

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.24.028

溃疡性结肠炎患者血清总胆红素和尿酸水平与炎症因子的相关性研究*

王春莹¹ 焦婕英^{1Δ} 张永欢¹ 刘静静¹ 陈振伟² 张雅静³

(1 中国兵器工业五二一医院消化内科 陕西 西安 710065; 2 西安高新医院胃肠外科 陕西 西安 710075;

3 第四军医大学西京医院消化外科 陕西 西安 710032)

摘要 目的:探讨溃疡性结肠炎(UC)患者血清总胆红素(STB)和尿酸(UA)与炎症因子之间的相关性。**方法:**选取2015年6月至2019年5月于我院确诊为UC的患者90例(UC组)和体检中心的健康体检人员90例(对照组)作为研究对象,UC组按Truelove-Witts病情程度分级标准和Mayo评分分组,采用全自动生化仪检测研究对象STB和UA水平,采用酶联免疫吸附试验检测研究对象血清中的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素1 β (IL-1 β)和白介素6(IL-6)的水平,分析STB和UA水平与血清炎症因子水平、病情严重程度和Mayo评分的关系。**结果:**STB在UC组的水平低于对照组($P<0.05$),UC重度患者STB水平低于轻度、中度患者($P<0.05$),STB水平随着病情严重程度和Mayo评分增加而降低($P<0.05$);血清UA、TNF- α 、IL-1 β 和IL-6在UC组的水平高于对照组($P<0.05$),并且随着病情严重程度和Mayo评分增加而升高($P<0.05$);STB水平与炎症因子(TNF- α 、IL-1 β 和IL-6)水平、病情严重程度和Mayo评分均呈负相关($P<0.05$),血清UA水平与炎症因子(TNF- α 、IL-1 β 和IL-6)水平、病情严重程度和Mayo评分均呈正相关($P<0.05$)。**结论:**STB和UA在UC患者中异常表达,可能参与了UC的炎症反应过程,二者均与病情有关,可以用来辅助评估UC的病情严重程度。

关键词:溃疡性结肠炎;总胆红素;尿酸;炎症因子

中图分类号:R574.62 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)24-4726-04

Correlation Study between Serum Total Bilirubin and Uric Acid Levels and Inflammatory Factors in Patients with Ulcerative Colitis*

WANG Chun-ying¹, JIAO Jie-ying^{1Δ}, ZHANG Yong-huan¹, LIU Jing-jing¹, CHEN Zhen-wei², ZHANG Ya-jing³

(1 Department of Gastroenterology, China Weapons Industry 521 Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710065, China;

2 Department of Gastrointestinal Surgery, Xi'an High Tech Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710075, China;

3 Department of Digestive Surgery, Xijing Hospital of the Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: To explore the correlation of serum total bilirubin (STB) and uric acid (UA) levels and inflammatory factors in patients with ulcerative colitis (UC). **Methods:** 90 cases of patients diagnosed with UC in our hospital (UC group) and 90 cases of healthy physical examination personnel in the physical examination center (control group) from June 2015 to May 2019 were selected as the study subjects. The UC group was grouped according to the Truelove-Witts disease grade criteria and Mayo score. The STB and UA levels were detected by automatic biochemical instrument. Serum tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β) and interleukin-6 (IL-6) levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. the relationship between STB and UA levels and serum inflammatory factors levels, disease severity and Mayo score were analyzed. **Results:** The STB levels in the UC group was lower than that in the control group ($P<0.05$), the level of STB in severe UC patients was lower than that in mild and moderate UC patients ($P<0.05$), the level of STB decreased with the disease severity and the increase of the Mayo score ($P<0.05$). Serum UA, TNF- α , IL-1 β and IL-6 levels in the UC group were higher than those in the control group ($P<0.05$), and increased with the disease severity and the Mayo score ($P<0.05$). STB levels were negatively correlated with inflammatory factors (TNF- α , IL-1 β , and IL-6), severity of disease, and Mayo score ($P<0.05$), while serum UA levels were positively correlated with inflammatory factors (TNF- α , IL-1 β , and IL-6), severity of disease, and Mayo score ($P<0.05$). **Conclusion:** STB and UA are abnormally expressed in UC patients, which may be involved in the inflammatory reaction process of UC. Both of them are related to the condition of UC and can be used to assist in the assessment of the severity of UC.

Key words: Ulcerative Colitis; Total Bilirubin; Uric Acid; Inflammatory Factors

Chinese Library Classification(CLC): R574.62 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)24-4726-04

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81270849);陕西省卫生计生委科学技术基金项目(2018SF-229)

作者简介:王春莹(1984-),女,硕士,主治医师,研究方向:消化内科疾病,E-mail: wangchy00@126.com

Δ 通讯作者:焦婕英(1977-),女,硕士,副主任医师,研究方向:溃疡性结肠炎,E-mail: 328357271@qq.com

(收稿日期:2020-06-11 接受日期:2020-06-30)

前言

溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)是一种慢性的易复发的炎症性肠道疾病(Inflammatory bowel disease, IBD),其发病率在世界范围内呈现上升趋势,全世界有数百万人患有 UC^[1-3]。UC 多发生在青少年阶段,为终身性疾病,并且呈渐进性加重趋势,严重的患者,其消化道结构和功能均可发生障碍,甚至导致残疾和癌变,据统计 UC 患者的结直肠癌风险是普通人的 2.4 倍,严重影响患者的学习、工作和生活^[4]。UC 病因现在还不清楚,目前认为与遗传、环境因素、肠道微生物及机体免疫系统产生的免疫应答有关^[5]。肠道炎症反应是 UC 发病机制的核心,多种炎症因子参与了肠道粘膜的炎症反应过程^[6,7]。近年来有研究发现血清总胆红素(Serum total bilirubin, STB)和尿酸(Uric acid, UA)是 UC 的危险因素^[8,9],并且有研究显示这两种血清标志物和炎症反应有关^[10],但 STB 和 UA 是否与 UC 患者血清炎症因子水平之间有关尚未见报道。本研究旨在通过分析我院收治的 UC 患者血清 STB 和 UA 与炎症因子的相关性,探讨这两种血清标志物在 UC 中的发生和发展机制。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2015 年 6 月至 2019 年 5 月于我院确诊为 UC 的患者 90 例(UC 组),纳入标准:(1)UC 组患者诊断标准均符合 2012 年《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》中 UC 的诊断标准^[11];(2)患者及家属签署知情同意书。排除标准:(1)所有研究对象均排除肝胆系统疾病、胆石症、溶血性贫血、恶性肿瘤、原发性痛风、慢性肾脏疾病、肠梗阻和肠穿孔疾病。(2)妊娠期及哺乳期妇女。其中男性 58 例,女性 32 例,年龄 22~55 岁,平均年龄(37.28±12.61)岁。参照 Truelove-Witts 病情程度分级标准^[12]将 UC 患者分为三组:轻度患者 27 例,中度患者 39 例,重度

患者 24 例。根据 Mayo 评分标准^[13],对患者的内镜下粘膜病变、排便次数、便血和医师总体评分四个维度进行评分,评分为 0~2 分为缓解期(53 例),≥3 分为活动期(37 例)。同期选取我院健康体检人员 90 例作为对照组,其中男性 56 例,女性 34 例,年龄 20~52 岁,平均年龄(35.72±11.84)岁。两组研究对象的性别和年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),临床资料具有可比性。

1.2 方法

UC 患者于治疗前早晨空腹抽取外周静脉血 3 mL,对照组于体检当日早晨空腹抽取外周静脉血 3 mL。离心条件:3000 rpm/min,4℃,15 min,离心之后分离血清,放于超低温冰箱储存。采用日立 7600 全自动生化仪检测 STB 和 UA 水平。使用酶联免疫吸附试验(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)分别检测血清中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素 1 β (interleukin 1 β , IL-1 β)和白介素 6(interleukin 6, IL-6)的水平,ELISA 试剂盒均购自深圳晶美生物有限公司,操作过程严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学方法

数据使用 Graphpad Prism 8.0 软件进行统计分析,计数资料使用 χ^2 检验。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组比较采用独立样本 t 检验。三组间的比较采用单因素方差分析,使用 Bonferroni 方法进行两两比较。两连续性资料的相关性采用 Pearson 检验,等级资料与连续性资料的相关性采用 Spearman 检验。 $P<0.05$ 时认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 STB、UA 和炎症因子水平比较

UC 组 STB 水平明显低于对照组,两组间的差异有统计学意义($P<0.05$);UC 组血清 UA、TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组 STB、UA 和炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of STB, UA and inflammatory factors levels between the two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	STB(μ mol/L)	UA(ng/L)	TNF- α (ng/L)	IL-1 β (ng/L)	IL-6(ng/L)
UC group	90	9.11±3.56	344.87±48.27	57.96±9.35	199.14±49.82	73.56±8.36
Control group	90	12.26±3.63	294.78±41.73	20.14±6.27	59.27±12.63	27.49±7.03
t		5.878	7.447	31.872	25.820	40.014
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 UC 组不同病情严重程度亚组 STB、UA 和血清炎症因子水平比较

STB 水平随着 UC 病情加重而降低,重度 UC 患者 STB 水平低于轻度和中度患者($P<0.05$),轻度和中度患者血清 STB 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。血清 UA、TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的水平在不同病情严重程度的患者中有统计学差异($P<0.05$),并且各指标均随着病情加重而升高($P<0.05$),见表 2。

2.3 UC 组不同 Mayo 评分亚组 STB、UA 和血清炎症因子水平比较

病情处于活动期的患者 STB 水平明显低于缓解期患者,

两组间的差异有统计学意义($P<0.05$);病情处于活动期的患者血清 UA、TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的水平明显高于缓解期患者,各指标两组间的差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 STB、UA 与炎症因子、病情程度及 Mayo 评分的相关性分析

由表 4 可见,血清 STB 水平与炎症因子(TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6)水平、病情严重程度和 Mayo 评分均呈负相关($P<0.05$),血清 UA 水平与炎症因子(TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6)水平、病情严重程度和 Mayo 评分均呈正相关($P<0.05$)。

3 讨论

虽然 UC 的病因现在还不清楚,但目前的研究证据表明肠

表 2 UC 组不同病情严重程度亚组 STB、UA 和血清炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of STB, UA and serum inflammatory factors levels in subgroups with different degrees of disease severity in UC group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	STB($\mu\text{mol/L}$)	UA(ng/L)	TNF- α (ng/L)	IL-1 β (ng/L)	IL-6(ng/L)
Mild	27	9.86 $\pm$ 2.15	327.46 $\pm$ 27.36	53.62 $\pm$ 5.27	167.48 $\pm$ 37.28	67.28 $\pm$ 6.25
Moderate	39	9.23 $\pm$ 1.74	341.84 $\pm$ 19.63 ^a	57.27 $\pm$ 4.83 ^a	198.82 $\pm$ 43.27 ^a	74.12 $\pm$ 5.26 ^a
Severe	24	8.06 $\pm$ 1.08 ^{ab}	369.39 $\pm$ 17.47 ^{ab}	63.95 $\pm$ 5.82 ^{ab}	235.26 $\pm$ 36.27 ^{ab}	79.73 $\pm$ 5.25 ^{ab}
F		7.006	24.304	25.290	18.462	32.067
P		0.002	0.000	0.000	0.000	0.000

Note: compared with mild, ^a $P < 0.05$; compared with moderate, ^b $P < 0.05$.

表 3 UC 组不同 Mayo 评分亚组 STB、UA 和血清炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of STB, UA and serum inflammatory factors levels in different Mayo score subgroups of UC group($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	STB($\mu\text{mol/L}$)	UA(ng/L)	TNF- α (ng/L)	IL-1 β (ng/L)	IL-6(ng/L)
Remission	53	9.56 $\pm$ 2.71	328.77 $\pm$ 36.81	54.95 $\pm$ 6.15	178.66 $\pm$ 49.18	71.67 $\pm$ 6.18
Activity	37	8.46 $\pm$ 1.95	367.94 $\pm$ 39.47	62.27 $\pm$ 7.15	228.46 $\pm$ 38.17	76.28 $\pm$ 7.04
t		2.115	4.822	5.202	5.165	3.288
P		0.037	0.000	0.000	0.000	0.002

表 4 STB、UA 与炎症因子、病情程度及 Mayo 评分的相关性

Table 4 Correlation between STB, UA and inflammatory factors, disease degree and Mayo score

Indexes	TNF- α		IL-1 β		IL-6		Degrees of disease severity		Mayo score	
	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
STB	-0.362	0.038	-0.485	0.009	-0.439	0.014	-0.314	0.041	-0.394	0.031
UA	0.498	0.007	0.503	0.001	0.447	0.012	0.572	0.001	0.256	0.046

道免疫反应是 UC 发病的关键,包括 Toll 样受体、细胞因子和粘附分子等免疫因素^[14-16]。其中细胞因子在 UC 的免疫反应进程中至关重要,其主要由免疫细胞分泌,可结合对应的受体调节细胞功能和免疫应答过程^[17,18]。TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 是 UC 发病过程中三种重要的炎症因子,TNF- α 在炎症早期即可被诱导产生,其可以通过促进血小板活化因子的释放,进而诱导一氧化氮的合成,一氧化氮可以损伤肠道粘膜细胞^[19];IL-1 β 可以通过促进粘附分子的表达,进而诱导中性粒细胞和单核细胞在肠道病变区域集中,从而诱发炎症反应损伤肠道组织^[20];IL-6 是由巨噬细胞产生的一种炎症因子,可以通过活化细胞毒 T 细胞参与 UC 的发生和发展^[21]。多项研究显示 UC 患者血清中 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的水平显著高于健康者^[22,23],在本研究中也发现相同的结果。此外本研究还发现这三种炎症因子水平随着病情加重而升高,活动期 UC 患者血清炎症因子水平(TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6)显著高于缓解期患者。

胆红素是血红素的一种代谢产物,主要用于辅助诊断黄疸、溶血、肝脏等疾病。研究已经明确胆红素能够有效清除自由基,具有抗氧化作用,此外也有研究发现 STB 还具有抗炎症作用,STB 与血液中的一些炎症标志物(如 C 反应蛋白,IL-1)呈负相关^[24],LEE 等人^[25]给小鼠静脉注射胆红素纳米颗粒显著抑制了小鼠结肠的炎症反应。陈影影等人^[26]和 Tian S 等人^[27]发现 UC 组 STB 水平明显低于对照组,并且随着 UC 的严重程度增加而降低,本研究亦显示 UC 组 STB 水平降低。此外本研究还

发现活动期 UC 患者 STB 水平也显著低于缓解期患者,并且 UC 患者 STB 水平与病情严重程度、Mayo 评分和血清炎症因子(TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6)水平呈负相关,提示 STB 是一种重要的内源性抗炎症物质,STB 可能是通过抑制单核巨噬细胞分泌炎症因子(TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6),从而抑制肠道的炎症反应。

UA 曾被认为是一种具有抗氧化特性的自由基清除剂,近些年的研究发现 UA 可以刺激炎性细胞分泌 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6^[28],说明 UA 具有促进炎症的特性。Tian S 等人^[27]发现血清 UA 水平在 UC 患者中显著高于对照组,并且血清 UA 是 UC 的独立危险因素。在本研究中也发现 UC 组患者血清 UA 水平明显增加。此外本研究发现血清 UA 水平随着 UC 的严重程度增加而升高,还发现 UC 患者 UA 水平与病情严重程度、Mayo 评分和血清炎症因子(TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6)水平呈正相关。提示 UA 在 UC 患者血清中是一种促进炎症反应的物质,可能通过刺激炎性细胞分泌炎症因子,加重 UC 患者病情。另外还可能与肠粘膜上的 UA 排泄功能相关的转运蛋白 ABCG2(ATP-binding cassette transporter superfamily G2)有关,在 IBD 患者疾病活动期,ABCG2 蛋白表达下降^[29],血清 UA 排除减少,导致高尿酸血症。Englund G 等人^[30]还发现 ABCG2 蛋白水平和 IL-6 呈负相关,说明 UA 可能是通过 ABCG2 蛋白促进肠道炎症反应。然而,本研究还存在不足之处,虽然发现 STB 和 UA 与 UC 严重程度及血清炎症因子之间存在相关性,但无法确定因果关系,需要通过进一步的研究来明确。

综上所述,UC 患者 STB 降低,血清 UA 水平升高,并且与 UC 的严重程度和疾病活动度相关,可以用来辅助评估 UC 的严重程度。

参考文献(References)

- [1] Feuerstein JD, Moss AC, Farraye FA. Ulcerative Colitis published correction appears in Mayo Clin Proc [J]. Mayo Clin Proc, 2019, 94(7): 1357-1373
- [2] Ryan DP, Doody DP. Surgical options in the treatment of ulcerative colitis[J]. Semin Pediatr Surg, 2017, 26(6): 379-383
- [3] Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, et al. Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010 [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017, 15(6): 857-863
- [4] 万健, 吴开春. 溃疡性结肠炎病变的危险因素和监测[J]. 中华消化杂志, 2018, 38(12): 865-867
- [5] Keshteli AH, Madsen KL, Dieleman LA. Diet in the Pathogenesis and Management of Ulcerative Colitis; A Review of Randomized Controlled Dietary Interventions[J]. Nutrients, 2019, 11(7): 1498
- [6] Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease[J]. J Med Life, 2019, 12(2): 113-122
- [7] Sparrow MP. Adalimumab in ulcerative colitis - efficacy, safety and optimization in the era of treat-to target [J]. Expert Opin Biol Ther, 2017, 17(5): 613-621
- [8] Schieffer KM, Bruffy SM, Rauscher R, et al. Reduced total serum bilirubin levels are associated with ulcerative colitis [J]. PLoS One, 2017, 12(6): e0179267
- [9] Zhu F, Feng D, Zhang T, et al. Altered uric acid metabolism in isolated colonic Crohn's disease but not ulcerative colitis [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2019, 34(1): 154-161
- [10] Zheng JD, He Y, Yu HY, et al. Unconjugated bilirubin alleviates experimental ulcerative colitis by regulating intestinal barrier function and immune inflammation [J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(15): 1865-1878
- [11] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见 (2012 年·广州)[J]. 中华消化杂志, 2012, 32 (12): 796-813
- [12] 王艳萍, 姬林松, 倪猛, 等. 不同严重程度溃疡性结肠炎患者血清 TNF- α 、IL-6 及 IL-8 的表达及意义 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35 (14): 3940-3941
- [13] 许玲, 盛好, 陈健. 改良灌肠袋直肠滴入肠炎灵 1 号方治疗激素抵抗型重症溃疡性结肠炎疗效及对肠道菌群和炎症因子的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(4): 367-370, 375
- [14] Kim WS, Song HY, Mushtaq S, et al. Therapeutic Potential of Gamma-Irradiated Resveratrol in Ulcerative Colitis via the Anti-Inflammatory Activity and Differentiation of Tolerogenic Dendritic Cells[J]. Cell Physiol Biochem, 2019, 52(5): 1117-1138
- [15] 罗冬, 周定明, 江明万, 等. 双歧杆菌三联活菌片对溃疡性结肠炎患者免疫功能及 Fas/FasL 表达的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(13): 2531-2533, 2568
- [16] Cañete F, Mañosa M, Lobatón T, et al. Nivolumab-induced immune-mediated colitis: an ulcerative colitis look-alike-report of new cases and review of the literature[J]. Int J Colorectal Dis, 2019, 34(5): 861-865
- [17] Neurath MF, Chiriac MT. Targeting Immune Cell Wiring in Ulcerative Colitis[J]. Immunity, 2019, 51(5): 791-793
- [18] Castro-Dopico T, Dennison TW, Ferdinand JR, et al. Anti-commensal IgG Drives Intestinal Inflammation and Type 17 Immunity in Ulcerative Colitis[J]. Immunity, 2019, 50(4): 1099-1114.e10
- [19] Pugliese D, Felice C, Papa A, et al. Anti TNF- α therapy for ulcerative colitis: current status and prospects for the future [J]. Expert Rev Clin Immunol, 2017, 13(3): 223-233
- [20] Ranson N, Veldhuis M, Mitchell B, et al. NLRP3-Dependent and -Independent Processing of Interleukin (IL)-1 β in Active Ulcerative Colitis[J]. Int J Mol Sci, 2018, 20(1): 57
- [21] Tatiya-Aphiradee N, Chatuphonprasert W, Jarukamjorn K. Immune response and inflammatory pathway of ulcerative colitis [J]. J Basic Clin Physiol Pharmacol, 2018, 30(1): 1-10
- [22] 王少鑫, 浦江, 刘超群, 等. 炎症因子 TNF- α 、IL-6 和 IL-4 在溃疡性结肠炎中的表达及临床意义[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2015, 24 (1): 104-106
- [23] 马涛. 溃疡性结肠炎患者肠道菌群紊乱与 TLR/NK-kB、炎症介质表达的关系[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(14): 1903-1906
- [24] Zhou JA, Jiang M, Yang X, et al. Unconjugated bilirubin ameliorates the inflammation and digestive protease increase in TNBS-induced colitis[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(2): 1779-1784
- [25] Lee Y, Kim H, Kang S, et al. Bilirubin Nanoparticles as a Nanomedicine for Anti-inflammation Therapy [J]. Angew Chem Int Edit, 2016, 55(26): 7460-7463
- [26] 陈影影, 甄玲玲, 费素娟. 血清总胆红素及胆碱酯酶与活动期溃疡性结肠炎之间的关系 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2018, 27(10): 1152-1156
- [27] Tian S, Li J, Li R, et al. Decreased Serum Bilirubin Levels and Increased Uric Acid Levels are Associated with Ulcerative Colitis[J]. Med Sci Monit, 2018, 24(9): 6298-6304
- [28] Ruggiero C, Cherubini A, Ble A, et al. Uric acid and inflammatory markers[J]. Eur Heart J, 2006, 27(10): 1174-1181
- [29] Erdmann P, Bruckmueller H, Martin P, et al. Dysregulation of Mucosal Membrane Transporters and Drug-Metabolizing Enzymes in Ulcerative Colitis[J]. J Pharm Sci, 2019, 108(2): 1035-1046
- [30] Englund G, Jacobson A, Rorsman F, et al. Efflux transporters in ulcerative colitis: decreased expression of BCRP (ABCG2) and Pgp (ABCB1) [J]. Inflamm Bowel Dis, 2007, 13(3): 291-297