

# DPP-4抑制剂与炎症性肠病

靳迺诗, 董志, 傅洁民, 曾凡新

靳迺诗, 董志, 重庆医科大学药学院药理教研室 重庆市 400016

傅洁民, 曾凡新, 重庆医药工业研究院 重庆市 400061

作者贡献分布: 靳迺诗综述; 傅洁民、曾凡新及董志审校。

通讯作者: 董志, 教授, 400016, 重庆市, 重庆医科大学药理学教研室. zhidong073@hotmail.com

收稿日期: 2010-07-25 修回日期: 2010-09-19

接受日期: 2010-09-27 在线出版日期: 2010-10-28

## DPP-4 inhibitors and inflammatory bowel disease

Nai-Shi Jin, Zhi Dong, Jie-Min Fu, Fan-Xin Zeng

Nai-Shi Jin, Zhi Dong, Department of Pharmacology, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China  
Jie-Min Fu, Fan-Xin Zeng, Chongqing Pharmaceutical Research Institute, Chongqing 400061, China

Correspondence to: Professor Zhi Dong, Department of Pharmacology, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China. zhidong073@hotmail.com

Received: 2010-07-25 Revised: 2010-09-19

Accepted: 2010-09-27 Published online: 2010-10-28

## Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic, debilitating disease associated with severe damage to the intestinal mucosa whose etiology is still unknown. The two most common forms of IBD are ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). DPP-4 inhibitors are a new class of agents developed for treatment of diabetes. However, recent studies have indicated that DPP-4 inhibitors have therapeutic effects against IBD in animal models. This may provide a new avenue to cure IBD.

**Key Words:** dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; Inflammatory bowel disease; Glucagon-like peptide-2

Jin NS, Dong Z, Fu JM, Zeng FX. DPP-4 inhibitors and inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(30): 3215-3219

## 摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种病因未明的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)。DPP-4

抑制剂是近年来发现的一种治疗糖尿病的新靶点药物, 而最近有研究表明, DPP-4抑制剂对动物肠炎模型有一定的治疗作用, 这可能为炎症性肠炎的治疗开辟新的治疗途径。

**关键词:** 二肽基肽酶-4抑制剂; 炎症性肠病; 胰高血糖素样肽-2

靳迺诗, 董志, 傅洁民, 曾凡新. DPP-4抑制剂与炎症性肠病. 世界华人消化杂志 2010; 18(30): 3215-3219

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3215.asp>

## ■背景资料

随着遗传、免疫学、细胞分子生物学方面的重大进展, 生物制剂和各种生长激素等对肠黏膜的修复和益生菌的应用, 使炎症性肠病的治疗发生了重大变化, 但还不很理想。DPP-4有望成为炎症性肠病治疗的潜在选择性药物。

## 0 引言

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种病因未明的慢性非特异性肠道炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD), UC以局限于结肠的弥漫性黏膜炎症为特征, CD以斑片状、透壁性炎症为特征, 并可累及消化系的任何部位。该病的发病率及患病率在全球均报道有继续升高的趋势。近年来研究发现, 胰高血糖素样肽-2(glucagon-like peptide-2, GLP-2)具有促进肠黏膜增长, 抑制炎性介质表达的作用, 而二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)抑制剂能够通过抑制DPP-4而达到降低GLP-2降解失活的作用, 这为IBD的治疗开辟新的途径。本文就DPP-4抑制剂在IBD治疗中的作用及研究进展作一综述。

## 1 药物治疗IBD的研究现状

近年来对IBD的研究很多, 在其发病机制及其治疗上也取得了重大的进展。迄今为止, 虽然IBD的特异性致病因素尚不明确, 但大量临床研究和动物实验表明<sup>[1,2]</sup>, 在遗传易感性的个体中, 免疫系统异常是造成炎症和组织损伤的内在因素。而对IBD的治疗, 目前着眼于控制炎症和调节免疫紊乱, 以有效控制疾病发作和维持缓解。对传统治疗IBD的3大类药物(水杨酸类, 类固醇激素类, 免疫抑制剂)的研究取得了很大的发展, 他们目前仍是治疗IBD最常用的药物。随着IBD发病

## ■同行评议者

潘秀珍, 教授, 福建省立医院消化内科

## ■相关报道

Geier等的研究表明, DSS诱导的正常小鼠和DPP-4基因敲除小鼠在肠炎的发生和发展中没有区别, 但DPP-4抑制剂能够减轻DSS诱导的正常小鼠肠炎的症状。

机制的深入研究, 特别是遗传, 免疫学, 细胞分子生物学方面的重大进展, 使IBD的治疗发生了重大的变化, 许多治疗IBD的新型药物如生物制剂开始应用于临床。

在IBD的发病过程中, 对肠道菌群的作用研究中发现了益生菌和益生元这种新的治疗IBD的方法<sup>[3]</sup>, 益生菌是指在消化过程中对身体有益的活的微生物, 由于其能够恢复肠道健康, 目前已经将其作为治疗IBD的新药物<sup>[3,4]</sup>。IBD的生物疗法包括许多以细胞和基因为治疗基础的抗体<sup>[5]</sup>, 其中就包括目前使用最为广泛的生物疗法: 鼠/人嵌合单克隆抗体的抗肿瘤坏死因子<sup>[6]</sup>。最近, 全人化的单克隆抗体抗肿瘤坏死因子已经发展用于英夫利昔单抗的选择<sup>[7]</sup>。初步研究表明其对阿达木单抗具有临床作用, 然而, 这个生物制剂对人体长远的影响还有待进一步研究。

重组肽包括生长激素[如人类生长激素(human growth hormone, HGH)], 生长因子[如角质细胞生长因子(keratinocyte growth factor, KGF), 胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)], 由于其具有促进肠道细胞生长, 对肠黏膜有修复作用, 可能会在IBD的治疗中发挥重要作用<sup>[5,8]</sup>。GLP-2对胃肠道细胞具有修复作用, 成为IBD治疗的潜在选择性药物。

## 2 DPP-4家族

DPP-4与DPP-8, DPP-9和成纤维细胞激活蛋白(fibroblast activation protein, FAP)同属于S9b丝氨酸蛋白酶的家族成员, 此家族成员具有罕见的底物特异性, 能够裂解来自于包括排在倒数第2位置的调节因子脯氨酸或丙氨酸的N端肽, 而DPP-4是这其中研究最为广泛的成员, DPP-4无所不在地表达跨膜糖蛋白, 包括部分神经肽, 趋化因子和生长因子。DPP-4还被称为细胞表面抗原CD26, 能够刺激某些功能的免疫反应<sup>[9]</sup>。而近年来, 对DPP-8和DPP-9的生理功能研究越来越得到研究人员的重视。属于S28丝氨酸蛋白酶家族成员的DPP-2虽然与S9b家族成员结构不同, 但却能够与部分DPP抑制剂结合<sup>[10]</sup>。

最初, 由于DPP-4作为2型糖尿病的治疗靶点, 能够降低肠促胰岛素GLP-1的水平而受到人们的广泛重视。近年来, 世界各大制药公司纷纷推出新的DPP-4抑制剂用于延长GLP-1的促胰岛素分泌的作用, 如Gliptins等。在最近的体内和体外实验中, 研究者发现DPP抑制剂对炎症性疾病具有治疗作用。

**2.1 DPP-4的作用** DPP-4是DPP-4家族最早的成员之一, 1966年由Hopsu-Havu和Glennner<sup>[11]</sup>研究发现, DPP-4的结构是一个二聚体, 而其催化活性正是由于此二聚体的作用。这种具有催化活性结构由两部分构成, 一部分是 $\alpha/\beta$ 水解酶部分, 另一部分是八叶 $\beta$ -螺旋桨部分。DPP-4在体内是由一种相对分子质量为110 000 Da的II型膜糖蛋白表达。在小鼠、大鼠以及人的肠道、肾脏、肝脏、胸腺、淋巴结、脾、前列腺的上皮细胞中以及脂肪细胞、活化的淋巴细胞和单核细胞中都有DPP-4的表达<sup>[9]</sup>。DPP-4作为细胞表面抗原CD26能够与淋巴细胞表面分子CD45和腺苷脱氨酶有免疫反应中的协同刺激作用。DPP-4在抗原刺激后, 上调静止期B淋巴细胞和自然杀伤(natural killer, NK)细胞表面CD26的表达水平<sup>[12]</sup>。

**2.2 DPP-4与IBD的关系** 最近有研究发现, DPP-4可能与IBD的发病机制有一定的关系。DPP-4能够降解肠道内的GLP-1和GLP-2, 其降低GLP-1在肠道的表达, 使人体内血糖水平降低, 从而达到控制糖尿病的作用, 日前DPP-4抑制剂已经作为新一代的降糖药通过FDA批准上市, 而对于DPP-4降解GLP-2, 则能对IBD有一定的治疗作用<sup>[13]</sup>, 其对于IBD的治疗作用却很少有人注意。

## 3 GLP-2

GLP-2属于胰高血糖素原衍生肽类(proglucagon-derived peptide, PGDP), 是胰高血糖素原(proglucagon, PG)被激素原转化酶(prohormone convertase, PC)降解的产物之一, 是由33个氨基酸残基组成的单链多肽。在目前的动物实验中, GLP-2显示出惊人的肠道特性, GLP-2刺激肠黏膜生长, 促进修复的功能毋庸置疑, 而且由于GLP-2的受体高度局限性表达, GLP-2的生长功能仅限于胃肠道黏膜上皮。因此GLP-2可能提供一个相比于其他肠道生长因子如EFG/TGF- $\alpha$ , 生长激素, 胰岛素生长因子, 角质细胞生长因子在治疗上的优越性。L'Heureux等<sup>[14]</sup>的研究证实, 右旋糖酐硫酸酯钠诱导的小鼠结肠炎中, GLP治疗组可提高生存率, 增加小肠质量, 减轻体质量的丢失和结肠的损伤。韩伟等<sup>[15]</sup>研究发现GLP-2明显促进小鼠小肠隐窝细胞增殖, 抑制肠细胞凋亡, 使肠绒毛高度, 肠质量明显增加。Xiao等<sup>[16]</sup>的研究发现, GLP-2在治疗CD时与其在体内的浓度有很大的关系, 在测量IBD患者血循环中的GLP-2浓度时发现, 相比正常人, UC和CD患者有生物活

性的GLP-2在血循环中的浓度升高, GLP-2所占GLP-2的比例也较正常人高, 而DPP-4活性则下降. 表明IBD患者在肠道损伤后, 可能通过某些反应来维持GLP-2水平, 以尽可能地修复损伤的肠道上皮. 由此可以看出, 提高GLP-2的浓度对治疗IBD具有重要的意义.

**3.1 GLP-2的表达、合成、分泌和调控** 胰高血糖素基因通过3个原发部位表达: 胰岛细胞、远端回肠和结肠、整个脑干和丘脑. 胰高血糖素基因的特点是该组织的经翻译后加工成他的组成肽. 在胰腺的 $\alpha$ 细胞中, GLP的主要作用是胰高血糖素的加工, IP-1和激素原转化酶-2形成的胰高血糖素的主要片段. 在肠道L细胞中, GLP能够生成GLP-1, GLP-2以及PC1/3能够生成胰高血糖素、GRPP、胃泌酸调节素和干扰肽-2(intervening peptide-2, IP-2).

具有生物活性的GLP-2是由营养、激素和神经刺激引起回肠和结肠的肠道内L细胞分泌. 在动物体内的研究和人体内的数据表明, 膳食纤维和短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFA), 碳水化合物和脂肪对GLP-2的分泌具有很强的刺激作用<sup>[17,18]</sup>, 而对蛋白质几乎没有任何作用. GLP-2的分泌可能受到双胍类药物的影响, 包括二甲双胍, 丁基双胍和苯乙双胍<sup>[19]</sup>. 一直用于II型糖尿病治疗的双胍类药物能够增加GLP-1的分泌<sup>[20,21]</sup>. 由于GLP-1和GLP-2是同时分泌产生的, 在这些研究中推断: 双胍类药物可能同时增加GLP-2的分泌.

**3.2 DPP-4和GLP-2** GLP-2半衰期相对较短, 并且由DPP-4迅速水解, 从而失去生物活性. DPP-4对GLP-2的调控在体外, 动物体内模型及人体的组织样本中已经得到了充分的证明. Thulesen等<sup>[22]</sup>研究发现, 在代谢过程中, GLP-2同时还可以在一个负反馈机制中充当GLP-2受体较弱的部分受体激动剂. 为了解决DPP-4对GLP-2的降解作用, Jeppesen等<sup>[23]</sup>使用没有DPP-4的N端裂解位点的GLP-2类似物用于阐明GLP-2的作用机制. 许多以选择性为目的的DPP-4抑制剂已经被研究和应用, 以探讨GLP-2的生物活性.

GLP-1和GLP-2的体外半衰期已经在Lambeir等<sup>[24]</sup>的研究中发现, DPP-4水解GLP-1和GLP-2的过程中存在一个动力学常数. Deacon等<sup>[25]</sup>在早期的研究中就发现, DPP-4优先裂解GLP-1, 其裂解GLP-1和GLP-2的动力学常数Kcat分别为7.1s<sup>-1</sup>和0.87s<sup>-1</sup>, 而在人体内, 与GLP-2相比, GLP-1的半衰期为1-2 min, 并且在

分泌7 min以后全部降解.

**3.3 GLP-2的生理作用及其作用机制** GLP-2对肠黏膜的修复作用及维持肠道功能的作用机制是通过许多不同的途径进行的. 在生理状况下, GLP-2通过抑制胃肠道分泌和胃肠道蠕动来促进肠道营养的运输, 增加肠道血流量以及促进隐窝细胞增殖, 同时也加强肠道的屏障功能, 抑制隐窝细胞的凋亡. GLP-2与大肠与小肠细胞的生长密切相关, 此生理功能已经大量通过动物模型和临床研究证明.

有文献报道, GLP-2是通过G-蛋白偶联受体而发挥作用, 内分泌细胞、小鼠肠道神经元和肠道肌纤维母细胞上都有GLP-2 G-蛋白偶联受体的表达. GLP-2和其受体信号之间的影响尚未得到充分的证实. 近年发现, GLP-2R特异性表达于人类胃肠道的内分泌细胞和大鼠, 小鼠的肠神经系统<sup>[26]</sup>, Bjerknes等<sup>[27]</sup>采用RT-PCR方法在大鼠肠黏膜的神经细胞检测到GLP-2R分布, 进而采用体细胞诱变谱系分析技术证明, GLP-2可特异性作用于肠隐窝的柱状细胞祖细胞, 并且发现这种作用可被河豚毒素阻断, 由此提出, 肠道病理损伤可刺激肠道内分泌细胞分泌GLP-2, GLP-2作用于肠道的黏膜, 黏膜下和肌间神经元, 神经元通过信号转导特异性作用于柱状上皮的祖细胞, 从而促进柱状上皮细胞增生和营养物质吸收, 加速包括内分泌细胞在内的整个肠隐窝部细胞群的分化, 生长和修复. Jasleen等<sup>[28]</sup>报道, GLP-2刺激人肠上皮细胞株Caco-2约5 min, 细胞内ERK1, ERK2活化形式明显增加, 肠上皮细胞的增殖反应增加了10倍, 而用丝裂素活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)抑制剂以剂量依赖性方式可阻断GLP-2的促细胞增生作用, 证实GLP-2通过激活MAPK信号转导通路, 诱导肠上皮细胞增生.

**3.4 GLP-2和IBD** 关于GLP-2的生物学作用的研究, 可以追溯到20世纪70年代. 陆续有文献报道某些伴有胰高血糖素原产生过多的内分泌肿瘤患者, 其小肠黏膜表现为过度增生, 切除肿瘤后, 小肠黏膜的异常增生则逐渐恢复, 提示这类内分泌肿瘤患者的肠黏膜异常增生与过度产生的血小板生长因子(platelet derived growth factor, PDGP)有关, 但究竟是PDGP中的何种成分起作用却不清楚. 真正明确GLP促进肠黏膜增长是在近10年. 1996年, Drucker等<sup>[29]</sup>率先提出PDGP中参与肠黏膜生长调控的成分是GLP-2, 且其促生长作用具有器官特异性(仅限于肠黏膜). 他们还

#### ■创新盘点

本文从药物治疗炎症性肠病的研究现状入手, 对DPP-4抑制剂治疗炎症性肠病进行了深入的阐述, 而近年的研究发现, 胰高血糖素样肽-2具有促进肠黏膜增长、抑制炎症介质表达的作用, 而DPP-4抑制剂能够通过抑制DPP-4而达到降低GLP-2降解失活等的作用, 为炎症性肠病的治疗开辟新的途径.

## ■应用要点

本文不仅为炎症性肠病的治疗药物筛选提供参考,并对今后炎症性肠病治疗药物的实验研究和临床应用有重要的指导意义。

比较了GLP-2、EGF、IGF-1及生长激素对正常鼠肠黏膜的促生长作用,结果GLP-2的作用最明显,尤其是耐受DPP-4的GLP-2<sup>[30]</sup>。这一发现揭开了GLP-2研究的序幕。

在硫酸葡聚糖钠(dextran sulphate sodium, DSS)诱导的炎症性肠炎小鼠的实验过程中,给予耐DPP-4降解的GLP-2类似物Teduglutide后,表现出明显的治疗作用。Drucker等<sup>[31]</sup>用浓度为5%的DSS替代小鼠饮用水,同是每天两次给予Teduglutide治疗,10 d后观察发现治疗组小鼠的体质量及结肠长度明显好于DSS模型组,并且有组织形态学的改变及隐窝细胞增殖的变化。Teduglutide的治疗与其他几个传统的治疗方法比较, Teduglutide能够有效的治疗疾病,改变疾病引起的组织学病变<sup>[14]</sup>。

Teduglutide在人类CD的研究中已经证明有确切的作用<sup>[32]</sup>,在用高剂量Teduglutide治疗了8 wk以后,55%的患者症状有所缓解,而安慰剂患者仅缓解33%。此次研究结果为我们提供了Teduglutide治疗肠道疾病的有力证据。然而,外源性物质控制肠道内GLP-2的浓度是否会增加肿瘤的患病率还需要进一步研究。

最近有研究发现, DPP-4抑制剂可能作为一种替代Teduglutide的新物质来控制肠道内GLP-2浓度。Geier等<sup>[33]</sup>的研究表明, DSS诱导的正常小鼠和DPP-4基因敲除小鼠在肠炎的发生和发展中没有区别,但DPP-4抑制剂能够减轻DSS诱导的正常小鼠肠炎的症状。此外,经过DPP-4抑制剂治疗后处在恢复阶段的小鼠隐窝细胞增殖更加明显,这说明GLP-2的活性增加<sup>[34]</sup>。在Yazbeck等<sup>[35]</sup>的研究中发现,在正常的DPP-4基因敲除小鼠体内, GLP-2的浓度较普通小鼠高,而且在DSS诱导的正常小鼠肠炎模型中,在给予DPP-4抑制剂治疗后,小鼠体内GLP-2的浓度显著升高。这些研究结果表明DPP-4抑制剂可能是一种治疗IBD安全有效的辅助治疗药物。相对于Teduglutide的静脉给药,口服DPP-4抑制剂治疗IBD这种慢性疾病能够更好地提高患者的依从性。

## 4 结论

大量动物实验表明, DPP-4抑制剂对IBD具有治疗作用,而人们一直将其的治疗作用机制归结于增加肠道内GLP-2的浓度,但最近有研究发现,将DPP-4抑制剂Val-Pyrrolidide应用于正常大鼠,能够增加GLP-2促进肠道的生长作用,但其研究也同时发现,仅CD对GLP-2浓度具有依

赖性,而IBD动物模型中GLP-2的活性却与正常组无显著性差异,此研究说明, DPP-4抑制剂对IBD的治疗作用并不仅仅是因为其增加了GLP-2在体内的分泌而产生的,而DPP-4抑制剂可能在IBD的炎症反应中具有重要的作用<sup>[16]</sup>。

对于IBD的治疗目前的研究很多,但真正应用于临床的有效药物却很少, DPP-4抑制剂作为近年来FDA批准的治疗糖尿病的新药而受到广泛的重视,但对于其治疗IBD的研究却不够深入,各方面的研究都表明DPP-4抑制剂对IBD有一定的治疗作用,但其疗效还需进行更深入的研究, DPP-4抑制剂可能对开发新的IBD治疗药物具有很大帮助,为IBD的治疗提供更广阔的前景。

## 5 参考文献

- 1 Shih DQ, Targan SR. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 390-400
- 2 Yamamoto-Furusho JK. Genetic factors associated with the development of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5594-5597
- 3 Geier MS, Butler RN, Howarth GS. Inflammatory bowel disease: current insights into pathogenesis and new therapeutic options; probiotics, prebiotics and synbiotics. *Int J Food Microbiol* 2007; 115: 1-11
- 4 Geier MS, Butler RN, Giffard PM, Howarth GS. Lactobacillus fermentum BR11, a potential new probiotic, alleviates symptoms of colitis induced by dextran sulfate sodium (DSS) in rats. *Int J Food Microbiol* 2007; 114: 267-274
- 5 Ardizzone S, Bianchi Porro G. Biologic therapy for inflammatory bowel disease. *Drugs* 2005; 65: 2253-2286
- 6 Kozuch PL, Hanauer SB. Treatment of inflammatory bowel disease: a review of medical therapy. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 354-377
- 7 van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Emerging biological treatments in inflammatory bowel diseases. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2007; 53: 249-255
- 8 Sturm A, Dignass AU. Epithelial restitution and wound healing in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 348-353
- 9 Gorrell MD. Dipeptidyl peptidase IV and related enzymes in cell biology and liver disorders. *Clin Sci (Lond)* 2005; 108: 277-292
- 10 Maes MB, Scharpé S, De Meester I. Dipeptidyl peptidase II (DPPII), a review. *Clin Chim Acta* 2007; 380: 31-49
- 11 Hopsu-Havu VK, Glenner GG. A new dipeptide naphthylamidase hydrolyzing glycyl-prolyl-beta-naphthylamide. *Histochemie* 1966; 7: 197-201
- 12 Bauvois B, De Meester I, Dumont J, Rouillard D, Zhao HX, Bosmans E. Constitutive expression of CD26/dipeptidylpeptidase IV on peripheral blood B lymphocytes of patients with B chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Cancer* 1999; 79: 1042-1048
- 13 Yazbeck R, Howarth GS, Abbott CA. Dipeptidyl peptidase inhibitors, an emerging drug class for inflammatory disease? *Trends Pharmacol Sci* 2009; 30: 600-607
- 14 L'Heureux MC, Brubaker PL. Glucagon-like pep-

- tide-2 and common therapeutics in a murine model of ulcerative colitis. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306: 347-354
- 15 韩伟, 马晓健, 朱亮, 宫德正, 邹原. 胰高血糖素样肽2对小鼠胃肠黏膜作用及其受体分布的初步研究. *现代医院* 2009; 9: 26-29
- 16 Xiao Q, Boushey RP, Cino M, Drucker DJ, Brubaker PL. Circulating levels of glucagon-like peptide-2 in human subjects with inflammatory bowel disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 278: R1057-R1063
- 17 Bartholome AL, Albin DM, Baker DH, Holst JJ, Tappenden KA. Supplementation of total parenteral nutrition with butyrate acutely increases structural aspects of intestinal adaptation after an 80% jejuno-ileal resection in neonatal piglets. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2004; 28: 210-222; discussion 222-223
- 18 Xiao Q, Boushey RP, Drucker DJ, Brubaker PL. Secretion of the intestinotropic hormone glucagon-like peptide 2 is differentially regulated by nutrients in humans. *Gastroenterology* 1999; 117: 99-105
- 19 Yamazaki K, Yasuda N, Inoue T, Nagakura T, Kira K, Saeki T, Tanaka I. The combination of metformin and a dipeptidyl peptidase IV inhibitor prevents 5-fluorouracil-induced reduction of small intestine weight. *Eur J Pharmacol* 2004; 488: 213-218
- 20 Mannucci E, Tesi F, Bardini G, Ognibene A, Petracca MG, Ciani S, Pezzatini A, Brogi M, Dicembrini I, Cremasco F, Messeri G, Rotella CM. Effects of metformin on glucagon-like peptide-1 levels in obese patients with and without Type 2 diabetes. *Diabetes Nutr Metab* 2004; 17: 336-342
- 21 Yasuda N, Inoue T, Nagakura T, Yamazaki K, Kira K, Saeki T, Tanaka I. Enhanced secretion of glucagon-like peptide 1 by biguanide compounds. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 298: 779-784
- 22 Thulesen J, Knudsen LB, Hartmann B, Hastrup S, Kissow H, Jeppesen PB, Ørskov C, Holst JJ, Poulsen SS. The truncated metabolite GLP-2 (3-33) interacts with the GLP-2 receptor as a partial agonist. *Regul Pept* 2002; 103: 9-15
- 23 Jeppesen PB, Sanguinetti EL, Buchman A, Howard L, Scolapio JS, Ziegler TR, Gregory J, Tappenden KA, Holst J, Mortensen PB. Teduglutide (ALX-0600), a dipeptidyl peptidase IV resistant glucagon-like peptide 2 analogue, improves intestinal function in short bowel syndrome patients. *Gut* 2005; 54: 1224-1231
- 24 Lambeir AM, Proost P, Scharpé S, De Meester I. A kinetic study of glucagon-like peptide-1 and glucagon-like peptide-2 truncation by dipeptidyl peptidase IV, in vitro. *Biochem Pharmacol* 2002; 64: 1753-1756
- 25 Deacon CF, Nauck MA, Toft-Nielsen M, Pridal L, Willms B, Holst JJ. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH2-terminus in type II diabetic patients and in healthy subjects. *Diabetes* 1995; 44: 1126-1131
- 26 Yusta B, Huang L, Munroe D, Wolff G, Fantaske R, Sharma S, Demchyshyn L, Asa SL, Drucker DJ. Enteroendocrine localization of GLP-2 receptor expression in humans and rodents. *Gastroenterology* 2000; 119: 744-755
- 27 Bjerknes M, Cheng H. Modulation of specific intestinal epithelial progenitors by enteric neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 12497-12502
- 28 Jasleen J, Shimoda N, Shen ER, Tavakkolizadeh A, Whang EE, Jacobs DO, Zinner MJ, Ashley SW. Signaling mechanisms of glucagon-like peptide 2-induced intestinal epithelial cell proliferation. *J Surg Res* 2000; 90: 13-18
- 29 Drucker DJ, Erlich P, Asa SL, Brubaker PL. Induction of intestinal epithelial proliferation by glucagon-like peptide 2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 7911-7916
- 30 Drucker DJ, DeForest L, Brubaker PL. Intestinal response to growth factors administered alone or in combination with human [Gly2]glucagon-like peptide 2. *Am J Physiol* 1997; 273: G1252-G1262
- 31 Drucker DJ, Yusta B, Boushey RP, DeForest L, Brubaker PL. Human [Gly2]GLP-2 reduces the severity of colonic injury in a murine model of experimental colitis. *Am J Physiol* 1999; 276: G79-G91
- 32 Buchman AL, Katz S, Shnaidman M, Jacobs D. Effect of teduglutide on patients with moderate-severe Crohn's disease after 8 weeks of therapy: a prospective, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2006; 131: 949-950
- 33 Geier MS, Tenikoff D, Yazbeck R, McCaughan GW, Abbott CA, Howarth GS. Development and resolution of experimental colitis in mice with targeted deletion of dipeptidyl peptidase IV. *J Cell Physiol* 2005; 204: 687-692
- 34 Yazbeck R, Howarth GS, Geier MS, Demuth HU, Abbott CA. Inhibiting dipeptidyl peptidase activity partially ameliorates colitis in mice. *Front Biosci* 2008; 13: 6850-6858
- 35 Yazbeck R, Sulda ML, Howarth GS, Bleich A, Raber K, von Hörsten S, Holst JJ, Abbott CA. Dipeptidyl peptidase expression during experimental colitis in mice. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1340-1351

## ■同行评价

本文选题新颖, 观点明确, 对炎症性肠病的诊治有参考意义。

编辑 李薇 电编 何基才