基于文献计量学对时间药理学的研究现状及热点分析

张迪梦[1]，吴春兴[2]（1.开封市中医院药学部，河南 开封 475000；2.滨州市中心医院药剂科，山东 滨州 251700）

摘要：目的 在文献计量学的视角下探讨总结时间药理学的研究成果、热点趋势，以期为本领域的未来研究提供相应借鉴。**方法** 以Web of Science为数据来源，并借助多种文献计量学软件进行刊文趋势、作者机构合作、国家/地区合作、文献高被引分析、关键词分析等，以明确本领域的研究现状及热点。**结果** 共纳入1 762篇文献，目前本领域研究正受到学者的广泛关注。共有589位学者以及419家机构参与了时间药理学研究，同时本领域研究已具备国际化合作的特点。基于时间药理学的疾病治疗及效果一直是该领域的研究重点，聚类分析获得10个结果；当前研究热点主要集中在疾病治疗的微观层面。**结论** 时间药理学研究具有一定的学术价值及临床意义，学者关注度不断增加，相关研究热点持续涌现。未来应在加强学者交流合作的基础上，进一步把握研究热点注重疾病细化研究。

关键词：时间药理学；时间药动学；时间药效学；时间治疗学；文献计量学

中图分类号：R969　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674-229X（2026）07-0512-011

Doi：10.12048/j.issn.1674-229X.2026.07.005

The Analysis of Current Status and Hotspots of Chronopharmacology Research Based on Bibliometrics

ZHANG Dimeng[1], WU Chunxin[2] (1. *Department of Pharmacy, Kaifeng Traditional Chinese Medicine Hospital, Kaifeng, Henan* 47500, *China*; 2. *Department of Pharmacy, Binzhou Central Hospital, Binzhou, Shandong* 251700, *China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To systematically explore and summarize the research status and hot trends of chronopharmacology from the perspective of bibliometrics, so as to provide meaningful references for the future research in this field. **METHODS** In this study, relevant articles were collected from Web of Science, and various bibliometric tools were used to conduct corresponding analyses, including publication trends, author and institution collaborations, national (or regional) collaborations, highly cited articles, and keywords which could clarify the research status and hotspots in this field. **RESULTS** A total of 1 762 articles were included, and the research in this field was currently receiving widespread attention from scholars. A total of 589 scholars and 419 institutions worldwide participated in chronopharmacology research, and the research of chronopharmacology had the characteristics of international cooperation. The treatment and efficacy of diseases based on chronopharmacology had always been the research priority in this field, and 10 clusters were obtained through keyword cluster analysis. Meanwhile, the current research hotspots mainly focused on the micro level of disease treatment. **CONCLUSION** The study of chronopharmacology has certain academic value and clinical significance, with increasing attention from scholars and the emergence of related research hotspots. In the future, research should further grasp the research hotspots and focus on refined research on diseases on the basis of strengthening academic exchanges and cooperation.

KEYWORDS: chronopharmacology; chronopharmacokinetics; chronopharmacodynamics; chronotherapy; bibliometrics

时间药理学（chronopharmacology）即时辰药理学，其概念提出于上世纪60年代[1]，是以生物学上的时间特性为基础，通过研究药物作用的时间函数规律（如药理效应、药物代谢动力学以及机体敏感度等）进而选择合适的用药时机，以达到最小剂量、最佳疗效、最小毒性的用药效果。自时间药理学提出并付诸临床实践以来，其在疾病治疗、药物毒理学研究、药效学研究等中发挥的有益作用已有目共睹[2]，且基于时间药理学的药物使用及药物开发等相关研究也日新月异[3]。作为时间药理学研究的重要内容与分支，时间药动学（chronopharmacokinetics）、时间药效学（chronopharmacodynamics）以及关于药物不良反应依时变化等相关研究成果也不断涌现[4,5]。但尚未见总结时间药理学领域研究成果、研究现状的报道，基于此，本研究拟以时间药理学的相关已发表文献为数据，借助文献计量学的原理

作者简介：张迪梦，药师，研究方向：医院药学，E-mail：1448083438@qq.com

与方法探讨总结本领域目前所取得的研究成果，并展望未来研究热点，以期为本领域的进一步研究发展提供相应参考。

1 数据与方法

1.1 文献检索

Web of Science作为全球学科收录最全且认可度最高的数据库之一，以其及时的文献收录更新、专业性及权威性在文献计量学领域最为常用[6]。本研究以Web of Science Core Collection数据库为文献来源，检索策略为主题词自由组合模式，连接语法为“OR”，即在高级检索（Advanced search）页面以（（（（TS=chronopharmacology）OR（TS=chronotherapy）OR（TS=chronopharmacokinetics）OR（TS=chronopharmacodynamics）为检索式并勾选精确检索（Exact search）以保证全面而准确地收集文献。

1.2 文献纳排标准

纳入医药卫生领域研究内容或主题与时间药理学相关且文献类型（Types）为“Article”或“Review”的文献；文献语种（Language）选择“English”。排除非英文文献、图书、杂志目录以及其他主题的文献。

1.3 数据整理及规范

下载符合要求的全部文献且勾选“Full Record and Cited References”，同时以每个文档500篇文献的规模导出并命名为“download_1-4”。由于关键词的同义及近义表达会造成后续共现、聚类等分析误差，因此在关键词分析前首先合并关键词的同义及近义表达。本研究借助CiteSpace 6.4R1（标准版，下同）相关目录下后缀为“.alias”的文档规范数据中出现的同义及近义关键词，如“circadian rhythms”“circadian variation”“circadian-rhythm”“circadian-rhythms”“biological rhythms”统一为“circadian rhythm”；“high blood pressure”“high blood-pressure”“hypertension”统一为“hypertension”等。

1.4 研究方法及可视化分析

首先借助“Remove Duplicates”功能获得时间药理学领域的年度刊文量，并借助Microsoft Office Excel 2017绘制刊文趋势图。数据预处理发现，本领域的相关学者合作强度有限，故借助VOSviewer 1.6.20软件展示发文量较多学者间的合作共现网络。借助文献计量学在线分析平台（https://bibliometric.com/）展示国家/地区间的合作网络，并统计其发文量。利用CiteSpace 6.4R1的“Institution”“Keyword”“Burstness”“Cited Journal”等运算节点展示本领域的相关研究图谱并可视化展示，其基本参数设置如下：研究时间跨度（Time Slicing）跟随文献纳入范围设置为1972~2024年，时间切片（Years per slice）设定为5，即每5年为1个分析周期。关键词共现时，由于最小生成树（Minimum spanning tree，MST）算法所得的共现图谱在简洁性及可读性方面更具优势[7]，因此关键词分析时连接强度（Link Strength）为PMI，连接范围（Link Scope）选择Across Slice，其g指数（g-index）设置为25。另外，聚类结果优劣的评价指标为聚类模块值（modularity，Q）和聚类轮廓平均值（Silhouette，S），其评价标准为Q>0.3且S>0.7[8]。

2 结果

2.1 文献检索结果

初步检索得到2 337篇文献，纳排后获得1 762篇符合要求的研究文献，并按照软件要求分别下载文献的“Plain text file”及“Tab delimited file”格式，以备分析。本领域的研究概览见图1。

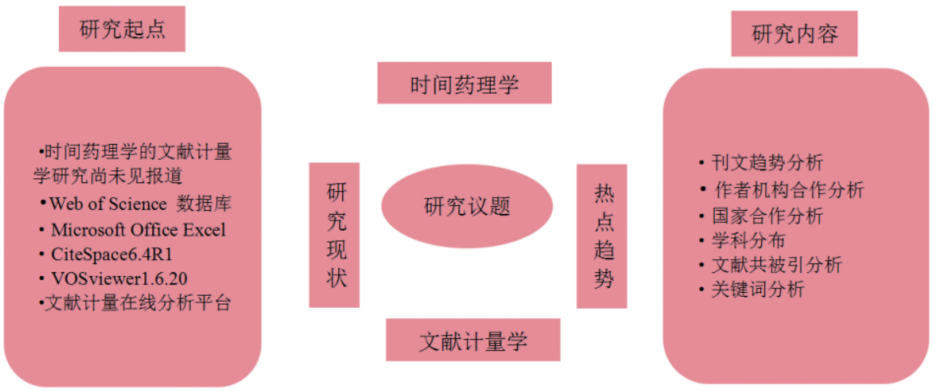


图1 研究概览

2.2 刊文量分析

某领域的刊文量是其研究成果的直观展示[9]，而 CiteSpace 6.4R1 的“Remove Duplicates”功能可一键分析研究领域的年度刊文量。在此基础上借助 Microsoft Office Excel 2017 绘制时间药理学领域的刊文趋势，其中横坐标为发文年份，纵坐标为发文量，见图 2。可见，时间药理学的研究肇始于 1972 年[10]，且以 2021 年的发文量最多，为 112 篇。刊文趋势线提示本领域研究目前依然热度不减；同时，根据其发文量可将本领域研究大致划分为 3 个阶段。即 1972～1990 年发文量较少，领域研究处于萌芽阶段；1991～2009 年发文量整体变化不大，该领域研究进入稳定发展阶段。2010 年至今发文量快速增加，表明其研究课题正受到足够关注。

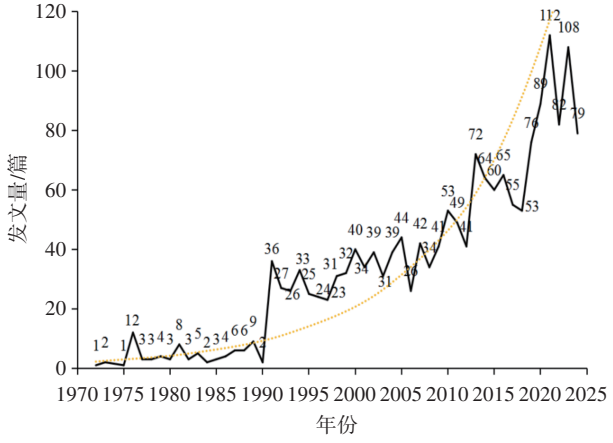


图 2　刊文量散点图

2.3 作者机构合作分析

统计显示，共有 589 位学者参与了时间药理学相关研究，发文量较多作者的合作共现网络见图 3。其中发文量≥8 篇的学者有 53 位，以 Hermida R C（83 篇）、Fernandez J R（64 篇）、Mojon A（63 篇）、Ayala D E（58 篇）、Smolensky M H（41 篇）等学者的发文量较多。同时，参与时间药理学研究的机构有 419 家，其合作共现网络见图 4。发文量≥8 篇的机构有 89 家，以 Universidade de Vigo（93 篇）、Assistance Publique Hopitaux Paris（93 篇）、Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale（87 篇）、Hopital Universitaire Paul-Brousse（86 篇）、University of Texas System（82 篇）等为代表。本领域发文量较多的作者与机构及其中心性见表 1。另一方面从合作关系上看，本领域所涉及的多数学者及机构的中心性均<0.1，这说明多数学者的合作仅存在于机构内部，缺乏跨机构跨地域的交流，也未形成紧密的合作关系。

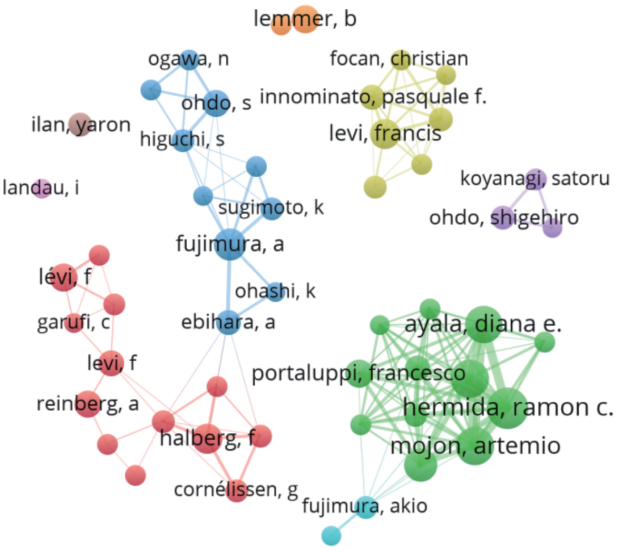


图 3　作者合作可视化图

2.4 国家/地区合作

基于文献的“Tab delimited file”格式利用文献计量学在线分析平台获得时间药理学领域的国家/地区合作关系，见图 5。统计表明，共有来自全球的 81 个国家/地区参与了时间药理学的相关研究，其中 USA（462 篇）、France（194 篇）、Japan（181 篇）、China（180 篇）、Spain（130 篇）等国家由于发文量较多而在共现网络中的节点较大，发文量较多的国家/地区及其中心性见表 2。可见，主要发文国家的中心性基本都>0.1，时间药理学领域的研究已具有国际化的趋势，并呈现出发文量丰富、参与国家/地区多、国际化合作紧密等特点。美国在本领域的研究开始较早（1973 年），发文量也最多，在本领域研究中最具代表性。另外，时间药理学领域中我国目前所取得研究成果也令人瞩目。

2.5 学科分布及文献共被引分析

统计显示，时间药理学领域的相关研究涉及 22 个学科，其中以药学（511 篇）、肿瘤学（185 篇）、心血管系统（148 篇）、生物学（82 篇）、精神病学（76 篇）等领域的载文量较多，见图 6。高共引文献是相关学科领域研究核心议题、理论基础或方法的集中呈现[11]，时间药理学领域的文献共被引网络见图 7，被引频次较高的 10 篇文献，见表 3。结合文献研究内容可知，这些高共被引文献探讨的多是基于时间药理学的疾病治疗。如癌症的化疗效果可能会受到人体昼夜节律的影响，Lévi 等[12]探讨了奥沙利铂、氟尿嘧啶以及亚叶酸在与人体昼夜节律一致的时间调节输注条件下的效果，结果表明各组疗法的药物

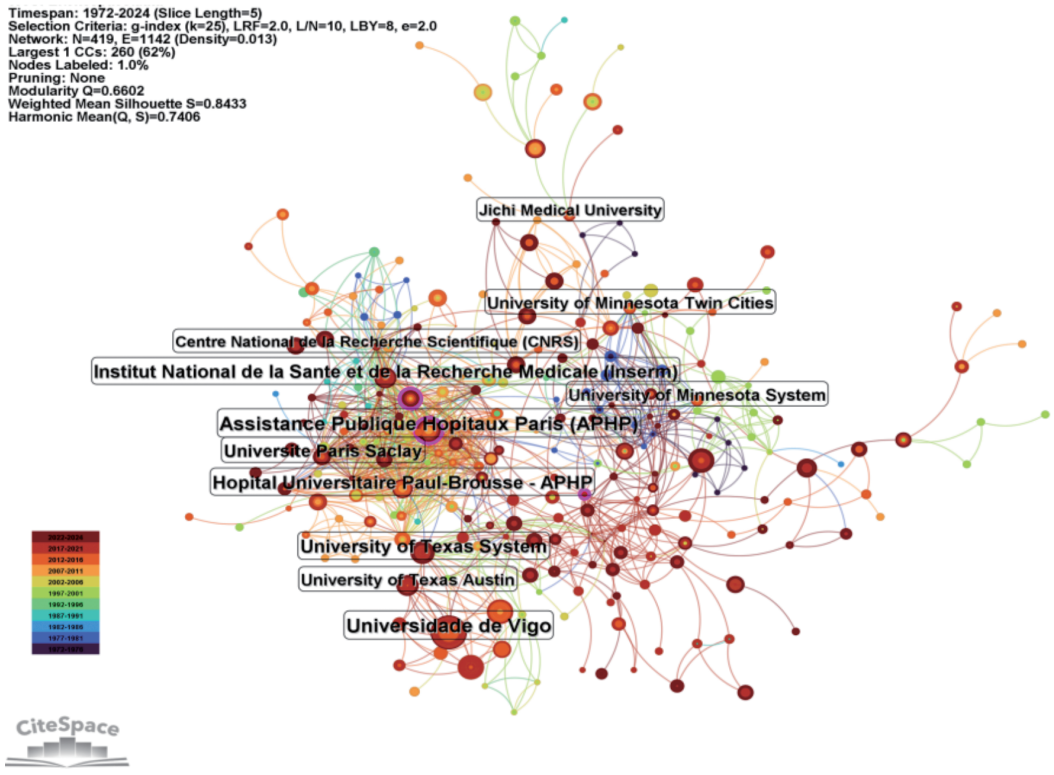


图4　机构合作可视化图

表1　发文量较多的作者与机构及其中心性

作者(年份)	发文量/篇	中心性	机构(年份)	发文量/篇	中心性
Hermida R C(2007)	83	0.00	Universidade de Vigo(2003)	93	0.01
Fernandez J R(2007)	64	0.00	Assistance Publique Hopitaux Paris(1981)	93	0.16
Mojon A(2007)	63	0.00	Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale (1988)	87	0.03
Ayala D E(2007)	58	0.00	Hopital Universitaire Paul-Brousse(1981)	86	0.09
Smolensky M H(2007)	41	0.01	University of Texas System(1981)	82	0.08
Fujimura A(1991)	36	0.02	Universite Paris Saclay(1997)	64	0.01
Halberg F(1973)	31	0.06	University of Texas Austin(2007)	43	0.00
Levi F(2006)	30	0.01	University of Minnesota Twin Cities(1973)	43	0.04
Lemmer B(1998)	25	0.01	University of Minnesota System(1973)	43	0.04
Ohdo S(1983)	24	0.01	Centre National de la Recherche Scientifique (1976)	41	0.08

毒性均有不同程度的降低，临床效果也印证了癌症化疗“时间选择性”的概念。

2.6　关键词共现分析

基于CiteSpace的MST算法得到本领域的关键词共现图谱，见图8。该图有591个节点以及436条边组成。其中591个关键词共出现8 048次，出现频次较高的关键词及其中心性见表4。一般认为，出现频次及中心性较高的关键词揭示了领域的研究方向[13]，本研究中出现频次及中心性均较高的关键词主要有chronopharmacology（568，0.47）、chronopharmacokinetics（142，0.14）、blood pressure（140，0.34）、hypertension（114，0.15）、cardiovascular risk（96，0.16）、ambulatory blood pressure monitoring（91，0.13）等，这提示疾病治疗的时间药理方面的研究为本领域的重点研究方向。此外，从关键词时区图（图9）上可以看出虽然时间药理学的研究开始于1972年，但多数关键词却在上世纪90年代大量涌现。这与发文量基本保持一致的前提下，也预示着本领域研究在1990年左右进入了新阶段。

2.7　聚类分析

借助基于对数似然比（log-likelihood rate，LLR）算法的K均值方法获得时间药理学研究领域的聚类分析结果，见图10。结果获得10个（#0~#9）聚类，该聚类结果的Q=0.660 2，S=0.843 3，说明所得的各

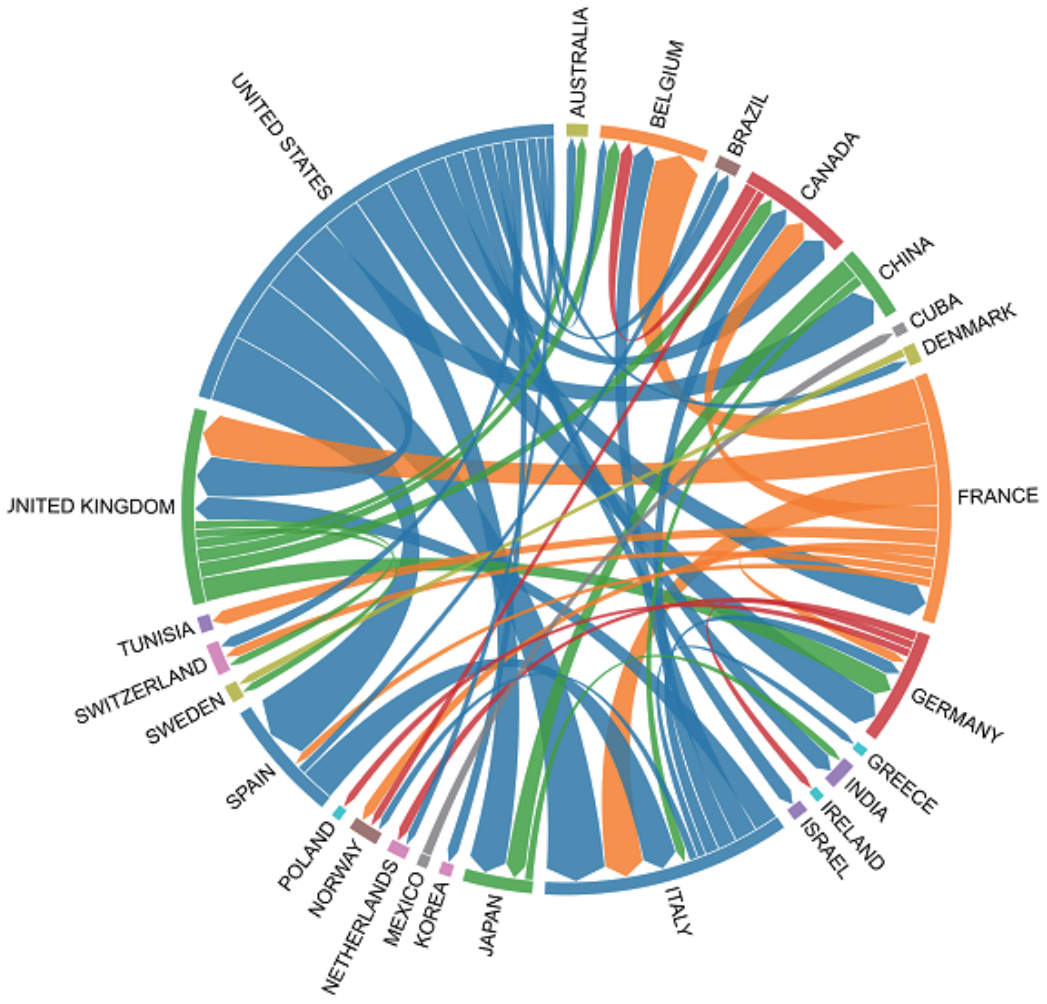


图5　国家合作共现网络图

表2　发文量较多的国家/地区及其中心性

国家/地区(年份)	发文量/篇	中心性	国家/地区(年份)	发文量/篇	中心性
USA(1973)	462	0.31	Italy(1986)	127	0.22
France(1976)	194	0.17	England(1991)	106	0.19
Japan(1982)	181	0.14	Germany(1976)	102	0.14
China(1986)	180	0.10	India(1993)	85	0.12
Spain(1994)	130	0.08	Canada(1986)	79	0.27

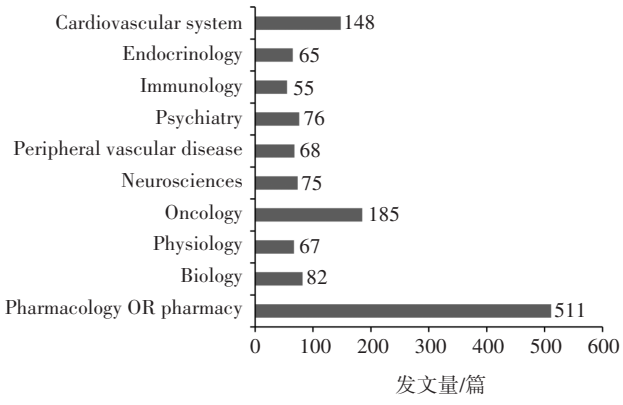


图6　学科分布图

聚类结果结构划分合理，可信度较高。利用CiteSpace的“Landscape”展示各聚类结果在时间上的连续性，见图11；可见，多数聚类所代表的研究方向开始于上世纪90年代，并在时间上保持稳定且持续到现在。基于LLR算法的聚类标签词是对其所在聚类的结果解释，各聚类结果及其标签词见表5。

结合各聚类标签词可知，时间药理学领域的关键词可归纳为3个主题：(一)时间药理学的理论研究，主要涉及聚类circadian clock(#1)、lag time(#4)、circadian rhythm(#9)以及pharmacokinetics；circa-

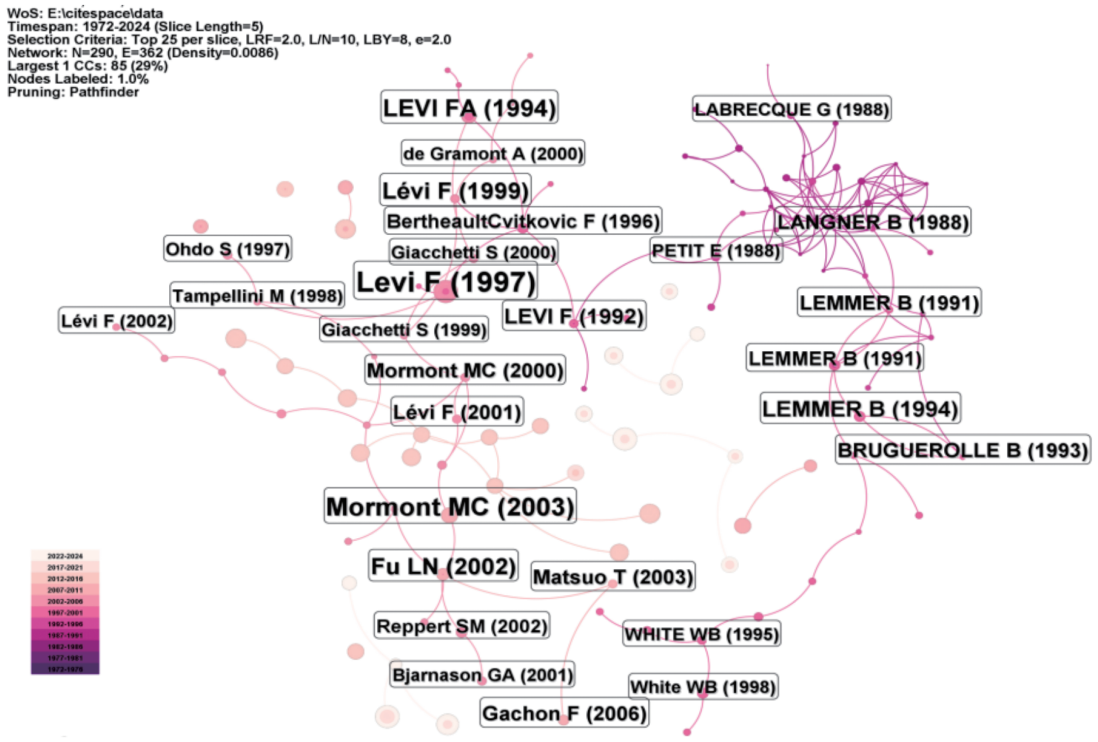


图7　文献共被引网络图

表3　共被引频次较高的文献

共被引文献	共引频次	作者(年份)
Systems chronotherapeutics	67	Ballesta A(2017)
Randomised multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer	63	Levi F(1997)
Dosing-time makes the poison: circadian regulation and pharmacotherapy	62	Dallmann R(2016)
A circadian gene expression atlas in mammals: implications for biology and medicine	59	Zhang R(2014)
Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial	58	Hermida R C(2020)
Chronotherapy of hypertension: administration-time-dependent effects of treatment on the circadian pattern of blood pressure	57	Hermida R C(2007)
Administration-time differences in effects of hypertension medications on ambulatory blood pressure regulation	52	Hermida R C(2013)
Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study	51	Hermida R C(2010)
Chronotherapy improves blood pressure control and reverts the nondipper pattern in patients with resistant hypertension	51	Hermida R C(2008)
Cancer chronotherapy: principles, applications, and perspectives	44	Mormont M C(2003)

dian data ordering; asynchronicity; chronotherapeutics; chronopharmacokinetics; chronopharmacology 等标签词。(二)时间药理学的治疗效果,如聚类 body temperature(#7)以及 patient compliance; clinical outcome; pulsatile release; pulsatile drug delivery; adjunctive therapy 等标签词。(三)ambulatory blood pressure monitoring(#0)、5-fluorouracil(#2)、busulfan(#3)、depression(#5)、rheumatoid arthritis(#6)、acute myocardial infarction(#8)及众多疾病关键词提示基于时间药理学的疾病治疗在本领域研究中占有举足轻重的地位。

2.8　突现分析

突现是关键词在较短时间内显著出现的现象,它在判断及揭示领域研究前沿及趋势方面具有重要的指导作用[14]。本领域中突现强度较高的关键词见图12,其中关键词的突现强度与"Strength"有关,"Begin"与"End"间的红色区域代表关键词突现持续时间。可知,本领域中突现强度较强的关键词主要有 cardiovascular risk、prognostic value、ambulatory blood pressure monitoring、timing medication、medication regimen、rational drug use、bipolar depression 等。同时,结合突现开始及结束的时间可知,在

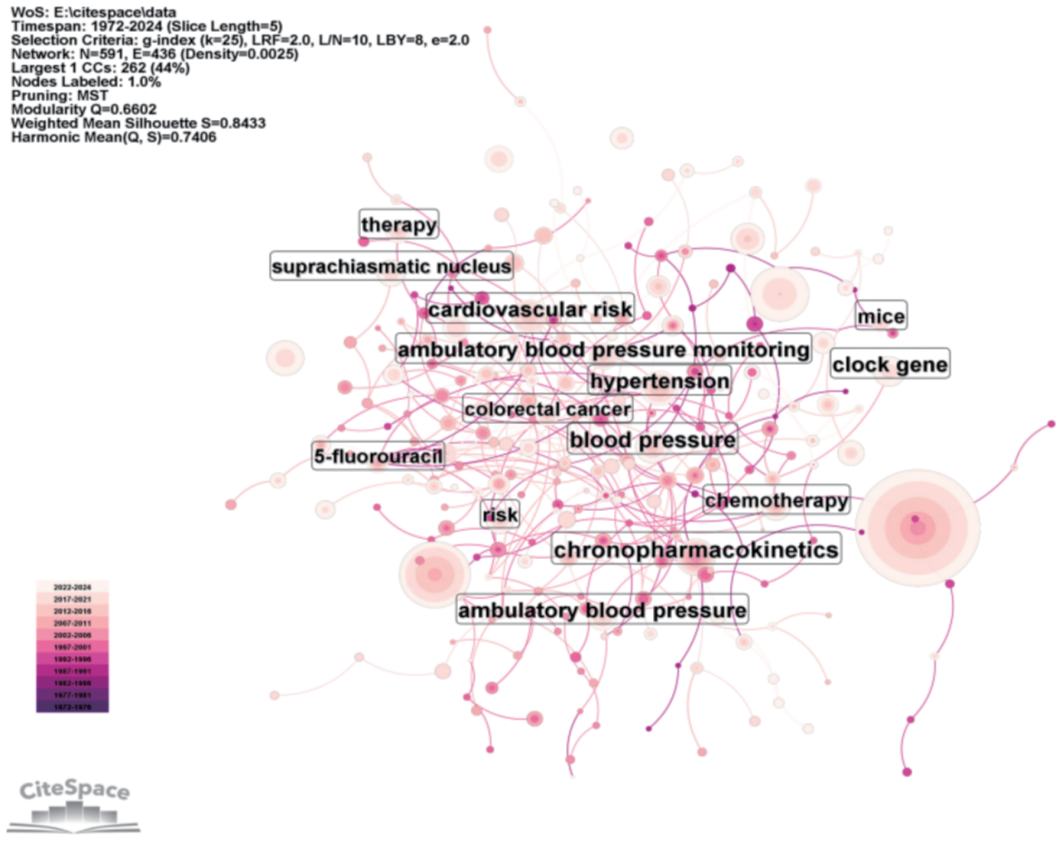


图8　关键词共现网络图

表4　部分关键词及其中心性

关键词(年份)	频次	中心性	关键词(年份)	频次	中心性
circadian rhythm(1990)	842	0.08	hypertension(1994)	114	0.15
chronopharmacology(1991)	568	0.47	ambulatory blood pressure(1998)	99	0.06
circadian clock(2000)	220	0.03	cardiovascular risk(1999)	96	0.16
chronopharmacokinetics(1991)	142	0.14	ambulatory blood pressure monitoring(1991)	91	0.13
blood pressure(1991)	140	0.34	mice(1991)	88	0.06

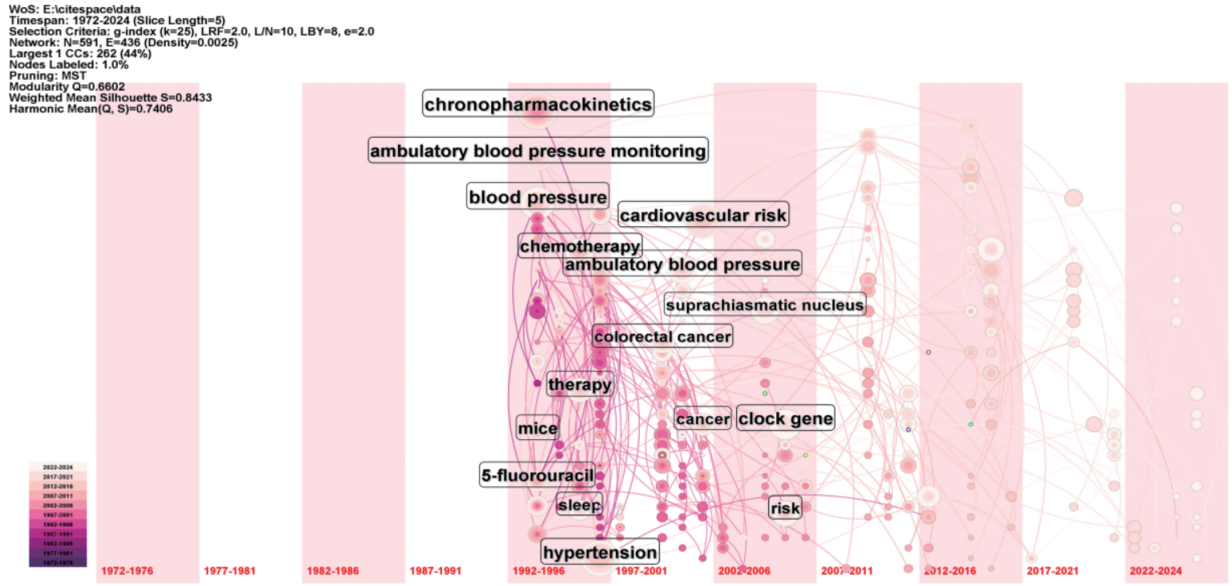


图9　关键词时区展示图

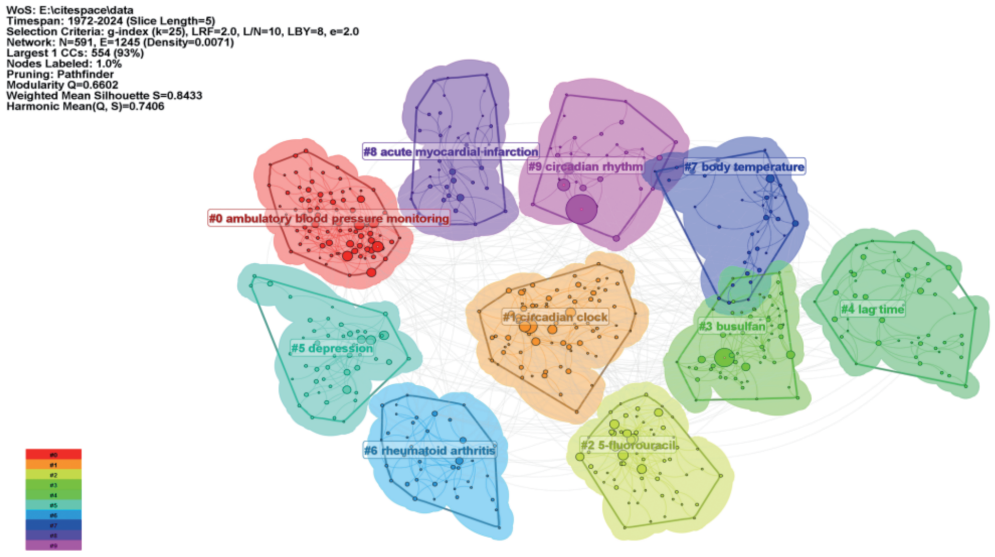


图10　聚类结果可视化图

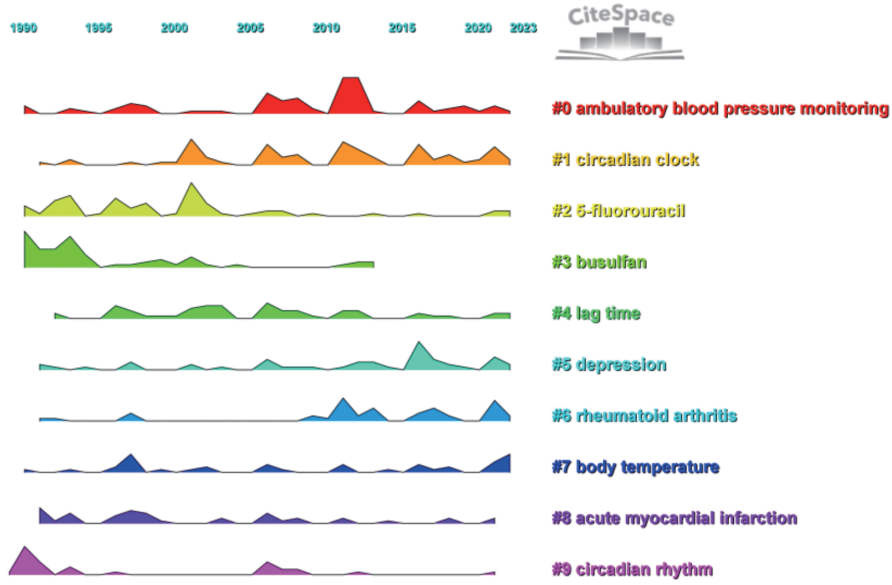


图11　聚类结果山峦可视化图

表5　聚类结果及其标签词

ID	轮廓值	聚类标签	标签词
0	0.798	ambulatory blood pressure monitoring	bedtime hypertension chronotherapy；asleep blood pressure；sleep-time blood pressure；24-hour blood pressure control；patient compliance；circadian blood pressure variability
1	0.784	circadian clock	cancer；pharmacokinetics；glucocorticoid receptor；tumor suppressor；circadian blood pressure rhythm；acute respiratory distress syndrome
2	0.877	5-fluorouracil	oxaliplatin；colorectal cancer；chemotherapy；metastatic colorectal cancer；sex difference；clinical outcome；tegafur
3	0.833	busulfan	asthma；inhaled steroids；allergic rhinitis ；circadian data ordering；asynchronicity
4	0.855	lag time	pulsatile release；cell cycle；chronic kidney disease；pulsatile drug delivery；induced nephrotoxicity；
5	0.899	depression	sleep deprivation；bright light therapy；bipolar disorder；major depressive disorder；adjunctive therapy；depression & mood disorders；methylcobalamin
6	0.807	rheumatoid arthritis	glucocorticoids；modified-release prednisone；morning stiffness；hpa axis；circadian misalignment；polymyalgia rheumatica
7	0.878	body temperature	digital health；time-restricted eating；pineal gland；long-acting antihypertensive drug
8	0.877	acute myocardial infarction	cardiovascular risk；angina chronotherapy；sudden cardiac death；migrating motor complex；coronary artery disease；chronotherapeutics；angina-pectoris
9	0.917	circadian rhythm	chronopharmacokinetics；chronopharmacology；tissue distribution；beta(2)-adrenoceptor agonists

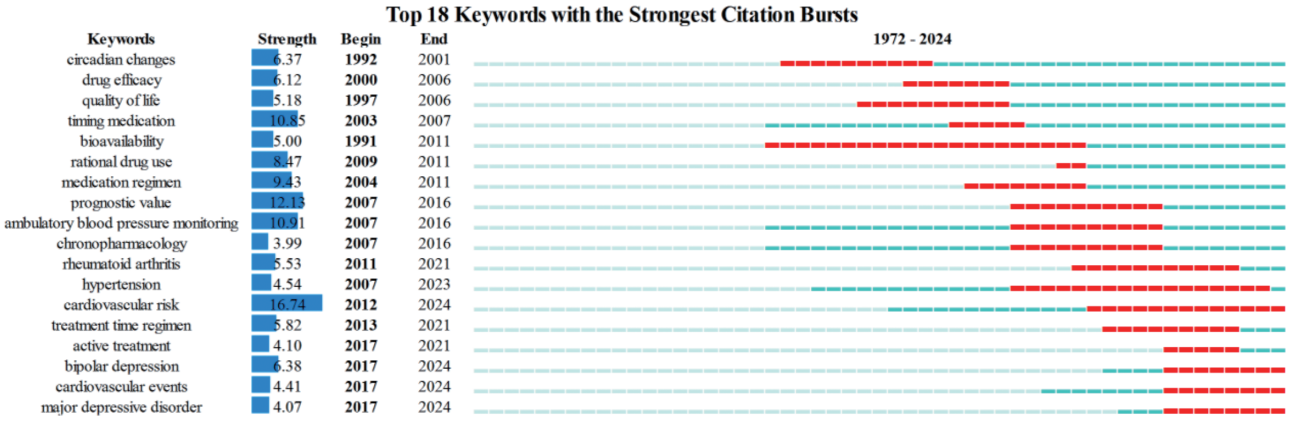


图12　突现可视化图

时间药理学领域研究前期本领域的关注热点主要集中在药物治疗效果的宏观层面。近年来，hypertension、cardiovascular risk、bipolar depression、major depressive disorder等关键词急剧突现，本领域研究已逐渐转移至以高血压、心血管疾病、抑郁症等为代表的疾病治疗的微观层面。由此可见，本领域的研究经历了宏观到微观的转变，呈现出点面结合的特点；相信在前期时间药理学理论研究的基础上，其临床应用效果一定令人满意。

3　讨论

时间药理学是研究体内药物时间变化规律及与药效关系的科学，目前已证实，生物体内普遍存在的生理及生化功能的周期性变化使得与之相关组织、器官等对药物使用呈现出时间依赖性及时间敏感性[15]。时间治疗学是基于时间药理学理论的临床实际应用，已被证实在许多疾病，如关节炎、鼻炎、哮喘、心肌梗死等治疗中具有不可忽视的益处，尤其当疾病或症状的严重程度随时间变化而发生可预测的变化时[16,17]。作为药理学的重要分支学科，目前国内外学者及团队对时间药理学的相关内容已进行了深入而广泛的研究。如临床实践证实，在时间药理学理论的指导下睡前给予类风湿关节炎患者小剂量糖皮质激素既优化了该病的治疗方案，也展现出了炎症控制显著、晨僵等症状改善明显等优势，值得临床提倡[18]。Oraebosi等[19]探讨了糖尿病视网膜病变治疗中α-硫辛酸、硝苯地平以及格列美脲不同给药时间的疗效，结果表明给药时间会影响药物的代谢动力学及药效，且在20:00时使用α-硫辛酸和格列美脲或8:00时使用硝苯地平较其他治疗组方案更具疗效。为全面了解时间药理学的研究态势和热点，本研究借助文献计量学从多角度全方位探讨总结了时间药理学领域目前取得的研究成果及热点趋势，可为本领域的后续研究提供精准且具有价值的参考。

研究指出，本领域的研究成果较为丰硕；自1972年第一篇时间药理学报道问世以来，目前已累计1 762篇相关研究文献，且以2021年的发文量最多。时间药理学的研究基础是机体的生物节律功能，临床实际应用中会根据患者的个体节律实时调整治疗时机，而基于时间药理学的时间治疗对疾病治疗的有益作用已得到广泛证实。目前基于时间药理学的疾病治疗[20,21]、药物发现[22,23]、临床证据支持[24]等相关报道屡见不鲜；同时，刊文趋势也提示本领域在经过前期的萌芽及积淀发展后，近年来的发文量正显著增加，学者关注度也在不断提升。此外，学科分布统计表明时间药理学的相关研究涉及多达22个学科领域，且以药学、肿瘤学、心血管系统等为代表，这足见时间药理学研究在保有一定的学术热度的前提下也具有较为现实的临床意义。

从高共被引文献的研究内容可知，基于时间药理学的疾病用药是本领域关注的核心议题；相关学者以Hermida R C、Fernandez J R、Mojon A、Ayala D E、Smolensky M H、Fujimura A、Halberg F等为代表。但作者及机构共现分析却发现本领域所涉及的众多从属于不同机构间的学者鲜有交流，且各研究机构间也缺乏紧密的深度合作。即便如此，时间药理学领域的各研究团队依然形成了自己的研究特色，并成为本领域研究的不同方面。如以Hermida R C、Ayala D E及Mojon A等为代表的研究团队在高血压的时间治疗方面成果喜人[25,26]；而药物的时间药代动力学为Ohdo S、Ogawa N等学者的研究重点[27,28]。

另一方面，国家/地区合作分析表明时间药理学领域的研究已具国际化趋势，且美国在本领域研究中最具权威。未来应在已取得成果的基础上进一步加强机构及学者间的交流，寻求优势互补、互通有无以提高本领域研究的质量。

关键词共现及聚类分析显示，本领域研究内容主要涉及时间药理学的理论研究以及时间药理学在疾病治疗中的应用及效果。时间药理学是建立在生物节律上的疾病预防或治疗科学，而生物节律一般指由24 h周期定义的昼夜节律[29]，它会对一些药物的吸收、分布以及代谢等药动学参数产生影响，并可能在此基础上进一步干预药物的治疗效果以及毒性等[30]。在疾病治疗过程中，时间药理学所关注的重点不仅仅只停留在给药剂量、给药途径等层面，而更注重给药时间在疾病治疗及预防过程中的重要性。因此在部分疾病的预防及治疗过程中，药物使用的时机选择也成为合理用药的重要考量。目前已证实，包括失眠[31]、抑郁症[32]、高血压[33]、糖尿病[20]以及心脏病[34]等在内的临床多发病常见病均能在时间药理学的理论指导下进行预防或治疗，且临床实践效果是令人满意的。

关键词突现结果揭示了时间药理学领域的研究热点及趋势演进，结果显示在萌芽及稳定发展阶段该领域的研究热点主要是基于时间药理学的药物治疗效果层面，相关关键词涉及drug efficacy、quality of life、timing medication、bioavailability、rational drug use等。全日剂量日间均分给药是临床治疗及患者生活用药的传统方案[35]，这种给药方案一定程度上忽略了生物节律、药物因素等对疾病治疗或预防效果的影响。同时，也不能奢望相同药物在不同给药时间段均能产生相同的治疗效力[36]。众所周知作为机体重要的调节分子，糖皮质激素的合成与释放均受生物节律的影响，而合成的糖皮质激素也是重要的时间药理学类药物[37]。研究[38]证实，在慢性治疗期间保持内源性糖皮质激素的昼夜节律，可最大限度地减少与之相关的不良反应的发生率并提高患者治疗的依从性。近年来，hypertension、cardiovascular risk、bipolar depression、major depressive disorder等关键词的突现强度急剧上升，这提示时间药理学领域的研究热点已转移至疾病治疗的微观层面。作为研究生理节律对药物使用影响的一门学科，时间药理学开展的目的是构建切合生物节律实际的用药模型以及模式，进而提高药效并减少不良反应。如生物节律在机体心率及血压的调节中发挥重要作用，Hermida等[39,40]证实在高血压疾病的治疗中，基于昼夜节律的药物使用会显著影响患者的血压控制，尤其是睡眠时间血压，也能降低药物使用的不良反应。由此可见，时间药理学领域的研究发展经历了由药效理论研究的宏观层面到疾病治疗的微观层面的转变，本领域研究范围涉及较为广泛，涉及病种也较多，其趋势演进展现出了点面结合的特点。

综上，本研究采用文献计量学的方法系统总结分析了时间药理学的主要研究内容、研究热点以及趋势演进等，可为本领域的未来研究提供相应参考。研究发现，目前时间药理学研究备受关注，其研究成果也很丰富。另外，高血压、抑郁症、心血管等疾病的时间药理学治疗可能依然是未来一段时间的研究热点。

参考文献

[1] Bruguerolle B. Chronopharmacology[M].Biologic Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine. Berlin, Heidelberg: Springer, 1992: 114-137.

[2] Yu F J, Liu Y Y, Zhang R, *et al*. Recent advances in circadian-regulated pharmacokinetics and its implications for chronotherapy[J]. Biochem Pharmacol, 2022, 203: 115185.

[3] Amritha R, Sivakumar R, Haribabu Y. A review on pulsatile drug delivery system: drug scheduling based on biological rhythm[J]. Res J Pharm Technol, 2022: 1359-1364.

[4] 张凝之，赵玉红，唐敏娜，等. 时辰药理学在高血压治疗中的应用[J]. 中国临床药理学与治疗学，2022，27(4)：418-422.

[5] Dallmann R, Brown S A, Gachon F. Chronopharmacology: new insights and therapeutic implications[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2014, 54: 339-361.

[6] Birkle C, Pendlebury D A, Schnell J, *et al*. Web of Science as a data source for research on scientific and scholarly activity[J]. Quant Sci Stud, 2020, 1(1): 363-376.

[7] 吴春兴，胡贝贝，康吉云，等. 孤儿药研究现状及趋势的可视化分析[J]. 药物评价研究，2025，48(4)：990-1001.

[8] Wei T, Jin Q G. Research trends and hotspots in exercise interventions for liver cirrhosis: a bibliometric analysis *via* CiteSpace[J]. Medicine, 2024, 103(28): e38831.

[9] Tang S Q, Cai P, He H N, *et al*. Global trends in the clinical utilization of exosomes in dermatology: a bibliometric analysis[J]. Front Med, 2024, 11: 1462085.

[10] Reinberg A, Gervais P. Circadian rhythms in respiratory functions, with special reference to human chronophysiology and chronopharmacology[J]. Bull Physiopathol Respir (Nancy), 1972, 8(3): 663-677.

[11] Chen X, Yan Z, Pan Q, *et al*. Bibliometric analysis of mucosal

immunity in IgA nephropathy from 1990 to 2022[J]. Immun Inflamm Dis, 2024, 12(1): e1156.
[12] Lévi F, Zidani R, Misset J L. Randomised multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer[J]. Lancet, 1997, 350(9079): 681-686.
[13] 杨杨, 吴春兴, 李晓菲, 等. 中药饮片质量研究的发展脉络及热点趋势: 基于文献计量学[J]. 邵阳学院学报(自然科学版), 2026, 23(1): 99-109.
[14] Xu D, Wang Y L, Wang K T, *et al*. A scientometrics analysis and visualization of depressive disorder[J]. Curr Neuropharmacol, 2021, 19(6): 766-786.
[15] 魏群利, 吴云明. 时辰药理学与时辰治疗学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2011.
[16] Fujimura A, Ushijima K. Understanding the role of chronopharmacology for drug optimization: what do we know [J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2023, 16(7): 655-668.
[17] Ohdo S, Koyanagi S, Matsunaga N. Chronopharmacology of immune-related diseases[J]. Allergol Int, 2022, 71(4): 437-447.
[18] 金玥, 吴沅皞, 张磊, 等. 类风湿关节炎昼夜节律异常与时间治疗研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(9): 1413-1417.
[19] Oraebosi M I, Olurishe T O, Anafi S B, *et al*. Chronopharmacology of the alpha-lipoic acid/nifedipine/glimepiride combination in the amelioration of retinopathy in rats [J]. Chronobiol Int, 2021, 38(3): 443-450.
[20] Bunyatyan N D, Bukhtiyarova I P, Drogovoz S M, *et al*. Influence of human biorhythms on the blood glucose level and the efficacy of hypoglycemic drugs (review)[J]. Pharm Chem J, 2017, 51(5): 399-401.
[21] Sion B, Bégou M. Can chronopharmacology improve the therapeutic management of neurological diseases [J]. Fundam Clin Pharmacol, 2021, 35(3): 564-581.
[22] Ohdo S. Chrono-drug discovery and development based on circadian rhythm of molecular, cellular and organ level[J]. Biol Pharm Bull, 2021, 44(6): 747-761.
[23] Rao Gajula S N, Godugu C, Sonti R. Chronopharmacokinetics: a critical missing step in drug discovery and development[J]. Bioanalysis, 2023, 15(8): 421-424.
[24] Potucek P, Klimas J. Chronopharmacology of high blood pressure: a critical review of clinical evidence[J]. Eur Pharm J, 2019, 66(2): 32-36.
[25] Hermida R C, Ayala D E, Smolensky M H, *et al*. Chronotherapy improves blood pressure control and reduces vascular risk in CKD[J]. Nat Rev Nephrol, 2013, 9(6): 358-368.
[26] Hermida R C, Ayala D E, Mojón A, *et al*. Role of time-of-day of hypertension treatment on the J-shaped relationship between blood pressure and cardiovascular risk[J]. Chronobiol Int, 2013, 30(1-2): 328-339.
[27] Takane H, Ohdo S, Yamada T, *et al*. Chronopharmacology of antitumor effect induced by interferon-β in tumor-bearing mice[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2000, 294(2): 746-752.
[28] Ohdo S, Nakano S, Ogawa N. Chronopharmacokinetics of valproic acid following constant-rate administration in mice[J]. Chronobiol Int, 1991, 8(1): 35-43.
[29] Krzyzanski W. Special issue: chronopharmacometrics[J]. J Pharmacokinet Pharmacodyn, 2021, 48(3): 319-320.
[30] Okyar A, Ozturk Civelek D, Akyel Y K, *et al*. The role of the circadian timing system on drug metabolism and detoxification: an update[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2024, 20(6): 503-517.
[31] Zaki N F W, Yousif M, BaHammam A S, *et al*. Chronotherapeutics: recognizing the importance of timing factors in the treatment of disease and sleep disorders[J]. Clin Neuropharmacol, 2019, 42(3): 80-87.
[32] Humpston C, Benedetti F, Serfaty M, *et al*. Chronotherapy for the rapid treatment of depression: a meta-analysis[J]. J Affect Disord, 2020, 261: 91-102.
[33] Chrysant S G. The option of chronotherapy of hypertension[J]. Cardiol Rev, 2025, 33(5): 455-460.
[34] Tual-Chalot S, Stellos K. Chrono-pharmacology-based antiplatelet therapy for acute myocardial infarction[J]. Eur Heart J, 2022, 43(24): 2335-2337.
[35] 陈金云, 吴晶, 蒋志红, 等. 时间药理学用药干预对老年慢性阻塞性肺疾病患者治疗效果的影响[J]. 医学综述, 2015, 21(20): 3806-3808.
[36] Koyanagi S. Chrono-pharmaceutical approaches to optimize dosing regimens based on the circadian clock machinery[J]. Biol Pharm Bull, 2021, 44(11): 1577-1584.
[37] Scherholz M L, Schlesinger N, Androulakis I P. Chronopharmacology of glucocorticoids[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2019, 151: 245-261.
[38] Scherholz M L, Rao R T, Androulakis I P. Modeling inter-sex and inter-individual variability in response to chronopharmacological administration of synthetic glucocorticoids[J]. Chronobiol Int, 2020, 37(2): 281-296.
[39] Hermida R C, Ayala D E, Smolensky M H, *et al*. Chronotherapy with conventional blood pressure medications improves management of hypertension and reduces cardiovascular and stroke risks[J]. Hypertens Res, 2016, 39(5): 277-292.
[40] Crowthers R, Thi M N T, Martinez D. Circadian disruptions and their role in the development of hypertension[J]. Front Neurosci, 2024, 18: 1433512.

(收稿日期: 2025-10-17; 在线出版日期: 2026-05-09)