

化疗相关性腹泻动物模型构建的研究概述

吴梦雨¹, 邓 博², 贾立群^{2*}

(1. 北京中医药大学, 北京 100029; 2. 中日友好医院, 北京 100029)

【摘要】 化疗相关性腹泻是化疗常见的毒副反应, 其发病机制尚未完全阐明, 无法直接在人体上开展实验, 因此构建相关动物模型十分必要。本文通过检索文献数据库, 对化疗相关性腹泻的荷瘤模型、非荷瘤模型以及基因敲除模型等进行综述, 总结现有的动物模型构建方法, 为今后化疗相关性腹泻的研究和防治提供选择和参考依据。

【关键词】 化疗相关性腹泻; 伊立替康; 5-氟尿嘧啶; 动物模型

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2018)12-0124-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2018.12.021

Research review of the development of animal models of chemotherapy-induced diarrhea

WU Mengyu¹, DENG Bo², JIA Liqun^{2*}

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029)

【Abstract】 Chemotherapy-induced diarrhea is a common toxic side reaction of chemotherapy; The pathogenesis of CID has not been fully elucidated; and research cannot be carried out directly in humans; Therefore; it is necessary to establish related animal models; In this study; we searched literature databases; summarized the existing methods of model construction; and reviewed the various models of CID; including tumor-bearing; non-tumor-bearing; and gene knockout models; to provide a reference for the research and prevention of CID.

【Keywords】 CID; Irinotecan; 5-FU; animal model

化疗相关性腹泻 (Chemotherapy-induced Diarrhea, CID) 是肿瘤患者化疗引起的一种常见消化道毒副反应。近年来化疗药物的广泛应用, CID 的发生率也在逐年提高。尤其是 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 持续静脉滴注和伊立替康 (Irinotecan, CPT-11) 所致的迟发性腹泻成为临床治疗的难点^[1]。CID 不仅会降低患者的生活质量, 还会增加患者住院费用和治疗时间, 严重者还可能会导致水和电解质紊乱、脱水、感染等, 化疗被迫中断, 更甚者休克甚至危及生命^[2]。与

其他化疗引起的消化道反应如恶心、呕吐相比, CID 的病理生理机制至今尚未完全清楚, 其治疗方案也不同于一般性腹泻, 因此开展 CID 的防治研究有极为重要的意义。良好的人类疾病动物模型是推动医学研究发展的重要工具, 在 CID 的相关研究及治疗方法的探索上, 一定程度上需要依赖动物模型得以实现, 本文就国内外已开展的各种 CID 研究的动物模型构建方法进行综述, 以期对 CID 的预防、治疗以及预后提供安全可靠的造模参考。

【作者简介】 吴梦雨 (1993—), 女, 硕士研究生, 专业: 中西医结合临床。E-mail: wmy5477@126.com

【通信作者】 贾立群 (1962—), 男, 主任医师, 博士生导师, 研究方向: 肿瘤的中西医结合诊治。E-mail: liqun-jia@hotmail.com

临床上化疗相关性腹泻常表现为大便次数增多,出现软便、稀便或水样便,并伴有腹胀、胃脘疼痛、全身乏力等症状。美国国家癌症研究所发布的不良事件术语标准^[3]根据化疗前后患者大便次数的增加情况对化疗所致腹泻严重程度进行评价和分级,但并未将粪便特征、伴随症状等进行完整评估。动物实验中常依照 Kurita 的方法^[4]进行腹泻程度评分(0 分:大便正常或没有;1 分:轻度腹泻,大便轻微湿软;2 分:中度腹泻,大便较湿且不成形,有轻度肛周着色;3 分:重度腹泻,水样便并伴有重度肛周着色),腹泻评分的显著差异是评价腹泻模型的标准。

1 CID 荷瘤动物模型

1.1 荷瘤小鼠模型

(1) CPT-11

Cheng 等^[5]为了验证细菌 β -G 特异性抑制剂对化疗药物肠毒性的作用,以 Balb/cJ (Balb/c ByJNarl) 小鼠为受试对象,构建 CID 荷瘤小鼠模型。首先在小鼠右侧胁部皮下注入 CT26 结肠癌细胞,待瘤体达 10 ~ 50 mm³ 时(约 9 d)开始灌胃。随后连续 10 d 予 CPT-11 50 mg/kg 腹腔注射,制备腹泻模型。结果末次化疗后第 7 天,CPT-11 组所有小鼠发生腹泻,并有一半表现为严重腹泻,而化合物灌胃组只有 50% 小鼠腹泻,但两组肿瘤生长情况无差异,表明该药能抑制 CPT-11 诱导的腹泻,并保持化疗效果。Kong 等^[6]同样构建了 Balb/cJ 小鼠 CT26 结肠癌模型后,予 CPT-11 50 mg/kg 腹腔注射连续 12 d,在化疗第 7 天时观察到 50% 的小鼠出现腹泻,第 8 天达到 65%,第 12 天时皮肤粪便染色更深、液体更多。彭昱等^[7]观察中药复方生姜泻心汤对 CPT-11 导致的迟发性腹泻的影响,选取雌性 ICR 小鼠,采用陈永康等^[8]的方法,腹腔注射 10 mg/kg AOM 1 d,2% DSS 水饲养 1 周,然后正常饮水 2 周,连续 4 个周期,诱发小鼠结直肠癌。随后连续 4 d 腹腔注射 CPT-11 36.8 mg/kg,末次注射后观察到模型组和生姜泻心汤组均 100% 发生不同程度的腹泻,且与正常对照组相比有显著性差异,说明造模成功。Lam 等^[9]采用一次性注射给药的方法,将小鼠结肠癌 38 细胞接种到雌性 BDF1 小鼠皮下,10 ~ 14 d 待成瘤后一次性腹腔注射大剂量 CPT-11 350 mg/kg,48 h 开始出现显著的体重下降和腹泻,并可观察到空肠粘膜结构的破坏。

(2) 5-FU

5-FU 一般采取一次性大剂量注射的方法造模,符彩选等^[10]探讨片仔癀对荷瘤小鼠 5-FU 所致毒副作用的影响,采用肿瘤细胞悬液接种法,于化疗前接种于雄性 Balb/c 小鼠右前肢腋窝处皮下,建立 CT26 结肠癌移植瘤模型。成瘤后分组,5-FU 组一次性腹腔注射 5-FU 150 mg/kg。化疗后可见 5-FU 组小鼠毛无光泽,反应迟钝,腹泻发生率 100%。

1.2 荷瘤大鼠 CID 模型

(1) CPT-11

Gibson 等在 DA 大鼠上复制乳腺癌模型^[11-12],之后化疗组连续两天接受 CPT-11 腹腔注射 150 mg/kg,结果 25% 的大鼠在第一次注射后立即出现轻度腹泻,2% 进展为中度腹泻。24 h 后 4% 的大鼠出现严重腹泻,48 h 内增加到 18%,72 h 至 40%,然后 96 h 下降到 16%。

Xue 等选择特别适用于研究严重迟发性腹泻和临床相关剂量限制性毒性的 Ward 结肠肿瘤移植到雌性 Fisher 344 大鼠,并将大鼠分为四组分别尾静脉注射不同剂量的 CPT-11 (75、100、125、150 mg/(kg·d),连续 3 d)以测定其最大耐受量^[13-14]。结果表明 125 mg/(kg·d)可诱导大鼠产生严重的迟发性腹泻,且死亡率最低,腹泻持续一周。而 100 mg/(kg·d)腹泻发生率低,150 mg/(kg·d)会造成 43% 的死亡率。

(2) 5-FU + 奥沙利铂

5-FU + 奥沙利铂是广泛用于治疗结直肠癌的化疗方案,Mi 等^[15]尝试用多种方法制备结直肠癌模型动物模型,发现常见的化学致癌物质二甲基亚砷(DMH)诱导的实验模型与临床具有相似特征,但更耗时;皮下注射 SW480 细胞,肿瘤生长较快,但形成率低。因此其尝试使用联用的方法,即 SD 大鼠皮下注射 DMH 10 周,然后注射 SW480 细胞,在直肠黏膜建立模型,结果两周肿瘤形成率达到 96.67%。随后采用 5-FU 75 mg/kg + 奥沙利铂 8 mg/kg 的化疗方案连续 3 d 腹腔注射。实验结束后,大鼠均无死亡,但化疗组出现严重的体重下降和腹泻。

(3) 达克替尼

达克替尼是一种口服、强效和具有选择性的不可逆小分子抑制剂,用于携带 EGFR 激活突变的局部晚期或转移性非小细胞肺癌患者的一线治疗,其最常见的不良反应就是腹泻,发生率可达 73%^[16]。

Van Sebillle 等^[17]探究其腹泻的发生机制,选用荷瘤雄性 Wistar 大鼠,达克替尼 7.5 mg/(kg·d)口服 21 d,制备腹泻模型,结果腹泻(1~3 级)发生率 100%,与临床试验中的发病率相当,说明造模成功。

荷瘤的 CID 动物模型广泛应用于各种治疗 CID 的药物以及各种化疗药物肠毒性机制的研究,以上方法被证实能够有效模拟人体化疗后肠毒性的发生发展过程,其制备方法值得借鉴。荷瘤模型能够保证受试动物在肿瘤生长和化疗肠毒性的反应上保持一致,同时可以验证治疗药物是否促进肿瘤生长或干扰细胞毒性。但缺点是造模时间长、个体差异大、存活率难保证且花费大,导致研究受限。

2 非荷瘤模型

2.1 非荷瘤小鼠

(1) CPT-11

罗振涛等^[18]参照 Ikuno^[19]的方法造模,选用雄性 Balb/c 小鼠,腹腔注射 CPT-11 75 mg/kg,连续 4 d,小鼠逐渐出现体重下降、精神萎靡、厌食等症状,4 d 后,腹泻率达 100%,肛周皮肤粘膜红肿,大便次数明显增多,较湿且不成形,部分呈水样便,腹泻症状持续到实验结束。上述模型已被国内外学者^[20-24]反复多次应用于 CID 防治药物的研究中,成模率较高,值得借鉴。另有国内的研究^[25]选用雄性 ICR 小鼠尾静脉注射 CPT-11 35 mg/(kg·d),连续 4 d,末次注射 24 h 后,小鼠均出现不同程度的稀便、粘液便、肛周污秽。

(2) 5-FU

5-FU 所致肠毒性对肠粘膜屏障的损伤较重,易导致胃肠道粘膜炎症(gastrointestinal mucositis, GIM),包括严重的腹泻、恶心、呕吐和厌食等症状。Sakai 等^[26]给予雄性 C57BL/6 腹腔注射 50 mg/kg 共 4 d,可观察到明显的体重下降和腹泻症状。Hamouda 等^[27]同样选用雄性 C57BL/6 小鼠,化疗延长至 6 d,第 5 天开始出现严重的体重下降,平均体重下降至 83.6%;第 3 天开始出现广泛腹泻,第 6 天平均腹泻评分 2.8 分;最后药物引起严重的绒毛缩短、隐窝减少等肠粘膜炎症特征。不同学者^[28-30]通过评价各种生理指标和病理变化,分别在 ICR 小鼠、SD 大鼠等不同动物中验证了该造模方法的可行性,均可见到广泛的腹泻症状和肠粘膜炎症症状,因此该方法可用于对化疗粘膜炎症所致腹泻的研究。

2.2 非荷瘤大鼠

(1) CPT-11

Trifan^[31]等评估了 CPT-11 总剂量和分次剂量对大鼠腹泻模型的影响。发现 CPT-11 注射总剂量越高,腹泻越严重;但是另一方面,连续 2 d 尾静脉注射 CPT-11 150 mg/(kg·d)较连续 4 d 注射 80 mg/(kg·d)腹泻更重且死亡率更低。因此其采用 150 mg/(kg·d)连续 2 d 注射的方法造模,末次注射 48 h 后出现迟发性腹泻,72 h 达到最严重,且没有大鼠死亡。Deng 等^[32]采用同样的方法造模,末次注射 CPT-11 24 h 后,大鼠出现不同程度的腹泻、进食减少等表现,说明造模成功,但其中两组分别有 1 只大鼠在化疗过程中死亡。张程亮等^[33]探究沙利度胺对 CPT-11 所致腹泻的治疗作用,采用 60 mg/kg 的 CPT-11 连续注射 4 d 制备大鼠腹泻模型,大鼠体重明显下降,给药结束后第 2 天出现腹泻症状,并在第 4 天达到高峰,随后症状逐渐减轻,说明化疗剂量的控制对于化疗后腹泻程度和死亡率的影响十分重要。

(2) 5-FU

胃肠粘膜炎症可能是引起 CID 的主要因素,其特征是吸收不平衡^[34]。Eiichi 等^[35]选择了足以诱导 Wistar 大鼠肠粘膜损伤但不足以致死的剂量,采用中心静脉注射 5-FU 100 mg/kg 连续 4 d(实验共 7 d),大鼠从第 4 天开始表现严重的水样腹泻,并出现毛发竖立等脓毒症样症状;病理显示空肠壁变薄甚至透明,粘膜下层疾病消失。该模型毒性反应较重,适用于对胃肠粘膜损伤的研究。Abalo 等^[36]制备 Wistar 大鼠 CID 模型,首先使用单一剂量 5-FU 150 mg/kg 腹腔注射,在给药后 4 d 发现无法观测到腹泻的放射学征象。因此加用第 2 天 150 mg/kg(累积剂量达 300 mg/kg),使累积剂量达到类似静脉途径和口服途径,可以观察到有效的腹泻征象,适用于研究。

非荷瘤模型能够排除其他混杂因素,单独研究化疗药物对腹泻和肠粘膜的毒性的影响,且造模方法简便快速、价格低廉,复制成功率高,动物死亡率相对较低,可操作性强。在大鼠和小鼠的选择上,大鼠体表面积大,所需的实验成本相对较高,而小鼠具有成本低、生长快、易于大批繁殖、取材方便等优点,因此在贵重药品或者毒性药品易造成动物死亡的实验中可考虑选用小鼠。

3 基因敲除动物模型

基因敲除动物是应用基因敲除技术和胚胎干

细胞技术制作出来的在个体基因组特定位点上的目的基因被删除或灭活的一类动物,其遗传改变非常清楚,可以研究以前经典遗传无法了解的基因表现型效应^[37]。目前,基因敲除小鼠化疗肠毒性模型应用日趋广泛,5-FU 是常见的造模药物。Sezaki 等^[38]为研制 *Fn14* 基因敲除小鼠 CID 模型,采用雄性 Balb/c 野生型小鼠 (WT) 和 *Fn14* 基因敲除 (*Fn14KO*) 小鼠腹腔注射 5-FU 250 mg/kg,各组均未见造模后死亡。野生型组小鼠 5-FU 给药后第 3 天开始出现严重腹泻,并在整个研究期间持续,而 *Fn14KO* 小鼠腹泻较轻,表明 *Fn14* 表达增加化疗诱导腹泻和破坏 TWIME/*FN14* 途径可能潜在地预防 5-FU 诱导的腹泻。Sano 等^[39]为探究 H2 受体拮抗剂拉替替丁通过 TRPV1 信号通路对肠粘膜的保护作用,选取雄性 C57BL/6 野生型 (WT) 和 *TRPV1* 基因敲除型 (*TRPV1KO*) 小鼠,腹腔注射 50 mg/kg,连续 6 d,制备 CID 模型,基因敲除的小鼠化疗开始后体重明显下降,并从第 4 天开始观察到明显的腹泻,第 6 天平均腹泻评分达 3 分。表明 TRPV1 信号为其诱导感觉传入神经元必不可少的途径。

基因敲除动物模型对于研究动物遗传特性和疾病相关基因功能更有针对性,具有靶向性的特点。但其缺点在于,基因敲除小鼠的培育过程较为复杂和困难,需要较高的技术要求,更加耗时、耗力,且成功率低;其次,研究所敲除的基因有可能是具有致命功能的基因,动物易在胚胎早期发生死亡,成活率低;并且如果被敲除的基因可被其他具有多功能的基因造成功能代偿,这样便失去了基因敲除的意义,致使基因型改变变得模糊,无法得到可靠的研究结果。但是对于基因工程动物来说,作为功能基因的验证工具,制作的前提是已有明确的科学假设,如确定的靶基因或通路,因此繁育困难的问题基本可以解决。随着我国支持基础研究的力度越来越大,生命科学领域的不断发展,基因工程动物的应用会更加普遍、前景更加广阔。

4 小结

由于不同的化疗药物所致的腹泻有着不同的发生机制和病理基础,因此其腹泻症状和病理改变也不尽相同。目前临床上常见的引起 CID 的药物主要为 CPT-11 和 5-FU,研究者需要明确研究目的和研究内容,选择合适的动物。化疗药物的使用上,要考虑药物种类、总剂量、给药方法和次数,争

取达到最大程度的腹泻发生,且动物死亡率低,可操作性强、易复制。构建实验动物模型是间接反映人类疾病的手段和方法,是研究人类疾病发生发展的必要途径,需符合实验动物伦理要求,让实验动物最大程度的发挥其实验作用,为相关人类疾病的研究和防治提供可靠的参考依据。

参考文献:

- [1] 楼亭,郭勇,陆宁. 化疗相关性腹泻中西医结合治疗模式探讨[J]. 中国中医急症,2009,18(9):1457-1458.
- [2] Saltz LB. Managing chemotherapy-induced diarrhea[J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2006,4(3):203-204.
- [3] Maroun JA, Anthony LB, Blais N, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced diarrhea in patients with colorectal cancer: a consensus statement by the Canadian Working Group on Chemotherapy-Induced Diarrhea[J]. Curr Oncol, 2007,14(1):13-20.
- [4] Kurita A, Kado S, Kaneda N, et al. Modified irinotecan hydrochloride (CPT-11) administration schedule improves induction of delayed-onset diarrhea in rats[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2000,46(3):211-220.
- [5] Cheng KW, Tseng CH, Yang CN, et al. Specific Inhibition of bacterial β -glucuronidase by pyrazolo[4,3-c]quinoline derivatives via a pH-dependent manner to suppress chemotherapy-induced intestinal toxicity[J]. J MedChem, 2017,60(22):9222-9238.
- [6] Kong R, Liu T, Zhu XP, et al. Old drug new use-amoxapine and its metabolites as potent bacterial-glucuronidase inhibitors for alleviating cancer drug toxicity[J]. Clin Cancer Res, 2014,20(13):3521-3530.
- [7] 彭翌,关焕玉,王小明,等. 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[J]. 中成药,2017,39(03):475-479.
- [8] 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.
- [9] Lam W, Bussom S, Guan F, et al. The four-herb Chinese medicine PHY906 reduces chemotherapy-induced gastrointestinal toxicity[J]. Sci Transl Med, 2010,2(45):45-59.
- [10] 符彩选,刘雪东,彭军,等. 片仔癀减轻对大肠癌小鼠移植瘤 5-氟尿嘧啶治疗所致毒副作用的研究[J]. 福建中医药,2016,47(04):31-33.
- [11] Gibson RJ, Bowen JM, Keefe DM. Palifermin reduces diarrhea and increases survival following Irinotecan treatment in tumor-bearing DA rats[J]. Int J Cancer, 2005,116(3):464-470.
- [12] Gibson RJ, Bowen JM, Inglis MR, et al. Irinotecan causes severe small intestinal damage as well as colonic damage in the rat with implanted breast cancer[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2003,18(9):1095-1100.
- [13] Xue HY, Sawyer MB, Field CJ, et al. Nutritional modulation of antitumor efficacy and diarrhea toxicity related to irinotecan

- chemotherapy in rats bearing the Ward colon tumor[J]. Clin Cancer Res, 2007,13(23):7146-7154.
- [14] Cao S, Black JD, Trout AB, et al. Interleukin 15 offers selective protection from irinotecan-induced intestinal toxicity in a preclinical animal model[J]. Cancer Res, 1998,58(15):3270-3274.
- [15] Mi H, Dong Y, Zhang B, et al. Bifidobacterium infantis ameliorates chemotherapy-induced intestinal mucositis via regulating T cell immunity in colorectal cancer rats[J]. Cell Physiol Biochem, 2017,42(6):2330-2341.
- [16] Andreyev J, Ross P, Donnellan C, et al. Guidance on the management of diarrhoea during cancer chemotherapy[J]. Lancet Oncol, 2014,15(10):e447-460.
- [17] Van Sebill YZA, Gibson RJ, Wardill HR, et al. Dacomitinib-induced diarrhea: Targeting chloride secretion with crofelemer[J]. Int J Cancer, 2018,142(2):369-380.
- [18] 罗振涛,陈小伍,朱达坚,等. 姜黄素对伊立替康化疗导致的迟发性腹泻的保护作用[J]. 广东医学,2016,37(10):1462-1466.
- [19] Ikuno N, Soda H, Watanabe M, et al. Irinotecan (CPT-11) and characteristic mucosal changes in the mouse ileum and cecum[J]. J Nat Cancer Inst, 1995,87(24):1876-1883.
- [20] 王颖,蔡炜嵩,张宇,等. 奥曲肽对伊立替康化疗后迟发性腹泻小鼠肠黏膜损伤的预防作用[J]. 现代肿瘤医学,2010,18(12):2293-2297.
- [21] 穆家辉,廖丹,朱思晗,等. 木香对缓解伊立替康 CPT-11 迟发性腹泻的实验研究[J]. 广东化工,2017,44(23):6+46.
- [22] 王文明,李平,张蕾. 加味半夏泻心汤对伊立替康所致迟发性腹泻模型血清 IL-15 的影响[J]. 安徽医药,2008,12(07):590-591.
- [23] 吴琼,叶华,朱宇珍,等. 黄芩汤预防伊立替康所致迟发性腹泻的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(12):163-168.
- [24] Alvarenga EM, Sousa NA, Araujo S, et al. Carvacryl acetate, a novel semisynthetic monoterpene ester, binds to the TRPA1 receptor and is effective in attenuating irinotecan-induced intestinal mucositis in mice[J]. J Pharm Pharmacol, 2017,69(12):1773-1785.
- [25] 季留连,谢丽,张定虎,等. 四神丸对伊立替康所致小鼠迟发性腹泻的影响[J]. 辽宁中医杂志,2017,44(06):1294-1297+1117.
- [26] Sakai H, Kai Y, Oguchi A, et al. Curcumin inhibits 5-fluorouracil-induced up-regulation of CXCL1 and CXCL2 of the colon associated with attenuation of diarrhoea development[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2016,119(6):540-547.
- [27] Hamouda N, Sano T, Oikawa Y, et al. Apoptosis, dysbiosis and expression of inflammatory cytokines are sequential events in the development of 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in mice[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2017,121(3):159-168.
- [28] Kato S, Hamouda N, Kano Y, et al. Probiotic bifidobacterium bifidum G9-1 attenuates 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in mice via suppression of dysbiosis-related secondary inflammatory responses[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2017,44(10):1017-1025.
- [29] 叶毅君,陆虞荪,周雪,等. 针刺对 5-氟尿嘧啶所致肠黏膜屏障破坏大鼠的保护作用[J]. 针刺研究,2016,41(02):95-99.
- [30] Gou H, Gu LY, Shang BZ, et al. Protective effect of Bu-Zhong-Yi-Qi decoction, the water extract of Chinese traditional herbal medicine, on 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in mice[J]. Hum Exp Toxicol, 2016,35(12):1243-1251.
- [31] Trifan OC, Durham WF, Salazar VS, et al. Cyclooxygenase-2 inhibition with celecoxib enhances antitumor efficacy and reduces diarrhea side effect of CPT-11[J]. Cancer Res, 2002,62(20):5778-5784.
- [32] Deng C, Deng B, Jia LQ, et al. Preventive effects of a Chinese herbal formula, Shengjiang Xiexin Decoction, on irinotecan-induced delayed-onset diarrhea in rats[J]. Evid Based Complementary Alternat Med, 2017,2017:7350251.
- [33] 张程亮,向道春,吕操,等. 沙利度胺对伊立替康所致腹泻的治疗作用及机制[J]. 中国医院药学杂志,2012,32(11):840-844.
- [34] Stein A, Voigt W, Jordan K. Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management[J]. Ther Adv Med Oncol, 2010,2(1):51-63.
- [35] Tsuji E, Hiki N, Nomura S, et al. Simultaneous onset of acute inflammatory response, sepsis-like symptoms and intestinal mucosal injury after cancer chemotherapy[J]. Int J Cancer, 2003,107(2):303-308.
- [36] Abalo R, Uranga JA, Perez-garcia, et al. May cannabinoids prevent the development of chemotherapy-induced diarrhea and intestinal mucositis? Experimental study in the rat[J]. Neurogastroenterol Motil, 2017,29(3):e12952.
- [37] 卢丽,陈系古,黄冰. 基因敲除动物的研究和应用[J]. 中国实验动物学报,2006,14(2):152-156.
- [38] Sezaki T, Hirata Y, Hagiwara T, et al. Disruption of the TWEAK/Fn14 pathway prevents 5-fluorouracil-induced diarrhea in mice[J]. World J Gastroenterol, 2007,23(13):2294-2307.
- [39] Sano T, Utsumi D, Amagase K, et al. Lafutidine, a histamine H2 receptor antagonist with mucosal protective properties, attenuates 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis in mice through activation of extrinsic primary afferent neurons[J]. J Physiol Pharmacol, 2017,68(1):79-90.