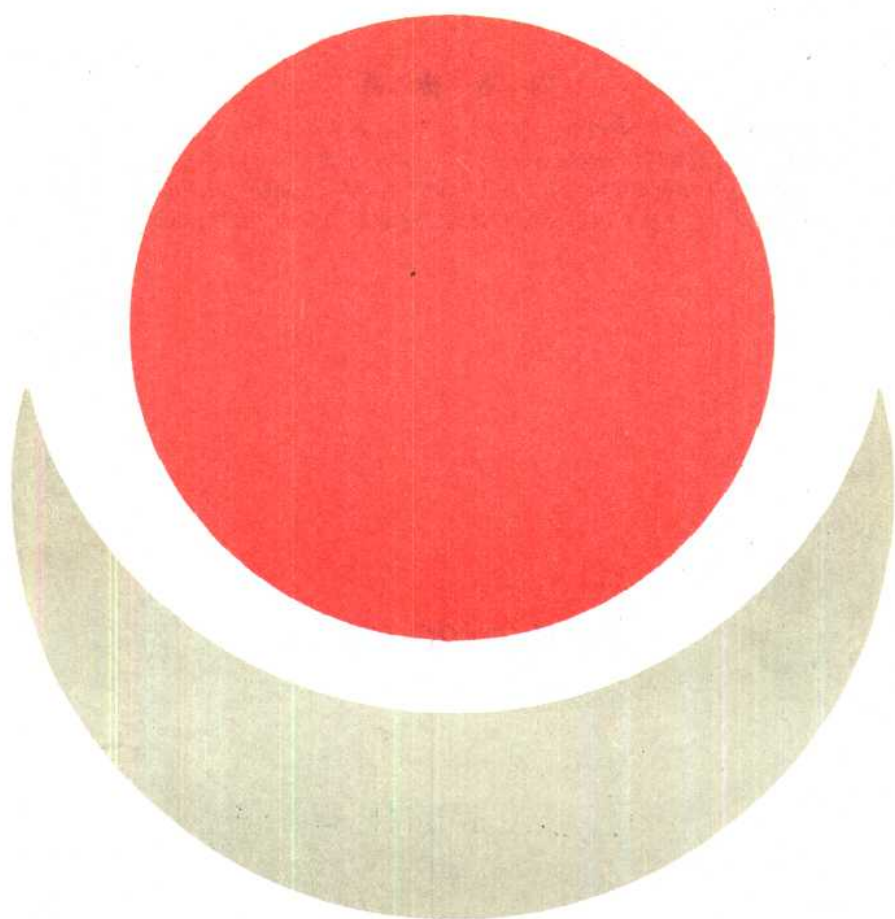


时间药理学与时间治疗学

主编:何绍雄 副主编:宋开源 苏兆虞 审校:薛振南





时间药理学与时间治疗学

主编:何绍雄 副主编:宋开源 苏兆虞 审校:薛振南



天津科学技术出版社

1235192

内 容 提 要

本书系我国第一部时间药理学和时间治疗学专著。在系统介绍时间生物学的基本概念和方法的基础上,重点总结国内外时间药理学和时间治疗学的最新进展,专章讨论中医药学和针灸的时间治疗以及有关时间生物医学工程技术、时差综合征和轮班制问题。可供医药卫生界的临床、科研和教学工作者参考。也可供医疗器械、药物制剂、工矿企业管理和保健部门参考。

津新登字(90)003号

时间药理学与时间治疗学

主 编 何绍雄
副主编 宋开源 苏兆虞
审 校 薛振南
责任编辑 张洪善

*

天津科学技术出版社出版
天津市张自忠路189号 邮编300020
天津市武清县振兴印刷厂印刷
新华书店天津发行所发行

*

开本787×1092毫米 1/16 印张25.75 插页1 字数624 000

1994年8月第1版

1994年8月第1次印刷

印数: 1—3 170

ISBN 7-5308-1394-3

R·381 定价: 35.30元

编著者名单(姓氏笔画为序)

王正荣	华西医科大学讲师
孙学川	成都体育学院副教授
苏兆虞	云南师范大学教授
李磊	上海中医学院副教授
宋开源	成都中医学院教授
宋建国	皖南医学院副教授
何绍雄	天津医药科学研究所研究员
张笑平	安徽中医学院教授
周天禄	云南师范大学副教授
娄建石	天津医学院副教授
薛振南	华西医科大学教授

前 言

50年代初,新的边缘学科——时间药理学和时间治疗学,在时间生物学的基础上形成了。当前,时间药理学和时间治疗学不仅在基础研究和实验研究方面取得了重要进展,而且某些时间治疗方法已在临床应用中占有重要地位。向我国医药卫生界介绍这方面的最新进展,无疑对推进我国时间药理学和时间治疗学的发展具有重要意义。

本着实用的原则,为了使读者得到全面的概念,首先讨论时间生物学的基本概念和方法,然后总结国内外时间药理学和时间治疗学的最新进展。对临床应用方面的进展,尤为注意,力求详尽。鉴于中医药学和针灸的时间治疗具有独特的理论和应用价值,本书设专章介绍了这方面的内容。为使本书具有更广泛的实用价值,第十章,专门介绍有关时间生物医学工程技术,可供研制医用器械和新型制剂参考;第十一章,对时差综合征和轮班制的讨论则对工矿企业管理部门和保健部门有参考价值。

参加本书编写工作的作者均系当前国内从事时间生物医药学实际工作的专家,具有系统的基础知识和丰富的实践经验。由于本书系国内第一部时间生物医药学专著,编写经验不足,加之水平有限,错误和遗漏之处在所难免,尚望读者赐正。

在本书行将出版之际,谨向大力支持本书出版的中国时间生物学和时间医学会,天津达仁堂制药厂曹惠民厂长和顾倩萍总工,天津药品检验所姚廉副所长以及天津第六中药厂苏克勤和郭长源两位厂长致以深切谢意。

何绍雄

93年元月于天津

目 录

第一章 绪论

第一节 概述	(1)
一、节律是生命的基本特征	(1)
二、药物作用的时间节律性	(3)
三、时间治疗学和择时治疗	(3)
第二节 时间生物医学的发展简史	(4)
第三节 时间药理学和时间治疗学的研究内容及研究方法概要	(5)
一、时间药理学的内容	(5)
二、时间治疗学的内容	(8)
三、研究方法概要	(10)
第四节 研究时间药理学和时间治疗学的意义	(13)
一、丰富和充实理论生物学	(13)
二、对内环境恒定的稳态概念的补充	(13)
三、深化对衰老过程和疾病机理的认识	(14)
四、防治疾病的新手段	(14)
五、中西医结合研究的独特领域	(15)
第五节 展望	(15)

第二章 时间生物学概要

第一节 时间生物学基本概念	(19)
一、生物节律与时间生物学	(19)
二、生物节律的基本特征参数	(19)
三、时间生物学的其他一些常见概念	(20)
第二节 生物节律的种类	(22)
一、超日节律	(23)
二、近似昼夜节律	(23)
三、亚日节律	(23)
四、近似潮汐节律	(23)
五、近似七日节律	(24)
六、近似月节律	(24)
七、近似年节律	(24)
八、其他生物节律	(24)
第三节 生物节律的性质	(25)
一、生物节律的内源性	(25)

二、生物节律的遗传性	(26)
三、生物节律的温度补偿性	(27)
四、生物节律对环境变化的适应	(27)
五、机体近似昼夜节律周期的相对稳定性	(29)
第四节 机体昼夜节律的内源性控制机制——生物钟的结构与机能	(30)
一、昆虫的生物钟	(30)
二、鸟类的生物钟	(32)
三、哺乳动物的生物钟	(33)
四、关于生物钟机能原理的假说	(36)
第五节 生物时间序列节律特性分析方法	(37)
一、分析生物节律及其特性的两类方法	(37)
二、余弦法的一般原理及程序	(37)
三、估算或分析生物时间序列周期特性的方法	(44)

第三章 生理机能的时间节律

第一节 睡眠的节律	(48)
一、睡眠的三种节律	(48)
二、人睡眠-觉醒昼夜节律的主观适应性和相对不稳定性	(49)
三、睡眠-觉醒节律与机体其他节律间的相互影响	(50)
四、睡眠节律的中枢控制机制	(51)
五、影响睡眠量的因素	(53)
第二节 体温、血压及心率的昼夜节律	(53)
一、体温的昼夜节律	(53)
二、心率及血压的昼夜节律	(59)
第三节 单胺类递质及血液、尿液、唾液成分的昼夜节律	(60)
一、单胺类递质的昼夜节律	(60)
二、血液各种成分含量的昼夜变动	(63)
三、尿量及尿中成分排泄的昼夜节律	(66)
四、唾液成分含量的昼夜节律	(68)
第四节 内分泌的时间节律	(69)
一、下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴的昼夜节律	(69)
二、下丘脑-垂体-性腺轴的节律	(70)
三、下丘脑-垂体-甲状腺轴的分泌节律	(72)
四、垂体生长素(GH)分泌的昼夜节律	(73)
五、催乳素(PRL)的分泌节律	(73)
六、松果体的分泌节律	(75)
第五节 免疫与酶活性的昼夜节律	(77)
一、免疫机能的昼夜节律	(77)
二、酶活性的昼夜节律	(79)
第六节 摄食与饮水的昼夜节律	(82)
一、摄食、饮水的昼夜节律及其内源性	(82)
二、摄食、饮水昼夜节律的个体发育	(83)

三、摄食、饮水昼夜节律的中枢机制	(83)
四、食物的同步因子作用	(85)
第七节 月经节律	(85)
一、下丘脑-垂体-卵巢轴激素分泌的月(经)节律	(85)
二、基础体温的月经节律性变化	(87)
三、成年女性生殖系统以外的月经节律	(87)
四、关于月经周期与月相的关系	(87)
第八节 机体机能活动的年节律	(88)
一、动物的年节律	(88)
二、人体生理机能的年节律	(88)
三、年节律的特性	(91)
四、机体近似年节律与环境年节律同步的机制	(92)

第四章 环境因素对生物节律的影响及病理条件下的节律变化

第一节 环境因素对生物节律的影响	(98)
一、光照的影响	(98)
二、温度的影响	(102)
三、特殊环境的影响	(105)
四、社会性信号的影响	(108)
五、其他因素的影响	(111)
第二节 病理条件下的昼夜节律	(114)
一、心血管疾病	(114)
二、内分泌疾病	(118)
三、癌症和肿瘤	(119)
四、糖尿病的节律变化	(121)
五、传染病的节律性	(121)
六、疼痛的节律性	(122)
第三节 内源性起搏的紊乱	(123)
一、内源性起搏紊乱的诊断	(123)
二、内源性起搏紊乱的分类	(124)

第五章 药物的时间毒理学及时间药效学

第一节 药物作用的昼夜节律	(130)
一、药物毒性的昼夜节律	(130)
二、药物疗效的昼夜节律	(132)
三、研究药物作用昼夜节律时应注意的问题	(133)
四、药物作用昼夜节律的机制	(137)
第二节 常用药物效应的昼夜节律	(141)
一、中枢神经系统药物	(141)
二、麻醉药	(155)
三、作用于受体的药物	(156)
四、作用于心血管系统药物	(158)

五、激素类药物	(158)
六、抗癌药	(164)
七、抗菌药物	(165)
八、平喘药	(166)
九、维生素	(167)
十、其他化合物的药效、毒性昼夜节律	(168)
第三节 药物作用的季节性节律	(168)
第四节 影响或改变生物节律的药物	(171)
一、研究药物对生物节律影响的方法	(172)
二、影响生物节律的药物	(173)

第六章 时间药物动力学

第一节 概述	(189)
一、药物的体内过程	(189)
二、时间药物动力学	(190)
第二节 药物转运的时间节律	(191)
一、吸收	(191)
二、分布	(195)
三、排泄	(198)
第三节 药物生物转化的时间节律	(200)
一、肝血流量	(200)
二、肝药酶	(202)
三、代谢物	(205)
第四节 药物动力学参数的时间节律、效应、感受性和时间毒性的关系	(205)
一、时间药物动力学参数间的相互影响	(212)
二、时间药物动力学与时间效应性(时效性)的关系	(213)
三、时间药物动力学与时间感受性的关系	(217)
四、时间药物动力学与时间毒性的关系	(218)
五、时间药物动力学的其他节律	(219)
第五节 影响药物动力学时间节律的因素	(220)
一、生理节律的影响	(221)
二、年龄、性别的影响	(221)
三、生活环境、方式、习惯的影响	(223)
四、疾病的影响	(227)
五、药物剂型的影响	(227)
六、给药时间及给药次数的影响	(231)
七、药物相互作用的影响	(232)

第七章 药物的时间治疗

第一节 时间治疗的定义及方法	(237)
一、时间治疗的定义	(237)
二、时间治疗的类型	(237)

三、疾病发作的节律性	(240)
四、免疫反应的节律性	(240)
第二节 肾上腺皮质激素的时间治疗法	(242)
一、肾上腺皮质激素对昼夜节律的影响	(242)
二、时间用药方案的试用	(243)
三、ACTH 的时间用药方法	(246)
第三节 肿瘤的时间治疗	(246)
一、抗肿瘤药物对动物模型作用的昼夜节律性	(246)
二、节律性给药法	(247)
三、肿瘤的联合用药化疗时间治疗法	(250)
四、抗肿瘤时间治疗的临床试验	(250)
五、肿瘤放射治疗的时间治疗法	(251)
第四节 抑郁症的时间治疗	(252)
一、抑郁症发病的相位前移理论	(252)
二、中断睡眠疗法	(252)
三、睡眠-觉醒节律相位前移疗法	(253)
四、高亮度人工照明疗法	(254)
五、抗抑郁药的时间治疗法	(254)
第五节 心血管病的时间治疗	(255)
一、高血压病的时间治疗	(256)
二、心绞痛的时间治疗	(259)
第六节 炎症反应及疼痛的时间治疗	(259)
一、炎症反应的时间治疗	(259)
二、其他痛觉的时间治疗	(261)
第七节 哮喘的时间治疗	(261)
一、哮喘发作的昼夜节律	(261)
二、哮喘的时间治疗	(263)

第八章 中医时间治疗学

第一节 中医时间医学的源流	(270)
一、萌芽时期	(270)
二、形成时期	(270)
三、发展时期	(272)
四、提高时期	(273)
第二节 中医对时间性生理与病理变化的论述	(273)
一、有关生理性节律变化的论述	(274)
二、有关病理性周期变化的论述	(275)
第三节 中医择时用药施治的方法	(276)
一、选择季节用药施治法	(277)
二、选择日期用药施治法	(277)
三、选择时辰用药施治法	(278)
第四节 中医择时治疗的验案简介	(278)

一、选择季节用药施治的验案	(279)
二、选择日期用药施治的验案	(279)
三、选择时辰用药施治的验案	(281)

第九章 针灸时间治疗学

第一节 概述	(286)
第二节 临床应用	(287)
一、日、时干支的推算	(288)
二、五输穴和八脉交会穴	(290)
三、纳甲法	(292)
四、纳子法	(298)
五、养子时刻注穴法	(303)
六、灵龟八法	(307)
七、飞腾八法	(310)
第三节 针灸时间治疗学述评	(311)
一、关于子午流注的起源问题	(311)
二、关于子午流注的理论基础问题	(312)
三、关于子午流注的开穴方法问题	(312)
四、关于子午流注的临床应用问题	(313)
五、关于子午流注的研究方法问题	(313)
六、展望	(313)

第十章 时间生物医学技术与时间生物工程学

第一节 引言	(316)
第二节 时间生物医学工程技术	(316)
一、实验动物行为自动监测装置特点及应用	(316)
二、体温节律自动监测装置特点及应用	(321)
三、无创性连续监测心血管功能仪	(325)
四、呼吸频率和血氧饱和度连续监测仪	(328)
第三节 编入程序的灌注泵和心脏起搏器	(329)
一、胰岛素灌注泵和人工胰	(329)
二、程序化输药泵	(330)
三、心脏起搏器	(331)

第十一章 急性时区转移与轮班工作对人体节律的影响

第一节 急性时区转移	(335)
一、概述	(335)
二、急性时区转移对人体的影响	(336)
三、有关时差综合征的防治问题	(340)
第二节 轮班制工作	(344)
一、概述	(344)
二、轮班制与人体效能	(346)

三、轮班制工作对人体健康的影响	(351)
四、影响轮班不适应的因素	(356)
五、关于轮班不适应的对策	(361)
附录 I 健康成人部分生理功能昼夜节律的余弦法参数	(372)
附录 II 略语和符号说明	(376)
【关键词索引】	(377)

第一章 绪 论

第一节 概 述

一、节律是生命的基本特征

在自然界中,从最简单的真核单细胞生物到高等动植物以至人类的生命活动,其经时过程既不是均匀连续的也不是随机变化的,而是时间有序性,即具有节律性。近代时间生物学证实,生物界进行有规律的周期性活动是一种普遍现象,生物节律不仅广泛存在于各种生物的生命活动中而且在生物的所有各个层次都有所反映,因此节律是生命的基本特征之一。在人类中,各种生理、生化功能,行为和反应以至细胞形态和结构等都具有节律变化,可统称为生理节律。显然所谓生理节律也属于生物节律的范畴。生物节律具有如下性质:^(1,2)

(一)遗传性和同步化作用

人类和各种生物长期受到地球自转和公转所产生的物理周期信号(包括太阳、月球和其他天体对地球的各种物理周期信号)的影响,体内各种生理、生化功能必须作出相应的反应,以便与外部环境相协调一致,从而得以生存和发展。在人类和生物漫长的进化过程中,这些节律性反应最终成为生命特征的一部分而被保留下来。因此,生物节律具有遗传性,外界条件的改变,不能使这种节律消失,仍能出现固有的节律变化,说明生物节律是受内源性时间机构(temporal organization)的驱动而可进行自激振荡(free running)的,但这种自激节律的周期与自然界的年、月、日的周期有所不同,如自激昼夜节律的周期为 20~28h。例如具有活动-冬眠年节律的花金鼠(*Citellus lateralis*)的年周期为 324~329d,如将一批实验室出生的花金鼠,幼小时便在 3℃ 的暗室里喂养,使其不受环境明暗和温度变化的影响。这些花金鼠仍然表现活动-冬眠的自激年节律,甚至可延续 3 个年循环以上。⁽³⁾

时间机构是证明生物节律具有内源遗传性的物质基础,它存在于机体内部,是推动和组合各种节律活动的系统,系统内有一个或几个起搏点(pacemaker)或称起搏器。对于昼夜节律来说,这个系统一方面接受环境明暗周期变化的信号,调控起搏点振荡,通过神经和体液途径把组合后的信号传至各个器官,以控制机体多种生命过程的节律活动,使之与环境同步;另一方面当与环境明暗周期变化相隔绝时(如使动物致盲等),仍可维持各种节律活动,即为与环境周期略有差异的自激节律。现已证实哺乳动物的起搏点位于下丘脑视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)。此外,也证明生物节律是由基因确定,运用遗传工程基因移植和重组技术,可消除或重现果蝇的孵化和运动等昼夜节律。⁽⁴⁾但是,近年在大鼠中发现,喂料所致的昼夜节律和甲基苯异丙胺诱导的昼夜节律都与 SCN 无关。即使除去 SCN,这两个节律仍然存在。这意味着,哺乳动物体内的 SCN,不是起搏点所在的唯一部位,而可能存在于生物的各个层次。⁽⁵⁾

外界环境因素虽不能使节律消失,但却能对其发生一定影响,例如:志愿受试者先生活于正常环境条件的单独实验室中,一周后,将实验室封闭,使受试者处于完全失去任何时间、日期

指示的隔离环境中,并测定睡眠-觉醒、肛门体温和尿中 17-羟皮质类固醇排泄量的节律变化。结果表明,在隔离环境中,这 3 种节律照样存在,只是体温和皮质醇排泄量的峰值相位都有所提前。由此说明,外界环境因素对节律还是有一定影响,可对节律起到调节和校正的作用。^[1]事实上,人类和动物的昼夜节律所以能稳定地保持比较准确的近 24h 的周期,就是由于外界环境因素对自激节律发生影响所致。这种作用称之为同步化,有同步化作用的外界环境因素,称为同步因子(synchronizer)。对于大多数动物来说,环境明暗周期是最重要的同步因子;而对人类来说,除环境明暗周期外,休息-活动周期,或社会的、行为的因素都可能成为重要的同步因子。

(二)节律的周期和振幅不同

生物节律的另一特点是周期长短不一,振幅强弱不同。在人类的各种生理节律中也存在同样情况,最短的周期仅 0.1s,而最长的则接近 1yr。因此,生理节律可根据频率的高低分为超日、近日和亚日 3 种节律(表 1-1),在人类中,3 种节律可以同时存在,而研究较多也较重要的节律是近日节律或昼夜节律^[6]。例如心、脑电图,呼吸等均属超日节律,休息-活动,某些药物反应,某些血液和尿液成分的变化等则属近日节律,而月经周期,冬眠周期等属于亚日节律。

表 1-1 生物节律的周期^[6]

频率(f)	周期($\tau=1/f$)范围
超日节律	<20h
近似二小时节律	1.7±1h
近似半日节律	12±1h
近日节律	20~28h
昼夜节律	23.8~24.2h
亚日节律	>28h
近似双日节律	2±0.5d
近似周节律	7±3d
近似月节律	30±5d
近似年节律	1yr±60d

人类各种生理节律的振幅也有强弱不同,例如人类心率平均 70 次/min,其昼夜节律的振幅在不同地区约为 2.5~9 次/min,为平均值的 3.5%~12.8%^[7];人类血压(收缩压)昼夜节律的振幅为 2.66~3.33KPa,以平均值约 16KPa 计,则为均值的 16.7~20.8%。

(三)节律的多峰性

由于机体的各种生理、生化功能呈现多样性,且反映在从整体、组织以至亚细胞结构、分子水平等多种层次,昼夜生理节律除最普通的一昼夜内(或 1 个近日周期内)出现 1 个高峰值的单峰型外,尚有出现 2 个高峰的双峰型,如多种昆虫的活动节律,大鼠肝内 RNA 含量的昼夜变

化等。^[8]还有一昼夜内出现几个高峰的多峰型,如动物自发运动的昼夜变化等。

二、药物作用的时间节律性

长期以来,药理学在研究和论述药物的治疗作用,毒副反应以及药动学过程时,常假设给药时间对之并无影响。如以时间生物学的观点和方法来考察药物的作用时,便可发现药物的疗效、毒副反应以及药动学过程都具有时间节律性或时间变化,某些药物作用的节律,其振幅十分明显,致使不论实验研究或临床使用都不能对之忽视。近 20 余年来,根据时间生物学的原理,研究药物作用的时间属性以及药物对生物时间机构的影响的科学:时间药理学(chronopharmacology)得到了迅速的发展。时间药理学不同于普通药理学之处在于重视研究药物的时敏性(chronesthesia)和时间药动学(chronopharmacokinetics)。前者主要研究机体对药物的敏感性随时间而发生的变化,在时间药理学中,用以鉴别,定量和阐明药物药理效应的昼夜或其他时间节律变化,通常认为,时敏性是由于机体的器官、组织以至细胞、亚细胞、受体等各种层次所反映的生物节律所致。后者主要研究药动学参数的昼夜或其他时间的节律变化。药物的时效性(chronergy)是综合反映药物对机体的治疗作用和毒副反应的昼夜或其他时间的节律或变化,因此,时效性将取决于时敏性和时间药动学两者的研究结果,也是药物时间治疗的基础。^[9]

三、时间治疗学和择时治疗

时间治疗学(chronotherapeutics)是按照时间生物学的原理,根据机体生理和病理节律的特点以及治疗方法本身时间节律的特点,制订最适时间的治疗方案,以收到预防和治疗疾病最佳效果的目的。从广义上讲,时间治疗学不仅包括药物的时间治疗,还包括放射和免疫时间治疗,外科手术、器官移植的最佳时间选择等。对于因某些生理节律出现障碍或发生变化,因而引起疾病时,可采用施加同步因子或物理方法等手段,使失同步的节律恢复正常,以达到治疗的目的;至于利用生理和病理节律以诊断和预防疾病,例如乳房表面温度昼夜节律的变化可用于人类乳腺癌早期诊断^[10],以便及早防治,均属时间治疗学的范畴。

择时治疗(chronotherapy)或称择时疗法,是根据时间生物学和时间药理学的原理选择最适时间进行治疗,以达到最佳疗效和最小毒副作用的目的。通常指放射和药物的择时治疗,中医药和针灸的择时治疗;但也可用于其他时间生物学治疗方法。为了与时间治疗学相适应,也可将择时治疗称之为时间治疗。

我国中医药学和针灸的择时治疗具有悠久的历史,在长期医疗实践过程中,形成了有自己特色的时间治疗理论,并积累了丰富的择时治疗经验。中医药学的时间治疗是建立在“天人相应”,“人与天地相参也,与日月相应也”,“人能应四时”的理论基础上的,强调机体与环境密切相关;强调机体生理、病理的四时变化(节律变化)与环境自然变化同步或相关。由此提出了“因时施治”,择时服药,择时行针和择时调经等具体择时疗法,还提出了起居、饮食应四时,情志、练功应四时的时间预防医学概念。中医药学的时间治疗学无论在理论和实践方面都具有不容忽视的重要地位。

第二节 时间生物医药学的发展简史

尽管近代时间生物学是近 50 多年才发展起来的新兴学科,但是有关生物节律、人类生理功能与天时的关系等记载则早已有之,无论我国或国外,都可追溯到数千年之前。

在我国,距今约 3000 年的《大戴礼记·夏小正》中就有关于作物生长,动物迁徙和啼鸣的时间节律的描述。又如《礼记·月令》,《淮南子·时则训》中也有关于生物活动与四时季节变化关系的论述。我国现存最早的医学专著,在公元前 722~221 年成书的《黄帝内经》则比较系统地叙述了四季昼夜时辰对人体气血运行的影响及与疾病的关系。^{〔1〕}如提出“生气通天”“脏气法时”“天人相应”的观点,并提出人体生理功能和疾病的发生和转归与环境昼夜变化的关系,如“朝则人气始生,病气衰,故旦慧;日中人气长,长则胜邪,故安;夕则人气始衰,邪气始生,故加;夜半人气入脏,邪气独居于身,故甚也。”“故阳气者,一日而主外,平旦人气生,日中阳气隆,日西而阳气已衰,气门乃闭。”在东汉张仲景撰写的《伤寒杂病论》(成书于公元 219 年)中已经描述了一些疾病的时间变化现象,而且提出了择时治疗的原则。如指出阴虚病的年变化是“春夏剧,秋冬差”;对六经病缓解痊愈的时间节律论述尤详,指出六经病的病愈或转入另一经的周期是 6~7 天,且六经病的缓解时辰也各不相同。在运用汗、吐、下法的适宜时间方面,主张“春夏宜发汗”“春宜吐”“秋宜下”。在服药时间方面,提出十枣汤宜“平旦温服”,麦门冬汤“日三夜一服”,小青龙加石膏汤“日三服”等类似现代择时治疗的方法。金代阎明广所著《子午流注针经》比较系统地论述了子午流注的理论和方法,创造了以日干为主的按时开穴的“纳甲法”。尽管最早记载子午流注的首见于《内经》,但该书应视为我国最早的较完整的时间针灸学专著。

在国外,古希腊哲学家 Aristotie(公元前 384~322 年)曾在其著作中描述了动物活动的周期性。古希腊哲学家、医生 Hippocrates(公元前 480~377 年)在其著作中也有关于医疗和季节关系的描述。

18 世纪以来,随着科学技术的发展,推动了时间生物医学的研究,这时人们从直观的考察,描述和记录逐步进入到自觉研究的阶段。^{〔13〕}1729 年法国学者 De Mairan 描写了豆科植物叶片开合的昼夜变化,当将豆科植物置于完全黑暗的环境中,叶片仍白天展开,夜晚闭合,这被认为是最早的时间生物学实验报告。1750 年植物学家 Carl Von Linne 发现多种植物的花按一定时间规律而开放,如把这些花依开放的时间排列就可以达到报时的目的,这就是著名的“花钟”。随后,C. R. Darwin 通过大量实践,观察和描述了生物体各种运动的时间节律,并证明生物体的新陈代谢,分裂增生,衰老死亡都遵循着特定的时间规律,按一定的进程不断运动。同时,许多科学家对人体的各种生理节律也作了描述,如 1881 年德国学者 Ignaz Zadek 首先发现了血压的节律,证实同一个人的血压早晨较低而下午较高。又如 1866 年,William Ogle 观察了人类的体温节律。特别在 1814 年,J. J. Virey 不但描述了人体功能的节律,还讨论了在保健、疾病和药物治疗方面的应用。^{〔14〕}

我国明清时期的重要医学著作几乎都强调择时治疗的原则。明代李时珍在其著名的巨著《本草纲目》中,不但指出了择时用药的重要性,而且还提出了择时采药,注意到植物的生长和采摘季节与药效有关。清代名医叶天士在其医案中除有择时服药的范例外,尚有因时施治的论述。

本世纪以来,时间生物学得到了迅速的发展。本世纪初,Erwin Bünning 的研究为昼夜系统

许多性质的近代观点奠定了基础。^[15]例如,他证明植物和昆虫当将他们或他们的父母置于恒定的环境中时(如恒温、恒定明暗交替或全黑、全光照条件),其昼夜节律仍然存在。他继续证实自激周期是遗传性的,并首次注意到昼夜生物钟的测时特性,包括日长和总昼夜循环的时间长度。此后,Bünning 及许多研究者大量记载了昼夜生物钟的性质并证明它们普遍存在于从单细胞的藻类直至人类的所有生物之中。1922 年,Curt Richter 阐明了大鼠的昼夜活动节律的内源性质,并证实其节律可被明暗周期及喂食时间所同步^[16]。Richter 也曾首次直接研究哺乳动物的昼夜起搏点,通过一系列实验研究证实,啮齿类动物的下丘脑受损时其活动昼夜节律便受到干扰。这为进一步研究昼夜节律的机制,并发现下丘脑视交叉上核为昼夜节律起搏点的所在部位打下了基础。

1935 年以后,有关时间生物学的研究发展迅速,导致 1937 年在瑞典成立国际生物节律学会(The International Society for the Study of Biological Rhythms),推动了世界各地开展生物节律的研究。1950 年,在美国明尼苏达大学教授 F. Halberg 的倡导下,在国际生物节律学会的基础上,成立了国际时间生物学会(International Society for Chronobiology),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很大的推动作用。自 50 年代初以来,与生物学有关的学科,特别在医药科学方面,纷纷建立了以时间生物学的原理和方法为基础的相应分支学科,如时间药理学,时间治疗学,时间毒理学,时间病理学,时间免疫学以及时间生物医学工程学等,从而不论在深度或广度上都使时间生物学提高到一个新的水平,同时也为医药科学提供了新的概念和方法,丰富和提高了医药科学。

最近 10 年来,我国广泛进行了近代时间生物医学的研究。1982 年 F. Halberg 应邀到成都讲学,对我国时间生物学的研究起到一定的促进作用。1988 年 10 月,在国际时间生物学会、文明病和环境研究国际学会,欧洲时间生物学会,意大利时间生物学会的支持下,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的研究和国际学术交流起到了推动作用。近些年来,我国在时间药理学,时间药物动力学,中医药学和针灸学的择时治疗及机理研究以及有关临床研究方面都取得很大进展。

第三节 时间药理学和时间治疗学的研究内容及研究方法概要

一、时间药理学的研究内容

时间药理学主要研究药物的时效性。时效性一方面需要研究药物对机体的作用,即时间药效(chronoeffectiveness)和时间毒性(chronotoxicity),另一方面需要研究机体对药物的作用,即时间药动学。药理学中,通常采用治疗指数,即半数致死量(LD_{50})/半数有效量(ED_{50})来评价药物的安全性,同样,在时间药理学中,可用时间治疗指数(chronotherapeutic index, CTI)来评价药物的时间安全性。CTI 实质上综合反映了药物疗效和毒性随着人体各种生理节律所呈现的周期性波动。显然,同一药物不同给药时间其 CTI 是不同的。选择最佳 CTI 是药物择时治疗的重要依据之一。对于时间药效和时间毒性除主要研究昼夜节律外,有时尚需研究月节律和年节律。例如将温度、光照控制在恒定的条件下,小鼠 ip 测定 dl-苯丙胺的 LD_{50} ,发现一月份 03:00 给药为 112.4mg/kg,毒性最大;12:00 给药为 134.5mg/kg,毒性最小;七月份 00:00 给药为