

· 综述 ·

心肌缺血的昼夜节律性与时辰疗法

张恩晖^{1,2}, 王海峰², 陈莉¹, 刘佃花¹, 于剑光¹, 蔡国君¹ (1. 第二军医大学药学院药理学教研室, 上海 200433; 2. 解放军 203 医院药械科, 黑龙江 齐齐哈尔 161000)

[摘要] 临床上心肌缺血(MI)的发作频率伴有昼夜变化,在清晨和傍晚是发病高峰期。产生这一现象主要是受到机体病理生理机制的昼夜节律性以及外界的环境因素影响。目前 β -受体阻断剂、硝酸酯类以及钙通道阻滞剂等药物的治疗作用已经被证明受到机体昼夜节律的影响。因此,笔者对MI发作的昼夜节律特点、病理生理机制以及目前临床上的时辰疗法进行综述,并对未来的治疗策略进行探讨。

[关键词] 心肌缺血;昼夜节律;急性心肌梗死;短暂性心肌缺血发作;心源性猝死;时辰疗法

[中图分类号] R96 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2016)01-0008-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2016.01.003

Circadian rhythms of myocardial ischemia and chronotherapy

ZHANG Enhui^{1,2}, WANG Haifeng², CHEN Li¹, LIU Dianhua¹, YU Jianguang¹, CAI Guojun¹ (1. Department of Pharmacology, School of Pharmacy, the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Pharmacy and Equipment, No.203 Hospital of PLA, Qiqihar, 161000, China)

[Abstract] The occurrence of the clinical manifestations of myocardial ischemia shows clear circadian rhythmicity, and they are unevenly distributed during the 24 h with higher morbidity during the initial hours of the daily activity span and in the late afternoon or early evening. Such temporal patterns result from circadian rhythms in pathophysiological mechanisms plus cyclic environmental stressors that trigger these clinical events. β -receptor antagonist medications, oral nitrate, and calcium channel blocker have been shown to be influenced by the circadian time of their administration. Here we briefly review the characteristics of circadian rhythmicity in MI, the pathophysiological mechanisms as well as the current chronotherapy, and then discuss the future treatment strategies.

[Key words] myocardial ischemia; circadian rhythms; acute myocardial infarction; transient myocardial ischemia attacks; sudden cardiac death; chronotherapy

心肌缺血(myocardial ischemia, MI)是临床上多种心血管疾病的潜在发病原因,如短暂性心肌缺血发作(transient myocardial ischemia attacks, TMIA),急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI),心源性猝死(sudden cardiac death, SCD)。持续性缺氧或者氧需求增加都可以导致MI。国内外学者对MI的危险因素进行了分析研究,发现一些生理指标的变化是判断心肌供需不匹配的重要依据,它们呈现出有规律的昼夜变化^[1]。昼夜节律(24 h)由一组时钟基因调控,调控位点在下丘脑的视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)和所有组织和器官的相关细胞,使生命过程和

生理功能在所有层面上都能表现出伴随离散时间的生物节律^[2]。昼夜节律对临床治疗有非常重要的指导作用。笔者对MI发作的昼夜节律特点、病理生理机制以及目前临床上的时辰疗法进行综述,并对未来的治疗方案进行探讨。

1 心肌缺血的昼夜节律表现

1.1 TMIA的昼夜节律表现 通过对未经治疗的日间活跃病人的24 h心电图分析显示,短暂性ST段降低,包括静息无症状状态, TMIA在6:00—12:00的发生频率是夜间的2~3倍^[3],其第二个高峰期发生在18:00—20:00^[4],ST段升高引起的胸痛也表现出相似的昼夜节律^[5]。另有文献报道,在16:00做运动比在8:00会产生更大的ST段移位^[6],表明昼夜节律依赖性心肌缺血与运动性心肌缺血间是有区别的。此外,由于冠状动脉痉挛引起

[作者简介] 张恩晖,硕士研究生。Tel:(021)81871281;E-mail:ehzhang1986@163.com

[通讯作者] 蔡国君。Tel:(021)81871282;E-mail:13386277625@163.com

的变异型心绞痛,临床表现为ST段抬高,显示出不同的昼夜节律,其在睡眠时间2:00—6:00是高发期^[7],早晨运动的诱发几率要高于午后^[8]。因此,对冠心病病人来说,夜间监测尤为重要。

1.2 AMI的昼夜节律表现 许多报告证实AMI发作节律表现为双峰,在夜间表现为一个较弱的峰值,但是在上午表现出高且尖锐的峰值^[9]。目前关于AMI发作节律的文献报道和研究只是单纯地以时间为依据,其样本来源都是假定个体事件保持白天活动夜晚休息的规律。但是在亚洲国家,就业人口中有很大大一部分人晚上工作或轮流值班,Selvi等^[10]通过对有相反作息规律的轮班工作人员和夜晚休息很晚的熬夜类型(猫头鹰型)患者进行研究,发现AMI与觉醒的周期有关,而不是单纯的钟表时间。在有吸烟史、糖尿病、心血管疾病、中风、充血性心衰、或非Q波类型AMI的患者身上检测到一种不同的AMI发作模式,它只有一个小傍晚峰值或24h内无波动^[11-16]。大多数研究者没有考虑作息规律的不同可能带来的影响,仍然按照既有的用药方案用药,导致这些潜在因素被忽略,从而暗示可能低估了AMI在觉醒后的风险,而且在保持正常作息规律的人群中,AMI的双峰值可能更高。

1.3 SCD的昼夜节律表现 SCD是MI的一种极端危险表现,其发生有显著的24h波动性。Cohen和他的团队对19个关于SCD发生率的研究进行荟萃分析,结果显示显著的早高峰(其中样本量为19390,此时SCD发生率比其他时段高29%,相对危险度:1.29)^[17]。Arntz等^[18]也指出在6:00—12:00有明显的高峰,15:00—19:00有相对较弱的峰。然而仍有少量研究证明SCD的发生不仅仅在上午,而是与觉醒时间有关。Willich等^[19]的研究表明SCD在清醒后的3h内发生率最高($n=84$;相对危险度:2.6)。

1.4 心肌缺血的昼夜节律对预后和治疗的影响 目前能用于研究昼夜节律影响MI的预后情况的数据有限。AMI发生的时间会影响疾病的病程和结果。对于以白天活动为主的AMI病人,其在6:00—12:00时间段发生梗死的面积较其他时间段更大,但是在当天中午至第二天6:00时间段中,因室性心律失常导致循环停止的风险比其他时间低^[20]。此外,AMI的昼夜节律可影响溶栓成功的概率;早晨与其他时间段相比,溶栓效果较差^[21]。

2 心肌缺血发生的昼夜节律性的病理生理机制

研究认为MI是被若干病理生理机制触发发生

的,特别是与早晨血压(blood pressure, BP)、心率(heart rate, HR)、以及所有影响心肌耗氧量的因素等有关,这些因素受自主神经系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)、内分泌系统以及其他非内分泌因素调节,与心肌缺血的昼夜节律相一致。

2.1 自主神经系统的调节 心血管的功能受自主神经系统等体内自身调节机制的昼夜节律性影响。通常交感神经在日间最活跃,副交感神经的调节作用在夜间更显著^[22, 23],导致24h内血液动力学的变化,HR和BP夜低晨高,冠状动脉的收缩张力在早晨也增加^[24]。睡眠过程可以分为非快速动眼期(non rapid eye movement, NREM)和快速动眼期(rapid eye movement, REM),每晚由4~5个NREM/REM周期组成。NREM期表现为交感活性呈渐进式降低,此时副交感神经调节占优势,使动脉压力感受器敏感性下调,心率、心输出量、外周血管阻力、血压都不同程度降低。REM期迷走神经调节作用占优势,但此时交感神经活性和脑电图变化与清醒状态相似,有明显的心血管效应。在阶段性REM中,交感神经活性会突然爆发,这可能与心肌张力部分相关,加之渐强的心脏副交感神经调节作用叠加,导致血压和心率增加,和清醒状态一致^[25]。在睡眠过程中,REM期处于循环周期的后半段,且每一次循环REM的时间逐渐变长。因此,早晨MI的发病率增高可能与REM期交感神经功能突然增加有关。

2.2 RAAS的调节 RAAS的昼夜节律很大程度上受下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴影响,有相似的昼夜节律^[26],在早晨有明显的峰值^[27],缩血管作用增强,BP增高。有研究表明血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)可增强纤溶酶原激活物抑制物(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)的表达^[28],醛固酮在体外能够增强该作用效果^[29],这大大增加了血栓形成的风险。

2.3 内分泌系统的调节 神经内分泌的调节机制对24h内BP的变化起主要作用。在觉醒后初期,HPA轴的活性增强,使肾上腺对促肾上腺皮质激素的敏感性增加^[30]。血浆皮质醇的含量在觉醒后30~45min内显著增加^[31],并与儿茶酚胺对血管系统的作用有协同效应^[32],增高BP,使发生MI的风险增加。此外,褪黑素作为调节机体昼夜节律的重要激素,通过降低氧化应激而减轻心肌缺血再灌注造成的损伤^[33],Buxton等发现其峰值在00:00—8:00^[34],在清晨和傍晚时间对MI的保护作用较低。

2.4 其他因素的调节 血浆内皮素可促进冠脉痉挛和早期损伤及血栓形成,有研究指出其水平在早晨有明显的峰值^[35]。血浆内甘油三酯的水平与AMI的发作也有密切的关系,其在3:00左右达到峰值,导致血液在早晨促凝作用增强,同时甘油三酯与内皮细胞功能障碍有关,减缓血管内皮损伤部位修复及再生^[9]。Tofler等发现早晨血小板凝集程度更高,血管收缩作用增强^[36],推测其原因是过量的血小板附着在粥样斑块上,导致局部血管收缩因子的释放增加(如血栓素),诱导血管收缩。以上这些因素都导致早晨血栓发生的几率增加,MI发生的几率随之增加。

3 临床上对MI的时辰疗法

目前临床上针对MI的用药方案很少从药物在代谢动力学(pharmacokinetic, PK)和/或药效学(pharmacodynamics, PD)方面的时辰差异考虑。但在潜在的生理病理机制作用下,昼夜节律的分期可以影响用于治疗MI病人的习惯用药方案。许多抗局部缺血的用药方案在PK和PD方面有明显的临床摄取时间差异。 β -受体阻滞剂不仅可以降低发生有症状和无症状性心肌缺血的频率,也被证明可以减少短暂的心肌缺血和MI晨峰的发生率,而阿司匹林,虽然对短暂性缺血无影响,但可以减少早晨MI的发生率^[37],此类药物在清晨给药会有更好的效果。缓释硝酸酯类应根据MI发生的节律性在清晨或傍晚给药以达到最佳给药效果^[38]。钙通道阻滞剂可有效降低HR和BP,显著降低短暂沉默和有症状的心肌缺血的发生率,但其对疾病发作的昼夜节律的影响是未知的^[39]。其他药物如血管紧张素II受体拮抗剂(angiotensin II receptor blocker, ARB)是如何影响MI发作的昼夜节律还有待观察。针对短暂沉默和有症状的心肌缺血病人,合理运用心肌缺血的昼夜模式无疑对制定治疗策略是重要的,可以防止突发性、严重性心脏事件的发生。

4 讨论

时辰疗法是指运用时辰药理学的知识,根据人体的生物钟节律制定治疗方案,以达到增加治疗效应,最大限度地减少不良反应的目的。即通过对现有的机体机能的昼夜节律性以及其对相关疾病的调控的了解,对传统药物给药时间及剂量进行控制,使药物的血药浓度与疾病的发作时间同步,以发挥药物的最大效能。目前已经有一些临床疾病采用了时辰疗法,如糖尿病、心血管疾病、心理障碍以及多种

自身免疫性疾病的治疗。

由于心血管功能的24h昼夜节律变化,使其在防止MI发生的过程中不能对心血管系统提供相同程度的保护。特别在早晨和傍晚,缺血性心脏病的诱发机制尤其敏感,临床表现明显。这期间白天活动的患者临界生理学变量(如BP、HR、心率-收缩压乘积、SNS、内源性血管收缩物质的血浆浓度)的峰值水平在相同节律时间保持一致,导致缺血事件发生的风险增加,如早晨即使是相对微小的环境刺激(通常是无害的,比如身体或心理压力),也可能导致AMI或SCD。所以在24h内,预防和治疗措施是可以提前安排的。我们认为治疗策略应该能特别地降低早晨和午后/傍晚发生AMI的风险,抗缺血药的应用(单独使用或联合应用)时间都应该在24h内与已经确定的MI风险的节律同步以适应症状,保证在预计的高风险的心肌缺血时间窗内达到较高血药浓度,其余时间保持较低血药浓度,从而消除或减小常规治疗中出现的不希望的副作用,以及潜在的生物钟破坏因素。

迄今为止,被临床认可的用于MI的时辰治疗方法不多,也很少有针对性的药物被推向市场。在减少缺血性事件的发生率和提高患者生活质量方面,特别是在早晨风险最大时,与常规疗法相比,这些方法的相对优点尚不清晰,还需要大规模具有前瞻性的临床试验进行评估。目前,尽管研究领域热衷于更好的个性化的治疗策略,但主要以提高药物疗效,改善患者的耐受性,从而增加患者依从性为主,在MI的时辰疗法这一领域,只有很少的临床资料和药理学研究投入。MI的时辰治疗策略在未来发展过程中需要适当的重视,包括传统药物的应用及新药研发,至少在早晨起床后和傍晚进行给药试验,为临床治疗提供丰富的数据,使MI的“时辰疗法”的优越性有据可查。

【参考文献】

- [1] Portaluppi F, Manfredini R, Fersini C. From a static to a dynamic concept of risk: the circadian epidemiology of cardiovascular events [J]. *Chronobiol Int*, 1999, 16(1): 33-49.
- [2] Haus E, Sackett-Lundeen L, Smolensky MH. Rheumatoid arthritis: circadian rhythms in disease activity, signs and symptoms, and rationale for chronotherapy with corticosteroids and other medications [J]. *Bull NYU Hosp Jt Dis*, 2012, 70 (Suppl 1): 3-10.
- [3] Mori H, Nakamura N, Tamura N, et al. Circadian variation of basal total vascular tone and chronotherapy in patients with vasospastic angina pectoris [J]. *Biomed Pharmacother*, 2002, 56 (Suppl 2): 339s-344s.

- [4] Thome C, Vajkoczy P, Horn P, *et al.* Continuous monitoring of regional cerebral blood flow during temporary arterial occlusion in aneurysm surgery [J]. *J Neurosurg*, 2001, 95 (3): 402-411.
- [5] Araki H, Koizawa Y, Nakagaki O, *et al.* Diurnal distribution of ST-segment elevation and related arrhythmias in patients with variant angina: a study by ambulatory ECG monitoring [J]. *Circulation*, 1983, 67 (5): 995-1000.
- [6] Joy M, Pollard CM, Nunan TO. Diurnal variation in exercise responses in angina pectoris [J]. *Br Heart J*, 1982, 48 (2): 156-160.
- [7] Ogawa H, Yasue H, Oshima S, *et al.* Circadian variation of plasma fibrinopeptide A level in patients with variant angina [J]. *Circulation*, 1989, 80 (6): 1617-1626.
- [8] Kusama Y, Kodani E, Nakagomi A, *et al.* Variant angina and coronary artery spasm: the clinical spectrum, pathophysiology, and management [J]. *J Nippon Med Sch*, 2011, 78 (1): 4-12.
- [9] Edahiro R, Sakata Y, Nakatani D, *et al.* Association of lifestyle-related factors with circadian onset patterns of acute myocardial infarction: a prospective observational study in Japan [J]. *BMJ Open*, 2014, 4 (6): e005067.
- [10] Selvi Y, Smolensky MH, Boysan M, *et al.* Role of patient chronotype on circadian pattern of myocardial infarction: a pilot study [J]. *Chronobiol Int*, 2011, 28 (4): 371-377.
- [11] Behar S, Halabi M, Reicher-Reiss H, *et al.* Circadian variation and possible external triggers of onset of myocardial infarction. SPRINT Study Group [J]. *Am J Med*, 1993, 94 (4): 395-400.
- [12] Gilpin EA, Hjalmarson A, Ross JJr. Subgroups of patients with atypical circadian patterns of symptom onset in acute myocardial infarction [J]. *Am J Cardiol*, 1990, 66 (16): 7G-11G.
- [13] Hjalmarson A, Gilpin EA, Nicod P, *et al.* Differing circadian patterns of symptom onset in subgroups of patients with acute myocardial infarction [J]. *Circulation*, 1989, 80 (2): 267-275.
- [14] Kanth R, Ittaman S, Rezkalla S. Circadian patterns of ST elevation myocardial infarction in the new millennium [J]. *Clin Med Res*, 2013, 11 (2): 66-72.
- [15] Kinjo K, Sato H, Sato H, *et al.* Circadian variation of the onset of acute myocardial infarction in the Osaka area, 1998-1999: characterization of morning and nighttime peaks [J]. *Jpn Circ J*, 2001, 65 (7): 617-620.
- [16] Trappolini M, Matteoli S, Borgia MC, *et al.* Circadian variations in the onset of acute myocardial infarction [J]. *Minerva Cardioangiol*, 2001, 49 (5): 289-296.
- [17] Cohen MC, Rohtla KM, Lavery CE, *et al.* Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death [J]. *Am J Cardiol*, 1997, 79 (11): 1512-1516.
- [18] Arntz HR, Willich SN, Oeff M, *et al.* Circadian variation of sudden cardiac death reflects age-related variability in ventricular fibrillation [J]. *Circulation*, 1993, 88 (5 Pt 1): 2284-2289.
- [19] Willich SN, Goldberg RJ, Maclure M, *et al.* Increased onset of sudden cardiac death in the first three hours after awakening [J]. *Am J Cardiol*, 1992, 70 (1): 65-68.
- [20] Hansen O, Johansson BW, Gullberg B. The clinical outcome of acute myocardial infarction is related to the circadian rhythm of myocardial infarction onset [J]. *Angiology*, 1993, 44 (7): 509-516.
- [21] Fujita M, Araie E, Yamanishi K, *et al.* Circadian variation in the success rate of intracoronary thrombolysis for acute myocardial infarction [J]. *Am J Cardiol*, 1993, 71 (15): 1369-1371.
- [22] Cooke-Ariel H. Circadian variations in cardiovascular function and their relation to the occurrence and timing of cardiac events [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 1998, 55 (Suppl 3): 5-11.
- [23] Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W, *et al.* Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects [J]. *Circulation*, 1990, 81 (2): 537-547.
- [24] Yasue H, Touyama M, Kato H, *et al.* Prinzmetal's variant form of angina as a manifestation of alpha-adrenergic receptor-mediated coronary artery spasm: documentation by coronary arteriography [J]. *Am Heart J*, 1976, 91 (2): 148-155.
- [25] Wolk R, Gami AS, Garcia-Touchard A, *et al.* Sleep and cardiovascular disease [J]. *Curr Probl Cardiol*, 2005, 30 (12): 625-662.
- [26] Hilfenhaus M. Circadian rhythm of the renin-angiotensin-aldosterone system in the rat [J]. *Arch Toxicol*, 1976, 36 (3-4): 305-316.
- [27] Cugini P, Lucia P. Circadian rhythm of the renin-angiotensin-aldosterone system: a summary of our research studies [J]. *Clin Ter*, 2004, 155 (7-8): 287-291.
- [28] Vaughan DE, Lazos SA, Tong K. Angiotensin II regulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured endothelial cells. A potential link between the renin-angiotensin system and thrombosis [J]. *J Clin Invest*, 1995, 95 (3): 995-1001.
- [29] Brown NJ, Kim KS, Chen YQ, *et al.* Synergistic effect of adrenal steroids and angiotensin II on plasminogen activator inhibitor-1 production [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85 (1): 336-344.
- [30] Clow A, Hucklebridge F, Stalder T, *et al.* The cortisol awakening response: more than a measure of HPA axis function [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2010, 35 (1): 97-103.
- [31] Wilhelm I, Born J, Kudielka BM, *et al.* Is the cortisol awakening rise a response to awakening? [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2007, 32 (4): 358-366.
- [32] Champaneri S, Xu X, Carnethon MR, *et al.* Diurnal salivary cortisol and urinary catecholamines are associated with diabetes mellitus: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [J]. *Metabolism*, 2012, 61 (7): 986-995.
- [33] Sahna E, Parlakpınar H, Turkoz Y, *et al.* Protective effects of melatonin on myocardial ischemia/reperfusion induced infarct size and oxidative changes [J]. *Physiol Res*, 2005, 54 (5): 491-495.

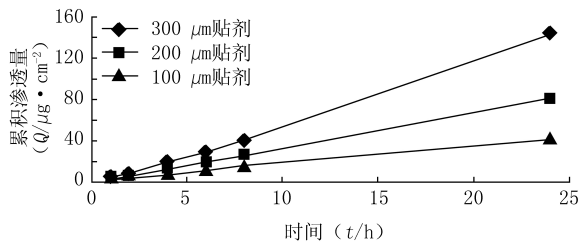


图1 不同胶层厚度贴剂的体外经皮渗透曲线(n=5)

表5 不同胶层厚度贴剂的黏附性能(n=3)

胶层厚度 (μm)	初黏力 (球号)	持黏力 (min)	180°剥离强度 (N/cm)
100	22	35	8.01
200	22	40	8.52
300	24	45	10.23

4 讨论

4.1 黄体酮属于甾体激素,是脂溶性物质,在水中微溶。文献报道接收液中可加入聚乙二醇(PEG)作为甾体激素的助溶剂,或在接收液中加入乙醇,均会大大增加甾体激素的溶出^[3],马建芳等^[4]在做睾酮热熔胶的体外透皮实验中采用40% PEG为接收液。笔者测定了黄体酮在10%、20%、30% PEG生理盐水以及在10%、20%和30%乙醇+生理盐水中的溶解度,对接收液进行筛选。不同浓度的溶液溶解度差别较大,但不同浓度的乙醇生理盐水溶液均较同浓度的PEG生理盐水溶液溶解度大,均能满足漏槽条件;且乙醇生理盐水有防腐的作用,因此选择30%乙醇生理盐水溶液为接收液。

4.2 随着胶层厚度增加,初黏力、持黏力和剥离强度均呈增大趋势,但继续增加厚度药物从骨架材料中的释放会受到影响,因此选择涂布厚度为300 μm 。

4.3 黄体酮药物是临床常用药物,化学性质稳定,熔点为128~131 $^{\circ}\text{C}$,相对分子质量314.5,为脂溶性物质,属于较理想的经皮给药的候选药物。

4.4 SIS热熔压敏胶与高亲脂性的药物相容性好,药物释放速率快^[5],近几年成为药物贴剂骨架材料的研究热点^[6]。目前已有用于医用胶带和敷贴的医用热熔胶,由于价格低廉、黏附性能优良、低敏、低毒、低刺激等优点而广泛应用于临床,具有广阔的应用前景。

4.5 对黄体酮药物新剂型的研究多有报道^[7-9]。将黄体酮制备成热熔压敏胶透皮贴剂有望成为补充黄体酮的一种给药新途径。

【参考文献】

- [1] 吴燕青,辛虹.孕激素在激素替代疗法中的作用[J].国外医学计划生育分册,2003,23(1):37-40.
- [2] 黄建新,陈超慧.肌肉注射黄体酮局部不良反应的观察及护理[J].当代护士,2007,(1):66-67.
- [3] 靳阳,李建民.黄体酮透皮吸收研究[J].南开大学学报,1997,30(4):21-25.
- [4] 马建芳,罗华菲,王浩.睾酮热熔压敏胶透皮贴剂的研制[J].中国药学杂志,2012,47(21):1727-1731.
- [5] 俞振伟,应晓英,梁文权.热熔压敏胶中药物释放性能的研究[J].中国药学杂志,2009,44(24):1878-1882.
- [6] 王承潇,汤秀珍,沈平婵,等.热熔压敏胶应用于中药贴剂的研究进展[J].中草药,2010,41(3):496-499.
- [7] 龙利红,黄群,侯淑贤,等.黄体酮缓释栓的制备及药动学[J].中国医院药学杂志,2006,26(2):156-160.
- [8] 张立雯.血浆和子宫中黄体酮和代谢物的测定及黄体酮膜的局部吸收研究[D].四川:四川大学,2004:6.
- [9] 孔雅慧.黄体酮硅橡胶阴道环(PVR)在家兔的药代动力学及药效学研究[D].上海:复旦大学,2006:7.

【收稿日期】 2014-12-27 【修回日期】 2015-07-21

【本文编辑】 顾文华

(上接第11页)

- [34] Buxton OM, L'Hermitte-Balériaux M, Turek FW, et al. Day-time naps in darkness phase shift the human circadian rhythms of melatonin and thyrotropin secretion [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2000, 278(2):373-382.
- [35] Ludka O, Spinar J, Pozdisek Z, et al. Is there circadian variation of big endothelin and NT-proBNP in patients with severe congestive heart failure? [J]. Vnitr Lek, 2010, 56(6):488-493.
- [36] Tofler GH, Brezinski D, Schafer AI, et al. Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death [J]. N Engl J Med, 1987, 316(24):1514-1518.

- [37] Quyyumi AA, Crake T, Wright CM, et al. Medical treatment of patients with severe exertional and rest angina: double blind comparison of beta blocker, calcium antagonist, and nitrate [J]. Br Heart J, 1987, 57(6):505-511.
- [38] Conte G, Rigon N, Perrone A. Application of chronotherapy to cardiovascular diseases [J]. Recenti Prog Med, 1998, 89(9):465-469.
- [39] Kuwajima I, Abe K. Effects of the long-acting calcium channel blocker barnidipine hydrochloride on 24-h ambulatory blood pressure [J]. Blood Press Monit, 2002, 7(1):63-65.

【收稿日期】 2014-09-19 【修回日期】 2015-04-28

【本文编辑】 陈静