

时辰药理学与临床应用简介

景 华(长春 130012 长春市国营二二八厂职工医院药剂科)

时辰药理学是研究药物与生物周期性相互关系的一门科学。英文:chronopharmacology,在药效学与药动学中,均有时间因素的参与;用药的时间分配对提高疗效,降低毒性具有重要意义。

追溯中国中医学,中医处方用药历来重视因时制宜,这里的“因时制宜”就包含了古代时辰药理学理论。如明李明珍创制“四时用药例”云:“春月宜加辛温之药,薄荷、荆芥之类,以顺春升之气;夏月宜加辛热之药,香薷、生姜之类,以顺夏浮之气;长春宜加甘苦辛温之药,人参、白术、苍术、黄柏之类,以顺化成之气;秋月宜加酸温之药,芍药、乌梅之类,以顺秋降之气;冬月宜加苦寒之药,黄芩、知母之类,以顺冬沉之气”。一般中医学讲,人体的生理活动和病理变化,随着四时气候的变化而有相应改变。治疗时,就应该“必先岁气,无伐天和”(《素问·五常政大论》)而因时制宜。

提到时辰药理学不能不提“生物周期性”。英文:Bioperiodicity,如一天昼夜改变,一年中季节更替,近海地区潮汐涨落,等等。时辰生物学中称为同步因子Synchronizer,呈节律性改变。如:人的睡眠与觉醒是生物周期性一例子。又如:正常人体温有规则波动,下午高,夜间最低。血浆中生长激素白天低水平,夜间升很高。还有,人正常血压24h二峰值(10点,18点)谷值(14点,3点)。研究“生物周期性”方法有两种。一种目测法又称宏观法。即24h中隔4h测数值,取平均值及标准误,连成曲线。二种余弦法(Cosinor)时辰图也称微观法。

根据药物的生物利用度、血浓度、代谢或排泄都有其本身昼夜节律性改变,提出时辰药理学研究对象与内容即时辰药动学,英文:chronopharmacokinetics)重新

考虑用药方法。

1 如消炎痛正常人一次口服,血药浓度7点高;19点低,比平均高20%和低20%。消炎痛有副作用。如使病人更易接受,不宜每日平均分配剂量,可考虑晚间酌情增加剂量。

2 水杨酸钠的尿排泄有它特征。在健康人一次服药后测定尿中药物排泄的情况:早晨给药,尿中达最大排泄率时间最长。相反,晚间给药则药物由尿排泄最快,排泄时间最短,而关节炎疼痛早晨多发。合理用药:早晨剂量增加,服药间隔可略延长;晚间的剂量有所减少,夜间增加一次服药。阿斯匹林试验结果似上。

3 皮质激素如糖皮质激素在晨8点是生理峰值,故皮质激素类药物在早晨使用可减少不良反应。

4 狄戈辛或 β 甲基狄戈辛:口服后常不呈一级动力学模式。常出现第二个峰值16点。常以左心室射血时间指数(LVETI)作指标而指导用药。

5 铁剂。正常人下午7点服较上午7点服吸收率可增加一倍,所以服药时间应固定。

6 安定剂如二钾氯氮䓬。健康人上午7点服50mg最大血浆浓度1h后达到,半衰期为3h。如下午7点同量药物最高血浓度4h后达到,半衰期长达30h。

以上只是时辰药理学在临床用药方面具有指导意义的一些实例。近代又提出时辰化疗及时辰免疫;时辰毒性测定等新概念。如肾移植排斥反应有一近周律。移后7,14和21d排斥反应发生率最高。英国人根据时辰免疫学原理而使用免疫抑制剂。国际上在毒性测定方面也提出了 ED_{50} , LD_{50} 应注明何年何月何日何时。