

转运体介导的食物-药物相互作用

龙亚玲, 刘克辛*

大连医科大学, 辽宁 大连 116044

摘要: 食物与药物之间的相互作用普遍存在, 且作用机制也多种多样。目前, 研究较多的是单个食物或食物中的某些营养成分通过调节药物转运体或代谢酶的功能从而影响药物的体内过程。食物对药物体内过程的影响包括吸收、分布、代谢、排泄四个方面, 并且主要是调节其中参与的药物转运体和代谢酶的功能。转运体介导的食物对药物体内吸收的影响主要是通过调节肠上皮摄取型和外排型的转运体, 从而影响药物的吸收; 对分布的影响主要是通过调节体内一些屏障中的转运体; 对代谢的影响主要是同时调节药物代谢酶和转运体; 对排泄的影响是通过调节肾脏和肝脏胆汁排泄的药物转运体, 从而影响药物的清除率。因此, 转运体介导的食物与药物相互作用直接影响药物治疗的效果。

关键词: 食物; 药物; 相互作用; 药物转运体; 药物代谢酶

中图分类号: R962.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2018)01-0031-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.01.005

Transporter - mediated food - drug interactions

LONG Yaling, LIU Kexin

Dalian medical university, Dalian 116044, China

Abstract: The interaction between food and drugs is very common and its mechanism is also rather multitudinous in clinical practice. At present, it has been proven that there are a lot of specific nutrients in food that regulates the function of drug transporters and metabolic enzymes. The main purpose of this review is to summarize the mechanisms of interaction between food and drugs, and further prompted some attentions to the daily diet during the clinical drug treatment. Through reviewing the literatures in recent years, we summarized the effect of a specific component in food on process of absorption, distribution, metabolism and excretion of drug in vivo. Effect of drug transporters and metabolic enzymes mediated by food in absorption of drug is mainly regulated via intestinal epithelial uptake and efflux transporters in vivo; the distribution of drug is mainly influenced by regulating the barrier transporters in the body; the metabolism of drug is mainly influenced by regulating the excretion function of drug transporters metabolic enzymes; the excretion of drug is mainly influenced by regulating the renal and hepatic bile excretion by drug transporters, further affect the clearance rate of drug. Conclusion: the interaction between food and drugs mediated by drug transporters and metabolic enzymes could directly affect the therapeutic effect of some drugs in clinical practice.

Key words: food; drug; interaction; drug transporter; metabolic enzyme.

1 食物对药物体内过程的影响

食物对药物体内过程的影响包括吸收、分布、代谢、排泄四个方面, 并且主要是调节其中参与的药物转运体和代谢酶的功能。药物转运体在体内分布广泛, 对于机体内药物的吸收、分布、代谢和排泄过程有重要的影响^[1]。依据功能可将药物转运体分为将药物摄取进入细胞的摄取型转运体和将药物

外排出细胞的外排型转运体^[2]。摄取型转运体的主要功能是促进药物向细胞内转运, 促进吸收, 如肠上皮细胞上的寡肽转运体 (peptide transporter 1, PEPT1), 它是一种氢离子偶联的转运体, 主要负责寡肽及拟二肽类化合物的摄取和转运^[3]; 以及有机阴离子转运多肽 (organic anion transporting polypeptide, OATP) 主要介导多种两性有机化合物

收稿日期: 2017-01-12

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81473280)

第一作者: 龙亚玲 (1994—), 女, 汉族, 本科生。E-mail: 1030594086@qq.com

*通信作者: 刘克辛, 男, 博士, 教授, 博士生导师、享受国务院特殊津贴专家, 研究方向为药物转运体与药理学。

Tel: (0411)86110407 E-mail: kexinliu@dlmedu.edu.cn

的 Na-非依赖性的跨膜转运, 包括有机阴离子、中性类固醇(地高辛)、类固醇结合物、亲脂有机阳离子(罗库溴铵)、甲状腺激素、阴离子寡肽等^[4]。外排型转运体限制药物的吸收和生物利用度。如 P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp 即 MDR1)、乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)、胆盐输出泵(bile salt export pump, BSEP)以及多药耐药相关蛋白 2(multidrug resistance associated protein, MRP2)等^[5]。

2 食物对药物吸收的影响

食物对药物体内吸收的影响机制有很多, 本综述主要介绍食物通过调节介导药物吸收的转运体的功能, 从而影响药物吸收的现象。位于肠道上皮细胞绒毛面侧的转运体参与了药物的吸收, 包括摄取型和外排型, 二者共同决定了药物的吸收和生物利用度。如果同时服用这些外排转运体的抑制剂, 可增加底物药物体内的暴露量, 但是如果服用这些转运体的诱导剂则可降低底物药物的生物利用度^[6], 所以二者共同决定了药物的吸收和生物利用度。

Brett Fleisher 等^[7]研究了葡萄柚汁、橙汁、苹果汁以及绿茶的主要成分对 P-gp 和 BCRP 介导达沙替尼外排的影响。结果发现只有代谢的次生产物甜菜碱和诺贝利可以适度抑制 P-gp 介导达沙替尼的外排。然而对于 BCRP 介导达沙替尼的外排, 葡萄柚汁中的 4 种主要成分(佛手柑素、6, 7-二羟基壳聚糖、槲皮素和山奈酚), 橙汁中的两种成分(橘皮甙和川皮苷)和苹果汁中的橙皮素都可以明显地抑制。而且进一步的浓度相关性研究也表明了葡萄柚汁中的上述 4 种成分可以明显地抑制 BCRP 介导达沙替尼的外排, 因此这可能提示了食物药物相互作用的新机制, 然而具体的机制还有待进一步阐明。

葡萄柚汁中的佛手柑素、6, 7-二羟基壳聚糖、槲皮素和山奈酚等成分早已被发现与许多药物具有多重相互作用, 包括副作用增加或治疗效果丧失^[8-9]。葡萄柚汁主要与药物相互作用的机制可能是它可以抑制 CYP3A、P-gp、OATP2B1、OATP1A2、酯酶和磺基转移酶而引起的^[10-12]。非索非那定是一种抗组胺药, 同时也是 OATP2B1 的底物, 它有(S)和(R)两种顺反异构, 体外结合测定表明(S)非索非那定是一种比(R)非索非那定更有效的人组胺 H1 受体拮抗剂。因此, 如果能提高(S)-非索非那定的血药浓度和生物利用率, 就能增加它的抗组胺能力, 从而增强药效, 增加临床应用。Yumiko

Akamine 等^[13]探究了 14 名受试者用水或葡萄柚汁并同时接受 60 mg 的外消旋非索非那定之后(R)-和(S)-非索非那定的血浆浓度。结果发现葡萄柚汁摄入量可以显著降低(R)-和(S)-非索非那定的血浆浓度-时间曲线下面积(AUC), 而且二者平均比值 R/S 为 1.58。进一步实验发现葡萄柚汁可以将 AUC 的平均 R/S 比值从 1.58 提高到 1.96 ($P < 0.05$)。虽然葡萄柚汁大大减少了排泄到尿液中的(R)-和(S)-非索非那定的量, 但平均 R/S 比值却升高了, 而且两个对映异构体的肾清除率在对照和葡萄柚汁组均不变。因此葡萄柚汁可以在很大程度上降低非索非那定对应(R)-异构体的血浆浓度, 提高(S)-非索非那定的血药浓度和 AUC, 又不会影响其在肾脏的清除率。由于葡萄柚汁中的某些成分半衰期长, 所以在服用相应药物之前和之后的几天都应该避免喝葡萄柚汁。

3 食物对药物分布的影响

药物入血后到达相应的靶器官、靶组织、靶细胞发挥作用, 这些相应部位存在的药物转运体就参与了药物的分布。尤其是体内的某些屏障结构如血脑屏障、胎盘屏障, 对调控药物体内分布发挥了重要作用。现已证实这些屏障组织中大都存在 P-gp 等外排型转运体, 它们能将药物外排到细胞外, 从而改变药物的细胞、组织、器官分布^[14]。

李佳朋等^[15]的体外研究探究了 14 种黄酮类、芪类化合物对血脑屏障上 P-gp 介导沙奎那韦外排的影响, 结果发现柚皮素、桑黄素、白杨黄素、染料木黄酮、表儿茶素、白藜芦醇三甲醚、三乙酰白藜芦醇和氧化白藜芦醇具有抑制 P-gp 的活性, 从而达到抑制沙奎那韦外排的作用; 相反, 异槲皮苷、槲皮素、白藜芦醇促进 P-gp 介导沙奎那韦的外排。所以前者能使沙奎那韦在脑组织内的分布的浓度升高, 而后者则会使沙奎那韦在脑组织中的分布减少。沙奎那韦是第一个上市的治疗艾滋病的蛋白酶抑制剂。通常其脑脊液中的沙奎那韦浓度与相应血浆浓度比要低很多, 几乎可以忽略。然而如果被相应的食物影响, 使脑内的浓度增高, 达到一定水平, 可能会产生中枢神经系统的毒副作用。食物影响 P-gp 介导沙奎那韦外排的具体机制, 目前还不太清楚, 可能是黄酮类或芪类化合物能与沙奎那韦竞争结合同一个 P-gp 位点, 发生竞争性抑制, 从而抑制 P-gp 介导沙奎那韦的外排。由于药物与转运体发生相互作用还与细胞内信号转导途径有关, 所以黄酮类、

芪类化合物也可能是通过影响细胞因子通路来调节 P-gp 的表达和功能。如已证明的激动孕烷 X 受体可上调 P-gp 的表达^[16], 以及释放促炎细胞因子可以激活 NF- κ B 信号传导通路进而诱导 P-gp 的表达^[17]。但是具体的机制尚需进一步的研究证明。

4 食物对药物代谢的影响

药物代谢过程一般分为两相 4 种类型: I 相(氧化、还原、水解等反应), II 相(结合等反应)。药物代谢过程中, 药物代谢酶和转运体主要起了关键作用。药物代谢酶包括参与 I 相反应的酶系: CYP、微粒体酶和酯酶等, 而且 CYP 参与的氧化代谢是药物消除的主要途径。II 相反应的主要酶系包括磺基转移酶、乙酰转移酶和葡萄糖醛酸转移酶等。食物通过抑制其中的代谢酶和转运体而影响药物代谢。

将大鼠随机分成 4 组: 高蛋白组 A、高纤维组 B、高脂肪组 C、标准饮食组 D, 分别给予不同类型的食物, 进行左氧氟沙星、右美沙芬、美托洛尔、二甲双胍的药动学实验, 结果表明右美沙芬和美托洛尔的主要药动学参数 $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、CL、Vd 等组间以及左氧氟沙星的 Vd 高脂肪组与其标准组差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 只有二甲双胍和左氧氟沙星的主要药动学参数 $C_{\max}$ 、 $AUC_{0-\infty}$ 、CL 组间差异无统计学意义, 所以食物会对药物的吸收和代谢产生影响, 且对不同的药物吸收和代谢影响不同^[18-20]。高纤维组均有较大的 AUC 和 $C_{\max}$, 这表明高纤维组饮食使药物的生物利用度和代谢均增加了, 然而高脂肪饮食组中的右美沙芬和美托洛尔 AUC 和 $C_{\max}$ 均较低, 提示高脂饮食会使右美沙芬和美托洛尔的生物利用度和代谢降低。由于其中 CYP2D6 介导美托洛尔的 α -羟基化代谢和 CYP2D6 的多态性也显著影响美托洛尔的药动学^[21-22], 所以高脂饮食对于体内 CYP2D6 影响的具体机制还需进一步的研究。右美沙芬也是 CYP2D6 的底物, 所以高脂饮食对它的影响机制可能与美托洛尔一样。右美沙芬为中枢性镇咳药, 美托洛尔则是一种选择性的 β 受体阻滞剂, 应用于心血管系统的许多疾病的治疗上, 特别是高血压。所以在用它们治疗咳嗽或心血管疾病时, 应避免高脂饮食, 尽可能的多食含高纤维素的食物。

5 食物对药物排泄的影响

药物从体内排泄出去主要通过肾脏排泄和胆汁排泄。药物肾脏排泄方式为肾小球滤过、肾小管排泄和肾小管重吸收。其中位于肾近端小管中的药物

转运体对药物在肾小管中分泌和重吸收起了重要作用。肾小管分泌的特点是具有高清除能力, 宽的底物特异性和有机阳离子和阴离子的不同电荷选择性^[23]。肾小管上皮细胞有 P-gp、NFR1、MRP、OATP、MRP4 等转运体参与肾脏的药物排泄^[24]。位于肾小管和肝脏的胆管侧的转运体介导了药物的排泄, 因此食物可通过作用于这些转运体影响药物的排泄。

有研究发现^[25]王老吉等 5 种凉茶、碧生源等 4 种减肥产品、清开灵等 4 种清瘟解毒复方中药以及上述产品的主要组成植物和它们所含有的部分化学成分的水溶液、以及荔枝等 9 种热带水果榨汁能使对氨基马尿酸消除半衰期 ($T_{1/2\beta}$) 明显延长 ($P < 0.05$), 且分布容积 (Vd) 和清除率 (CL) 均明显减少, 但是却使它们的 $AUC_{0-20 \text{ min}}$ 均明显增加 ($P < 0.05$)。且大部分供试物组小鼠的 OAT1、OAT2 和 OAT3 的 mRNA 表达均有明显差异 ($P < 0.05$)。由此可见大部分饮料对有机阴离子转运体的表达均有抑制作用, 可推测大部分饮料会影响相应有机阴离子介导的底物药物的排泄。现已发现阿托品、地西洋、三唑仑、阿米替林、苄青霉素、奥司他韦酸等都是 OAT1、OAT2、OAT3 的底物^[26-28]。所以大家在服用相应底物药物时, 应避免和饮料同服。

6 结论

本文主要阐述了食物或食物中的某些成分对药物体内过程的四个方面所涉及的药物转运体和代谢酶的调节来影响药物的吸收、分布、代谢和排泄。一种食物或食物的某一成分作为药物转运体或代谢酶的抑制剂或激活剂可以影响相应药物转运体或代谢酶的底物药物的代谢, 但并非对所有的底物药物都产生影响, 因为食物或食物中的某一成分也要至少达到相对应的阈值含量或浓度才能起到抑制或激活的作用。除了食物与有相互作用的药物不能同时服用外, 对于半衰期长的食物或药物, 在用药之前和之后的某一段时间内也都应该禁止食用。

研究转运体介导的食物与药物相互作用对提高药物的治疗效果和避免毒副作用至关重要。在很早之前人们就认识到了食物会对药物产生影响, 但作用机制尚未阐明。随着医药卫生事业的发展, 人们对二者之间的相互作用机制研究也越来越深入, 认识也越来越深刻, 所以无论是医务人员还是非医务人员都应该对食物与药物相互作用产生重视, 确保病人在治疗期间临床用药的安全性和最优化。

参考文献

- [1] Huang S M. Membrane transporters in drug development [J]. Nat Rev Drug Disc, 2010, 9(3): 215.
- [2] Wang L, Liu K. Alteration of related transporters and its application significance in common intestinal disease, liver disease, renal disease and diabetes [J]. Acta Pharm Sin B, 2015, 50(2): 127-132.
- [3] Liu Z, Wang C, Liu Q, et al. Uptake, transport and regulation of JBP485 by PEPT1 *in vitro* and *in vivo* [J]. Peptides, 2011, 32(4): 747-754.
- [4] Wang L, Wang C, Peng J, et al. Dioscin enhances methotrexate absorption by down-regulating MDR1 *in vitro* and *in vivo* [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2014, 277(2): 146-154.
- [5] 刘克辛. 转运体介导的药物相互作用与临床安全用药 [J]. 大连医科大学学报, 2012, 34(1): 1-8.
- [6] 张兰华, 邓 鸣. 葡萄柚汁对药物代谢动力学的影响 [J]. 解放军药学学报, 2013, 29(5): 471-475.
- [7] Boffito C, Ferrario B, Martelli D. Ingredients in fruit juices interact with dasatinib through inhibition of BCRP: a new mechanism of beverage-drug interaction [J]. J Pharm Sci, 2015, 104(1): 266-275.
- [8] Seden K, Dickinson L, Khoo S, et al. Grapefruit-drug interactions [J]. Drugs, 2010, 70(18): 2373-2407.
- [9] Uno T, Yasuifurukori N. Effect of grapefruit juice in relation to human pharmacokinetic study [J]. Curr Clin Pharmacol, 2006, 1(2): 157-161.
- [10] 刘治军, 傅得兴, 孙春华, 等. 食物-药物相互作用 [J]. 中国全科医学, 2007, 10(16): 1350-1352.
- [11] 呼自顺, 王 琤, 张 弋, 等. Cocktail 探针药物法评价黄芩对大鼠 CYP450 活性的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(2): 108-110.
- [12] Sawamoto K, Huong T T, Sugimoto N, et al. Mechanisms of lower maintenance dose of tacrolimus in obese patients [J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2014, 29(4): 341-347.
- [13] Akamine Y, Miura M, Komori H, et al. The change of pharmacokinetics of fexofenadine enantiomers through the single and simultaneous grapefruit juice ingestion [J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2015, 30(5): 352.
- [14] 栾家杰, 宋建国. 药物转运体与药物体内过程 [J]. 安徽医药, 2005, 9(10): 721-723.
- [15] 李佳朋, 韦忠娜, 刘 阳, 等. 体外研究黄酮类和芪类化合物对血脑屏障 P-糖蛋白外排沙奎那韦的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(23): 2187-2190.
- [16] Podszun M C, Jakobi M, Birringer M, et al. The long chain α -tocopherol metabolite α -13'-COOH and γ -tocotrienol induce P-glycoprotein expression and activity by activation of the pregnane X receptor in the intestinal cell line LS 180 [J]. Mol Nutr Food Res, 2017, 61(3): 1-9.
- [17] Yu N, Zhang Y, Zhang K, et al. Receptor not nuclear factor-kappa B up-regulates P-glycoprotein expression in the brain of chronic epileptic rats induced by kainic acid [J]. Neurochem Res, 2017, 23(10): 1-11.
- [18] 石 磊, 张 远. 高蛋白高脂肪饮食对普罗帕酮在大鼠体内药物动力学的影响 [J]. 中国临床药学杂志, 2017, 37(8): 674-679.
- [19] 岳建农, 李 飞, 罗 斌. 高蛋白饮食对犬体内左氧氟沙星药动学的影响研究 [J]. 中国药房, 2013(5): 410-411.
- [20] 吴媛媛, 靳桂民, 杜冠华, 等. 左氧氟沙星 4 种晶型的大鼠体内药动学研究 [J]. 医药导报, 2014, 56(11): 1407-1411.
- [21] More V R, Slitt A L. Alteration of hepatic but not renal transporter expression in diet-induced obese mice [J]. Drug Metab Dispos, 2011, 39(6): 992.
- [22] Li S, Lin H, Sun W, et al. A meta-analysis of the effect of CYP2D6 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of metoprolol [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2017, 17(3): 46-55.
- [23] Yin J, Wang J. Renal drug transporters and their significance in drug - drug interactions [J]. Acta Pharm Sin B, 2016, 6(5): 363-373.
- [24] 徐庆翰, 刘克辛. 肾脏转运体及其研究方法 [J]. 药品评价, 2013, 10(14): 40-45.
- [25] 奇锦峰, 张 娜, 余文浩, 等. 常见可药/食用植物及其所含化学成分明显抑制小鼠肾脏主要有机阴离子转运体 [J]. 中国药理学通报, 2015, 31(b11): 102-102.
- [26] Chiba S, Ikawa T, Takeshita H, et al. Interactions of human organic anion transporter 1 (hOAT1) with substances associated with forensic toxicology [J]. Leg Med, 2011, 13(4): 180-185.
- [27] Lepist E I, Zhang X, Hao J, et al. Contribution of the organic anion transporter OAT2 to the renal active tubular secretion of creatinine and mechanism for serum creatinine elevations caused by cobicistat [J]. Kidn Int, 2014, 86(2): 350-357.
- [28] Mathialagan S, Piotrowski M A, Tess D A, et al. Quantitative prediction of human renal clearance and drug-drug interactions of organic anion transporter substrates using *in vitro* transport data [J]. Drug Metab Dispos, 2011, 32(8): 996-998.