

学与生物物理进展, 2008, 35(6): 610-619.

[8] Bliss T V, Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path [J]. *J Physiol*, 1973, 232 (2): 331-356.

[9] Cullen W K, Suh Y H, Anwyl R, *et al.* Block of LTP in rat hippocampus *in vivo* by beta-amyloid precursor protein fragments [J]. *Neuroreport*, 1997, 8(15): 3213-3217.

[10] Chen Q S, Kagan B L, Hirakura Y, *et al.* Impairment of hippocampal long-term potentiation by Alzheimer amyloid β -peptides[J]. *Neurosci Res*, 2000, 60(1): 65-72.

[11] Taft C E, Turrigiano G G. PSD-95 promotes the stabilization of young synaptic contacts[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2014, 369(1633): 20130134.

[12] Kim M J, Futai K, Jo J, *et al.* Synaptic accumulation of PSD-95 and synaptic function regulated by phosphorylation of serine-295 of PSD-95[J]. *Neuron*, 2007, 56(3): 488-502.

[13] Nyffeler M, Zhang W N, Feldon J, *et al.* Different expression of PSD proteins in age-related spatial learning impairments [J]. *Neurobiol Aging*, 2007, 28(1): 143-155.

[14] 聂志玲, 周小莉. 补肾活血化痰方对阿尔茨海默病模型大鼠学习记忆的影响[J]. 湖北中医杂志, 2014, 36(7): 17-18.

[15] 王 欣. 开心散的源流与发展[J]. 山东中医药大学学报, 1997, 21(5): 393-394.

[16] 温 薇, 金在顺, 周 敏, 等. 开心散影响突触可塑性的研究进展[J]. 中医药学报. 2010, 38(2): 140-141.

[17] Smriga M, Saito H, Nishiyama N. Hoelen (*Poria Cocos Wolf*) and ginseng (*Panax Ginseng* C. A. Meyer), the ingredients of a Chinese prescription DX-9386, individually promote hippocampal long-term potentiation *in vivo* [J]. *Biol Pharm Bull*, 1995, 18(4): 518-522.

生姜泻心汤治疗伊立替康导致的结直肠癌小鼠迟发性腹泻

彭 罡, 关焕玉, 王小明, 何 洋, 覃文婷, 石 钺*
(中国医学科学院药用植物研究所, 北京协和医学院, 北京 100193)

摘要: **目的** 观察生姜泻心汤(生姜、干姜、黄连等)对伊立替康(CPT-11)导致的迟发性腹泻结直肠癌小鼠的治疗效果, 探讨其可能的作用机制。**方法** 采用氧化偶氮甲烷/葡聚糖硫酸钠(AOM/DSS)诱导的雌性结直肠癌小鼠模型, 随机分为正常组、模型组、生姜泻心汤组。生姜泻心汤组灌胃生姜泻心汤, 正常组和模型组均灌胃生理盐水, 检测腹泻指数、直肠病理形态, 测定 β -葡萄糖醛酸苷酶活性、白介素-15(IL-15)含量和尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶1A1(UGT1A1)表达。**结果** 生姜泻心汤组腹泻指数显著低于模型组, 这可能与显著抑制 β -葡萄糖醛酸苷酶的活性, 提高血清IL-15的含量和UGT1A1的表达有关。**结论** 生姜泻心汤对AOM/DSS诱导结直肠癌小鼠由伊立替康导致的迟发性腹泻有一定的治疗作用。

关键词: 生姜泻心汤; 伊立替康(CPT-11); 迟发性腹泻; 白介素-15(IL-15); 尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶1A1(UGT1A1)

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1001-1528(2017)03-0475-05
doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2017.03.007

Shengjiang Xiexin Decoction treats irinotecan-induced delayed diarrhea in colorectal carcinoma mice

PENG Gang, GUAN Huan-yu, WANG Xiao-ming, HE Yang, TAN Wen-ting, SHI Yue*
(Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100193, China)

ABSTRACT: **AIM** To observe the therapeutic effects of Shengjiang Xiexin Decoction (*Zingiberis recens* Rhizo-

收稿日期: 2016-08-25
基金项目: 国家自然科学基金(81274054); 北京市自然科学基金(7142109); 国家重大新药创制专项(2012ZX09301002-001-028)
作者简介: 彭 罡(1984—), 男, 博士生, 研究方向为天然产物化学。Tel: (010) 57833255, E-mail: hedapgrain@126.com
* **通信作者:** 石 钺(1963—), 男, 研究员, 研究方向为中药及复方药效物质基础及其质量控制方法。Tel: (010) 57833270, E-mail: yshi@implad.ac.cn

ma, *Zingiberis Rhizoma*, *Coptidis Rhizoma*, etc.) on irinotecan (CPT-11) -induced delayed diarrhea in colorectal carcinoma mice and to discuss its possible action mechanism. **METHODS** The AOM/DSS-induced female colorectal carcinoma mice were randomly divided into normal group, model group and Shengjiang Xiexin Decoction group. The Shengjiang Xiexin Decoction group was intragastrically administered with Shengjiang Xiexin Decoction, the normal group and the model group were intragastrically administered with normal saline. The diarrhea index and rectum pathologic morphology were measured, and the β -glucuronide activity, IL-15 content and UGT1A1 expression were detected. **RESULTS** The diarrhea index of Shengjiang Xiexin Decoction group was significantly lower than that of the model group, which might be related to the significant inhibition of β -glucuronide activity, and significant improvement of IL-15 content and UGT1A1 expression. **CONCLUSION** Shengjiang Xiexin Decoction shows therapeutic effects on irinotecan-induced delayed diarrhea in AOM/DSS-induced colorectal carcinoma mice. **KEY WORDS:** Shengjiang Xiexin Decoction; irinotecan (CPT-11); delayed diarrhea; IL-15; UGT1A1

结直肠癌是常见的消化道恶性肿瘤，在 2015 年占有所有癌症发病率的 9.7%，为世界第三大常见癌症，在我国新发病例数超过 27 万，死亡病例占一半以上，有年轻化趋势，且预后不良^[1]。临床用于结直肠癌的化疗方案以含有伊立替康（CPT-11）的 FOLFIRI 方案为主，CPT-11 主要的副作用为迟发性腹泻，具有发病急、致死率高的特点，临床上尚未有良好的预防和治疗措施^[2-4]。研究认为，迟发性腹泻发生与肝肠循环导致 CPT-11 活性代谢产物的浓度升高、肠黏膜的损伤以及肠功能紊乱的发生等因素有关^[5-7]。

生姜泻心汤出自张仲景的《伤寒论》，主要用于“胃中不和，心下痞硬，噫气臭，胁下有水气，腹中雷鸣不利者具”，有和胃降逆，散水消痞之功效，临床用于腹泻，疗效确切^[8]。

本研究以结直肠癌小鼠为模型，观察了中药复方生姜泻心汤对 CPT-11 导致的迟发性腹泻的影响，旨在探讨生姜泻心汤抑制迟发性腹泻发生的作用机制。

1 材料与方法

1.1 药品与试剂 氧化偶氮甲烷（美国 Sigma 公司，A5486）；葡聚糖硫酸钠（美国 Sigma 公司，42876）；盐酸伊立替康注射液（辉瑞制药有限公司，规格 5 mL/0.1 g，进口注册证批号 20120529）；小鼠白介素-15 ELISA 试剂盒（美国 TSZ 公司，M7993）；尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A1 ELISA 试剂盒（美国 TSZ 公司，ML028455）；对硝基酚- β -D-葡萄糖醛酸苷溶液（美国 Sigma 公司，N1627）。干姜（批号 410301）、黄连（批号 404201）、黄芩（批号 411201）、半夏（批号 412201）、甘草（批号 407151）、大枣（批号 403141）、党参（批号 100801）购自北京同仁

堂药店；生姜另购（市购生姜新鲜干燥根茎，余霖研究员鉴定，产地山东临沂）。

生姜泻心汤：生姜 12 g、干姜 3 g、黄连 3 g、黄芩 9 g、半夏 9 g、甘草 9 g、大枣 12 g、党参 9 g，水煎浓缩至 1 g/mL，4 ℃ 保存，备用。CPT-11 溶于生理盐水，配制成 5 mg/mL 生理盐水溶液，避光，4 ℃ 保存。

1.2 动物模型与分组 24 只体质量 18~20 g 健康雌性 ICR 小鼠购自北京华阜生物科技股份有限公司 [合格证号 SYXK（京）2013-0023]，按体质量在第 1 天腹腔缓慢注射 10 mg/kg AOM，正常喂养 1 周之后，2% DSS 水饲养 1 周，然后正常饮水 2 周，此为 1 周期，连续 4 个周期，共 10 周^[9]。结直肠癌小鼠模型造模完成后，随机分为 3 组，正常组、模型组、生姜泻心汤组，每组 8 只。正常组腹泻注射生理盐水，模型组和生姜泻心汤组均按人鼠体表面积换算注射 CPT-11 溶液（CPT-11 溶液量为 36.8 mg/kg），连续注射 4 d。造模完成后，生姜泻心汤组按人和小鼠等效剂量计算生姜泻心汤提取物的每天用量 8.58 g/kg 进行灌胃，连续 7 d，正常组和模型组均灌胃等量生理盐水，连续 7 d。末次给药后小鼠禁食 12 h，摘眼球取血，分离血清，置于 -20 ℃ 保存，取血完毕后取小鼠肝组织，于 -20 ℃ 保存，用 1 mL 生理盐水冲洗取小鼠盲肠和结肠内容物于 EP 管中，-20 ℃ 保存，取距离肛门上方 2 cm 左右位置直肠组织 2 cm，4% 多聚甲醛固定，石蜡包埋。

1.3 指标检测及方法

1.3.1 迟发性腹泻指数 末次注射 CPT-11 后出现的腹泻认为是迟发性腹泻，故末次腹腔注射 CPT-11 后每天观察 4 h 腹泻情况，按照《药理实验方法学》^[10]，以腹泻指数作为评定腹泻的主要指标。

腹泻率，一组动物中排便的动物与该组动物总数之比；稀便率，每只动物所排的稀便数与总便数之比；稀便级，表示稀便程度，以稀便污染滤纸形成污迹面积的大小定级，统计方法为先逐个统计每一堆稀便的级数，然后将该鼠所有稀便级数相加，除以稀便次数，得稀便的平均级数，见表1；腹泻指数指稀便率与稀便级的乘积。造模成功标准为模型组与正常组比较，腹泻指数有统计学差异。

表1 稀便级
Tab.1 Degree of diarrhea

级数	1	2	3	4
污迹直径/cm	<1	1.0~1.9	2.0~3.0	>3

1.3.2 小鼠直肠组织病理形态学观察 将直肠组织（离肛门约2 cm处直肠）用生理盐水冲洗干净，快速置于4%多聚甲醛溶液中固定，经组织经常规脱水、透明、浸蜡和石蜡包埋切片，切片厚度4 μm，HE染色，光学显微镜下观察小鼠肠道的病理形态学改变，通过IPS图像分析软件分别对HE染色切片进行半定量分析，每张切片选取一有代表性区域，分别对异形杯状细胞进行定量分析，计算每视野中异形杯状细胞的光密度（D）值。

1.3.3 肠道β-葡萄糖醛酸苷酶测定 取盲肠、结肠内容物，称重，9倍生理盐水匀浆，4 000 r/min离心10 min，得到肠内容物匀浆上清，分离上清液置于无菌EP管中。吸取2 mL，加入2 mL对硝基酚-β-D-葡萄糖醛酸苷溶液，37℃保温1 h；吸取2 mL待测上清液，加入2 mL生理盐水溶液作为空白对照，37℃保温1 h；待1中样品保温结束后取出，每管加入0.4 mL 0.1 mmol/L的NaOH，终止反应，离心（10 000 r/min，5 min，4℃），取其上清液；待2中空白保温结束后取出，每管加入0.4 mL 0.1 mmol/L NaOH；在405 nm波长下，用空白校正零点后测定样品的D值。β-葡萄糖醛酸苷酶活性计算：在pH 7.0、37℃条件下，每小时底物释放1 μmol对硝基酚所需的酶量为1个活力单位，记作U。对硝基酚-吸光度的回归公式为 $Y=0.005\ 9X-0.012\ 4$ （ $r=0.995\ 1$ ）^[11]，依次计算出对硝基酚法所测得的每毫升反应液中所含对硝基酚的含有量。

1.3.4 IL-15和UGT1A1检测 将小鼠肝组织经液氮研磨后用PBS液进行匀浆处理，匀浆液经4℃、4 000 r/min离心5 min，取上清液。用酶联免疫分析法检测血清和肝组织中IL-15和UGT1A1的表达水平，详细步骤参照试剂盒说明。

1.4 统计学分析 实验数据录入SPSS 17.0统计软件进行分析，数据用均数±标准差（ $\bar{x}\pm s$ ）表示，组间比较采用单因素方差分析， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 生姜泻心汤对迟发性腹泻指数的影响 正常组小鼠腹泻发生率低，模型组和生姜泻心汤组均100%发生不同程度的腹泻，模型组和生姜泻心汤组腹泻指数与正常对照组相比有显著性差异（ $P<0.01$ ），说明造模成功。其中生姜泻心汤组腹泻指数与模型组相比下降，组间有显著性统计学差异（ $P<0.01$ ），见表2。

表2 生姜泻心汤对腹泻指数的影响（ $\bar{x}\pm s$ ）
Tab.2 Effect of Shengjiang Xiexin Decoction on diarrhea index（ $\bar{x}\pm s$ ）

组别	动物数/只	平均稀便率/%	平均稀便级	腹泻指数
正常组	8	15.85	0.535	0.085±0.009
模型组	8	100	2.75	2.75±0.14**
生姜泻心汤组	8	100	1.67	1.67±0.29**ΔΔ

注：与正常组比较，** $P<0.01$ ；与模型组比较，ΔΔ $P<0.01$

2.2 病理组织学检查 光镜下观察，可见正常组小鼠肠隐窝和绒毛结构清晰完整，黏膜排列规则整齐，绒毛上皮杯状细胞数目较多，散在分布，固有层内未见淋巴细胞等炎性细胞浸润，黏膜表面光滑，固有层内有稠密的大肠腺，排列整齐，无淋巴细胞浸润；模型组肠黏膜肿胀，大量隐窝结构破坏和绒毛缩短或脱失，失去直肠正常结构，上皮空泡形成，伴大量炎性细胞浸润，淋巴细胞浸润。与模型组比较，生姜泻心汤组肠黏膜肿胀有改善，表现为绒毛结构基本正常，隐窝结构尚存在，但排列不规整，少量或无炎性细胞浸润，固有层腺体排列较规整，可见少量淋巴细胞浸润，见图1。通过对HE染色切片中异形杯状细胞进行统计分析，生姜泻心汤组与模型组相比，异形杯状细胞数量明显减

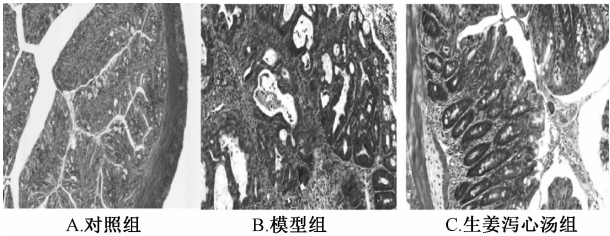


图1 各组小鼠直肠黏膜病理变化（HE，×100）
Fig.1 Rectal mucosa pathological changes of each group mice（HE，×100）

少, 两组具有极其显著的统计学差异 ($P < 0.01$), 见表 3。

表 3 各组小鼠直肠 HE 染色结果 ($\bar{x} \pm s$)
Tab. 3 HE staining results of rectum of each group mice ($\bar{x} \pm s$)

组别	直肠黏膜(D)
正常组	0.088 ± 0.024
模型组	0.650 ± 0.054 **
生姜泻心汤组	0.240 ± 0.051 **ΔΔ

注: 与正常组比较, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, ΔΔ $P < 0.01$

2.3 肠道 β-葡萄糖醛酸苷酶活性测定 正常组结肠和盲肠内容物中 β-葡萄糖醛酸苷酶活性较低, 与正常组相比, 模型组结肠和盲肠内容物中 β-葡萄糖醛酸苷酶活性显著升高 ($P < 0.01$), 生姜泻心汤组的结肠内容物中 β-葡萄糖醛酸苷酶活性升高 ($P < 0.05$), 盲肠内容物中 β-葡萄糖醛酸苷酶活性与正常组相比无统计学差异 ($P > 0.05$)。与模型组相比, 生姜泻心汤组的结肠和盲肠内容物中 β-葡萄糖醛酸苷酶活性显著降低 ($P < 0.01$), 见表 4。

表 4 β-葡萄糖醛酸苷酶活性 ($\bar{x} \pm s$)
Tab. 4 Activity of β-glucuronide ($\bar{x} \pm s$)

组别	结肠/U	盲肠/U
正常组	846.77 ± 57.61	852.68 ± 60.20
模型组	1 860.03 ± 79.01 **	1 432.42 ± 166.65 **
生姜泻心汤组	1 036.11 ± 91.93 * ΔΔ	924.45 ± 124.53 ΔΔ

注: 与正常组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, ΔΔ $P < 0.01$

2.4 生姜泻心汤对血清和肝组织中 IL-15 和 UGT1A1 表达的影响 模型组小鼠血清 IL-15 和 UGT1A1 表达较低。与正常组相比, 模型组小鼠血清和肝组织中 IL-15 和 UGT1A1 的表达显著下调 ($P < 0.01$); 与模型组相比, 生姜泻心汤组模型组小鼠血清和肝组织中 IL-15 和 UGT1A1 的表达显著上调 ($P < 0.01$), 见表 5。

表 5 小鼠血清和肝组织 IL-15、UGT1A1 的表达 ($\bar{x} \pm s$)
Tab. 5 Expressions of IL-15 and UGT1A1 in the serum and liver tissues of mice ($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-15/(ng·L ⁻¹)	UGT1A1/(U·L ⁻¹)
正常组	118.68 ± 6.15	6.77 ± 0.55
模型组	96.45 ± 2.34 **	5.26 ± 0.33 **
生姜泻心汤组	133.42 ± 3.35 ΔΔ	7.72 ± 0.27 ΔΔ

注: 与正常组比较, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, ΔΔ $P < 0.01$

3 讨论

迟发性腹泻是指使用 CPT-11 24 h 之后出现剂量限制性毒性反应, 其严重并且不可预测性, 甚至危及生命^[12]。目前研究认为^[13-14], CPT-11 的代谢

产物 7-乙基-10-羟基喜树碱 (SN-38), 其活性为 CPT-11 的 100 ~ 1 000 倍, SN-38 由肝脏尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A1 (UGT1A1) 灭活, 成为无活性的 SN-38G, 三者均随胆汁排泄, 肠道菌群产生的 β-葡萄糖醛酸苷酶可以将 SN-38G 转化为 SN-38, 从而增加 SN-38 在肠道内的浓度及其与肠道上皮接触的时间, 从而导致腹泻的发生。本实验发现, 生姜泻心汤能显著降低肠道 β-葡萄糖醛酸苷酶的活性, 减少肠道中无活性的 SN-38G 的转化, 降低肠道内 SN-38 的浓度, 从而延缓 CPT-11 导致的迟发性腹泻的发生。

IL-15 可激活 T 细胞和 NK 细胞, 并抑制活化诱导的细胞死亡 (AICD) 发生, 促进 CD8⁺ 记忆性、T 细胞增殖与生存、IL-15 大量表达, 有助于减少 SN-38 引起的肠黏膜的损伤, 从而降低迟发性腹泻的发生率^[15-16]。本实验显示, 生姜泻心汤能有效促进小鼠血清中 IL-15 的表达, 减少 SN-38 引起的肠黏膜的损伤, 维持肠道黏膜正常功能提供了保护作用, 从而降低迟发性腹泻的发生率。

SN-38 主要是通过肝脏 UGT1A1 转变为无活性的 SN-38G, UGT1A1 是决定肠内 SN-38 浓度和肠毒性大小的关键指标^[17-18], 其高表达有助于降低肠内 SN-38 的浓度与减少其与肠道上皮接触的时间, 维持肠道正常的结构和功能, 减少迟发性腹泻的发生。生姜泻心汤显著提升 UGT1A1 蛋白的表达, 降低肠道中 SN-38 浓度, 维持肠道正常的结构和功能, 可能也是其作用靶点之一。

综上所述, 降低肠道 β-葡萄糖醛酸苷酶的活性, 促进小鼠血清中 IL-15 的表达, 提升 UGT1A1 蛋白的表达, 从而降低肠道 SN-38 的浓度和接触时间, 维持肠道正常结构和功能, 可能是生姜泻心汤治疗 CPT-11 导致结直肠癌小鼠迟发性腹泻多作用靶点的体现, 其涉及的多途径的作用机制为临床治疗 CPT-11 导致的迟发性腹泻提供了一种选择。

参考文献:

[1] Raskov H, Pommergaard H C, Burcharth J, et al. Colorectal carcinogenesis—update and perspectives[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(48): 18151-18164.

[2] Lu C Y, Huang C W, Wu I C, et al. Clinical implication of UGT1A1 promoter polymorphism for irinotecan dose escalation in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab combined with FOLFIRI in the first-line setting[J]. *Transl Oncol*, 2015, 8(6): 474-479.

[3] Koike N, Takeuchi T, Fujii T, et al. Long-term successful

- management of recurrent rectal cancer in the predialysis state with FOLFIRI chemotherapy [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2015, 42(11): 1427-1430.
- [4] Lim S H, Kim T W, Hong Y S, *et al.* A randomised, double-blind, placebo-controlled multi-centre phase III trial of XELOIR/FOLFIRI plus simvastatin for patients with metastatic colorectal cancer[J]. *Br J Cancer*, 2015, 113(10): 1421-1426.
- [5] Kekez D, Badzek S, Prejac J, *et al.* Fluorouracil, leucovorin and irinotecan combined with intra-arterial hepatic infusion of drug-eluting beads preloaded with irinotecan in unresectable colorectal liver metastases: side effects and results of a concomitant treatment schedule [J]. *Tumori*, 2014, 100 (5): 499-503.
- [6] Hoff P M, Saragiotto D F, Barrios C H, *et al.* Randomized phase III trial exploring the use of long-acting release octreotide in the prevention of chemotherapy-induced diarrhea in patients with colorectal cancer: the LARCID trial[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(10): 1006-1011.
- [7] Cai X, Cao W, Ding H, *et al.* Analysis of UGT1A1*28 genotype and SN-38 pharmacokinetics for irinotecan-based chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer: results from a multicenter, retrospective study in Shanghai [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2013, 139(9): 1579-1589.
- [8] 王 娟, 贾立群, 谭煌英, 等. 生姜泻心汤对伊立替康化疗后大鼠肠黏膜损伤修复的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35(10): 1236-1243.
- [9] 陈永康, 袁 伟, 徐 玥, 等. 巨噬细胞在结肠炎相关结肠癌发生过程中的变化[J]. *中华肿瘤杂志*, 2016, 38 (3): 165-171.
- [10] 徐叔云, 卞如濂, 陈 修, 等. 药理实验方法学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002, 1342-1343.
- [11] 曹小红, 白晓丽. 大肠杆菌中葡萄糖醛酸酶活性的测定[J]. *中国食品学报*, 2003, 3(4): 82-85.
- [12] Fujita K, Sparreboom A. Pharmacogenetics of irinotecan disposition and toxicity: a review [J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2010, 5(3): 209-217.
- [13] Yamamoto M, Kurita A, Asahara T, *et al.* Metabolism of irinotecan and its active metabolite SN-38 by intestinal microflora in rats[J]. *Oncol Rep*, 2008, 20(4): 727-730.
- [14] Onoue M, Kurita A, Kado S, *et al.* Involvement of UDP-glucuronosyltransferase activity in irinotecan-induced delayed-onset diarrhea in rats[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2008, 61 (4): 595-605.
- [15] Peng Z, Liang W, Li Z, *et al.* Interleukin-15-transferred cytokine-induced killer cells elevated anti-tumor activity in a gastric tumor-bearing nude mice model[J]. *Cell Biol Int*, 2016, 40(2): 204-213.
- [16] Anton O M, Vielkind S, Peterson M E, *et al.* NK cell proliferation induced by IL-15 transpresentation is negatively regulated by inhibitory receptors[J]. *J Immunol*, 2015, 195(10): 4810-4821.
- [17] Matsuoka A, Ando Y. UGT1A1 genotyping for proper use of irinotecan[J]. *Rinsho Byori*, 2015, 63(7): 876-882.
- [18] Manfredi S, Bouché O, Rougier P, *et al.* High-dose FOLFIRI plus bevacizumab in the treatment of metastatic colorectal cancer patients with two different UGT1A1 genotypes: FFCD 0504 study [J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14 (12): 2782-2788.