学内涵。中医学以“神”为要，内涵有三：其一，“神”是自然界物质变化的功能和发展规律，所谓“天地之动静，神明之为纪”（《素问·五运行大论篇》）；其二，“神”是生命活动的主宰及外在征象，神旺则身强，神衰则身弱，神存则生，神去则死；其三，“神”是精神思维活动，即心所主之神明也。信息代谢是指机体一系列信息子流动、传递、发挥功能的过程。信号分子被受体识别后，通过一系列环节引发生物学效应，完成信号传递。信息代谢（神）的物质基础和动力基础来自物质（精）和能量（气）代谢，形神俱生，精神主宰有度，则睡眠安好。

生物钟系统能接受光照等授时信号调节“睡眠-觉醒”，与精气神学说精充、气盛、神全调和阴阳，顺应天地的变化相一致。昼为阳，夜为阴，昼夜更替，阴阳交感。平旦阳气生，太阳从东方升起，光照等自然界物质变化传递的信号，经“神”识别，传递至大脑中枢神经系统，中央节律振荡器接收到“神”传导的授时信号。此时人体中阳气随着自然界阳气的逐渐增长而升发，大脑由睡眠的抑制状态转变为清醒的活跃状态，当机体内的周期与

自然界变化同步后，节律振荡器又自激振荡，节律基因 BMAL1 和 COCK 在“阳气”的推动下形成异源二聚体进入细胞核，驱动下游节律基因 PER、CRY 转录，细胞内 PER 和 CRY 水平随着阳气的蓄积而到达峰值，阳入阴则醒。午时三刻重阳必阴，人体内的阳气收敛，阴气渐盛，亥子时段大脑从清醒活跃状态转变为疲劳抑制状态，“阴气”反馈抑制 BMAL1 和 CLOCK 基因转录，拮抗 PER 和 CRY 表达，细胞内 PER 和 CRY 水平随着阳气的蓄积适时减少，阴入阳则眠。“神”将授时信号传递到脑，并在“气”的推动调控下将信号放大，并在“精”疏泄过程中，将人体的节律信号同步化，实现生理活动的调控，以适应自然界环境变化。

3.3 重塑精气神稳态改善睡眠障碍

寤寐是人的重要生理活动，是顺应自然界昼夜变化阴阳消长的关键表现。精亏，气耗，神伤，机体阴阳失和，卧起失常，则睡眠障碍。聚精、养气、存神调和阴阳可改善睡眠障碍。黄精具有补气养阴、益肾健脾之效，一项随机、双盲、安慰剂对照的临床试验^[10]纳入 80 名轻度失眠患者，分别接受 4 周黄精根茎提取物或安慰剂治疗，结果与安慰剂比较，黄精根茎提取物组阿森斯失眠量表 (Athens insomnia scale, AIS) 总评分有更显著的改善，总睡眠时间与脑血流灌注显著增加，为填精益髓、益气养神治疗失眠提供了药物治疗实践依据。另有研究^[11]对失眠患者予具有益气养阴、宁心安神功效的参芪五味子片，结果显示患者睡眠质量得到改善，尤其是在入睡时间和夜间觉醒次数方面改善最为显著。调神电针法具有调和阴阳、宁心健脾、调神理气的功效，其通过针刺和电流同时刺激失眠患者的调神诸穴，可上调 5-羟色胺含量、下调去甲肾上腺素含量，并降低匹兹堡睡眠评分^[12]。

综上所述，在填精益髓，益气养神，交通心肾指导下，单味中药提取物及中药复方、针刺均能在一定程度上有效改善睡眠障碍患者的睡眠质量、入睡时间、睡眠时间等症状，其作用机制可能与上调 5-羟色胺、下调去甲肾上腺素，改善脑血流灌注有关。当前，针对中医药调控节律基因表达，进而改善睡眠障碍患者生物钟紊乱的研究较少，故在聚精、养气、存神的调和阴阳方法的指导下，深入探讨中医药重塑内源性生物钟分子调控系统的理论模式可为睡眠障碍临床与基础研究提供方向。

4 结语

综上所述，寤寐是人体顺应天地变化而产生的

重要生命活动, 阴阳失衡不交是其关键病机。精、气、神分别作为寤寐有常的物质基础、动力与体现, 精充可以化气, 气盛可以全神, 神全则可调和阴阳, 聚精、养气、存神之法可调节生物自身节律以顺应自然界昼夜变化, 可为中医药防治睡眠障碍提供新思路。

参考文献

- [1] 彭景, 任保印, 张荷, 等. 生物钟紊乱防治策略的研究进展[J]. 生理学报, 2023, 75(2): 279-290.
- [2] ROENNEBERG T. How can social jetlag affect health? [J]. Nat Rev Endocrinol, 2023, 19(7): 383-384.
- [3] 张鹏, 李雁鹏, 吴惠涓, 等. 中国成人失眠诊断与治疗指南(2017 版)[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(5): 324-335.
- [4] 李黎, 邵祺腾, 王昊, 等. 浅谈内经中睡眠产生的阴阳机制[J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(3): 282-283, 360.
- [5] 杨磊, 岳广欣, 樊新荣. 基于卫气昼夜循行路线探讨“阳不入阴”不寐机制[J]. 中医杂志, 2022, 63(19): 1806-1811.
- [6] 张乃文, 李梦媛, 李小黎, 等. 基于阴阳、营卫学说探讨生物钟基因对睡眠昼夜节律的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(4): 376-381.
- [7] COOMANS CP, RAMKISOENSING A, MEIJER JH. The suprachiasmatic nuclei as a seasonal clock [J]. Front Neuroendocrinol, 2015, 37: 29-42. doi: 10.1016/j.yfrne.2014.11.002.
- [8] CHOWDHURY D, WANG C, LU AP, et al. Understanding quantitative circadian regulations are crucial towards advancing chronotherapy[J]. Cells, 2019, 8(8): 883.
- [9] GALLEGO M, VIRSHUP DM. Post-translational modifications regulate the ticking of the circadian clock[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2007, 8(2): 139-148.
- [10] HA E, HONG H, KIM TD, et al. Efficacy of polygonatum sibiricum on mild insomnia: a randomized placebo-controlled trial[J]. Nutrients, 2019, 11(8): 1719.
- [11] 崔元孝. 中药治疗气阴两虚型睡眠障碍 60 例临床观察[J]. 中医杂志, 2009, 50(S1): 147-148.
- [12] 孙远征, 刘越, 于天洋. 调神电针联合经颅重复针刺激治疗脑卒中后心脾两虚型睡眠障碍患者的效果及对 HRV、5-HT、NE 的影响[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(11): 2699-2702.

The Influence of Biological Clock System on the Circadian Rhythm of Sleep Based on *Essence-Qi-Spirit* Theory FU Xinying^{1,2}, KUANG Shida^{1,2}, LIU Lumei¹, YAN Siyang³, ZHANG Wei¹, HE Qinghu^{1,2}

1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, 410208; 2. Hunan University of Medicine; 3. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine

ABSTRACT The *essence-qi-spirit* theory is an important part of traditional Chinese medicine, whose steady state is the material and functional basis for the balance of *yin* and *yang* in the body, making the essence, *qi* and spirit integrated, and body and spirit harmonized. Based on this theory, it is proposed that essence and *qi* depletion, spirit dissipation and *qi* dispersion, disharmony between *yin* and *yang* is the main pathogenesis of sleep disorders. Therefore, the method of regulating and harmonizing *yin* and *yang* by essence gathering, *qi* nourishing and spirit storing can be used to treat sleep disorder. The biological clock system of the circadian rhythm of sleep is regulated by the molecular oscillation that is generated by the transcription of the biological clock gene, and is a clock gradually formed by organisms constantly adapting to the laws of nature. As the material basis, power, and embodiment of sound and peaceful sleep, essence, *qi* and spirit can perceive and transmit natural signals, whose functions are similar to what is recognized by modern science that oscillation amplifies the rhythm signal, and synchronously regulates the expression signal of the biological clock gene, thereby forming a biological clock system with “input-oscillation-output” as the feedback cycle. It is believed that the regulation method of *yin* and *yang* by essence gathering, *qi* nourishing and spirit storing may comprehensively regulate the physiological activities through brain/ muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like protein 1 (BMAL1)/circadian locomotor output cycles kaput (CLOCK)-period protein (PER)/ cryptochrome (CRY) transcriptional feedback loop, thereby adapting to the natural environment changes, playing an active role in the treatment of sleep disorders, and providing a new idea for traditional Chinese medicine to reshape the molecular regulation system of the endogenous biological clock to prevent and treat sleep disorders.

Keywords sleep; circadian rhythm; biological clock system; *essence-qi-spirit* theory

(收稿日期: 2023-01-12; 修回日期: 2023-04-03)

[编辑: 侯建春]