GUO Jinhu, GAN Xihui, MA Huan. Time in space: in the study of circadian rhythms under microgravity (in Chinese). *Chin. J. Space Sci.*, 2021, **41**(1): 145-157. DOI:10.11728/cjss2021.01.145

空间里的时间: 微重力等环境下的生物节律研究*

郭金虎　甘锡惠　马　欢

(中山大学生命科学学院　广州 510006)

摘　要　生物钟是地球上的生物为适应环境周期性变化经历长期演化而来的内在机制. 在分子水平上受生物钟基因及其他相关基因的调节; 在组织水平上, 生物钟由主生物钟和外周生物钟组成. 生物钟对于各种生物的生理、认知和行为等具有重要功能, 是生物适应环境的决定因素之一. 空间环境下的微重力、辐射、光照条件、社会性因素等与地面存在很大差异, 这些因素均可能导致节律紊乱, 影响生物的生理及环境适应性. 因此, 对地外生命的研究也应该考虑生物钟因素. 对航天员而言, 节律紊乱可引起睡眠障碍, 并且对骨肌系统、神经系统、心血管系统及内分泌系统等造成不利影响, 导致人的认知和工效水平下降. 在未来空间生命探索以及航天员健康保障研究中, 生物钟是一个不可忽视的重要因素.

关键词　生物节律, 生物钟, 空间环境, 微重力, 宜居性

中图分类号　R 852

Time in Space: Advances in the Study of Circadian Rhythms under Microgravity

GUO Jinhu　GAN Xihui　MA Huan

(*School of Life Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou* 510006)

Abstract　Circadian clocks, derived from long-term evolution, are endogenous mechanisms which endow the organisms to adapt to the daily cycling environment on Earth. At the molecular level, circadian clocks are controlled by a series of clock genes and other clock associated regulators. At the tissue level, circadian systems are composed of master and peripheral clocks. Circadian clocks affect physiology, cognition and behavior of almost all organisms, which dictate their adaptability to the environment. Space environmental factors, *e.g.*, microgravity, radiation, lighting condition and social factors, dramatically differ from those on the Earth, which may lead to impacts on circadian rhythms. Therefore, circadian clock needs to be considered in the study of space life sciences. Misalignment in circadian rhythms leads to sleep disorder and affects the skeleton-muscular system, neural system,

* 中国航天员科研训练中心人因重点实验室基础研究基金对外开放课题 (SYFD180051809K), 国家自然科学基金面上项目 (31871188, 32000824) 和航天医学实验领域项目 (HYZHXM03007) 共同资助

2020-11-06 收到原稿

E-mail: mhdx001@126.com

cardio-vascular system, endocrine system, and so on, and decreases the performance of astronauts. Circadian clock will be a critical factor in future space life research and in study of astronaut health and performance.

Key words Circadian rhythm, Circadian clock, Space environment, Microgravity, Habitability

0 引言

空间环境是指地球大气以外的环境, 空间环境包括真空、低温、磁场、太阳辐射、粒子辐射、微重力等, 这些特征与地面环境存在巨大差异. 空间环境的复杂因素会影响生物的多种生理与行为, 例如生长、繁殖及代谢等 [1−4]. 生物钟是地球上的生物经历长期演化而产生的内在机制, 对调节许多生理过程和行为具有重要功能. 空间环境因素与地面存在巨大差异, 会对生物钟产生影响, 进而影响各种生物的生理和行为 [5−9].

1 生物钟调控系统

地球上很多环境因子, 包括光照、温度、湿度、进食、社会因素等, 都受到地球自转的影响而呈现出 24 h 周期性变化. 生物钟是生物用以预测时间变化和调整生理稳态的一种内在机制, 以适应环境的昼夜周期. 生物钟存在于多种生物中, 从低等的细菌到真核的真菌、植物、动物再到人类都存在生物钟调控系统 [8,10,11]. 例如在哺乳动物中, 激素分泌、血压、体温、心率等生理过程, 以及睡眠和活动等都受到内源生物钟的调控和外界环境的影响, 表现出 24 h 周期性变化 [12]. 光照、温度、营养等环境因素可影响生物节律的相位, 使其与外界环境的变化保持同步, 这一过程称为导引 (entrainment) 或重置 (reset) [13].

生物钟系统是由输入途径、核心振荡器及输出通路组成的. 如图 1(a) 所示 [14], 外界信号通过输入途径将信号传递到核心振荡器, 核心振荡器将信号加工后, 通过输出通路调节下游基因表达及生理、行为节律. 生物钟的核心振荡器由正调控元件和负调控原件组成, 尽管在不同物种中构成核心振荡器的生物钟基因在序列上不具显著同源性, 但核心振荡器的调节机制却高度保守 [15]. 在生物钟分子水平的循环中, 正调控元件结合到负调控元件的启动子上, 启动其表达, 表达的产物为生物钟蛋白, 是负调控元件. 生物钟蛋白会反过来抑制正调控元件的转录激活功能, 生物钟基因停止转录, 同时被逐步降解. 当生物钟蛋白降解到一定水平时, 对正调控元件的抑制作用消除, 正调控元件又重新结合到生物钟基因的启动子上, 开始新一轮转录与翻译, 构成转录–翻译水平的负反馈通路, 这是生物钟振荡器的基本调控机制 [16]. 在哺乳动物当中, 生物钟系统包括多个负反馈环路, 其中最主要的一个负反馈环路称为主环路, 由 CLOCK, BMAL1, PER, CRY 组成 [17]. BMAL1 蛋白和 CLOCK 蛋白通过 bHLH-PAS 结构域形成二聚体, 周期性激活 *per* 和 *cry* 的转录, 其翻译产物 PER 和 CRY 蛋白形成二聚体, 进入细胞核与 BMAL1 和 CLOCK 结合, 抑制其转录活性, PER 和 CRY 蛋白停止转录并开始降解, 当降解到一定程度, 对 BMAL1 和 CLOCK 的抑制作用消失, BMAL1 和 CLOCK 又重新结合到 *per* 和 *cry* 的启动子上激活它们的转录, 形成一个完整的周期. 此外, 由 RRE (REV Response Element, RRE) 所介导的 Bmal1 转录水平的负反馈环路会与主环路相互调控, 增强了生物钟系统的稳定性 [17,18]. 此外, 表观遗传修饰、转录及后调控、翻译后修饰也都参与生物钟基因的表达调节, 形成多层次的调节网络.

生物的不同组织、器官的细胞里都存在生物钟基因, 因此都具有独立的生物钟系统. 在人类等哺乳动物中, 控制节律的中央起搏器位于下丘脑的视交叉上核 (Suprachiasmatic Nuclei, SCN), 可以在组织水平上协调各组织的生物节律, 称为主生物钟 (Master Clock), 而其余的外周组织、器官中的生物钟称为外周生物钟 (Peripheral Clock). 主生物钟和外周生物钟共同组成生物钟层级系统. 在生物钟的层级系统中, 光信号由视网膜内层的 ipRGC 细胞经视网膜–下丘脑束传递至 SCN, 向 SCN 中的受体细胞释放神经递质, 进而激活下游激酶的活性, 继而引起激活生物钟基因的转录. 而 SCN 组织中多数细胞都是 γ–氨基丁酸 (Gamma-aminobutyric Acid, GABA) 能神经元, 神经元细胞的偶联使得 SCN 组织节律同

步化, 腹外侧部 SCN 神经元通过血管加压素、GABA 等神经递质及激素调节的方式调节下游组织和器官的节律, 背内侧部可以通过血管加压素 (Vasopressin, VP)、GABA 调节下游组织和器官的节律, 使得整个机体的节律与外界环境相适应. 此外, 组织间的生物钟可能是不同步的, 同一组织中细胞的节律可能也不同步, 如图 1(b) 所示 [18−22].

影响生物节律的因素包括遗传因素、生理因素及环境因素等三类. 其中遗传因素是指生物钟基因或基因表达的调控, 生物钟相关基因的突变可能会引起睡眠相位提前或延迟综合症等疾病. 生理因素是指生理状态的改变对节律具有影响, 例如人在不同年龄段节律的相位会出现变化, 在衰老过程中节律的振幅会减弱 [23]. 环境因素是指光照、温度等环境条件的变化会影响节律. 例如时差或轮班会对节律造成干扰, 长期的时差或轮班会导致罹患代谢性疾病、心血管疾病、肿瘤风险增加及死亡率升高 [24,25]. 在各种环境中, 进行空间探索所面临的空间环境也会对节律和睡眠产生不容忽视的影响 [26].

2 生物钟决定环境适应性

生物钟在调控生物适应性方面发挥着重要作用. 生物钟赋予生物在生理、代谢和行为等水平上产生近 24 h 周期的节律. 内源生物钟与外界环境同步是生物适应能力的体现. 如果处于非 24 h 周期的环境里, 生物的适应能力就会减弱, 影响生物的生存和繁衍 [10]. 对人类而言, 如果内源性生物钟与外界环境

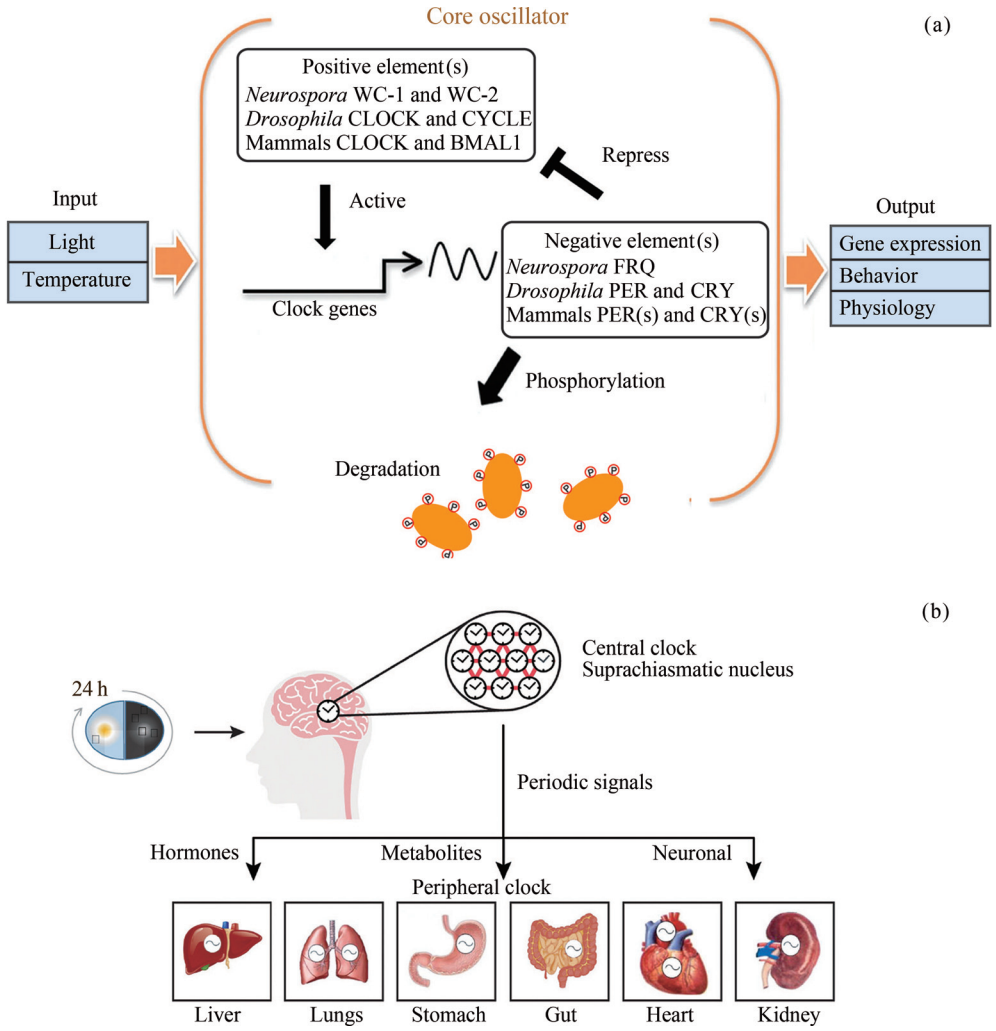


图 1 生物钟调控系统. (a) 生物节律的基本调控机制. (b) 哺乳动物的生物钟层级系统

Fig. 1 Regulation system of circadian clock. (a) Underlying mechanisms of circadian rhythm. (b) Hierarchical organisation of the mammalian circadian system

变化不同步, 会引发节律紊乱、代谢疾病、免疫力降低、情感障碍及肿瘤发生风险增加等严重问题, 甚至影响寿命 [27,28].

自然界每天的光照和黑暗交替循环的周期是 24 h, 但在生物钟研究中, 有时会面临一些非 24 h 周期的环境周期条件, 例如光照、温度等, 称为 T 循环 (T-cycle). 在一定范围内, T 循环能够导引生物钟, 影响生物钟的周期及相位等, 适应外部因素的改变, 与导引一致的授时因子周期范围称为导引范围 (Entrainment Range). 内源性的生物钟能够被外部环境导引, 表现出与外源环境周期一致的情况, 形成生物节律的共振 (Resonance). 而超出导引范围, 生物节律可能表现出自运行 (Free-Run)[11]. 不同的生物具有不同的导引范围, 在野生型的粗糙链孢霉中, 孢子释放的节律在光照与黑暗之比为 3 h:3 h (Light: Dark=3 h:3h, LD 3 h:3 h) 到 14 h:14 h (Light: Dark=14 h:14 h, LD 14 h:14 h) 的条件下都能与外界环境一致, 而尼罗垄鼠在 $T > 25$ h 的环境周期里, 活动节律会出现自运行 [29,30].

有关生物钟对环境适应性的作用通常有两种研究策略: 一种是比较具有生物节律突变表型的生物与对照在正常 24 h 昼夜周期环境下的适应性; 另一种是在非 24 h 环境周期下分析生物适应性的变化情况 [20−34]. 例如, 杂合的 *Casein kinase*1 基因突变 (*tau*) 仓鼠具有 22 h 的周期, 不能够适应 LD 14 h:10 h 周期, 生命周期比纯合仓鼠短 [31]. SCN 切除的花栗鼠在野外的存活率也显著降低 [32]. 而竞争力实验也表明, 当蓝藻、拟南芥的内源生物钟周期与外界环境周期接近时, 生物能表现出较好的生长竞争能力 [33,34].

3 空间环境影响生物节律

在空间生命科学研究中, 不少生物在人类之前就已代表地球生命远涉太空, 为载人航天研究积累了宝贵数据. 空间复合环境下的多种因素都与地面情况存在显著差异. 在各种空间环境因素中, 微重力、光暗周期、引力、磁场、辐射等因素均可能直接或间接对生物节律产生影响. 在各种空间环境因素中, 微重力对节律的影响研究开展相对较多, 目前已经揭示, 在模拟微重力和在轨条件下, 一些模式生物的节律会发生改变, 但其中的分子机制仍有待深入研究.

3.1 微重力影响生物节律的作用与机制

从低等单细胞生物到高等哺乳动物, 都曾被用于评估空间环境对生物的生理及节律特征 (包括周期、振幅及相位等) 的影响 [35−38]. Mergenhagen 等报道了微重力环境对莱哈衣藻光富集节律的影响, 与地面实验进行分析对比, 周期没有发生明显变化, 在空间站实验中野生型衣藻和 s-衣藻光富集周期的振幅显著升高 [35]. Sulzman 等 [36] 发现在空间站生长的粗糙链孢霉释放无性孢子的节律变得模糊, 周期有所延长, 振幅减弱至约为对照的 1/4, 提示生物钟节律可能受到微重力条件的影响. 在 1983 年苏联的宇宙号生物卫星 (COSMOS 1514) 任务中, 对两只雌性恒河猴的生物节律进行了监测, 结果发现恒河猴的代谢产热节律的振幅减弱, 平均心率节律的振幅有所降低. 此外, 恒河猴的活动节律周期也发生了改变, 偏离了 24 h [37].

在地面实验过程中, Hoban 等 [38] 利用沙漠甲虫 (*Trigonoscelis gigas*) 在光照和黑暗环境里, 在不同的重力状态下, 发现其活动的节律都发生显著改变. 在持续光照条件下 (Constant Light, LL), 微重力状态下甲虫的活动周期明显比 1g 正常重力状态下的短, 而且相位有所提前. 在持续黑暗条件下 (Constant Dark, DD), 在 1g 的正常重力条件下, 甲虫的活动周期约为 24 h, 并且主要在上午和傍晚活动. 而在微重力状态下, 虽然活动周期仍为 24 h, 白天都有活动记录, 且夜晚的活动也有所增加 (见图 2a), 这些数据表明微重力与光照条件都会对甲虫的活动节律产生影响 [38,39]. COSMOS 2044 和 2229 飞行任务也发现, 恒河猴的脑部体温振幅降低, 相位发生显著改变, 心率振幅也显著降低 (见图 2b) [40]. 此外, 在重力逐级增加 (1g, 1.25g, 1.5g, 2g) 的条件下, 大鼠的生物节律发生显著变化, 表现为体温和活动水平显著降低, 振幅显著减弱, 然后又慢慢回升, 体温和活动峰值的相对位置发生明显改变, 提示出重力的改变能够影响生物节律 (见图 2c) [41]. 这些结果表明, 微重力等空间环境条件可以改变生物节律的振幅和周期等参数, 并可导致节律的失同步化 [38−41]. 在振幅的变化中, 微重力可能导致一些节律的振幅升高, 也可能导致一些节律的振幅降低.

Fujita 等 [42] 发现, 空间环境影响小鼠不同组织器官中基因的表达水平, 同时还会导致生物钟基因的表达与外周组织的不同步. Guéguinou 等 [43] 发现,

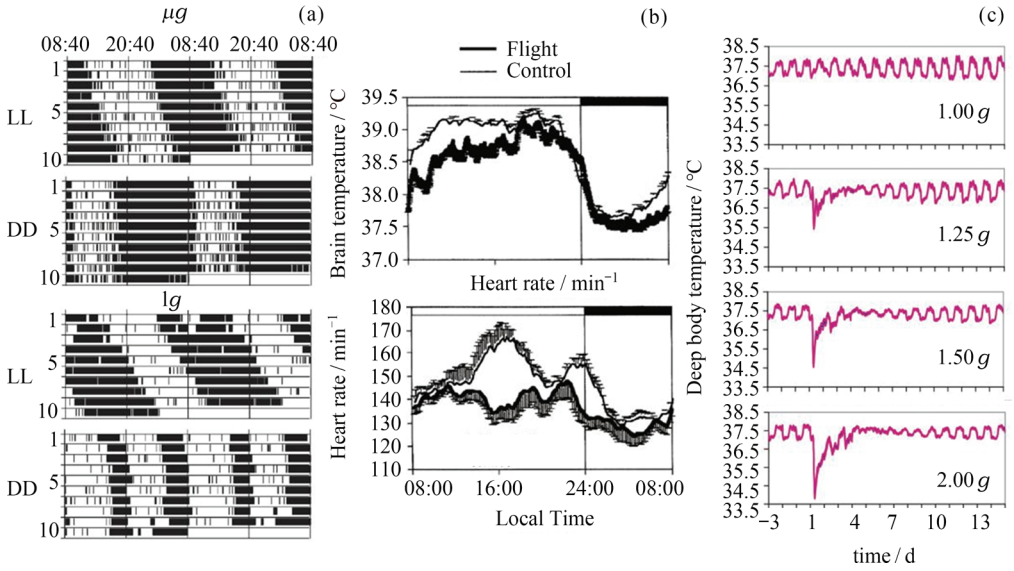


图 2 重力对生物节律的影响. (a) 甲虫在微重力 (μg)、1g 重力条件及持续光照 (LL) 和持续黑暗 (DD) 组合条件下的活动节律. (b) 上图为恒河猴在轨飞行期及对照期脑部体温节律的变化, 下图为恒河猴在轨飞行期及对照期心率节律的变化. (c) 大鼠在 4 种模拟重力条件下深部体温节律的变化

Fig. 2 Effects of microgravity on circadian rhythms. (a) Actograms of tenebrionid beetle under combination condition of microgravity (μg) or normal gravity (1g) and constant light or constant dark. (b) Average waveforms for brains temperature (upper) and the smoothed heart rate (down) from an individual monkey. (c) Core body temperature of rat under four different simulated gravity

通过组合微重力和节律紊乱可以导致欧非肋突螈补体激活通路中 C3 蛋白水平的降低. 中国神舟 9 号飞船的搭载实验揭示, 虽然没有检测到果蝇活动与生物钟基因表达有明显变化, 但是生物钟调控基因的表达谱却发生了明显的改变 [44].

Chen 等 [45] 研究发现, 微重力环境能够通过改变 BMAL1/miR-103/CaV1.2 信号通路, 影响大鼠脑血管伸缩性. Fukazawa 和 Chowdhury 等 [46,47] 发现, 微重力环境可以提高顺铂 (cis-diamminedichloroplatinum, CDDP) 对 p53 信号通路的激活作用, 进而导致细胞凋亡因子 caspase-3 表达水平提高, 加速细胞的凋亡过程, 而免疫细胞中的 MAP 激酶、p38 和 p53 的磷酸化水平显著提高, 导致 T 细胞免疫能力发生改变. Lü 等 [48] 发现, 处于模拟失重条件下的小鼠, BMAL1 的相位会向前迁移 4 h, 振幅在 ZT2-ZT6 显著降低, 此外 NIH-3T3 细胞 Bmal1 震荡周期显著延长. 这些研究结果表明, 空间环境可以导致生物钟基因的表达及功能出现改变, 进而影响机体的生理过程. 但是, 微重力影响生物节律的分子机理和调控网络仍有待系统研究 [26].

3.2 空间复合环境影响航天员节律、睡眠与工效

3.2.1 空间环境对航天员节律的影响

复杂的空间环境可以导致航天员的节律紊乱及睡眠障碍, 进而影响健康与工效. 在空间站中, 多种自然因素和社会因素都会影响航天员的节律. 例如, 航天器舱内的光照条件与地面存在显著差异, 舱外 90 min 周期的日出日落及舱内照明强度的不足都可能会干扰航天员的节律. 在执行空间任务时, 作息制度不固定且突发任务多, 可能会导致生物钟与睡眠–觉醒周期不同步, 出现睡眠障碍或工效降低 [49]. 对人类昼夜节律数据的收集通常会受到空间任务、睡眠–觉醒规律以及空间环境条件的限制, 因此直到 1967 年的双子座航天任务, 才首次对航天员的生物节律进行研究 [49], 随后, 在更多的在轨飞行中对模式生物或航天员多种生理、行为水平的节律进行了数据采集及分析 [35,50−52]. 大量研究表明, 空间复合环境会导致航天员节律紊乱与睡眠障碍, 进而影响人骨肌系统、神经系统、心血管系统和内分泌等系统的正常功能, 降低人的警觉度、认知和作业能力 [8,53] (见表 1).

表 1 部分关于载人飞行对航天员生物节律及睡眠影响的研究

Table 1 Overview of studies on circadian rhythm and sleep during space missions

在轨任务	年份	测试类型	对节律的影响	文献
空间实验室	1976	多导睡眠图	飞行中第三阶段睡眠延长, 快速眼动睡眠提高	[54]
航天飞机 (STS-9)	1985	尿钙、尿钾	在轨飞行期间, 尿钙、尿钾的峰值降低	[55]
航天飞机 (STS-65, STS-78)	1992	PAWS (成套的性能测验), 累计疲劳的主观评价	与自身评价疲劳有关的记忆搜索能力下降	[56]
8 天飞行任务	1993	多导睡眠图, 问卷, 核心体温	睡眠时间降低, 警觉度下降, 核心体温延迟 2∼3 h	[57]
和平号空间站 (MIR)	1997	多导睡眠图, 核心体温	核心体温相位延迟 2 h; 睡眠时间缩短, 第一个 REM 缩短, 睡眠结构改变	[58]
和平号空间站 (MIR)	1998	AGARD-STRES (GRT, MST, UTT) 任务的准确性和反应, 情绪和工作负荷评价	情绪情感损伤, 与追踪有关的绩效下降	[59]
航天飞机 (STS-78)	1998	多导睡眠图, 核心体温, 警觉度测验	δ 波显著减少, 睡眠时间减少; 体温锯齿状波动; 警觉度从飞行早期至晚期降低	[51]
和平号空间站 (MIR)	2000	脑电图	慢波睡眠显著减少, 清醒时间增加	[60]
和平号空间站 (MIR)	2000	多导睡眠图	睡眠潜伏期缩短, 慢波睡眠在飞行几周后延长	[61]
和平号空间站 (MIR)	2005	多导睡眠图	飞行前慢波睡眠小幅减少, 快速眼动睡眠显著降低; 飞行期间, 慢波睡眠减少, 快速眼动睡眠显著提高	[62]
航天飞机 (STS-90, STS-95)	2001	多导睡眠图, 活动记录仪, 核心体温, 尿液褪黑素和可的松水平, 主观睡眠质量, VT, KSS	慢波睡眠减少, 主观睡眠质量降低; 核心体温节律振幅降低; 尿液可的松节律和睡眠作息模式不同步; 认知工效降低	[63]
和平号空间站 (MIR)	2001	口腔温度, 警觉度	在 110∼122 天期间内, 口腔体温和警觉度的振幅显著降低并导致失眠问题	[64]
航天飞机 (STS-89)	2005	数字符号置换测验, 数字识别测验	数字符号替换测验工效降低, 数字识别反应速度降低	[65]
联盟号飞船, 国际空间站	2007	心电图	呼吸对应的心率调节降低, 自主节律呼吸调节系统改变	[66]
载人飞船, 国际空间站 (ISS)	2014	腕表活动和日志	完成在轨飞行后睡眠时间比在轨飞行前和在轨飞行时显著增加	[67]
国际空间站	2015	心电图	存在个体差异, 2 人心率显著升高, 3 人心率降低	[68]
国际空间站	2016	活动记录仪	睡眠时长和睡眠质量降低, 体温节律和睡眠节律不同步	[69]
国际空间站 (ISS)	2019	脑电图	清醒时的 θ 波显著增加	[70]
神舟十号 (Shenzhou-10)	2015 2017 2020	活动记录仪, 问卷, 心率, PVT	睡眠时间减少, 睡眠质量降低; 心率降低, 且在觉醒状态下比睡眠期间更明显; 飞行前后警觉度发生改变; 躯干运动节律性丧失	[71–73]

核心体温和心率是反映人体内在节律的两个常用指标, 可反映内在节律的变化特征 [74]. 研究发现航天员体温节律和警觉度节律的相位比地面环境下会延迟 2∼3 h, 但振幅没有明显变化 [66]. Gundel 等 [58] 对一名在和平号驻留了 438 天的航天员进行了长期的体温监测, 发现其体温一直表现出节律特征, 但相位发生了改变. 另一项研究显示, 在空间站中 2 名航天员体温节律的相位和振幅都发生了改变, 相位出现延迟, 而振幅显著降低. Dijk 等 [63] 对 5 名航天员的生理和认知节律的变化进行了分析, 发现与地面时不同, 在空间环境里, 航天员的体温波形呈现出较多的锯齿状波动, 体温节律的振幅降低. 由于航天任务每次的航天员人数有限, 存在个体差异, 加之每次飞行任务的不同, 可能会导致研究结果不一致, 但这些研究仍然提示空间环境会影响体温节律.

微重力等环境因素会对航天员的心率造成影响. Yamamoto 等 [68] 分析了 2009−2010 年 7 名航天员飞行前后的心率变化, 发现航天员平均心率在从空间返回地面前两周最低, 在返回地面后有所恢复. Liu 等 [72] 发现, 3 名航天员的心率和振幅在飞行过程中显著降低, 飞行后最大和最小心率值增高, 并且相位发生一定改变, 但由于个体数太少难以统计显著性. 地面研究常利用头低卧床实验模拟失重效应, 研究结果与微重力条件下的研究结果高度一致 [53,75]. Liang 等 [53] 利用头低卧床实验模拟空间条件, 也发现心率在卧床开始后最大值显著降低, 导致节律的振幅下降. 在卧床阶段中随着时间的延长, 最大值和最小值均有所上升, 而振幅变化并不明显. 在卧床结束后, 心率节律的振幅升高, 而最大值和最小值也明显升高, 卧床开始后心率曲线每天晚上开始下降的时间显著提前, 导致心率节律的相位发生改变. 心率节律的改变意味着心血管机能受到影响, 美国国家航天局 (National Aeronautics and Space Administration, NASA) 研究团队对同卵双胞胎航天员的心率监测发现, 执行在轨任务的航天员心率也显著下降, 出现心肺血量增加及心律不齐等问题, 心脏的结构和功能发生改变 [9].

除了核心体温和心率外, 激素分泌和代谢水平的节律过程会受到微重力等空间环境因素的影响. Leach 等 [55] 分析了 STS-9 飞行任务前后 2 名航天员的尿 Ca^{2+}, K^+ 和类固醇的节律变化, 发现 Ca^{2+} 的峰值在 2 名航天员中发生了改变, K^+ 的峰值在 1 名航天员中发生了改变, 类固醇没有变化. NASA 在约翰逊航天中心模拟空间环境时发现, 尽管机组人员的睡眠没有明显改变, 但褪黑素的相位却在飞行后延迟了 2∼3 h[76]. Liang 和 Wan 等 [53,77] 通过头低卧床实验也发现, 在卧床过程中 K^+ 的节律特征显著减弱, 而 Ca^{2+} 和 P 元素的节律特征在卧床期间和卧床后都变得不如卧床前明显, 可的松水平在卧床后期和结束后显著升高, 褪黑素水平在卧床接近 45 天的夜间也显著升高. Ca^{2+} 和 P 元素的节律改变可能与微重力条件下的骨质疏松有关.

3.2.2 航天员的睡眠和认知在空间环境中发生改变

24 h 睡眠–觉醒周期是一种复杂的活跃生理状态, 具有睡眠类型–非快速眼动睡眠 (NREM) 和快速眼动睡眠 (REM) 两种不同的睡眠阶段 [78]. 人类的 NREM 睡眠可进一步划分为 4 个不同阶段, I 期 (S1)、Ⅱ 期 (S2)、Ⅲ 期 (S3) 和 Ⅳ 期 (S4). 大量数据表明, 航天员在空间环境中睡眠时长和睡眠结构都会发生程度不同的改变, 引起睡眠障碍 [13,50,74,79]. 在航天飞行期间, 大约 30% 的航天员需要借助催眠药来帮助睡眠 [80−82]. 在空间环境中, 引起睡眠障碍的因素很多, 节律紊乱是其中一个重要原因.

Monk 等 [64] 对 4 名航天员睡眠情况研究发现, 航天员的核心体温、尿液褪黑素和可的松水平在整个飞行任务过程中没有发生明显变化, 但平均睡眠时间 ($6.1\ h\cdot d^{-1}$) 比飞行前 ($6.5\ h\cdot d^{-1}$) 减少, 而夜晚平均睡眠时间少于 5 h, 所有航天员的警觉度从飞行早期到晚期全部降低, 推理能力也显著降低. 一项针对 44 次航天飞机任务中 239 名航天员在空间长达 3∼17 d 中的睡眠情况的调查数据表明, 这些航天员平均睡眠时长为 6.19 h. 在这些空间任务中, 有 28 次是执行非轮班任务, 另外 16 次是执行轮班任务, 在这两种不同类型任务中, 航天员的平均睡眠时长分别为 6.23 h 和 6.13 h, 导致航天员出现疲劳和作业效率降低的情况 [83]. 针对中国航天员的在轨研究也表明, 航天员在执行空间任务时会出现睡眠时长减少等问题 [79].

俄罗斯和平号空间站 (MIR) 4 名航天员每天的睡眠比在地面时少约 2 h, 并且睡眠质量不高, 睡眠结构有所改变 [58]. 多导睡眠监测发现, 在空间环境中快速眼动睡眠, 慢波睡眠均有减少, 降低了睡眠效率和主观睡眠质量 [50,51,64]. 在轨期间长期睡眠不足可以导致睡眠债的积累, 也会加剧对航天员作业能力的影响, 因睡眠不足而造成的事故在各类事故中所占比

例为 60%~80%[67]. Furlan 等 [84] 研究发现, 长期轮班工作会导致心脏交感神经调节指数降低, 进而导致警觉度降低, 可能导致错误和意外事故的发生. 在航天器中, 由于微重力条件, 航天员较难找到舒服的睡姿、体液移位等生理上的变化, 导致航天员睡眠潜伏期大幅延长, 觉醒次数增加, 睡眠时间从 7.5~8 h 减少到 6.5 h[85]. 航天器设备发出的噪声, 机组人员的活动或警报等会增加航天员的烦躁感, 导致失眠. 一项对 33 名航天员的调查表明, 噪声每晚会有 5~8 次干扰他们的睡眠, 机组成员在睡眠时必须使用耳塞 [86]. 这些研究表明, 空间环境不仅会造成睡眠时长不足, 还会影响人的睡眠结构, 从而导致睡眠障碍.

体温的节律变化与睡眠稳态密切关联. 当体温节律与睡眠周期同步的时候, 睡眠质量才能得以保证. Flynn-Evans 等对 21 名在国际空间站长期驻留航天员的睡眠–觉醒周期和体温节律的变化数据进行了分析, 发现这些航天员在飞行前的睡眠中有约 13% 是处于睡眠和体温最低值非同步的状态, 而在轨期间约有 19% 是处于非同步状态 [69]. 在轨期间长期的睡眠不足可以导致睡眠债的积累, 加剧对航天员作业能力的不利影响.

空间环境可引起节律紊乱和睡眠障碍, 进而影响人的认知、工效和行为 [87]. Gundel 等 [57] 发现, 在 8 天的短期在轨飞行任务中, 睡眠时间显著降低, 导致航天员疲劳及工效和警觉度降低. 而航天员为了克服睡眠障碍, 服用药物的副作用也会导致其工作效率降低 [83]. Ma 等 [73] 研究发现, 在执行空间任务前后, 3 名航天员的警觉度节律发生了改变. 通过 PVT 测试发现, 在轨飞行任务前后 3 名航天员警觉度节律的振幅和相位都发生了变化, 但变化趋势却不相同. 早在 1997 年美国国家航空航天局的行为健康与表现部门和人类技术支持部门已将节律与睡眠作为行为健康与绩效项目中的重要内容, 重点研究如何建立合理的睡眠障碍和节律紊乱的对抗措施 [49,74].

为了阻止或减少空间环境引起的节律紊乱和睡眠障碍, 以及由此引发的生理健康与作业效率等问题, 采取适合的对抗或治疗措施, 使航天员在短期或长期飞行中保持最佳的作业水平和警觉性, 对任务安全和成功至关重要. 目前, 国际上经常采用的方法包括光照治疗、药物干预、建立合理的睡眠制度等 [63,88−91], 但这些干预或治疗措施存在效果不明显或具有副作用等问题. 对于长期在轨航天员来说, 明确生物节律紊乱的发生机制以及研发出更有效的对抗措施仍然任重而道远.

4 生物节律与地外宜居性及空间长期驻留

现代宇航奠基人俄国科学家齐奥尔科夫斯基曾说: 地球是人类的摇篮, 但是人类不能永远生活在摇篮里, 开始他将小心翼翼地穿出大气层, 然后便去征服太阳系. 未来的空间探索以及空间长期驻留将面临更加复杂的环境因素, 会对生物的节律及适应能力产生更大的挑战. 如图 3 所示, 引力、磁场、光照等

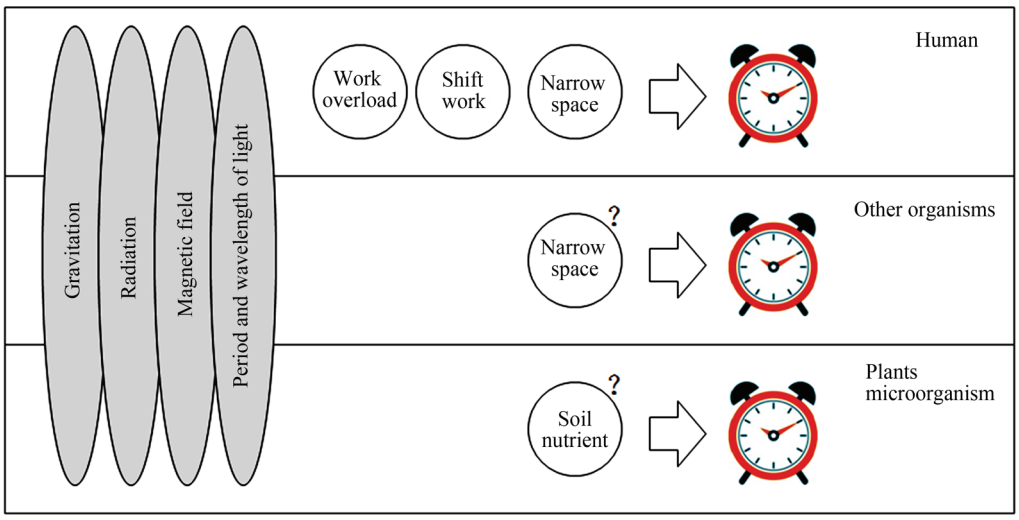


图 3 影响人及其他生物节律的环境因素

Fig. 3 Environmental factors affect rhythms of human and other organisms

多种环境因素对人和其他生物的节律都会产生影响. 与动物相比, 工作负荷、轮班、空间受限等社会性因素也会影响人的节律. 对植物来说, 空气成分的改变、不同的土壤和营养条件差异等因素可能会对其节律产生影响. 因此, 在进行长期空间探索前, 要对人、动物、植物等生物对空间环境变化的适应能力进行评估, 空间环境要满足生物的生存和发展 [92].

如果环境的变化周期超出生物节律的导引范围, 生物节律将不能被外界环境导引, 这会导致内源生物钟系统与环境周期的去同步化 [93,27]. 人睡眠–觉醒周期的导引范围为 22.2~29.6 h, 只有在这一范围内才可能被环境因子导引. 但是, 即使睡眠–觉醒节律能够被非 24 h 的环境周期导引, 人的其他内在节律 (例如基因表达、代谢节律等) 仍然难以被导引, 这也会导致去同步化. Ma 等 [81] 通过模拟睡眠剥夺和非 24 h 作息条件发现, 尽管受试者每天睡眠总时间可以达到 8 h, 但其困倦程度却显著提高, 警觉度显著下降, 反应时间明显延长. 这些结果提示, 如果生活在非 24 h 的环境周期里, 人类和其他地球生物的生物钟将难以适应.

人类及携带的其他地球生物在登陆月球并驻留时, 不仅要面对只有地球重力 1/6 的微重力环境, 还要面临与地球差异较大的光暗周期. 月球表面光暗周期是 28 天 (光照 : 黑暗 =14 天 :14 天), 远超出了 24 h 的导引范围, 这意味着移居月球时并不能依赖月球的光暗周期来调节节律 [94].

火星日比地球日长约 39 min, 在移居火星时, 需要生物钟相位每天向后迁移 39 min, 长期相位改变会导致内源生物钟不能适应火星日周期, 进而导致睡眠障碍、节律紊乱、认知受损、工效降低等问题 [95]. Barger 等 [96] 在地面模拟火星 24.6 h 的昼夜节律周期, 发现 87% 的受试者尿液 6–羟基硫酸褪黑素 (aMT6s) 的节律经过调整可以与火星周期相适应, 而受试者的睡眠会受到严重影响, 主观问卷调查也表明困倦与疲惫感增加. 50% 的人每天睡眠少于 6 h, 而只有 23% 的人每天睡眠超过 7 h. 此外, 火星的光照强度只有地球的一半, 且与地球相比, 蓝光较少, 而生物钟对于蓝光的导引最为敏感, 这可能意味着火星的昼夜周期、光照强度及波长都不利于维持人的正常节律 [97]. Wright 等 [98] 在一次模拟火星环境的研究中发现, 当觉醒时间处于昏暗光照条件下, 所有受试者都不能模拟火星周期导引, 出现睡眠和内分泌障碍, 警觉度降低等问题. 对火星 520 天计划受试者的活动数据分析表明, 受试者在觉醒状态时活动量的变化趋势与睡眠时间的变化趋势较为相似, 也即在任务开始后不断降低, 而在最后一段时间内显著升高. 受试者心率变异性的昼夜节律特征也有所改变. 此外, 受试者的睡眠节律也会受到影响, 但具有明显的个体差异性 [99,100].

在地外星球驻留任务中, 为减少运载负荷, 需要种植作物, 建立生态生保系统来维持适合人类生存的微环境和保障食物供应 [101]. 植物生长所需的重力、光照、CO_2、温度、湿度及矿物质养分等环境因素都会影响植物的生长状态. Geiger 等 [102] 发现增加 CO_2 的浓度会影响烟草植株促进硝酸还原酶的昼夜节律, 导致烟草需要吸收更多的硝酸盐才能维持植株的生长. 在火星大气中, 最主要的组成部分是 CO_2, 空气成分与地球差异较大, 在火星长期驻留时, 可能需要采用能适应极端环境的细菌或植物对火星大气进行长期改造, 以建立起类似地球的生态系统 [103].

5 结论与展望

生物钟是生物能否适应周期性环境的重要决定因素, 并在调控生物生理、代谢、行为和认知等方面发挥着重要作用. 长期以来, 人们一直在不断探索地外生命是否存在, 因为这一问题关系到地球生命的起源与演化等重大科学问题, 有助于将人们对生命起源及演化的理解拓展到宇宙视野. 目前已证实火星上存在水, 这有助于揭示火星上是否存在生命这一问题. 由于不同的空间环境及星体的环境周期各不相同, 地外生命如果也存在生物钟, 那么其生物钟周期是否与所在环境一致, 生物钟的调节机制是否与地球生命类似, 这些都是具有重要科学意义的问题. 除了昼夜节律外, 月节律、潮汐节律等也会受到磁场等环境因子的影响, 例如月球可通过磁场调节涡虫定向运动的月节律 [104]. 这些问题有待深入研究.

生物钟研究与空间探索密切相关. 早在 20 世纪 60 年代, 现代时间生物学奠基人之一 Colin Pittendrigh 曾担任 NASA 火星探索项目的共同负责人, Colin Pittendrigh 很早就提出过在空间条件下开展生物节律研究的思想 [105]. 2019 年 4 月在长沙市举办的 “长期月面驻留人的生存与工作” 国际专业论坛上, 中国载人航天办公室陈善广副总设计师做了题

为 “月球上也有车来车往” 的前瞻性报告, 中国航天员科研训练中心李莹辉副总设计师提出了未来人类在月面驻留需要应对和解决的几大问题, 包括物质、能量、节律、低重力、保健等, 节律因素列于其中.

长期的载人航天研究数据表明, 航天员会面临睡眠–觉醒周期改变、长期轮班、生理过程的改变等 (见表 1). 由于空间环境的复杂性, 其影响人体节律和代谢的基本机制尚不清楚, 而执行火星探索等更长期的空间飞行会造成哪些影响还尚不明确, 因此开发有效的对策, 以在未来空间探索中量化环境对人体生理的影响是非常重要的.

据统计, 在现代工业化社会里, 约有 30% 的人群由于时差、夜班或轮班而存在节律紊乱 [106]. 改善睡眠及节律紊乱对抗措施的发展, 不仅能够对未来空间探索提供支持, 也会对改善普通人群的节律与健康提供帮助.

参考文献

[1] ZWART S R, GIBSON C R, MADER T H, *et al.* Vision changes after spaceflight are related to alterations in folate-and vitamin B-12-dependent one-carbon metabolism [J]. *J. Nutr.*, 2012, **142**(3): 427-431

[2] BRADDOCK M. Ergonomic challenges for astronauts during space travel and the need for space medicine [J]. *J. Ergon.*, 2017, **7**(221): 2

[3] CONVERTINO V A. Status of cardiovascular issues related to space flight: implications for future research directions [J]. *Respir. Physiol. Neurobiol.*, 2009, **169**: 34-37

[4] MISHRA B, LUDERER U. Reproductive hazards of space travel in women and men [J]. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2019, **15**(12): 713-730

[5] GUO Jinhu, QU Weimin, TIAN Yu. Biological Rhythms and Behavior [M]. Beijing: National Defense Industry Press, 2019 (郭金虎, 曲卫敏, 田雨. 生物节律与行为 [M]. 北京: 国防工业出版社, 2019)

[6] CHEN Shanguang. Manned Space Technology [M]. Beijing: China Astronautic Publishing House, 2018 (陈善广. 载人航天技术 [M]. 北京: 中国宇航出版社, 2018)

[7] LIANG X, ZHANG L, SHEN H, *et al.* Effects of a 45-day head-down bed rest on the diurnal rhythms of activity, sleep, and heart rate [J]. *Biol. Rhythm. Res.*, 2014, **45**(4): 591-601

[8] GUO J H, QU W M, CHEN S G, *et al.* Keeping the right time in space: importance of circadian clock and sleep for physiology and performance of astronauts [J]. *Mil. Med. Res.*, 2014, **1**: 23

[9] GARRETT-BAKELMAN F E, DARSHI M, GREEN S J, *et al.* The NASA Twins Study: a multidimensional analysis of a year-long human spaceflight [J]. *Science*, 2019, **364**(6436): 8650

[10] BELL-PEDERSEN D, CASSONE V M, EARNEST D J, *et al.* Circadian rhythms from multiple oscillators: lessons from diverse organisms [J]. *Nat. Rev. Genet.*, 2005, **6**(7): 544-556

[11] GUO J H, MA X H, MA H, *et al.* Circadian misalignment on submarines and other non-24-h environments – from research to application [J]. *Mil. Med. Res.*, 2020, **7**(1): 1-12

[12] KUSAKINA J, DODD A N. Phosphorylation in the plant circadian system [J]. *Trends. Plant. Sci.*, 2012, **17**(10): 575-583

[13] HUANG W, RAMSEY K M, MARCHEVA B, *et al.* Circadian rhythms, sleep, and metabolism [J]. *J. Clin. Invest.*, 2011, **121**(6): 2133-2141

[14] TAKAHASHI J S. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock [J]. *Nat. Rev. Genet.*, 2017, **18**(3): 164

[15] FRAIKIN G Y, STRAKHOVSKAYA M G, RUBIN A B. Biological photoreceptors of light-dependent regulatory processes [J]. *Biochemistry*, 2013, **78**(11): 1238-1253

[16] KO C H, TAKAHASHI J S. Molecular components of the mammalian circadian clock [J]. *Human Mol. Genet.*, 2006, **15**: 271-277

[17] SOLT L A, KPJETIN D J, BURRIS T P. The REV-ERBs and RORs: molecular links between circadian rhythms and lipid homeostasis [J]. *Future Med. Chem.*, 2011, **3**: 623-638

[18] UEYAMA T, KROUT K E, VAN NGUYEN X, *et al.* Suprachiasmatic nucleus: a central autonomic clock [J]. *Nat. Neurosci.*, 1999, **2**(12): 1051-1053

[19] BUTLER M P, RAINBOW M N, RODRIGUEZ E, *et al.* Twelve-hour days in the brain and behavior of split hamsters [J]. *Eur. J. Neurosci.*, 2012, **36**(4): 2556-2566

[20] ANTLE M C, SILVER R. Orchestrating time: arrangements of the brain circadian clock [J]. *Trends. Neurosci.*, 2005, **28**(3): 145-151

[21] DE PAULA R M, LAMB T M, BENNETT L, *et al.* A connection between MAPK pathways and circadian clocks [J]. *Cell Cycle*, 2008, **7**(17): 2630-2634

[22] GONCALVES C F, MENG Q J. Timing metabolism in cartilage and bone: links between circadian clocks and tissue homeostasis [J]. *J. Endocrinol.*, 2019, **243**(3): 29-46

[23] KARATSOREOS I N. Effects of circadian disruption on mental and physical health [J]. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, 2012, **12**(2): 218-225

[24] BECHTOLD D A, GIBBS J E, LOUNDON A S I. Circadian dysfunction in disease [J]. *Trends. Pharmacol. Sci.*, 2010, **31**(5): 191-198

[25] QIN Ximing, GUO Jinhu. Synchronization of the mammalian central and peripheral circadian clocks [J]. *Chin. Sci. Bull.*, 2017, **62**: 2849-2856 (秦曦明, 郭金虎. 哺乳动物

生物钟同步化的研究进展 [J]. 科学通报, 2017, **62**(25): 2849-2856)

[26] WANG D, ZHANG L, LIANG X, *et al.* Space meets time: impact of gravity on circadian/diurnal rhythms [J]. *Spons. Suppl. Sci.*: *Human Perform. Space-Adv. Astronaut. Res. China*, 2014, **15**: 17

[27] NIKAIDO S S, JOHNSON C H. Daily and circadian variation in survival from ultraviolet radiation in Chlamydomonas reinhardtii [J]. *Photochem. Photobiol.*, 2000, **71**: 758-765

[28] PITTENDRIGH C S, MINIS D H. Circadian systems: longevity as a function of circadian resonance in Drosophila melanogaster [J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 1972, **69**: 1537-1539

[29] NSA I Y, KARUNARATHNA N, LIU X, *et al.* A novel cryptochrome-dependent oscillator in Neurospora crassa [J]. *Genetics*, 2005, **199**(1): 233-245

[30] SPOELSTRA S L, GIVEN C W, SIKORSKII A, *et al.* A randomized controlled trial of the feasibility and preliminary efficacy of a texting intervention on medication adherence in adults prescribed oral anti-cancer agents: study protocol [J]. *J. Adv. Nurs.*, 2015, **71**(12): 2965-2976

[31] SPOELSTRA K, WIKELSKI M, DAAN S, *et al.* Natural selection against a circadian clock gene mutation in mice [J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 2016, **113**(3): 686-691

[32] DECOURSEY P J, KRULAS J R. Behavior of SCN-lesioned chipmunks in natural habitat: a pilot study [J]. *J. Biol. Rhythms.*, 1998, **13**(3): 229-244

[33] OUYANG Y, ANDERSSON C R, KONDO T, *et al.* Resonating circadian clocks enhance fitness in cyanobacteria [J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 1998, **95**: 8660-8664

[34] DODD A N, SALATHIA N, HALL A, *et al.* Plant circadian clocks increase photosynthesis, growth, survival, and competitive advantage [J]. *Science*, 2005, **309**(5734): 630-633

[35] MERGENHAGEN D, MERGENHAGEN E. The biological clock of Chlamydomonas reinhardii in space [J]. *Eur. J. Cell. Biol.*, 1987, **43**(2): 203-207

[36] SULZMAN F M, ELLMAN D, FULLER C A, *et al.* Neurospora circadian rhythms in space: a reexamination of the endogenous-exogenous question [J]. *Science*, 1984, **225**(4658): 232-234

[37] HAHN P M, HOSHIZAKI T, ADEV W R. Circadian rhythms of the Macaca nemestrina monkey in Biosatellite 3 [J]. *Aerosp. Med.*, 1971, **42**(3): 295

[38] HOBAN-HIGGINS T M, ALPATOV A M, WASSMER G T, *et al.* Gravity and light effects on the circadian clock of a desert beetle, Trigonoscelis gigas [J]. *J. Insect. Physiol.*, 2003, **49**(7): 671-675

[39] FULLER C A, HOBAN-HIGGINS T M, KLIMOVITSKY V Y, *et al.* Primate circadian rhythms during spaceflight: results from Cosmos 2044 and 2229 [J]. *J. Appl. Physiol.*, 1996, **81**(1): 188-193

[40] HOLLEY D C, DEROSHIA C W, MORAN M M, *et al.* Chronic centrifugation (hypergravity) disrupts the circadian system of the rat [J]. *J. Appl. Physiol.*, 2003, **95**(3): 1266-1278

[41] FUJITA S, RUTTER L, ONG Q, *et al.* Integrated rna-seq analysis indicates asynchrony in clock genes between tissues under spaceflight [J]. *Life*, 2020, **10**(9): 196

[42] MA L, MA J, XU K. Effect of spaceflight on the circadian rhythm, lifespan and gene expression of Drosophila melanogaster [J]. *PloS One*, 2015, **10**(3): 0121600

[43] GUEGUINOU N, JEANDEL J, KAMINSKI S, *et al.* Modulation of iberian ribbed newt complement component C3 by stressors similar to those encountered during a stay onboard the international space station [J]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, **20**(7): 1579

[44] FULLER C A, MURAKAMI D M, DEMARIA-PESCE V H. Entrainment of circadian rhythms in the rat by daily one hour *G* pulses [J]. *Physiologist*, 1992, **35**(1): 63-64

[45] CHEN L, ZHANG B, YANG L, *et al.* BMAL1 disrupted intrinsic diurnal oscillation in rat cerebrovascular contractility of simulated microgravity rats by altering circadian regulation of miR-103/CaV1. 2 signal pathway [J]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, **20**(16): 3947

[46] FUKAZAWA T, TANIMOTO K, SHRESTHA L, *et al.* Simulated microgravity enhances CDDP-induced apoptosis signal via p53-independent mechanisms in cancer cells [J]. *PloS One*, 2019, **14**(7): 0219363

[47] CHOWDHURY B, SEETHARAM A, WANG Z, *et al.* A study of alterations in DNA epigenetic modifications (5 mC and 5 hmC) and gene expression influenced by simulated microgravity in human lymphoblastoid cells [J]. *PloS One*, 2016, **11**(1): 0147514

[48] LÜ K, QU L. Influence of simulated microgravity on clock genes expression rhythmicity and underlying blood circulating miRNAs-mRNA co-expression regulatory mechanism in C57BL/6J mice [J]. *Cosp*, 2014, **40**: F4. 4-6-14

[49] MALLIS M M, DEROSHIA C W. Circadian rhythms, sleep, and performance in space [J]. *Aviat. Space. Environ. Med.*, 2005, **76**(6): 94-107

[50] GUNDEL A, DRESCHER J, POLYAKOV V V. Quantity and quality of sleep during the record manned space flight of 438 days [J]. *Human Factors Aerosp. Safety*, 2001, **1**(1): 87-98

[51] MONK T H, BUESSE D J, BILLY B D, *et al.* Sleep and circadian rhythms in four orbiting astronauts [J]. *J. Biol. Rhythms.*, 1998, **13**(3): 188-201

[52] MONK T H. Aging and space flight: findings from the university of pittsburgh [J]. *J. Gravit. Physiol.*, 1999, **6**(1): 137-140

[53] LIANG Xiaodi, LIU Zhizhen, CHEN Xianyun, *et al.* Unbearable lightness of being-the changes in circadian rhythms under microgravity [J]. *Chin. Bull. Life. Sci.*,

2015, **27**(11): 1433-1439 (梁小弟, 刘志臻, 陈现云, 等. 生命中不能承受之轻—微重力条件下生物昼夜节律的变化研究 [J]. 生命科学, 2015, **27**(11): 1433-1439)

[54] GUNDEL A, POLYAKOV V V, ZULLEY J. The alteration of human sleep and circadian rhythms during spaceflight [J]. *J. Sleep. Res.*, 1997, **6**(1): 1-8

[55] MOLDOFSKY H, LUE F, MacFARLANE J, *et al.* Long-term effects of microgravity on human sleep, cytokine, and endocrines [J]. *Gravit. Space. Biol. Bull.*, 2000, **14**: 41

[56] PETIT G, CEBOLLA A M, FATTINGER S, *et al.* Local sleep-like events during wakefulness and their relationship to decreased alertness in astronauts on ISS [J]. *NPJ. Microgravity.*, 2019, **5**(1): 1-9

[57] STOILOVA I M, JORDANOVA M M. Sleep in microgravity [C]//Proceedings of 2nd International Conference on Recent Advances in Space Technologies 2005. Turkey: IEEE, 2005: 744-748

[58] STOILOVA I, ZDRAVEV T, YANEV T. Evaluation of sleep in space flight [J]. *C. R. Acad. Bulg. Sci.*, 2000, **53**(6): 59

[59] BARGER L K, FLYNN-EVANS E E, KUBEY A, *et al.* Prevalence of sleep deficiency and use of hypnotic drugs in astronauts before, during, and after spaceflight: an observational study [J]. *Lancet. Neurol.*, 2014, **13**(9): 904-912

[60] DIJK D J, NERI D F, WYATT J K, *et al.* Sleep, performance, circadian rhythms, and light-dark cycles during two space shuttle flights [J]. *Am. J. Physiol.*, 2001, **281**: 1647-1664

[61] CHEN H, LÜ K, JI G, *et al.* Characterization of sleep-wake patterns in crew members under a short-duration spaceflight [J]. *Biol. Rhythm. Res.*, 2020, **51**(3): 392-407

[62] LIU Z, WAN Y, ZHANG L, *et al.* Alterations in the heart rate and activity rhythms of three orbital astronauts on a space mission [J]. *Life. Sci. Space. Res.*, 2015, **4**: 62-66

[63] MA Huan, LIU Zhizhen, TIAN Yu, *et al.* Analysis of alertness and diumal rhythms in astronauts before and after an orbital mission [J]. *Space Med. Space Eng.*, 2017, **6**: 391-395 (马欢, 刘至臻, 田雨, 等. 在轨飞行对航天员警觉度及其昼夜节律的影响 [J]. 航天医学与医学工程, 2017, **6**: 391-395)

[64] FLYNN-EVANS E E, BARGER L K, KUBEY A A, *et al.* Circadian misalignment affects sleep and medication use before and during spaceflight [J]. *NPJ. Microgravity*, 2016, **2**(1): 1-6

[65] FROST Jr J D, SHUMATE W H, SALAMY J G, *et al.* Sleep monitoring: the second manned Skylab mission [J]. *Aviat. Space. Environ. Med.*, 1976, **47**(4): 372-382

[66] GUNDERL A, NALISHITIi V, REUCHER E, *et al.* Sleep and circadian rhythm during a short space mission [J]. *Clin. Invest.*, 1993, **1**: 718-724

[67] YAMAMOTO N, OTSUKA K, KUBO Y, *et al.* Effects of long-term microgravity exposure in space on circadian rhythms of heart rate variability [J]. *Chronobiol. Int.*, 2015, **32**(3): 327-340

[68] VERHEYDEN B, BECKERS F, COUCKUYT K, *et al.* Respiratory modulation of cardiovascular rhythms before and after short-duration human spaceflight [J]. *Acta. Physiol.*, 2007, **191**(4): 297-308

[69] MANZEY D, LORENZ B, POLJAKOV V. Mental performance in extreme environments: results from a performance monitoring study during a 438-day spaceflight [J]. *Ergonomics*, 1998, **41**(4): 537-559

[70] SCHIFLETT S G. Fifth Annual Workshop on Space Operations Applications and Research (SOAR′91). NASA CP-3127 [M]. Washington: NASA, 1992

[71] LEACH C S, JOHNSON P C Jr. Fluid and electrolyte control in simulated and actual spaceflight [J]. *Physiologist*, 1985, **28**(6): 34-37

[72] MONK T H, KENNEDY K S, ROSE L R, *et al.* Decreased human circadian pacemaker influence after 100 days in space: a case study [J]. *Psychosom. Med.*, 2001, **63**(6): 881-885

[73] KELLY T H, HIENZ R D, ZACONE T J, *et al.* Crewmember performance before, during, and after spaceflight [J]. *J. Exp. Anal. Behav.*, 2005, **84**(2): 227-241

[74] FLYNN C F. Behavioral health and performance support [M]//Principles of Clinical Medicine for Space Flight. New York: Springer, 2008: 391-412

[75] SOLBIATI S, LANDREANI F, TURCATO M, *et al.* Analysis of changes in cardiac circadian rhythms of RR and QT induced by a 60-day head-down bed rest with and without nutritional countermeasure [J]. *Eur. J. Appl. Physiol.*, 2020, **120**(7): 1699-1710

[76] PUTCHA L. Assessment of sleep dynamics in a simulated space station environment [M]//Isolation-NASA Experiments in Closed-Environment Living (Advanced Human Life Support Enclosed System Final Report). San Diego: American Astronautical Society, 2002: 131-139

[77] WAN Yufeng, ZHANG Lin, YU Xinyang, *et al.* Influence of a 45 d-6° Head-down bed rest on the concentration and circadian rhythms of urinal calcium and phosphorus [J]. *Space Med. Med. Eng.*, 2015, **28**(1): 11-15 (万宇峰, 张琳, 喻昕阳, 等. 45d 头低位卧床对尿样 Ca、P 元素含量及昼夜节律的影响 [J]. 航天医学与医学工程, 2015, **28**(1): 11-15)

[78] CARSKADON M A, DEMENT W C. Norman human sleep [M]//Principles and Practice of Sleep Medicine. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1989: 3-13

[79] WU B, WANG Y, WU X, *et al.* On-orbit sleep problems of astronauts and countermeasures [J]. *Mil. Med. Res.*, 2018, **5**(1): 1-12

[80] STONER J D. Aircrew fatigue monitoring during sustained flight operations from Souda Bay, Crete, Greece [J]. *Aviat. Space. Environ. Med.*, 1996, **67**(9): 863-866

[81] MA H, LI Y, LIANG H, *et al.* Sleep deprivation and a non-24-h working schedule lead to extensive alterations in physiology and behavior [J]. *Faseb. J.*, 2019, **33**(6): 6969-

6979

[82] HORNE J A. Dimensions to sleepiness [M]. Sleep, Sleepiness and Performance. Chichester: John Wiley & Sons, 1991: 169-196

[83] BARRATT M R, POOL S L. Principles of Clinical Medicine for Space Flight [M]. New York: Springer, 2008

[84] FURLAN R, BARBIC F, PIAZZA S, *et al*. Modifications of cardiac autonomic profile associated with a shift schedule of work [J]. *Circulation*, 2000, **102**(16): 1912-1916

[85] MIZUNO K, INOUE N, KRAFT N, *et al*. Sleep/wake rhythm changes during a simulation study for long duration space mission (SFINCSS-99) [J]. *Aviat. Space. Environ. Med.*, 2001, **72**: 237

[86] KOROS A. An Evaluation of Noise and Its Effects on Shuttle Crew members During STS-50/USML-1 [M]. Washington: NASA, 1993

[87] GOEL N, BASNER M, RAO H, *et al*. Chapter seven-circadian rhythms, sleep deprivation, and human performance [J]. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.*, 2013, **119**: 155-190

[88] WEST K E, JABLONSKI M R, WARFIELD B, *et al*. Blue light from light-emitting diodes elicits a dose-dependent suppression of melatonin in humans [J]. *J. Appl. Physiol.*, 2011, **110**(3): 619-626

[89] PUTCHA L, MARSHBURN T H. Fatigue, sleep, and chronotherapy [M]. Principles of Clinical Medicine for Space Flight. New York: Springer, 2008

[90] WHITSON P A, PUTCHA L, CHEN Y M, *et al*. Melatonin and cortisol assessment of circadian shifts in astronauts before flight [J]. *J. Pineal. Res.*, 1995, **18**(3): 141-147

[91] SANTY P A, KAPANKA H, DAVIS J R, *et al*. Analysis of sleep on Shuttle missions [J]. *Aviat. Space. Environ. Med.*, 1988, **59**(11): 1094-1097

[92] DES MARAIS D J, WALTER M R. Astrobiology: exploring the origins, evolution, and distribution of life in the universe [J]. *Ann. Rev. Ecol. Syst.*, 1999, **30**: 397-420

[93] REFINITTI R. Circadian Physiology [M]. Boca Raton: CRC Press, 2016

[94] WHITMIRE A M, LEVETON L B, BARGER L, *et al*. Risk of performance errors due to sleep loss, circadian desynchronization, fatigue, and work overload [R]//Human Health and Performance Risks of Space Exploration Missions: Evidence Reviewed by the NASA Human Research Program. NASA SP-2009-3405. Washington D C: National Aeronautics and Space Administration, 2009

[95] BARGER L K, WRIGHT K P Jr, BURKE T M, *et al*. Sleep and cognitive function of crewmembers and mission controllers working 24-h shifts during a simulated 105-day spaceflight mission [J]. *Acta. Astronaut.*, 2014, **93**: 230-242

[96] BARGER L K, SULLIVAN J P, VINCENT A S, *et al*. Learning to live on a Mars day: fatigue countermeasures during the Phoenix Mars Lander mission [J]. *Sleep*, 2012, **35**(10): 1423-1435

[97] BRAINARD G C, HANIFIN J P, GREESON J M, *et al*. Action spectrum for melatonin regulation in humans: evidence for a novel circadian photoreceptor [J]. *J. Neurosci.*, 2001, **21**: 6405-6412

[98] WRIGHT K P Jr, HULL J T, CZEISLER C A. Relationship between alertness, performance, and body temperature in humans [J]. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2002, **283**: 1370-1377

[99] BASNER M, DINGES D F, MOLLICONE D, *et al*. Mars 520-d mission simulation reveals protracted crew hypokinesis and alterations of sleep duration and timing [J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*., 2013, **110**(7): 2635-2640

[100] VIGO D E, TUERLINCKX F, OGRINZ B, *et al*. Circadian rhythm of autonomic cardiovascular control during Mars500 simulated mission to Mars [J]. *Aviat. Space. Environ. Med.*, 2013, **84**(10): 1023-1028

[101] HEPPENER M. Moon, Mars and Beyond [M]. Stress Challenges and Immunity in Space. Switzerland: Springer Cham, 2020: 709-733

[102] GEIGER M, WALCH-LIU P, ENGELS C, *et al*. Enhanced carbon dioxide leads to a modified diurnal rhythm of nitrate reductase activity and higher levels of amino acids in higher plants [J]. *Plant. Cell. Environ.*, 1998, **21**: 253-268

[103] BANFIELD D, SPIGA A, NEWMAN C, *et al*. The atmosphere of Mars as observed by InSight [J]. *Nat. Geosci.*, 2020, **13**: 190-198

[104] BROWN F A, HASTINGS J W, PALMER J D. The Biological Cloc: Two Views [M]. New York: Academic Press, 1970

[105] PITTENDRIGH C S. On the biological problems to be attacked with a series of U.S. satellites in 1966 [J]. *Life. Sci. Space. Res.*, 1965, **3**: 206-214

[106] BOIVIN D B, TREMBLAY G M, JAMES F O. Working on atypical schedules [J]. *Sleep. Med.*, 2007, **8**(6): 578-589