药物时辰治疗进展

主　编　吕建强　许尚臣
　　张秀清　朱梅佳
副主编　张志华　关新华
　　初奎臣　苏乐群

山东科学技术出版社

需要全本请访问 www.ertongbook.com

主　编　吕建强　许尚臣　张秀清　朱梅佳
副主编　张志华　关新华　初奎臣　苏乐群
编　者　（按姓氏笔画为序）
王　莉　吕建强　许尚臣　朱梅佳
关新华　刘军生　刘克华　苏乐群
宋敏娟　初奎臣　张云会　张秀清
张志华　张　涛　陈少华　周岱红
赵源浩　钱利民

前　言

时间治疗学是近年来迅猛发展起来的一门新兴学科，它以时间生物学、时间病理学及时间药理学等学科为基础，探讨治疗措施实施时间与效应之间的关系规律，以寻求最佳治疗时间方案。国际上时间治疗学已成为热门研究课题，已召开五次国际时间治疗学学术会议，一次比一次热烈隆重，但国内有关研究刚刚起步，还未得到临床工作者的应有重视，编者们有感于此，便参阅最新英文文献，编著此书。

在编写过程中，国际时间治疗学著名学者 Nagayama H，Lemmer B. 等提供了大量资料，特表致谢。文中仍沿用引用资料的计量单位，均未换算成法定计量单位，特此说明。由于编著者业务水平有限，书中错误之处在所难免，请读者批评指正。

编　者

1994 年 2 月

目　录

第一章　时间治疗学概论 …… (1)
一、时间治疗学正在崛起 …… (2)
二、时间治疗学已由实验室走向临床实践 …… (3)
三、时间治疗学不断开辟新研究领域 …… (10)
四、时间治疗学研究的国内现状及其发展前景 …… (13)
第二章　时间疗法的生物学基础（Ⅰ）：人体节律现象 …… (16)
一、节律类型 …… (16)
二、节律的基本性质 …… (17)
三、节律测量 …… (19)
四、昼夜节律 …… (22)
五、近周节律、近三周节律、近月节律、近年节律 …… (32)
六、不同频率范围节律的相互影响 …… (36)
七、影响人类节律的环境因素 …… (39)
八、人体节律的临床意义 …… (45)
第三章　时间疗法的生物学基础（Ⅱ）：昼夜起搏点 …… (48)
一、概述 …… (48)
二、SCN 区毁损性研究 …… (50)
三、SCN 区固有性振荡 …… (52)

四、SCN 区解剖 …… (55)
五、SCN 区神经生化 …… (57)
六、小结 …… (61)
第四章　睡眠—觉醒周期 …… (63)
一、觉醒、NREM 睡眠、REM 睡眠 …… (63)
二、正常人睡眠—觉醒周期 …… (66)
三、觉醒与睡眠的机制 …… (68)
四、睡眠—觉醒周期的节段性神经病学 …… (81)
五、神经系统疾病对觉醒—睡眠周期的影响 …… (86)
第五章　时间药理学研究进展 …… (97)
一、时间药物动力学 …… (97)
二、时间感受性 …… (113)
三、时间毒性 …… (119)
四、时间效应性 …… (124)
五、药物对生物节律的影响 …… (126)
第六章　褪黑激素治疗神经精神疾病 …… (130)
一、褪黑激素生理的昼夜周期节律性 …… (130)
二、褪黑激素标志昼夜周期节律 …… (132)
三、褪黑激素改变人体昼夜周期节律 …… (134)
四、褪黑激素时间疗法的临床应用 …… (136)
第七章　明光择时照射治疗神经精神疾病 …… (138)
一、明光照射时间疗法的机理 …… (138)
二、明光择时照射治疗节律障碍性疾病 …… (142)
三、明光择时照射治疗其他神经精神疾病 …… (151)
第八章　癌症时间疗法研究进展 …… (154)
一、化疗 …… (154)

需要全本请访问 www.ertongbook.com

二、免疫治疗……（161）
三、化疗辅助用药……（163）
四、癌症时间疗法展望……（165）
第九章　心血管活性药物的时间药理学和时间治疗学……（170）
一、心血管系统生理性和病理性昼夜周期节律及其动态监测方法……（170）
二、心血管活性药物的时间药理学和时间治疗学……（175）
三、抗心绞痛药的时间药理学和时间治疗学……（183）
第十章　平喘药的时间药理学和时间治疗学……（189）
一、茶碱的时间药理学和时间治疗学……（189）
二、β_2-拟肾上腺素药的时间药理学和时间治疗学……（193）
三、肾上腺皮质激素平喘作用的时间药理学和时间治疗学……（196）
第十一章　抗溃疡病药物的时间药理学和时间治疗学……（201）
一、消化系统生理性和病理性昼夜周期节律……（201）
二、H_2受体阻滞剂的择时应用……（205）
第十二章　精神分裂症的时间疗法……（210）
一、抗精神病药时间效应性……（210）
二、抗精神病药时间感受性……（213）
三、精神分裂症给药时间安排……（215）
第十三章　激素的周期节律及其时间疗法……（219）
一、松果体激素……（220）

二、生长激素…… (222)
三、泌乳素…… (224)
四、甲状旁腺激素…… (224)
五、促肾上腺皮质激素和肾上腺皮质激素…… (225)
六、促甲状腺激素释放激素、促甲状腺激素和
甲状腺激素…… (229)
七、卵泡刺激素、黄体生成素与性激素…… (231)
八、胰岛素…… (235)
第十四章　时间治疗学在航天医学中的应用…… (242)
一、褪黑激素对时相变移的影响…… (243)
二、5-羟色胺受体激动剂和拮抗剂对时相
变移的影响…… (245)
三、光照对昼夜节律时相变移的影响…… (246)
四、太空飞行中的时间营养学…… (247)
五、太空飞行中骨质疏松的择时治疗…… (249)

第一章　时间治疗学概论

时间治疗学（chronotherapeutics）是研究时间疗法（chronotherapy）的科学。时间疗法则是运用时间药理学（chronopharmacology）方法于临床药物治疗，通过选择最佳用药时间，而达到增加药物疗效和耐受的目的。因此，时间治疗学和时间药理学紧密联系，后者是前者的必要前提；前者是后者的必然结果（图 1－1）。时间治疗学不仅探讨药物时间疗效（chronoeffectiveness），而且揭示潜在的时间毒理作用（chronotoxic effects）。时间治疗学研究的兴起和临床应用是寻求良好治疗疾病方法及其理想效果的需要。

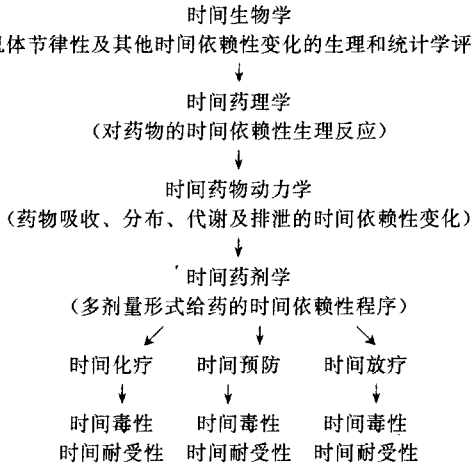


图 1－1　时间疗法与其基础学科间的关系

一、时间治疗学正在崛起

1950年时间生物学（chronobiology）正式宣告诞生，时间医学在时间生物学基础上破土而出，其后，时间生理学（chronophysiology）、时间病理学（chronopathology）、时间诊断学（chronodiagnostics）、时间毒理学（chronotoxicology）、时间药理学和时间治疗学等分支学科相继问世。20世纪70年代后，时间药理学和时间治疗学作为独立的研究领域逐渐受到医学界的重视。在近30年里，它得以迅猛的发展，时至今日，时间治疗学在基础理论、临床实践，以及药物制剂和医疗设备等方面，都已取得了突破性的进展。

时间治疗学旨在合理利用生物时间规律，争取最理想的治疗疾病效果，因此，它符合人们的健康愿望，是医治疾病的理想工作方法。正是基于这种优势，时间治疗学自诞生之日起就倍受人们青睐，并且随着其研究成果的实际应用和对其认识的逐步深入，其魅力还会日益显露。

时间治疗学自始至今虽然仅有30年的发展历史，但其发展速度和趋势是同期其他新兴科学无法比拟的。近年来，美国、日本、德国、法国、英国、加拿大等发达国家相继建立了许多专项研究机构，竞相开展时间治疗学基础研究及实际临床应用，其研究成果层出不穷，临床应用前景更令人鼓舞；时间治疗学研究者队伍不断壮大，研究的兴趣日益浓厚，新研究课题不断涌现，基础理论知识和临床实践经验日新月异；时间治疗学领域学术期刊和专业著作日见增多，不仅为丰富理论、更新知识有推动作用，并且也为弘扬时间疗法的理论

思想有很大帮助；每两年一届的国际时间药理学和时间治疗学学术会议已召开五届（1992年7月11～16日在美国佛罗里达州召开了第五届国际时间药理学和时间治疗学学术会议），并且一届比一届隆重而热烈，确实增进了国际间该领域的学术交流，推动了该学科的蓬勃发展。

时间治疗学方兴未艾。时间治疗学是一门跨越多门基础和临床学科的新兴科学，其基础理论尚在不断发展和更新，其临床实践活动更需进一步探索和完善。然而，时间治疗学属于新生事物，因此具有强劲的新生活力，可以断言，它通过时间医学工作者共同的不懈努力，必将充分发挥学科优势，在理论和实践等方面日臻完善，最终崛起于各学科之林。

二、时间治疗学已由实验室走向临床实践

自时间治疗学及其基础学科——时间药理学诞生至今的30年里，其研究领域经历了几项明显的转变。首先，时间药理学衍生于时间生物学，而时间治疗学又是时间药理学发展的结果，这就显示出其研究课题的逐步转变。其次，时间治疗学问世初始，是由生物学家、生理学家、药理学家和环境医学研究者为主的实验室研究，其研究重点多是揭示时间治疗学的生物学基础现象，探讨少数经典药物的时间药理学等。近十几年来，随着时间医学的发展，尤其是对疾病与生物节律性关系的认识加深，以及实验手段的逐步完善和研究成果的日积月累，时间药理学和时间治疗学有了突破性进展，这不仅表现在对其概念理解的深入和对其机理以及时间药物动力学、时间敏感性、时间疗效等研究的明显进展，而且表现

在研究目的由针对药物的基础药理研究转向针对疾病的临床应用研究，相应而变的是该领域研究者中从事临床工作的专科医师数量猛增，他们的研究重点必然是各科疾病的时间疗法。更能反映本学科研究目的的转变乃是研究对象的改变，近几年来时间治疗学研究对象已不仅仅是实验室环境中的动物，而转变为以自然环境中临床病人和健康自愿者为主的医学实践活动，这样的研究结果就更加激发了人们对其重要性的认识和兴趣。正是基于上述重大转变，时间治疗学已经从实验室走向临床实践。

近几年来，时间治疗学在各临床专业学科中的应用均有不同程度的进展，最为突出的是神经精神疾病（包括生物节律障碍性疾病）、心血管疾病、内分泌障碍和肿瘤等治疗用药的研究。

现已报告具有时间药物动力学规律的药物有（摘自 Lemmer B. Journal of Controlled Release 1991；16：68）：

心血管活性药物

β-阻滞剂

心得安

钙离子拮抗剂

硫氮䓬酮

心痛定（消苯吡啶）

异搏定（戊脉安）

有机硝酸盐类

消心痛

一硝酸酯异山梨醇

地高辛、甲基地高辛

需要全本请访问 www.ertongbook.com

氯化钾

潘生丁

神经精神药物

苯二氮䓬类

安定、氯羟去甲安定

咪唑二氮䓬、羟基安定

褪黑激素

环己巴比妥

阿密替林、去甲阿米替林

锂盐

氟哌啶醇

酰胺咪嗪（卡马西平）

苯妥英钠

丙戊酸

平喘药物

氨茶碱、茶碱

间羟叔丁肾上腺素

强的松龙

NSAIDs、局麻药

乙酰水杨酸

消炎痛

苯酮苯丙酸

非那西丁、扑热息痛

利多卡因、布比卡因

抗癌药

顺氯氨铂

阿霉素、5-氟脲嘧啶

环孢菌素

混杂类药物

乙醇

甲奎吩嗪

抗生素

氨苄青霉素

庆大霉素

灰黄霉素

柳氮磺胺吡啶

磺胺异二甲嘧啶

现已报告具有时间药效学规律的药物有（摘自 Lemmer B. Journal of Controlled Release 1991；16：69）：

心血管活性药物

β-阻滞剂

醋酰心安、美多心安

阿替洛尔、萘羟心安

甲基甲氧苯心安、烯丙氧心安（心得平）

吲苯酯心安、心得乐

柳胺心安、心得安

甲吲哚心安、甲磺胺心安（心得怡）

钙离子拮抗剂

尼莫地平、尼群地平

硝苯吡啶（心痛定）、异搏定（戊脉安）

硝吡丁甲酯

血管紧张素转化酶抑制剂

氨甲丙脯酸、苯丁酯脯酸
利尿剂
双氢克尿噻
茚磺苯酰胺、苯吡磺苯酸
氯磺水杨胺
有机硝酸盐类
硝酸甘油
消心痛
一硝酸酯异山梨醇
其他类
氯压定
哌唑嗪
氯化钾
抗癌药
顺氯氨铂、阿霉素
THP、FUDR
混合剂
混杂类药物
结核菌素
乙醇
强光
安慰剂
平喘药物
茶碱、氨茶碱
间羟异丙肾上腺素、异丙肾上腺素
间羟叔丁肾上腺素、肾上腺素

醋甲胆碱
甲基强的松龙
地塞米松
丁地去炎松
神经精神药物
安定
氟哌啶醇
苯丙醇胺
H_1 抗组织胺药物
氟苯苄咯、丁苯哌丁醇
赛庚啶
甲奎吩嗪
NSAIDs、全麻和局麻药以及阿片类
乙酰水杨酸
氟联苯丙酸、消炎痛
苯酮苯丙酸、安乃近
扑热息痛、炎痛喜康
噻吩噻嗪
卡铁卡因、利多卡因
甲哌卡因
吗啡
氟烷（三氟溴氯乙烷）
内分泌学/胃肠病学中药物
强的松、ACTH
甲基强的松龙
胰岛素、甲苯磺丁脲（D-860）

葡萄糖

降脂苯酰（对氯苯酰胺乙基苯氧异丁酸）

安妥明（祛脂乙酯）

H_2-阻滞剂

甲氰咪胍、法莫替丁

尼扎替丁、雷尼替丁

鲁沙替丁

药物与人体相互作用的时间依从性（time dependency）规律为临床治疗各类疾病提供时间选择的依据。正是基于许多临床用药的时间动力学和时间药效学规律的发现，时间治疗学的临床应用性研究逐渐深入和广泛。目前较为明确的时间治疗学研究结论有（摘自 Reinberg AE. Concepts and principles of chronopharmacology and chronotherapeutics. Fifth Inter. Conf. of Chronopharmacology. Amelia Island, Florida, USA, July 12, 1992）：肾上腺皮质激素类、茶碱类、β_2-拟肾上腺素药物防治夜间哮喘发作，非类固醇类抗炎药（$NSAID_s$）治疗风湿性疾病，H_2-组织胺受体拮抗剂治疗胃肠溃疡病，H_1-组织胺受体拮抗剂治疗过敏性鼻炎，β-受体拮抗剂治疗高血压，抗凝血药物治疗心血管疾病，6-巯基嘌呤作为化疗支持药物用于儿童急性淋巴细胞白血病。另外，时间程序控制泵（programmable-in-time pumps）输注阿霉素、5-氟脲嘧啶、依沙顺铂等抗癌药物。因为上述药物的应用时间（administration time）显著影响了人体对其耐受程度，所以强调用药昼夜时间相关的治疗方法（circadian administration time-related therapy）是大势所趋。

动态监测药物疗效为合理、有效地治疗疾病开创了一个

新时代。例如非卧床动态血压监测仪（ABPM）的临床应用不仅弥补了以往诊断高血压时间和环境的片面性，避免了诸如“诊所”或“白大衣”高血压的盲目用药。而且可以动态监测抗高血压药物，以及其他影响血压的心血管活性药物的时间行为，即在血压生理性昼夜周期节律性变化基础上的时间药物疗效，从而指导用药方法的完善。尽管近年来各临床专业学科新药倍出，时间药理学和时间治疗学总是能够跟随各学科发展的步伐，在探明人体生理的周期节律性变化以及与药物相互作用的时间依从性规律的基础上，合理选择最佳用药时间，寻求最理想的药物治疗效果。

三、时间治疗学不断开辟新研究领域

时间治疗学涉及多门基础和临床专业学科，尽管整体发展迅速，但各学科间发展却不平衡，例如，在心血管疾病时间疗法的研究领域中已行全面探索，并有所成果，而对消化系统疾病时间疗法的研究，仅在胃酸相关性疾病方面有所突破。正是基于时间治疗学目前研究现状及其继续发展的需要，其待开辟的研究领域还非常广阔，研究者面临的新课题仍不断涌现，由此也可表现：志愿从事时间治疗学研究者具有许多良好的课题供选择，并且必将大有作为。

近年来时间治疗学研究领域中较为引人注目的课题有时间药理学的个体差异与时间疗法的个体化，人类生物节律障碍性疾病及其时间疗法（尤其是明光择时照射）等。

时间药理学的个体差异和时间治疗学的个体化研究，虽然可以追溯久远，但在学科内真正受到广泛重视应算近年。近

需要全本请访问 www.ertongbook.com