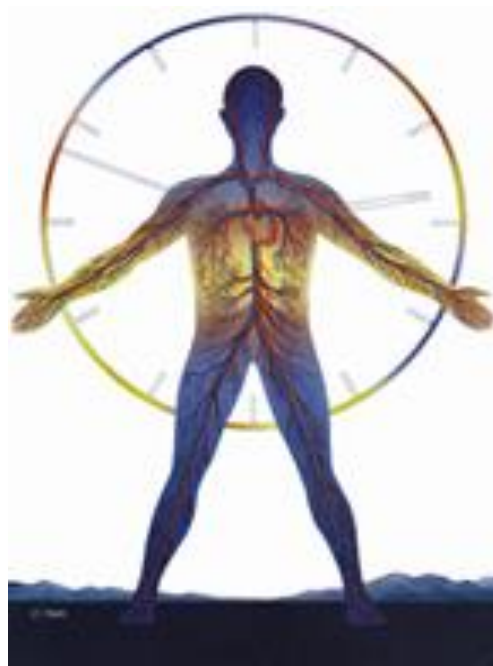


第六章 时辰药理学



学习目标

- 掌握时辰药理学的概念；掌握机体节律性对药动学和药效学的影响。
- 熟悉时辰药理学与临床用药时间的选择。
- 了解时辰药理学的一般特点。

第一节 概述

- **时辰药理学** (chronopharmacology)，又称**时间药理学**，是研究药物与生物周期性相互关系的一门科学，是时间生物学和药理学的分支学科。
- 人体的生理变化可在某些频率范围内以固定的波形反复出现，这种人体的心理和生理活动按照一定的方式作周期性变化的规律称为人体的**生物节律** (biological rhythm) 。
- 时间生物学认为生物体的生命活动好比一座钟，是按照自己的规律不由自主地运动，即所谓的**生物钟** (biochronometer) 。

第二节 机体节律性对药动学的影响

机体的昼夜节律可改变许多药物的体内过程，致使药物的生物利用度、血药浓度、代谢和排泄等也有昼夜节律性变化，这就是时辰药动学的研究内容。根据药物体内过程的昼夜节律特点，设计合理的给药方案，以达到最小剂量、最佳疗效、最小毒性。

一、机体节律性对药物吸收的影响

- 不同时间给药 C_{\max} 、 T_{\max} 、AUC、 $t_{1/2}$ 及生物利用度等指标存在差异。
- 胃酸pH在08:00最高，晚22:00最低；胃肠活动23:00最慢；小肠活动度及内容物传送速率，夜晚仅为白天的1/2或更少；小肠血流量白天明显高于夜晚。
- 哌替啶在06:00~10:00肌肉注射较18:30~23:00的吸收速率高3.5倍。

二、机体节律性对药物分布及血浆蛋白结合的影响

- 血浆中蛋白具有昼夜节律性，因而血浆蛋白结合率高的药物，药动学、药效学可能产生节律性
- 顺铂与血浆蛋白结合率在16:00时最高，而04:00时最低。顺铂为强效抗肿瘤药物，但毒性也较强，特别是肾毒性，与血浆中游离型药物浓度密切相关。

三、机体节律性对药物代谢的影响

- 动物实验已报告药物代谢酶有昼夜节律性
- 环己巴比妥引起的睡眠持续时间
 - 酶活性最低的时间段(明期) 最长
 - 酶活性最高的时间段(暗期) 最短
- 阿司匹林06: 00时给药, 消除慢、半衰期长
- 某些抗肿瘤药以一定的速度持续静注, 也表现出明显的昼夜节律性

四、机体节律性对药物排泄的影响

- 尿的pH有昼夜节律性
- 在白天机体活动期，肾排泄功能高于夜晚睡眠期
- 氨苄西林在白天活动期内的清除率约为夜晚静止期的2倍

第三节 机体节律性对药效学的影响

- 药物毒性的昼夜节
- 人体对药物的反应即药效学也呈现出周期性的节律变化。

一、与敏感性有关的药物效应节律性

- 生物系统对某种药物在24h中某一时间点高度敏感，而在其他某个时间则可能反应较差或完全不反应。
- 如在07:00时给人的前臂注射利多卡因，其局部麻醉作用可维持20min；而在15:00时注射，则可维持52min。

二、与剂量有关的药物效应节律性

- 药物剂量变化对效应峰值出现的时间有影响
- 如01:30给予小剂量氯丙嗪2.5mg/kg可产生很好的镇静效应，此时增加剂量镇静效应并不增加；07:30给予同等剂量氯丙嗪产生的效应仅相当于01:30时给药的1/3。

三、与药动学有关的药物效应节律性

- 药物效应必然与药物体内过程有关。
- 药物吸收的时间节律对药物作用有影响。
-
- 阿司匹林06:00时服药的生物利用度较18:00时服药大。
-
- 药物代谢酶的时间节律性对药物作用有影响，如22:30时口服地高辛0.5mg，血药浓度达峰时间长，作用维持时间也最长

第四节 时辰药理学的临床应用

- 传统用药方案：等剂量多次给药
- 药动学、药效学、毒性都有节律性
- 药效最好、毒性最低
- 时间治疗学

一、心血管药物

- (一) 抗高血压药

抗高血压药物宜在07:00时和14:00时两个血压峰值前2h给药。

- (二) 抗心绞痛药

硝酸甘油、钙通道阻滞药、硝酸酯类、 β 受体阻断药在上午好于下午

- (三) 强心苷类药物

心力衰竭患者对洋地黄、地高辛、去乙酰毛花苷和毒毛花苷K等药物的敏感性以凌晨4点最高。

地高辛在上午08:00~10:00服用，血浆药物峰浓度低，但生物利用度和效应最大。

二、平喘药物

- (一) 哮喘发作的昼夜节律性

哮喘患者常在夜间或凌晨发病或病情恶化

- (二) 平喘药的时间治疗

β 受体激动剂：可采取晨低夜高的给药方法，肾上腺素和异丙肾上腺素晨间用药效果好

肾上腺皮质激素类药物：清晨用药效果好，副作用小

氨茶碱：白天吸收较快，而晚间吸收较慢，可采取日低夜高的给药方案

三、肾上腺皮质激素

- 长期应用糖皮质激素治疗的患者, 全日量早8时给药优于等量多次给药。
- 肾上腺皮质增生导致雄激素分泌过多的“肾上腺性征异常症” 患者, 宜采用糖皮质激素分泌低峰期(夜间00:00左右)一次大剂量给予。

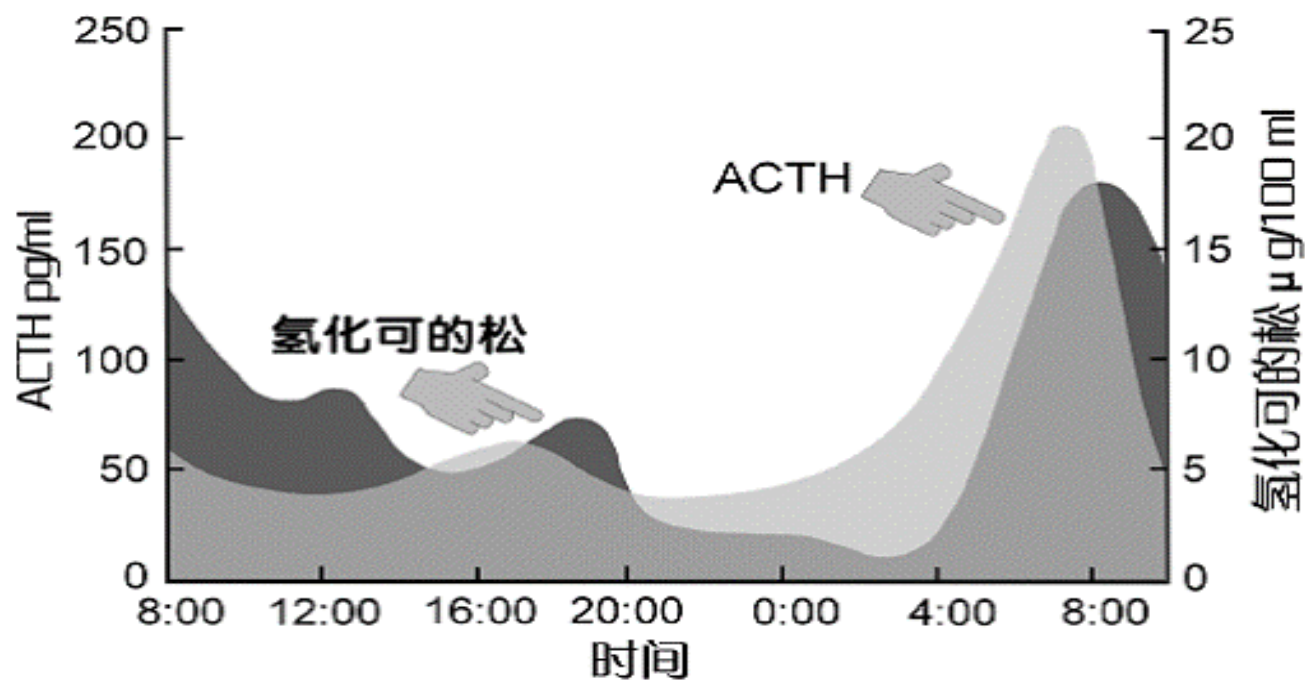


图 30-3 氢化可的松和促肾上腺皮质激素 (ACTH) 的昼夜节律性变化

四、胰岛素与降血糖药

- 糖尿病患者在空腹时的血糖和尿糖都有昼夜节律性，在早晨有一峰值
- 胰岛素的降血糖作用，不论对健康人还是糖尿病患者都有昼夜节律性，即在凌晨4：00对胰岛素最敏感，上午作用较下午强
- 糖尿病患者在早晨的胰岛素用量还需增加，因其致糖尿病因子的昼夜节律在早晨也有一峰值（早晨糖耐量试验最差）。

五、抗肿瘤药物

- 正常细胞周期存在日周期节律性；缓慢生长和分化良好的肿瘤维持近日节律；快速增殖的肿瘤表现为8~12h的超昼夜节律
- 不同的肿瘤对化学治疗药物有特定的时间敏感性
- 人体组织对化疗药毒性的耐受程度存在时间差异
- 通过时间治疗学，可使毒副作用降低50%
- 氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、阿糖胞苷、顺铂等耐受性在傍晚和睡眠时最佳；多柔比星早晨给药毒性低而疗效好