

胰高血糖素样肽-2与肠道黏膜免疫

雷秋成, 王新颖

背景资料

胰高血糖素样肽-2(glucagon-like peptide-2, GLP-2)是一种肠上皮特异性生长因子,具有促进肠道营养物质的吸收,增强肠道屏障功能,并且可促进损伤肠黏膜的生长与修复及抑制细胞凋亡,在维持肠黏膜的连续性完整性具有十分重要的意义。近年来,已有一些研究报道GLP-2可以发挥免疫功能,但其在肠道黏膜免疫屏障的作用却未得到足够的重视。

雷秋成, 王新颖, 中国人民解放军南京军区南京总医院普通外科 南方医科大学南京临床医学院 全军普通外科研究所 江苏省南京市 210002

雷秋成, 硕士研究生, 普通外科临床与基础研究(肠道黏膜免疫屏障)。

国家自然科学基金资助项目, No. 81470797

作者贡献分布: 雷秋成与王新颖共同参与课题的设计与构思; 雷秋成进行相关文献检索和论文的撰写; 王新颖审校。

通讯作者: 王新颖, 教授, 主任医师, 210002, 江苏省南京市玄武区中山东路305号, 中国人民解放军南京军区南京总医院普通外科, 南方医科大学南京临床医学院, 全军普通外科研究所。wxinying@263.net

电话: 025-80861429

收稿日期: 2015-05-18 修回日期: 2015-06-26

接受日期: 2015-07-14 在线出版日期: 2015-08-18

Glucagon-like peptide-2 and intestinal mucosal immunity

Qiu-Cheng Lei, Xin-Ying Wang

Qiu-Cheng Lei, Xin-Ying Wang, Department of General Surgery, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Region of the Chinese People's Liberation Army; Clinical Medical College of Southern Medical University; Research Institute of General Surgery, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81470797

Correspondence to: Xin-Ying Wang, Professor, Chief Physician, Department of General Surgery, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Region of the Chinese People's Liberation Army; Clinical Medical College of Southern Medical University; Research Institute of General Surgery, 305 Zhongshan East Road, Xuanwu District, Nanjing 210002, Jiangsu Province, China. wxinying@263.net

Received: 2015-05-18 Revised: 2015-06-26

Accepted: 2015-07-14 Published online: 2015-08-18

Abstract

Glucagon-like peptide-2 (GLP-2) is a single chain polypeptide hormone with a molecular weight of 3.9 kDa, which is secreted by L cells

of the intestine. GLP-2 is a specific intestinal epithelial growth factor, and it can promote the repair of intestinal mucosa injury, inhibit apoptosis, improve the intestinal absorption of nutrients, and strengthen the intestinal barrier function. GLP-2 also plays an important role in maintaining the continuity and integrity of the intestinal mucosa. These characteristics make GLP-2 become the current research hotspot in the field of gastrointestinal barrier function. The main focus of previous studies is on nutrient absorption and protection of the intestinal mechanical barrier, and there have been relatively scarce studies on the protective effect of GLP-2 on intestinal mucosal immune barrier. This article reviews the role of GLP-2 in intestinal mucosal immunity and the possible mechanisms.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Glucagon-like peptide-2; Intestinal mucosal immunity; Secretory immunoglobulin A

Lei QC, Wang XY. Glucagon-like peptide-2 and intestinal mucosal immunity. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(23): 3736-3741 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3736.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i23.3736>

摘要

胰高血糖素样肽-2(glucagon-like peptide-2, GLP-2)是由肠道L细胞合成分泌的、由33个氨基酸残基组成、分子量为3.9 kDa的单链多肽类激素。它是一种肠上皮特异性生长因子,具有促进肠道营养物质的吸收,增强肠道屏障功能,并且可促进损伤肠黏膜的生长

同行评议者

宁钧宇, 副研究员, 北京市疾病预防控制中心卫生毒理所; 袁建业, 副研究员, 上海中医药大学附属龙华医院/脾胃病研究所

与修复及抑制细胞凋亡, 对维持肠黏膜的连续性与完整性具有重要的意义. 这些特点使GLP-2迅速成为了当今肠屏障功能领域的研究热点. 目前的研究多关注GLP-2在营养吸收与保护肠道机械屏障方面的作用, 对于其在肠道黏膜免疫中的保护作用报道相对较少. 本文就GLP-2在肠道黏膜免疫系统中的作用及其可能机制作一阐述.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 胰高血糖素样肽-2; 肠道黏膜免疫; 分泌型IgA

核心提示: 胰高血糖素样肽-2(glucagon-like peptide-2)可提高肠道黏膜免疫, 其相关机制可能是: (1)促进肠淋巴细胞增殖及抑制其凋亡; (2)提高精氨酸、瓜氨酸和谷氨酰胺的代谢水平以促进Th2细胞因子产生, 从而增强T、B淋巴细胞的活性和分泌型免疫球蛋白A(secretory immunoglobulin A)的分泌.

雷秋成, 王新颖. 胰高血糖素样肽-2与肠道黏膜免疫. 世界华人消化杂志 2015; 23(23): 3736-3741 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3736.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i23.3736>

0 引言

胰高血糖素样肽-2(glucagon-like peptide-2, GLP-2)是胰高血糖素原基因的表达产物之一. 1997年, Drucker等^[1]发现GLP-2促进肠道黏膜生长的作用强于其他生长因子, 且促进生长的作用仅局限于胃肠道, 由此GLP-2开始受到人们的关注与深入研究. 近年来, GLP-2对肠黏膜上皮细胞的生长和修复以及维持肠黏膜机械屏障完整性方面的作用研究已较明确. 肠道不仅是消化食物、吸收营养的重要器官, 而且是机体免疫系统的一个重要屏障. 尽管有一些研究报道GLP-2可发挥免疫功能, 但其在肠道黏膜免疫屏障的作用却未得到足够的重视. 现就GLP-2对肠道黏膜免疫屏障的影响及可能机制进行综述, 为GLP-2在临床的进一步应用提供理论基础.

1 GLP-2的生物学特点

GLP-2是哺乳动物肠道L细胞分泌的胰高血糖素原衍生肽类之一, 由33个氨基酸组成、分子量为3.9 kDa的单链多肽类胃肠道激素^[2,3].

GLP-2在血液循环中的主要分子形式是有活性的GLP-2-(1-33), 也有部分经二肽基肽酶IV(dipeptidyl peptidase IV, DPP-IV)水解氨基酸末端2个氨基酸残基后形成的无活性的GLP-2-(3-33)^[4]. GLP-2的分泌受到多种因素的影响, 主要是肠道摄入的营养物质, 特别是脂类和碳水化合物, 同时还受内分泌、神经及免疫系统等多种因素的调节^[5-7]. 大量研究表明, GLP-2可提高依赖性葡萄糖转运因子的活性从而促进营养物质的吸收^[8]、增加肠道血供^[9]、小肠重量、隐窝细胞数目和绒毛高度^[10], 降低肠黏膜通透性, 促进肠上皮细胞修复, 改善肠道屏障功能^[11]. 介导GLP-2这些生物学作用的主要是GLP-2受体(GLP-2R). GLP-2R作为B型胰高血糖素-胰泌素样蛋白耦联受体超家族成员之一, 由550个氨基酸组成, 主要表达于肠上皮细胞^[12]. GLP-2通过激活GLP-2R下游信号通路, 进而发挥其生物学功能. 如磷酸化蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)、PKB、转录因子cAMP反应元件、c-Fos、AP-1依赖性的基因转录^[10,13,14]. 在体内GLP-2主要是通过肠道刷状缘上的DPP-IV降解与肾脏代谢^[15]. GLP-2-(1-33)先被DPP-IV作用于其氨基酸末端第2位的丙氨酸残基, 水解成无活性的GLP-2-(3-33), 之后在肾脏被清除^[16].

2 肠道黏膜免疫屏障

肠道黏膜免疫屏障主要由肠上皮细胞、肠上皮内淋巴细胞、固有层淋巴细胞、Peyer's淋巴结(Peyer's patch, PP)、肠系膜淋巴结、分泌型免疫球蛋白A(secretory immunoglobulin A, sIgA)及细胞因子等免疫分子组成. 其主要功能是针对病原体或有害抗原产生高效的体液和细胞免疫, 进行有效的免疫保护和清除. 肠相关淋巴样组织(gut-associated lymphoid tissue, GALT)是肠道黏膜免疫屏障中的一个特殊的组成部分, 他由肠系膜淋巴结、PP、黏膜固有层和肠上皮中的大量的T淋巴细胞、B淋巴细胞组成^[17]. GALT在抗原的刺激下可产生局部免疫反应, 中和相关抗原物质. sIgA是由肠黏膜固有层IgA⁺浆细胞产生的免疫球蛋白单体, 通过J链连结而成的二聚体^[18]. sIgA发挥免疫作用的机制包括结合黏膜上皮内的病原体、中和细菌毒素和其他生物活性

■ 研究前沿

GLP-2的诸多优点显示了其良好的临床应用前景, 近年一些研究发现了GLP-2对肠道黏膜免疫屏障有着保持作用, 但这些研究都只局限于动物实验. 另外, 目前尚未有肠外营养中添加GLP-2是否可提高肠道黏膜免疫的相关报道. Teduglutide是GLP-2的类似物, 现已被美国食品和药品管理局批准用于治疗成人短肠综合征, 亟待更多的动物实验和临床试验来验证GLP-2或其类似物在提高肠道黏膜免疫的角色及相关机制.

■ 相关报道

Urschel等发现GLP-2可提高内源性精氨酸合成能力, 而已有较多研究表明精氨酸与肠道黏膜免疫功能密切相关。2015年, Chen等研究GLP-2对梗阻性黄疸大鼠肠黏膜屏障的影响发现, GLP-2可通过增加肠黏膜分泌型免疫球蛋白A的分泌水平, 从而减少血浆胆红素和内毒素水平。

物质, 削弱细菌表面的疏水性。另外, 还可加速细菌和内毒素等有害物质的排出, 刺激黏蛋白的分泌, 提高T细胞活性和增强单核细胞依赖的杀菌能力, 且能与补体和溶菌酶协同抗菌^[19-21]。肠道黏膜细胞和免疫细胞可产生多种细胞因子, 包括趋化细胞因子、肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor- α , TNF- α)、干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ)、白介素(interleukin, IL)等, 这些因子能作用于特定的免疫细胞来发挥免疫效应, 如IFN- γ 和TNF- α 可抑制IgA⁺浆细胞分泌sIgA, 而IL-10和IL-6可促进IgA⁺浆细胞的增殖、分化及sIgA的分泌增加^[22-24]。总之, 肠黏膜免疫屏障是机体抵御感染的第一道防线, 主要由肠壁的GALT及其浆细胞分泌的免疫球蛋白A、M、E(IgA、IgM、IgE)等构成。

3 GLP-2对肠道黏膜免疫屏障的影响

GLP-2不仅可保护肠道黏膜屏障, 而且可能在肠道黏膜免疫反应中起到一定的作用。William课题组通过给烧伤大鼠每小时微泵注射1 μ g人GLP-2类似物连续5 d, 发现大鼠肠黏膜上皮细胞生长迅速, 脾细胞内的植物血凝素(T细胞促有丝分裂原)、美洲商陆丝裂原(B细胞、T细胞有丝分裂原)和刀豆素A(T细胞促有丝分裂原)水平增殖表达^[25]。这提示GLP-2在免疫反应中起到重要的作用, 可提高机体免疫应答。

在休克复苏大鼠模型中, 连续7 d, 每天2次腹腔注射15 μ g/mg GLP-2的实验组大鼠胆汁中的sIgA水平与正常对照大鼠无差异, 未注射GLP-2的实验组大鼠的胆汁sIgA水平仅为注射组大鼠的78%左右, 而且GLP-2实验组大鼠的门静脉血内毒素水平也显著降低^[26]。这反映了GLP-2可以改善休克复苏后大鼠肠道sIgA水平, 减轻内毒素血症。最近, Chen等^[27]研究GLP-2对梗阻性黄疸大鼠肠黏膜屏障的影响发现, GLP-2可能通过增加肠黏膜sIgA的表达水平, 从而减少血浆胆红素和内毒素水平。不得不提的是, 在以GLP-2处理肠缺血再灌注小鼠为实验组, 未用GLP-2处理为对照组, 发现实验组小鼠肠道内IgA含量较对照组高, 且恢复至正常水平的速度较快; 实验组的细菌移位率和血浆内毒素水均较对照组的低。此外, 实验组小鼠肠道Th1细胞因子(IL-2和IFN- γ)浓度升高幅度较对照组低, 而Th2细胞因子(IL-4和IL-10)先

降低后上升^[28]。这项研究表明GLP-2可能通过维持肠道IgA水平来维护肠黏膜的免疫屏障功能, 其中的机制可能与调节肠道Th1/Th2细胞因子相关。

肠道淋巴细胞归巢受体是肠道免疫细胞发挥免疫作用的重要基础。GLP-2可促进淋巴细胞向小肠归巢, 从而改善肠道黏膜免疫功能。在急性胰腺炎小鼠模型中, 给予GLP-2处理的急性胰腺炎小鼠的淋巴细胞表面归巢受体整合素 $\alpha 4\beta 7$ 阳性淋巴细胞数目、回肠末端和Peyer's淋巴结中的黏膜地址素细胞黏附分子(mucosal addressing cell adhesion molecule-1, MAdCAM-1)的表达明显增加, 且较未给予GLP-2对照组高^[29]。GLP-2对淋巴细胞的影响还表现为促使肠黏膜上皮固有层内的淋巴细胞数目增多^[30]。在给予GLP-2治疗重症急性胰腺炎的小鼠后发现, 其小肠黏膜的CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺淋巴细胞和IgA λ 表达水平增加, 进一步说明了GLP-2对肠道黏膜免疫屏障有一定的保护作用^[31]。GLP-2不仅可以减轻肠道黏膜损伤, 而且促进绒毛生长、增加固有层淋巴细胞和浆细胞等免疫细胞的数目^[32-34]。

总之, GLP-2作为一种肠道特异性因子, 在促进肠上皮细胞生长的同时, 也增强了肠黏膜的淋巴细胞的功能和促进sIgA的分泌, 从而减少细菌移位和减轻内毒素血症。

4 GLP-2提高肠道黏膜免疫功能的可能机制

4.1 GLP-2与淋巴细胞 GLP-2是肠上皮特异生长因子, 其主要作用是刺激肠黏膜上皮细胞的增殖和抑制其凋亡, 促进肠黏膜的生长及损伤后的修复再生, 其机制可能是通过降低Caspase3活性、增加B细胞淋巴瘤基因-2(B cell lymphoma 2, *Bcl-2*)表达来抑制凋亡, 从而提高细胞的存活率^[11,35]。肠道不仅是一个消化器官, 更是一个免疫器官, 肠道黏膜上皮内的众多淋巴细胞被称为肠上皮内淋巴细胞, 他们长期与肠道的内源性或外源性的病原体接触, 对机体免疫系统有着重要的作用。已有研究^[30,33]表明, GLP-2可使肠上皮固有层内的淋巴细胞和浆细胞数目增多。我们推测GLP-2可能是通过促进T、B淋巴细胞的增殖, 抑制其凋亡这一机制来增强肠道黏膜的免疫功能。在急性胰腺炎和颅脑创伤的模型研究中, 学者们也发现GLP-2可以增加他们小肠黏膜CD3⁺、

CD4⁺、CD8⁺淋巴细胞数目的表达^[31,34]。GLP-2刺激肠隐窝细胞的增生的证据已确凿,但他促进肠道免疫细胞的增殖及其相关机制还值得进一步深入研究。

4.2 GLP-2与精氨酸、瓜氨酸及谷氨酰胺 众所周知,精氨酸、瓜氨酸和谷氨酰胺是机体重要的氨基酸,他们对提高机体免疫功能有重要的作用,如增强自然杀伤细胞、巨噬细胞及B、T淋巴细胞功能活性。另外,精氨酸和谷氨酰胺也可促进多种细胞因子的产生。如肠外营养补充谷氨酰胺可以促进肠道分泌IL-4、IL-10和IL-13^[36-39];给中暑小鼠补充精氨酸可使其血浆Th1/Th2比例下降,即IL-4水平升高而IFN- γ 水平下降^[40],而Th2细胞因子如IL-4、IL-10和IL-13能够有效地刺激肠道杯状细胞分泌黏液和sIgA的分泌^[36,41,42]。有研究表明GLP-2可以促进新生仔猪内源精氨酸的合成。Urschel等^[43]通过颈静脉置管制造肠外营养的仔猪模型,随机分成输注GLP-2组和生理盐水组,给予两组正常配方营养2 d后,连续5 d给予缺乏精氨酸配方的营养[0.6 g/(kg·d)],并利用¹⁴C同位素示踪法来计算猪体内精氨酸的合成情况。研究发现,输注GLP-2组的仔猪空肠黏膜厚度与内源性精氨酸合成显著增加。有众多研究表明精氨酸与肠道黏膜免疫功能密切相关。Kobayashi等^[44]比较含8.7 g/L精氨酸粮食与无含精氨酸粮食对小鼠抗原特异性黏膜免疫的反应,发现饲喂8.7 g/L精氨酸粮食的小鼠粪便中含有较高水平的抗原特异性sIgA。适宜的精氨酸水平能够促进sIgA的分泌、IgA浆细胞的增殖^[45-47]和激活肠道上皮内淋巴细胞与固有免疫^[46,48]。2012年, Taylor-Edwards等^[49]研究发现GLP-2可以提高肠道氨基酸的代谢率,他们观察到给予GLP-2后的幼牛门静脉回流内脏的精氨酸、瓜氨酸和谷氨酰胺含量增加,说明这些氨基酸处于高代谢水平。也有临床试验^[50]证实给予Teduglutide(GLP-2类似物)治疗短肠综合征患者后,其体内血浆瓜氨酸含量显著增加。概括言之,外源补充GLP-2后提高了体内精氨酸、瓜氨酸和谷氨酰胺的高水平代谢状态的同时可能也刺激肠道产生Th2细胞因子来调节肠黏膜免疫,但相关机制仍需进一步深入研究。

5 结论

GLP-2在肠道黏膜免疫屏障中起着重要的作

用,可促进sIgA的分泌,影响肠黏膜淋巴细胞的数目和相关细胞因子的生成,其机制可能是:(1)促进肠淋巴细胞增殖及抑制其凋亡;(2)提高精氨酸、瓜氨酸和谷氨酰胺的代谢水平以促进Th2细胞因子产生,从而增强T、B淋巴细胞的活性和sIgA的分泌。目前GLP-2促进肠黏膜上皮细胞生长、增加营养吸收、抑制凋亡等作用已得到大量动物实验的支持,但其对肠黏膜免疫功能影响的研究还相对较少,而且调节机制也尚未阐明,有待进一步研究。迄今为止, GLP-2及其类似物因其促进营养吸收的作用已在治疗短肠综合征和炎症性肠病进行了III期临床试验,相信在不久的将来随着GLP-2对肠黏膜免疫功能的调节机制逐渐被阐明,其在临床的应用前景将更加广阔。

6 参考文献

- 1 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 [PMID: 9435550]
- 2 Otto Buczkowska E, Dworzecki T. [Glucagon-like peptides--synthesis, biological actions and some clinical implications]. *Przegl Lek* 2004; 61: 947-950 [PMID: 15803906]
- 3 Yazbeck R, Howarth GS, Abbott CA. Growth factor based therapies and intestinal disease: is glucagon-like peptide-2 the new way forward? *Cytokine Growth Factor Rev* 2009; 20: 175-184 [PMID: 19324585 DOI: 10.1016/j.cytogfr.2009.02.008]
- 4 Hansen L, Hare KJ, Hartmann B, Deacon CF, Ugleholdt RK, Plamboeck A, Holst JJ. Metabolism of glucagon-like peptide-2 in pigs: role of dipeptidyl peptidase IV. *Regul Pept* 2007; 138: 126-132 [PMID: 17107718 DOI: 10.1016/j.regpep.2006.08.012]
- 5 Brubaker PL, Anini Y. Direct and indirect mechanisms regulating secretion of glucagon-like peptide-1 and glucagon-like peptide-2. *Can J Physiol Pharmacol* 2003; 81: 1005-1012 [PMID: 14719035 DOI: 10.1139/y03-107]
- 6 Baldassano S, Amato A. GLP-2: what do we know? What are we going to discover? *Regul Pept* 2014; 194-195: 6-10 [PMID: 25218018]
- 7 Jin T. Mechanisms underlying proglucagon gene expression. *J Endocrinol* 2008; 198: 17-28 [PMID: 18577568 DOI: 10.1677/JOE-08-0085]
- 8 Cheeseman CI. Upregulation of SGLT-1 transport activity in rat jejunum induced by GLP-2 infusion in vivo. *Am J Physiol* 1997; 273: R1965-R1971 [PMID: 9435650]
- 9 Guan X, Karpen HE, Stephens J, Bukowski JT, Niu S, Zhang G, Stoll B, Finegold MJ, Holst JJ, Hadsell D, Nichols BL, Burrin DG. GLP-2 receptor localizes to enteric neurons and endocrine cells expressing vasoactive peptides and mediates

■创新盘点

针对最近几年GLP-2在肠道黏膜免疫调节方面的研究进行了整理总结,并提炼概括出GLP-2在肠道黏膜免疫中发挥调节作用的可能机制。对GLP-2的基础研究和其类似物Teduglutide的临床试验提供了新的思路。

■应用要点

本文归纳了GLP-2在动物肠道黏膜免疫屏障中发挥的作用和可能的调节机制, 对今后的研究有很好的参考价值。进一步深入研究GLP-2在肠道黏膜免疫屏障中的相关机制, 对GLP-2类似物Teduglutid的临床应用治疗有着重要的指导意义。

- increased blood flow. *Gastroenterology* 2006; 130: 150-164 [PMID: 16401478 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.005]
- 10 Burrin DG, Stoll B, Guan X, Cui L, Chang X, Hadsell D. GLP-2 rapidly activates divergent intracellular signaling pathways involved in intestinal cell survival and proliferation in neonatal piglets. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292: E281-E291 [PMID: 16954336 DOI: 10.1152/ajpendo.00129.2006]
- 11 Cameron HL, Perdue MH. Stress impairs murine intestinal barrier function: improvement by glucagon-like peptide-2. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 314: 214-220 [PMID: 15798004]
- 12 Yusta B, Huang L, Munroe D, Wolff G, Fantáske 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 [PMID: 10982769]
- 13 Yusta B, Somwar R, Wang F, Munroe D, Grinstein S, Klip A, Drucker DJ. Identification of glucagon-like peptide-2 (GLP-2)-activated signaling pathways in baby hamster kidney fibroblasts expressing the rat GLP-2 receptor. *J Biol Chem* 1999; 274: 30459-30467 [PMID: 10521425 DOI: 10.1074/jbc.274.43.30459]
- 14 Burrin DG, Petersen Y, Stoll B, Sangild P. Glucagon-like peptide 2: a nutrient-responsive gut growth factor. *J Nutr* 2001; 131: 709-712 [PMID: 11238747]
- 15 吴云红, 朱亮, 邹原. GLP-2的生物学作用的研究进展. *中国药理学通报* 2009; 25: 1673-1677
- 16 Holst JJ. Gut hormones as pharmaceuticals. From enteroglucagon to GLP-1 and GLP-2. *Regul Pept* 2000; 93: 45-51 [PMID: 11033052 DOI: 10.1016/S0167-0115(00)00185-3]
- 17 Fukatsu K. Impact of the feeding route on gut mucosal immunity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014; 17: 164-170 [PMID: 24500441 DOI: 10.1097/MCO.0000000000000033]
- 18 Brandtzaeg P. Secretory IgA: Designed for Anti-Microbial Defense. *Front Immunol* 2013; 4: 222 [PMID: 23964273 DOI: 10.3389/fimmu.2013.00222]
- 19 Izadpanah A, Dwinell MB, Eckmann L, Varki NM, Kagnoff MF. Regulated MIP-3 α /CCL20 production by human intestinal epithelium: mechanism for modulating mucosal immunity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: G710-G719 [PMID: 11254498]
- 20 Brandtzaeg P. Mucosal immunity: induction, dissemination, and effector functions. *Scand J Immunol* 2009; 70: 505-515 [PMID: 19906191 DOI: 10.1111/j.1365-3083.2009.02319.x]
- 21 Brandtzaeg P. The mucosal immune system and its integration with the mammary glands. *J Pediatr* 2010; 156: S8-15 [PMID: 20105666 DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.11.014]
- 22 Kramer DR, Sutherland RM, Bao S, Husband AJ. Cytokine mediated effects in mucosal immunity. *Immunol Cell Biol* 1995; 73: 389-396 [PMID: 8595915 DOI: 10.1038/icb.1995.61]
- 23 Beagley KW, Bao S, Ramsay AJ, Eldridge JH, Husband AJ. IgA production by peritoneal cavity B cells is IL-6 independent: implications for intestinal IgA responses. *Eur J Immunol* 1995; 25: 2123-2126 [PMID: 7621888 DOI: 10.1002/eji.1830250750]
- 24 Fujihashi K, Kono Y, Kiyono H. Effects of IL6 on B cells in mucosal immune response and inflammation. *Res Immunol* 1992; 143: 744-749 [PMID: 1439148 DOI: 10.1016/0923-2494(92)80015-D]
- 25 Chance WT, Sheriff S, McCarter F, Ogle C. Glucagon-like peptide-2 stimulates gut mucosal growth and immune response in burned rats. *J Burn Care Rehabil* 2001; 22: 136-143 [PMID: 11302602 DOI: 10.1097/00004630-200103000-00010]
- 26 刘霞, 赵希敏, 沈伯雄, 徐惠芳. 高血糖素样肽-2对大鼠失血性休克复苏后肠道免疫功能的影响. *中华急诊医学杂志* 2003; 12: 594-596
- 27 Chen J, Dong JT, Li XJ, Gu Y, Cheng ZJ, Cai YK. Glucagon-like peptide-2 protects impaired intestinal mucosal barriers in obstructive jaundice rats. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 484-490 [PMID: 25593463 DOI: 10.3748/wjg.v21.i2.484]
- 28 李杭, 吴国豪, 陈吉. 胰高血糖素样肽-2对肠道缺血再灌注小鼠黏膜免疫变化的影响. *中华胃肠外科杂志* 2006; 9: 67-70
- 29 孔令尚, 刘牧林, 张宗兵, 陈德利, 刘瑞林. 胰高血糖素样肽-2对急性胰腺炎小鼠肠道淋巴细胞归巢影响的实验研究. *中国危重病急救医学* 2009; 21: 103-106
- 30 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 [PMID: 8755576 DOI: 10.1073/pnas.93.15.7911]
- 31 孙凡华, 许建国, 张宗兵, 孔令尚, 汪华学, 刘牧林, 程兴望, 何先弟. 胰高血糖素样肽-2对急性胰腺炎小鼠肠黏膜免疫屏障的影响. *中华解剖与临床杂志* 2014; 9: 316-319
- 32 Austin K, Imam NA, Pintar JE, Brubaker PL. IGF binding protein-4 is required for the growth effects of glucagon-like peptide-2 in murine intestine. *Endocrinology* 2015; 156: 429-436 [PMID: 25514089 DOI: 10.1210/en.2014-1829]
- 33 陈霞, 赵宏贤, 王巧稚, 李昌平. GLP-2对SAP大鼠肠黏膜免疫屏障的保护作用. *现代预防医学* 2011; 38: 4843-4844
- 34 赵希敏, 刘霞. GLP-2对大鼠颅脑外伤后肠黏膜免疫功能的影响. *医学信息: 手术学分册* 2008; 21: 434-436
- 35 Sigalet DL, de Heuvel E, Wallace L, Bulloch E, Turner J, Wales PW, Nation P, Wizzard PR, Hartmann B, Assad M, Holst JJ. Effects of chronic glucagon-like peptide-2 therapy during weaning in neonatal pigs. *Regul Pept* 2014; 188: 70-80 [PMID: 24368164 DOI: 10.1016/j.regpep.2013.12.006]
- 36 Wang X, Pierre JF, Heneghan AF, Busch RA, Kudsk KA. Glutamine Improves Innate Immunity and Prevents Bacterial Enteroinvasion During Parenteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2015; 39: 688-697 [PMID: 24836948]
- 37 Caroprese M, Albenzio M, Marino R, Santillo A, Sevi A. Dietary glutamine enhances immune responses of dairy cows under high ambient temperature. *J Dairy Sci* 2013; 96: 3002-3011 [PMID: 23498025 DOI: 10.3168/jds.2012-6306]
- 38 Hu K, Zhang JX, Feng L, Jiang WD, Wu P, Liu

- Y, Jiang J, Zhou XQ. Effect of dietary glutamine on growth performance, non-specific immunity, expression of cytokine genes, phosphorylation of target of rapamycin (TOR), and anti-oxidative system in spleen and head kidney of Jian carp (*Cyprinus carpio* var. Jian). *Fish Physiol Biochem* 2015; 41: 635-649 [PMID: 25675866 DOI: 10.1007/s10695-015-0034-0]
- 39 Zhong X, Li W, Huang X, Wang Y, Zhang L, Zhou Y, Hussain A, Wang T. Effects of glutamine supplementation on the immune status in weaning piglets with intrauterine growth retardation. *Arch Anim Nutr* 2012; 66: 347-356 [PMID: 22962945 DOI: 10.1080/1745039X.2012.683325]
- 40 Chatterjee S, Premachandran S, Bagewadikar RS, Bhattacharya S, Chattopadhyay S, Poduval TB. Arginine metabolic pathways determine its therapeutic benefit in experimental heatstroke: role of Th1/Th2 cytokine balance. *Nitric Oxide* 2006; 15: 408-416 [PMID: 16765619 DOI: 10.1016/j.niox.2006.04.003]
- 41 Fukatsu K, Kudsk KA, Zarzaur BL, Wu Y, Hanna MK, DeWitt RC. TPN decreases IL-4 and IL-10 mRNA expression in lipopolysaccharide stimulated intestinal lamina propria cells but glutamine supplementation preserves the expression. *Shock* 2001; 15: 318-322 [PMID: 11303733 DOI: 10.1097/00024382-200115040-00012]
- 42 Kaetzel CS, Blanch VJ, Hempen PM, Phillips KM, Piskurich JF, Youngman KR. The polymeric immunoglobulin receptor: structure and synthesis. *Biochem Soc Trans* 1997; 25: 475-480 [PMID: 9191139]
- 43 Urschel KL, Evans AR, Wilkinson CW, Pencharz PB, Ball RO. Parenterally fed neonatal piglets have a low rate of endogenous arginine synthesis from circulating proline. *J Nutr* 2007; 137: 601-606 [PMID: 17311947]
- 44 Kobayashi T, Yamamoto M, Hiroi T, McGhee J, Takeshita Y, Kiyono H. Arginine enhances induction of T helper 1 and T helper 2 cytokine synthesis by Peyer's patch alpha beta T cells and antigen-specific mucosal immune response. *Biosci Biotechnol Biochem* 1998; 62: 2334-2340 [PMID: 9972259 DOI: 10.1271/bbb.62.2334]
- 45 Tayade C, Koti M, Mishra SC. L-Arginine stimulates intestinal intraepithelial lymphocyte functions and immune response in chickens orally immunized with live intermediate plus strain of infectious bursal disease vaccine. *Vaccine* 2006; 24: 5473-5480 [PMID: 16723175 DOI: 10.1016/j.vaccine.2006.03.086]
- 46 Shang HF, Wang YY, Lai YN, Chiu WC, Yeh SL. Effects of arginine supplementation on mucosal immunity in rats with septic peritonitis. *Clin Nutr* 2004; 23: 561-569 [PMID: 15297092 DOI: 10.1016/j.clnu.2003.10.005]
- 47 Fan J, Meng Q, Guo G, Xie Y, Li X, Xiu Y, Li T, Ma L. Effects of early enteral nutrition supplemented with arginine on intestinal mucosal immunity in severely burned mice. *Clin Nutr* 2010; 29: 124-130 [PMID: 19783080 DOI: 10.1016/j.clnu.2009.07.005]
- 48 Ren W, Chen S, Yin J, Duan J, Li T, Liu G, Feng Z, Tan B, Yin Y, Wu G. Dietary arginine supplementation of mice alters the microbial population and activates intestinal innate immunity. *J Nutr* 2014; 144: 988-995 [PMID: 24670969 DOI: 10.3945/jn.114.192120]
- 49 Taylor-Edwards CC, Burrin DG, Kristensen NB, Holst JJ, McLeod KR, Harmon DL. Glucagon-like peptide-2 (GLP-2) increases net amino acid utilization by the portal-drained viscera of ruminating calves. *Animal* 2012; 6: 1985-1997 [PMID: 23031436 DOI: 10.1017/S175173111200095X]
- 50 Jeppesen PB. Pharmacologic options for intestinal rehabilitation in patients with short bowel syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014; 38: 45S-52S [PMID: 24615689 DOI: 10.1177/0148607114526241]

同行评价

本文从GLP-2参与肠黏膜免疫调节的角度对相关研究进行了综述, 对于了解GLP-2的功能及探讨其临床应用方面都有很好的参考价值。内容较新颖, 撰写思路清楚, 逻辑性较好, 语言易懂。

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍

