

二肽基肽酶-4抑制剂治疗小鼠溃疡性结肠炎的机制

李海素, 杨崇美

■背景资料

溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 是一种慢性非特异性炎症性肠病, 在我国发病率有逐年上升的趋势, 其发病机制尚不完全明确, 目前临床主要用药为5-氨基水杨酸类、糖皮质激素类及免疫抑制剂, 长期应用不良反应大, 患者依从性差, 易复发。

李海素, 杨崇美, 山东大学附属省立医院消化内科 山东省济南市 250021

李海素, 2011级山东大学医学院硕士研究生, 主要从事炎症性肠病的研究。

作者贡献分布: 本实验的设计、研究过程及论文书写由李海素完成; 杨崇美负责审校与监督。

通讯作者: 杨崇美, 主任医师, 250021, 山东省济南市经五纬七路324号, 山东大学附属省立医院消化内科。

yangchongmei@medmail.com.cn

电话: 0531-86886355

收稿日期: 2013-07-28 修回日期: 2013-08-28

接受日期: 2013-09-06 在线出版日期: 2013-10-18

Mechanisms underlying therapeutic effects of DPP-4 inhibitor against ulcerative colitis in mice

Hai-Su Li, Chong-Mei Yang

Hai-Su Li, Chong-Mei Yang, Department of Gastroenterology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250021, Shandong Province, China

Correspondence to: Chong-Mei Yang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, 324 Jingwu Weiqi Road, Jinan 250021, Shandong Province, China. yangchongmei@medmail.com.cn

Received: 2013-07-28 Revised: 2013-08-28

Accepted: 2013-09-06 Published online: 2013-10-18

Abstract

AIM: To investigate the mechanisms underlying therapeutic effects of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor against ulcerative colitis in mice.

METHODS: Thirty male Balb/c mice were randomly divided into five groups: a normal group, an experimental colitis group, a DPP-4 inhibitor treatment group, a sulfasalazine (SASP) treatment group, and a DPP-4 inhibitor plus SASP treatment group. Ulcerative colitis was induced in mice with 5% dextran sulfate sodium. The normal group and experimental colitis group were intragastrically given 0.5% carboxymethyl cellulose (CMC), and the DPP-4 inhibitor group, SASP group and DPP-4 inhibitor plus SASP group were given sitagliptin, SASP, and both the two drugs once a day, respectively. Disease ac-

tivity index (DAI) was assessed every day. After six days, all mice were sacrificed. Colonic pathological changes, myeloperoxidase (MPO) activity and serum levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-10 (IL-10) and glucagon-like peptid-2 (GLP-2) were detected.

RESULTS: MPO activity and serum TNF- α level in the DPP-4 inhibitor group, SASP group and the combination group were significantly lower than those in the experimental colitis group (MPO activity: $1.20 \text{ U/g} \pm 0.19 \text{ U/g}$, $0.96 \text{ U/g} \pm 0.07 \text{ U/g}$, $0.81 \text{ U/g} \pm 0.06 \text{ U/g}$ vs $1.81 \text{ U/g} \pm 0.23 \text{ U/g}$, all $P < 0.01$; $81.24 \text{ ng/L} \pm 9.12 \text{ ng/L}$, $67.86 \text{ ng/L} \pm 9.32 \text{ ng/L}$, $53.37 \text{ ng/L} \pm 9.08 \text{ ng/L}$ vs $106.86 \text{ ng/L} \pm 17.02 \text{ ng/L}$, all $P < 0.01$). Serum GLP-2 level was significantly higher in the DPP-4 inhibitor group and the combination group than in the experimental group ($55.07 \text{ pmol/L} \pm 4.43 \text{ pmol/L}$, $58.07 \text{ pmol/L} \pm 5.43 \text{ pmol/L}$ vs $33.10 \text{ pmol/L} \pm 3.22 \text{ pmol/L}$, both $P < 0.01$). Serum IL-10 level was significantly higher in the SASP group and the combination group than in the experimental group ($58.10 \text{ pg/mL} \pm 2.72 \text{ pg/mL}$, $60.68 \text{ pg/mL} \pm 2.35 \text{ pg/mL}$ vs $38.20 \text{ pg/mL} \pm 2.61 \text{ pg/mL}$, both $P < 0.01$).

CONCLUSION: DPP-4 inhibitor has a synergistic effect with SASP possibly by exerting an anti-inflammatory effect and up-regulating serum level of GLP-2.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Ulcerative colitis; Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; Dextran sulfate sodium; Tumor necrosis factor- α ; Interleukin-10; Glucagon-like peptid-2

Li HS, Yang CM. Mechanisms underlying therapeutic effects of DPP-4 inhibitor against ulcerative colitis in mice. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(29): 3102-3106
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3102.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i29.3102>

摘要

目的: 初步探讨二肽基肽酶-4(dipeptidyl

■同行评议者

任粉玉, 教授, 延边大学附属医院消化内科

peptidase-4, DPP-4)抑制剂治疗小鼠溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的作用机制。

方法: 将30只♂ Balb/c小鼠随机分为空白对照组、模型对照组、DPP-4抑制剂治疗组、柳氮磺吡啶(sulfasalazine, SASP)治疗组、DPP-4抑制剂和SASP联合治疗组。除空白对照组外, 其余各组用5%葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱导小鼠UC模型, 空白对照组和模型对照组给予0.5%羧甲基纤维素(carboxymethyl cellulose, CMC)灌胃, DPP-4抑制剂组、SASP组、联合治疗组分别给予西格列汀、SASP及两者联合灌胃治疗, 1次/d, 每天记录小鼠疾病活动指数(disease activity index, DAI)值, 6 d后处死小鼠, 分离结肠组织, 进行病理组织学观察, 检测结肠组织髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)活性, 采用ELISA法测定小鼠血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-10(interleukin-10, IL-10)、胰高血糖素样肽-2(glucagon-like peptid-2, GLP-2)水平。

结果: 与模型对照组MPO活性($1.81 \text{ U/g} \pm 0.23 \text{ U/g}$)相比, DPP-4抑制剂组($1.20 \text{ U/g} \pm 0.19 \text{ U/g}$)、SASP组($0.96 \text{ U/g} \pm 0.07 \text{ U/g}$)、联合治疗组($0.81 \text{ U/g} \pm 0.06 \text{ U/g}$)MPO活性均显著降低($P < 0.01$); 与模型对照组血清TNF- α 水平($106.86 \text{ ng/L} \pm 17.02 \text{ ng/L}$)相比, DPP-4抑制剂组($81.24 \text{ ng/L} \pm 9.12 \text{ ng/L}$)、SASP组($67.86 \text{ ng/L} \pm 9.32 \text{ ng/L}$)、联合治疗组($53.37 \text{ ng/L} \pm 9.08 \text{ ng/L}$)血清TNF- α 水平均显著降低($P < 0.01$); 与模型对照组血清GLP-2水平($33.10 \text{ pmol/L} \pm 3.22 \text{ pmol/L}$)相比, DPP-4抑制剂组($55.07 \text{ pmol/L} \pm 4.43 \text{ pmol/L}$)及联合治疗组($58.07 \text{ pmol/L} \pm 5.43 \text{ pmol/L}$)血清GLP-2水平显著升高($P < 0.01$); 与模型对照组血清IL-10水平($38.20 \text{ pg/mL} \pm 2.61 \text{ pg/mL}$)相比, SASP组($58.10 \text{ pg/mL} \pm 2.72 \text{ pg/mL}$)及联合治疗组($60.68 \text{ pg/mL} \pm 2.35 \text{ pg/mL}$)血清IL-10水平显著升高($P < 0.01$)。

结论: DPP-4抑制剂通过抗炎和升高血清GLP-2水平, 达到修复结肠炎黏膜损伤的作用, 其抗炎机制与SASP作用机制不同, DPP-4抑制剂与SASP联合用药在治疗小鼠UC方面存在协同作用。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 溃疡性结肠炎; DPP-4抑制剂; 葡聚糖硫酸钠; 肿瘤坏死因子- α ; 白介素-10; 胰高血糖素样肽-2

核心提示: 近年来国内外研究表明, 二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4)抑制剂对溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)模型小鼠有明显的治疗作用, 其作用机制是通过提高小鼠血清胰高血糖素样肽-2(glucagon-like peptid-2)水平, 修复肠黏膜病理损伤, 同时显著缓解小鼠结肠局部及全身炎症程度, 其抗炎机制不依赖于白介素-10(interleukin-10), 与柳氮磺吡啶(sulfasalazine)联合应用具有协同作用。

李海素, 杨崇美. 二肽基肽酶-4抑制剂治疗小鼠溃疡性结肠炎的机制. 世界华人消化杂志 2013; 21(29): 3102-3106 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3102.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i29.3102>

0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性非特异性炎症性肠病, 临床以腹痛、腹泻、粘液脓血便为主要表现, 其发病机制尚不完全明确, 目前临床主要用药为5-氨基水杨酸类、糖皮质激素类及免疫抑制剂^[1], 长期应用不良反应大, 患者依从性差, 易复发, 因此开发治疗UC的新药物成为研究热点。二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)抑制剂是治疗2型糖尿病的新型药物^[2], 近年来国内外研究表明其对UC模型小鼠有明显治疗作用^[3-5], 但具体机制不明。本实验利用葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)建立小鼠UC模型, 分别给予DPP-4抑制剂(西格列汀)、柳氮磺吡啶(sulfasalazine, SASP)及两者联合用药, 观察小鼠结肠髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)活性, 血清胰高血糖素样肽-2(glucagon-like peptid 2, GLP-2)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-10(interleukin-10, IL-10)水平变化, 初步探讨DPP-4抑制剂治疗UC的相关机制。

1 材料和方法

1.1 材料 清洁级♂ Balb/c小鼠30只, 7-8周龄, 体重21.0-25.5 g, 由山东大学实验动物中心提供。DSS(分子量36000-50000)由美国MP公司生产, 用蒸馏水配成5%浓度溶液备用。捷诺维(磷酸西格列汀片, 100 mg/片)由德国默克公司生产, 用0.5%羧甲基纤维素(CMC)配成相应浓度的混悬液备用。SASP(250 mg/片)由上海三维制药有限公司生产, 用刀片刮去包衣壳, 切碎后用0.5%CMC配成相应浓度的混悬液备用。邻联甲

■ 研发前沿

二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)抑制剂是治疗2型糖尿病的新型药物, 近年来国内外研究表明其对UC模型小鼠有明显治疗作用, 其作用机制不仅是通过抑制DPP-4酶活性, 升高血清胰高血糖素样肽-2(glucagon-like peptid 2, GLP-2)水平, 起到结肠黏膜修复的作用, 还有一定的抗炎机制。

■相关报道

DPP-4抑制剂可显著缓解UC模型小鼠症状,降低疾病活动指数(disease activity index, DAI),增加结肠长度,修复肠黏膜病理损伤,对UC小鼠疗效显著。

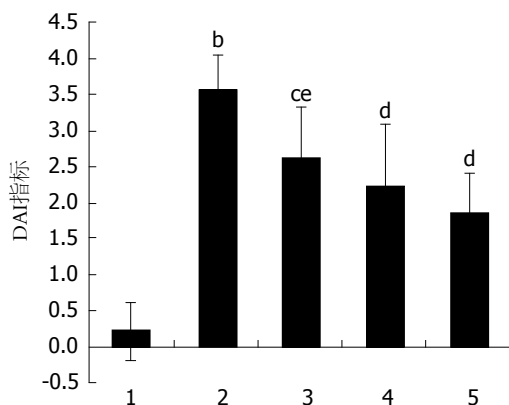


图1 各组小鼠DAI指标。1: 空白对照组; 2: 模型对照组; 3: DPP-4抑制剂组; 4: SASP治疗组; 5: 联合治疗组。^b $P<0.01$ vs 空白对照组; ^c $P<0.05$ vs 模型对照组; ^d $P<0.01$ vs 模型对照组; ^e $P<0.05$ vs 联合治疗组。

苯胺由上海亨新化工试剂厂生产,取1 g邻联甲苯胺溶于冰乙酸及无水乙醇各50 mL的混合液中,置于棕色瓶中,保存于4 °C冰箱备用。MPO试剂盒购自南京建成生物工程研究所; TNF- α 酶联免疫检测(ELISA)试剂盒、IL-10 ELISA试剂盒购自北京达科为生物技术有限公司; GLP-2 ELISA试剂盒购自BIO SWAMP公司。

1.2 方法

1.2.1 实验分组及干预: Balb/c小鼠适应性喂养1 wk,按照随机分组原则分为空白对照组、模型对照组、DPP-4抑制剂治疗组、SASP治疗组、DPP-4抑制剂和SASP联合治疗组,每组6只。空白对照组小鼠正常饮水、进食,给予0.5%CMC 0.1 mL灌胃1次/d,连续6 d;其余各组自由饮用5%DSS溶液,模型对照组给予0.5%CMC 0.1 mL灌胃, SASP治疗组每天给予500 mg/kg SASP 0.1 mL灌胃, DPP-4抑制剂治疗组每天给予20 mg/kg西格列汀0.1 mL灌胃,联合治疗组每天给予500 mg/kg SASP+20 mg/kg西格列汀共0.1 mL灌胃,均1次/d,连续6 d后处死小鼠。

1.2.2 标本采集及DAI评分: 每日观察并记录小鼠的体质量和大便情况,大便隐血检测采用邻联甲苯胺法,疾病活动指数(disease activity index, DAI) = (体质量减轻率分数+粪便性状分数+隐血程度分数)/3。小鼠药物治疗6 d后摘眼球取血,静置30 min后,3000 r/min离心20 min,分离血清,置于-80 °C冰箱待测。处死小鼠,取完整结肠,将结肠纵形剖开,用生理盐水冲洗干净,分为两部分,一部分经4%甲醛固定、石蜡包埋、连续切片,做HE染色观察结肠损伤情况;另一部分置于-80 °C冰箱中备用MPO值的检测。

1.2.3 结肠MPO值及血清TNF- α 、IL-10、GLP-2检测: 结肠MPO值严格按照MPO试剂盒说明书进行检测,血清TNF- α 、IL-10、GLP-2水平检测则利用ELISA法按照试剂盒说明书操作,用酶标仪测定结果,在450 nm处测定A值,转化为浓度。

统计学处理 应用SPSS16.0软件处理实验数据,计量资料以mean \pm SD表示;多组间样本均数比较采用单因素方差分析,符合方差齐性检验,组间两两比较用LSD法;不符合方差齐性检验,组间两两比较用Dunnett's T3法, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠DAI评分 比较各组小鼠实验最后1 d DAI评分,与空白对照组相比,模型对照组显著升高($P<0.01$);与模型对照组相比, DPP-4抑制剂组、SASP组及联合治疗组均显著降低(分别 $P<0.05$, $P<0.01$, $P<0.01$);与联合治疗组相比, DPP-4抑制剂组显著升高($P<0.05$), SASP组有升高趋势,但差异不显著($P>0.05$)(图1)。

2.2 各组小鼠组织病理学表现 空白对照组小鼠结肠黏膜上皮连续、完整,腺体排列规则,黏膜、固有层、肌层未见明显异常;模型对照组小鼠结肠黏膜充血、水肿,局部黏膜脱落,溃疡形成,偶见隐窝脓肿,大量炎性细胞浸润,严重者侵及肌层及浆膜层;与模型对照组相比,各用药组小鼠结肠炎症均有不同程度的减轻,尤其联合用药组,仅局部可见少量炎性细胞浸润。

2.3 各组小鼠结肠MPO值,血清TNF- α 、IL-10、GLP-2水平 与空白对照组相比,模型对照组小鼠结肠组织MPO值、血清TNF- α 、IL-10水平显著升高($P<0.01$),血清GLP-2水平有升高趋势,但差异不显著($P>0.05$,表1)。

与模型对照组相比, DPP-4抑制剂组小鼠结肠MPO值、血清TNF- α 水平显著降低($P<0.01$),血清GLP-2水平显著升高($P<0.01$); SASP组小鼠结肠组织MPO值、血清TNF- α 水平显著降低($P<0.01$),血清IL-10水平显著升高($P<0.01$);联合治疗组小鼠结肠组织MPO值、血清TNF- α 水平显著降低($P<0.01$),血清IL-10、GLP-2水平显著升高($P<0.01$)。

与DPP-4抑制剂组相比,联合治疗组小鼠结肠组织MPO值、血清TNF- α 水平显著降低(分别 $P<0.05$, $P<0.01$),血清IL-10水平显著升高($P<0.01$);与SASP组相比,联合治疗组小鼠结肠组织MPO值、血清TNF- α 水平显著降低

表 1 各组小鼠结肠MPO值, 血清TNF- α 、IL-10、GLP-2水平(mean \pm SD)

分组	MPO(U/g)	TNF- α (ng/L)	IL-10(pg/mL)	GLP-2(pmol/L)
空白对照组	0.60 \pm 0.05	35.06 \pm 9.40	21.67 \pm 2.63	29.95 \pm 3.55
模型对照组	1.81 \pm 0.23 ^b	106.86 \pm 17.02 ^b	38.20 \pm 2.61 ^b	33.10 \pm 3.22
DPP-4抑制剂组	1.20 \pm 0.19 ^{de}	81.24 \pm 9.12 ^{df}	39.29 \pm 2.83 ^f	55.07 \pm 4.43 ^d
SASP治疗组	0.96 \pm 0.07 ^{de}	67.86 \pm 9.32 ^{de}	58.10 \pm 2.72 ^d	31.90 \pm 5.09 ^f
联合治疗组	0.81 \pm 0.06 ^d	53.37 \pm 9.08 ^d	60.68 \pm 2.35 ^d	58.07 \pm 5.43 ^d

^b P <0.01 vs 空白对照组; ^d P <0.01 vs 模型对照组; ^e P <0.05 vs 联合治疗组; ^f P <0.01 vs 联合治疗组。

SASP: 柳氮磺吡啶; DPP-4: 二肽基肽酶-4; MPO: 髓过氧化物酶; TNF- α : 肿瘤坏死因子- α ; IL-10: 白介素10; GLP-2: 血清胰高血糖素样肽-2。

(P <0.05), 血清GLP-2水平显著升高(P <0.01)。

3 讨论

本实验用5%DSS诱导小鼠UC模型, 模型对照组小鼠DAI指标显著高于正常对照组, 结肠病理组织示黏膜充血水肿, 溃疡形成, 大量炎性细胞浸润, 预示着结肠炎建模成功。与模型对照组相比, 各治疗组DAI指标显著降低, 结肠病理示炎症明显缓解, 尤其联合治疗组小鼠结肠炎症缓解最为明显, 表明DPP-4抑制剂对UC小鼠有较好的治疗效果, 与SASP联合治疗存在协同作用。Ban等^[3]、Yazbeck等^[4,5]分别用不同的DPP-4抑制剂治疗DSS诱导的UC小鼠均得到了与本实验相同的结论, 我国的一项研究, 用阿格列汀治疗三硝基苯磺酸诱导的UC小鼠, 发现小鼠在症状及病理上均得到了显著缓解^[6]。

GLP-2是由33个氨基酸残基组成的单链多肽, 主要由末端回肠和结肠的肠内分泌细胞L细胞合成, 其生理作用主要是刺激隐窝细胞增殖, 抑制黏膜细胞凋亡, 还能抑制胃肠道的运动和分泌, 加快营养转运, 增强肠道对营养物质的吸收能力^[5]。国外研究者发现, 用GLP-2及GLP-2类似物治疗UC模型小鼠疗效显著^[7,8]。GLP-2在肠黏膜组织及血液循环中主要存在形式是有生物活性的GLP-2-(1-33), 还有部分为无生物活性的GLP-2-(3-33), 为DPP-4降解所产生。在UC患者的外周血液循环中检测到, 有活性的GLP-2-(1-33)浓度升高, GLP-2-(1-33)所占GLP-2的比例也较正常人高, 而DPP-4活性则下降^[9]。表明UC患者在肠道损伤后, 可能通过某些机制来维持GLP-2的水平, 以尽可能的修复损伤的肠道上皮。本实验中模型对照组小鼠血清GLP-2水平较空白对照组有升高趋势, 但差异不显著, DPP-4抑制剂组及联合用药组小鼠血清GLP-2水

平显著高于模型对照组, 而SASP组与模型对照组无显著差异, 考虑西格列汀是通过抑制DPP-4酶的活性, 减少对GLP-2的降解, 从而升高血清GLP-2水平, 刺激隐窝细胞增殖, 减少细胞凋亡, 达到黏膜修复的作用。

结肠组织MPO活性, 可反映组织中性粒细胞浸润程度, 是DSS诱导UC模型成功的一个重要指标^[10]。TNF- α 是一种促炎细胞因子, 参与结肠黏膜炎症反应, 诱导上皮细胞凋亡和脱落, 从而增加上皮细胞的通透性, 在UC发病机制中起重要的调节作用^[11]。IL-10是一种抑炎细胞因子, 在IBD患者体内普遍低表达^[12], 研究表明, IL-10可以阻止动物模型肠炎的进展, 对DSS诱导的动物UC具有治疗作用^[13], IL-10^{-/-}小鼠可自发形成以IL-1 β 、IL-6和TNF- α 升高为特点的慢性肠炎^[14,15], 以上均说明IL-10是UC的保护性因素。本试验中, 与模型对照组相比, 各治疗组MPO活性、TNF- α 水平显著降低, 而联合治疗组最为明显, 与单独用药组相比均有显著差异, 预示着DPP-4抑制剂有明显的抗炎作用, SASP与DPP-4抑制剂联合应用在缓解肠道炎症损伤方面存在协同作用。所测血清IL-10水平, 模型对照组较空白对照组显著升高(P <0.01), 考虑DSS诱导小鼠肠道急性炎症, 大量促炎因子释放的同时, 机体进行促炎与抑炎之间的自我平衡调节, 促进相应的抑炎因子释放, 导致模型组小鼠血清IL-10水平高于机体水平。DPP-4抑制剂组小鼠血清IL-10水平与模型对照组相当, SASP组与联合用药组则显著高于模型对照组, 说明SASP治疗UC的抗炎作用与IL-10有关, 而DPP-4抑制剂不能升高UC小鼠体内IL-10水平, 预示着DPP-4抑制剂对UC小鼠的抗炎作用不依赖于IL-10。Ivory等^[16]用GLP-2治疗IL-10^{-/-}所致的小鼠肠炎, 小鼠体内IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 β 等促炎因子水平及隐窝

■创新盘点

柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine, SASP)、DPP-4抑制剂均可缓解UC模型小鼠结肠炎症, 但其抗炎机制不同, SASP通过抑制结肠过氧化物酶活性, 抑制前列腺素、白三烯等炎症介质的合成和释放等多种机制达到抗炎作用, 与IL-10密切相关, 而DPP-4抑制剂的抗炎作用不依赖于IL-10。

■同行评价

本文研究结果具有一定的学术意义,具有可读性和科学性。

细胞增殖、凋亡指数均显著降低,间接支持了DPP-4抑制剂抗炎作用不依赖于IL-10的结论。

总之,DPP-4抑制剂可显著缓解UC小鼠症状,降低结肠MPO活性、血清TNF- α 水平,其抗炎机制不依赖于IL-10,同时通过抑制DPP-4酶活性,升高血清GLP-2水平,起到结肠黏膜修复的作用;SASP是治疗UC的传统性药物,通过抑制结肠过氧化物酶活性,抑制前列腺素、白三烯等炎症介质的合成和释放等多种机制达到抗炎、减少肠道黏膜损伤的作用,该研究中SASP显著降低了UC小鼠DAI评分,明显降低了结肠MPO活性、血清TNF- α 水平,升高了血清IL-10水平;联合用药组在缓解结肠炎症、黏膜损伤方面效果最为显著,较单独用药组有显著性差异,说明DPP-4抑制剂与SASP联合用药,可通过不同的机制缓解UC病情,两者存在协同作用。

4 参考文献

- Girardin M, Manz M, Manser C, Biedermann L, Wanner R, Frei P, Safroneeva E, Mottet C, Rogler G, Schoepfer AM. First-line therapies in inflammatory bowel disease. *Digestion* 2012; 86 Suppl 1: 6-10 [PMID: 23051720 DOI: 10.1159/000341951]
- 曹国颖, 李晓翠, 赵楠, 刘茜, 胡欣. 二肽基肽酶IV抑制剂在治疗2型糖尿病的临床研究进展. *中国新药杂志* 2011; 20: 497-502
- Ban H, Bamba S, Imaeda H, Inatomi O, Kobori A, Sasaki M, Tsujikawa T, Andoh A, Fujiyama Y. The DPP-IV inhibitor ER-319711 has a proliferative effect on the colonic epithelium and a minimal effect in the amelioration of colitis. *Oncol Rep* 2011; 25: 1699-1703 [PMID: 21431278 DOI: 10.3892/or.2011.1223]
- 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 [PMID: 18508699 DOI: 10.2741/3193]
- 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 [PMID: 20186930 DOI: 10.1002/ibd.21241]
- 靳迺诗, 董志, 傅洁民, 曾凡新, 姜伦美. 阿格列汀治疗三硝基苯磺酸诱导的溃疡性结肠炎小鼠的实验研究. *第三军医大学学报* 2011; 33: 1722-1725
- L'Heureux MC, Brubaker PL. Glucagon-like peptide-2 and common therapeutics in a murine model of ulcerative colitis. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306: 347-354 [PMID: 12815012 DOI: 10.1124/jpet.103.051771]
- 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 [PMID: 9886982]
- 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 [PMID: 10749795]
- Wan YM, Zhu YQ, Xia B, Luo J. Treating TNBS-induced colitis in rats with probiotics. *Turk J Gastroenterol* 2011; 22: 486-493 [PMID: 22234755]
- 郑海涵. TNF- α 在IBD发病机制中的调节. *胃肠病学和肝病学杂志* 2011; 20: 191-193
- Castro-Santos P, Suarez A, López-Rivas L, Mozo L, Gutierrez C. TNF α and IL-10 gene polymorphisms in inflammatory bowel disease. Association of -1082 AA low producer IL-10 genotype with steroid dependency. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1039-1047 [PMID: 16573780 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00501.x]
- Lindsay JO, Sandison A, Cohen P, Brennan FM, Hodgson HJ. IL-10 gene therapy is therapeutic for dextran sodium sulfate-induced murine colitis. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1327-1334 [PMID: 15387364]
- Kühn R, Löhler J, Rennick D, Rajewsky K, Müller W. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell* 1993; 75: 263-274 [PMID: 8402911 DOI: 10.1016/0092-8674(93)80068-P]
- Scheinin T, Butler DM, Salway F, Scallion B, Feldmann M. Validation of the interleukin-10 knockout mouse model of colitis: antitumour necrosis factor-antibodies suppress the progression of colitis. *Clin Exp Immunol* 2003; 133: 38-43 [PMID: 12823276 DOI: 10.1046/j.1365-2249.2003.02193.x]
- Ivory CP, Wallace LE, McCafferty DM, Sigalet DL. Interleukin-10-independent anti-inflammatory actions of glucagon-like peptide 2. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 295: G1202-G1210 [PMID: 18845573 DOI: 10.1152/ajpgi.90494.2008]

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静

