

安徽省部分药师对时辰药理学相关知识认知情况的调查分析[△]

王亚芹^{1,2*}, 陈璐^{1,2}, 张文^{1,2}, 汪琳^{1,2}, 周德喜^{1,2}, 郭金虎³, 栾家杰^{1,2#} (1.皖南医学院药学院药理教研室, 安徽芜湖 241002; 2.皖南医学院弋矶山医院药剂科, 安徽芜湖 241000; 3.中山大学生命科学院, 广州 510006)

中图分类号 R195;R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)36-5045-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.36.02

摘要 目的:为进一步推动时辰药理学应用于临床和指导合理用药提供参考。方法:自行设计调查问卷,借助某会议对安徽省40家医院的参会药师进行现场调查,并就数据进行统计和分析。结果:共发放问卷170份,回收有效问卷166份,有效回收率为97.65%。受访药师对昼夜节律的知晓率为93.37%,知晓2种以上其他种类生物节律的占87.35%;受访药师对胃酸分泌(75.30%)、血压(67.47%)和生长激素(66.87%)等生理过程或指标的生物节律性的知晓率较高,对过敏性鼻炎(66.87%)、胃溃疡(50.60%)和周期性偏头痛(50.00%)等疾病的生物节律性的知晓率较高;受访药师对按时辰药理学给药具有疗效高(84.34%)、副作用低(81.33%)等优势的了解率较高;在各类药物中,受访药师对糖皮质激素类药的时辰药理学特点知晓率最高(34.34%),其次是抗高血压药(25.30%)。结论:安徽省医院药师对生物节律、生理过程或指标以及疾病的生物节律性、按时辰药理学给药的优势等时辰药理学相关知识都有一定的了解,反映出我国在临床用药中已经存在普及和推广时辰药理学理念的基础,但其对一些不常接触的生理过程或指标以及不常见的疾病的生物节律性了解仍存在不足,且对于各类药物的时辰药理学特点的了解总体不够理想。

关键词 安徽省;医院药师;时辰药理学;认知;调查

Investigation and Analysis of the Cognition of Some Pharmacists to Chronopharmacology Knowledge in Anhui Province

WANG Yaqin^{1,2}, CHEN Lu^{1,2}, ZHANG Wen^{1,2}, WANG Lin^{1,2}, ZHOU Dexi^{1,2}, GUO Jinhui³, LUAN Jiajie^{1,2} (1.Dept. of Pharmacology, College of Pharmacy, Wannan Medical College, Anhui Wuhu 241002, China; 2.Dept. of Pharmacy, Yijishan Hospital of Wannan Medical College, Anhui Wuhu 241000, China; 3.School of Life Sciences, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510006, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To provide reference for further promoting the clinical application of chronopharmacology and rational drug use. **METHODS:** The self-designed questionnaire was used to conduct on-site investigation among participants from 40 hospitals in Anhui province by dint of a meeting. The survey data were analyzed statistically. **RESULTS:** Totally 170 questionnaires were distributed, and 166 were retrieved, the total response rate was 97.65%. 93.37% of the interviewed pharmacists were aware of the circadian rhythms, and 87.35% were aware of the circadian rhythms of more than two kinds; interviewed pharmacists expressed better awareness of indicators like gastric acid secretion (75.30%), blood pressure (67.47%) and growth hormone (66.87%) etc. while their awareness of other diseases like anaphylactic rhinitis (66.87%), gastric ulcer (50.60%) and migraine (50.00%) remained to improve. All the interviewed pharmacists recognized the better therapeutic efficacy (84.34%) and lower side effect (81.33%) of chronopharmacology-referred medication; chronopharmacology characteristics of glucocorticoid drugs were best known (34.34%), followed by antihypertensive drugs (25.30%). **CONCLUSIONS:** Pharmacists in Anhui province have certain knowledge of chronopharmacology such as biological rhythms, biological process or indicators, biological rhythms of disease and advantage of chronopharmacology-referred medication. It indicates that there has been a foundation for popularizing the concept of chronopharmacology in clinical medication in China; but not often contacted physiological processes or indexes, the understanding of biological rhythm of uncommon diseases are still insufficient, and the understanding of chronopharmacology

[△] 基金项目:安徽省自然科学基金项目(No.1608085MH178);安徽高校省级自然科学基金项目(No.KJ2014A262)

* 硕士研究生。研究方向:临床药理学。E-mail:1601052959@qq.com

通信作者:副主任药师,副教授,硕士生导师。研究方向:临床药理学。电话:0553-5739512。E-mail:luanjiajie757@163.com

characteristics of various drugs are far from ideal.

KEYWORDS Anhui province; Hospital pharmacist; Chronopharmacology; Knowledge; Investigation

时辰药理学(Chronopharmacology),又称时间药理学,起源于20世纪50年代,是一门由时间生物学和药理学两者交叉形成的研究药物与生物节律的关系及相互影响的边缘学科,主要研究机体昼夜节律对药物作用和体内过程的影响,以及药物对机体昼夜节律的影响^[1-2]。大量临床资料表明,人体的激素分泌、血压、体温、血糖水平、酶活性、胆固醇合成等生理参数都呈周期约为24 h的节律变化。而研究已证实,药物在体内的过程如吸收、分布、代谢与排泄等亦均呈现出周期约为24 h的节律变化^[3-5]。由此可见,人体生物节律对药物在体内的过程有着重要的影响。

医院药师是连接患者、医师和药物的重要纽带,是确保合理用药、实现最佳疗效的关键因素,在临床药物治疗中发挥着不可或缺的重要作用。药师运用时辰药理学知识配合医师制定合理的给药方案,按生物节律给药,可使给药时间与人体生物节律同步,从而使用药更加安全、有效^[6]。本研究通过调查安徽省医院药师对时辰药理学相关知识的认知情况,并结合调查数据进行分析 and 探讨,旨在为进一步推动时辰药理学应用于临床和指导合理用药提供参考。

1 对象与方法

1.1 调查对象

以安徽省40家医院的部分药师为对象进行调查。其中,三级甲等医院23家,二级乙等医院3家,二级甲等医院14家。

1.2 调查方法

在参考相关文献资料^[7-9]及咨询专家意见的基础上自行设计调查问卷,通过预调查(20份问卷)后,针对有关问题进一步查阅文献并讨论后修改、完善,最终形成正式调查问卷。调查问卷内容包括:受访药师性别、年龄、工作年限和对生物节律、生理过程或指标以及疾病的生物节律性、按时辰药理学给药的优势、各类药物的时辰药理学特点等的知晓情况。调查问卷是在一场国家级继续医学教育项目[2014-13-01-062(国)]会议上现场统一发放的,问卷以无记名方式填写,填写完毕后,所有调查问卷均现场回收。调查时间为2014年8月。

1.3 统计学方法

对所有回收的问卷进行筛查,填答缺项在2项及以上者视为无效问卷。采用SPSS 18.0统计学软件对有效问卷数据进行统计、整理和分析,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 受访药师基本情况

共发放问卷170份,回收有效问卷166份,有效回收率为97.65%。受访药师基本情况见表1。

表1 受访药师基本情况

Tab 1 Basic information of interviewed pharmacists

项目	分项	人数	百分比,%
性别	男性	86	51.81
	女性	80	48.19
年龄,岁	20~29	62	37.35
	30~35	31	18.67
	36~40	21	12.65
	41~45	23	13.86
	46~50	20	12.05
	51~55	6	3.61
	56~59	2	1.20
工作年限,年	≥60	1	0.60
	0~10	79	47.59
	11~20	33	19.88
	21~30	39	23.49
	>30	15	9.04
	合计		166

2.2 不同工作年限受访药师对生物节律的知晓情况

生物节律包括昼夜节律、周节律、月节律、季节节律、年节律、潮汐节律、睡眠节律等,其中研究最多的是昼夜节律。调查结果显示,受访药师对昼夜节律的知晓率为93.37%,对2种以上其他种类生物节律的知晓率为87.35%。同时,不同工作年限受访药师知晓率的差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表2。

表2 不同工作年限受访药师对生物节律的知晓情况

Tab 2 Knowledge situation of interviewed pharmacists with different working years on biological rhythm

工作年限,年	昼夜节律			2种以上其他种类生物节律		
	知晓人数	知晓率,%	P	知晓人数	知晓率,%	P
0~10	77	97.47	>0.05	71	89.87	>0.05
11~20	30	90.91		29	87.88	
21~30	35	89.74		34	87.18	
>30	13	86.67		11	73.33	
合计	155	93.37		145	87.35	

2.3 受访药师对生理过程或指标的生物学节律性的知晓情况

人体许多的生理过程或指标均具有生物节律性(昼夜节律性),如:胃酸分泌的生物节律性表现为昼低夜高;血压的生物节律性表现为“两峰一谷”、昼高夜低;生长激素的分泌具有间歇性和生物节律性,这两种特性均与睡眠-觉醒节律密切相关,在睡眠状态下分泌明显增加;褪黑素的浓度表现为昼低夜高。调查结果显示,生理过程方面,受访药师对胃酸分泌的生物节律性的知晓率最高(75.30%),其次是血压(67.47%),而对眼压的生物节律性的知晓率最低(0.60%),其次是免疫功能(1.20%);生理指标方面,受访药师对生长激素的生物节律性的知晓率最高(66.87%),其次是肾上腺皮质激素(51.20%),而对黄体酮的生物节律性的知晓率最低

(0.60%),其次是胃泌素(1.20%),详见表3。

表3 受访药师对生理过程或指标的生物节律性的知晓情况

Tab 3 Knowledge situation of interviewed pharmacists on biological rhythm of the physiological processes or indexes

项目	生理过程		项目	生理指标	
	知晓人数	知晓率, %		知晓人数	知晓率, %
胃酸分泌	125	75.30	生长激素	111	66.87
血压	112	67.47	肾上腺皮质激素	85	51.20
体温	92	55.42	促甲状腺激素	77	46.39
胰岛素释放	87	52.41	褪黑素	74	44.58
心率	78	46.99	血管紧张素	65	39.16
呼吸	69	41.57	肾素	55	33.13
记忆能力	62	37.35	胆固醇	39	23.49
线粒体合成	11	6.63	雌激素	5	3.01
免疫功能	2	1.20	胃泌素	2	1.20
眼压	1	0.60	黄体酮	1	0.60

2.4 受访药师对疾病的生物节律性的知晓情况

人体许多疾病的病理过程也具有生物节律性,如:哮喘常在午夜到凌晨发作;类风湿性关节炎的发作在凌晨居多;疼痛的昼夜节律性由疼痛性质和诱发疾病种类共同决定。调查结果显示,受访药师对过敏性鼻炎的生物节律性的知晓率最高(66.87%),其次是胃溃疡和周期性偏头痛(50.60%和50.00%),而对失眠的生物节律性的知晓率仅为1.81%,睡眠呼吸暂停综合征和充血性心力衰竭也均不足20%,详见表4。

表4 受访药师对疾病的生物节律性的知晓情况

Tab 4 Knowledge situation of interviewed pharmacists on biological rhythm of disease

疾病	知晓人数	知晓率, %	疾病	知晓人数	知晓率, %
过敏性鼻炎	111	66.87	中风	46	27.71
胃溃疡	84	50.60	急性心肌梗死	40	24.10
周期性偏头痛	83	50.00	慢性疼痛	34	20.48
类风湿性关节炎	73	43.98	心源性猝死	34	20.48
癫痫	69	41.57	充血性心力衰竭	26	15.66
哮喘	66	39.76	睡眠呼吸暂停综合征	24	14.46
心绞痛	49	29.52	失眠	3	1.81

2.5 受访药师对按时辰药理学给药优势的知晓情况

时辰药理学应用于临床有其独特的优势,根据生理过程或指标以及疾病的生物节律性,选择最佳给药时间,使之与人体生物节律同步,可达到最佳疗效,并可避免产生耐药性及毒副作用,使临床疾病治疗更加安全、合理。调查结果显示,受访药师对按时辰药理学给药具有疗效高(84.34%)、副作用低(81.33%)等优势知晓率高,详见表5。

2.6 受访药师对各类药物的时辰药理学特点的知晓情况

各类药物的作用和体内过程都具有其时辰药理学特点,给药时间不同的情况下,相同剂量的同种药物的疗效和毒副作用可能有很大差异,如糖皮质激素类药,肾上腺分泌糖皮质激素的高峰在早上,中午开始下降,

表5 受访药师对按时辰药理学给药优势的知晓情况

Tab 5 Knowledge situation of interviewed pharmacists on the superiority of drug use by chronopharmacology

优势	知晓人数	知晓率, %
疗效高	140	84.34
副作用低	135	81.33
毒性低	94	56.63
从服药到发挥作用间隔时间短	88	53.01
成本低	79	47.59

到午夜降至最低,其服药时间在早上可与人体的生物节律同步,可获得最佳疗效;又如抗高血压药,正常人的血压早晨较高,中午开始下降,到午夜可达最低点,而大多数高血压患者在夜间的血压仍处于高值,故在夜间服药更有利于控制血压在正常水平,从而获得最佳治疗效果。调查结果显示,受访药师对糖皮质激素类药的时辰药理学特点知晓率最高(34.34%),其次是抗高血压药(25.30%)、降血糖药(13.86%),而对抗组胺药的时辰药理学特点知晓率最低(0.60%),详见表6。

表6 受访药师对各类药物的时辰药理学特点的知晓情况

Tab 6 Knowledge situation of interviewed pharmacists on the chronopharmacological characteristics of various drugs

药物类别	知晓人数	知晓率, %	药物类别	知晓人数	知晓率, %
糖皮质激素类药	57	34.34	抗精神病药	10	6.02
抗高血压药	42	25.30	抗心绞痛药	7	4.22
降血糖药	23	13.86	抗肿瘤药	7	4.22
强心苷类药	21	12.65	解热镇痛抗风湿类药	5	3.01
调血脂药	21	12.65	抗菌药	5	3.01
平喘药	14	8.43	抗贫血药	3	1.81
抗消化性溃疡药	13	7.83	镇痛药	3	1.81
利尿药	13	7.83	抗组胺药	1	0.60

3 讨论

时辰药理学是时间生物学和药理学的成功结合。目前,在国外时辰药理学已被越来越广泛地应用于临床,并得到医师、药师和护士的一致认可,通过科学、合理地选择给药时间,使同等剂量的药物发挥最大的治疗作用,并尽可能降低其毒副作用。

本次调查结果显示,受访药师对生物节律、生理过程或指标以及疾病的生物节律性、按时辰药理学给药的优势等时辰药理学相关知识都有一定的了解。受访药师对昼夜节律的知晓率(93.37%)相当高;对胃酸分泌(75.30%)、血压(67.47%)和生长激素(66.87%)等生理过程或指标的生物节律性的知晓率较高,对体温、胰岛素释放、肾上腺皮质激素的知晓率也均超过50%,而这些都是与基本生命体征密切相关;对过敏性鼻炎的生物节律性的知晓率(66.87%)较高,对胃溃疡和周期性偏头痛等疾病的生物节律性的知晓率均在50%以上,而这些都是发病率较高的常见疾病,药师在日常工作中时常接触;另外,受访药师普遍知晓按时辰药理学给药具有疗

效高、副作用低等优势,而国外多项临床研究也显示,按时辰药理学实施药物治疗能够有效降低治疗过程中药物的毒副作用并获得最佳的治疗效果^[10-13]。这反映出我国在临床用药中已经存在普及和推广时辰药理学理念的基础。

本次调查结果还显示,受访药师对一些不常接触的生理过程或指标以及不常见的疾病的生物节律性了解仍存在不足,且对于各类药物的时辰药理学特点的了解总体不够理想,有待进一步加强。受访药师对不常接触的生理过程如眼压(0.60%)、免疫功能(1.20%)、线粒体合成(6.63%),不常接触的生理指标如黄体酮(0.06%)、胃泌素(1.20%)等的生物节律性知晓有很大欠缺;对不常见疾病如睡眠呼吸暂停综合征(14.46%)、充血性心力衰竭(15.66%)等的生物节律性知晓度较差;对各类药物的时辰药理学特点知晓率最高为34.34%,最低为0.60%,整体知晓率不高,对该方面知识不够了解。造成这些问题和不足的原因可能有以下几点:(1)时辰药理学的起步较晚,其相关知识宣传培训较少,且宣传效果不明显,而且相关知识也没有系统地出现在医学教材当中,知识体系尚未在我国形成主流,这就导致药师对时辰药理学相关知识了解相对较少。(2)国内外已进行时辰药理学研究的药物种类并不太多,很难从中总结到各类药物与机体相互作用的生物节律性。(3)药师的学历层次整体偏低,博士及硕士学位很少,学士以下占多数,多数药师长期在药房工作而对临床用药关注较少,从而对时辰药理学的关注也较少。(4)随着药品研发速度的加快,大量的新药不断面市,这使得药师原本掌握的相关专业知识老化速度加快,已无法满足临床的要求。

针对本次调查发现的问题,为切实提高我国医院药师对时辰药理学相关知识的认知程度,从而进一步推动时辰药理学应用于临床和指导合理用药,建议:(1)相关机构应联合医院根据药师的实际情况制定合理的有关时辰药理学相关知识的培训及学习计划,并加大力度宣传,可以采取多样化培训与学习方式,适当增加培训或学习的次数,有效提高药师对时辰药理学相关知识的认知度,使其能够不断地对自身的知识结构进行更新,从而为合理用药工作的开展提供强大的技术支持。(2)医院药学管理者应提高对新进药师的学历要求,鼓励药师出去进修深造有关时辰药理学的相关知识,提高药师在该方面的学习积极性。(3)针对临床常用药物编写临床实用时辰药理学治疗用药手册,使药师随时可以查询所用药物的最佳给药时间,为准确、科学给药提供保障。(4)医院相应部门可以将对时辰药理学知识考核作为药师人员绩效考核的一部分,从而帮助药师提高对时辰药

理学相关知识的关注和重视。(5)加大对各类药物的时辰药理学特点的研究力度,系统总结各类药物与机体相互作用的生物节律性规律,从而更好地应用于临床,指导合理用药。

参考文献

- [1] Reinberg AE. Concepts in chronopharmacology[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1992, 32(1): 51-66.
- [2] Nagayama H. Chronopharmacology of psychotropic drugs: circadian rhythms in drug effects and its implications to rhythms in the brain[J]. *Pharmacol Ther*, 1993, 59(1): 31-54.
- [3] 张带容,余早勤,张程亮,等.药体内过程的昼夜节律在临床疾病治疗中的应用[J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(15): 1558-1560.
- [4] Dallmann R, Brown SA, Gachon F. Chronopharmacology: new insights and therapeutic implications[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2014, 54(1): 339-361.
- [5] Erkekoglu P, Baydar T. Chronopharmacokinetics of drugs in toxicological aspects: a short review for pharmacy practitioners[J]. *J Res Pharm Pract*, 2012, 1(1): 3-9.
- [6] Kaur G, Gan YL, Phillips CL, et al. Chronotherapy in practice: the perspective of the community pharmacist[J]. *Int J Clin Pharm*, 2016, 38(1): 171-182.
- [7] 韦邦.临床合理用药中时辰药理学的应用指导作用[J]. *医学理论与实践*, 2014, 27(1): 121-123.
- [8] 刘军.时辰药理学与临床药学[J]. *中国医药指南*, 2011, 9(18): 53-54.
- [9] 梁爽,邵珠民,周宏.护理人员时辰药理学知识知晓度的调查研究[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2009, 30(22): 2839-2840.
- [10] Dallaspezia S, Benedetti F. Chronobiology of bipolar disorder: therapeutic implication[J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2015, 17(8): 606.
- [11] Hermida RC, Ayala DE, Smolensky MH, et al. Chronotherapy with conventional blood pressure medications improves management of hypertension and reduces cardiovascular and stroke risks[J]. *Hypertens Res*, 2015, 39(5): 1-16.
- [12] Smolensky MH, Hermida RC, Reinberg A, et al. Circadian disruption: new clinical perspective of disease pathology and basis for chronotherapeutic intervention[J]. *Chronobiol Int*, 2016, 33(8): 1101-1119.
- [13] Ortiz-Tudela E, Innominato PF, Rol MA, et al. Relevance of internal time and circadian robustness for cancer patients[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1): 285-296.

(收稿日期:2017-04-03 修回日期:2017-11-08)

(编辑:周 箐)