·综述·

CD26 与炎症性肠病关系的研究进展

郭　蕊　罗　娟　缪应雷

【摘要】 炎症性肠病(IBD)是一类慢性肠道非特异性炎性疾病,其发病机制尚未完全明确,易反复发作,目前仍缺乏有效的诊疗方案。CD26 通过自身水解及非水解作用,调节机体内多种细胞因子的生物活性,转导细胞信号,介导 T 细胞分化,参与免疫反应。研究表明 CD26 参与了 IBD 的发生、发展,可溶性 CD26(sCD26)抑制剂具有减轻肠道炎性反应,促进肠道黏膜屏障修复等作用。该文综述了 CD26 的水解及非水解作用与 IBD 发病和诊疗关系的研究进展,为进一步探究 IBD 的发病机制及开发有效的诊疗方案提供新思路。

【关键词】 炎症性肠病;CD26;作用机制;诊断;治疗
DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2021.03.001

炎症性肠病(IBD)包括溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩病(CD)两种类型,其病因尚未完全明确,目前仍缺乏有效的诊疗方案。反复发作的症状和高昂的治疗费用给 IBD 患者带来了生理、心理双重压力,严重影响了患者的生存和生活质量。探究 IBD 的发病机制,开发新的有效诊疗方案任重道远。有研究发现,与健康人群相比,IBD 患者的血清可溶性 CD26(sCD26)水平下降,而作为淋巴细胞膜表面抗原的 CD26 表达水平升高;且 sCD26 水平与 IBD 疾病活动度呈负相关[1]。另有研究表明,高血清 sCD26 水平可提示治疗反应良好[2]。动物实验显示 sCD26 抑制剂具有减轻肠道炎性反应的作用[3-4]。上述研究提示 CD26 参与了 IBD 的发生、发展,可能成为新的 IBD 治疗靶点。本文就 CD26 的水解、非水解作用与 IBD 的相关性,以及 CD26 在 IBD 临床诊疗中应用的研究进展作一综述。

1　CD26 的结构和功能

CD26 是一种高度糖基化的Ⅱ型跨膜蛋白,相对分子质量为 110 000,由两个同源亚单位组成,主要结构包括由 6 个高度保守的氨基酸组成的胞内区、由 22 个氨基酸组成的跨膜区和由 738 个氨基酸组成的胞外区。胞外区分为 N 端糖基化区、C 端水解区、富含半胱氨酸区这 3 个结构域。N 端糖基化区可与腺苷脱氨酶(ADA)、微囊蛋白-1(Caveolin-1)结合,胶原蛋白、纤连蛋白、纤溶酶原和链激酶可与富含半胱氨酸区结合。CD26 胞外区可被剪切、释放至血清,具有水解作用,这种 sCD26 又被称为二肽基肽酶-Ⅳ(DPP-Ⅳ)。CD26 广泛表达于体内多种组织器官,主要发挥两种功能:(1)丝氨酸蛋白酶水解功能　作用于氨基末端第 2 个为脯氨酸或丙氨酸的多肽,并剪切氨基末端前的两个氨基酸,改变底物的生物活性;其底物具有多样性,目前研究已发现的是胰高血糖素样肽(GLP)、神经肽、血管活性肠肽等[5]。(2)非水解作用　即受体和共刺激因子功能,参与细胞信号转导,诱导 T 细胞活化和细胞迁移、黏附、侵袭等病理、生理过程[6]。由此可见,CD26 参与了代谢性疾病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤的发生和发展。

2　CD26 的水解作用与 IBD

2.1　CD26 在 IBD 中对 GLP 的水解作用

在受 CD26 水解作用调节的底物中,被研究得较为深入的是 GLP。进食刺激肠道 L 细胞分泌 GLP,主要是 GLP-1 和 GLP-2,从而促进胰岛素释放,延迟胃排空,控制血糖水平。GLP 在体内的半衰期极短,主要由 sCD26 水解失活或由肾脏清除。近年来研究发现 GLP 还参与了免疫调节[7],这使得 GLP 和 sCD26 备受关注。Keller 等[8]发现活动期 IBD 患者的胃肠排空延迟且 GLP-1 水平升高;Xiao 等[9]发现 IBD 组患者血液中 GLP-2 活性形式 GLP-2-(1-33)水平较健康组显著升高,而 sCD26 水平较

基金项目:国家自然科学基金(81660100、81670501)
作者单位:650032　昆明医科大学第一附属医院消化内科
通信作者:缪应雷,Email: myldu@sina.com

健康组显著降低。上述研究表明 IBD 患者的 GLP 水平发生了改变。

目前对 GLP-1 的研究主要集中在糖尿病、动脉粥样硬化方面，而在 GLP-1 与胃肠道的关系方面则鲜有研究。Yusta 等[10]发现 *GLP-1* 基因敲除小鼠的肠道微生态紊乱，且 IL-1β、IL-6、IL-12、三叶因子 1(TFF1)、TFF2 表达异常。Anbazhagan 等[11]用 GLP-1 治疗由葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的结肠炎模型小鼠，虽未观察到肠道炎性细胞浸润程度减轻，但观察到肠上皮杯状细胞破坏程度明显减轻；此外，GLP-1 治疗组小鼠的腹泻情况缓解，DRA 蛋白表达升高，DRA 蛋白在维持细胞内外离子平衡，防止肠道液体丢失方面起着重要作用。

GLP-2 可维持肠道黏膜屏障，参与肠道炎性反应。GLP-2 的促生长作用较表皮生长因子、生长激素、胰岛素样生长因子更强，并具有肠道特异性[12]。Drucker 等[13]用 GLP-2 类似物治疗由 DSS 诱导的 IBD 模型小鼠，发现其可显著逆转小鼠的体质量降低，并可使小鼠结肠及肠腺体长度增加，以及黏膜炎性反应减轻。Gu 等[14]用 DSS 诱导建立小鼠 IBD 模型，治疗组予重组 GLP-2 二聚体，对照组予生理盐水，结果显示治疗组小鼠的体质量增高，肠道炎性反应减轻，肠壁通透性较对照组降低，干扰素-γ(IFN-γ)、TNF-α、IL-1β、IL-6 等促炎因子表达降低，结肠组织中 Nod 样受体蛋白 3(NLRP3)炎性小体及环氧合酶-2(COX-2)蛋白表达降低，髓过氧化物酶活性减弱。GLP-2 的治疗作用在由 TNBS 和乙醇混合液诱导的 IBD 模型小鼠[15]、IL-$10^{-/-}$模型小鼠[16]、人类白细胞抗原-*B27*(*HLA-B27*)转基因模型小鼠[17]的研究中也得到了验证。2006 年一项 GLP-2 类似物 Teduglutide 治疗 CD 的Ⅱ期临床试验纳入了 100 例克罗恩病疾病活动指数(CDAI)为 220～450 分的 CD 患者，随机给予患者 3 种剂量(每日 0.05 mg/kg、0.10 mg/kg、0.20 mg/kg)的 Teduglutide 或安慰剂皮下注射治疗 8 周，8 周后 CDAI 评分＜150 分视为治疗完全缓解，CDAI 较基线下降 100 分视为治疗有应答，结果显示 Teduglutide 组的缓解率为 55%，安慰剂组的缓解率为 33%，且缓解率与药物剂量呈正相关；由于该试验中剂量梯度分组较少，故未发现 Teduglutide 的最佳治疗剂量[18]。

上述研究结果表明，GLP 可能成为 IBD 的潜在治疗靶点。然而，GLP 在人体内的半衰期极短，主要由 sCD26 水解失去活性，由此推测可通过抑制 sCD26 的水解活性延长 GLP 的半衰期，以达到减轻肠道炎性反应的目的。有研究建立了小鼠 IBD 模型，比较 sCD26 抑制剂治疗组与安慰剂组的疗效，发现 sCD26 抑制剂治疗组小鼠的疾病活动度低于安慰剂组，腹泻、直肠出血、体质量下降等症状较安慰剂组明显改善；肠道细胞增殖加快，肠壁厚度较安慰剂组增大；此外，sCD26 抑制剂治疗组小鼠的肠道腺体缺失、炎性细胞浸润、杯状细胞破坏程度均减轻，促炎因子释放减少，GLP 水平升高且半衰期延长[3-4]。由此可见，sCD26 抑制剂可通过抑制 GLP 水解发挥减轻肠道炎性反应的作用，sCD26 抑制剂可能是潜在的 IBD 治疗药物。

2.2 CD26 在 IBD 中对其他物质的水解作用

除 GLP 以外，CD26 还可作用于其他底物，如神经肽 Y(NPY)、血管活性肠肽(VIP)等。研究显示 NPY、VIP 可能是胃肠道保护因子[19]。Baticic 等[20]为观察结肠炎机体中 CD26 是否参与调节神经内分泌因子，分别给予野生型(C57BL/6)小鼠及 $CD26^{-/-}$小鼠直肠注入 TNBS 和生理盐水构建 IBD 组和非 IBD 组，结果显示由 TNBS 诱导的两系小鼠的炎性反应相关病理学指标之间无明显差异，仅野生型 TNBS 组小鼠的 Lieberkuhn 隐窝的宽度恢复较慢；野生型 TNBS 组小鼠和 $CD26^{-/-}$ TNBS 组小鼠的血清、结肠、脑中的 VIP 水平及血清 NPY 水平均升高，$CD26^{-/-}$ TNBS 组升高幅度更大；在炎性反应急性期和恢复期，野生型 TNBS 组小鼠的结肠和脑中 NPY 水平升高，而 $CD26^{-/-}$ TNBS 组小鼠仅结肠中 NPY 水平升高且升高幅度较野生型 TNBS 组小鼠小。该研究结果提示：(1)血清、结肠、脑中神经内分泌因子变化的差异表明 IBD 发病机制中脑-肠轴调节的存在，sCD26 参与调节 IBD 机体神经内分泌因子变化，恢复期野生型小鼠较 $CD26^{-/-}$小鼠更需要 NPY 水平升高，提示 *CD26* 基因缺乏对于结肠炎可能存在潜在的保护性作用；(2)与野生型小鼠相比，$CD26^{-/-}$小鼠并未显示出明显的肠道炎性反应减轻，$CD26^{-/-}$小鼠脑中 NPY 水平的变化，表明 sCD26 在 IBD 中的调节机制复杂，不仅仅是水解作用。

3 CD26 的非水解作用与 IBD

CD26 的非水解作用与其结构密切相关。CD26 是 T 细胞活化所需共刺激信号来源，T 细胞表面 CD26 与抗原递呈细胞(APC)表面 Caveolin-1 连接，促使 Caveolin-1 胞内区结合的 Toll 相互作用蛋白(Tollip)和 IL-1 受体相关激酶-1(IRAK-1)解离，

IRAK-1 磷酸化，介导 APC 表面 CD86 表达上调并结合 T 细胞表面 CD28，协同活化第一信号，活化抗原特异性 T 细胞。此外，CD26 胞内区尾部可结合 CARMA1 的 PDZ 区域，激活 NF-κB，诱导 T 细胞分泌 IL-2[4]。CD26 胞外区的富含半胱氨酸区可结合胶原蛋白、纤连蛋白，介导 T 细胞迁移[21]。众所周知，IBD 存在复杂的特异性免疫调节过程[22]。CD26 的非水解作用可能参与了 IBD 的免疫紊乱。目前关于敲除 *CD26* 基因对小鼠结肠炎影响的研究报道存在争议。有研究认为 $CD26^{-/-}$ 小鼠造模会表现出更为严重的结肠炎性反应[23]，而另有研究显示 $CD26^{-/-}$ 小鼠结肠炎病理表现与野生型小鼠之间虽无明显差异，但其结肠炎症状较野生型小鼠轻[24]。细胞分子层面的研究采用 DSS 诱导 $CD26^{-/-}$ 小鼠建立结肠炎模型，发现髓过氧化物酶活性增强，NF-κB 亚单位 p65 水平升高，脾脏 CD8 T 淋巴细胞占比升高[25]。不同于 CD26 对于 T 细胞活化、迁移作用的理论，也不同于前述研究的结论即 sCD26 抑制剂可缓解小鼠结肠炎，敲除 *CD26* 基因并未表现出对于结肠炎的保护性作用，敲除 *CD26* 基因与使用 sCD26 抑制剂对于结肠炎结局的影响具有差异性。有研究显示 sCD26 抑制剂 Teneligliptin 除可抑制 GLP 水解外，还可直接与 CD26 竞争 Caveolin-1 的结合位点[26]。此外，有研究发现 $CD26^{-/-}$ 结肠炎小鼠体内丝氨酸二肽酶-9 表达升高了约 1 倍，使得体内 sCD26 样水解作用即丝氨酸蛋白酶对相关底物的水解功能并未受到 CD26 表达缺失的影响[27]。由此可见，CD26 在 IBD 机体中不仅可通过影响底物水解水平起作用，其非水解作用也非常重要，具体作用有待深入研究揭示。

4　CD26 与 IBD 的临床诊疗

研究显示血清 sCD26 水平与 IBD 疾病活动度[1]、治疗反应性[2]相关，提示临床上检测血清 sCD26 水平可协助评估 IBD 活动度及预测疗效。Yazbeck 等[28]采用改良 ^{13}C 同位素呼气分析法测量 sCD26 水平，这一无创、简便的检测方法为血清 sCD26 的临床检测开辟了道路。目前 IBD 治疗主要是依靠生物制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂、水杨酸类等药物减轻肠道炎性反应。sCD26 抑制剂具有促进肠黏膜修复的作用，可能成为 IBD 的一种辅助治疗方案。除 IBD 外，目前 sCD26 抑制剂在短肠综合征、肠易激综合征、结肠癌、糖尿病、动脉粥样硬化等疾病治疗中的应用也在研究中[29]，这对于有复杂合并症的 IBD 患者的药物研发具有提示作用[30]。

近年来，应用 sCD26 抑制剂是否会升高糖尿病患者的 IBD 发病率引起了广泛关注。Kim 等[31]检索了 2005 年至 2013 年的美国保险理赔数据，比较了分别以 sCD26 抑制剂联合二甲双胍与以非 sCD26 抑制剂联合二甲双胍作为起始降糖治疗方案的 2 型糖尿病患者的自身免疫性疾病发病风险，发现在以 sCD26 抑制剂联合二甲双胍治疗的患者中，包括 IBD 在内的自身免疫性疾病发病风险明显下降。2018 年英国一项纳入 141 170 例糖尿病患者的观察性研究显示，sCD26 抑制剂升高了 75% UC 患病风险[32]。2019 年一项荟萃分析纳入了 16 项有关 sCD26 抑制剂对 IBD 发病率影响的研究，共 198 404例患者，结果显示 sCD26 抑制剂暴露并未导致 IBD 风险显著升高[33]。2019 年一项队列研究对比了 895 747 例服用 sCD26 抑制剂的糖尿病患者的 IBD 发病率，发现短期 sCD26 抑制剂治疗并不会升高 IBD 风险[34]。目前 CD26 对 IBD 的影响尚未明确，今后需开展大规模前瞻性研究揭示。

5　小结

CD26 与 IBD 的相关研究显示，CD26 可通过水解作用和非水解作用调节机体细胞因子的生物活性，介导 T 淋巴细胞的活化、迁移，参与 IBD 的发生、发展。CD26 可能成为 IBD 诊断和治疗的新靶点。然而，目前研究多集中于阐述 CD26 对 GLP 类似物的水解作用对 IBD 的影响，对 CD26 与 IBD 发病机制关系的相关研究尚有限，sCD26 抑制剂的有效性和安全性也有待临床观察评估。

参　考　文　献

1　Hildebrandt M, Rose M, Rüter J, et al. Dipeptidyl peptidase Ⅳ (DP Ⅳ, CD26) in patients with inflammatory bowel disease[J]. Scand J Gastroenterol, 2001, 36(10): 1067-1072.

2　Pinto-Lopes P, Afonso J, Pinto-Lopes R, et al. Serum dipeptidyl peptidase 4: a predictor of disease activity and prognosis in inflammatory bowel disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2020, 26(11): 1707-1719.

3　Yazbeck R, Howarth GS, Geier MS, et al. Inhibiting dipeptidyl peptidase activity partially ameliorates colitis in mice[J]. Front Biosci, 2008, 13: 6850-6858.

4　Salaga M, Mokrowiecka A, Zielinska M, et al. New peptide inhibitor of dipeptidyl peptidase Ⅳ, EMDB-1 extends the half-life of GLP-2 and attenuates colitis in mice after topical administration[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2017, 363(1): 92-103.

5　Matteucci E, Giampietro O. Dipeptidyl peptidase-4 (CD26): knowing the function before inhibiting the enzyme[J]. Curr Med Chem, 2009, 16(23): 2943-2951.

6 Klemann C, Wagner L, Stephan M, et al. Cut to the chase: a review of CD26/dipeptidyl peptidase-4's (DPP4) entanglement in the immune system[J]. Clin Exp Immunol, 2016, 185(1): 1-21.

7 Duan L, Rao X, Braunstein Z, et al. Role of incretin axis in inflammatory bowel disease [J]. Front Immunol, 2017, 8: 1734.

8 Keller J, Binnewies U, Rösch M, et al. Gastric emptying and disease activity in inflammatory bowel disease[J]. Eur J Clin Invest, 2015, 45(12): 1234-1242.

9 Xiao Q, Boushey RP, Cino M, et al. Circulating levels of glucagon-like peptide-2 in human subjects with inflammatory bowel disease[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2000, 278(4): R1057-R1063.

10 Yusta B, Baggio LL, Koehler J, et al. GLP-1R agonists modulate enteric immune responses through the intestinal intraepithelial lymphocyte GLP-1R[J]. Diabetes, 2015, 64(7): 2537-2549.

11 Anbazhagan AN, Thaqi M, Priyamvada S, et al. GLP-1 nanomedicine alleviates gut inflammation [J]. Nanomedicine, 2017, 13(2): 659-665.

12 Drucker DJ, Erlich P, Asa SL, et al. Induction of intestinal epithelial proliferation by glucagon-like peptide 2[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1996, 93(15): 7911-7916.

13 Drucker DJ, Yusta B, Boushey RP, et al. Human [Gly2]GLP-2 reduces the severity of colonic injury in a murine model of experimental colitis [J]. Am J Physiol, 1999, 276 (1): G79-G91.

14 Gu J, Liu J, Huang T, et al. The protective and anti-inflammatory effects of a modified glucagon-like peptide-2 dimer in inflammatory bowel disease[J]. Biochem Pharmacol, 2018, 155: 425-433.

15 Sigalet DL, Wallace LE, Holst JJ, et al. Enteric neural pathways mediate the anti-inflammatory actions of glucagon-like peptide 2[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2007, 293(1): G211-G221.

16 Ivory CP, Wallace LE, McCafferty DM, et al. Interleukin-10-independent anti-inflammatory actions of glucagon-like peptide 2 [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2008, 295(6): G1202-G1210.

17 Arthur GL, Schwartz MZ, Kuenzler KA, et al. Glucagonlike peptide-2 analogue: a possible new approach in the management of inflammatory bowel disease[J]. J Pediatr Surg, 2004, 39(3): 448-452.

18 Buchman AL, Katz S, Shnaidman M, et al. Effect of teduglutide on patients with moderate-severe Crohn's disease after 8 weeks of therapy: a prospective, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Gastroenterology, 2006, 131(3): 949-950.

19 Chandrasekharan B, Nezami BG, Srinivasan S. Emerging neuropeptide targets in inflammation: NPY and VIP[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2013, 304 (11): G949-G957.

20 Baticic L, Detel D, Kucic N, et al. Neuroimmunomodulative properties of dipeptidyl peptidase Ⅳ/CD26 in a TNBS-induced model of colitis in mice[J]. J Cell Biochem, 2011, 112(11): 3322-3333.

21 Yazbeck R, Jaenisch SE, Abbott CA. Potential disease biomarkers: dipeptidyl peptidase 4 and fibroblast activation protein[J]. Protoplasma, 2018, 255(1): 375-386.

22 Geremia A, Biancheri P, Allan P, et al. Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease[J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(1): 3-10.

23 Geier MS, Tenikoff D, Yazbeck R, et al. Development and resolution of experimental colitis in mice with targeted deletion of dipeptidyl peptidase Ⅳ[J]. J Cell Physiol, 2005, 204(2): 687-692.

24 Detel D, Pugel EP, Pucar LB, et al. Development and resolution of colitis in mice with target deletion of dipeptidyl peptidase Ⅳ[J]. Exp Physiol, 2012, 97(4): 486-496.

25 Detel D, Buljevic S, Pucar LB, et al. Influence of CD26/dipeptidyl peptidase Ⅳ deficiency on immunophenotypic changes during colitis development and resolution [J]. J Physiol Biochem, 2016, 72(3): 405-419.

26 Hiromura M, Nohtomi K, Mori Y, et al. Caveolin-1, a binding protein of CD26, is essential for the anti-inflammatory effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on human and mouse macrophages[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 495 (1): 223-229.

27 Buljevic S, Detel D, Pugel EP, et al. The effect of CD26-deficiency on dipeptidyl peptidase 8 and 9 expression profiles in a mouse model of Crohn's disease[J]. J Cell Biochem, 2018, 119 (8): 6743-6755.

28 Yazbeck R, Jaenisch S, Squire M, et al. Development of a ^{13}C stable isotope assay for dipeptidyl peptidase-4 enzyme activity a new breath test for dipeptidyl peptidase activity[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 4906.

29 张娜, 刘晓民. CD_{26}/DPPⅣ与自身免疫性疾病相关性的研究进展[J]. 医学综述, 2017, 23(11): 2102-2105, 2110.

30 Zatorski H, Sałaga M, Fichna J. Role of glucagon-like peptides in inflammatory bowel diseases-current knowledge and future perspectives [J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2019, 392(11): 1321-1330.

31 Kim SC, Schneeweiss S, Glynn RJ, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes may reduce the risk of autoimmune diseases: a population-based cohort study[J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(11): 1968-1975.

32 Abrahami D, Douros A, Yin H, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and incidence of inflammatory bowel disease among patients with type 2 diabetes: population based cohort study[J]. BMJ, 2018, 360: k872.

33 Radel JA, Pender DN, Shah SA. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and inflammatory bowel disease risk: a meta-analysis [J]. Ann Pharmacother, 2019, 53(7): 697-704.

34 Wang T, Yang JY, Buse JB, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and risk of inflammatory bowel disease: real-world evidence in U. S. adults[J]. Diabetes Care, 2019, 42(11): 2065-2074.

（收稿日期：2020-04-28）

（本文编辑：林磊）