

伊立替康致“肠道菌群-肠-肝”轴代谢调控紊乱及中药防治研究进展

覃一枫^{1,2}, 杭晓敏², 康安², 唐于平^{2*}, 蒋建勤^{1*}

1. 中国药科大学 天然药化教研室, 江苏 南京 210038

2. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210023

摘要: 伊立替康是治疗结直肠癌复发和恶化的常见化疗药物, 其引起的迟发型腹泻、恶心、呕吐等胃肠道毒副作用严重限制了其临床应用。研究表明伊立替康的胃肠道毒副作用与其在“肠道菌群-肠-肝”轴中的代谢, 及其诱导的胆汁酸、色氨酸等内源性物质代谢紊乱密切相关。在综述伊立替康在“肠道菌群-肠-肝”轴中的代谢及其对内源性物质代谢影响的基础上, 分析内源性物质代谢异常与伊立替康胃肠道毒副作用间的关系, 并介绍常见中药对其调控及防治作用, 以期对相关药物的开发及深入研究提供参考。

关键词: 伊立替康; 胃肠道毒副作用; 迟发型腹泻; 肠道菌群; 中药

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)19-4114-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.19.032

Research progress on irinotecan induced metabolic dysregulation in microbiota-gut-liver axis and Chinese materia medica intervention

QIN Yi-feng^{1,2}, HANG Xiao-min², KANG An², TANG Yu-ping², JIANG Jian-qin¹

1. Department of Phytochemistry, China Pharmaceutical University, Nanjing 210038, China

2. College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

Abstract: Irinotecan was a commonly used chemotherapeutic drug for treating colorectal cancer recurrence and deterioration. Despite its good efficacy, gastrointestinal toxicities such as delayed-onset diarrhea, nausea, and vomiting have severely restrained its clinical application. Recent studies have suggested that the gastrointestinal toxicities of irinotecan were closely related to its metabolism in microbiota-gut-liver axis and the associated bile acid and tryptophan metabolic disturbance. Therefore, this review was mainly focused on the relationship between the disturbed metabolism of endogenous and gastrointestinal toxicities of irinotecan. What's more, in order to provide reference for further study and development of related drugs, the effect of Chinese materia medica in intervention and treatment of irinotecan-induced gastrointestinal toxicity have also been discussed.

Key words: irinotecan; gastrointestinal toxicities; delayed-onset diarrhea; microbiota; Chinese materia medica

伊立替康(irinotecan, CPT-11)为半合成的水溶性喜树碱类前体药物, 其代谢产物 SN-38 (7-乙基-10-羟基喜树碱)通过特异性抑制拓扑异构酶 I 发挥抗肿瘤作用, 临床上主要用于转移性结直肠癌的治疗, 常与 5-氟尿嘧啶、叶亚酸联合治疗晚期大肠癌^[1]。伊立替康治疗会伴随急性胆碱能综合征、中性粒细胞减少以及肠黏膜炎等副作用, 其中, 肠

黏膜炎的主要症状为腹泻, 在伊立替康治疗过程中患者出现腹泻的概率高达 80%, 根据欧洲临床肿瘤协会(ESMO)对腹泻等级评价显示, 约 20%的患者在注射伊立替康后出现 3~4 级腹泻, 严重影响了伊立替康的治疗效果, 限制了其临床应用^[2]。

伊立替康引起迟发型腹泻的机制尚未明确, 普遍认为与 SN-38 所致的胃肠道毒性有关。伊立替康

收稿日期: 2017-04-23

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81202983); 江苏省自然科学基金资助项目(BK20171491)

作者简介: 覃一枫(1993—), 女, 在读硕士, 研究方向为中药药理学与药动学。Tel: 15951082067 E-mail: yifengqin2016@163.com

*通信作者 唐于平, 男, 教授, 博士生导师, 主要从事中药药对配伍效应与物质基础研究。Tel: (025)85811695 E-mail: yupingtang@njutcm.edu.cn

蒋建勤, 女, 教授, 博士生导师, 主要从事中药及天然药物活性成分的提取、分离结构鉴定和天然产物结构改造、全合成。

Tel: (025)86185138 E-mail: njjq@aliyun.com

抑制拓扑异构酶 I 可能影响正常细胞的增殖,对肠上皮细胞造成损伤,引起肠道黏膜炎,导致肠道菌群移位,并进一步通过肠道菌群影响肠-肝轴上如氨基酸、胆汁酸代谢,影响机体健康^[3-4]。因此,开发能高效缓解伊立替康胃肠毒性且不影响其抗肿瘤效应的药物成为亟待解决的问题。

随着近年来对伊立替康的深入研究,其胃肠道毒性的病理机制已逐渐阐明。本文主要对伊立替康致“肠道菌群-肠-肝”轴代谢调控紊乱进行综述,概括针对迟发型腹泻的中药干预措施,包括代谢调控及肠道保护 2 方面,并对伊立替康胃肠道毒性机制现有研究的不足及目前药物治疗的局限性进行讨

论, 以期对相关药物的开发及深入研究提供参考。

1 伊立替康在肠道菌群-肠-肝轴中的代谢

多种代谢酶和转运体参与了伊立替康的肝肠循环(图 1)^[5]。伊立替康在肝脏内经羧酸酯酶(CEs)的催化,C-10 位上的酯键水解,从而转化为其活性代谢产物 SN-38。SN-38 的细胞毒性是伊立替康的 100~1 000 倍,CEs 的表达及活性可改变伊立替康和 SN-38 的比例,进而影响 SN-38 的血药浓度及抗肿瘤活性,该途径是伊立替康在人体内主要的 I 相代谢方式。伊立替康也可经细胞色素 P450 酶系代谢为无活性的氧化产物,主要由 CYP3A4 将伊立替康氧化为 7-乙基-10-[4-(1-哌啶)-1-氨基]-羰基氧喜

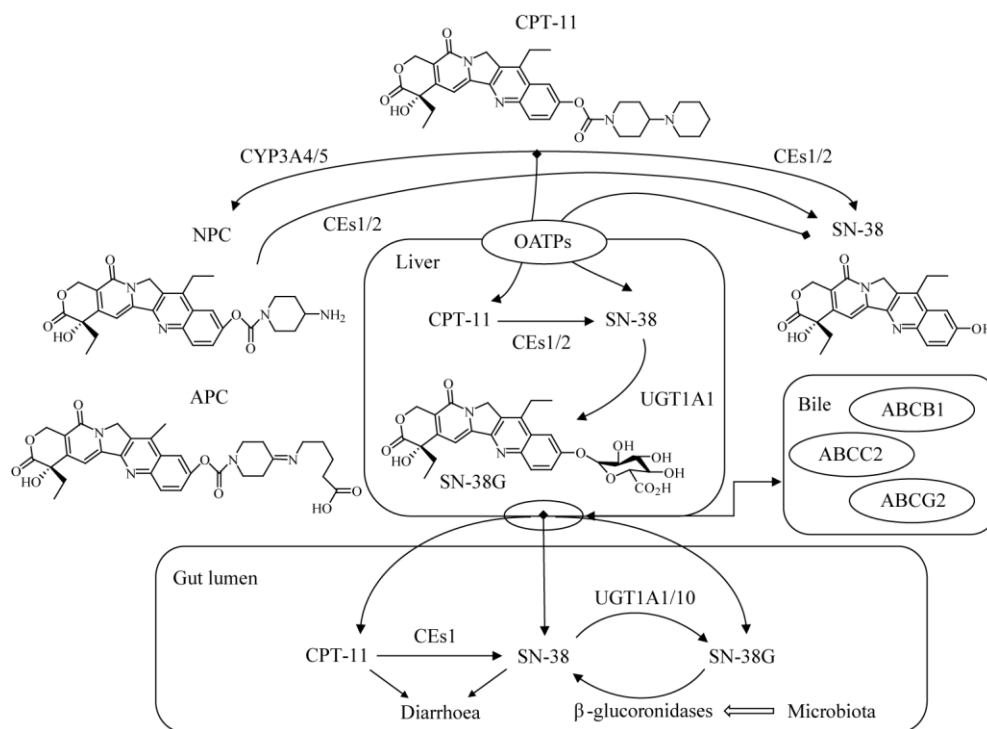


图 1 伊立替康在肠道菌群-肠-肝轴上的代谢

Fig. 1 Metabolic of irinotecan in microbiota-intestine-liver axis

树碱(NPC)、7-乙基-10-[4-N-(5-氨基戊酸)-1-哌啶]-羰基氧喜树碱(APC)等,NPC在CEs的作用下可水解生成SN-38,由于NPC量较低,该途径对伊立替康的抗肿瘤活性影响较小。

进行胆汁排泄前,少量SN-38经有机阴离子转运多肽1B1(OATP1B1)及三磷酸腺苷结合盒转运蛋白C1(ABCC1)转运至血液中,大部分则与葡萄糖苷在葡萄糖醛酸转移酶(UGTs)的作用下结合为无活性的II相代谢产物SN-38G。随后,伊立替康及其代谢产物经转运体多药耐药相关蛋白1(MDR1/

ABCB1)、多药耐药相关蛋白2(MRP2/ABCC2)和乳腺癌耐药蛋白(BCRP/ABCG2)进一步排泄至小肠。SN-38G在双歧杆菌属、肠杆菌科、多形态拟杆菌、乳酸菌及梭菌属XIVa等肠道菌群分泌的β-葡萄糖苷酶作用下脱糖苷重新生成SN-38^[6-7]。同时伊立替康可被肠道中的CEs再次水解生成SN-38,伊立替康和SN-38在肠道内被重吸收,入血转运至肝脏,在有机阴离子转运蛋白(OATPs)介导下重吸收完成伊立替康的肝肠循环。SN-38在肠道内的暴露积累可改变肠道结构及功能,产生胃肠道毒性。药动学研究发现小

肠内伊立替康的浓度是 SN-38 的 100~1 000 倍, 高浓度的伊立替康和 SN-38 均可对肠黏膜造成损伤^[3]。

2 伊立替康诱导的肠道菌群-肠-肝轴代谢异常

伊立替康除自身细胞毒性引发肝损伤、肠黏膜炎外, 还能引起肠道菌群及内源性物质的代谢紊乱。

2.1 伊立替康致肠道菌群紊乱

伊立替康治疗后肠道菌群的组成及丰度都有所变化。双歧杆菌、多形拟杆菌等益生菌的数量减少, 而致病菌尤其是大肠杆菌的数量增加, β -葡萄糖醛酸酶 (β -GUD) 分泌量增多, 提高了盲肠内 SN-38 的浓度, 但研究表明致病菌的过度增长并不是伊立替康毒性的主要原因, 除枸橼酸杆菌、克雷伯菌、肠球菌的丰度增加, 其他移位菌群的丰度并无显著变化, 提示伊立替康毒性与 β -GUD 活性密切相关^[7]。

一方面, 革兰阴性菌如大肠杆菌细胞壁的主要成分脂多糖 (LPS) 具有很强的免疫原性, 伊立替康作用后, 肠道菌群紊乱导致细菌移位, LPS 在脂多糖结合蛋白 (LBP) 及髓样分化蛋白 2 (MD-2) 的作用下与 Toll 样受体 4 (TLR4) 结合, TLR4 聚合物内化并激活髓样分化因子 88 (MyD88), 启动核转录因子- κ B (NF- κ B) 调控下游促炎症因子白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6 及肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的释放, 引起一系列炎症反应^[8]。此外, 伊立替康可致紧密连接蛋白在野生型小鼠体内细胞质中重分布, 闭合蛋白 (Claudin-1) 内移, 胞质附着蛋白 (ZO-1) 及咬合蛋白 (Occludin) 水解, 还可促进氯离子分泌, 致使肠道渗透性增加, 破坏肠上皮紧密连接, 导致胃肠道屏障紊乱^[9]。

另一方面, 肠道菌群可通过影响短链脂肪酸 (SCFA) 尤其是丁酸的量影响肠黏膜屏障。SCFA 可为肠上皮细胞及黏膜的生长增殖提供能量, 其中丁酸对防止肠炎和癌变有显著作用, 对肠上皮细胞形态及功能的维持十分重要, 雌性 Fisher 344 大鼠给予伊立替康后, 可见肠道内丁酸量显著下降, 进而直接减弱了对肠黏膜屏障的保护作用^[7]。

2.2 伊立替康致内源性物质代谢异常

Wang 等^[4]通过代谢组学分析的结果显示, 注射伊立替康后会导致能量代谢、脂质代谢特别是胆汁酸代谢、氨基酸代谢的变化, 包括影响苯丙氨酸、酪氨酸及色氨酸的生物合成, 苯丙氨酸、甘氨酸、苏氨酸、丙氨酸、谷氨酸、天门冬氨酸及丝氨酸的代谢, 初级胆汁酸的生物合成。

在色氨酸代谢的过程中, 伊立替康抑制了色氨酸

酸转化为 3-吲哚乙酸 (IAA), 显著提高大鼠体内色氨酸量及减少 IAA 的量, 吲哚乙醛 (IAId) 的量随之减少, 伊立替康致肠道菌群的紊乱还会影响共生菌表达色氨酸酶, 将色氨酸代谢为吲哚, 乳酸杆菌转化色氨酸为 3-吲哚甲醛 (I3A), 产芽孢梭状芽孢杆菌分泌色氨酸脱氨酶将色氨酸转化为 3-吲哚丙酮酸 (IPA) 等一系列代谢过程, 其中, IAId 及 I3A 可通过激活芳香烃受体 (AhR) 调控 IL-22 的表达, 上调紧密连接蛋白的表达, 保护肠黏膜完整性^[10-11]。

导致肠道菌群紊乱的因素也会通过影响胆汁酸代谢进而对宿主代谢产生影响, 诱发腹泻等胃肠疾病^[12]。结合胆汁酸代谢为次级胆汁酸的过程由胆盐水解酶 (BSH)、7- α -羟化酶催化完成, BSH 主要由乳杆菌、双歧杆菌分泌, 而真菌及梭菌 XIVa 菌群具有调控 7- α -羟化酶催化生成次级胆汁酸的能力。服用胆酸 (CA) 后, 小鼠体内分泌 7- α -羟化酶的细菌增至原来的 1 000 倍^[13]。而次级胆汁酸是胆汁酸受体 (FXR) 的激动剂, FXR 的激活可减少结肠上皮中囊性纤维化跨膜传导调节因子 (CFTR) 的表达, 减少氯离子分泌, 维持肠道电解质平衡, 对腹泻具有缓解作用^[14], 表明肠道菌群可通过对胆汁酸的羟化及去羟化作用调控胆汁酸信号对下游调控机制的影响。此外, 伊立替康导致的胆汁酸循环紊乱会作用于免疫系统, 注射伊立替康可显著改变胆囊形态及胆汁酸的组成, 改变胆汁酸代谢的相关转运体基因, 显著降低了肝内 OATP1a1、有机溶质转运蛋白 α (OSTA)、胆固醇 7 β -羟化酶 (Cyp7b1) mRNA 以及回肠内多药耐药相关蛋白 2 (MRP2)、回肠胆汁酸结合蛋白 (IBABP) mRNA 的表达, 导致小鼠肝、胆汁、回肠内的牛黄去氧胆酸 (TDCA)、牛磺胆酸 (DCA) 量增多。伊立替康本身可使小肠内固有层淋巴结 (LPL) 内分泌 IL-10 的 CD4⁺ T 细胞显著减少, 降低血清内 IL-10 的浓度, TDCA、DCA 的增多则进一步加重伊立替康抑制 CD4⁺ T 细胞分泌 IL-10 的程度^[15]。

3 迟发型腹泻的中药干预

伊立替康引发的腹泻有急性腹泻和迟发型腹泻 2 种类型, 急性腹泻与各种胆碱类信号的激活有关, 可通过阿托品、东莨菪碱等抗胆碱类药物进行控制; 迟发型腹泻定义为注射伊立替康 24 h 后出现的腹泻, 常用洛哌丁胺作为一线治疗药物, 奥曲肽、醋托啡烷、布地奈德等作二线治疗药物^[5], 但这些药物本身会导致一定的毒性和致死率, 严重限制了其

治疗效果。近年来干预伊立替康引发的腹泻研究方向逐渐转向具有多靶点多途径的中药单体化合物或复方配伍,目前中药调控迟发型腹泻作用机制主要有调控伊立替康代谢的相关酶或转运体、作用于肠黏膜以抑制伊立替康引起的细胞凋亡及一系列炎症过程。

3.1 调控代谢相关酶及转运体

3.1.1 代谢酶 肠道内 SN-38 的积累主要有 2 条途径:伊立替康经 CEs 的水解以及 SN-38G 在 β -GUD 的作用下的转化。这 2 种酶与伊立替康的胃肠道毒性密切相关。近年来国内外已发现了多种具有选择性且能强效抑制人羧酸酯酶 2 (hCE2)、 β -GUD 的天然产物,以黄酮类化合物的抑制活性最为显著。已有研究表明,葡萄糖苷类化合物也是 β -GUD 的竞争性抑制剂,如黄芩苷、甘草酸等化合物能够降低 β -GUD 的活性^[16],加之较差的渗透性使得黄酮类抑制剂在肠道内积累,从而起到原位抑制 hCE2、 β -GUD 的作用,提示黄酮骨架是设计及开发酶抑制剂的较优选择。

补骨脂、桑白皮醇提物抑制 hCE2 催化活性的半数抑制浓度 (IC_{50}) 为 0.35、30.32 $\mu\text{g/mL}$,其中补骨脂提取物在 12 $\mu\text{g/mL}$ 时几乎能完全抑制 hCE2 的活性;桑白皮内的主要活性成分桑根酮 D、桑黄酮 G 和桑根酮 C 对 hCE2 具有非竞争性抑制作用,其抑制效果优于对硝基苯基磷酸酯 (BNPP) 及洛哌丁胺, IC_{50} 分别为 1.09、1.14、1.02 $\mu\text{mol/L}$,抑制常数 (K_i) 介于 0.76~1.09 $\mu\text{mol/L}$ ^[17-18]。Weng 等^[19]测定了超过 30 种黄酮类化合物对大肠杆菌 β -GUD 的抑制作用,黄酮苷元如野黄芩素、木犀草素、黄芩素、槲皮素对酶的催化活性表现出较强的抑制作用 ($IC_{50}>1\text{ mmol/L}$, $K_i>1\text{ mmol/L}$),分子对接结果显示它们和 β -GUD 结合的活性位点与反应底物高度重合,为竞争性抑制作用。体外研究结果^[20]也显示生姜泻心汤 (SXD) 可抑制伊立替康治疗后大鼠肠道内的 β -GUD 活性,以 15 g/kg 的高剂量时效果最为显著。Zou 等^[21]对甘草酸进行了一系列结构修饰,在甘草酸 C-3 位引入 β -羧基丙酰基并脱去 C-11 的氧原子后,对 hCE2 的 IC_{50} 值是甘草酸的 3 463 倍,仅为 0.02 $\mu\text{mol/L}$,对 hCE1 的 IC_{50} 为 20.41 $\mu\text{mol/L}$,表明该化合物对 hCE2 抑制作用具有高度选择性,但体内活性有待进一步验证。

尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A1 (UGT1A1) 是伊立替康肝肠循环中重要的解毒酶,能够将具有

细胞毒性的 SN-38 水解为无活性的 SN-38G,若能提高肠内 UGT1A1 的活性,就能选择性地使 SN-38 糖苷化为 SN-38G,减少 SN-38 对肠黏膜的损伤及迟发型腹泻的发生概率。PHY906 是在黄芩汤基础上研发的用于治疗化疗药物毒性反应的新药,白杨素 (5,7-二氢黄酮) 是 PHY906 中的活性成分之一^[22],研究表明其能上调肠道内 UGT1A1 的表达,临床试验中,白杨素与伊立替康联合给药,21 名受试者中仅 2 人出现 3 级腹泻症状,较单给伊立替康减少了 9%,药动学数据显示肠道内 SN-38G 的量有所增加,提示白杨素能通过减少 SN-38 在肠道内的暴露降低迟发型腹泻发生的概率^[23]。

3.1.2 转运体 伊立替康经 OATPs 吸收入肝代谢为 SN-38 后,在 UGT 的作用下转化为 SN-38G,并由胆管排至小肠。伊立替康及其代谢产物的胆汁排泄由一系列的三磷酸腺苷结合盒转运子调节,包括 MDR1/ABCB1、MRP2/ABCC2 及 BCRP/ABCG2。

SN-38 是 OATP1B1 的底物,故 OATP1B1 的活性与 SN-38 的胃肠道毒性有关。OATP 家族的 OATP2B1 在许多组织中都可表达,包括肝和肠。在小肠内,OATP2B1 附着在肠上皮细胞的顶膜,转运药物具 pH 依赖性,促进药物的肠道吸收,可能会加重与 SN-38 相关的胃肠道毒性。有研究表明在 OATP2B1 表达的细胞内,SN-38 的摄取量明显增多,黄芩苷则可通过调控人结肠腺癌 Caco-2 细胞内的 OATP2B1 转运体以抑制 SN-38 的细胞摄取,与对照组相比,其抑制作用呈浓度依赖性,高浓度 (1 mmol/L) 的黄芩苷对 SN-38 摄取的抑制率可达 60%^[24]。

中药陈皮内主要的黄酮类化合物橙皮苷也具有调控转运体的作用。在大鼠每 4 小时连续 ig 橙皮苷 (20 mg/kg) 3 d 后注射伊立替康,小肠内伊立替康、SN-38 的浓度分别降至 78%、63%,降低胆汁清除率及增加药时曲线下面积,促进伊立替康的重吸收,蛋白免疫印迹结果显示三磷酸腺苷结合盒转运蛋白 B2 (ABCB2) 的表达降至 37%,表明橙皮苷能通过抑制转运体 ABCB2 的表达减少 SN-38、伊立替康在小肠内的暴露,但能否缓解伊立替康腹泻症状仍需进一步考察^[25]。

3.2 肠黏膜屏障的保护及修复

SXD 是一种用于治疗胃肠道疾病的中药配方,主要由生姜、黄芩、人参、甘草等组成。已有研究表明 SXD 可降低伊立替康诱导的大鼠腹泻程度,

减轻伊立替康给药后体质量和食物摄取的减少,且对大鼠的肠功能细胞如杯状细胞、潘氏细胞及内分泌细胞有保护作用,并可以上调肠黏膜内的 CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞以及乳汁分泌型免疫球蛋白 A (sIgA) 水平^[26]。Deng 等^[20]采用 SXD 对大鼠腹泻模型进行处理,与模型组相比,高剂量 SXD 组大鼠肠上皮细胞内糖蛋白激素受体 5 (Lgr5)、细胞黏附因子 44 (CD44) mRNA 表达上调,半胱氨酸蛋白酶 3 (caspase-3) 的活性降低,表明 SXD 对隐窝内的肠道干细胞 (ISCs) 有保护作用。

伊立替康致肠黏膜损伤造成细菌移位触发炎症过程。PHY906 通过加速肠上皮细胞的再生,修复肠黏膜,防止细菌渗透以抑制伊立替康引发的相关炎症,有效地缓解伊立替康诱导的胃肠毒性。Lam 等^[22]发现尽管 PHY906 对伊立替康、SN-38 及 SN-38G 在动物血浆中的药动学无影响,不太可能有效地与 SN-38G 竞争 β -GUD,但研究结果显示,ig PHY906 4 d 后可使伊立替康诱导的小鼠急性肠黏膜损伤恢复正常,且能增强伊立替康的抗肿瘤活性,而洛哌丁胺并无此作用,进一步研究结果表明,PHY906 可通过促进隐窝细胞的增殖以再生祖细胞或干细胞恢复由伊立替康治疗造成的肠道组织损伤,还可通过 TNF- α 诱导 NF- κ B 介导的转录活性以及环氧合酶-2 (COX-2) 和诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 活性等多个作用位点抑制炎症反应的多个过程,包括肠内嗜中性粒细胞浸润、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP1) 及 TNF- α mRNA 的表达,血浆中粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)、MCP1 蛋白的表达。值得注意的是,体外实验表明,经 β -GUD 处理后,PHY906 的 Wnt 活性和抗 NF- κ B 活性增强,Wnt 活性增强有助于再生的隐窝细胞表达 CD44、Lgr5、Ascl2,提示组织内 β -葡萄糖醛酸糖苷酶/UDP 葡萄糖醛酸转移酶的比例不同,PHY906 会通过 Wnt 信号产生的不同作用以影响伊立替康胃肠毒性^[22,27]。

4 结语

伊立替康致黏膜炎引发的迟发型腹泻,不仅限制了伊立替康的临床应用,而且严重威胁着患者的用药安全。尽管近年对迟发型腹泻的药动学及病理遗传学机制已有较深入的研究,但对伊立替康致黏膜炎的发生机制、黏膜炎与肠道菌群、伊立替康代谢之间关系的研究较少,缺乏确切的调控靶点可能是伊立替康致肠黏膜炎在临床上得不到有效控制的原因。

目前已有研究表明肠道菌群紊乱会导致肠-肝轴上一系列代谢的异常,伊立替康可致肠道菌群紊乱介导脂质及胆汁酸代谢、氨基酸代谢、能量代谢异常,及调控免疫和电解质失衡,但缺乏可靠的实验性数据,仍需进一步深入研究,未来对伊立替康胃肠毒性分子机制的研究可从“肠道菌群-肠-肝”轴角度入手,全面探讨伊立替康对内源性 & 外源性代谢的影响。

通过伊立替康相关的药物代谢酶及转运体多态性研究可有效预测迟发型腹泻发生的概率,也可通过优化剂量、肠道碱性化、调控代谢、平衡菌群等一系列防治策略来缓解伊立替康的胃肠毒性,但治疗效果仍有一定的局限性,尤其是传统的抗生素疗法本身对肠道菌群有一定的影响,不具普适性。虽然中药可通过多靶点、多途径对伊立替康引起的胃肠毒性有减毒增效的作用,但由于组分繁多且口服生物利用度差,往往不能明确其起效的活性成分,作用机制也尚未完全阐明,而且多数药物还停留在动物实验层面,未批准应用于临床研究,故应继续寻找潜在的治疗靶点,设计合成并开发新型减毒增效药物,才能提高伊立替康使用的安全性及有效性。

参考文献

- [1] Yamazaki K, Yoshino T, Yamaguchi K, *et al.* Phase I dose escalation and pharmacokinetics study of intravenous aflibercept plus irinotecan, 5-fluorouracil, and folinic acid (FOLFIRI) in patients with metastatic colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(Suppl 4): 538-545.
- [2] Peterson D E, Bensadoun R J, Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(Suppl 6): 78-84.
- [3] Ribeiro R A, Wanderley C W, Wong D V, *et al.* Irinotecan- and 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis: Insights into pathogenesis and therapeutic perspectives [J]. *Cancer Chemoth Pharm*, 2016, 7(8): 881-893.
- [4] Wang J, Fan H Y, Wang Y, *et al.* Metabolomic study of Chinese medicine Huang Qin decoction as an effective treatment for irinotecan-induced gastrointestinal toxicity [J]. *RSC Adv*, 2015, 5(33): 26420-26429.
- [5] 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.
- [6] Wallace B D, Roberts A B, Pollet R M, *et al.* Structure and inhibition of microbiome β -glucuronidases essential to the alleviation of cancer drug toxicity [J]. *Chem Biol*,

- 2015, 22(9): 1238-1249.
- [7] Lin X B, Farhangfar A, Valcheva R, *et al.* The role of intestinal microbiota in development of irinotecan toxicity and in toxicity reduction through dietary fibres in rats [J]. *PLoS One*, 2016, 9(1): e83644.
- [8] van der Mark V A, Ghiboub M, Marsman C, *et al.* Phospholipid flippases attenuate LPS-induced TLR4 signaling by mediating endocytic retrieval of Toll-like receptor 4 [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(7): 715-730.
- [9] Wardill H R, Gibson R J, Van Seville Y Z A, *et al.* Irinotecan-induced gastrointestinal dysfunction and pain are mediated by common TLR4-dependent mechanisms [J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(6): 1376-1386.
- [10] Zelante T, Iannitti R G, Cunha C, *et al.* Tryptophan catabolites from microbiota engage aryl hydrocarbon receptor and balance mucosal reactivity via interleukin-22 [J]. *Immunity*, 2013, 39(2): 372-385.
- [11] Zhang L S, Davies S S. Microbial metabolism of dietary components to bioactive metabolites: Opportunities for new therapeutic interventions [J]. *Genome Med*, 2016, 8(1): 1-18.
- [12] Joyce S A, Gahan C G M. Bile acid modifications at the microbe-host interface: Potential for nutraceutical and pharmaceutical interventions in host health [J]. *Annu Rev Food Sci Technol*, 2016, 7: 313-333.
- [13] Ridlon J M, Alves J M, Hylemon P B, *et al.* Bile acids and gut microbiota: Unraveling a complex relationship [J]. *Gut Microbes*, 2013, 4(5): 382-387.
- [14] Mroz M S, Keating N, Ward J B, *et al.* Farnesoid X receptor agonists attenuate colonic epithelial secretory function and prevent experimental diarrhoea *in vivo* [J]. *Gut*, 2014, 6(3): 808-817.
- [15] Fang Z Z, Zhang D, Cao Y F. Irinotecan (CPT-11)-induced elevation of bile acids potentiates suppression of IL-10 expression [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2016, 291: 21-27.
- [16] Narita M, Nagai E, Hagiwara H, *et al.* Inhibition of beta-glucuronidase by natural glucuronides of kampo medicines using glucuronide of SN-38 (7-ethyl-10-hydroxycamptothecin) as a substrate [J]. *Xenobiotica*, 1993, 23(1): 5-10.
- [17] Li Y G, Hou J, Li S Y, *et al.* Fructus Psoraleae contains natural compounds with potent inhibitory effects towards human carboxylesterase 2 [J]. *Fitoterapia*, 2015, 101: 99-106.
- [18] Liu Y J, Li S Y, Hou J, *et al.* Identification and characterization of naturally occurring inhibitors against human carboxylesterase 2 in *White Mulberry* Root-bark [J]. *Fitoterapia*, 2016, 115: 57-63.
- [19] Weng Z M, Wang P, Ge G B, *et al.* Structure-activity relationships of flavonoids as natural inhibitors against *E. coli* β -glucuronidase [J]. *Food Chem Toxicol*, 2017, doi: 10.1016/j.fct.2017.03.042.
- [20] Deng C, Deng B, Jia L Q, *et al.* Preventive effects of a Chinese herbal formula, Shengjiang Xiexin Decoction, on irinotecan-induced delayed-onset diarrhea in rats [J]. *Evid Based Compl Alt*, 2017, doi: 10.1155/2017/7350251.
- [21] Zou L W, Li Y G, Wang P, *et al.* Design, synthesis, and structure-activity relationship study of glycyrrhetic acid derivatives as potent and selective inhibitors against human carboxylesterase 2 [J]. *Eur J Med Chem*, 2016, 112: 280-288.
- [22] 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): 45r-59r.
- [23] Tobin P J, Beale P, Noney L, *et al.* A pilot study on the safety of combining chrysin, a non-absorbable inducer of UGT1A1, and irinotecan (CPT-11) to treat metastatic colorectal cancer [J]. *Cancer Chem Pharm*, 2006, 57(3): 309-316.
- [24] Fujita D, Saito Y, Nakanishi T, *et al.* Organic anion transporting polypeptide (OATP)2B1 contributes to gastrointestinal toxicity of anticancer drug SN-38, active metabolite of irinotecan hydrochloride [J]. *Drug Metab Dispos*, 2016, 44(1): 1-7.
- [25] Wang X D, Rao Z, Qin H Y, *et al.* Effect of hesperidins on the pharmacokinetics of CPT-11 and its active metabolite SN-38 by regulating hepatic Mrp2 in rats [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2016, 37(7): 421-432.
- [26] 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.
- [27] Lam W, Jiang Z L, Guan F L, *et al.* The number of intestinal bacteria is not critical for the enhancement of antitumor activity and reduction of intestinal toxicity of irinotecan by the Chinese herbal medicine PHY906 (KD018) [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, doi: 10.1186/1472-6882-14-490.