

胰高血糖素样肽-2 及其在畜牧行业中的应用

韩斐¹, 江明峰^{1*}, 王刚²

(1. 西南民族大学青藏高原研究院, 成都 610041;

2. 四川大学国家生物医学材料工程研究中心, 成都 610064)

摘要: 胰高血糖素样肽-2(GLP-2)是一条由 33 个氨基酸残基组成的短肽, 主要由位于小肠的边缘和结肠中的 L 内分泌细胞分泌, 与其受体(GLP-2R)结合激活一系列下游的反应来实现其功能。GLP-2 具有促进肠道生长发育, 修复受损伤肠道, 加快营养物质转运与吸收, 增强肠黏膜屏障功能等生理作用, 目前 GLP-2 及 GLP-2 类似物([Gly-2]GLP-2)已被批准用于治疗短肠综合征等人类肠黏膜损伤性疾病。此外, 由于 GLP-2 功能具有多样性, 在畜牧行业也有广阔的应用前景。如 GLP-2 可以用于家畜常见的一些肠胃炎的治疗, 可用来缓解牛败血症引起的肺脏损伤, 在维持肝脏健康方面也可发挥重要作用, 还可作为一种厌食信号肽来增加食物在家畜中的转化率, 以及用于缓解周围环境改变而引起的家畜不良应激反应, 如热应激、缺水应激、氟中毒、饮食转换期间肠功能受损等问题。作者就 GLP-2 的最新研究进展及其在畜牧行业中的应用进行阐述。

关键词: GLP-2; 研究进展; 应用; 畜牧行业

中图分类号: Q514⁺.3

文献标识码: A

Doi: 10.16431/j.cnki.1671-7236.2019.06.006

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Glucagon-like Peptide-2 and Its Application in Animal Production

HAN Fei¹, JIANG Mingfeng^{1*}, WANG Gang²

(1. Institute of Qinghai-Tibet Plateau, Southwest Minzu University, Chengdu 610041, China;

2. National Engineering Research Center for Biomaterials,

Sichuan University, Chengdu 610064, China)

Abstract: Glucagon-like peptide-2(GLP-2) is a short peptide consisting of 33 amino acid residues and mainly secreted by L endocrine cells located in the small intestine edge and colon. GLP-2 can binds to its receptor GLP-2R to activate a series of downstream reactions to achieve its functions. It can promote intestinal growth and development, repair of damaged intestine, accelerate nutrient transport and absorption, and enhance intestinal mucosal barrier function. At present, GLP-2 and [Gly-2] GLP-2 have been approved for the treatment of human intestinal mucosal injury diseases such as short bowel syndrome. In addition, GLP-2 has a wide range of applications in livestock production because of its many functions. For example, GLP-2 can be used in the treatment of some common gastrointestinal inflammatory diseases in livestock. It can also alleviate lung injury caused by bovine sepsis and play an important role in maintaining liver health. Besides, as an anorexia signal peptide, GLP-2 can increases the conversion rate of food in livestock. GLP-2 is also used to relieve adverse environmental stress caused by changes in the surrounding environment,

收稿日期: 2018-10-15

基金项目: 四川省国际科技创新合作/港澳台科技创新合作项目“牦牛复胃关键发育阶段分子机制研究及胃溶菌酶开发”(2019YFH0035)

作者简介: 韩斐(1993-), 男, 河南安阳人, 硕士, 研究方向: GLP-2 的高效利用与家畜生产, E-mail: grantfei@outlook.com

*通信作者: 江明峰(1971-), 男, 四川成都人, 博士, 研究方向: 高原家畜生理基因组、高原生物基因资源的开发与利用, E-mail: ingfengjiang@vip.sina.com

such as heat stress, water deficiency stress, fluorosis and intestinal dysfunction during diet switching and so on. In this paper, the latest research progress of GLP-2 and its application in animal production are discussed.

Key words: GLP-2; research progress; application; animal production

肠道作为人体最大的内分泌器官,其健康问题越来越受到关注。肠道自身分泌的许多肠道激素如表皮生长因子(EGF)、角化生长因子(KGF)、胰岛素样生长因子1(IGF-1)、胰高血糖素样多肽(GLP)对肠道功能起着重要的保护作用。其中胰高血糖素样肽-2(GLP-2)由于能够促进肠黏膜细胞增殖,抑制细胞凋亡,再加上其受体高度局限性表达的特性,使得GLP-2相比于其他肠道生长因子在临床治疗上展现出巨大的优越性^[1-2],因而引起广泛的关注。目前GLP-2已被批准用于治疗人类的消化不良、短肠综合征和溃疡性结肠炎等肠黏膜损伤性疾病^[3-4]。随着对GLP-2功能以及释放机制的深入研究,GLP-2在改善家畜动物肠道功能和健康的等方面也表现出巨大的潜力。笔者将对GLP-2体内的分泌和代谢,GLP-2最新研究进展及其在畜牧生产中的应用进行阐述。

1 GLP-2的合成、分泌和降解

GLP-2是胰高血糖素原(proglucagon)基因转录、翻译后处理加工的胰高血糖素衍生肽之一,它是一条由33个氨基酸残基组成的单链肽,肽的羧基端是天冬氨酸,分子质量约为3.9 ku^[5],主要由位于小肠的边缘和结肠中的L内泌细胞分泌^[6-7]。一些营养物质如长链甘油三酯、蛋白质水解物、膳食纤维和短链脂肪酸,对GLP-2的分泌具有一定的促进作用;各种疾病引起的肠黏膜上皮病理损伤一般也可以刺激GLP-2的合成并加速其分泌。此外,有试验表明,双胍类药物对GLP-2的分泌可能也会有促进作用,包括二甲双胍、丁基双胍和苯乙双胍等^[8-9]。由于营养物质的刺激,正常成人在餐后血液循环中GLP-2浓度出现两个峰值,第一个高峰出现在营养摄入后30 min内,由神经细胞介导GLP-2的释放。第二个高峰出现在进餐后60~120 min,营养物质直接通过刺激L细胞,激活其表面的特异性G蛋白偶联受体来促进GLP-2的分泌^[10-11]。这些受体一般是体内的化学传感器或“味觉”受体,例如T1R1-T1R3受体、CaSR受体、LPAR5受体等^[12]。

GLP-2在血液循环中的生物活性半衰期很短(在人体内大概只有7 min),这是由于二酰肽酶IV

(dipeptidyl peptidase IV, DPP-4)水解GLP-2氨基末端前的两个氨基酸残基后形成GLP-2(3-33)^[13],而GLP-2(3-33)在体内没有促进肠道生长的活性^[14-15],但它可以抑制GLP-2引起的肠黏膜过度生长^[16],蛋白酶降解和肾脏代谢速率是决定体内GLP-2生物活性的两个重要因素。由于DPP-4的作用位点是GLP-2氨基末端第2位的丙氨酸残基,用甘氨酸残基取代后形成GLP-2的类似物[Gly-2]GLP-2,由于[Gly-2]GLP-2 N端缺少DPP-4的作用位点,延长了GLP-2在体内的半衰期从而提高了GLP-2在体内的活性效应^[17]。因此[Gly-2]GLP-2可被开发利用作为治疗肠道问题的新药物。此外,还有很多方法可以增加GLP-2在体内的作用时间,有研究表明,将混合物GLP2-2G-XTEN注入小鼠、大鼠或灵长类动物体内,其药代动力学显示在体内的半衰期延长至240 h^[18-19],与此同时,经前列腺素E(PGE)修饰后的GLP-2也获得了长达6 h的半衰期^[20]。

2 GLP-2的生物活性

2.1 在肠道中的生理功能

1996年,Drucker等^[2]第一次提出GLP-2是一种促进肠道生长的因子,并且具有器官特异性,他将GLP-2与EGF、IGF-1及生长激素对正常大鼠肠黏膜的促生长功能做了对比,发现GLP-2的作用最明显,并且其功能具有更强的器官特异性,这一发现揭开了GLP-2研究的序幕。随着对GLP-2的深入探索,已发现了其多项功能,最常见的包括:增加肠道重量和促进黏膜发育(例如,增加肠细胞体积、绒毛高度及隐窝深度、抑制肠黏膜上皮细胞和隐窝细胞的凋亡),增加肠道供血量,增强葡萄糖和肽转运体的表达及活性,增加消化肠道刷状缘酶的活性,增加肠屏障功能并降低其通透性,改善肠损伤后的愈合等^[4,21]。

GLP-2作为一段小分子短肽,其功能是通过与GLP-2受体(GLP-2R)结合并引起一系列下游反应来实现的。GLP-2R是G蛋白偶联受体亚家族中的一员,仅表达于3种肠细胞类型:上皮下肌成纤维细胞、肠内分泌细胞和肠神经元^[22-23]。

最近研究发现, GLP-2R 的激活有助于小肠中的潘氏细胞产生一些重要的抗菌肽并维持其活性, 这些抗菌肽可以维持正常宿主与细菌群落之间的平衡^[24]。潘氏细胞产生的抗菌肽包括溶菌酶、α-防御素、分泌型磷脂酶 A2、cathelicidins 和再生胰岛衍生蛋白, 正常情况下, 与肠道内正常菌群、肠黏膜机械屏障、肠道相关淋巴组织及肝脏网状内皮系统共同构成了肠黏膜屏障, 阻止肠腔内的细菌和毒素进入血液循环中, 它们为肠上皮细胞提供重要的保护屏障^[25-26]。此外, Chen 等^[27]发现 GLP-2 可以增加梗阻性黄疸大鼠的肠隐窝内分泌性免疫球蛋白 A (IgA) 的数量, IgA 在肠黏膜屏障中是减少细菌移位的重要因素。Lee 等^[24]在研究中还发现, 与野生型小鼠相比, GLP-2R 基因敲除的小鼠更容易引起空肠和回肠中细菌的过度繁殖、细菌性败血症及一些肠道炎症的发生。

内源性 GLP-2 在小鼠肠道内具有参与营养调节的功能, 研究者发现长期食用高脂食物 (HFD) 会引起隐窝绒毛高度增加、黏膜结构的改变, 但这些改变在慢性给予 GLP-2(3-33) 后显著降低。最新的研究发现, 在正常情况下, 内源性 GLP-2 对调节血脂平衡是不必要的, 但在肥胖症和 2 型糖尿病等病理状态下, 它似乎起着有益的作用^[28]。

另外有研究表明, 外源性给予小鼠 GLP-2 会增加结肠腺瘤的生长和发病率, 作者推断 GLP-2 可能对肠道肿瘤的发生有一定的促进作用^[29]。但根据后续临床研究发现, 在长达 30 个月 GLP-2 治疗中并未发现其有促进肿瘤生长的现象, 但是对于更长时间持续治疗对肿瘤的影响还没有报道。

2.2 在非肠道组织中的生理功能

虽然 GLP-2 主要以对胃肠道的功能而被人所知, 但是随着对 GLP-2 的深入探索, GLP-2R 的肠外表达以及 GLP-2 对一些非肠道器官的生理作用也被陆续报道, 其中包括脑、骨、肺脏和肝脏等多个器官^[29-31]。GLP-2 的这些功能可以应用在畜牧业生产中, 对一些疾病的治疗具有指导意义。

据报道, GLP-2 可以激活在小鼠下丘脑神经元中表达的 GLP-2R, 已证明有减少进食、增强肠运动的作用。但相关研究大多数都是在动物上得到证实的, 在人类的研究上还没有证据证明 GLP-2 能引起食物摄入量减少^[32-33]。此外, GLP-2 还可通过中枢神经系统表达的 GLP-2R 减轻应激性抑郁和啮齿动物高血压, 改善患有脑炎小鼠的记忆力^[34-35]。

有研究报道, 在对短肠综合征患者长达 5 周的

外源注射 GLP-2 的治疗中, 意外发现患者的脊髓和髋部骨密度均显著增加, 并且其骨质疏松问题得到改善^[36]。随后进一步证明 GLP-2 可以减少骨质的再吸收能力, 改善骨质, 尤其针对绝经后的妇女, 效果更为明显^[37-38]。除此以外, 有研究发现 GLP-2 在部分肝切除的小鼠模型中能改善损伤后的肝再生^[30], 但其机理目前还不太明确; 同时也证实[Gly-2]GLP-2 可以改善受到高氧化损伤而导致的小鼠肺部相关炎症的修复情况^[31]。

3 GLP-2 和[Gly-2]GLP-2 在家畜生产中的应用

GLP-2 具有上述多种功能和特性, 在家畜生产中有很大的应用潜力。目前从小鼠及家畜等实验模型中观察到, GLP-2 可以通过增加小肠段的肠道表面积、促进绒毛生长及提高肠刷状缘酶活性来增强肠道吸收能力。Burrin 等^[39]给新生仔猪注射 GLP-2 后发现, 仔猪小肠重量、肠黏膜组织 DNA 和蛋白含量均增加, GLP-2 促进了空肠和回肠黏膜上皮的生长, 并通过增加小肠部位氨基酸的吸收和血液供应促进了小肠的发育。此外, 还发现肠绒毛增长的效果随 GLP-2 使用剂量的增加而提高, 表明 GLP-2 的作用效果与剂量有关。GLP-2 促进小肠生长、提高小肠吸收能力的功能在小牛模型上也得到了验证^[40]。但 GLP-2 疗法在畜牧生产中的最大应用潜力是通过治疗受损伤动物来提高生产效益。Thy-mann 等^[41]发现, 对于在长期标准卫生条件下饲养的健康猪, GLP-2 处理对其肠道形态学或酶活性影响很小, 而在较低卫生条件下饲养的、患有严重腹泻的猪用 GLP-2 处理后, 小肠重量增加了 22%, 腹泻程度大幅降低。

3.1 改善家畜肠黏膜炎症性损伤

GLP-2 可通过产生黏蛋白和 IgA 来增强肠道完整性, 改善肠屏障功能, 从而减少炎症引起的组织损伤^[28], 经 GLP-2 处理培养的猪空肠细胞中, 有助于增强肠屏障功能的因子 occludin、claudin-1 和 zona occludens-1 表达量显著增高^[42-43]。Qi 等^[43]进一步证明, GLP-2 通过降低促炎细胞因子白细胞介素 8、干扰素-γ、肿瘤坏死因子-α (TNF-α) mRNA 的表达, 抑制肠道中促凋亡因子 caspase-3 活性以及增加小肠内消化酶活性等来应对各种疾病引起的肠黏膜上皮病理损伤, 维持肠上皮细胞的活性以及促进小肠的生长。因此 GLP-2 在畜牧生产中针对家畜肠黏膜的炎症损伤的治疗有巨大的应用前景。仔猪的

肠黏膜发育不够完全,早期断奶会造成其肠道功能紊乱,诱发仔猪早期断奶综合征,GLP-2可以显著改善仔猪的这些肠道问题^[20]。Connor等^[44]发现,对新生牛犊进行GLP-2预处理可以减少微小隐孢子虫对其的损害。除此以外,体外注射GLP-2可以增强感染牛球虫病的小牛小肠和盲肠内紧密连接蛋白的表达,从而减弱肠通透性,结合GLP-2的抗氧化作用,可以显著减少病原体对肠黏膜造成的炎症性损伤^[45],最大限度地降低了由肠胃炎症引起的家畜死亡率。

3.2 缓解家畜应激反应引起的损害

在运输、管理不当或条件所限的情况下,有时会使畜禽在很长一段时间内得不到饲料和水。动物在缺水情况下,体内酸碱平衡与水盐代谢紊乱,消化液分泌与营养成分吸收减少,代谢产物的排泄发生障碍,使机体容易发生高渗性脱水、代谢性酸中毒等^[46]。GLP-2预处理可改善缺水应激导致的家畜肠屏障功能损害,与对照组相比,GLP-2处理组家畜空肠、回肠、结肠离子分泌减少,上皮通透性及细菌黏附降低^[47]。因此GLP-2有望用于缓解家畜在运输过程中出现的肠道问题。

热应激反应是指从原核生物细菌到人类在高温环境下均可发生的应激反应,包括一系列的不适应或功能紊乱,对健康、生产性能和繁殖性能等诸多方面产生较大的负面影响,严重时还会导致死亡^[48]。夏天持续高温天气所引发的热应激对畜牧业的影响很大,在中国南方地区尤其严重,经济损失严重。在美国,热应激对畜禽养殖产业每年造成约24亿美元的损失^[49]。因此,积极探索有效的预防措施并减缓热应激所产生的不利影响,对全球畜牧业生产具有重要意义。GLP-2通过产生黏蛋白和IgA来增强肠道完整性,通过影响紧密连接来改善肠屏障功能,最终减轻炎症造成的组织损伤,这种机制保证了家畜的肠胃消化功能应对外界不利因素的稳定性,一般情况下,热应激通过减少流向肠道的血液而损害肠道屏障功能,这可能导致硝基氧化应激和细胞死亡,并破坏细胞紧密连接^[50]。GLP-2可以增加肠细胞对葡萄糖的吸收效率,抑制细胞凋亡和增加细胞吸水率,减轻热应激产生的损害。

3.3 对家畜胃酸分泌的影响

假饲引起的胃酸分泌可达正常分泌量的5倍,GLP-2可以不同程度抑制假饲引起的人胃酸分泌。灌注GLP-2后,与灌注生理盐水的对照组相比,试验组胃酸增加量降低了65%^[51],说明GLP-2是人

胃酸分泌强有力的抑制因子。动物试验也证实GLP-2能抑制猪的胃排空,给断奶仔猪皮下注射人源GLP-2,1周后发现仔猪采食量下降30%^[52]。其原因可能是:GLP-2可以减缓胃排空速度,刺激胰高血糖素分泌,同时又抑制胃酸分泌,而胃酸在一定程度可刺激食欲。所以GLP-2可以作为一种厌食的信号肽或因子,可用于调控猪的采食量进而调控脂肪沉积。

3.4 增强家畜骨质密度

GLP-2可以减少骨质再吸收能力,增加骨质密度,可用于改善骨骼健康等问题。氟是动物体所必需的微量元素,适量氟可增强机体骨骼硬度,但过量的氟会对机体产生一系列毒副作用^[53]。目前,饲料中常会发生氟含量超标的问题(由劣质的磷酸氢钙引起),且环境中氟污染问题也日益严重,骨质疏松症或氟中毒等病症在家畜中越来越常见,这类病症增加骨折的发生率,严重时可危及生命^[54],GLP-2通过骨质再吸收增强骨质密度,在预防此类病症方面有巨大的潜力。

3.5 维护家畜肝脏和肺脏健康

GLP-2可对家畜的肝脏和肺脏起到保护作用。在前文提到的小鼠模型试验^[55]结果表明,GLP-2可能有助于改善肝脏的健康状况,但此机制目前还不太清楚。天门冬氨酸已被证实可以促进L细胞分泌GLP-2,并对肝脏的保护有一定的积极作用。长期给仔猪饲喂富含天门冬氨酸的饲料可以促进Toll样受体4中促炎信号分子mRNA的表达并调节肝脏适应性免疫功能^[56-57],因此推测GLP-2可能通过某种通路作用于肝脏,其机制还需要进一步探索。

有研究表明,GLP-2治疗明显减轻了针对促炎性肿瘤坏死因子- α 和放线菌素D激发的细胞凋亡及氧化应激诱导造成的肺部损伤^[11,30]。GLP-2可尝试用于治疗家畜常见的呼吸道疾病,如由巴氏杆菌溶血性引起的牛败血症(这种疾病会对肺组织造成广泛性损伤)^[58],但其具体的机理还需进一步研究。

4 小结与展望

GLP-2作为肠道中的一种功能肽,其在肠道中的功能已经被深入了解,如促进小肠的生长,增加对营养物质的吸收等,目前GLP-2已被批准用于治疗人类的消化不良、短肠综合征和溃疡性结肠炎等肠黏膜损伤性疾病。GLP-2在非肠道组织中的功能也逐渐被了解,如通过减少骨的再吸收能力和增加

骨密度促进骨的发育,改善脑、肝脏和肺脏的炎症损伤,促进肝脏再生等。GLP-2 的这些作用对于家畜生产具有广泛的意义,如针对家畜常见炎症疾病的治疗有一定的开发潜力,可作为一种厌食信号肽来增加食物在家畜中的转化率,以及用于一些突发状况,如饮食转换期间肠功能受损、周围环境改变而引起的家畜肠胃不适或急性肠病、牛败血症引起的肺脏损伤、氟中毒对家畜骨质的危害等等。但目前 GLP-2 作用于非肠道组织的机制及其在生物体内的相互作用还知之甚少。此外,[Gly-2]GLP-2 的血浆半衰期虽然比天然 GLP-2 有所延长,但其肾代谢速率快的问题并没有很好地解决,这些都需要广大科学工作者的积极探索。总之,GLP-2 对畜牧业的发展有巨大的应用潜力,需要进一步了解其在生物体内的释放及作用机制。

参考文献(References):

- [1] LI F, LU L, PENG Y, et al. Increased GLP2R expression in gastric chief cells of patients with severe obesity regardless of diabetes status [J]. *International Journal of Obesity*, 2017, 41(8):1303.
- [2] DRUCKER D J, ERLICH P, ASA S L, et al. Induction of intestinal epithelial proliferation by glucagon-like peptide 2[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1996;93(15):7911-7916.
- [3] RING L L, NERUP N, JEPPESEN P B, et al. Glucagon like peptide-2 and neoplasia: A systematic review[J]. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 2017, 12(3):1-8.
- [4] CONNOR E E, EVOCK-CLOVER C M, WALKER M P, et al. Comparative gut physiology symposium: Comparative physiology of glucagon-like peptide-2: Implications and applications for production and health of ruminants[J]. *Journal of Animal Science*, 2015, 93(2):492-501.
- [5] BURRIN D G, STOLL B, GUAN X. Glucagon-like peptide 2 function in domestic animals[J]. *Domestic Animal Endocrinology*, 2003, 24(2):103-122.
- [6] DRUCKER D J. Biological actions and therapeutic potential of the glucagon-like peptides[J]. *Gastroenterology*, 2002, 122(2):531-544.
- [7] ROCCA A S, BRUBAKER P L. Stereospecific effects of fatty acids on proglucagon-derived peptide secretion in fetal rat intestinal cultures [J]. *Endocrinology*, 1995, 136(12):5593-5599.
- [8] YAMAZAKI K, YASUDA N, INOUE T, et al. The combination of metformin and a dipeptidyl peptidase IV inhibitor prevents 5-fluorouracil-induced reduction of small intestine weight [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2004, 488(1-3):213-218.
- [9] MANNUCCI E, TESI F, BARDINI G, et al. Effects of metformin on glucagon-like peptide-1 levels in obese patients with and without type 2 diabetes[J]. *Journal Diabetes Nutrition and Metabolism*, 2004, 17(6):336-342.
- [10] BRUBAKER P L, ANINI Y. Direct and indirect mechanisms regulating secretion of glucagon-like peptide-1 and glucagon-like peptide-2 [J]. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 2003, 81(11):1005-1012.
- [11] SATO S, HOKARI R, KURIHARA C, et al. Dietary lipids and sweeteners regulate glucagon-like peptide-2 secretion[J]. *American Journal of Physiology Gastrointestinal & Liver Physiology*, 2013, 304(8):708-714.
- [12] SHIRAZI-BEECHEY S P, DALY K, AL-RAMMAHI M, et al. Role of nutrient-sensing taste 1 receptor (T1R) family members in gastrointestinal chemosensing[J]. *British Journal of Nutrition*, 2014, 111(Suppl 1):8-15.
- [13] HANSEN L, HARE K J, HARTMANN B, et al. Metabolism of glucagon-like peptide-2 in pigs: Role of dipeptidyl peptidase IV[J]. *Regulatory Peptides*, 2007, 138(2):126-132.
- [14] BRUBAKER P L. Glucagon-like peptide-2 and the regulation of intestinal growth and function[J]. *Comprehensive Physiology*, 2018, 8(3):1185.
- [15] TAVARES W, DRUCKER D J, BRUBAKER P L. Enzymatic- and renal dependent catabolism of the intestineotropic hormone glucagonlike peptide-2 in rats[J]. *American Journal of Physiology-endocrinology and Metabolism*, 2000, 278(1):134-139.
- [16] SHIN E D, ESTALL J L, IZZO A, et al. Mucosal adaptation to enteral nutrients is dependent on the physiologic actions of glucagon-like peptide-2 in mice[J]. *Gastroenterology*, 2005, 128(5):1340-1053.
- [17] DRUCKER D J, SHI Q, CRIVICI A, et al. Regulation of the biological activity of glucagon-like peptide 2 by dipeptidyl peptidase VII [J]. *Nature Biotechnology*, 1997, 15(7):673-677.
- [18] ALTERS S E, MC LAUGHLIN B, SPINK B, et al. GLP2-2G-XTEN: A pharmaceutical protein with improved serum half-life and efficacy in a rat Crohn's disease model[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11):e50630.
- [19] PODUST V N, SIM B C, KOTHARI D, et al. Extension of *in vivo* half-life of biologically active peptides via

- chemical conjugation to XTEN protein polymer[J]. *Protein Engineering Design & Selection*, 2013, 26(11): 743-753.
- [20] QI K K, WU J, DENG B, et al. PEGylated porcine glucagonlike peptide-2 improved the intestinal digestive function and prevented inflammation of weaning piglets challenged with LPS[J]. *Animal*, 2015, 9(9): 1481-1489.
- [21] DRUCKER D J, YUSTA B. Physiology and pharmacology of the enteroendocrine hormone glucagon-like peptide-2[J]. *Annual Review of Physiology*, 2014, 76(76): 561-583.
- [22] ORSKOV C, HARTMANN B, POULSEN S S, et al. GLP-2 stimulates colonic growth via KGF, released by subepithelial myofibroblasts with GLP-2 receptors[J]. *Regulatory Peptides*, 2005, 124(1): 105-112.
- [23] NELSON D W, SHARP J W, BROWNFIELD M S, et al. Localization and activation of glucagon-like peptide-2 receptors on vagal afferents in the rat[J]. *Endocrinology*, 2007, 148(5): 1954-1962.
- [24] LEE S J, LEE J, LI K K, et al. Disruption of the murine Glp2r impairs paneth cell function and increases susceptibility to small bowel enteritis[J]. *Endocrinology*, 2012, 153(3): 1141-1151.
- [25] PETERSON L W, ARTIS D. Intestinal epithelial cells: Regulators of barrier function and immune homeostasis[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2014, 14(3): 141-153.
- [26] CLEVERS H C, BEVINS C L. Paneth cells: Maestros of the small intestinal crypts[J]. *Annual Review of Physiology*, 2013, 75(1): 289-311.
- [27] CHEN J, DONG J T, LI X J, et al. Glucagon-like peptide-2 protects impaired intestinal mucosal barriers in obstructive jaundice rats[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2015, 21: 484-490.
- [28] HOWARD A, GOODLAD R A, WALTERS J R F, et al. Increased expression of specific intestinal amino acid and peptide transporter mRNA in rats fed by TPN is reversed by GLP-2[J]. *Journal of Nutrition*, 2004, 134(11): 2957.
- [29] ORHAN A, GOGENUR I, KISSOW H. The intestinal effects of glucagon-like peptide-2 in relation to intestinal neoplasia[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2018, 103: 2827-2837.
- [30] ARDA-PIRINCCIA P, OZTAY F, BAYRAK B B, et al. Teduglutide, a glucagon-like peptide 2 analogue: A novel protective agent with anti-apoptotic and anti-oxidant properties in mice with lung injury[J]. *Pep-*
- tides*, 2012, 38(2): 238-247.
- [31] DRUCKER D J, YUSTA B. Physiology and pharmacology of the enteroendocrine hormone glucagon-like peptide-2[J]. *Annual Review of Physiology*, 2014, 76(1): 561-583.
- [32] SORENSEN L B, FLINT A, RABEN A, et al. No effect of physiological concentrations of glucagonlike peptide-2 on appetite and energy intake in normal weight subjects[J]. *International Journal of Obesity*, 2003, 27(4): 450-456.
- [33] JEPPESEN PB, HARTMANN B, THULESEN J, et al. Glucagon-like peptide 2 improves nutrient absorption and nutritional status in short-bowel patients with no colon[J]. *Gastroenterology*, 2001, 120(4): 806-815.
- [34] IWAI T, JIN K, OHNUKI T, et al. Glucagon-like peptide-2 induced memory improvement and anxiolytic effects in mice[J]. *Neuropeptides*, 2015, 49: 7-14.
- [35] SASAKI-HAMADA S, YURI Y, HOSHI M, et al. Immunohistochemical determination of the site of antidepressant-like effects of glucagon-like peptide-2 in ACTH-treated mice[J]. *Neuroscience*, 2015, 294: 156-165.
- [36] HADERSLEV K V, JEPPESEN P B, HARTMANN B, et al. Short-term administration of glucagonlike peptide-2: Effects on bone mineral density and markers of bone turnover in short-bowel patients with no colon[J]. *Gastroenterol*, 2002, 37(4): 392-398.
- [37] HENRIKSEN D B, ALEXANDERSEN P, BJARNA-SON N H, et al. Role of gastrointestinal hormones in postprandial reduction of bone resorption[J]. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2003, 18(12): 2180-2189.
- [38] HENRIKSEN D B, ALEXANDERSEN P, BYR-JALSEN I, et al. Reduction of nocturnal rise in bone resorption by subcutaneous GLP-2[J]. *Bone*, 2004, 34(1): 140-147.
- [39] BURRIN D G, STOLL B, GUAN X, et al. Glucagon-like peptide-2 dose-dependently activates intestinal cell survival and proliferation in neonatal piglets[J]. *Endocrinology*, 2005, 146(1): 22-32.
- [40] TAYLOR-EDWARDS C C, BURRIN D G, HOLST J J, et al. Glucagon-like peptide-2 (GLP-2) increases small intestinal blood flow and mucosal growth in ruminating calves[J]. *Journal of Dairy Science*, 2011, 94(2): 888-898.
- [41] THYMANN T, LE HUÉROU-LURON I, PETERS-EN Y M, et al. Glucagon-like peptide 2 treatment may improve intestinal adaptation during weaning [J]. *Journal of Animal Science*, 2014, 92(5): 2070-2079.

- [42] YU C, JIA G, JIANG Y, et al. Effect of glucagon-like peptide 2 on tight junction in jejunal epithelium of weaned pigs through MAPK signaling pathway[J]. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 2014, 27(5):733-742.
- [43] QI K K, WU J, XU Z W. Effects of PEGylated porcine glucagon-like peptide-2 therapy in weaning piglets challenged with lipopolysaccharide[J]. *Peptides*, 2014, 58:7-13.
- [44] CONNOR E E, EVOCKCLOVER C M, WALL E H, et al. Glucagon-like peptide 2 and its beneficial effects on gut function and health in production animals[J]. *Domestic Animal Endocrinology*, 2016, 56:56-65.
- [45] WALKER M P, EVOCK-CLOVER C M, ELSASSER T H, et al. Short communication: Glucagon-like peptide-2 and coccidiosis alter tight junction gene expression in gastrointestinal tract of dairy calves[J]. *Dairy Science*, 2015, 98(5):3432-3437.
- [46] 汪长城, 李雪峰. 如何避免畜禽运输应激诱发重大动物疫病[J]. 当代畜禽养殖业, 2013, 9:16-17.
WANG C C, LI X F. How to avoid major animal diseases induced by transportation stress of livestock and poultry [J]. *Contemporary Livestock and Poultry Breeding*, 2013, 9:16-17. (in Chinese)
- [47] CAMERON H L, PERDUE M H. Stress impairs murine intestinal barrier function: Improvement by glucagon-like peptide-2[J]. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*, 2005, 314(1):214-220.
- [48] 杨柳, 刘松财. 热应激与畜牧业[J]. 现代农业科技, 2008, 22:257.
YANG L, LIU S C. Heat stress and animal production[J]. *Modern Agricultural Science and Technology*, 2008, 22:257. (in Chinese)
- [49] PIERRE N R, COBANOV B, SCHNITKEY G. Economic losses from heat stress by US livestock industries[J]. *Journal of Dairy Science*, 2003, 86(5):52-77.
- [50] PEARCE S C, VENKATESH M, BODDICKER R L, et al. Heat stress reduces intestinal barrier integrity and favors intestinal glucose transport in growing pigs[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8):e70215.
- [51] JEPPESEN P B, HARTMANN B, THULESEN J, et al. Glucagon-like peptide 2 improves nutrient absorption and nutritional status in short bowel patients with colon[J]. *Gastroenterology*, 2001, 120(4):806-815.
- [52] LE HUEROU LURON I, PETERSEN Y M, HARTMANN B, et al. Exogenous GLP-2 has limited effects on weanling-induced intestinal adaptation in piglets[J]. *Gastroenterology*, 2002, 122(4):A380-A381.
- [53] 韩爱云, 黄仁录. 家禽氟中毒的研究[J]. 畜禽业, 2004, 11:18-21.
HAN A Y, HUANG R L. Study on fluorosis in poultry[J]. *Livestock and Poultry Industry*, 2004, 11:18-21. (in Chinese)
- [54] SIMON M J, BEIL F T, RÜTHER W, et al. High fluoride and low calcium levels in drinking water is associated with low bone mass, reduced bone quality and fragility fractures in sheep[J]. *Osteoporosis International*, 2014, 25(7):1891-1903.
- [55] LENG W, LIU Y, SHI H, et al. Aspartate alleviates injury and regulates mRNA expressions of TLR4 and NOD signaling-related genes in weaned pigs after lipopolysaccharide challenge[J]. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2014, 25(6):592-599.
- [56] WANG J H, INOUE T, HIGASHIYAMA M, et al. Umami receptor activation increases duodenal bicarbonate secretion via glucagon-like peptide-2 release in rats[J]. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2011, 339(2):464-473.
- [57] BAUCHART-THEVRET C, STOLL B, BENIGHT N M, et al. Supplementing monosodium glutamate to partial enteral nutrition slows gastric emptying in preterm pigs[J]. *Journal of Nutrition*, 2013, 143(5):563-570.
- [58] SINGH K, RITCHIEY J W, CONFET A W. Mannheimia haemolytica: Bacterial-host interactions in bovine pneumonia[J]. *Veterinary Pathology*, 2011, 48(2):338-348.

(责任编辑 卢庆萍)