



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.01.05

文章编号: 2095-1264(2022)01-0028-08

进食时机对口服抗肿瘤药物生物利用度影响的研究进展[★]

徐晓菲^{1,2}, 张奇兵¹, 肖洪涛², 程 凯^{2*}, 周 行³

(¹德阳市第二人民医院, 四川 德阳, 618000; 四川省肿瘤医院·研究所/四川省癌症防治中心/电子科技大学医学院附属肿瘤医院²药学部, ³整合医学中心, 四川 成都, 610041)

摘要: **目的** 探索食物对口服抗肿瘤药物生物利用度的影响。**方法** 检索 SCI、GeenMedical、PubMed、中国知网、万方数据库, 查询食物对口服抗肿瘤药物生物利用度影响的相关文献并进行汇总整理。**结果** 食物可影响一部分口服抗肿瘤药物的生物利用度, 需要空腹服用的药物有依托泊苷、替莫唑胺、索拉非尼、塞瑞替尼, 需要与食物一起服用的药物有长春瑞滨、伊马替尼、维莫非尼、阿来替尼, 需要避免与食物一起服用的药物有尿嘧啶替加氟、替吉奥、卡培他滨、拉帕替尼、厄洛替尼、帕唑帕尼、阿法替尼、阿帕替尼、曲美替尼、达拉非尼、依西美坦、阿比特龙。**结论** 临床需要注意食物对口服抗肿瘤药物生物利用度的影响, 指导患者合理用药, 保证抗肿瘤药物的有效性和安全性。

关键词: 食物; 口服抗肿瘤药物; 生物利用度

中图分类号: R979.1 **文献标识码:** A

Research progress on the effects of timing of taking food on the bioavailability of oral anti-tumor drugs[★]

XU Xiaofei^{1,2}, ZHANG Qibing¹, XIAO Hongtao², CHENG Kai^{2*}, ZHOU Hang³

(¹ Department of Clinical Medicine, the Second People's Hospital of Deyang City, Deyang, Sichuan, 618000, China; ² Department of Pharmacy, ³ Integrated Medical Center, Sichuan Cancer Hospital & Institute / Sichuan Cancer Center / Cancer Hospital Affiliated to School of Medicine, UESTC, Chengdu, Sichuan, 610041, China)

Abstract: **Objective** To explore the impact of food on the bioavailability of oral anti-tumor drugs. **Methods** The relevant literatures on the effect of food on the bioavailability of oral anti-tumor drugs in SCI, GeenMedical, PubMed, CNKI and Wanfang databases were searched and sorted out. **Results** Food can affect the bioavailability of some oral anti-tumor drugs. Drugs that should be taken on an empty stomach include etoposide, temozolomide, sorafenib, ceritinib, and that need to be taken with food include vinorelbine, imatinib, vemurafenib, alectinib. Drugs that should be avoided taken orally with food include uracil tigafur, S-1, capecitabine, lapatinib, erlotinib, pazopanib, afatinib, apatinib, trametinib, dabrafenib, exemestane, and abiraterone. **Conclusion** Clinical medication should pay attention to the impact of food on the bioavailability of oral anti-tumor drugs. It is necessary to guide patients to use drugs rationally, so as to ensure the effectiveness and safety of anti-tumor drugs.

Keywords: Food; Oral anti-tumor drugs; Bioavailability

[★]基金项目: 四川省医学重点学科(实验室)立项项目(川卫发[2019]30号)。

作者简介: 徐晓菲, 女, 主管药师, 研究方向: 临床药学。

*通信作者: 程凯, 男, 硕士, 副主任药师, 专业方向: 临床药学。

前言

口服给药是指药物经口服后被胃肠道吸收入血,通过血液循环到达局部或全身组织,从而达到治疗疾病的目的,优点为方便、无创,相比注射给药更加安全,是临床优先选择的给药方式。相较于传统的静脉化疗,口服抗肿瘤药物可降低药物不良反应的发生风险,缩短住院时间,提高患者生活质量,是现代肿瘤学中越来越重要的一类药物。生物利用度是指制剂中药物被吸收进入人体循环的速度与程度。影响口服药物生物利用度的因素很多,包括化合物的理化特性如稳定性、胃肠道环境和解剖生理状态、药物相互作用以及药物与食物相互作用等。食物可以通过不同的机制影响口服药物的生

物利用度,包括胃肠道 pH 值升高、胃排空速度延缓和内脏血流量增加等^[1-4]。因此,药物与食物的相互作用对于治疗的有效性和安全性至关重要^[5]。笔者查阅相关文献,将食物与口服抗肿瘤药物相互作用的研究进行汇总整理,以期为临床合理用药提供一定的参考。

1 常见口服抗肿瘤药物分类

根据作用机制,口服抗肿瘤药物主要分为细胞毒药物、靶向药物、激素类药物。细胞毒类抗肿瘤药物即传统的化疗药物;靶向药物是一类具有新作用机制的药物,主要以肿瘤细胞病理过程中的关键调控分子等为靶点;激素类药物则主要通过调节体内激素平衡发挥抗肿瘤作用(表 1)。

表 1 常见口服抗肿瘤药物汇总
Tab. 1 Summary of oral anti-tumor drugs

药物类别	药物名称
细胞毒类	苯丁酸氮芥片、甲氨蝶呤片、尿嘧啶替加氟片、依托泊苷软胶囊、替吉奥胶囊、替莫唑胺胶囊、卡培他滨片、酒石酸长春瑞滨软胶囊
靶向类	吉非替尼片、盐酸埃克替尼片、克唑替尼胶囊、甲磺酸奥希替尼片、阿昔替尼片、苹果酸舒尼替尼胶囊、奥拉帕利片、依维莫司片、甲磺酸伊马替尼片、拉帕替尼片、盐酸厄洛替尼片、索拉非尼片、盐酸帕唑帕尼片、塞瑞替尼胶囊、马来酸阿法替尼片、甲磺酸阿帕替尼片、维莫非尼片、盐酸阿来替尼胶囊、曲美替尼片、甲磺达拉非尼胶囊
激素类	来曲唑片、阿那曲唑片、枸橼酸他莫昔芬片、枸橼酸托瑞米芬片、醋酸甲地孕酮片、氟他胺片、依西美坦片、醋酸阿比特龙片

2 食物对口服抗肿瘤药物生物利用度的影响

2.1 细胞毒类口服抗肿瘤药物 细胞毒类抗肿瘤药物是一类通过影响肿瘤细胞核酸和蛋白质的结构和功能,直接抑制肿瘤细胞增殖和(或)诱导细胞凋亡的药物。常见的细胞毒类口服抗肿瘤药物中,苯丁酸氮芥片和甲氨蝶呤片的生物利用度不受食物影响,而尿嘧啶替加氟片、依托泊苷软胶囊、替吉奥胶囊、替莫唑胺胶囊、卡培他滨片和酒石酸长春瑞滨软胶囊的生物利用度均受食物影响。

2.1.1 尿嘧啶替加氟片 尿嘧啶替加氟(uracil-tegafur, UFT)中含有尿嘧啶和 5-氟尿嘧啶(5-FU)前体药物替加氟,以 4:1 的固定比例组成,广泛用于结直肠癌的辅助化疗^[6]。Damle 等^[7]研究表明,在晚期实体恶性肿瘤患者中,与禁食比较,高脂餐(721 cal)可使尿嘧啶的最大血药浓度(C_{max})降低 76%、血浆浓度-时间曲线下面积(area under curve, AUC)降低 66%,使 5-FU 的 C_{max} 降低 70%、AUC 降低 37%,使

替加氟的 C_{max} 降低 34%、AUC 保持不变,提示其不应与食物同时服用。因此,建议在口服 UFT 前后 1 h 内停止进食。

2.1.2 依托泊苷软胶囊 依托泊苷是一种半合成鬼臼毒素衍生物,可抑制拓扑异构酶 II,属于细胞毒性生物碱。其与拓扑异构酶 II 和 DNA 可形成三元复合物,引起 DNA 双链断裂和细胞凋亡^[8],用于治疗睾丸癌、小细胞肺癌和非霍奇金淋巴瘤。有证据表明,食物会影响依托泊苷的水溶性,导致其在胃和小肠的溶解度降低,生物利用度随之降低^[9]。因此,依托泊苷应于饭前口服,以避免食物对其溶解度的影响,提高其生物利用度。

2.1.3 替吉奥胶囊 替吉奥(S-1)由替加氟(FT)、吉美嘧啶(CDHP)与奥替拉西钾(OXO)以 1:0.4:1 的比例组成^[10],对多种肿瘤均显示出抗肿瘤活性^[11]。有关 S-1 在晚期或转移性实体瘤患者中的药代动力学临床研究结果显示,与禁食给药相比,患者随餐(800~1000 cal)服用 S-1 时,由于吸收延迟,三种成

分的 C_{max} 均呈明显下降趋势^[12], 尤其是 OXO 的生物利用度显著降低至 31.6%^[13]。因此, 建议餐后服用 S-1。

2.1.4 替莫唑胺胶囊 替莫唑胺为咪唑并四嗪类烷化剂, 广泛用于神经胶质瘤的治疗^[14]。其在体循环生理 pH 状态下, 可迅速转化为具有活性的 3-甲基-(三嗪-1-)-咪唑-4-甲酰胺(MTIC)。进食后胃肠道 pH 值发生变化, 从而影响替莫唑胺的生物利用度。食物还可延迟其血药浓度达峰时间, 进食患者在服药后 0.75~4 h (平均 2.25 h) 内血药浓度达到 C_{max} , 而禁食患者在服药后 0.5~2 h (平均 1.07 h) 内血药浓度即达到 C_{max} ^[15]。因此, 替莫唑胺应空腹服用, 建议在进餐前至少 1 h 服用。

2.1.5 卡培他滨片 卡培他滨是一种新型氟嘧啶氨基甲酸酯, 可在酶的作用下转化为 5-FU, 主要用于治疗结肠癌、直肠癌、乳腺癌、胃癌等多种恶性肿瘤^[16]。一项对比禁食与进食结直肠癌患者的研究表明, 食物可降低卡培他滨的吸收率和吸收程度, 导致 C_{max} 降低 60%、AUC 降低 31%, 也可使 5-FU 的 C_{max} 降低 43%、AUC 降低 21%^[17]。故建议于餐后 30 min 内服用卡培他滨。

2.1.6 酒石酸长春瑞滨软胶囊 长春瑞滨是一种含吲哚的半合成长春花生物碱, 属于周期特异性抗肿瘤药物^[18], 主要用于治疗非小细胞肺癌和转移性乳腺癌。口服长春瑞滨可迅速被吸收, 血药浓度达峰时间为 1.5~3 h。有研究表明, 食物对口服长春瑞滨的药代动力学特征无影响, 但进食患者恶心、呕吐的发生率及严重程度均低于禁食患者^[19]。因此, 为降低不良反应, 建议长春瑞滨与食物同服。

2.2 靶向类口服抗肿瘤药物 靶向抗肿瘤药物可通过阻断失调的蛋白激酶, 特异性抑制细胞信号转导, 引起细胞周期停滞, 诱导凋亡, 抑制血管生成, 并调节肿瘤免疫^[20]。此类药物具有高度特异性, 可在体内靶向性分布, 选择性杀伤特定细胞。常见口服类小分子靶向药物中, 食物对吉非替尼片、盐酸埃克替尼片、克唑替尼胶囊、甲磺酸奥希替尼片、阿昔替尼片、苹果酸舒尼替尼胶囊、奥拉帕利片、依维莫司片均无明显影响, 而对甲磺酸伊马替尼片、拉帕替尼片、盐酸厄洛替尼片、索拉非尼片、盐酸帕唑帕尼片、塞瑞替尼胶囊、马来酸阿法替尼片、甲磺酸阿帕替尼片、维莫非尼片、盐酸阿来替尼胶囊、曲美替尼片、甲磺酸达拉非尼胶囊均有影响。

2.2.1 甲磺酸伊马替尼片 伊马替尼是第一个问

世的靶向抗肿瘤药物, 可抑制酪氨酸激酶等受体的活性^[21], 用于胃肠道间质瘤、慢性髓细胞性白血病以及急性淋巴细胞白血病等的治疗。一项有关慢性粒细胞白血病的双向交叉研究表明, 高脂饮食可轻微降低伊马替尼的吸收, 使其 AUC 和 C_{max} 分别降低 7.4% 和 11%, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$), 提示伊马替尼的服用时间不受进食影响^[22], 但为了降低胃肠道不良反应的发生风险, 建议进餐时服用。

2.2.2 拉帕替尼片 拉帕替尼为小分子 4-苯胺基喹唑啉类受体酪氨酸激酶抑制剂, 可抑制人表皮生长因子受体 1 (epithelial growth factor receptor 1, EGFR1, ErbB1) 和 ErbB2, 用于晚期或转移性乳腺癌的治疗^[23]。在实体瘤患者中的研究表明, 与空腹服用相比, 低脂饮食 (脂肪比例约 5%, 500 cal) 可使拉帕替尼的 AUC 增加 3 倍、 C_{max} 增加 2.5 倍, 高脂饮食 (脂肪比例约 50%, 800~1000 cal) 可使拉帕替尼的 AUC 增加 4 倍、 C_{max} 增加 3 倍^[24]。但随着拉帕替尼暴露量的增加, 皮疹和腹泻等不良反应的发生率和严重程度也显著增加^[25-26]。因此, 应避免拉帕替尼与食物同服, 建议给药时间为餐前 1 h 或餐后 2 h。

2.2.3 盐酸厄洛替尼片 厄洛替尼可有效抑制细胞内的 EGFR 磷酸化, 适用于 EGFR 基因突变局部晚期或转移性非小细胞肺癌的治疗^[27]。一项在健康男性志愿者中的研究表明, 与禁食相比, 食物可提高厄洛替尼的生物利用度, 使其 AUC 增加 40%、 C_{max} 增加 34%, 从而增加不良反应的发生风险。因此, 为了用药安全性, 建议在餐前 1 h 或餐后 2 h 服用厄洛替尼^[28]。

2.2.4 索拉非尼片 索拉非尼是一种多激酶抑制剂, 能够促进细胞凋亡, 抑制肿瘤细胞增殖和血管生成^[29], 用于治疗肝细胞癌、肾细胞癌和分化型甲状腺癌。在实体瘤患者中的研究表明, 高脂饮食可降低索拉非尼的生物利用度, 使其 AUC 降低 29%、 C_{max} 降低 38%, 从而影响疗效^[30]。因此, 建议索拉非尼空腹或与低脂、中脂饮食同服。

2.2.5 盐酸帕唑帕尼片 帕唑帕尼为多靶点酪氨酸激酶抑制剂, 适用于肾细胞癌的治疗^[31]。食物对帕唑帕尼的生物利用度影响较为明显^[32]。在恶性肿瘤患者中进行的药动学研究表明, 食物可增加帕唑帕尼的暴露量, 其中, 高脂饮食可使帕唑帕尼的 AUC 和 C_{max} 分别增加 2.34 倍和 2.08 倍, 低脂饮食可使帕唑帕尼的 AUC 和 C_{max} 分别增加 1.92 倍和 2.10

倍^[33]。鉴于帕唑帕尼明显的食物效应,推荐其与食物间隔服用,建议餐前 1 h 或餐后 2 h 服用,以减少食物摄入可变性引起的帕唑帕尼暴露可变性。

2.2.6 塞瑞替尼胶囊 塞瑞替尼对间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)的抑制活性最强,适用于 ALK 阳性局部晚期或转移性非小细胞肺癌^[34]。一项在健康成年人中的临床研究表明,相对于禁食,摄入低脂饮食(100~300 cal 和 1.5 g 脂肪)后其 C_{max} 和 AUC 分别增加 43% 和 58%,摄入高脂饮食(1000 cal 和 58 g 脂肪)后其 C_{max} 和 AUC 分别增加 41% 和 73%^[35]。故推荐塞瑞替尼与食物同服。

2.2.7 马来酸阿法替尼片 阿法替尼是新一代口服小分子酪氨酸激酶抑制剂,能够不可逆地结合 EGFR,从而阻断肿瘤细胞信号通路,抑制肿瘤生长。用于 EGFR 突变非小细胞肺癌的治疗^[36]。食物可降低阿法替尼的生物利用度,在恶性肿瘤患者中,高脂饮食(800~1000 cal)可使阿法替尼的 AUC 降低 39%、 C_{max} 降低 51%^[37]。因此,应避免阿法替尼与食物同服,推荐餐前 1 h 或餐后 3 h 服用。

2.2.8 甲磺酸阿帕替尼片 阿帕替尼是一种小分子血管内皮细胞生长因子受体 2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR-2)酪氨酸激酶抑制剂,可抑制肿瘤血管生成,在多种恶性肿瘤中均显示出良好的治疗效果^[38]。一项阿帕替尼以及阿帕替尼四种主要代谢物的研究表明,食物可对阿帕替尼的两种代谢物造成影响^[39]。因此,推荐餐前 1 h 或餐后 2 h 服用阿帕替尼。

2.2.9 维莫非尼片 维莫非尼是 BRAF 丝氨酸-苏氨酸激酶某些突变体的小分子抑制剂,适用于治疗 BRAF^{V600} 突变阳性不可切除或转移性黑色素瘤。一项在 BRAF^{V600} 突变转移性黑色素瘤患者中的研究表明,与禁食相比,高脂饮食(800~1000 cal)可使维莫非尼的 C_{max} 增加 150%、AUC 增加 400%,且患者之间的变异性减少 49%^[40]。因此,建议维莫非尼与食物同服^[20]。

2.2.10 盐酸阿来替尼胶囊 阿来替尼是一种具有高度选择性的强效 ALK 和 RET 酪氨酸激酶抑制剂,适用于 ALK 阳性局部晚期或转移性非小细胞肺癌的治疗。有研究显示,随高脂、高热量饮食单次口服 600 mg 的阿来替尼,暴露量相对于空腹服药增加 3 倍^[20],因此,建议阿来替尼与食物同服。

2.2.11 曲美替尼片 曲美替尼是丝裂原活化蛋白激酶激酶(mitogen-activated protein kinase kinase 1,

MEK1)和 MEK2 以及 MEK1/MEK2 激酶的可逆性抑制剂,适用于 BRAF^{V600} 突变阳性不可切除或转移性黑色素瘤的治疗。食物可导致曲美替尼的 AUC 减少 25%、 C_{max} 减少 46%,并使其吸收延迟,最大血药浓度时间(t_{max})平均差为 3.9 h^[41]。因此,建议餐前至少 1 h 前或餐后至少 2 h 后服用曲美替尼。

2.2.12 甲磺酸达拉非尼胶囊 达拉非尼是某些突变型 BRAF 激酶的抑制剂,可联合曲美替尼用于 BRAF^{V600} 突变阳性不可切除或转移性黑色素瘤的治疗。一项在 BRAF^{V600} 突变实体瘤患者中的研究表明,高脂饮食可使达拉非尼的 C_{max} 降低 51%、AUC 降低 30%^[42], t_{max} 从 2.0 h 增加至 6.0 h^[43]。因此,建议餐前至少 1 h 前或餐后至少 2 h 后服用达拉非尼。

2.3 激素类口服抗肿瘤药物 激素类抗肿瘤药物通过与激素受体特异性结合发挥作用。激素受体均为胞浆蛋白和核蛋白,与激素的结合具有高度亲和力和特异性。内源性或外源性类固醇激素穿过细胞膜进入细胞后,与特异性受体结合形成激素受体复合物,并被活化进入细胞核,活化的激素受体复合物与染色质中的特殊受体结合,与核内多种成分发生作用,经过一系列酶促反应,引起 DNA 复制与细胞分裂,从而影响细胞的生理功能。口服激素类抗肿瘤药物中,食物对来曲唑片、阿那曲唑片、枸橼酸他莫昔芬片、枸橼酸托瑞米芬片、醋酸甲地孕酮片、氟他胺片均无影响,而对依西美坦片和醋酸阿比特龙片有影响。

2.3.1 依西美坦片 依西美坦是一种不可逆的甾体类芳香化酶抑制剂,用于晚期乳腺癌的内分泌治疗。一项临床试验显示^[44],与空腹状态相比,高脂饮食可使依西美坦的 C_{max} 增加 59.46%、AUC 增加 39.06%,提示食物可提高依西美坦的生物利用度。因此,建议餐后服用依西美坦。

2.3.2 醋酸阿比特龙片 阿比特龙是一种雄激素生物合成抑制剂,用于前列腺癌的治疗。在恶性肿瘤患者中,与空腹状态相比,阿比特龙与低脂饮食(7% 脂肪,300 cal)同时服用可使 C_{max} 增加至 7 倍、AUC 增加至 5 倍,与高脂饮食(57% 脂肪,825 cal)同时服用可使 C_{max} 增加至 17 倍、AUC 增加至 10 倍;食物可导致阿比特龙暴露量显著增加,为防止药物疗效可变性,建议空腹服用阿比特龙;服用阿比特龙前至少 2 h 内和之后至少 1 h 内不得进食^[45]。

食物对口服类抗肿瘤药物生物利用度的影响见表 2。

表 2 食物对口服抗肿瘤药物生物利用度的影响

Tab. 2 Effects of food on the bioavailability of oral anti-tumor drugs

药物类别	药物名称	药物剂型	食物的影响	服用时间
细胞毒类 抗肿瘤药 物	尿嘧啶替加氟	片剂	替加氟 C_{max} 降低 34%; 5-FU C_{max} 降低 70%, AUC 降低 37%; 尿嘧啶 C_{max} 降低 76%, AUC 降低 66%	服药前后 1 h 内不应进食
	依托泊苷	胶囊	影响依托泊苷的水溶性, 导致其在胃和小肠的溶解度降低	餐前口服
	替吉奥	胶囊	三种成分的 C_{max} 均有明显下降趋势, 奥替拉西钾的生物利 用度显著下降至 31.6%	餐后服用
	替莫唑胺	胶囊	C_{max} 降低 33%, AUC 降低 9%	餐前至少 1 h 前服用
	卡培他滨	片剂	卡培他滨 C_{max} 降低 60%, AUC 降低 35%; 5-FU C_{max} 降低 43%, AUC 降低 21%	餐后 30 min 内服用
	长春瑞滨	胶囊	进食患者恶心、呕吐的发生率及严重程度低于非进食患者	与食物同服
	氮芥	片剂	无影响	空腹或与食物同服均可
	甲氨蝶呤	片剂	无影响	空腹或与食物同服均可
靶向类口 服抗肿瘤 药物	伊马替尼	片剂	服用时间不受进食影响, 但食物可降低胃肠道不良反应的 发生风险	与食物同服
	拉帕替尼	片剂	低脂饮食 AUC 增加 3 倍, C_{max} 增加 2.5 倍; 高脂饮食 AUC 增 加 4 倍, C_{max} 增加 3 倍, 但皮疹和腹泻等不良反应的发生率和 严重程度也显著增加	餐前 1 h 或餐后 2 h 服用
	厄洛替尼	片剂	AUC 增加 40%, C_{max} 增加 34%, 不良反应的发生风险增加	餐前 1 h 或餐后 2 h 服用
	索拉非尼	片剂	高脂饮食 AUC 降低 29%, C_{max} 降低 38%	空腹或伴低、中脂饮食服用
	帕唑帕尼	片剂	AUC 和 C_{max} 分别增加近 2 倍	餐前 1 h 或餐后 2 h 服用
	塞瑞替尼	胶囊	AUC 和 C_{max} 分别增加 54% 和 45%, 但肝功能损害等不良反 应的发生风险也随之增加	空腹服用
	阿法替尼	片剂	AUC 降低 39%, C_{max} 降低 51%	餐前 1 h 或餐后 3 h 服用
	阿帕替尼	片剂	对阿帕替尼的两种代谢物造成影响	餐后 30 min 服用
	维莫非尼	片剂	高脂饮食使维莫非尼 C_{max} 增加 150%, AUC 增加 400%, 食物 可使患者之间的可变性减少 49%	与食物同服
	阿来替尼	胶囊	进食与禁食的副作用无明显差异	与食物同服
	曲美替尼	片剂	AUC 减少 25%, C_{max} 减少 46%	餐前至少 1 h 前或餐后至少 2 h 后服用
	达拉非尼	胶囊	高脂饮食导致 C_{max} 降低 51%, AUC 降低 30%, t_{max} 从 2.0 h 增 加至 6.0 h	餐前至少 1 h 前或餐后至少 2 h 后服用
	吉非替尼	片剂	C_{max} 增加 32%, AUC 增加 37%, 影响不明显	空腹或与食物同服均可
	埃克替尼	片剂	无影响	空腹或与食物同服均可
	克唑替尼	胶囊	无影响	空腹或与食物同服均可
	奥希替尼	片剂	无影响	空腹或与食物同服均可
	阿昔替尼	片剂	无影响	空腹或与食物同服均可
	舒尼替尼	胶囊	无影响	空腹或与食物同服均可
	奥拉帕利	片剂	无影响	空腹或与食物同服均可
	依维莫司	片剂	无影响	空腹或与食物同服均可
激素类口 服抗肿瘤 药物	依西美坦	片剂	C_{max} 增加 59.46%, AUC 增加 39.06%	餐后服用
	阿比特龙	片剂	与低脂饮食同时服用, C_{max} 增加至 7 倍, AUC 增加至 5 倍; 与 高脂饮食同时服用, C_{max} 增加至 17 倍, AUC 增加至 10 倍, 药 物暴露量显著增加	服药之前至少 2 h 内和之 后至少 1 h 内不得进食
	来曲唑	片剂	无影响	空腹或与食物同服均可

续表2

药物类别	药物名称	药物剂型	食物的影响	服用时间
	阿那曲唑	片剂	无影响	空腹或与食物同服均可
	他莫昔芬	片剂	无影响	空腹或与食物同服均可
	托瑞米芬	片剂	无影响	空腹或与食物同服均可
	甲地孕酮	片剂	无影响	空腹或与食物同服均可
	氟他胺	片剂	无影响	空腹或与食物同服均可

3 结论

食物对口服抗肿瘤药物生物利用度的影响主要表现为导致 C_{max} 和 AUC 升高或降低以及药物溶解度变化,最终对药物的生物利用度造成影响。需要空腹服用的药物有依托泊苷、替莫唑胺、索拉非尼、塞瑞替尼;需要与食物同服的药物有长春瑞滨、伊马替尼、维莫非尼、阿来替尼;需要避免与食物同服的药物有尿嘧啶替加氟、替吉奥、卡培他滨、拉帕替尼、厄洛替尼、帕唑帕尼、阿法替尼、阿帕替尼、曲美替尼、达拉非尼、依西美坦、阿比特龙。临床需注意食物对口服抗肿瘤药物生物利用度的影响,加强患者相关知识的宣教,指导患者合理用药,从而保证用药的有效性和安全性。

参考文献

- [1] BENET L Z. The role of BCS (biopharmaceutics classification system) and BDDCS (biopharmaceutics drug disposition classification system) in drug development [J]. J Pharm Sci, 2013, 102(1): 34-42. DOI: 10.1002/jps.23359.
- [2] WU C Y, BENET L Z. Predicting drug disposition via application of BCS: transport/absorption/elimination interplay and development of a biopharmaceutics drug disposition classification system [J]. Pharm Res, 2005, 22(1): 11-23. DOI: 10.1007/s11095-004-9004-4.
- [3] SINGH B N, MALHOTRA B K. Effects of food on the clinical pharmacokinetics of anticancer agents: underlying mechanisms and implications for oral chemotherapy [J]. Clin Pharmacokinet, 2004, 43(15): 1127-1156. DOI: 10.2165/00003088-200443150-00005.
- [4] US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, AND DRUG ADMINISTRATION FOOD, AND CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH. Guidance for industry: food-effect bioavailability and fed bioequivalence studies [EB/OL]. [2020-06-15]. <http://www.fda.gov/downloads/Regulatory-Information/Guidances/UCM126833.pdf>.
- [5] YU H, STEEGHS N, NIJENHUIS C M, et al. Practical guidelines for therapeutic drug monitoring of anticancer tyrosine kinase inhibitors: focus on the pharmacokinetic targets [J]. Clin Pharmacokinet, 2014, 53(4): 305-325. DOI: 10.1007/s40262-014-0137-2.
- [6] KOBUCHI S, ITO Y, TAKAMATSU D, et al. Circadian variations in the pharmacokinetics of the oral anticancer agent tegafur-

- uracil (UFT) and its metabolites in rats [J]. Eur J Pharm Sci, 2018, 123: 452-458. DOI: 10.1016/j.ejps.2018.08.004.
- [7] DAMLE B, RAVANDI F, KAUL S, et al. Effect of food on the oral bioavailability of UFT and leucovorin in cancer patients [J]. Clin Cancer Res, 2001, 7(3): 517-523.
- [8] GABER M, ELHASANY K A, SABRA S, et al. Co-administration of tretinoin enhances the anti-cancer efficacy of etoposide via tumor-targeted green nano-micelles [J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2020, 192: 110997. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2020.110997.
- [9] NAJAR I A, JOHRI R K. Pharmaceutical and pharmacological approaches for bioavailability enhancement of etoposide [J]. J Biosci, 2014, 39(1): 139-144. DOI: 10.1007/s12038-013-9399-3.
- [10] SHIRASAKA T, SHIMAMATO Y, OHSHIMO H, et al. Development of a novel form of an oral 5-fluorouracil derivative (S-1) directed to the potentiation of the tumor selective cytotoxicity of 5-fluorouracil by two biochemical modulators [J]. Anticancer Drugs, 1996, 7(5): 548-557. DOI: 10.1097/00001813-199607000-00010.
- [11] CHEN Y, JIANG Y, QU J J, et al. Pharmacokinetic and bioequivalence study of new S-1 capsule in Chinese cancer patients [J]. Eur J Pharm Sci, 2020, 151: 105384. DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105384.
- [12] SCHEULEN M E, SAITO K, HILGER R A, et al. Effect of food and a proton pump inhibitor on the pharmacokinetics of S-1 following oral administration of S-1 in patients with advanced solid tumors [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2012, 69(3): 753-761. DOI: 10.1007/s00280-011-1761-2.
- [13] YOSHIDA K, IKEDA K, YOSHISUE K, et al. Population pharmacokinetic (PPK) analysis for 5-FU, tegafur (FT), gimeracil (CDHP), and oteracil potassium (Oxo) in the eight clinical studies of S-1 in Western patients with advanced solid tumors [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(4_suppl): 53. DOI: 10.1200/jco.2011.29.4_suppl.53.
- [14] CAI H Q, LIU A S, ZHANG M J, et al. Identifying predictive gene expression and signature related to temozolomide sensitivity of glioblastomas [J]. Front Oncol, 2020, 10: 669. DOI: 10.3389/fonc.2020.00669.
- [15] BRADA M, JUDSON I, BEALE P, et al. Phase I dose-escalation and pharmacokinetic study of temozolomide (SCH 52365) for refractory or relapsing malignancies [J]. Br J Cancer, 1999, 81(6): 1022-1030. DOI: 10.1038/sj.bjc.6690802.
- [16] XIAO A T, TONG Y X, XU X S, et al. Preoperative nutritional status contributes to the development of neutropenia event in patients with gastric cancer receiving CAPEOX adjuvant chemotherapy [J]. Front Oncol, 2020, 10: 692. DOI: 10.3389/fonc.2020.00692.

- [17] US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Capecitabine (XELODA)—summary basis of approval (1998) [EB/OL]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2000/208961bl.pdf.
- [18] JIA Y S, WEN X Y, GONG Y F, et al. Current scenario of indole derivatives with potential anti-drug-resistant cancer activity [J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 200: 112359. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112359.
- [19] GEBBIA V, PUOZZO C. Oral versus intravenous vinorelbine: clinical safety profile [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2005, 4(5): 915–928. DOI: 10.1517/14740338.4.5.915.
- [20] VEERMAN G D M, HUSSAARTS K G A M, JANSMA F G A, et al. Clinical implications of food–drug interactions with small–molecule kinase inhibitors [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(5): e265–e279. DOI: 10.1016/S1470–2045(20)30069–3.
- [21] LEE J, KO J, KIM H J, et al. Imatinib mesylate elicits extracellular signal–related kinase (ERK) activation and enhances the survival of γ –irradiated epithelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 506(4): 939–943. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.10.095.
- [22] PENG B, LLOYD P, SCHRAN H. Clinical pharmacokinetics of imatinib [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2005, 44(9): 879–894. DOI: 10.2165/00003088–200544090–00001.
- [23] ADJIBADE P, SIMONEAU B, LEDOUX N, et al. Treatment of cancer cells with Lapatinib negatively regulates general translation and induces stress granules formation [J]. *PLoS One*, 2020, 15(5): e0231894. DOI: 10.1371/journal.pone.0231894.
- [24] DEVRIESE L A, KOCH K M, MERGUI–ROELVINK M, et al. Effects of low–fat and high–fat meals on steady–state pharmacokinetics of lapatinib in patients with advanced solid tumours [J]. *Invest New Drugs*, 2014, 32(3): 481–488. DOI: 10.1007/s10637–013–0055–4.
- [25] LIU D Y, JIANG J, ZHANG L, et al. Clinical pharmacokinetics of Icotinib, an anti–cancer drug: evaluation of dose proportionality, food effect, and tolerability in healthy subjects [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 73(4): 721–727. DOI: 10.1007/s00280–014–2398–8.
- [26] MARTIN P, OLIVER S, KENNEDY S J, et al. Pharmacokinetics of vandetanib: three phase I studies in healthy subjects [J]. *Clin Ther*, 2012, 34(1): 221–237. DOI: 10.1016/j.clinthera.2011.11.011.
- [27] AGUIAR P, ROITBERG F, LOPES G, et al. Distinct models to assess the cost–effectiveness of EGFR–tyrosine kinase inhibitors for the treatment of metastatic non–small cell lung cancer in the context of the Brazilian Unified Health Care System [J]. *J Bras Pneumol*, 2020, 46(4): e20180255. DOI: 10.36416/1806–3756/e20180255.
- [28] RUIZ–GARCIA A, MASTERS J C, MENDES DA COSTA L, et al. Effect of food or proton pump inhibitor treatment on the bioavailability of dacomitinib in healthy volunteers [J]. *J Clin Pharmacol*, 2016, 56(2): 223–230. DOI: 10.1002/jcph.588.
- [29] TANG W W, CHEN Z Y, ZHANG W L, et al. The mechanisms of sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma: theoretical basis and therapeutic aspects [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 87. DOI: 10.1038/s41392–020–0187–x.
- [30] KIM G M, KIM M D, KIM D Y, et al. Transarterial chemoembolization using sorafenib in a rabbit VX2 liver tumor model: pharmacokinetics and antitumor effect [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2016, 27(7): 1086–1092. DOI: 10.1016/j.jvir.2016.02.032.
- [31] STAMATI K, REDONDO P A, NYGA A, et al. The anti–angiogenic tyrosine kinase inhibitor Pazopanib kills cancer cells and disrupts endothelial networks in biomimetic three–dimensional renal tumouroids [J]. *J Tissue Eng*, 2020, 11: 2041731420920597. DOI: 10.1177/2041731420920597.
- [32] WILLEMSSEN A E C A B, LUBBERMAN F J E, 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. DOI: 10.1016/j.drudis.2016.03.002.
- [33] VERHEIJEN R B, BEIJNEN J H, SCHELLENS J H M, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of pazopanib: towards optimized dosing [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2017, 56(9): 987–997. DOI: 10.1007/s40262–017–0510–z.
- [34] ZHAO D H, CHEN J, CHU M M, et al. Pharmacokinetic–based drug–drug interactions with anaplastic lymphoma kinase inhibitors: a review [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 1663–1681. DOI: 10.2147/DDDT.S249098.
- [35] LAU Y Y, GU W, LIN T, et al. Effects of meal type on the oral bioavailability of the ALK inhibitor ceritinib in healthy adult subjects [J]. *J Clin Pharmacol*, 2016, 56(5): 559–566. DOI: 10.1002/jcph.619.
- [36] ZHAO Y, LIU J T, CAI X Y, et al. Efficacy and safety of first line treatments for patients with advanced epidermal growth factor receptor mutated, non–small cell lung cancer: systematic review and network meta–analysis [J]. *BMJ*, 2019, 367: l5460. DOI: 10.1136/bmj.l5460.
- [37] YAP T A, VIDAL L, ADAM J, et al. Phase I trial of the irreversible EGFR and HER2 kinase inhibitor BIBW 2992 in patients with advanced solid tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(25): 3965–3972. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.7278.
- [38] SUN X D, LI J, LI Y Z, et al. Apatinib, a novel tyrosine kinase inhibitor, promotes ROS–dependent apoptosis and autophagy via the Nrf2/HO–1 pathway in ovarian cancer cells [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 3145182. DOI: 10.1155/2020/3145182.
- [39] DING J F, CHEN X Y, DAI X J, et al. Simultaneous determination of apatinib and its four major metabolites in human plasma using liquid chromatography–tandem mass spectrometry and its application to a pharmacokinetic study [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2012, 895/896: 108–115. DOI: 10.1016/j.jchromb.2012.03.027.
- [40] RIBAS A, ZHANG W J, CHANG I, et al. The effects of a high–fat meal on single–dose vemurafenib pharmacokinetics [J]. *J Clin Pharmacol*, 2014, 54(4): 368–374. DOI: 10.1002/jcph.255.
- [41] COX D S, PAPADOPOULOS K, FANG L, et al. Evaluation of the effects of food on the single–dose pharmacokinetics of trametinib, a first–in–class MEK inhibitor, in patients with cancer [J]. *J Clin Pharmacol*, 2013, 53(9): 946–954. DOI: 10.1002/jcph.115.
- [42] OUELLET D, GROSSMANN K F, LIMENTANI G, et al. Effects of particle size, food, and capsule shell composition on the oral bioavailability of dabrafenib, a BRAF inhibitor, in patients with BRAF mutation–positive tumors [J]. *J Pharm Sci*, 2013, 102(9): 3100–3109. DOI: 10.1002/jps.23519.
- [43] PUSZKIEL A, NOÉ G, BELLESOEUR A, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dabrafenib [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2019, 58(4): 451–467. DOI: 10.1007/s40262–018–0703–0.

- [44] VALLE M, DI SALLE E, JANNUZZO M G, et al. A predictive model for exemestane pharmacokinetics/pharmacodynamics incorporating the effect of food and formulation [J]. Br J Clin Pharmacol, 2005, 59(3): 355-364. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2005.02335.x.
- [45] FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Zytiga (abiraterone acetate) product label [EB/OL]. [2016-10-20]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/2023791bl.pdf.
- 收稿日期: 2020-09-01 校稿: 于静 李征

本文引用格式: 徐晓菲, 张奇兵, 肖洪涛, 等. 进食时机对口服抗肿瘤药物生物利用度影响的研究进展[J]. 肿瘤药学, 2022, 12(1): 28-35. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.01.05.

Cite this article as: XU Xiaofei, ZHANG Qibing, XIAO Hongtao, et al. Research progress on the effects of timing of taking food on the bioavailability of oral anti-tumor drugs[J]. Anti-tumor Pharmacy, 2022, 12(1): 28-35. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.01.05.

《肿瘤药学》第二届编委会

编委会主任: 肖亚洲

主编: 王 静

副主编: 董晓荣 廖前进 刘昭前 欧阳取长 伍 奕
向 阳 杨 农 杨小平 张会来 周 辉

名誉主编: 任华益

学术顾问: 韩 锐 霍仕文 马 军 梅建明 孙 燕(院士)
王忠民 杨汉煜 胥 彬 甄永苏(院士) 周宏灏(院士)

编委:

蔡净亭	陈 力	陈临溪	陈 攀	谌 贇
程 岩	戴 助	邓 敏	邓锡云	丁 一
范 磊	方唯意	符一岚	付滢舟	郝志英
胡哲煜	黄 奕	贾馨竹	蒋 涛	李贵玲
李金兰	李明君	李 宁	李奇灵	李清林
李 妍	李 洋	李 政	李志铭	李子明
廖德华	刘 洪	刘继勇	刘 俊	刘 鹏
刘 韶	刘 耀	刘 颖	刘志刚	龙 瀛
鲁智豪	陆劲松	罗晨辉	梅 恒	蒲兴祥
申 竑	沈爱宗	沈 波	史 琛	宋永喜
宋正波	苏 敏	孙 涛	覃 丽	唐海林
唐 洁	佟仲生	涂 剑	王碧芸	王 俊
王树森	王 涛	王晓稼	魏永长	温 灏
吴辉菁	吴娜怡园	吴文一	向 波	肖海帆
肖洪涛	肖 玲	谢建飞	谢阳春	徐崇锐
徐康平	徐芹芹	许湘华	颜 苗	阳 帆
杨海燕	杨云鹏	尹如铁	于鲁海	袁 芃
曾 亮	曾媚姿	曾 珊	张春波	张乐蒙
张瑞光	张师前	张英丽	张永昌	赵东陆
郑 虹	钟 警	周芙玲	周文虎	周钰娟
周泽平	邹冬玲	左笑丛		