

· 综述 ·

营养与药物代谢

浙江省医学科学院药物研究所(杭州310013) 钱伯初

营养和药物有复杂的相互作用,多种多样营养摄取所导致的体内营养状况差异,对药物作用、药物代谢和安全性会产生显著的影响。反之,许多药物亦可以影响机体对营养的摄取功能或需要。本文简述营养对药物代谢的影响,为营养和药物的合理使用提供参考。

一、营养对药物吸收的影响

食物成分和膳食类型能改变药物的吸

收。一个药物和一种营养素或其它食物成分在化学上直接相互作用,能导致形成无活性的复合物,使药物和营养素均失去生理作用。但由于体内营养素有大量贮备,所以这种相互作用的结果以药物功效的降低尤为严重。这种类型的例子最常见的是四环素和牛奶中的钙或抗酸药及消胆胺和叶酸的相互作用(表1)。

表1 食物和药物分子的相互作用

食 物 成 分	药 物	效 应
钙	四 环 素	降低抗菌作用, 钙损失
铁	四 环 素	降低抗菌作用, 铁损失
锌、铁、铜、镁	CaNa ₂ EDTA	降低药物对铅的作用, 营养素损失
叶酸、维生素 B ₁₂	消 胆 胺	营养素吸收不良
脂质、维生素 A、D、E、K	矿 物 油	脂质和脂溶性维生素吸收不良
草酸盐、肌醇六磷酸	补 充 铁	营养素吸收不良

低脂肪餐膳食可减少胆汁的释放、脂质的消化和小肠内胶粒的形成,从而剧烈降低某些高脂溶性药物的吸收。相反,高脂肪膳食可增强灰黄霉素和双香豆素等脂溶性药物的吸收。因食物影响而使吸收减少的药物有阿司匹林、先锋霉素悬液、硬脂酸红霉素包衣片、左旋多巴、甲基多巴、乙氧萘青霉素片、青霉素G或V悬液等。虽然空腹服阿司匹林能更为有效和迅速的吸收,但由于其对胃粘膜有明显损害,所以实际并不适宜。因食物而使吸收延缓的药物有阿司匹林片、氯头孢菌素胶囊、先锋霉素悬液和胶囊、甲氧咪呱、地高辛片和甲硝唑片^[1]。

食物能增强安定片和双香豆素片等药物的吸收,这可能是由于食物促进口服药物的溶解。另外,高脂膳食对脂溶性药物有胶粒效应,这种药物吸收率升高的结果是增强了药物作用的强度和缩短了作用持续时间。高脂肪餐后,血浆中大量增加的游离脂肪酸(FFA)分子,能象许多药物一样结合到白蛋白上的相同位点,当药物和FFA同时存在时,可发生竞争性的结合和置换。通常情况下,血浆FFA对白蛋白的比值为0.4~2.0,此时,被取代的药物量小于30%。当比值超过2.0时,表明FFA可剧烈地取代药物,从而影响药物的药理或毒理效应^[2]。

由于进食对药物有在明显影响，为了充分发挥药效，针对药物特性正确地选择饭前或饭后服药是必要的。不耐酸抗生素应在进餐前半小时服用，如氨苄青霉素、青霉素G、邻氯青霉素、红霉素、洁霉素、四环素、利福平、异烟肼等。一些抗糖尿病药如优降糖、吡磺环己脲也应饭前服，但这可能对食欲有一定抑制。

大多数西药或中药最好在进餐时或饭后即服，以免这些药物可能对胃产生刺激。这些药物包括：水杨酸盐类、消炎痛、保泰松、强的松、氯磺丙脲、苯乙双胍、灭滴灵、吩噻嗪、氟哌啶醇、茶碱、菸酸、铁化合物、钾添加剂、利血平等。其中一些药物的吸收可能稍有延缓。但这与增加胃粘膜刺激相比较，仍是可取的方法。进餐时服地高辛，虽然血水平的峰值略有降低，但持续时间显著延长，这正有利于强心甙发挥疗效。进餐时服药可促进某些药物的吸收，如脂肪餐增强了灰黄霉素的吸收。食物还可增加胍苯吡嗪、烯丙心安、美多心安等药物的生物利用度^[3]。

二、营养对药物代谢的影响

1. 食物组分与种类对药物代谢的影响 研究证明，以高糖膳食代替高蛋白膳食，使蛋白质摄入从占总热量的44%降低到10%，而糖从35%上升到70%，脂肪维持不变，可明显延长安替比林和茶碱两药的血浆半衰期，但不影响代谢清除率(MCRs)。反之，以高蛋白膳食代替高糖膳食则可使两药的血浆半衰期缩短，并显著提高MCRs。表明高膳食蛋白可加速药物代谢。另还证明，多不饱和脂肪玉米油或饱和脂肪奶油以等热量代替糖，虽可显著改变血浆脂质成分，但对上述药物的代谢无明显影响^[4]。

蔬菜含有影响化学药品在动物体内代谢的物质。甘蓝和芽洋白菜等十字花科蔬菜含的吲哚类能有效地诱导混合功能氧化酶系

统。用甘蓝和芽洋白菜代替已知不刺激混合功能氧化酶的蔬菜，可使安替比林的平均 $t_{1/2}$ 降低13%，而增加MCR，表明这些蔬菜能刺激药物代谢。甘蓝和芽洋白菜膳食可使血浆非那西丁浓度降低34~67%，增加非那西丁主要代谢物N-乙酰-P-氨基苯酚(APAD)对非那西丁的比例及血浆结合型APAD对游离型APAD的比例，表明十字花科蔬菜也能增强代谢物与葡萄糖苷酸的结合。菠菜和羽衣甘蓝等有叶蔬菜含有大量的维生素K。经常服用抗凝剂的病人应避免过量摄入这类蔬菜，因为含大量维生素K的食物可以降低抗凝剂的作用^[5]。

某些食物成分能影响肝微粒体酶活性，如有些食物所含大量的黄樟素、黄酮类、黄嘌呤类和吲哚类是肝微粒体药物氧化系统的强诱导剂^[6]。

2. 食物烹饪方法对药物代谢的影响 高温烹调特别是不完全燃烧可使食物产生有害的化学产物。如肉在烤时可由氨基酸产生致突变的热解产物。木炭烤肉形成的多环芳香碳氢化合物对大鼠和人肝与肠内药物的氧化代谢有刺激作用。比较用木炭直火烤的牛肉或在木炭与牛肉之间隔一层铝箔，发现摄入木炭直火烤的牛肉，可显著降低非那西丁的血浆峰浓度，增加APAD对非那西丁的比例，这种炭烤牛肉增加非那西丁的O-脱羟作用与吸烟引起的结果相似。炭烤牛肉亦不增加APAD与葡萄糖苷酸的结合。焗和烤可增加肉和鱼制品的游离和总的腺嘌呤含量，而降低次黄嘌呤和黄嘌呤的含量。这种次黄嘌呤和黄嘌呤水平降低与烹调液中高水平的腺嘌呤碱有关^[7]。

比较四种不同加工方法对菜豆肌醇六磷酸盐含量的影响，发现以浸泡后煮沸最高，其次为浸泡后微波处理，第三为生的干品和湿品，市售罐头品的含量最低，说明加工方法对营养成分有明显影响^[8]。

3. 营养不良对药物代谢的影响 营养不良可干扰药物代谢酶的活性而影响某些药物的代谢速率。饥饿大鼠可损害雄激素依赖的己巴比妥羟化酶和氨基比林N-脱甲基酶等药物代谢酶的活性,减少药物与葡萄糖苷酸结合。给未成年大鼠饲低蛋白食料,可降低硝基还原酶活性。蛋白质缺乏还可使细胞色素P₄₅₀减少而降低药物代谢^[9]。

营养不良时可因胰腺萎缩而降低酯型药物的消化及因肠管萎缩而影响药物的吸收,并降低肝代谢或肾清除能力。但与血浆蛋白结合的药物的转运可由于低白蛋白血症而增快。营养不良儿童由于肝肾功能受损而使安替比林、乙酰苯胺、氯霉素、氯喹、庆大霉素、青霉素、磺胺嘧啶等药物的清除率降低,所以应适当减少剂量。

营养不良还可显著降低药物与血浆蛋白的结合。体外试验表明,邻氯青霉素、氟氯青霉素、地高辛、水杨酸盐、对氨基水杨酸、苯巴比妥、硫喷妥钠、保泰松、链霉素、四环素和恶性营养不良患者血浆蛋白的结合率降低,因此亦应减少这些药物的应用剂量^[10]。

三、营养对药物解毒的影响

药物在体内经降解而排泄可分两个时相,一相反应中与营养素解毒直接有关,且最为常见的是氧化作用,包括由微粒体混合功能氧化酶系统催化的羟基化作用,环氧化作用,过氧化作用和氧化脱氢作用。一相反应的结果是增加分子的水溶性,促使和共轭剂的结合反应。二相反应主要是葡萄糖醛酸和谷胱甘肽形成结合产物,进一步增加了分子的水溶性,并大大降低功能基团的生物效应。两相反应的综合结果是显著降低药物的生物效应和增加了排泄速度。位于肝细胞内质网上的混合功能氧化酶的功能与大多数营养素有关。蛋白质、必需氨基酸、维生素C、E、A,必需脂肪酸和矿物质镁、铜、锌、硒、

钾缺乏可降低酶的活性,从而降低药物代谢,增加药物的功效。三度营养不良儿童分解解热药和抗菌药的速度较正常儿童大大减慢,表现出有较高的血浆峰浓度,并延长在血中的滞留时间。人进食高蛋白膳食2周可使安替比林、非那西丁和茶碱的半衰期大约缩短10~30%。与此相反,热能、维生素B₁和铁缺乏可增加混合功能氧化酶的活性,而增加药物代谢,其机理可能是由于维生素B₁缺乏使食欲丧失导致热能缺乏,进而促使脂溶性物质从脂肪组织动员出来。铁缺乏可能影响细胞色素P₄₅₀的生物合成。

膳食中的含硫氨基酸和内源性谷胱甘肽对解毒过程有广泛的作用。谷胱甘肽的解毒机制可能是:(1)和金属(如甲基汞)的非酶促反应;(2)由谷胱甘肽S-转移酶一步催化形成巯基尿酸;(3)由谷胱甘肽过氧化物酶催化的过氧化物破坏作用。涉及上述过程的营养素有甲硫氨酸、半胱氨酸、硒、烟酸、维生素B₂和铬。后三者为谷胱甘肽的还原作用所必需。维生素E和C缺乏可增加过氧化物的产生。过氧化的药物和葡萄糖-6-磷酸脱氢酶的遗传缺陷可损害这个系统,并常常引起溶血性贫血^[11]。

营养缺乏或营养素代谢的遗传异常可增加许多药物的毒性。如蛋白质缺乏小鼠可显著增加利多卡因的毒性,延长惊厥时间。此可能是由于降低一、二相代谢或增加对毒性代谢物(如过氧化物)的易感性^[1]。

四、营养对药物排泄的影响

改变药物的吸收、与血浆蛋白结合和代谢解毒,最终可导致改变药物排泄的速率和类型。高蛋白摄取可因增加药物代谢而增加药物的排泄,但对排泄过程并无直接影响。高纤维膳食可增加胆汁酸的丧失和加速肝肠循环药物的胆汁排泄。

膳食电解质和微量元素能影响药物的作
(下转第36页)

(上接第47页)

用。钠、钾的过量摄入可引起锂的取代。肉类等产酸食物可酸化尿，而增加苯丙胺等碱性(阳离子)药物的肾清除。水果和蔬菜等形成碱的食物可增加苯巴比妥等酸性药物的排泄^[1]。

参 考 文 献

- [1] Hathcock JH. Fed Proc 1985; 44(1-1): 124
- [2] Hartshorn EA. J Am Diet Assoc 1977; 70:15
- [3] Truswell AS. Interactions of nutrients, foods and drugs. In: Taylor TG, et al. eds, Proceedings of the XIII international

congress of nutrition, London: John Libbey 1986:852

- [4] Anderson KE, et al. Clin Pharmacol Ther 1979; 26:493
- [5] Loub WD, et al. J Natl Cancer Inst 1975; 54:985
- [6] Anderson KE. Fed Proc 1985; 44(1-1): 130
- [7] Kappas A, et al. Clin Pharmac Ther 1978; 23:445
- [8] Ali H, et al. The FASEB J 1988; 2(6): A1632
- [9] McLean AEM, et al. Biochemical Pharmac 1975; 24:37
- [10] Dickerson, et al. J Nutr 1976; 106:258
- [11] Beuther E. Fed Proc 1972; 31:141