

· 综 述 ·

## 氨基酸对炎症性肠病的调控作用

孙奇奇<sup>1</sup>, 吴昊鸣<sup>1</sup>, 李森<sup>1</sup>, 孙振亮<sup>2</sup>

1 上海理工大学健康科学与工程学院, 上海 200093

2 上海健康医学院附属第六人民医院南院, 上海 201499

孙奇奇, 吴昊鸣, 李森, 孙振亮. 氨基酸对炎症性肠病的调控作用. 生物工程学报, 2022, 38(6): 2128-2138.

SUN QQ, WU HM, LI S, SUN ZL. Regulation of inflammatory bowel disease by amino acids. Chin J Biotech, 2022, 38(6): 2128-2138.

**摘要:** 炎症性肠病是胃肠道的一种慢性复发性炎症, 包括克罗恩病和溃疡性结肠炎, 患者众多, 而且目前很难实现彻底治愈。由于患者消化功能受损, 食物不容易吸收, 很容易出现营养不良的情况, 临床经常使用营养治疗来克服营养不足、改变炎症状态。氨基酸作为辅助营养治疗, 可能有助于维持炎症性肠病患者的肠道完整性, 减少炎症、氧化应激和肠道细胞死亡, 对炎症性肠病的治疗起到积极的作用。最近在动物方面的研究已经证明氨基酸在炎症性肠病治疗中存在着巨大的潜力, 氨基酸的供应和代谢可能是一种有前景的辅助治疗方法。本文就谷氨酰胺、精氨酸、甘氨酸等特定氨基酸的免疫调节作用进行综述, 以期提供一种新的治疗炎症性肠病的思路。

**关键词:** 炎症性肠病; 氨基酸; 饮食; 免疫调节

## Regulation of inflammatory bowel disease by amino acids

SUN Qiqi<sup>1</sup>, WU Haoming<sup>1</sup>, LI Sen<sup>1</sup>, SUN Zhenliang<sup>2</sup>

1 School of Health Science and Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China

2 Shanghai University of Medicine & Health Sciences Affiliated Sixth People's Hospital South Campus, Shanghai 201499, China

**Abstract:** Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic, recurrent inflammatory disease of the gastrointestinal tract that includes Crohn's disease and ulcerative colitis. IBD patients are numerous and a complete cure is difficult to achieve. Due to impaired digestive function, food is not easily absorbed

**Received:** September 9, 2021; **Accepted:** November 26, 2021; **Published online:** December 13, 2021

**Supported by:** National Natural Science Foundation of China (31901609)

**Corresponding authors:** SUN Zhenliang. Tel: +86-21-57416150; E-mail: zhenliang@smu.edu.cn

LI Sen. E-mail: lisen\_1027@126.com

**基金项目:** 国家自然科学基金 (31901609)

and malnutrition often occurs in patients. Nutritional therapy is often used to overcome nutritional deficiency and change the inflammatory state in the clinic. Amino acids are adjuvant therapeutic candidates that may help maintain intestinal integrity in patients with IBD. It may promote the treatment of IBD through reducing the level of inflammation, oxidative stress, and intestinal cell death. Recent studies in animals have demonstrated the potential of using amino acids for treating IBD. The supply and metabolism of amino acids may be a promising adjuvant therapy. This review summarized the immunomodulatory effects of specific amino acids such as glutamine, arginine, and glycine, with the aim to provide new ideas for the treatment of IBD.

**Keywords:** inflammatory bowel disease; amino acid; diet; immunoregulation

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是指原因不明的一组非特异性慢性肠道炎症性疾病, 属于消化类疾病的一种, 以严重腹泻、电解质流失、出血、腹痛为特征, 发病率较高<sup>[1]</sup>。IBD 包括克罗恩病 (Crohn's disease, CD)、溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC) 和未定型结肠炎 (indeterminate colitis, IC)。其基本的生理过程是由于某种原因引起体内产生大量细胞因子 (炎症因子)、免疫复合物或肠道菌群代谢产物激活中性粒细胞和巨噬细胞, 产生大量活性氧, 造成细胞氧化损伤, 形成肠道慢性炎症性损伤。许多研究证实了 IBD 与渗透性缺陷、遗传、缺血性、生化、感染性和寄生性病原体、饮食过敏和药物不良反应等有关<sup>[2-3]</sup>。IBD 最明显的临床体征是呕吐、腹泻、食欲改变、体重减轻、厌食、腹水和外周水肿<sup>[4-5]</sup>。自 1990 年以来, IBD 的发病率在西方世界已经趋于稳定, 但发病率仍然高达 0.3%。数据显示, 世界各地 IBD 的发病率较高的区域为北美洲、西欧和大洋洲<sup>[6]</sup>。截至 2021 年 10 月 22 日, 世界 IBD 临床研究项目多达 3 389 项, 其中已完成的实验有 1 648 项, 数据来源于 ClinicalTrials.gov。种种迹象表明, IBD 已经成为当代社会的热点话题之一。

如今许多证据指出, 促炎细胞因子和抗炎

细胞因子在肠道炎症的发生和持续中起着关键作用。肿瘤坏死因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 等炎症因子成为评估炎症的主要指标, IL-4、IL-10 等抗炎因子起到了对肠道炎症的缓解作用。如今市面上已经存在一些治疗 IBD 的药物, 如氨基水杨酸盐、皮质类固醇和硫嘌呤, 可减少活动性疾病的持续时间, 有助于维持 IBD 缓解, 但是长期使用会产生一些不良的影响。尽管抗 TNF- $\alpha$  抗体等高活性药物的发展已经改变了重度 IBD 的短期预后, 但当前仍然需要研发能够以低风险的方式影响疾病长期预后的替代方法或辅助治疗。

氨基酸 (amino acid, AA) 具有很高的营养价值, 是肠道生长和维持黏膜完整性和屏障功能所必需的物质, AA 在不同的组织和生态位中的储备不同<sup>[7]</sup>。过量的膳食蛋白质可能会导致肠道产生潜在的有害细菌代谢物, 影响上皮细胞的修复, 这些细菌代谢物中的一些可以抑制结肠上皮细胞呼吸和细胞增殖, 影响屏障功能<sup>[8]</sup>。研究报告 AA 代谢对细胞功能有着深远的影响, 免疫细胞在对感染和组织环境变化作出反应时处于动态激活状态, 这表明它们严重依赖于代谢状态<sup>[9]</sup>。外国学者 Scoville 等证明了这一观点, 在 CD 患者中, 一些 AA 和三羧酸循环相关的代谢物发生了显著改变<sup>[10]</sup>。种种迹象表明, AA

代谢和能量稳态的改变可能在 IBD 的发病机制中发挥了关键作用。

本文主要综述了谷氨酰胺、精氨酸、甘氨酸的免疫调节作用,肠道参与全身炎症时这 3 种氨基酸都被认为是代谢应激条件下必需的氨基酸。

## 1 谷氨酰胺 (glutamine, Gln)

Gln 是人体最丰富的氨基酸,是肠内细胞的主要燃料和氮源。Gln 是一种非必需氨基酸,作为肠细胞的重要代谢底物,是体内合成氨基酸、谷胱甘肽(glutathione, GSH)、核酸等物质的重要前体。一项结果表明,在回肠炎动物模型的回肠中,正常组的血浆每毫克蛋白质中谷氨酰胺的浓度为 20.2 nmol,炎症组每毫克的浓度为 14.0 nmol,比较之下降低了 31%。在结肠中,正常组的血浆每毫克蛋白质中谷氨酰胺的浓度为 21.5 nmol,炎症组每毫克的浓度为 16.0 nmol,比较之下降低了 26%<sup>[11]</sup>,表明 Gln 在病态状况下明显减少,因此 Gln 可能在 IBD 中起到某种效果。

在减少肠道损伤方面,Gln 对不同 IBD 模型即三硝基苯磺酸(trinitro-benzene-sulfonic acid, TNBS)、葡聚糖硫酸钠(dextran Sulfate Sodium, DSS)和醋酸诱导的肠道炎症的肠黏膜均有保护作用<sup>[1]</sup>。Gln 在刺激小肠上皮细胞(intestinal epithelial cell, IEC)增殖以及减少 IEC 凋亡方面发挥重要作用。Gln 可以防止肠道的高渗透性,细菌易位,通过线粒体氧化为哺乳动物肠上皮细胞提供能量,并在多种疾病中维持肠道黏膜的完整性。另一项研究报告指出 Gln 对紧密连接(tight junction, TJ)蛋白产生特异性作用,影响细胞内介质从而增强 TJ 抗性<sup>[12]</sup>。有学者测定了肠道黏膜损伤评分,他们使用 Gln 对醋酸肠损伤大鼠进行预处理,结果显示肠道

黏膜损伤评分较低,并伴随刺激细胞更替(增强增殖和减少凋亡)<sup>[13]</sup>。在缓解期克罗恩病患者中,全身的 Gln 代谢似乎没有改变<sup>[14]</sup>。另一项实验表明 Gln 治疗可减轻 TNBS 诱导的结肠炎的内质网应激和凋亡<sup>[15]</sup>,内质网应激和凋亡细胞死亡在 IBD 的发病和延续中起重要作用。Gln 可以部分抑制布雷菲德菌素 A 和衣霉素诱导的 PERK 通路、疫球蛋白重链结合蛋白和 caspase-3 的表达,内质网应激信号的调节和抗凋亡作用有助于 Gln 对 TNBS 诱导的结肠炎损伤的保护。IBD 患者肠屏障功能减弱,通透性增加,可能与胰蛋白酶活性有关,胰蛋白酶在肠道消化过程中存在着重要的生理学作用,断奶仔猪早期由于断奶会导致胰蛋白酶活性下降,饮食中补充 Gln 能够缓解胰蛋白酶活性下降,缩短胰蛋白酶活性恢复所需要的时间。

在调节炎症因子方面,体外数据表明,Gln 影响巨噬细胞和淋巴细胞产生细胞因子。在 TNBS 诱导的结肠炎中,Gln 预防性治疗(2 周)可减少细菌易位、肠道病变和细胞因子(如 TNF- $\alpha$  和 IL-8 等)的产生<sup>[16]</sup>。在 DSS 诱导的结肠炎中,Gln 能够抑制干扰素(IFN- $\gamma$ )和 IL-6 的表达<sup>[17]</sup>,通过抑制肠黏膜调控核因子  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B) p65 信号通路<sup>[18]</sup>。T 细胞在 IBD 扮演着重要的角色,T 细胞数量的减少或功能的异常均有可能导致 IBD 的发生。饲料中添加 Gln 可以阻止辅助性 T 细胞进入结肠组织,Gln 可抑制 T 细胞表达的黏附分子,下调结肠组织中内皮细胞表达的黏附分子的 mRNA 水平。辅助性 T 细胞和杀伤性 T 细胞对 Gln 的不同敏感性可能是由于辅助性 T 细胞群的增加<sup>[19]</sup>。Gln 代谢的增加会限制 Gln 供应给己糖胺生物合成途径,降低细胞内的乙酰葡萄糖胺水平,从而影响 T 细胞功能。此外,AA 可以促进免疫细胞中核苷酸合成,而嘌呤核苷酸和嘧啶核苷酸会促进活

化 T 细胞的进程, Gln 在免疫细胞活化中提供的核苷酸可以局部挽救 Gln 剥夺对于 T 细胞活化的不利影响, Gln 和天冬氨酸 (aspartic acid, ASP) 提供碳骨架从而促进嘧啶环的形成<sup>[20]</sup>。

在缓解氧化损伤方面, GSH 能维持人体免疫系统, 是一种内源性抗氧化剂, 具有维持细胞氧化还原的效果, 从而保护细胞免受氧化应激。血红素氧合酶 (heme oxygenase, HO) 具有抗氧化、抗炎、抗凋亡、信号传导和免疫调节以及抑制黏附分子表达活性等作用。Giriş 等的实验证明 Gln 的治疗显著增加了血红素氧合酶-1 (HO-1) 表达和 GSH 水平, 降低了 NF- $\kappa$ B 表达<sup>[21]</sup>,

HO-1 的药理诱导分别与抑制诱导型一氧化氮合酶活性和减少肠道损伤有关<sup>[22]</sup>。

这些实验表明, Gln 在结肠炎中具有有益作用, 并通过不同的机制发挥调控作用, 如图 1 所示。

在临床相关实验中 Benjamin 等招募 162 名志愿者参加研究, 研究人员确定了 2 项随机对照试验 (共 30 名参与者), 研究 Gln 在活动性克罗恩病治疗中的作用。Gln 组 (0.5 g/kg 谷氨酰胺)、阳性对照和 (0.5 g/kg 乳清蛋白) 组均显著改善肠道通透性和形态。这项随机对照研究显示, Gln 和乳清蛋白在显著改善肠黏膜通透性

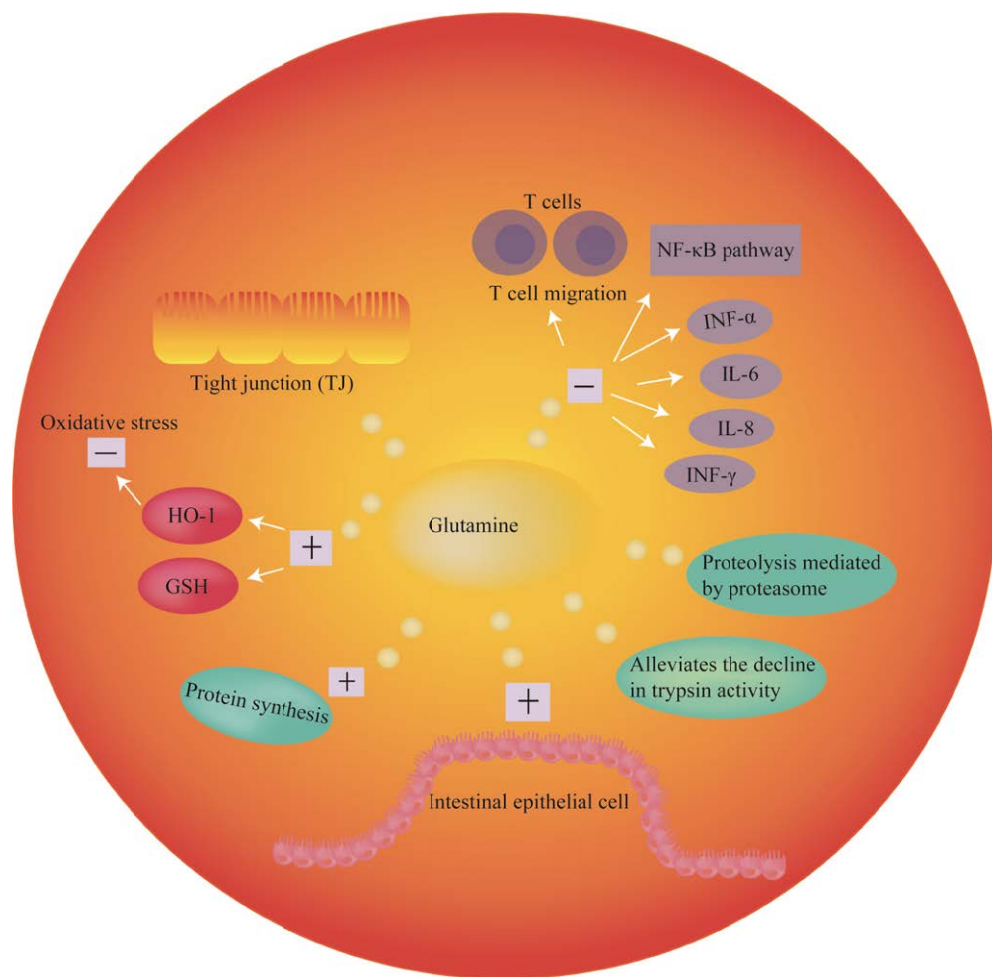


图 1 谷氨酰胺在肠道中可能存在的机制

Figure 1 Possible mechanisms of glutamine in the gut.

和黏膜结构方面存在有效的效果<sup>[23]</sup>。一项研究(15名患者)比较了在活动性克罗恩病的儿科患者(小于18岁)中,采用富含Gln的聚合饮食(42%氨基酸组成)和标准的Gln含量低的聚合饮食(4%氨基酸组成)治疗4周的结果。研究的数据显示,这4周的临床缓解率没有统计学上的显著差异。接受富含Gln聚合物饮食的患者中有44%(4/9)达到缓解,而接受标准低Gln聚合物饮食的患者达到缓解的比例为56%<sup>[24]</sup>。德林等探讨了结肠癌手术后用Gln强化肠内营养液对患者进行康复治疗,结果显示TNF- $\alpha$ 、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和IL-6水平低于对照组,这表明Gln能够改善手术后患者的营养情况,通过降低炎症反应从而实现了对病人的治疗<sup>[25]</sup>。在炎症部位注射高剂量的Gln能通过限制NF- $\kappa$ B的蛋白水解而降低肠道炎症反应<sup>[26]</sup>。然而,也有些研究表明Gln没有起到任何作用。例如,一项对活跃期的克罗恩病患者进行的试验没有显示出Gln含量高的聚合物饮食与标准饮食相比有任何优势<sup>[27]</sup>。虽然目前Gln对IBD的研究比其他氨基酸的研究多,但是补充Gln对人体有益的证据仍然有限,Gln能否对IBD有改善作用仍然需要进一步的探究。

## 2 精氨酸 (arginine, Arg)

Arg是一种具有多种生理作用的非必需氨基酸,可以通过多种生化途径调节免疫反应<sup>[28]</sup>。当肠道受到炎症影响时,Arg给药可以维持正常的肠道生理和促进黏膜愈合。一项研究评估了Arg转运体和下游代谢酶的表达,在这项研究中IBD患者肠道组织中Arg代谢发生了改变,活动期UC组织中每毫克蛋白质中的L-Arg含量为2.8 nmol,正常组织中每毫克蛋白质中的L-Arg含量为3.0 nmol<sup>[29]</sup>,这表明在饲料中添加

Arg有可能会弥补IBD患者组织中Arg的缺乏。Singh等研究指出:相较于无Arg组和普通Arg组饮食,高Arg组饲料增加了结肠中Arg、鸟氨酸(ornithine, Orn)和脯氨酸的水平,改善了体重减轻、结肠长度缩短和组织学损伤。此外,高Arg组饲料显著提高小鼠肠道菌群多样性,拟杆菌门丰度增加,疣杆菌门丰富度降低。综上,饲料中添加Arg对结肠炎模型具有保护作用<sup>[30]</sup>。

Arg可以作为多胺合成的底物,多胺被认为能够参与蛋白质合成,并可以在肠道炎症时促进黏膜愈合<sup>[31-32]</sup>。Arg酶I将Arg代谢为Orn,而Orn供应多胺合成,包括亚精胺(spermidine, SPD)的产生。膳食补充SPD或增强肠道菌群合成SPD能够维持免疫细胞活性。多胺的产生会支持M2样巨噬细胞的功能,限制M1样巨噬细胞的炎症活性。在吡啶美辛引起的肠道炎症中,膳食Arg可减少溃疡的数量和长度,但不影响绒毛高度和隐窝深度。在TNBS诱导的结肠炎中,高剂量Arg与中等程度的炎症评分相关<sup>[33]</sup>。在一项醋酸IBD模型中,病理学组织检查评估结果显示:补充Arg可以减轻结肠组织的宏观和微观损伤,Arg免疫作用可能与一氧化氮(nitric oxide, NO)合成有关,Arg是NO合成酶的底物,其保护作用主要是由于Arg的NO供给特性和NF- $\kappa$ B表达的调节所引起的<sup>[34]</sup>。Arg处理参与了IL-17和转化生长因子- $\beta$ 细胞因子的调节,刺激胶原合成,降低诱导型一氧化氮合成酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS) mRNA的表达,促进了肠道组织的重塑<sup>[35]</sup>。Arg在蛋白质、NO、多胺和胶原蛋白的合成中存在着必要的作用,它可以通过多种机制调控IBD。

## 3 甘氨酸 (glycine, Gly)

Gly是一种非必需型氨基酸,在医学方面

常用于治疗胃酯过多症和慢性肠炎。前文提到 AA 可以促进免疫细胞中核苷酸合成, Gly 和四氢叶酸能够提供碳, 保证了嘌呤合成的基础<sup>[20]</sup>。Gly 可以由丝氨酸合成, 是新生儿发育生长所必需的营养氨基酸, 可以防止缺铁再灌注损伤、氧化应激、内氧血症和坏死性小肠结肠炎。Gly 通过调控 TLR4 基因、丝裂原活化蛋白激酶和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路下调促炎细胞因子并增加蛋白质质量<sup>[36]</sup>。每日服用含有 Gly 的饮食可降低结肠炎的严重程度, 表现为体重减轻、结肠缩短和炎症细胞因子表达减少。Illumina 测序显示, 在结肠炎期间, Gly 治疗并没有恢复粪便细菌的丰富度和多样性, 但使结肠炎相关的厚壁菌门与拟杆菌门的比率正常化<sup>[37]</sup>。

另一项研究探讨 Gly 对 5% 乙酸直肠给药小鼠结肠炎的影响, 结果显示饲料中添加 Gly 对存活率和结肠长重比均无影响, 但补充 Gly 抑制了白细胞介素 IL-1 $\beta$  和 IL-10 在结肠炎小鼠中的表达<sup>[38]</sup>。Gly 补充还逆转了乙酸诱导芽胞杆菌、瘤胃球菌科和梭状芽胞杆菌等细菌丰度的减少。因此, 在小鼠结肠炎模型中, 添加 Gly 可调节血清氨基酸浓度、结肠免疫相关基因表达水平和肠道菌群<sup>[38]</sup>, 显示出了诱导免疫调节<sup>[39]</sup>的有益作用。这些结果显示 Gly 可能通过增加蛋白质质量、减少炎症因子的表达、调节肠道菌群、为嘌呤提供碳的基础等方面对结肠炎有预防和治疗作用。

#### 4 其他氨基酸对 IBD 的调控作用

众多研究表明谷氨酸通过蛋白合成底物、提供组织粘膜能量物质、合成 GSH 底物、合成谷氨酰胺等功能参与肠道细胞氧化代谢, 调节氧化反应<sup>[40-42]</sup>。Li 等的研究表明注射谷氨酸可显著提高细胞增殖和抗氧化水平, 降低结肠黏膜细胞凋亡和 Bax (Bcl-2 相关 X 蛋白) 与

caspase-3 的表达水平, 降低结肠黏膜促炎因子水平<sup>[43]</sup>。色氨酸同样具有减少肠道炎症的功效<sup>[44]</sup>, 另一项关于色氨酸对粘膜炎症影响的研究同样有着相似的结果, 色氨酸的补充降低了肠道通透性和促炎细胞因子的表达, 并增加了凋亡启动因子 caspase-8 和 Bax 表达<sup>[45]</sup>。多聚赖氨酸对肠道系统具有抗炎作用, 补充多聚赖氨酸可能通过激活钙敏感受体发生作用, 抑制促炎细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6、INF- $\gamma$ 、IL-17 和 IL-1 $\beta$  的表达<sup>[46]</sup>。缺乏蛋氨酸 (methionine, Met) 的饲料可导致肠毒素大肠杆菌粘附, 加速肠毒素感染的肠上皮细胞死亡<sup>[47]</sup>。ASP 可减轻断奶仔猪受脂多糖激后的肠道损伤, 抑制 TLR4、NF- $\kappa$ B 和 p38 信号通路。在膳食 Met 缺失的 EAE 小鼠中, IL-17 和 IFN- $\gamma$  的细胞减少, Met 通过表观遗传修饰免疫细胞记忆而产生更持久的影响; Met 转运体只能够在活化的 T 细胞进行相应的表达, 尚未成熟的 T 细胞虽然具有 Met 代谢酶, 但不能将足够的 Met 转运到细胞中来增加蛋白质合成。因此, 可以通过控制细胞 Met 水平去调控 T 细胞状态<sup>[20]</sup>。

用组氨酸 (histidine, His) 处理 Caco-2 细胞可显著抑制 IL-8 启动子的转录活性, His 在转录水平上抑制了过氧化氢和 TNF- $\alpha$  诱导的肠上皮细胞 IL-8 的分泌。此外, His 还可以作为治疗 IBD 的临床生物标志物, Hisamatsu 等观察了 369 例临床缓解期 UC 患者的空腹血浆游离氨基酸浓度, 其中 355 例进行了长达 1 年的前瞻性观察。1 年内复发率为 23% (355 例患者中有 82 例)。重要的是, 与缓解期患者相比, 活动期患者血浆中 His 浓度显著降低。血浆中 His 的含量与 CD 患者的血清 C 反应蛋白以及 UC 和 CD 患者的临床疾病活动密切相关, 但是血清中 CRP 的含量无法预测。这些结果表明, 血浆中 His 浓度有可能作为 UC 患者缓解期复发

的预测指标。在这项研究中,他们首次证明了 His 水平的降低与缓解期 UC 患者复发风险的增加相关<sup>[48]</sup>。另一项研究与此结果类似,13 例 UC 和 21 例 CD 患者的气相色谱分析显示,2 组患者血浆中 His 水平均低于健康对照组<sup>[49]</sup>,但血浆中 His 以何种途径影响患者仍需进一步研究。在 DSS 模型中,过量的膳食蛋白质和氨基酸与结肠炎和微生物群改变有关。在 IBD 患者中 IL-18 含量增加,它的过度表达可能通过 NF- $\kappa$ B 刺激细胞因子信号而引起炎症<sup>[50]</sup>。2017 年 Ravindran 等提出一般性调控阻遏蛋白激酶 2 (GCN2) 通过抑制炎症小体的活化来控制肠道

炎症。在缺乏 AA 或存在肠道炎症时,抗原呈递细胞和上皮细胞中综合应激反应激活。含有少量 AA 饲料或饲料中只缺失亮氨酸的小鼠一般情况下不会发生结肠炎。给小鼠低 AA 饲料喂养后,缺失 GCN2 分子的小鼠结肠炎的发生率较高,由此可以看出 GCN2 分子在一定程度上具有某种保护性效应,但这项研究的结果表明的观点是低 AA 饮食(AA 含量约在 2%,标准饮食的含量为 16%)对小鼠的结肠炎有缓解作用<sup>[51]</sup>。综上所述,AA 在治疗炎症性肠病中是具有潜力的,另外还有一些其他氨基酸如表 1 所示。

表 1 其他氨基酸在炎症性肠病中的作用

Table 1 Role of other amino acids in the treatment of IBD

Amino acid species	Influences	Models	Medical models	References
Cysteine	IEL, caspase3↓ MPO, MDA, TNF- $\alpha$ ↓ Caspase-8↑	Weaning piglets	Acetic acid	[52]
	TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-12p40, IL-1 $\beta$ , cFLIP↑	Weaning piglets	DSS	[53]
	Improved weight loss and blood stool frequency Improved histological evidence of colitis and reduced the level of nitrotyrosine in colon tissue	Mice	DSS	[54]
Histidine	Inhibit IL-8 production and mRNA expression	Caco-2 and HT-29 cells	Hydrogen peroxide and TNF- $\alpha$	[55]
Tryptophan	TNF- $\alpha$ , IL-6 (IFN)- $\gamma$ ↓ IL-12p40, IL-1 $\beta$ ,IL-17↑	Piglets	DSS	[45]
Taurine	Inhibited the expression of IL-8 and mRNA Thp-1 induced down-regulation of LDH release	Co-culture model of TNF- $\alpha$ Caco-2 and THP-1 cells		[56]
Tyrosine	IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ,IL-6↑	Mice	0.1% chlorine	[57]
(GSH)	Serum CRP and TNF- $\alpha$ levels↓ IL-10↑ CD4 <sup>+</sup> , CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> ↑ CD8 <sup>+</sup> ↓	There were 84 patients with chronic colitis, 42 in the treatment group and 42 in the control group	Treatment group (the control group was orally treated with reduced glutathione tablets) and control group (oral mesalazine enteric-coated tablets on the basis of conventional treatment)	[58]
Phenylalanine	Macrophage↑ Enhance the function of immune organs	Mice	Phenylalaine	[59]

综上所述,用谷氨酰胺、精氨酸、甘氨酸等氨基酸在结肠炎模型中进行药物营养评价的实验数据是有效果的、有前景的,但这些数据大多数集中于结肠炎诱导前或诱导结肠炎期间进行的,而在 IBD 消退期补充氨基酸是否能起到作用的数据较少。另一方面,当前的研究主要集中在动物体,没有一种单一的动物模型能够完全反映人类 IBD 表型的全谱,考虑到营养干预在不同临床病史和治疗方法的患者中的异质性,IBD 患者的数据可能难以进行评估,因此仍然需要大量的实验研究去评估这些氨基酸在临床上的实验效果。最后,AA 是否可能与 IBD 的发病风险、严重程度和活动性相关?除了 His 外其他 AA 是否可能作为 IBD 的标志物?这些问题都需要进一步研究。

我们给予小鼠不同的饮食(对照组给予普通饮食,治疗组以氨基酸配平为依据,小鼠通过 DSS 诱导肠炎模型),结果显示,治疗组小鼠的结肠长度缩短,通过实时荧光定量聚合酶链式反应测得治疗组 IL-6、IL-10 含量增加,IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  含量下降(未发表)。因此,基于氨基酸配平的饮食能够起到治疗肠炎的作用,但这种基于氨基酸配平的饮食治疗肠炎的机制需要进一步研究,我们也在进行这种饮食对于人体肠炎治疗的研究。

当前抗肿瘤坏死因子已经取代单独使用免疫抑制剂成为最重要的治疗方案,维多珠单抗 Entyvio (vedolizumab) 用于 UC、尤特克单抗 (ustekinumab) 用于 CD 作为二线方式维持治疗。在费用足够的情况下,vedolizumab 也可能成为最主要的治疗手段。虽然如今的治疗方法提高了疗效,但存在着价格昂贵、存在副作用的缺点。相比之下,补充氨基酸治疗 IBD 的成本更低。这些氨基酸在 IBD 患者中的作用尚未得到充分研究,其他氨基酸的临床效果也应在未来

进行研究,此外还需要进一步地研究来阐明为什么氨基酸治疗更有效。伴随着基础和临床的深入研究,这些结果显示氨基酸可能是一种有效的辅助治疗策略,以改善炎症和避免并发症,希望更多的学者能在治疗 IBD 上提供有效的建议,探究 IBD 的发病机制和新的作用靶点,以期促进治疗,努力改善这一类日益常见的疾病。

## REFERENCES

- [1] Liu YL, Wang XY, Hu CA. Therapeutic potential of amino acids in inflammatory bowel disease. *Nutrients*, 2017, 9(9): 920.
- [2] Imhann F, Van der Velde KJ, Barbieri R, et al. The 1000IBD project: multi-omics data of 1000 inflammatory bowel disease patients; data release 1. *BMC Gastroenterol*, 2019, 19(1): 5.
- [3] Kaplan GG, Ng SC. Globalisation of inflammatory bowel disease: perspectives from the evolution of inflammatory bowel disease in the UK and China. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016, 1(4): 307-316.
- [4] Rana T. Unravelling of nitric oxide signalling: a potential biomarker with multifaceted complex mechanism associated with canine inflammatory bowel disease (IBD). *Anaerobe*, 2020, 66: 102288.
- [5] Jergens AE, Simpson KW. Inflammatory bowel disease in veterinary medicine. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2012, 4: 1404-1419.
- [6] Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*, 2017, 390(10114): 2769-2778.
- [7] Behringer S, Wingert V, Oria V, et al. Targeted metabolic profiling of methionine cycle metabolites and redox thiol pools in mammalian plasma, cells and urine. *Metabolites*, 2019, 9(10): 235.
- [8] Vidal-Lletjós S, Beaumont M, Tomé D, et al. Dietary protein and amino acid supplementation in inflammatory bowel disease course: what impact on the colonic mucosa? *Nutrients*, 2017, 9(3): 310.
- [9] Buck MD, Sowell RT, Kaech SM, et al. Metabolic instruction of immunity. *Cell*, 2017, 169(4): 570-586.
- [10] Scoville EA, Allaman MM, Brown CT, et al.



- Alterations in lipid, amino acid, and energy metabolism distinguish Crohn's disease from ulcerative colitis and control subjects by serum metabolomic profiling. *Metabolomics*, 2018, 14(1): 17.
- [11] Sido B, Seel C, Hochlemlert A, et al. A low intestinal glutamine level and low glutaminase activity in Crohn's disease: a rationale for glutamine supplementation? *Digest Dis Sci*, 2006, 51(12): 2170-2179.
- [12] Beutheu S, Ghouzali I, Galas L, et al. Glutamine and arginine improve permeability and tight junction protein expression in methotrexate-treated Caco-2 cells. *Clin Nutr*, 2013, 32(5): 863-869.
- [13] Sukhotnik I, Khateeb K, Mogilner JG, et al. Dietary glutamine supplementation prevents mucosal injury and modulates intestinal epithelial restitution following ischemia-reperfusion injury in the rat. *Dig Dis Sci*, 2007, 52(6): 1497-1504.
- [14] Bourreille A, Humbert B, Maugère P, et al. Glutamine metabolism in Crohn's disease: a stable isotope study. *Clin Nutr*, 2004, 23(5): 1167-1175.
- [15] Crespo I, San-Miguel B, Prause C, et al. Glutamine treatment attenuates endoplasmic *Reticulum* stress and apoptosis in TNBS-induced colitis. *PLoS One*, 2012, 7(11): e50407.
- [16] Amecho CK, Adjei AA, Harrison EK, et al. Prophylactic effect of dietary glutamine supplementation on interleukin 8 and tumour necrosis factor alpha production in trinitrobenzene sulphonic acid induced colitis. *Gut*, 1997, 41(4): 487-493.
- [17] 何林玲, 王学东, 李丽, 等. 富含 Gln 小麦水解蛋白对 DSS 诱导小鼠结肠炎的作用研究. *中国粮油学报*, 2016, 31(9): 7-12.  
He LL, Wang XD, Li L, et al. Effect of wheat protein hydrolysate with rich glutamine on mucosal barrier of DSS induced colitis mice. *J Chin Cereals Oils Assoc*, 2016, 31(9): 7-12 (in Chinese).
- [18] 代辉, 谭庆丰, 孟秋红, 等. 谷氨酰胺对 DSS 诱导的小鼠结肠炎的治疗作用及机制. *中国免疫学杂志*, 2015, 31(7): 963-965.  
Dai H, Tan QF, Meng QH, et al. Therapeutic effect of glutamine on mice with ulcerative colitis induced by DSS. *Chin J Immunol*, 2015, 31(7): 963-965 (in Chinese).
- [19] Hou YC, Wu JM, Wang MY, et al. Glutamine supplementation attenuates expressions of adhesion molecules and chemokine receptors on T cells in a murine model of acute colitis. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014: 837107.
- [20] Kelly B, Pearce EL. Amino assets: how amino acids support immunity. *Cell Metabolism*, 2020, 32(2): 1550-4131.
- [21] Giriş M, Erbil Y, Doğru-Abbasoğlu S, et al. The effect of heme oxygenase-1 induction by glutamine on TNBS-induced colitis. The effect of glutamine on TNBS colitis. *Int J Colorectal Dis*, 2007, 22(6): 591-599.
- [22] Wang WP, Guo X, Koo MW, et al. Protective role of heme oxygenase-1 on trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2001, 281(2): G586-G594.
- [23] Benjamin J, Makharia G, Ahuja V, et al. Glutamine and whey protein improve intestinal permeability and morphology in patients with Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Dig Dis Sci*, 2012, 57(4): 1000-1012.
- [24] Akobeng AK, Elawad M, Gordon M. Glutamine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 2: CD007348.
- [25] 德琳, 顾佩菲, 窦琴, 等. 谷氨酰胺强化肠内营养对结肠癌患者术后营养指标、免疫及炎症反应的影响. *中国肿瘤临床与康复*, 2020, 27(8): 925-928.  
De L, Gu PF, Dou Q, et al. Effect of glutamate-enhanced enteral nutrition on nutrition, immunity and inflammatory response in patients with colon cancer. *Chin J Clin Oncol Rehabilitation*, 2020, 27(8): 925-928 (in Chinese).
- [26] Hubert-Buron A, Leblond J, Jacquot A, et al. Glutamine pretreatment reduces IL-8 production in human intestinal epithelial cells by limiting IkappaBalpha ubiquitination. *J Nutr*, 2006, 136(6): 1461-1465.
- [27] Akobeng AK, Miller V, Stanton J, et al. Double-blind randomized controlled trial of glutamine-enriched polymeric diet in the treatment of active Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2000, 30(1): 78-84.
- [28] Wu G, Morris SM. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem J*, 1998, 336 (Pt 1): 1-17.
- [29] Coburn LA, Horst SN, Allaman MM, et al. L-arginine

- availability and metabolism is altered in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22(8): 1847-1858.
- [30] Singh K, Gobert AP, Coburn LA, et al. Dietary arginine regulates severity of experimental colitis and affects the colonic microbiome. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9: 66.
- [31] Chung DH, Evers BM, Townsend CM Jr, et al. Role of polyamine biosynthesis during gut mucosal adaptation after burn injury. *Am J Surg*, 1993, 165(1): 144-149.
- [32] Moinard C, Cynober L, de Bandt JP. Polyamines: metabolism and implications in human diseases. *Clin Nutr Edinb Scotl*, 2005, 24(2): 184-197.
- [33] Mañé J, Fernández-Bañares F, Ojanguren I, et al. Effect of L-arginine on the course of experimental colitis. *Clin Nutr*, 2001, 20(5): 415-422.
- [34] Farghaly HS, Thabit RH. L-arginine and aminoguanidine reduce colonic damage of acetic acid-induced colitis in rats: potential modulation of nuclear factor- $\kappa$ B/p65. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2014, 41(10): 769-779.
- [35] Andrade MER, de Barros PAV, Menta PLDR, et al. Arginine supplementation reduces colonic injury, inflammation and oxidative stress of DSS-induced colitis in mice. *J Funct Foods*, 2019, 52: 360-369.
- [36] 吴欢昕. 甘氨酸对脂多糖刺激的仔猪肠道损伤及肌肉蛋白质合成和降解的调控作用[D]. 武汉: 武汉轻工大学, 2015.
- Wu HT. Regulative effect of glycine on intestinal injury and muscle protein synthesis and degradation of piglets after lipopolysaccharide challenge[D]. Wuhan: Wuhan Polytechnic University, 2015 (in Chinese).
- [37] Bossche LVD, Hindryckx P, Devisscher L, et al. Ursodeoxycholic acid and its taurine/glycine conjugated species reduce colitogenic dysbiosis and equally suppress experimental colitis in mice. *Gastroenterology*, 2017, 152(5): S992.
- [38] Wu X, Zheng YM, Ma J, et al. The effects of dietary *Glycine* on the acetic acid-induced mouse model of colitis. *Mediat Inflamm*, 2020, 2020: 5867627.
- [39] Tsune I, Ikejima K, Hirose M, et al. Dietary glycine prevents chemical-induced experimental colitis in the rat. *Gastroenterology*, 2003, 125(3): 775-785.
- [40] McWhirt J, Sathyanesan M, Sampath D, et al. Effects of restraint stress on the regulation of hippocampal glutamate receptor and inflammation genes in female C57BL/6 and BALB/c mice. *Neurobiol Stress*, 2019, 10: 100169.
- [41] King S, Jelen LA, Horne CM, et al. Inflammation, glutamate, and cognition in bipolar disorder type II: a proof of concept study. *Front Psychiatry*, 2019, 10: 66.
- [42] Prasad KN, Bondy SC. Increased oxidative stress, inflammation, and glutamate: potential preventive and therapeutic targets for hearing disorders. *Mech Ageing Dev*, 2020, 185: 111191.
- [43] Li TT, Zhang JF, Fei SJ, et al. Glutamate microinjection into the hypothalamic paraventricular nucleus attenuates ulcerative colitis in rats. *Acta Pharmacol Sin*, 2014, 35(2): 185-194.
- [44] Kim CJ, Kovacs-Nolan JA, Yang CB, et al. L-tryptophan exhibits therapeutic function in a porcine model of dextran sodium sulfate (DSS)-induced colitis. *J Nutr Biochem*, 2010, 21(6): 468-475.
- [45] Mine Y, Zhang H. Anti-inflammatory effects of poly-L-lysine in intestinal mucosal system mediated by calcium-sensing receptor activation. *J Agric Food Chem*, 2015, 63(48): 10437-10447.
- [46] Tang Y, Tan B, Xiong X, et al. Methionine deficiency reduces autophagy and accelerates death in intestinal epithelial cells infected with enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Amino Acids*, 2015, 47(10): 2199-2204.
- [47] Hisamatsu T, Ono N, Imaizumi A, et al. Decreased plasma histidine level predicts risk of relapse in patients with ulcerative colitis in remission. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0140716.
- [48] Ooi M, Nishiumi S, Yoshie T, et al. GC/MS-based profiling of amino acids and TCA cycle-related molecules in ulcerative colitis. *Inflamm Res*, 2011, 60(9): 831-840.
- [49] Rondeau L, Godbout J, Wang X, et al. A23 dietary protein and amino acid compositions influence microbiota, intestinal permeability, and susceptibility to colitis. *J Can Assoc Gastroenterol*, 2021, 4(Supplement\_1): 266-268.
- [50] Ravindran R, Loebbermann J, Nakaya HI, et al. The amino acid sensor GCN<sub>2</sub> controls gut inflammation by inhibiting inflammasome activation. *Nature*, 2016, 531(7595): 523-527.
- [51] Wang Q, Hou Y, Yi D, et al. Protective effects of N-acetylcysteine on acetic acid-induced colitis in a

- porcine model. *BMC Gastroenterol*, 2013, 13: 133.
- [52] Kim CJ, Kovacs-Nolan J, Yang C, et al. L-cysteine supplementation attenuates local inflammation and restores gut homeostasis in a porcine model of colitis. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1790(10): 1161-1169.
- [53] Shizuma T, Mori H, Fukuyama N. Protective effect of tryptophan against dextran sulfate sodium-induced experimental colitis. *Turk J Gastroenterol*, 2009, 24(1): 30-35.
- [54] Son DO, Satsu H, Shimizu M. Histidine inhibits oxidative stress- and TNF- $\alpha$ -induced interleukin-8 secretion in intestinal epithelial cells. *FEBS Lett*, 2005, 579(21): 4671-4677.
- [55] Zhao Z, Satsu H, Fujisawa M, et al. Attenuation by dietary taurine of dextran sulfate sodium-induced colitis in mice and of THP-1-induced damage to intestinal Caco-2 cell monolayers. *Amino Acids*, 2008, 35(1): 217-224.
- [56] 周南. 腹膜纤维化大鼠腹膜组织脾酪氨酸激酶表达情况的研究[D]. 长沙: 湖南师范大学, 2020.  
Zhou N. The expression of spleen tyrosine kinase in peritoneal tissue of peritoneal fibrosis rats[D]. Changsha: Hunan Normal University, 2020 (in Chinese).
- [57] 陈趁英. 美沙拉嗪联合还原型谷胱甘肽治疗溃疡性结肠炎的综合评价. *今日药学*, 2019, 29(9): 629-632.  
Chen CY. Comprehensive evaluation of mesalazine combined with reduced glutathione in the treatment of ulcerative colitis. *Pharm Today*, 2019, 29(9): 629-632 (in Chinese).
- [58] 刘青川, 葛敏, 徐雪钰, 等. 苯丙氨酸二肽类化合物 Y101 对正常小鼠的免疫调节作用. *解放军药学学报*, 2011, 27(3): 215-217.  
Liu QC, Ge M, Xu XY, et al. Immunifaction accommodation of phenylalanine dipeptide compound Y101 in normal mice. *Pharm J Chin People's Liberation Army*, 2011, 27(3): 215-217 (in Chinese).

(本文责编 陈宏宇)