

伊立替康不良反应与UGT1A1基因多态性关系的研究

游云红*,王颂平,朱超,柴洁(青岛市肿瘤医院,山东青岛 266000)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)05-0638-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.05.19

摘要 目的:研究应用伊立替康化疗的患者不良反应的发生率及严重程度与UGT1A1基因启动子区多态性的关系。方法:选择56例我院晚期胃肠道肿瘤和小细胞肺癌患者,使用含伊立替康的方案化疗,观察并记录患者化疗中出现的不良反应;外周血中抽取基因组DNA,测定UGT1A1基因多态性,分析基因型与不良反应的关系。结果:42例患者(75.0%)UGT1A1*28为野生型TA6/6;13例患者(23.2%)为杂合突变型TA6/7;1例患者(1.8%)为纯合突变型TA7/7;UGT1A1*6野生型有44例(78.6%),杂合突变型有10例(17.9%),纯合突变型有2例(3.6%)。UGT1A1*28野生型、突变型患者发生Ⅲ度以上白细胞和/或中性粒细胞减少者分别为6、3例(14.3% vs. 21.4%, $P>0.01$),其中纯和突变型患者发生Ⅲ度以上白细胞和/或中性粒细胞减少者为1例(100%);发生Ⅲ度以上腹泻者分别为6、2例(14.3% vs. 14.3%, $P>0.01$),其中纯和突变型患者发生Ⅲ度以上腹泻为1例(100%)。UGT1A1*6野生型、突变型患者发生Ⅲ度以上中性粒细胞减少者分别为3、8例(6.8% vs. 66.6%, $P<0.01$),发生Ⅲ度以上腹泻者分别为2、7例(4.5% vs. 58.3%, $P<0.01$)。结论:晚期胃肠道肿瘤和小细胞肺癌患者中,UGT1A1基因野生型最为常见,杂合突变型次之,而纯合突变型很少见。TA7/7纯合突变型患者应用伊立替康化疗发生Ⅲ度以上白细胞和/或中性粒细胞减少和腹泻的风险增加,而TA6/7杂合突变型与TA6/6野生型相似,并不增加患者发生Ⅲ度以上中性粒细胞减少和腹泻的风险。UGT1A1*6突变型应用伊立替康化疗发生Ⅲ度以上中性粒细胞减少和腹泻的风险较野生型明显增加。

关键词 伊立替康;药品不良反应;UGT1A1;基因多态性

Study on the Relationship between UGT1A1 Gene Polymorphisms and Irinotecan-induced ADR

YOU Yunhong, WANG Songping, ZHU Chao, CHAI Jie (Qingdao Tumor Hospital, Shandong Qingdao 266000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the correlation of UGT1A1 gene polymorphisms with the incidence and severity of irinotecan-associated ADR in the patients with irinotecan-based chemotherapy. METHODS: 56 patients with advanced gastroenteric tumor and small cell lung carcinoma were selected from our hospital and treated with irinotecan-based chemotherapy. The occurrence of ADR was observed during chemotherapy. Gene DNA were collected from peripheral blood sample, and UGT1A1 gene polymorphisms was determined. The relationship of genotypes with ADR was analyzed. RESULTS: TA sequence of UGT1A1*28 genetic locus was as follows: wild-type genotype TA6/6 (42 cases, 75.0%), heterozygous mutation-type TA6/7 (13 cases, 23.2%) and homozygous mutation-type TA7/7 (1 cases, 1.8%); that of UGT1A1*6 genetic locus was as follows: wild-type genotype (44 cases, 78.6%), heterozygous mutation-type (10 cases, 17.9%) and homozygous mutation-type (2 cases, 3.6%). In UGT1A1*28 genetic locus, 6 wild-type genotype patients and 3 mutation-type patients suffered from Ⅲ degree or above hypoleukemia and/or neutropenia (14.3% vs. 21.4%, $P>0.01$), among which only one homozygous mutation-type patient suffered from hypoleukemia and/or neutropenia (100%); 6 wild-type genotype patients and 2 mutation-type patients suffered from Ⅲ degree or above diarrhea (14.3% vs. 14.3%, $P>0.01$), among which only one homozygous mutation-type patient suffered from Ⅲ degree or above diarrhea (100%). In UGT1A1*6 genetic locus, 3 wild-type genotype patients and 8 mutation-type patients suffered from Ⅲ degree or above neutropenia (6.8% vs. 66.6%, $P<0.01$), and 2 wild-type genotype patients and 7 mutation-type patients suffered from Ⅲ degree or above diarrhea (4.5% vs. 58.3%, $P<0.01$). CONCLUSIONS: Among patients with advanced gastroenteric tumor and small cell lung carcinoma, UGT1A1 gene wild-type gene promoter is most common, followed by heterozygous mutation-type, and homozygous mutant rare. For TA7/7 homozygous mutation-type patients, irinotecan-based chemotherapy increase the risk of Ⅲ degree or above hypoleukemia and/or neutropenia and diarrhea. For TA6/7 heterozygotes patients and TA6/6 wild-type patients, irinotecan-based chemotherapy doesn't affect the incidence of Ⅲ degree or above neutropenia and diarrhea. For UGT1A1*6 genetic locus mutation-type patients, irinotecan-based chemotherapy significantly increase the risk of Ⅲ degree or above neutropenia and diarrhea.

KEYWORDS Irinotecan; Adverse drug reaction; UGT1A1; Gene polymorphism

伊立替康(Irinotecan)是目前广泛应用于临床的拓扑异构

* 医师,硕士。研究方向:肿瘤学。电话:0532-68665077。E-mail: 442801819@qq.com

酶 I 抑制剂,可干扰 DNA 复制和转录,具有较强杀伤肿瘤活性,已被广泛应用于胃癌、结直肠癌、肺癌等实体瘤治疗,可显著提高患者总生存期。随着伊立替康在我国的广泛应用,伊

立替康引起的Ⅲ~Ⅳ度迟发性腹泻和粒细胞减少发生率较高,甚至可导致患者死亡。近年来,有不少研究证实尿苷二磷酸葡萄糖苷酸转移酶1A1(UGT1A1)是将伊立替康的活性产物7-乙基-10-羟基喜树碱(SN-38)转变为糖基化SN-38(SN-38G)、使其在体内失活的主要代谢酶,UGT1A1酶的功能及其单核苷酸多态性(SNP)与伊立替康的毒性有着密切关系^[1],同时也可能与伊立替康的疗效存在一定关系。因此,UGT1A1基因多态性能否作为伊立替康毒性预测指标尚待研究。本研究应用伊立替康治疗56例晚期胃肠道肿瘤和小细胞肺癌患者,检测UGT1A1基因多态性,并探讨其与不良反应及临床疗效的关系。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集2012年8月—2014年12月我院应用含伊立替康方案治疗的晚期胃肠道肿瘤和小细胞肺癌患者56例。其中,男性32例,女性24例,年龄30~76岁,中位年龄58岁。患者均经病理和/或细胞学证实为恶性肿瘤,预计生存期≥3个月;未接受过伊立替康化疗;无严重心、肺、肝、肾及造血功能障碍;无黄疸及消化道梗阻;未伴发急性感染;本试验经医学伦理委员会审批通过。患者均签署知情同意书。56例入组患者中,胃癌12例,结肠癌23例,肺癌21例;一线化疗患者30例,二线以上化疗患者26例;转移器官数目0~1个者34例,≥2个者22例。

1.2 方法

化疗前抽取患者外周血3 ml抗凝,进行UGT1A1检测,采用Relax Geneblood DNASystem试剂盒(北京赛诺基因组研究中心有限公司),严格按照说明书操作,提取基因组DNA,聚合酶链反应扩增UGT1A1基因的相应片段,送北京赛诺基因组研究中心进行测序。

1.3 化疗方案

方案选择原则:(1)患者若被确诊为进展期消化道肿瘤,既往未用过伊立替康和5-氟尿嘧啶(5-FU)治疗,则首选伊立替康+亚叶酸钙+F-FU(FOLFIRI)方案,每2周重复;(2)既往5-FU治疗失败患者,则选用伊立替康+奥沙利铂(IROX)方案,每3周重复;(3)患者若被确诊为小细胞肺癌,既往应用依托泊苷+顺铂方案治疗后病情进展,则选用含伊立替康+顺铂化疗方案(伊立替康160 mg/m²,第1天;顺铂75 mg/m²,第1~3天,每3周重复)。在所有选用含伊立替康方案治疗的患者中,采用FOLFIRI方案者共21例;IROX方案者共14例;伊立替康+顺铂方案者共21例。

1.4 不良反应评价

观察每一化疗周期中患者出现的白细胞和/或中性粒细胞减少、延迟性腹泻等不良反应,根据不良反应常用术语标准(Common terminology criteria for adverse event,CTCAE)3.0版对不良反应进行分级,汇总不同基因型患者出现白细胞和/或中性粒细胞减少、延迟性腹泻Ⅰ~Ⅳ度的例数,分为0~Ⅱ度不良反应和Ⅲ~Ⅳ度不良反应两组进行评价。

1.5 疗效评价

依据美国国立癌症研究所提出的实体瘤疗效评价标准(Response evaluation criteria in solid tumors,RECIST)1.1版进行疗效评价,包括完全缓解(CR),部分缓解(PR),疾病稳定(SD),疾病进展(PD)。

1.6 临床因素与毒性的关系

分析56例患者的年龄、性别、化疗背景、转移器官数目等

因素对血液学毒性、腹泻等不良反应的影响。

1.7 数据处理及统计学方法

数据使用SPSS 16.0统计软件处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,致毒性危险因素分析和干扰因素排除用Logistic回归分析,以 $\alpha=0.05$ 为检验标准, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组患者中UGT1A1基因型的分布情况

入组患者中,UGT1A1*28基因型检测结果显示,42例为野生型TA6/6,13例基因型为杂合突变型TA6/7,1例基因型为纯合突变型TA7/7。UGT1A1*6基因型检测结果显示,44例为野生型G/G,10例基因型为杂合突变型G/A,2例基因型为纯合突变型A/A。UGT1A1基因型的分布情况见表1。

表1 UGT1A1基因型的分布情况[例(%)]

基因型	野生型	杂合突变型	纯合突变型
UGT1A1*28	42(75.0)	13(23.2)	1(1.8)
UGT1A1*6	44(78.6)	10(17.9)	2(3.6)

2.2 不良反应

Ⅲ度以上严重白细胞和/或中性粒细胞减少和延迟性腹泻的发生率均为16.1%(9例),其他发生率较高的Ⅲ度以上严重不良反应是呕吐7.1%(4例)、血红蛋白减少5.4%(3例)、血小板减少5.4%(3例)。伊立替康治疗后不良反应的类型见表2。

表2 伊立替康治疗后不良反应的类型[例(%)]

不良反应类型	不良反应分级				
	0度	I度	II度	III度	IV度
血红蛋白减少	32(57.1)	15(26.8)	6(10.7)	3(5.4)	0(0)
白细胞减少	25(44.6)	11(19.6)	9(16.1)	6(10.7)	3(5.4)
中性粒细胞减少	26(46.4)	7(12.5)	11(19.6)	6(10.7)	3(5.4)
血小板减少	48(85.7)	4(7.1)	1(1.8)	3(5.4)	0(0)
迟发性腹泻	41(73.2)	6(10.7)	0(0)	6(10.7)	2(3.8)
呕吐	40(71.4)	7(12.5)	5(8.9)	4(7.1)	0(0)

2.3 基因型与毒性的关系

UGT1A1*28野生型、突变型患者发生Ⅲ度以上白细胞和/或中性粒细胞减少者分别为6、3例(14.3% vs. 21.4%, $P>0.01$),发生Ⅲ度以上迟发性腹泻者分别为6、2例(14.3% vs. 14.3%, $P>0.01$)。UGT1A1*6野生型、突变型患者发生Ⅲ度以上中性粒细胞减少者分别为3、8例(6.8% vs. 66.6%, $P<0.01$),发生Ⅲ度以上迟发性腹泻者分别为2、7例(4.5% vs. 58.3%, $P<0.01$)。统计分析发现,UGT1A1*28纯合突变型患者应用伊立替康化疗发生Ⅲ度以上白细胞和/或中性粒细胞减少和迟发性腹泻的风险增加,而TA6/7杂合子与TA6/6野生型相似,并不增加患者发生Ⅲ度以上中性粒细胞减少和腹泻的风险。UGT1A1*6杂合突变型和纯合突变基因型的患者发生迟发性腹泻或中性粒细胞减少的风险较野生型的患者显著升高。UGT1A1*28不同基因型与伊立替康不良反应的关系见表3。UGT1A1*6不同基因型与伊立替康不良反应的关系见表4。

2.4 基因型与疗效的关系

56例接受伊立替康治疗的恶性肿瘤患者中,UGT1A1各基因型之间的疗效比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表5。

2.5 临床因素与毒性的关系

患者的年龄、性别、化疗背景、转移器官数目、原发灶部位

表3 UGT1A1*28不同基因型与伊立替康不良反应的关系[例(%)]

Tab 3 The relationship between different UGT1A1*28 genotypes with irinotecan-induced ADR[case(%)]

不良反应类型	基因型(UGT1A1*28)	不良反应分级		P
		0~II度	III~IV度	
血红蛋白减少	TA6/6(野生型)	40(95.2)	2(4.8)	>0.01
	TA6/7+TA7/7(突变型)	13(92.9)	1(7.1)	
白细胞和/或中性粒细胞减少	TA6/6(野生型)	36(85.7)	6(14.3)	>0.01
	TA6/7+TA7/7(突变型)	11(78.6)	3(21.4)	
血小板减少	TA6/6(野生型)	39(92.9)	3(7.1)	>0.01
	TA6/7+TA7/7(突变型)	12(85.7)	2(14.3)	
迟发性腹泻	TA6/6(野生型)	36(85.7)	6(14.3)	>0.01
	TA6/7+TA7/7(突变型)	12(85.7)	2(14.3)	
呕吐	TA6/6(野生型)	39(92.9)	3(7.1)	>0.01
	TA6/7+TA7/7(突变型)	13(92.9)	1(7.1)	

表4 UGT1A1*6不同基因型与伊立替康不良反应的关系[例(%)]

Tab 4 The relationship between different UGT1A1*6 genotypes with irinotecan-induced ADR[case(%)]

不良反应类型	基因型(UGT1A1*6)	不良反应分级		P
		0~II度	III~IV度	
血红蛋白减少	G/G(野生型)	42(95.5)	2(4.5)	>0.01
	G/A+A/A(突变型)	11(91.7)	1(8.3)	
白细胞和/或中性粒细胞减少	G/G(野生型)	41(93.2)	3(6.8)	<0.01
	G/A+A/A(突变型)	4(33.3)	8(66.6)	
血小板减少	G/G(野生型)	43(97.7)	1(2.3)	>0.01
	G/A+A/A(突变型)	11(91.7)	1(8.3)	
迟发性腹泻	G/G(野生型)	42(95.5)	2(4.5)	<0.01
	G/A+A/A(突变型)	5(41.7)	7(58.3)	
呕吐	G/G(野生型)	42(95.5)	2(4.5)	>0.01
	G/A+A/A(突变型)	10(83.3)	2(16.6)	

表5 UGT1A1不同基因型与疗效的关系[例(%)]

Tab 5 The relationship between different UGT1A1 genotypes with therapeutic efficacy[case(%)]

疗效	基因型		P	基因型		P
	TA6/6	TA6/7+TA7/7		G/G	G/A+A/A	
CR	0(0)	0(0)	>0.05	0(0)	0(0)	>0.05
PR	12(28.6)	2(14.3)		11(25.0)	3(25.0)	
SD	18(42.9)	8(57.1)		21(47.7)	5(41.7)	
PD	12(28.6)	4(28.6)		13(29.5)	3(25.0)	

等因素均不会影响其血液学毒性、迟发性腹泻等不良反应的发生率。此外,将可能导致严重腹泻的危险因素如患者的年龄、性别、化疗背景、转移器官数目、原发灶部位、基因型分别纳入 Logistic 回归方程,得出对应的相对危险度和P值。结果证实,除基因型外,其他可能的危险因素与严重腹泻均无相关性。临床因素与不良反应的关系见表6。

3 讨论

伊立替康系喜树碱半人工合成物,进入体内可经羧酸酯酶作用转化为活性形式SN-38,后者为拓扑异构酶I抑制剂,抑制DNA单链断裂后的修复,干扰DNA复制和转录,发挥细胞毒效应。UGT1A1可催化SN-38、胆红素等发生醛酸化反应,使SN-38转变为非活性形式SN-38G从而保护细胞免受伊立替康毒性的影响。过去几年,国际上很多学者都致力于研究伊立替康毒性的预测因素,以求提高伊立替康应用的安全性和疗效,而研究的焦点就集中在伊立替康活性产物的主要代谢酶UGT1A1,基因UGT1A1的SNP可使酶的活性发生变化。2004年,Innocenti F等^[1]发现UGT1A1基因的变异能预测伊立替康化疗患者发生严重粒细胞缺乏、腹泻的风险。

UGT1A1基因的多态性主要表现在其基因启动子区存在

表6 临床因素与不良反应的关系[例(%)]

Tab 6 The relationship between clinical factors and ADR [case(%)]

临床因素	例数	不良反应分级		P
		0~II度	III~IV度	
患者总数	56	41(73.2)	15(26.8)	
年龄				
<60岁	25	19(76.0)	6(24.0)	>0.05
≥60岁	31	22(71.0)	9(29.0)	
性别				
男	32	24(70.8)	8(29.2)	>0.05
女	24	17(71.0)	7(29.0)	
原发病灶				
消化道	35	26(74.3)	9(25.7)	>0.05
肺	21	15(71.4)	6(28.6)	
化疗背景				
一线	30	22(73.3)	8(26.7)	>0.05
二线	26	19(73.1)	7(26.9)	
转移器官的数目				
0~1个	34	25(73.5)	9(26.5)	>0.05
≥2个	22	16(72.7)	6(27.3)	

大量TA碱基重复序列,UGT1A1*28基因多态性表现在野生型TA6/6、纯合突变型TA7/7和杂合突变型TA6/7。本研究56例我院晚期胃肠道肿瘤和小细胞肺癌患者中,42例患者(75.0%)UGT1A1*28为纯合野生型TA6/6,13例患者(23.2%)基因型为TA序列6次和7次重复的杂合TA6/7,1例患者(1.8%)为TA序列7次重复的纯合突变型。此外,UGT1A1*6的多态性表现为211G>A,形成3种基因型:G/G、A/G和A/A。UGT1A1*6野生型G/G有44例(78.6%),杂合突变型G/A有10例(17.9%),纯合突变型A/A有2例(3.6%)。此结果与Zhang A等^[2]报道的

对539例、马冬等^[3]报道的对317例中国人中UGT1A1*28的基因多态性分布情况相一致,与Nakamura Y等^[4]在日本人群、Jada SR等^[5]报道的亚洲人群中UGT1A1的基因多态性分布情况基本一致。

本研究中伊立替康不良反应与UGT1A1基因多态性关系的研究结果表明,UGT1A1*28纯合突变型患者应用伊立替康化疗发生Ⅲ度以上白细胞和/或中性粒细胞减少和腹泻的风险增加。而TA6/7杂合子与TA6/6野生型相似,并不增加患者发生Ⅲ度以上中性粒细胞减少和腹泻的风险。UGT1A1*6杂合突变型和纯合突变基因型的患者发生迟发性腹泻或中性粒细胞减少的风险较野生型的患者显著升高。其原因可能是该UGT1A1*28纯合突变型及UGT1A1*6突变型与UGT1A1表达下降有关,位于转录调控区的SNP通过影响基因转录水平来影响酶活性,UGT1A1突变可使转录活性下降,从而减少了UGT1A1的表达,使伊立替康的活性代谢产物SN-38显著增加和灭活的SN-38G水平降低,导致严重腹泻和/或中性粒细胞严重缺乏的风险显著增加。因此可以说,UGT1A1纯合突变型患者使用伊立替康的严重毒性反应发生率可能更高。多个临床研究结果也证实了UGT1A1的突变型较野生型的UGT1A1表达减少而导致严重腹泻^[6-8]和血液毒性^[8-9]的发生率增加。因此,美国FDA于2005年要求在伊立替康的药品标签上增加与药物遗传学相关的信息^[10],将UGT1A1酶活性异常患者(如Gilbert综合征)应用伊立替康有发生严重骨髓抑制的风险写进药品说明书,推荐用药前检测UGT1A1等位基因,对UGT1A1突变型患者使用伊立替康时应减少起始剂量。

伊立替康的应用受其剂量限制性毒性的影响,且个体差异较大。本研究用的是中等剂量150~200 mg/m²。在本研究中,56例接受伊立替康治疗的恶性肿瘤患者中,疗效评价在UGT1A1各基因型之间的差异无统计学意义,这与国内外报道的UGT1A1基因多态性和疗效相关性研究结果相一致^[11]。其原因可能是因为本研究中样本量较少所致。

在临床因素与毒性的关系方面,本研究将可能致白细胞和/或中性粒细胞减少及迟发性腹泻的危险因素如患者的年龄、性别、化疗背景、转移器官数目、原发灶部位、基因型等纳入Logistic回归方程,分析显示除基因型外,其他纳入的危险因素均不会影响患者发生严重白细胞和/或中性粒细胞及迟发性腹泻的风险,也排除了这些可能的危险因素对本试验结果的干扰。

综上所述,本研究结果提示,UGT1A1突变型基因可增加应用伊立替康治疗患者发生严重腹泻、严重白细胞和/或中性粒细胞减少的风险。本研究在统计时发现,有个别UGT1A1突变型患者未出现任何严重毒性,也有UGT1A1野生型患者出现了严重毒性,这说明药物的作用存在个体差异。样本量不足是本研究的不足之处,因此,我们还需要进一步收集样本对UGT1A1突变型基因与其不良反应和疗效(包括远期疗效)的关系进行研究,以更好利用基因多态性指导伊立替康的临床应用。

参考文献

- [1] Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, et al. Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(8):1382.
- [2] Zhang A, Xing Q, Qin S, et al. Intra-ethnic differences in genetic variants of the UGT-glucuronosyltransferase 1A1 gene in Chinese populations[J]. *Pharmacogenomics J*, 2007, 7(5):333.
- [3] 马冬, 张绪超, 杨冬阳, 等. 中国人UGT1A1*28的基因多态性以及其与伊立替康毒性和疗效的关系[J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2011, 32(4):495.
- [4] Nakamura Y, Soda H, Oka M, et al. Randomized phase II trial of irinotecan with paclitaxel or gemcitabine for non-small cell lung cancer: association of UGT1A1*6 and UGT1A1*28 with severe neutropenia[J]. *J Thorac Oncol*, 2011, 6(1):121.
- [5] Jada SR, Lim R, Wong CI, et al. Role of UGT1A1*6, UGT1A1*28 and ABCG2 c.421CA polymorphisms in irinotecan-induced neutropenia in Asian cancer patients[J]. *Cancer Sci*, 2007, 98(9):1461.
- [6] Massacesi C, Terrazzino S, Marcucci F, et al. Uridine diphosphate glucuronosyl transferase 1A1 promoter polymorphism predicts the risk of gastrointestinal toxicity and fatigue induced by irinotecan-based chemotherapy[J]. *Cancer*, 2006, 106(5):1007.
- [7] Ma H, Wei L, Guo F, et al. Clinical features and survival in Chinese patients with hepatitis B e antigen-negative hepatitis B virus related cirrhosis [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 23(8):1250.
- [8] Hoskins JM, Goldberg RM, Qu P, et al. UGT1A1 28 genotype and irinotecan-induced neutropenia: dose matters[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99(17):1290.
- [9] Liu CJ, Chen PJ, Chen DS. Dual chronic hepatitis B virus and hepatitis C virus infection[J]. *Hepatol Int*, 2009, 3(4):517.
- [10] Ando Y, Saka H, Ando M, et al. Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity: pharmacogenetic analysis[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(24):6921.
- [11] Shulman K, Cohen I, Barnett-Griness O, et al. Clinical implications of UGT1A1*28 genotype testing in colorectal cancer patients[J/OL]. *Cancer*, 2011, doi:10.1002/cncr.25735.

(收稿日期:2015-07-17 修回日期:2015-12-07)

(编辑:李 劲)

《中国药房》杂志——《化学文摘》(CA)收录期刊, 欢迎投稿、订阅