

· 综述 ·

食物影响口服药物吸收的研究进展

陈艳君^{1,3}, 刘梅², 靳倩^{1,3}, 高春生^{1,3}(1 河南大学药学院, 开封 475000; 2 国家知识产权局专利局专利审查协作天津中心, 天津 300304;
3 军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850)

[摘要] 口服给药是最常用、最方便和最安全的一种给药方式, 药物经口服后首先被胃肠道吸收进入血液循环之后才能发挥治疗作用, 其中药物剂型、处方中药物形态与赋形剂、胃肠道生理状况和食物成分、以及肝首过效应等代谢系统都将会对口服药物的吸收造成影响。特别是食物对口服药物吸收的影响, 主要表现为直接影响和间接影响。食物与药物间的这种相互作用最终会导致药物吸收的延缓、减少或者增加, 当然也有不影响药物吸收的情况。因此, 探讨食物对口服药物吸收的影响非常必要。本文综述了近年来食物对于口服药物吸收和生物利用度的研究进展。

[关键词] 口服给药; 食物; 胃肠道的生理环境; 生物利用度; 稳定性

[中图分类号] R969.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2018)10-1137-07

Progress in research of effects of food on oral drug absorption

CHEN Yan-jun^{1,3}, LIU Mei², JIN Qian^{1,3}, GAO Chun-sheng^{1,3}

(1 Pharmacy College, Henan University, Kaifeng 475000, China; 2 Patent Examination Cooperation Center, SIPO, Tianjin 300304, China; 3 Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Science, Beijing 100850, China)

[Abstract] Oral administration is the most commonly used, the most convenient and secure mode of administration of drugs. After oral administration, the drug is first absorbed into the blood circulation to play a therapeutic effect. Many factors, including dosage forms, excipients, gastrointestinal morphology and physiological status, food components, and metabolism system such as the liver first-pass effect may affect the absorption of oral drugs. In particular, the influence of food on oral drug absorption is mainly manifested by direct and indirect effects. The interactions between food and drugs can eventually lead to the delay, decrease, or increase in drug absorption, and of course, it may exist without affecting the absorption of drugs. Therefore, it is necessary to investigate the effects of food on oral drug absorption. In this paper, the recent advances in food absorption and bioavailability of oral drugs are reviewed.

[Key words] oral administration; food; physiological environment in gastrointestinal tract; bioavailability; stability

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目 (2017ZX09101-005-008-001)

[作者简介] 陈艳君, 女, 硕士研究生, 研究方向: 创新药物早期药剂学。联系电话: (010) 66931638, E-mail: 2445600224@qq.com。并列第一作者: 刘梅, 女, 研究员, 主要从事医药领域专利审查管理与研究。联系电话: (022) 84868111, E-mail: liumei@sipo.gov.cn。

[通讯作者] 高春生, 男, 研究员, 研究方向: 药剂学, 控释与个体化制剂技术。联系电话: (010) 66931638, E-mail: gaocs@bmi.ac.cn。

口服给药是最常用、最方便、最安全的给药途径, 口服药品长期占据临床用药的主导和主体地位。然而, 口服药物首先要被胃肠道吸收才能起效, 这个过程非常复杂, 会受到诸如药物理化性质、药物剂型类型(例如片剂、胶囊、液体制剂等)以及胃肠道生理环境等因素的影响^[1]。如图 1^[1]所示, 药物被口服后, 制剂会在胃肠道内崩解, 崩解的过程中会受到

诸如药物溶解度、 pK_a 、胃肠道 pH 等因素的影响;崩解的药物会经过胃排空和小肠转运等过程,在此期间,会受到年龄、食物成分等因素的影响,而药物降解、络合或者沉淀均会减少吸收从而降低药物的生物利用度;药物经过肠膜时会受到药物的亲油性、溶

解度、胃肠道 pH 等因素的影响;药物进入门静脉的过程中会受到转运蛋白和小肠代谢的影响,比如小肠代谢可能会减少口服药物的吸收;药物经过肝静脉而最终进入体循环,经过肝静脉会受到肝代谢的影响,肝代谢会减少口服药物的吸收和生物利用度。

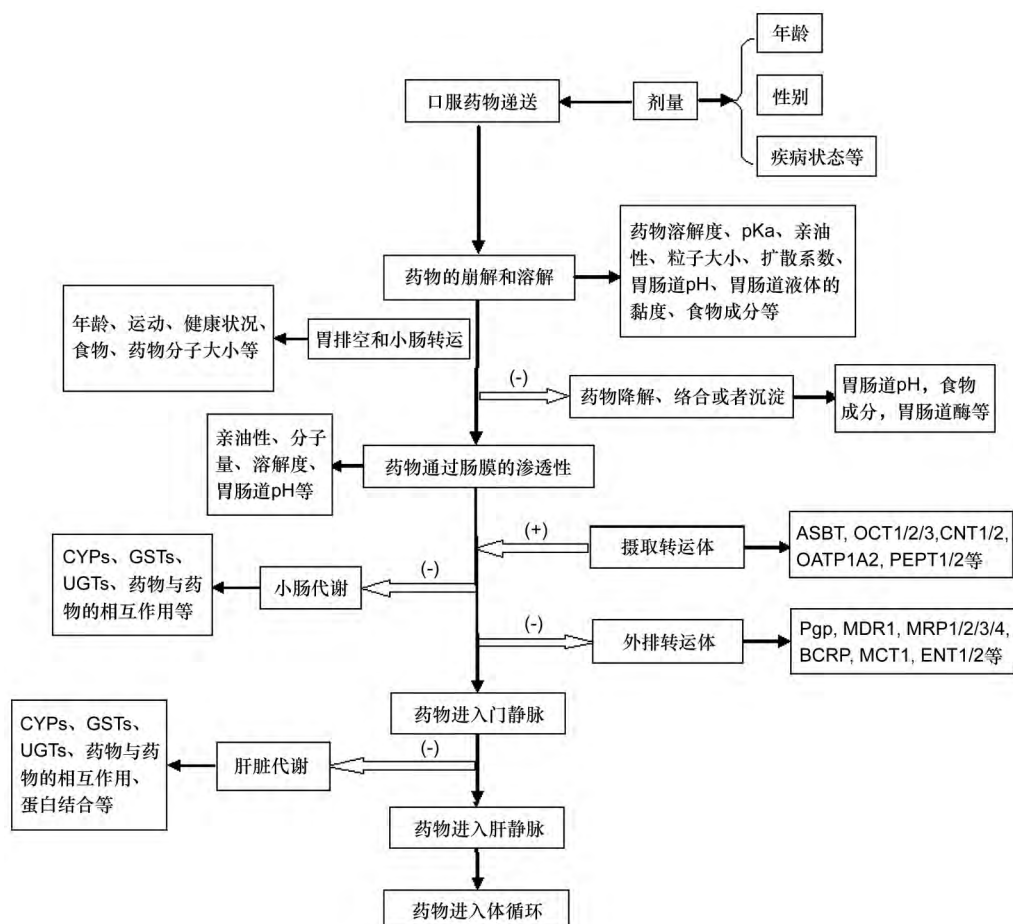


图1 口服药物吸收过程和各阶段影响因素^[1]

其中,胃肠道中的食物对上述药物吸收的各个环节均能产生影响作用。比如,食物可能会影响胃肠道中药物的溶出度和崩解时限;食物也可能会影响药物吸收的生物转化过程等^[2]。一般来说,食物主要通过直接方式和间接方式来影响口服药物的吸收。当然也存在一些特殊药物即食物不会改变药物的吸收和生物利用度:这些特殊药物在禁食和过饱状态下,药物吸收的程度和速率会减少甚至不会改变。特殊药物包括:①在胃肠道不受食物诱导的生理变化影响的药物(如阿普唑仑^[3])即非pH依赖性释放的药物。②在胃肠道能够完全或者快速吸收的药物(如非那雄胺^[3])。③在胃肠道的吸收不受地点影响的药物(如比卡鲁胺^[4])。相应地,这类药

物在服用时不用考虑食物的影响,因为食物不会显著影响它们的吸收。

1 食物对口服药物吸收的直接影响

1.1 药物剂型的影响

食物与药物剂型成分之间的相互作用在缓控释制剂中是很常见的^[5]。食物诱导的生理变化(比如胃肠道pH和胃肠道转运时间的变化)会受到药物释放和各制剂成分之间的影响,随之就会影响口服药物的吸收和生物利用度。例如,在摄入食物之后,胃内pH值的升高可能会导致药物过早释放或降解;药物降解的原因是肠溶衣剂型的药物成分会导致其生物利用度降低。

1.2 食物成分与药物的络合作用

药物与食物成分结合之后,口服药物吸收的程度会随之减少。如四环素类、环丙沙星、诺氟沙星这样的药物与含有铁或钙的食物(比如乳制品)会形成复杂的且不溶解不能吸收的物质,从而降低其生物利用度。例如,当健康个体服用 200 mg 的诺氟沙星片剂并且与牛奶或者酵母乳共同服用时,会导致生物利用度(AUC)和最大血药浓度(C_{max})大约降低 50%。不含钙的果汁与环丙沙星共服时,AUC 和 C_{max} 分别为 41% 和 23%,而当环丙沙星与高钙的果汁共同服用时,各自的 AUC 和 C_{max} 会分别降低 21% 和 22%^[6-7]。

胆汁酸的分泌对药物的吸收有着双重的作用。一方面,亲水的药物分子与胆汁酸的络合作用会导致药物在胃肠道内的吸收和生物利用度显著的降低。像纳多洛尔和阿替洛尔这样的亲水性 β 受体阻断剂还会发生迟发效应^[8]。在一项交叉研究中,Barnwell 等^[8]研究了同不包含胆汁酸成分的制剂相比,健康个体服用含有胆汁酸成分的阿替洛尔制剂时其 AUC 和 C_{max} 会分别降低 30% 和 28%。另一方面,胆汁酸也会通过胶束的增溶作用来增强像环孢素和阿苯达唑这样的亲脂性药物的吸收和生物利用度。

1.3 食物对处方中药物粒子大小的影响

处方中药物的粒子大小可能会影响口服药物的吸收。例如,当把一般的异维 A 酸与食物共同服用时,药物的吸收会显著的增加;然而,微粉化后的异维 A 酸与一般异维 A 酸相比,更能提高药物的生物利用度,而且受食物的影响较小^[9]。药物经过微粉化之后,随着粒径的减小,其表面积会随之增加,由此看来,随着药物溶出度的提高,其生物利用度也会随之增加。

1.4 食物对制剂赋形剂的影响

制剂赋形剂能使食物的吸收效应更加复杂化。制剂赋形剂(比如甘露醇)能改变小肠的转运时间,其他的制剂赋形剂(如聚山梨酯 80、吐温 80、聚氧乙烯蓖麻油、聚乙二醇-300)可能会通过抑制 P-糖蛋白和其他的转运蛋白来影响药物的吸收^[10]。然而,这些制剂赋形剂对人类口服药物吸收的影响有待进一步研究。

2 食物对口服药物吸收的间接影响

2.1 食物对胃肠道 pH 的影响

据文献报道,虽然饭后胃酸分泌增加,但由于食物中成分的稀释和缓冲作用,胃液的 pH 仍然会暂

时升高。饭后 60 ~ 90 min,胃液的 pH 一般 > 3(最高 pH > 5)。胃排空后,胃液的 pH 会逐渐下降到空腹时的状态。饭后胰液的分泌速率也大大增加,可使碳酸氢盐的分泌速率增大,造成进食后十二指肠 pH 暂时升高^[11]。胃肠道 pH 的变化可能会进一步影响药物的溶出度和溶解度,药物释放以及药物的稳定性。

2.1.1 药物的溶出度和溶解度 提高胃的 pH 值除了要增加弱酸性药物在体内的溶解度,还要降低弱碱性药物在体内的溶解度。文献报道 pH 值的升高会使口服药物的吸收降低进而使药物的溶解度显著的降低并且会使已溶解的部分药物析出。例如,健康个体服用 100 mg 剂量的伊曲康唑(低水溶性的弱碱性药物, $pK_a = 3.7$) 会使口服吸收显著的降低,且使 AUC 和 C_{max} 分别降低 70% 和 66%^[12]。Carver 等^[13]研究了患有艾滋病(human immunodeficiency virus sufferers, AIDS)患者把弱碱性药物英地纳韦与高蛋白食物共同服用时,药物的析出可能会促进生物利用度的降低。

胃内 pH 值的升高会降低水溶性差的弱碱性药物的溶解度。然而,当药物是亲脂性时,这种效应就可能会被胆汁介导的增溶作用所抵消甚至增加在胃内的转运时间。如,在脂质负荷后服用水溶性差的抗癫痫药物苯妥英就会导致狗的吸收增加,增加部分取决于用餐之后胰腺的增强和胆汁分泌之后药物溶出度的增加^[14]。

2.1.2 药物释放 用于片剂包衣的聚合材料是具有 pH 依赖性的,因此, pH 值可能会影响药物的释放。Ogata 等^[15]研究了在人体中糖包衣的甲硝唑片随着胃肠道 pH 值的升高其生物利用度会随之降低。大部分肠溶衣材料的溶解度都是具有 pH 依赖性的。因此,胃内 pH 值的升高或者小肠内 pH 值的降低都可能会导致药物在胃内过早降解或阻碍药物在小肠的释放。Qureshi 等^[15]研究了同时服用 2 种不同的肠溶衣材料奥美拉唑和酮洛芬片剂时,酮洛芬的达峰时间(T_{max})变短而 C_{max} 变高,这可能就是由于药物在胃里的过早释放所导致的。

在持续释放的骨架片中胃肠道 pH 的变化可能会影响药物的释放。例如,来自于不同藻酸盐的骨架片的释放是具有 pH 依赖性的,并且在酸性环境中的释放会变得更加持久^[16]。Koparkar 等^[17]研究了钙盐在体外溶解的程度比当 pH 值增加到 pH = 1.2 时要少 8 ~ 9 倍。因此,含有这些辅料的药物的

溶出度将会影响胃肠道的 pH 值。

2.1.3 药物稳定性 提到口服生物利用度,药物在胃肠道中的稳定性是一个至关重要的因素。红霉素、青霉素 G 和地高辛这些对酸敏感的药物容易受到胃内容物酸性 pH 值的影响。因此,胃内 pH 值的变化会影响药物降解的程度,进而导致口服生物利用度的变化。Cohen 等^[18]研究了预处理奥美拉唑之后胃液酸度对地高辛生物利用度的影响,通过抑制胃酸的分泌来提高地高辛的生物利用度,或者通过使用五肽胃泌素刺激胃酸的分泌进而减少地高辛的生物利用度。

由于它们在胃里的转运时间变长,所以,在胃液中不稳定的药物当与食物共同服用时将会减少药物的生物利用度。因此,防止药物在胃内不被降解,不仅有利于生物利用度的提高,而且能够降低给药剂量,从而降低治疗成本,特别是对一些与经济状况密切相关的疾病至关重要,例如 AIDS。Shyu 等^[19]研究了 8 名男性在早餐后服用地达诺新咀嚼片时的 AUC 和 $C_{\max}$ 会分别降低 47% 和 54%;这是由于与食物共同服用时,药物的降解会随着胃滞留的增加而增加,最终导致药物的生物利用度降低。

2.2 食物对胃肠道转运时间的影响

胃肠道的转运时间是由胃肠道的蠕动模式决定的,在禁食和过饱之后其蠕动模式都会改变。在禁食这样的状态下,胃肠道的转运时间是由移行肌电复合波(the migrating myoelectric complex, MMC)调整的。MMC 是一种反复出现的运动性周期,这种运动性周期来源于胃并且由胃传播到小肠;MMC 是由胃肠道平滑肌的周期机电活动开始运作的^[20]。MMC 只有在消化间期来清除从胃到小肠再到结肠的不消化的残存的食物。

在延缓或减慢药物吸收中,虽然药物吸收的程度没有显著改变,但是药物吸收的速度是下降的。高水溶性高渗透性和快速吸收的药物将会延缓其吸收^[21]。当药物与食物共同服用时,延缓药物吸收的主要机制是胃排空速率的降低^[22]。Thakker 等^[23]研究了 12 名健康人在早餐后服用 150 mg 的双氯芬酸胶囊,就会延缓吸收, $C_{\max}$ 显著降低为 312 ng·mL⁻¹, $T_{\max}$ 增加 3 倍,为 6.25 h(禁食状态的 $C_{\max}$ = 502 ng·mL⁻¹, $T_{\max}$ = 2 h),但是,禁食与过饱后的 AUC 都不会显著的改变。除了在结肠的转运时间不受食物的影响之外,服用食物之后的热量可以增加其变异性,还会增加单个或多个固体制剂在胃肠

道的转运时间,而且多单位剂型(比如丹剂)在结肠的转运时间比单单位片剂更为持久。

2.3 食物对胃液黏度的影响

已有文献报道摄入食物之后,胃液黏度的增加和药物的吸收呈负相关关系^[24]。进食后胃液黏度的增加可能会阻碍固体制剂的释放,也会妨碍药物在胃黏膜表面的溶解扩散,因此会减少药物的吸收^[25]。Pao 等^[26]研究了人和狗在共同口服比地索胺和坚硬膳食之后所产生的高黏度介质就是后面药物吸收显著降低的原因所在。

虽然摄入食物会增加胃液的黏度,但是随着时间的延长,唾液会被快速稀释且胃酸会不断分泌,胃液黏度就会逐渐降低。而且,由于膳食的成分和区域都在不停的变化,它的测量并没有标准方法,在胃肠道区域流体的剪切速率也会影响胃腔的黏度,这点是很难研究的^[25]。

2.4 食物对系统前代谢的影响

食物对系统前的代谢有着双重的作用,而系统前代谢的增加或减少都会影响口服药物的吸收和生物利用度。像食物中蔬菜、高蛋白膳食、碳烤的肉类这些特殊组分的反复摄入会增强 CYP 酶诱导的药物系统前代谢,从而使药物的吸收减少。虽然系统前代谢增强的强度在数量级上是很小的,但是对亲脂性药物也可能产生很大的影响^[27]。这是由于像茶碱这样由 CYP1A2 代谢的亲脂性药物的治疗窗很窄。

大多数像普萘洛尔、阿米替林这样的亲脂性碱性药物都有广泛的系统前代谢,而亲脂的酸性药物很罕见,除非它们是按配方制造的前体药物^[28]。柚子汁与药物的相互作用就是抑制系统前代谢的一个经典例子。这种相互作用对经受高的肠内代谢的药物具有显著性的意义。然而,肝代谢可能会受到葡萄柚汁反复消耗的影响。柚子汁是一种比较常见的 P-gp 转运蛋白的抑制剂,也是一种 CYP3A4 酶^[29]。CYP3A4 酶与许多像环孢素、咪达唑仑、特非那定和 HMG-CoA 还原酶抑制剂这样的药物的系统前代谢有关。例如,Clifford 等^[30]研究了特非那定与 300 mL 新鲜压制的柚子汁共同服用时,AUC 和 $C_{\max}$ 分别增加了 150% 和 240%。研究发现酸橙果汁、番茄汁和酒精性饮料中均含有这种 CYP3A4 酶的抑制剂^[31]。

2.5 食物对消化液渗透压的影响

大多数药物在肠膜是通过被动扩散进入胃肠道

从而被吸收的。溶解药物分子的离子特性会影响它们在肠上皮的渗透性。根据 pH 分配假说理论,生物膜在亲脂上是占优势的,通过未游离的分子形式来运输药物,因此,增加的部分药物未解离形式就有可能增加肠膜的渗透性。胃肠道的 pH 值与决定弱酸性和弱碱性药物百分比的 pK_a 有关,当 $pH > pK_a$ 时,弱碱性药物的未解离形式就会占优势,反之亦然,弱酸性药物的解离形式也会占优势。饭后胃肠道 pH 值的变化将主要影响药物的吸收速率。但是,药物吸收的程度和速率不仅仅只受到胃肠道 pH 值的影响,例如一些特殊的不稳定的不完全吸收的药物。Palm 等^[32]研究了阿芬太尼和西咪替丁 2 种药物在解离 5%~95% 范围时通过人结肠癌细胞的渗透性,对于这 2 种药物,通过渗透系数和未解离药物的百分比获得线性关系。

3 口服药物吸收的食物效应

基于食物对口服药物吸收存在的直接和间接影响,食品与药物间的相互作用总体呈现出药物吸收延缓、减少、增加或不变的食物效应^[33-35]。如表 1 所示:① 食物延缓药物的吸收:人体进食后胃肠道转运时间的增加导致胃排空延迟,主要体现在 C_{max} 减少、 T_{max} 延长,但 AUC 不会显著改变。② 食物减少药物的吸收:药物在胃内降解、药物与食物成分络合、胃液黏度增加、胃肠道 pH 值的升高和系统前代谢的诱导都可以减少药物的吸收,主要通过 C_{max} 和 AUC 来体现。③ 食物增加药物的吸收:系统前代谢的抑制或者药物溶解度的增大都将导致药物的吸收增加,主要由 C_{max} 和 AUC 体现。④ 食物不改变药物的吸收:AUC 和 C_{max} 轻微改变或者不变,例如对胃肠道变化不敏感的药物等。

表 1 食物与药物的相互作用^[1]

食物影响	影响机制	药物举例	注释
延缓吸收: C_{max} 减少, T_{max} 延长, AUC 没有显著改变	由于药物在胃内的转运时间增加而导致胃排空延迟	双氯芬酸	一般来说 BCS I 类药物和具有 pH 值以及不依赖位点吸收的药物的吸收比较迅速
减少吸收: AUC 降低, C_{max} 降低	药物在胃液中的不稳定性最终导致降解 药物与食物成分的络合 药物与含有铁或者钙的食物(比如乳制品)会形成复杂的并且不溶解不能吸收的物质,从而导致生物利用度降低 亲水性药物的分子和胆汁酸紧密的结合 进食后胃液黏度的增加可能会阻碍固体制剂的释放,也会妨碍药物在胃黏膜表面的溶解扩散,因此会使药物吸收减少 胃肠道 pH 的改变 胃内 pH 的升高会减小弱碱性药物的体内溶解度 胃内 pH 值的升高或者小肠内 pH 值的降低都可能会导致肠溶衣药物在胃内降解过早或者药物在小肠内的释放被阻碍 在持续释放的骨架片中胃肠道 pH 的变化可能会影响药物的释放(例如去水硫酸钙) 像食物中蔬菜、高蛋白膳食、碳烤的肉类这些特殊食物成分的反复摄入都会诱导药物的系统前代谢,从而使药物的吸收减少;在食物存在的情况下,诱导系统前代谢可能会导致对代谢酶敏感的药物吸收速率升高	去羟肌苷 四环素类、环丙沙星、诺氟沙星和磷酸钠 纳多洛尔和阿替洛尔 比地索安、氯噻嗪 酮康唑、伊曲康唑、双嘧达莫、英地纳韦、依诺沙星、桂利嗪、头孢泊肟 茶碱	在酸性环境中不稳定的药物 胆汁酸的存在对药物的吸收有着双重的作用。亲水性药物分子与胆汁酸的紧密结合可能会减少药物的吸收和生物利用度;然而,胆汁酸也可能会增加亲脂性药物的吸收和生物利用度,例如环孢素和阿苯达唑通过胶束的增溶作用 常见于 BCS 分类中吸收具有定点依赖性的 III 类药物 对于那些弱碱性的低水溶性、高渗透性药物特别是那些低 pK_a 值的药物,在体内胃的 pH 对药物的吸收是有显著影响的 当药物是亲脂性时,这种 pH 的效应就可能被胆汁诱导的增溶作用所抵消甚至增加在胃内的滞留时间 系统前代谢增强的强度在数量级上是很小的,但是由于像茶碱这样的由 CYP1A2 代谢的亲脂性药物的治疗窗很窄,对亲脂性药物也可能会有重大的影响

续表 1

食物影响	影响机制	药物举例	注释
增加或者加快吸收: AUC 增加,相应 C_{max} 也增加	通过食物引起胆汁酸分泌来增加难溶性药物的溶解度,从而延缓胃排空时间或者增加胃液的体积 减少药物的系统前代谢 系统前代谢的直接抑制。例如, P_{-gp} 转运蛋白或者像柚子汁、橙汁、番茄汁和酒精性饮料这些特殊食物成分产生的 CYP3A4 酶的抑制剂 系统前代谢的间接抑制。食物可以增加内脏的血流量;还可以增加药物通过淋巴系统的转运,淋巴系统可以减少系统前代谢药物的清除	环孢素、阿苯达唑、灰黄霉素、达那唑、硝基咪唑、卢非酰胺 特非那定、普萘洛尔	一般见于水溶性差的药物与脂肪膳食同时服用 亲脂的碱性药物一般存在广泛的系统前代谢,例如普萘洛尔和阿米替林;除药物前体(如酯类)外,亲脂的酸性药物一般很罕见 系统前代谢的减少可能会导致有显著首过代谢的药物的生物利用度显著的增加
药物吸收不受影响的药物: AUC 和 C_{max} 轻微改变	对胃肠道区域变化不敏感的药物;吸收很快或者完全吸收的药物很常见;在小肠和结肠有很好吸收的药物	非那雄胺、阿普唑仑、比卡鲁胺	一般常见于: 在胃肠道不受食物诱导的生理变化影响的药物 在胃肠道吸收很快或者完全吸收的药物 在胃肠道的吸收不受地点影响的药物

4 结语

食物对药物吸收和生物利用度有着直接和间接的影响,只有系统研究和考察食物对口服药物的吸收和生物利用度的影响才能保证药物上市后的安全有效。因此,在新药研发当中,需要重点比较餐后(饱腹状态)与空腹状态下服用药物制剂后食物对药物吸收速率和吸收程度的影响。对于 BCS I 类药物的普通制剂,食物可通过延缓胃排空和延长在胃肠道中的时间来影响药物的血药浓度和达峰时间;对于其他普通制剂(BCS II 类、III 类和 IV 类药物)以及所有缓释制剂,食物对药物吸收的影响因素更加复杂。正因如此,食物对药物吸收的影响试验也是药品管理部门在药物上市前保证药物安全有效的关键审评内容。总之,开发一个新药或者药品上市后的再评价都要系统理解食物与药物之间的相互作用,实现口服药物的功效最大化,造福病患者,惠及民生。

[参 考 文 献]

- [1] ABUHELWA AY, WILLIAMS DB, UPTON RN, *et al.* Food, Gastrointestinal pH and models of oral drug absorption [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2017, 112: 234.
- [2] WON CS, OBERLIES NH, PAINE MF, *et al.* Mechanisms underlying food. F. Paine, 6 oral drug absorption in epartal metabolism and transport [J]. *Pharmacol Ther*, 2012, 136(2): 186 - 201.

- [3] ELLER MG, DELLA-COLETTA AA. Absence of effect of food on alprazolam absorption from sustained release tablets [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2010, 11(1): 31 - 37.
- [4] COCKSHOTT ID, OLIVER SD, YOUNG JJ, *et al.* The effect of food on the pharmacokinetics of the bicalutamid('Casodex') enantiomers [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 1997, 18(6): 499 - 507.
- [5] DAVIT BM, CONNER DP. Food effects on drug bioavailability: implications for new and generic drug development [J]. *Springer US*, 2008: 317 - 335.
- [6] KIVIST KT, OJALA-KARLSSON P, NEUVONEN PJ, *et al.* Inhibition of norfloxacin absorption by dairy products [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1992, 36(2): 489 - 491.
- [7] NEUHOFEL AL, WILTON JH, VICTORYJM, *et al.* Lack of bioequivalence of ciprofloxacin when administered with calcium-fortified orange juice: a new twist on an old interaction [J]. *Clin Pharmacol*, 2002, 42(4): 461 - 466.
- [8] BARNWELL S, LAUDANSKI T, DWYER M, *et al.* Reduced bioavailability of atenolol in man: the role of bile acids [J]. *Int J Pharm*, 1993, 89(3): 245 - 250.
- [9] STRAUSS JS, LEYDEN JJ, LUCKY AW, *et al.* Safety of a new micronized formulation of isotretinoin in patients with severe recalcitrant nodular acne: a randomized trial comparing micronized isotretinoin with standard isotretinoin [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2001, 45(2): 196 - 207.
- [10] NERURKAR MM, Ho NF, Burton PS, *et al.* Mechanistic roles of neutral surfactants on concurrent polarized and passive membrane transport of a model peptide in Caco-2 cells [J]. *Pharm Sci*, 1997, 86(7): 813 - 821.



- [11] 林舒, 蒋学华, 陈玉枝. 食物对药物生物利用度的影响[J]. 福建中医学院学报, 2003, 13(6): 43-45.
- [12] ABUHELWA AY, FOSTER DJ, UPTON RN, *et al.* A quantitative review and meta-models of the variability and factors affecting oral drug absorption-part I: gastrointestinal pH [J]. *AAPS J*, 2016, 18(5): 1-13.
- [13] CARVER PL, FLEISHER D, ZHOU SY, *et al.* Meal composition effects on the oral bioavailability of indinavir in HIV-infected patients[J]. *Pharm Res*, 1999, 16(5): 718-724.
- [14] MILES C, DICKSON P, RANA K, *et al.* CCK antagonist pretreatment inhibits meal-enhanced drug absorption in dogs [J]. *Regul Pept*, 1997, 68(1): 9-14.
- [15] PANG J, DALZIEL G, DEAN B, *et al.* Pharmacokinetics and absorption of the anticancer agents dasatinib and GDC-0941 under various gastric conditions in dogs-reversing the effect of elevated gastric pH with betaine HCl [J]. *Mol Pharm*, 2013, 10(1): 4024-4031.
- [16] DEBOTTON N, DAHAN A. A mechanistic approach to understanding oral drug absorption in ediatrics [J]. *Drug Discov Today*, 2014, 19(9): 1322-1336.
- [17] KOPARKAR AD, AUGSBURGER LL, SHANGRAW RF, *et al.* Intrinsic dissolution rates of tablet filler-binders and their influence on the dissolution of drugs from tablet formulations [J]. *Pharm Res*, 1990, 7(1): 80-86.
- [18] COHEN AF, KROON R, SCHOEMAKER R, *et al.* Influence of gastric acidity on the bioavailability of digoxin [J]. *Ann Intern Med*, 1991, 115(1): 540-545.
- [19] SHYU WC, KNUPP CA, PITTMAN KA, *et al.* Food-induced reduction in bioavailability of didanosine [J]. *Clin Pharmacol & Ther*, 1991, 50(1): 503-507.
- [20] DELOOSE E, JANSSEN P, DEPOORTERE I, *et al.* The migrating motor complex: control mechanisms and its role in health and disease [J]. *Nat Rev Gastroenterol & Hepatol*, 2012, 9(5): 271-285.
- [21] COLEMAN N, MARCIANI L, BLACKSHAW E, *et al.* Effect of a novel 5-HT₃ receptor agonist MKC-733 on upper gastrointestinal motility in humans [J]. *Aliment Pharmacol & Ther*, 2003, 18(10): 1039-1048.
- [22] DAVIT BM, CONNER DP. Food effects on drug bioavailability: implications for new and generic drug development [J]. *Springer US*, 2008: 317-335.
- [23] THAKKER K, MANGAT S, WAGNER W, *et al.* Effect of food and relative bioavailability following single doses of diclofenac 150 mg hydrogelbead (HGB) capsules in healthy humans [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 1992, 13(5): 327-335.
- [24] PAROJCIC J, VASILJEVIC D, IBRIC S, *et al.* Tablet disintegration and drug dissolution in viscous media: paracetamol IR tablets [J]. *Int J Pharm*, 2008, 355(1-2): 93-99.
- [25] RADWAN A, AMIDON GL, LANGGUTH P, *et al.* Mechanistic investigation of food effect on disintegration and dissolution of BCS class III compound solid formulations: the importance of viscosity [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2012, 33(7): 403-416.
- [26] PAO L, ZHOU SC, KARARLI T, *et al.* Reduced systemic availability of an antiarrhythmic drug, bidisomide, with meal co-administration: relationship with region-dependent intestinal absorption [J]. *Pharm Res*, 1998, 15(2): 221-227.
- [27] HARRIS RZ, JANG GR, TSUNODA S, *et al.* Dietary effects on drug metabolism and transport [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2003, 42(13): 1071-1088.
- [28] MELANDER A, MCLEAN A. Influence of food intake on presystemic clearance of drugs [J]. *Clin Pharmacokinet*, 1983, 8(4): 286-296.
- [29] DEFERME S, AUGUSTIJNS P. The effect of food components on the absorption of P-gp substrates [J]. *Pharm Pharmacol*, 2003, 55(2): 153-162.
- [30] CLIFFORD C, ADAMS D, MURRAY S, *et al.* The cardiac effects of terfenadine after inhibition of its metabolism by grapefruit juice [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1997, 52(4): 311-315.
- [31] SUNAGA K, OHKAWA K, NAKAMURA K, *et al.* Mechanism-based inhibition of recombinant Human cytochrome P450 3A4 by tomato juice extract [J]. *Biol & Pharm Bull*, 2012, 35(3): 329-334.
- [32] PALM K, LUTHMAN K, ROS J, *et al.* Effect of molecular charge on intestinal epithelial drug transport: pH-dependent transport of cationic drugs [J]. *Pharmacol & Exp Ther*, 1999, 291(2): 435-443.
- [33] 许智颖, 黄芳, 方悦. 影响口服药物吸收的因素探讨 [J]. 海峡药学, 2016, 28(6): 248-249.
- [34] SINGH BN, MALHOTRA BK. Effects of food on the clinical pharmacokinetics of anticancer agents [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2004, 43(15): 1127-1156.
- [35] 王悦, 刘欢, 王成港. 食物对口服药物疗效的影响 [J]. 现代药物与临床, 2012, 27(2): 167-170.

编辑: 韩培/接受日期: 2017-07-01