

# Interaction between Commonly Used Flavouring in Kitchen and P-Glycoprotein

Jie Li

Department of chemical engineering, Zibo Vocational College, Zibo Shandong  
Email: 45321140@qq.com

Received: Aug. 13<sup>th</sup>, 2017; accepted: Aug. 24<sup>th</sup>, 2017; published: Aug. 31<sup>th</sup>, 2017

---

## Abstract

To review the interaction between commonly used flavouring in kitchen and P-Glycoprotein. A computer-based retrieval of Pub Med, Elsevier ScienceDirect and CNKI databases was performed for articles concerning the interaction between commonly used flavouring in kitchen and P-Glycoprotein published from 1978 to 2017. The keywords were “P-糖蛋白, 姜黄, 生姜, 大蒜, 胡椒, 辣椒” and “P-Glycoprotein, *Curcuma*, Curcumine, Fresh Ginger, Garlic, Pepper, Piperine, Capsicum Chilli, Capsicine, Red Pigment” in Chinese and English, respectively. Many commonly used flavouring in kitchen induce or inhibit P-Glycoprotein function. Thus, the possibility of risk between daily diet and drug should be prevented.

## Keywords

Flavouring, P-Glycoprotein, *Curcuma*, Garlic, Pepper, Capsicum Chilli

---

# 常用厨房调味品与P-糖蛋白的相互作用

李 杰

淄博职业学院, 化学工程系, 山东 淄博  
Email: 45321140@qq.com

收稿日期: 2017年8月13日; 录用日期: 2017年8月24日; 发布日期: 2017年8月31日

---

## 摘 要

综述常用厨房调味品与P-糖蛋白的相互作用。以“P-糖蛋白、姜黄、生姜、大蒜、胡椒、辣椒”为中文检索词, 以“P-Glycoprotein, *Curcuma*, Curcumine, Fresh Ginger, Garlic, Pepper, Piperine, Capsicum Chilli, Capsicine, Red Pigment”为英文检索词, 由第一作者检索Pub Med数据库、Elsevier Science-

Direct、中国知网等数据库中关于常用厨房调味品与P-糖蛋白的相互作用的文章。许多常用厨房调味品存在诱导或抑制P-糖蛋白的作用，所以应该防止日常饮食与药物相互作用时可能发生的风险。

## 关键词

调味品, P-糖蛋白, 姜黄, 大蒜, 胡椒, 辣椒

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

调味品能增加菜肴的色、香、味，促进食欲，有益于人体健康的辅助食品。它的主要功能是增进菜品质量，满足消费者的感官需要，从而刺激食欲，增进人体健康。根据“药食同源”，许多药食两用的食物在疾病治疗和保健方面具有独特优势，得到越来越多人的认可。药食两用的食物含有多种生物活性成分，由于肝肠药物代谢酶(主要是细胞色素 P450s)和药物载体(如 P-糖蛋白, pgp)的诱导和抑制作用，食物存在与多种食物或药物发生相互作用的可能，这种相互作用可降低疗效和导致毒副反应，因此确定食物中潜在的 Pgp 调节剂，提高食物与食物、食物与药物联合应用的安全性具有重要意义[1]。

## 2. 常用厨房调味品与 P-糖蛋白的相互作用

### 2.1. 姜黄

姜黄(*Curcuma*), 又名黄姜, 为姜科植物姜黄(*Curcuma longa* L.)的干燥根茎, 其功能主治破血行气, 通经止痛。其主要活性成分姜黄素被广泛地用作香料, 具有抗氧化, 延缓衰老, 抗肿瘤、抗炎及免疫调节等生理活性, 其毒副作用小, 作为一种功能性保健品受到国内外的广泛关注。然而, 姜黄素在肝和肠中能快速的代谢(主要是葡萄糖醛酸转移酶和磺基转移酶 1A1/1A3), 导致其生物利用度很低[2], 从而限制了临床应用。人服用(360~180 mg/天)4 个月后, 血药浓度几乎检测不到[3]。

姜黄素培养高水平表达 Pgp 的大鼠原代肝细胞 72 h, 能够剂量依赖性地抑制 Pgp 功能[4]。Anuchapreeda 等[5]用姜黄素(1、5、10  $\mu\text{mol}$ )处理人类宫颈癌 KB-V1 细胞 72 h, 姜黄素浓度依赖性显著地降低了 Pgp 蛋白表达和 Mdr1 mRNA 水平( $P < 0.05$ )。Western Blot 结果显示 Pgp 的蛋白表达分别下降 8%、43%和 69%, 逆转录聚合酶链反应(RT-PCR)结果显示 Mdr1 mRNA 的表达分别降低了 17%、22%、40%。用 30  $\mu\text{mol}$  的姜黄素处理细胞 60 min, 可使罗丹明 123 在细胞中的蓄积增加 2.6 倍。另外, 姜黄素抑制了三磷酸腺苷酶(ATPase)的活性, 也抑制了 Pgp 和哌唑嗪类似物的光亲和标记, 此结果显示姜黄素和 Pgp 有直接的相互作用, 可能和哌唑嗪结合于同一位点。Limtrakul P 等[6]分别考察了姜黄素、去甲氧基姜黄素、二去甲氧基姜黄素对人类宫颈癌 KB-V1 细胞中 Pgp 表达和 Mdr1 mRNA 水平的影响。结果显示, 与对照组(DMSO 组)相比, 5  $\mu\text{mol}$  的姜黄素、去甲氧基姜黄素、二去甲氧基姜黄素使得 Pgp 的表达分别降低 43%、10%、88%, Mdr1 mRNA 的表达量分别降低 30%、13%、49%。可见, 与姜黄素相比, 二去甲氧基姜黄素抑制 Pgp 的活性更强。

### 2.2. 生姜

生姜, 又名姜、鲜姜, 为姜科植物姜(*Zingiber officinale*)的新鲜根茎, 重在发散风寒, 故“克而不守”;

也可治疗各种呕吐,有“呕家圣药”之称。现已发现姜精油(0.15%~0.17%),多糖类(5.97%),烯类(61.41%),黄酮类(2.63%),甾醇类、姜油树脂、姜黄素、姜辣素等等 100 多种化学成分,对心脑血管系统、消化系统、血液系统、免疫系统及神经系统等有广泛的药理活性。生姜是人们日常饮食中不可缺少的调味品,煎炒、生食、腌制均可。

50  $\mu\text{mol}$  [6]-姜辣素培养 KB-C2 细胞 2 小时,与对照组相比,[6]-姜辣素可浓度依赖性地抑制 Pgp 底物柔红霉素在 KB-C2 细胞内的浓度,显著增加罗丹名-123 在细胞内的浓度,而且能够使得 KB-C2 细胞对 Pgp 底物长春新碱的毒性更加敏感[7]。所以[6]-姜辣素对 P 糖蛋白具有抑制作用,在药食相互作用方面需谨慎。

### 2.3. 大蒜

大蒜(Garlic),为百合科葱属植物蒜(*Allium sativum* L.),含挥发油约 0.2%,油中主要成分为大蒜辣素,具有杀菌作用;用于痢疾泄泻,解毒、杀虫。大蒜是人们日常饮食中不可缺少的调味品,煎炒、生食、煮食均可。大蒜入药可用于治疗动脉硬化、高血压、高胆固醇、呼吸道感染、支气管炎和关节痛等病症。其具有抗微生物和增强免疫功能的作用,因此还常用于改善 HIV 感染者的健康状况和治疗感染。大蒜中含有高水平的含硫化合物、大量黄酮/异黄酮类化合物,如川陈皮素,槲皮素,芦丁和红桔素,多糖,前列腺素,皂苷和萜类(如柠檬醛,香叶醇,沉香醇, $\alpha$  和  $\beta$ -水芹烯)等。大蒜中的有机硫是其有效生物活性成分,其他成分,如 S-烯丙半胱氨酸, S-烯丙半胱氨酸, N- $\alpha$ -果糖基精氨酸也可能发挥作用[8]。

利用重组人 Pgp 膜和 ATP 酶比色分析法,生大蒜及加工大蒜可以刺激 ATPase 活性,抑制 Pgp 作用,但抑制作用低于 Pgp 抑制剂维拉帕米[9]。健康志愿者连续 3 周食用大蒜后,体内沙奎那韦(蛋白酶抑制剂, CYP3A4 和 Pgp 共同底物) AUC 和 Cmax 分别下降 51% 和 54%,导致沙奎那韦的生物利用度降低,但系统清除率不变,这可能归因于肠黏膜中 CYP3A4,但大蒜诱导 Pgp 的可能性也不能排除。经历 10 天的清除期后,大蒜的 AUC 不能恢复至原来水平,只有 60%~70%,这可能是由于大蒜产生代谢,其代谢产物具有很长的半衰期,从而延长对 CYP3A4 和 Pgp 的影响;也可能因为长期共同服用大蒜,导致沙奎那韦代谢产物的形成和累积,从而影响 Pgp [10]。这就可以解释病人体内沙奎那韦浓度降低的延迟。

但是,健康志愿者连续 4 天服用大蒜没有明显改变 HIV-1 蛋白酶抑制剂利托那韦的药动学特性,虽然其血药浓度有下降趋势[11]。这与大蒜对沙奎那韦的影响不同。利托那韦是 CYP3A4 抑制剂和诱导剂,所以单次给药不能反映药物的稳态浓度。对利托那韦各种药物处置通路的短暂诱导和抑制作用使得其药动学特性不可观测。也可能是大蒜的服用时间短,不足以引起其浓度明显改变。然而,利托那韦多次给药后大蒜对其影响比单次给药后小,因为利托那韦在第一个 2 周治疗期间会发生自身诱导作用[12],可能使进一步的诱导作用最小化。

Laroche 等[13]报道两名 HIV 感染患者服用大蒜产品超过 2 周,在开始进行含利托那韦的抗逆转录病毒治疗后(400 或 600 mg 一日两次)引起了严重的胃肠道毒性。停止使用大蒜或利托那韦后,症状消失。再次共同服用大蒜和低剂量利托那韦(100 mg 一日两次)会引起胃肠道症状复发。由于大蒜与蛋白酶抑制剂合用会产生潜在的副作用,所以在用做 HIV 感染病人的饮食补充剂时需谨慎。病人单独服用蛋白酶抑制剂利托那韦需避免使用大蒜产品。无论是不是提高了 CYP 抑制剂如利托那韦的药代动力学行为,能否抑制大蒜诱导的沙奎那韦浓度改变仍有待研究。

### 2.4. 胡椒

胡椒广泛应用于香料和植物药,主要成分包括胡椒碱、挥发油、木质素等,具有止泻、抗炎、保肝、免疫调节、抗氧化等作用;王颖等的研究表明黑白胡椒的抗氧化、清除自由基的能力强于抗氧化剂,如 BHT、

PG、Vc 等，而且黑胡椒强于白胡椒[14]。

在 Caco-2 细胞中，胡椒碱可以抑制 Pgp 底物地高辛和环孢菌素的转运，IC<sub>50</sub> 值分别为 15.5 μM 和 74.1 μM [15]。含 1 g 黑胡椒的 200 mL 汤中大约含有 1.1 mmol 胡椒碱[16]，肠内浓度可能达到其 IC<sub>50</sub> 值，从而抑制 Pgp 和 CYP3A4 活性。口服 1 g 黑胡椒后，胡椒碱的最大血药浓度较低，在微克范围内[17]，可促进附加的系统效应。因为胡椒碱抑制肠上皮细胞和肝细胞中 Pgp、CYP3A4 的表达，从而影响药物的首过消除，所以可能改变 Pgp 和 CYP3A4 共同底物的血药浓度，特别是以口服方式给药。

胡椒碱改变了 Pgp 底物的药代动力学，如苯妥英和利福平。健康志愿者口服黑胡椒显著增加了苯妥英的吸收常数和浓度-时间曲线下面积(AUC)，降低了其消除速率。实验显示，一次给予 1 g 黑胡椒，苯妥英的 AUC 和消除半衰期都加倍[17]。另外，胡椒碱还能显著提高肺结核患者血液中 Pgp 底物利福平的浓度[18]。大鼠同时口服胡椒碱(20 mg/kg)和姜黄素(2 g/kg)后，姜黄素的生物利用度增加了 154%，半衰期和清除率则显著下降。人同时食用胡椒碱和姜黄素后，可显著增加姜黄素的浓度，提高生物利用度近 20 倍[19]。这除了与胡椒碱抑制了姜黄素的首过消除有关外，还与胡椒碱对 Pgp 的抑制作用有关。

## 2.5. 辣椒

辣椒广泛的用作调味品，主要成分为辣椒碱、辣椒红色素、胡萝卜素等，入药具有止痛、抗氧化、降低胆固醇、降血压、保护心血管健康等作用[20]。美国食品药品监督管理局(FDA)已经通过了含 8% 辣椒素的贴剂(Qutenza)用于治疗带状疱疹后神经痛。

在 Caco-2 细胞的转运研究中，辣椒素在低于细胞毒性的浓度时(10~100 mM)就能够显著抑制 Pgp 介导的[3H]-地高辛的转运，而且，这种抑制作用依赖于辣椒素的浓度及作用时间。培养 Caco-2 细胞 48、72 h 时，姜黄素(50~100 mM)通过上调 Pgp 蛋白和 MDR1 mRNA 水平增强 Pgp 的活性[21]。辣椒素能够逆转阿霉素在人类多重耐药癌细胞 KB-C2 中的耐药性，而且在很低的浓度时就可以显著增加 Pgp 底物地高辛的透过[7]。也有研究表明辣椒素可以通过影响肠粘膜的通透性而使某些抗生素药物如头孢唑林，头孢氨苄的血药浓度增加。

## 3. 结论

药食同源的食物所含成分丰富而复杂，所以与 Pgp 发生相互作用的可能性很大。由于肝药代谢酶 CYP3A4 的底物与 Pgp 的底物具有很大的同源性；而且，一些 CYP3A4 诱导剂或抑制剂也可以同时调节 Pgp。除以上已经进行过体内外实验研究或者有相关临床报道的常用调味品外，对一些能影响肝药代谢酶 CYP3A4 活性的植物药如独活、白芷、红花等中草药在临床上与其他药物合用都应引起注意，尤其对于不良反应严重、治疗窗窄的 P-糖蛋白底物应密切观察血药浓度，尽量避免合用，防止日常饮食与药物相互作用或联合用药时可能发生的风险。

## 参考文献 (References)

- [1] Zhou, S., Lim, L.Y. and Chowbay, B. (2004) Herbal Modulation of P-Glycoprotein. *Drug Metabolism Reviews*, **36**, 57-104. <https://doi.org/10.1081/DMR-120028427>
- [2] Ireson, C., Jones, D., Orr, S., Coughtrie, M., Boocock, D., Williams, M., et al. (2002) Metabolism of the Cancer Chemopreventive Agent Curcumin in Human and Rat Intestine. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, **11**, 105-111.
- [3] Sharma, R., McLelland, H., Hill, K., Ireson, C., Euden, S., Manson, M., et al. (2001) Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Study of Oral *Curcuma* Extract in Patients with Colorectal Cancer. *Clinic Cancer Research*, **7**, 1894-900.
- [4] Romiti, N., Tongiani, R., Cervelli, F. and Chieli, E. (1998) Effects of Curcumin on P-Glycoprotein in Primary Cultures of Rat Hepatocytes. *Life Science*, **62**, 2349-2358. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(98\)00216-1](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(98)00216-1)
- [5] Anuchapreeda, S., Leechanachai, P., Smith, M., Ambudkar, S. and Limtrakul, P. (2002) Modulation of P-Glycoprotein

- Expression and Function by Curcumin in Multidrug-Resistant Human KB Cells. *Biochemical Pharmacology*, **64**, 573-582. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(02\)01224-8](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(02)01224-8)
- [6] Limtrakul, P., Anuchapreeda, S. and Buddhasukh, D. (2004) Modulation of Human Multidrug-Resistance MDR-1 Gene by Natural Curcuminoids. *BMC Cancer*, **17**, 13. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-4-13>
- [7] Nabekura, T., Kamiyama, S. and Kitagawa, S. (2005) Effects of Dietary Chemopreventive Photochemical on P-Glycoprotein Function. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **327**, 866-870. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.12.081>
- [8] 马丽娜, 李峰杰, 陈坚, 李贻奎. 大蒜主要活性成分及药理作用研究进展[J]. 中国药理学通报, 2014, 30(6): 760-763.
- [9] Foster, B., Foster, M., Vandenhoeck, S., Krantis, A., Budzinski, J., Arnason, J., *et al.* (2001) An *In Vitro* Evaluation of Human Cytochrome P450 3A4 and P-Glycoprotein Inhibition by Garlic. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **4**, 176-184.
- [10] Piscitelli, S., Burstein, A., Chaitt, D., Alfaro, R. and Falloon, J. (2000) Indinavir Concentrations and St. John' s Wort. *Lancet*, **355**, 547-548. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)05712-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)05712-8)
- [11] Gallicano, K., Foster, B. and Choudhri, S. (2003) Effect of Short-Term Administration of Garlic Supplements on Single-Dose Ritonavir Pharmacokinetics in Healthy Volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **55**, 199-202. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2003.01736.x>
- [12] Gisolf, E., Heeswijk, R.V., Hoetelmans, R. and Danner, S. (2000) Decreased Exposure to Saquinavir in HIV-1 Infected Patients after Long-Term Antiretroviral Therapy Including Ritonavir and Saquinavir. *Aids*, **14**, 801-805. <https://doi.org/10.1097/00002030-200005050-00005>
- [13] Laroche, M., Choudhr, S., Gallicano, K. and Foster, B. (1998) Severe Gastrointestinal Toxicity with Concomitant Ingestion of Ritonavir and Garlic. *Canadian Journal of Infectious Diseases*, **9**, 471.
- [14] 王颖, 姜子涛, 李荣, 胡耿辉. 黑胡椒和白胡椒精油抗氧化性能及清除自由基能力的比较[J]. 中国调味品, 2009, 34(5): 50-53.
- [15] Bhardwaj, R., Glaeser, H., Becquemont, L., Klotz, U., Gupta, S. and Fromm, M. (2002) Piperine, a Major Constituent of Black Pepper, Inhibits Human Pglycoprotein and CYP3A4. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **302**, 645-650. <https://doi.org/10.1124/jpet.102.034728>
- [16] Jensen-Jarolim, E., Gajdzik, L., Haberl, I., Kraft, D., Scheiner, O. and Graf, J. (1998) Hot Spices Influence Permeability of Human Intestinal Epithelial Monolayers. *Journal of Nutrition*, **128**, 577-581.
- [17] Velpandian, T., Jasuja, R., Bhardwaj, R., Jaiswal, J. and Gupta, S. (2001) Piperine in Food: Interference in the Pharmacokinetics of Phenytoin. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, **26**, 241-247.
- [18] Zutshi, R., Singh, R., Zutshi, U., Johri, R. and Atal, C. (1985) Influence of Piperine on Rifampicin Blood Levels in Patients of Pulmonary Tuberculosis. *Journal of the Association of Physicians of India*, **33**, 223-224.
- [19] Shoba, G., Joy, D., Joseph, T., Majeed, M., Rajendran, R. and Srinivas, P. (1998) Influence of Piperine on the Pharmacokinetics of Curcumin in Animals and Human Volunteers. *Planta Medica*, **64**, 353-356. <https://doi.org/10.1055/s-2006-957450>
- [20] Han, J. and Isoda, H. (2009) Capsaicin Induced the Upregulation of Transcriptional and Translational Expression of Glycolytic Enzymes Related to Energy Metabolism in Human Intestinal Epithelial Cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **57**, 11148-11153. <https://doi.org/10.1021/jf901943q>
- [21] Han, Y., Tan, T.M. and Lim, L.Y. (2006) Effects of Capsaicin on P-gp Function and Expression in Caco-2 Cells. *Biochemical Pharmacology*, **71**, 1727-1734. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2006.03.024>

**期刊投稿者将享受如下服务：**

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：[hjfn@hanspub.org](mailto:hjfn@hanspub.org)