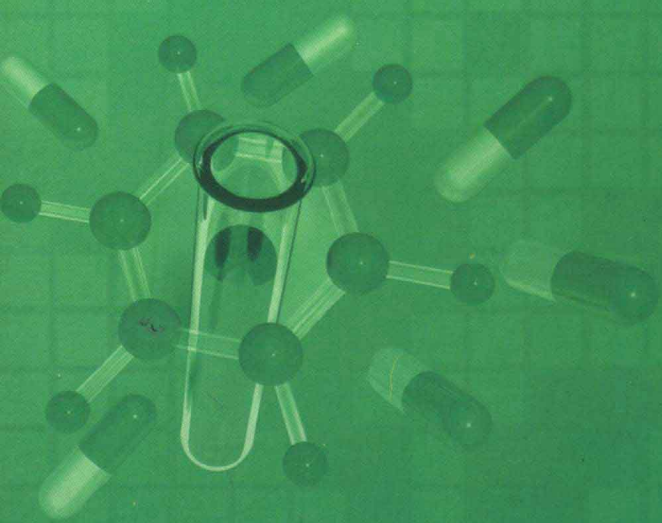


“十一五”国家科技支撑计划重点课题
“基层医疗机构主要基本药物合理使用评价和研究”
(课题编号: 2009BAI76B03)

基层医务人员基本药物合理使用培训手册丛书

时辰与合理用药



中国药学会 组织编写

北京大学第一医院 编著



人民卫生出版社

基层医务人员基本药物合理使用培训手册丛书

时辰与合理用药

中国药学会 组织编写
北京大学第一医院 编 著

主 编 崔一民

编 者 (按姓氏笔画排序)

周 颖 崔一民 路 敏

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

时辰与合理用药/中国药学会组织编写. —北京:
人民卫生出版社, 2011. 12
(基层医务人员基本药物合理使用培训手册丛书)
ISBN 978-7-117-15100-9

I. ①时… II. ①中… III. ①用药法-技术培训-手册
IV. ①R452-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 233022 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医 师、卫生资格考试培训

版权所有，侵权必究！

时辰与合理用药

组织编写：中国药学会

出版发行：人民卫生出版社（中继线 010-59780011）

地 址：北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编：100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线：010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷：三河市富华印刷包装有限公司

经 销：新华书店

开 本：850×1168 1/32 印张：1.5

字 数：29 千字

版 次：2011 年 12 月第 1 版 2011 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号：ISBN 978-7-117-15100-9/R·15101

定 价：10.00 元

打击盗版举报电话：010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

（凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换）

《基层医务人员基本药物合理使用培训手册丛书》



编审者名单

名誉主编 李大魁

主 编 王育琴

编审人员 (按姓氏笔画排序)

马满玲	王宝新	王育琴	王家伟	王晓华
文晓柯	方 芸	尹一子	史 学	冯 欣
冯婉玉	刘 萍	汤海峰	汤致强	杨 蓓
李玉珍	李艳妍	何菊英	谷 容	宋立刚
张石革	张毕奎	张伶俐	张晓乐	张继春
范鲁雁	周 权	周筱青	赵春杰	赵培西
胡汉昆	侯连兵	施孝金	班立丽	秦 侃
唐 尧	梅 丹	崔一民	董亚琳	傅宏义
童荣生	赖伟华	甄健存	翟 青	

编委会办公室人员

主 任 周颖玉

副 主 任 肖 鲁 施 阳

成 员 周金娜 张 蕾 邢立欢 耿向楠



根据《国家中长期科学和技术发展规划纲要(2006—2020年)》和《全民健康科技行动方案》的总体要求,为实现“疾病防治重心前移,坚持预防为主、促进健康和防治疾病结合”的目标,科技部在2009年设立了“十一五”国家科技支撑计划重点项目“公众健康普及技术筛选与评价研究”,中国药学会承担了“基层医疗机构主要基本药物合理使用评价和研究”课题(课题编号2009BAI76B03)。

为了配合国家基本药物目录的颁布,保障目录内药品的合理使用,针对基层医疗卫生机构,专门设置了编写《基层医务人员基本药物合理使用培训手册丛书》的任务。在中国药学会副理事长、课题专家指导委员会主任委员李大魁教授,课题负责人王育琴教授的领导下,中国药学会科技开发中心作为课题管理办公室组织全国48家医院195人参与了本丛书的编写。

这套丛书主要针对基层医疗机构的医生、药师和护士编写,旨在提高基本药物在基层的合理使用。考虑到基层医务工作者的实际需求,本丛书主要介绍与合理用药相关的基本理论知识以及常见疾病治疗药物的合理使用,包括国家基本药物政策知识1册、基本药物合理使用

基础知识和技能 7 册、常见病的基本药物合理使用知识 15 册,共计 23 册。每本教材主要包括五部分内容:疾病概述、疾病的预防和治疗、疾病药物治疗学概述、基本药物合理使用、问题和解答等。编写时以“★★★”、“★★”和“★”的符号分别标出掌握、熟悉和了解的内容,以便于学员学习时有所侧重。

本丛书的内容以国家基本药物目录为依据,力求兼顾各类医务人员的需求,简洁实用,兼有工具书和教材的双重特色,以便于基层医务人员在实际工作中学习查阅。我们期望这套丛书能成为基层医务工作者安全合理地使用基本药物的好帮手。由于编撰时间有限,疏漏及不当之处在所难免,欢迎读者批评指正。

· 本丛书在编撰过程中,得到了中国药学会领导的关怀和指导,得到了全国医药经济信息网各网员单位的大力支持,得到了有关药学专家的热诚帮助,谨致以衷心的感谢!并向为本丛书的撰稿、编校、出版工作付出辛勤劳动的同志们致以深深的谢意!

编 者

2011 年 12 月



本分册主要介绍时辰药理学的基本概念,及其与合理用药的内在关系。时辰药理学是在时辰生物学基础上发展起来的一门药理学分支,它是研究药物与人体生物周期相互作用的一门科学。生物周期根据周期长短有不同分类,其主要阐述的是人体昼夜节律对药物动力学、药效学及毒性的影响。随着对时辰药理学的深入研究和不断发展,它对临床合理用药有日益重要的指导作用,并提出了与传统用药方案不同的用药概念。通过改变给药的时间,或将来发展出时辰给药系统,可以使药物发挥最大的疗效,最大限度地避免不良反应或毒性的发生。因此本分册总结了心血管疾病、内分泌疾病等系统性疾病在时辰药理学及时辰治疗学中取得的研究成果和临床经验,供广大医务工作者参考。

第一章 概述★	/1
第一节 产生的背景	/1
第二节 概念和特点	/2
第二章 生物节律与时辰药理学的关系★	/7
第三章 生物节律性对药动学的影响	/9
第一节 对药物吸收的影响★★	/9
第二节 对药物分布和蛋白结合的影响★★	/10
第三节 对药物代谢的影响★★	/10
第四节 对药物排泄的影响★★	/11
第五节 对反复给药时药物浓度的影响★	/12
第四章 生物节律性对药效学的影响★★	/13
第五章 药物毒性的昼夜节律★★	/14
第六章 时辰药理学对临床合理用药的指导意义	/15
第一节 糖皮质激素类药的择时应用★★★	/16
第二节 心血管系统药物的择时应用★★★	/17
第三节 抗癌药物的择时应用★★★	/22
第四节 抗菌药的择时应用★★★	/26
第五节 解热镇痛及抗炎镇痛药的择时	

	应用★★★	/27
第六节	抗组胺药的择时应用★★★	/28
第七节	平喘药的择时应用★★★	/29
第八节	消化系统药物的择时应用★★★	/31
第九节	糖尿病治疗药物的择时应用★★★	/32
第十节	抗凝药物的择时应用★★★	/33
第十一节	滴眼药的择时应用★★★	/33
第十二节	钙剂和铁剂的择时应用★★★	/34
第十三节	神经系统药物的择时应用★★★	/34
第七章	时辰药理学的发展前景和展望★	/35
	常见问题及解答	/38
	参考文献	/40

第一节 产生的背景

“月有阴晴圆缺，人有悲欢离合”，大自然中的很多现象都包含着一定的变化规律。生物机能随时间变化而有规律地变化这一自然现象在古代即被人们发现。我国的中医学曾在研究机体与时间的关系方面作出杰出贡献，依时针灸法的子午流注理论就是中国传统时间医学，其理论基础在两千多年前的中医经典《黄帝内经》中就已经奠定。其后经历代医家的补充、发挥和发展而不断完善，从而形成极富特色的传统时间医学体系。

近几十年来，世界各国逐渐开展了广泛的药理效应、药动学和不良反应与时间周期性变化规律(生物节律)关系的研究，即时辰药理学(chronopharmacology)，并获得迅速的发展。1971年，Konopka 和 Benzer 发现果蝇 X 染色体中控制着孵化周期区域中的 3 个突变体。1984 年 Bargiello 等发现在突变失常的果蝇胚胎注射 1 个基因片段，可以在孵化期纠正节律。这用事实证明生物钟(biological clock)不是科幻而是由基因决定，甚至还可以将节律移植到受体。欧美很多国家已将时辰药理学教育

列入药理学和生理学等学科的研究生教育中,国际上也有时辰生理(chronobiology)和时辰药理学会,并发行了专门的杂志 *Chronobiology International* (影响因子为1.5~2.0)。目前时辰药理学在心血管疾病、神经精神疾病、胃肠疾病、内分泌疾病、肿瘤等治疗用药的研究中取得了很大进展。

第二节 概念和特点

人体的很多生理机能都存在着生物节律,机体的许多生命活动都有周期性变化的特性,都具有一定的节律,如脑神经元的自发放电、脑电波、心脏搏动、消化道平滑肌细胞膜电位的基本电节律等。但各种节律的长短不同,按其周期节律长短,生物节律分为以下几种。

1. 超日节律 指周期 <20 小时,变动频率 >1 次/天的生物节律。

2. 近似昼夜节律 是指周期为 (24 ± 4) 小时的生物节律,也称为日内节律或昼夜节律(circadian rhythm)。近似昼夜节律是生物活动中最普遍、最重要的一种节律,是贯穿从最低等的生物到人类,从整体的行动活动到细胞、分子水平的生理生化过程。

3. 近似潮汐节律 潮水涨落(潮汐)的周期为12.4小时,故周期约为12.4小时的生物节律为近似潮汐节律。潮汐节律的周期为 $1/2$ 个太阳日,故视为近似昼夜节律的一种特殊类型。

4. 周节律 周期约为 7 天的生物节律。人和动物的某些生理和病理过程具有这种节律,如尿中的 17-羟皮质酮排泄量、器官移植后的排异反应等。

5. 月节律 周期为 25~35 天的生物节律。最明显的月节律首推成年女性的月经节律,月经每隔 28 天周期性地来潮,故称月经周期,是生殖系统功能活动的重要特点之一。机体的代谢、免疫、形态及精神等心理活动发生程度不同的相应周期性波动。

6. 年节律 变动周期约为 1 年的生物节律,当其与自然界的年周节律变动同步时,称为年节律。人体的生长发育,生理机能和心理活动,都具有年节律性变动。如儿童的生长发育、身高的增长和体重的增加在 1 年中是不均匀的,而是有一定的年节律性变化。人体免疫功能的年节律也非常明显,人外周血中总淋巴细胞数和 B 淋巴细胞数在 7~9 月份最多,而 12~3 月份最少;中性粒细胞数和巨噬细胞数则在 7~9 月份最少,12~1 月份最多。

其中对近似昼夜节律即昼夜节律的研究最充分,对药物治疗影响最显著。研究药物治疗效果如何依据生物的时间选择和内源性周期节律而变化的学科,即时辰药理学(chronopharmacology)。这种药物疗效可预测的时间性差异主要是由内源性的生物节律支配,而非外在因素变化所导致。在昼夜 24 小时过程中,生理性波动的高峰和低谷并非随意分布,有关时间性构成的相应定位是由一系列称为起搏点(pacemaker)的组织结构所控制,也

时辰与合理用药

就是生物钟(biological clock)。现有研究已证实这些控制生物节律的起搏点解剖位于下丘脑视交叉上核群。

外界环境因素,即时标因子(zeitgeber)或同步因子(synchronizer)可以提供生物体的变化信息,参与昼夜周期生物钟的重新建立。对于多数动物和植物来说,永久性的时标因子(time giver)乃是白昼-黑夜(LD)周期循环,作息安排所强制的睡眠-活动周期交替和(或)人类社会生活习惯。一般说来,内源性的生物钟并非精确地以24小时为周期(如体温在自然条件下多是以25小时为一个周期)。时标因子(如光和温度)对于很多生物进入“正常”的24小时周期是必不可少的。时标因子不能创造节律(包括药物代谢及其治疗效果的周期节律性变化),但能使节律同步化,即在时标因子的刺激下,使机体重新调相而与外界条件的循环周期同步起来的现象。因此,解释药理学资料必须具备实验材料的同步化状态(如啮齿类动物的实验是在LD周期循环中进行)。时辰药理学现象应该认为是生物体对环境变化的一种适应性结果。

为便于更好地理解时辰药理学,从该学科知识中重新定义出几个补充概念。

时辰药动学(chronokinetics):用于表示药动学(如生物利用度)特性的参数,具有依据用药时间可预测节律性的变化。药物时辰动力学改变的机制是相当复杂的,它涉及药物物理性质(例如亲水性、亲脂性、溶解度)以及药物吸收(例如胃排空速度和肠道、肺及皮肤的摄取速

度)、分布(器官血流和血浆蛋白的结合能力)、有关肝脏功能的代谢率、有关肾脏功能的排泄(例如肾小球滤过、肾小管重吸收和尿液 pH)与生物系统昼夜 24 小时周期节律性变化的相互关系。形成动力学 24 小时昼夜周期节律性的因素在药物与药物之间具有差异,要想全面理解一种药物的时辰动力学,就应该综合考虑多种因素的过程。

时辰(药物)敏感性(chronesthesia):这一术语首次用于标示靶系统对于一种药物易感性或敏感性的节律性(时间上可以预测的)变化,这种现象不能为时辰动力学所解释。它应该认为是药效学概念(pharmacodynamic concept)的时辰药理学补充。时辰敏感性与时辰药效学(chronopharmacodynamics)概念比较,不仅在英文名词上更简练,而且能精确和特别突出时辰药理学含义中的代谢过程。

时辰疗效(chronergy)是综合标示生物体药物疗效节律性(时间上可预测的)差异的术语。它既包括所希望的药物疗效,也包括非预期的药物作用(毒性、不良反应和耐受性)。这种时间上可预测的药物疗效和耐受性是以时辰动力学和靶系统时辰敏感性为前提的。

在理解上述概念的基础上,时辰疗法(chronotherapy)就是运用时辰药理学方法于临床药物治疗,通过选择最佳用药时间,从而达到增加药物疗效和耐受性的目的。研究这种治疗方法的科学称为时辰治疗学(chronotherapeutics)。

时辰与合理用药

综上所述,时辰药理学是比较复杂且对临床用药决策起到科学指导作用的一门科学,它从各方面对临床给药进行研究,包括时辰(药物)敏感(chronesthesia)、时辰药效学(chronopharmacodynamics)、时辰药动学(chronokinetics)、时辰疗法(chronotherapy)、时辰治疗学(chronotherapeutics)等,它的研究将提示我们:在制定给药方案和进行临床用药决策时,选择恰当的给药时机,以使药物发挥最大的效能,和(或)最大限度地避免不良反应的发生。

生物节律与时辰药理学的关系★

选择典型人群进行生物节律性的研究发现,在大多数睡眠时间从 22:30 到 6:30 时的人群中,胃酸分泌、白细胞数量、降钙素基因相关的蛋白、心房利钠肽(ANP)的高峰出现在晚上睡觉前;生长激素、促甲状腺素(TSH)、淋巴细胞、中性粒细胞、褪黑激素、泌乳素的高峰出现在夜间。此外,还有促肾上腺皮质激素(ACTH)、促卵泡激素(FSH)、促黄体激素(LH)等的高峰也是夜间出现。血中皮质醇、肾素活性、血管紧张素、醛固酮、血小板聚集、血黏度等在早晨达到峰值。血红蛋白、胰岛素、支气管口径(FEV_1 ,用力呼气第 1 秒体积;PEF,用力呼气最大流速)在中午和下午达到峰值。胆固醇、三酰甘油等峰值出现在傍晚。由此可见,人体的生化生理状态在一天中并不是恒定的,而是在可预见的时间周期中不断变化。

相应地,很多疾病状态的严重程度和危及生命的紧急情况,其出现往往也有时间性。痛风、胆囊炎、消化道溃疡在晚上发作频率最高;急性肺水肿、充血性心力衰竭和哮喘多在夜间恶化;新生儿猝死、过敏性鼻炎症状和类风湿关节炎症状恶化常在夜间或早晨醒来时发生;偏头痛常发生于夜间睡眠的快速眼动期或早晨醒来时;心绞

时辰与合理用药

痛、室性心动过速、急性心肌梗死、心脏性猝死、卒中、急性肺栓塞、高血压危象以及其他心血管事件常在早晨发作；抑郁常在夜晚加重；骨关节炎常在活动后加重，如下午和傍晚；一些惊厥的发作常由睡眠中的特定阶段或介质触发。

因此，药物用于口服、静脉注射、静脉滴注、皮下注射等，其在人体内的动态变化和效果有可能会受到上述节律的影响，甚至是非常显著的。时辰药理学正是研究机体内在节律对于药物动力和效果的影响方式和程度，以及药物对生物节律的影响及其特点。

时辰药理学的研究结果提示，应根据机体对药物反应的节律性等因素来决策最佳的给药时间和剂量，以提高疗效，减少毒性和药物用量。时辰药理学的研究为合理选择给药时间提供了有力的证据，尤其在以下场合，更揭示了给药时间的不同是导致血中药物浓度出现差异的重要原因。

1. 因给药时间不同，治疗效果和不良反应出现的频率存在差异。例如，早晨给予吲哚美辛比晚上给药时不良反应大，这是因为早晨给药时血中吲哚美辛浓度高。

2. 治疗指数窄的药物，有可能由于给药时间的不同而导致血中药物浓度达到中毒浓度。

3. 对于长效制剂，尤其是每日 1 次给药，要根据血中药物浓度的变化选择合适的给药时间。

4. 在患者尚未出现症状时给药，一定要选择药物治疗效果出现在症状最容易出现的时间段。