

口服药物食物影响研究进展

张艳宝¹,高慧桃¹,崔馨戈¹,任建伟¹,王维聪²,郑 昕¹

(1 中国医学科学院北京协和医院临床药理研究中心/疑难重症及罕见病国家重点实验室/国家药监局药物临床研究与评价重点实验室/创新药物临床 PK/PD 北京市重点实验室,北京 100730;

2 首都医科大学附属北京天坛医院临床试验中心,北京 100070)

[摘要] 食物摄入会导致人体胃肠道的生理状况发生各种变化,如胃肠道 pH、离子强度、缓冲容量、胃排空时间、内脏血流及代谢酶等。这些变化可通过改变药物的释放、吸收、分布、代谢和/或排泄来影响药物的药动学特征。因此,了解食物是如何改变人胃肠道的管腔状况以及如何对药物的生物利用度产生影响对于药物的临床研究及食物影响的预测具有重要的作用。本文在对临床试验数据库数据总结和文献回顾的基础上,对国家药品监督管理局(NMPA)、美国 FDA、欧洲 EMA 相关临床试验指导原则进行了对比总结,并以抗肿瘤药物为例统计分析了近 10 年在中国登记注册的对食物影响展开研究的临床试验,综述了新药研发中食物影响的相关因素、指导原则及研究现状,希望能为中国药物上市的发展提供一定的基础研究数据。

[关键词] 食物影响;胃肠道管腔环境;生物利用度;抗肿瘤药;指导原则

[中图分类号] R969.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)18-1843-07

Advances in studies of the food effects on oral drugs

ZHANG Yan-bao¹, GAO Hui-tao¹, CUI Xin-ge¹, REN Jian-wei¹, WANG Wei-cong², ZHENG Xin¹

(1 *Clinical Pharmacology Research Center, Peking Union Medical College Hospital, State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, NMPA Key Laboratory for Clinical Research and Evaluation of Drug, Beijing Key Laboratory of Clinical PK & PD Investigation for Innovative Drugs, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China*; 2 *Clinical Trial Center, Beijing Tiantan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100070, China*)

[Abstract] The intake of food could lead to various changes in the physiology of human gastrointestinal tract, such as the pH of the gastrointestinal, ionic strength, buffer capacity, the time of gastric emptying, visceral blood flow, and the metabolizing enzymes. These physiological changes would have effects on the release, absorption, distribution, metabolism, and/or excretion of a drug, leading to changes in its pharmacokinetics. Therefore, it is of great importance for clinical research and prediction of the food effect on novel drugs to understand the manner of change in the luminal condition of human gastrointestinal caused by food intake, as well as the manner of the effect on bioavailability. In this paper, we summarized the clinical trials about the food effect on drugs in clinical trial databases and literature first. Then, the guidelines relevant to clinical trials on food effect issued by the National Medical Products Administration (NMPA) of China, the United States FDA, and EMA were compared and summarized.

[基金项目] 中央高水平医院临床科研业务费资助(2022-PUMCH-A-247);首都卫生发展科研专项(2022-2Z-4016)

[作者简介] 张艳宝,女,学士,研究方向:创新药物临床研究。联系电话:(010)69154632,E-mail: zhangyanbao@pumch.cn。

[通讯作者] 郑昕,女,副研究员,研究方向:新药临床药动学和药效学研究、药物体外代谢研究、创新性生物分析方法开发及药效学相关生物标志物研究。联系电话:(010)69158397,E-mail: zhengxin1@pumch.cn。

Finally, taking the antitumor novel drugs as an example, we summarized and analyzed the clinical trials about food effect registered in China in the past 10 years, focusing on the main factors related to the food effect in the development of novel drugs, the official guidelines, as well as the current status of research in China, aiming to provide basic research data about the food effect for the development of novel drugs in China.

[Key words] food effect; gastrointestinal cavity environment; bioavailability; antitumor drug; guidance

创新药物的临床研发过程通常需要针对食物对药物生物利用度的影响进行研究,该研究一般在新药临床试验申请(investigational new drug, IND)阶段展开,旨在比较餐后(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程度的影响^[1]。食物的热量、食物量、营养物质的类型及食物温度都会引起胃肠道的生理学改变,从而影响药物的转运时间、管腔溶出、药物穿透及全身利用度,通常餐后立刻服药时,食物对生物利用度的影响最为显著。而食物对生物利用度的影响有可能产生显著的临床效果,因此在药物临床的早期阶段应尽早对食物影响进行考察。一般而言,高热量高脂肪食物对胃肠道的生理学影响更加显著^[1],因此监管部门建议在食物影响研究中使用高热量、高脂肪餐。近年来,创新药物的食物影响研究也面临很多新的挑战,比如肿瘤药物在早期临床研究阶段如何进行食物影响研究,各地监管机构也陆续更新了食物影响研究的指导原则。为此,本文针对食物对口服药物生物利用度产生影响的可能原因的最新研究、各国家/地区监管机构的相关指导原则及食物影响研究的现状进行综述,旨在为创新药物的食物影响研究提供新的思路。

1 食物对口服药物生物利用度的影响因素

在创新药物临床研发过程中,应尽早考察食物摄入对于药物的口服吸收速率和程度的影响。首先需要了解食物影响产生的生理机制,食物有可能对药物吸收、分布和消除造成一定的改变,其潜在机制包括:延缓胃排空、刺激胆汁流量、改变胃肠道 pH、增加内脏血流量、改变药物的肠腔代谢、与制剂或者原料药发生物理或化学相互作用等方面。

1.1 食物引起的人胃肠道管腔液体量、动力学和 pH 的变化

溶解性是影响口服药物吸收的关键问题之一,胃肠道管腔液体的存在是口服药物释放和吸收的先决条件^[2]。尤其对于水溶性较差的药物,能使药物溶解的液体的体积对于可溶于人胃肠道的药物量具有重要作用。

根据美国 FDA 食物影响研究相关指导原则,在临床试验中口服制剂给药时通常需伴随一定的饮水量(240 mL)^[1]。摄入 240 mL 水后最初可用的胃液体量约为 242 ~ 292 mL^[3-5]。核磁共振成像(MRI)研究表明,在食用 FDA 推荐的标准餐 15 min 后,胃内容物体积为(580 ± 38) mL($n = 12$),比膳食量(约 480 mL)高出约 100 mL;由于胃对膳食的分泌反应,胃内容物体积通常会维持 50 ~ 90 min,然后以(1.7 ± 0.3) mL·min⁻¹的速率进行排空;食物本身及相关液体的胃排空率还与食物的热量有关^[6]。除此之外,还要考虑药物摄入期间胃内液体体积。假设食糜与水完美混合,胃内容物体积将增至(679 ± 80) mL^[7]。但是,标准餐的高黏性和高脂肪食糜与水混合效果差,水进入胃后沿着胃壁迅速从胃中排空。因此,受试者摄入标准餐后仅胃壁附近的区域存在可利用的液体。沿胃壁迅速排空的水会从胃中带走一定量的药物,从而对口服药物产生一定的影响^[5-6,8-10]。除管腔液体量外,人胃肠道管腔 pH 值的变化也可以直接导致药物溶解度和溶出度的变化,并可能进一步导致生物利用度的改变。空腹状态下,人的胃部通常处于酸性状态,胃液的 pH 值约为 1.4 ~ 2.1,进食后 pH 值可增加至 3.0 ~ 7.0(取决于食物组分)^[2,10-11]。小肠的管腔 pH 值约为 6 ~ 8,且 pH 值从十二指肠到回肠逐渐升高^[2,11,26]。食物摄入后,小肠近端的管腔 pH 值可能比空腹状态低约一个 pH 单位,这是由缓冲的酸性内容物排入十二指肠所导致的^[12]。

1.2 食物与吸收和外排转运蛋白的相互作用

肠上皮细胞含有多种转运蛋白和用于吸收、代谢和排泄多种物质的酶。由于药物与食物中的物质可以通过相同的途径到达全身循环,因此在肠上皮细胞上的食物-药物相互作用是不可避免的^[2]。

有机阴离子转运多肽(organic anion transporting polypeptides, OATP)是一类跨膜摄取转运体,存在于肝脏和胃肠道。OATP2B1 存在于肠上皮细胞的顶端膜中,被认为高度参与人消化道内营养物质和

药物的吸收^[18]。人体的多项研究表明,与葡萄柚汁、橙汁和苹果汁一起摄入时,他汀类药物、蛋白酶抑制剂等经 OATP 转运的药物在肠道内的吸收显著降低,这些果汁中存在的大量类黄酮被认为是造成这种降低的主要原因^[2,13-15]。

P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)是研究最多的外排转运蛋白,是临床相关食物-药物相互作用的已知介质之一。P-gp 的底物广泛,包括降压药物、抗心律失常药物和吗啡等^[14,16]。存在于多种水果和蔬菜中的呋喃香豆素及类黄酮被认为是 P-gp 主要饮食来源的抑制剂。多项研究表明,若受试者摄入葡萄柚汁(含 P-gp 底物抑制剂),能观察到明显的食物-药物相互作用^[2]。

除 P-gp 外,其他外排转运蛋白包括多药耐药相关蛋白(MDR related protein, MRP)和乳腺癌耐药蛋白(breast cancer resistance protein, BCRP)。它们在肠上皮细胞的顶端膜中表达,类黄酮是这些转运蛋白的常见抑制剂^[17]。对于叶酸、类固醇等 BCRP 的底物,其药动学特征与个体 BCRP 的遗传多态性有关,目前没有相关的食物-药物相互作用报道^[18]。

1.3 食物对肠道药物代谢酶、脂蛋白的影响 人小肠上皮细胞通常是口服药物的第一个药物代谢位点。与肝脏相比,小肠细胞色素 P450s (cytochrome P450s, CYP450s)更易受外源物质抑制或诱导并产生药物相互作用。小肠 CYP450s 中表达最高的是 CYP3A4,分别占十二指肠、空肠和回肠中 CYP 总蛋白含量的 78%, 75% 和 85%; CYP2C9 是小肠中含量第二多的酶,分别占十二指肠、空肠和回肠中所有 CYPs 的 18%, 19% 和 9%^[19]。CYP3A 酶参与了许多药物的肠道代谢,如环孢素、维拉帕米等的首过代谢。对于多种药物,在总体首过效应中,CYP3A4 的肠代谢似乎比肝代谢更重要^[20-21]。某些食物成分如葡萄柚汁可以抑制肠道 CYP3A 酶的活性,从而增加 CYP3A 底物的全身暴露^[22-23]。

血浆中与药物结合的蛋白主要包括白蛋白、 α 1-酸性糖蛋白及脂蛋白。亲脂性药物因其理化性质易与脂蛋白结合,这类药物无法穿越血脑屏障,也无法被清除,导致药物的分布容积(volume of distribution, Vd)和清除率(clearance rate, CL)降低。但是,对于具有高 Vd 或低固有清除率的药物,游离药物分数的降低将导致 Vd 或 CL 的更大程度的降低^[24-25]。另外,由于多种受体和酶促进脂质在不同类型的脂蛋白之间转移,其与脂蛋白的缔合可能会影响

脂蛋白的转运途径从而影响药物在特定组织中的分布。进食后,食物类型及个体因素会导致脂质的分布以及脂蛋白的代谢和组织吸收发生改变,脂蛋白的结合影响药物的 Vd 和 CL 并改变组织分布^[24]。

1.4 食物引起的其他胃肠道管腔介质理化性质的变化 与禁食状态不同,大多数情况下进食状态下的十二指肠内容物是高渗的,观察到磷脂酶 A2 的分泌量增加了 5 倍,胰脂肪酶的分泌量至少增加了 5 倍,胆汁盐和磷脂的浓度变化很大,平均而言比禁食状态高^[6]。而腔内胆固醇水平的变化往往与胆盐和磷脂的变化相呼应,它们以混合胶束结构的形式共存。根据药物的溶解颗粒大小和亲脂性,进食所引起的管腔中胶体种类组成和浓度的变化可通过降低表面张力、促进润湿和诱导溶解作用影响药物溶解和释放。根据生物药剂学分类系统(biopharmaceutics classification system, BCS),低溶解性、高渗透性的药物(BCS II 类药物)进食后胃肠道管腔中增溶剂的存在通常会增加药物的溶解。但是,进食后延迟解体、胶体溶解物的扩散率可能降低或其他与食物相关的机制,可能会对吸收过程产生不利影响^[6,22]。此外,食物会引起片剂和胶囊剂的崩解延迟,这可能是因为食物成分(主要是蛋白质)在片剂周围产生了沉淀,形成了一层薄膜,减慢了水分的渗透并阻止了片剂的有效崩解^[6,26]。

1.5 食物引起的内脏血流量的变化 肝脏和小肠都是药物代谢清除的重要部位,小肠和肝脏血流量的增加可能导致高抽提比药物(如普萘洛尔和伊布替尼)的首过效应和全身清除率发生改变^[27]。

进食后内脏血流量会出现短暂的增加。关于健康成人餐后内脏循环血流量变化的一些研究报告了进食后 2 个或更多时间点测量的肠系膜上动脉、门静脉或肝静脉平均血流量的绝对或相对变化,结果显示膳食量、营养成分以及膳食结构都会影响内脏血流量的变化^[27-30]。除水外,每餐试验后所有肠系膜上动脉血流参数的最大变化均显著高于基线水平,舒张末期血流速度增加最大^[28]。决定餐后肠系膜充血程度的重要因素是膳食的化学性质,而非食物体积。Qamar 等^[29]的研究表明在摄入等热量和等体积的碳水化合物、脂肪和蛋白质液体餐后,观察到了类似的最大肠系膜血流量反应,但对脂肪和蛋白质的反应明显慢于对碳水化合物的反应。

综上所述,胃肠道管腔内液体量及其动力学的

改变可能在食物效应中起重要作用。需要注意的是,可用液体和胃排空的变化也可能导致 T_{max} , C_{max} 等指标单独发生变化,不一定改变生物利用度^[2]。此外,还必须考虑食物成分和消化产物对胃、上肠中腔内缓冲液组成的影响。食物成分可以调节药物代谢酶和药物转运蛋白的活性,小肠 CYP3A4 酶活性易受外界环境因素影响从而易引发药物相互作用,亲脂性药物易与脂蛋白结合,影响药物的分布容积、清除率及组织分布。进食状态会引起十二指肠内磷脂酶 A2、胰脂肪酶、胆盐和磷脂、胆固醇等的分泌增加,管腔内形成胶体进而影响药物的溶解和释放。膳食结构和营养成分会影响内脏血流量,其化学性质会影响肠系膜充血程度,从而影响药

物代谢。

2 中国、美国和欧盟食物影响研究相关指导原则

食物影响研究是药品监管部门在药物上市前保证药品安全有效的重点审评内容,也为口服药品说明书中涉及食物相关的用药提供建议,近些年得到了广泛的关注,开展食物影响试验的临床研究越来越多且更加严谨。随着新技术和新方法的进步,监管机构鼓励申请者采用创新、高效、风险可控的试验设计,食物影响研究的时机、处方与剂量选择至关重要,关乎药物研发的效率与风险控制^[31]。根据最新国内外食物影响指导原则,本文汇总了中国、美国、欧盟食物影响研究指导原则的内容对比^[32-34],详见表 1。

表 1 中国、美国和欧盟食物影响研究指导原则对比表

内容	中国 NMPA ^[32]	美国 FDA ^[33]	欧洲 EMA ^[34]
开展时间	建议尽早评估,通常应在确证性临床研究前开展	初步研究: I 期临床研究 关键研究: 得到关键有效性和安全性试验中使用的制剂后进行	尽早开展,以支持 II 和 III 期临床研究的方案设计;若改变剂型,应考虑开展额外的 FE 研究
试验设计	随机、单次给药、两周期、双交叉; 消除半衰期较长的药物,也可采用单次给药、平行设计	关键研究: 随机、单次给药、两周期、双交叉; 消除半衰期较长的药物,也可采用单次给药、平行设计	双交叉设计
受试者例数	每个膳食组至少 12 例	每个膳食组至少 12 例	满足统计学要求
试验餐	高脂餐(通常) 低脂餐(特殊)	高脂餐(通常) 低脂餐(特殊)	高脂餐(通常) 低脂餐(特殊)
受试者	健康成年人(通常) 患者人群(特殊) 男性和女性(通常) 单一性别(特殊)	健康成年人(通常) 患者人群(特殊) 男性和女性(通常) 单一性别(特殊) 肝肾功能正常	NA
剂量选择	拟定的临床治疗剂量范围内选取剂量: ① 呈线性 PK 特征的药品: 最高剂量, 安全性考虑选低剂量; 若临床治疗剂量存在安全性风险, 可采用试验制剂的最高规格代替最高剂量 ② 呈非线性 PK 特征的药品: 使用说明书中最高剂量和最低剂量	初步研究: 谨慎选择 FE 评估的剂量 关键研究: 同 NMPA	具有线性 PK 特征的药品: 对研究剂量无特殊要求; 具有非线性 PK 特征药品: 治疗范围内的最高剂量和最低剂量
生物样本采集	12 ~ 18 个样本	12 ~ 18 个样本	NA
研究豁免	NA	可豁免 BCS I 类 ($F \geq 0.85$) 的速释型药品, 需与 FDA 沟通可行性	NA
评价标准	若进餐组和空腹组 $AUC_{0-\infty}$ (或 AUC_{0-t})、 C_{max} 的几何平均值比的 90% 置信区间均落在 80% ~ 125% 范围内, 一般可认为食物对药品的生物利用度无显著影响	同 NMPA	NA

内容	中国 NMPA ^[32]	美国 FDA ^[33]	欧洲 EMA ^[34]
模型方法	如果无法开展常规密集采样的 FE 研究,可考虑开展设计和控制良好的群体药动学研究,并在研究设计阶段征求监管机构的意见	如果无法开展常规密集采样的 FE 研究,可考虑开展设计和控制良好的群体药动学研究,建议在研究开展的早期尽早与 FDA 沟通	如儿科用药建议药物与食物或特定食物同服时,应说明这种食物影响是否与儿童饮食相关,可通过精心设计的群体药动学进行

NA:暂时没有相关信息;FE:食物影响;PK:药动学

3 食物影响临床研究概况

食物影响的机制错综复杂且普遍存在,2010年1月1日以来,经欧洲 EMA 和美国 FDA 许可的药物中,约有 40% (157 种产品中的 67 种产品,42.68%) 的药品有显著的食物影响效应,且在说明书中添加了受食物影响的药物服用方法(空腹或餐后服用)^[9]。同时另一项调查显示,在 2000 年 1 月—2009 年 5 月美国 FDA 批准的 99 种口服药物中,有 34 种(约 34%) 存在显著的食物-药物相互作用,尤其是

在口服抗肿瘤药物中^[2]。

为了了解肿瘤小分子药物食物影响研究的现状,我们对主流的临床试验数据平台国家药品监督管理局药品审评中心(Center for Drug Evaluation, CDE)药物临床试验登记和信息公示平台(<http://www.chinadrugtrials.org.cn>)和美国临床试验数据库(<https://www.clinicaltrials.gov>),以“食物、进食、餐、肿瘤、癌”为关键词进行了相关检索。以抗肿瘤药物为例统计了考察食物影响的临床研究信息,见图 1。

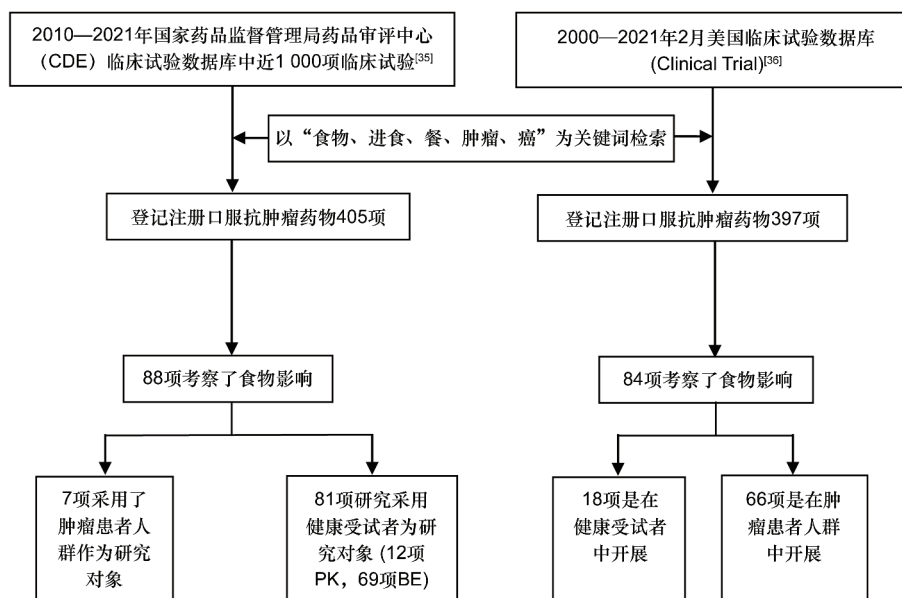


图 1 抗肿瘤药物食物影响临床研究信息图

近 10 年在中国登记注册的临床试验中口服抗肿瘤药物占比约 40.5% (405/1 000), 考察食物影响的临床研究占比 21.7% (88/405), 2018 年之后登记注册的 76 项(76/88, 86.4%)。统计了近 20 年在美国登记注册的口服抗肿瘤药共 397 项, 其中考察食物影响的临床研究占比 21.2% (84/397), 2018 年之后登记注册的 29 项(29/84, 34.5%), 近些年食物影响研究备受关注, 呈不断上升趋势。

此外, 部分已上市的酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitors, TKI) 和非 TKI 类口服靶向抗肿瘤药物的研究数据显示, 口服靶向抗肿瘤药物多为 BCS II 类(15/23, 65.2%) 和 BCS IV 类药物(5/23, 21.7%), 且通常具有高亲脂性和 pH 依赖性溶解度的特征^[37]。23 种药物中存在食物影响的有 17 个(73.9%), 其中 BCS II 类药物有 11 个(64.7%), BCS IV 的药物有 3 个(17.6%)^[38-39]。对于 BCS II

类、IV类药物,食物影响极有可能与影响药品体内溶出和/或药物吸收的许多复杂因素有关。例如,对于酸度系数(pKa)相对较低的弱碱性药物受食物影响显著,对于这种药物,充足的胃酸是体内充分溶解和吸收的前提,而进食提高了胃pH,从而降低溶解度。然而,当药物具有亲脂性时,这种作用可能会被胆汁介导的溶解和/或增加胃内停留时间所抵消,如帕唑帕尼(暴露增加)^[36]。

4 结语

本文综述了多种食物-药物相互作用可能的产生机制,食物和药物的同时摄入可能会对药物的释放(胃肠道管腔液体的体积和组成、排空时间、pH)、吸收(转运蛋白、胆盐)、分布(脂质体)、代谢和/或消除(代谢酶、转运体和血流量)产生强烈影响,从而影响药物的疗效和安全性^[40]。本文对2010—2021年登记注册的口服抗肿瘤药物的食物影响试验现状进行了梳理,对于各监管机构食物影响研究的指南具体细节进行了对比描述,但是由于饮食状况的不可控和药物开发的特殊性,指南中均没有做出特别明确的说明。

[参 考 文 献]

- [1] 美国食品药品监督管理局. 食物对生物利用度的影响以及餐后生物等效性研究技术指导原则[S]. 2002.
- [2] KOZIOLEK M, ALCARO S, AUGUSTIJNS P, *et al.* The mechanisms of pharmacokinetic food-drug interactions-A perspective from the UNGAP group[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2019, 134: 31 - 59.
- [3] MUDIE DM, MURRAY K, HOAD CL, *et al.* Quantification of gastrointestinal liquid volumes and distribution following a 240 mL dose of water in the fasted state[J]. *Mol Pharm*, 2014, 11(9): 3039 - 3047.
- [4] GRIMM M, KOZIOLEK M, KÜHN JP, *et al.* Interindividual and intraindividual variability of fasted state gastric fluid volume and gastric emptying of water[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2018, 127: 309 - 317.
- [5] GRIMM M, SCHOLZ E, KOZIOLEK M, *et al.* Gastric water emptying under fed state clinical trial conditions is as fast as under fasted conditions[J]. *Mol Pharm*, 2017, 14(12): 4262 - 4271.
- [6] PENTAFRAGKA C, SYMILLIDES M, MCALLISTER M, *et al.* The impact of food intake on the luminal environment and performance of oral drug products with a view to *in vitro* and *in silico* simulations: a PEARRL review[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2019, 71(4): 557 - 580.
- [7] KOZIOLEK M, KOSTEWICZ E, VERTZONI M. Physiological considerations and *in vitro* strategies for evaluating the influence of food on drug release from extended-release formulations[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2018, 19(7): 2885 - 2897.
- [8] KOZIOLEK M, GRIMM M, SCHNEIDER F, *et al.* Navigating the human gastrointestinal tract for oral drug delivery: uncharted waters and new frontiers[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 101: 75 - 88.
- [9] O'SHEA JP, HOLM R, O'DRISCOLL CM, *et al.* Food for thought: formulating away the food effect-a PEARRL review[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2019, 71(4): 510 - 535.
- [10] 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 - 248.
- [11] REYNAUD Y, BUFFIÈRE C, DAVID J, *et al.* Temporal changes in postprandial intragastric pH: comparing measurement methods, food structure effects, and kinetic modelling[J]. *Food Res Int*, 2020, 128: 108784.
- [12] DAHLGREN D, VENCZEL M, RIDOUX JP, *et al.* Fasted and fed state human duodenal fluids: characterization, drug solubility, and comparison to simulated fluids and with human bioavailability[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2021, 163: 240 - 251.
- [13] 丁琮洋, 孟璐, 李亚静, 等. 有机阴离子转运多肽的研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2019, 46(11): 813 - 819.
- [14] GRIMM M, KOZIOLEK M, SALEH M, *et al.* Gastric emptying and small bowel water content after administration of grapefruit juice compared to water and isocaloric solutions of glucose and fructose: a four-way crossover MRI pilot study in healthy subjects[J]. *Mol Pharm*, 2018, 15(2): 548 - 559.
- [15] CHALET C, RUBBENS J, TACK J, *et al.* Intestinal disposition of quercetin and its phase-II metabolites after oral administration in healthy volunteers[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2018, 70(8): 1002 - 1008.
- [16] CHEN KF, CHAN LN, LIN YS. PBPK modeling of CYP3A and P-gp substrates to predict drug-drug interactions in patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass surgery[J]. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*, 2020, 47(5): 493 - 512.
- [17] 师少军. 肠道“药物代谢酶-外排转运体偶联”对黄酮类化合物生物利用度影响的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(20): 2107 - 2112.
- [18] 范小庆. 黄酮类化合物对药物转运体BCRP和OATP1B1的调控及分子机制研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2020.
- [19] DROZDZIK M, BUSCH D, LAPCZUK J, *et al.* Protein abundance of clinically relevant drug-metabolizing enzymes in the human liver and intestine: a comparative analysis in paired tissue specimens[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2018, 104(3): 515 - 524.
- [20] FRITZ A, BUSCH D, LAPCZUK J, *et al.* Expression of clinically relevant drug-metabolizing enzymes along the human intestine and their correlation to drug transporters and nuclear receptors: an intra-subject analysis[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2019, 124(3): 245 - 255.
- [21] TRACY TS, CHAUDHRY AS, PRASAD B, *et al.* Interindividual variability in cytochrome P450-mediated drug metabolism[J]. *Drug Metab Dispos*, 2016, 44(3): 343 - 351.
- [22] CHENG L, WONG H. Food effects on oral drug absorption: application of physiologically-based pharmacokinetic modeling as a predictive tool[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(7): E672.
- [23] DENG JY, ZHU X, CHEN ZM, *et al.* A review of food-drug interactions on oral drug absorption[J]. *Drugs*, 2017, 77(17): 1833 - 1855.
- [24] WASAN KM, BROCKS DR, LEE SD, *et al.* Impact of lipoproteins on the biological activity and disposition of hydrophobic drugs: implications for drug discovery[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(1): 84 - 99.
- [25] CAO H. Plasma protein binding of dietary polyphenols to human serum albumin: a high performance affinity chromatography approach[J]. *Food Chem*, 2019, 270: 257 - 263.
- [26] ZHANG T, WELLS E. A review of current methods for food effect prediction during drug development[J]. *Curr Pharmacol Rep*, 2020, 6(5): 267 - 279.
- [27] ROSE RH, TURNER DB, NEUHOF S, *et al.* Incorporation of the time-varying postprandial increase in splanchnic blood flow

- into a PBPK model to predict the effect of food on the pharmacokinetics of orally administered high-extraction drugs[J]. *AAPS J*, 2017, 19(4): 1205 - 1217.
- [28] MONETA GL, TAYLOR DC, HELTON WS, *et al.* Duplex ultrasound measurement of postprandial intestinal blood flow: effect of meal composition[J]. *Gastroenterology*, 1988, 95(5): 1294 - 1301.
- [29] QAMAR MI, READ AE. Effects of ingestion of carbohydrate, fat, protein, and water on the mesenteric blood flow in man[J]. *Scand J Gastroenterol*, 1988, 23(1): 26 - 30.
- [30] YAN JH. Food effect on oral bioavailability: old and new questions[J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2017, 6(4): 323 - 330.
- [31] 李文萍, 张贤, 李文倩, 等. 口服肿瘤药物食物影响美国食品药品监督管理局审评案例分析[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(13): 1894 - 1897.
- [32] 国家药品监督管理局药品. 新药研发过程中食物影响研究技术指导原则(2021年12月)[S]. 2021.
- [33] CDER. Assessing the Effects of Food on Drugs in INDs and NDAs-Clinical Pharmacology Considerations Guidance for Industry[S]. 2019.
- [34] CORR. Guideline on the investigation of drug interactions[S]. 2013.
- [35] 国家药品监督管理局药品审评中心. 药物临床试验登记于信息公式平台[EB/OL]. <http://www.chinadrugtrials.org.cn/index.html>.
- [36] US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov[EB/OL]. <https://clinicaltrials.gov/>.
- [37] BUDHA NR, FRYMOYER A, SMELICK GS, *et al.* Drug absorption interactions between oral targeted anticancer agents and PPIs: is pH-dependent solubility the Achilles heel of targeted therapy? [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 92(2): 203 - 213.
- [38] WILLEMSEN AE, LUBBERMAN FJ, TOL J, *et al.* Effect of food and acid-reducing agents on the absorption of oral targeted therapies in solid tumors[J]. *Drug Discov Today*, 2016, 21(6): 962 - 976.
- [39] RIEDMAIER AE, DEMENT K, HUCKLE J, *et al.* Use of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling for predicting drug-food interactions: an industry perspective[J]. *AAPS J*, 2020, 22(6): 1 - 15.
- [40] 许玉芳, 宋浩静, 胡义亭, 等. 高脂饮食对双嘧达莫在中国健康人体内药动学的影响[J]. *中国现代应用药学*, 2023, 40(11): 1531 - 1535.

编辑:杨青/接受日期:2023-02-17