·专家笔谈·

胰高血糖素样肽-2 类似物在小儿短肠综合征治疗中的作用及应用

全文二维码

冯海霞[1]　王莹[1,2]

[1] 上海交通大学医学院附属新华医院小儿消化营养科，上海 200092；[2] 上海市小儿消化与营养重点实验室，上海 200092

通信作者：王莹，Email：wangying02@xinhuamed.com.cn

【摘要】 短肠综合征（short bowel syndrome，SBS）是导致儿童肠衰竭的主要原因，是由于残留的肠功能无法维持机体营养物质、液体、电解质或微量营养素稳态，因而需要长期依赖肠外营养（parenteral nutrition，PN）支持。肠康复治疗是 SBS 管理的核心策略，旨在促进肠道适应性代偿，恢复肠道自主功能，让患者最终摆脱 PN。替度格鲁肽（teduglutide，TED）是全球首个且唯一获批用于治疗 SBS 的人胰高血糖素样肽-2（glucagon-like peptide-2，GLP-2）类似物，可通过促进肠黏膜增生，增加绒毛高度和隐窝深度，有效增强小肠的吸收功能，减少对于 PN 的需求，现已成为 SBS 的一线治疗药物。2024 年 2 月，TED 在中国正式获批用于成人及 1 岁以上儿童 SBS 患者，此举显著推动了我国 SBS 肠康复的临床进程。

【关键词】 胰高血糖素样肽-2 类似物；替度格鲁肽；短肠综合征；儿童

基金项目：国家自然科学基金资助项目（82370525，82470541）；上海市“科技创新行动计划”医学创新研究专项项目（22Y31900600）；上海市东方英才计划拔尖项目（BJWS2024033）；上海市“医苑新星”青年医学人才项目（2023005）；交大双百人研究型医师项目（2024009）；卫健委卓越项目（20234Z0004）

DOI：10.3760/cma.j.cn101785-202509037-005

Effects of glucagon-like peptide 2 analogue on intestinal adaptation in pediatric short bowel syndrome

Feng Haixia[1]，*Wang Ying*[1,2]

[1] *Department of Pediatric Gastroenterology & Nutrition，Affiliated Xinhua Hospital，School of Medicine，Shanghai Jiao Tong University，Shanghai 200092，China*；[2] *Shanghai Municipal Key Laboratory of Pediatric Gastroenterology & Nutrition，Shanghai 200092，China*

Corresponding author：*Wang Ying*，*Email*：*wangying02@xinhuamed.com.cn*

【Abstract】 Short bowel syndrome（SBS）is a major cause of intestinal failure（IF）in children. It occurs when residual intestinal function fails to maintain a proper homeostasis of nutrients，fluids，electrolytes or micronutrients. As a result，long-term parenteral nutrition（PN）is often required. The overall goal of SBS intestinal rehabilitation treatment is to promote intestinal adaptation and achieve intestinal autonomy. Teduglutide（TED）is the first developed and marketed（glucagon-like peptide-2，GLP-2）analogue for SBS. Through boosting villus height and crypt depth，it enhances the absorption function of small intestine and lowers PN dependence，making it a first-line therapeutic agent for SBS. In February 2024，TED was approved in China for treating SBS adults and children aged over 1 year. It is capable of accelerating the process of intestinal rehabilitation.

【Key words】 Glucagon-Like Peptide-2，Synthetic；Teduglutide；Short Bowel Syndrome；Child

Fund program：National Natural Science Foundation of China（82370525 & 82470541）；Shanghai Municipal Science & Technology Innovation Grant（22Y31900600）；Shanghai Municipal Oriental Talent Grant（BJWS2024033）；Shanghai Municipal “Medical New Star” Outstanding Young Medical Talents Grant（2023005）；Shanghai Jiao Tong University School of Medicine Double Hundred Research-Oriented Physician Grant（2024009）；Shanghai Municipal Health Commission Excellence Grant（20234Z0004）

DOI：10.3760/cma.j.cn101785-202509037-005

短肠综合征(short bowel syndrome,SBS)是导致小儿肠衰竭最常见的原因,因大部分小肠切除或先天性短肠,导致小肠有效吸收面积严重不足,无法满足机体正常生长发育的营养与代谢需求,需依赖肠外营养(parenteral nutrition,PN)支持>42 d[1-2]。目前国外文献报道儿童 SBS 发病率约 24/100 000,国内尚缺乏相关流行病学数据[3]。SBS 的临床表现主要包括慢性腹泻、脱水及电解质紊乱、宏量与微量营养素缺乏、生长发育迟缓等,症状严重程度与剩余肠管长度及代偿能力密切相关[3-6]。该病不仅严重影响患儿及其照顾者的生活质量,还会增加社会经济负担[4]。长期 PN 支持可能引发肠衰竭相关性肝病、导管相关性血流感染等严重并发症[1,5]。此外,由于肠道屏障受损、肠吸收功能下降及解剖结构改变等,SBS 患儿还易出现代谢性骨病、D-乳酸酸中毒、小肠细菌过度生长等问题[1,6]。剩余肠管的代偿能力以及多学科团队的管理水平是决定患儿生存率和长期生活质量的关键[7-8]。SBS 的多学科治疗团队(multidisciplinary team,MDT)包括儿童消化科、儿童外科、营养科、药剂科及护理人员,其治疗目标在于促进肠代偿,实现肠道自主[9]。自 20 世纪 60 年代 PN 技术发展,90 年代开展肠移植技术,至 21 世纪肠康复理念建立,目前 SBS 患儿的生存率已提高至 90% 左右[10-12]。SBS 的治疗手段主要包括肠内和肠外营养支持、改善消化道症状(如止泻、抗感染、抑制消化液分泌等)、肠康复治疗和外科手术等。近十余年来,新的治疗方法不断涌现,特别是 2024 年胰高血糖素样肽-2 类似物替度格鲁肽(teduglutide,TED)在中国获批上市,为 SBS 的治疗提供了新的选择。

一、短肠综合征的肠代偿机制

肠道代偿能力的强弱决定了患儿对于 PN 的依赖程度,代偿良好者可逐步脱离 PN,降低对连续横向肠成形术(serial transverse enteroplasty procedure,STEP)、肠移植等外科手术的需求,从而有利于患儿康复和提高生活质量[8]。SBS 的肠代偿现象首先在动物实验中得到证实:大鼠可以耐受 75% 的小肠切除,并在其后存在持久的代偿反应[13-16]。结构性代偿在宏观上表现为剩余小肠扩张、肠壁增厚和肠管变长;微观上表现为肠壁细胞增生肥大、绒毛变长、隐窝加深以及肠干细胞快速增殖[17]。此外,葡萄糖钠共转运蛋白、Na^+/H^+ 交换蛋白、Na^+/K^+ 三磷酸腺苷酶、二肽三肽转运体 PepT1 等肠道转运蛋白和交换蛋白表达增加,从而增加了肠道对于营养素和电解质的吸收[18-20]。人类肠道代偿进程较为缓慢,术后 2 年左右基本达到最大代偿水平。对于已行空肠-回肠吻合术(即大部分空肠已被切除)的患儿,实现肠内营养自主的可能性更高[21]。肠切除术后,肠道菌群会发生迁移并重新分布,乳酸菌和双歧杆菌等有益菌可在剩余肠段定植[22-23]。生长发育受限的 SBS 患儿常存在肠道菌群失调,表现为有益的共生厌氧菌减少、关键代谢酶缺乏[24]。这些有益菌通过发酵膳食纤维,产生短链脂肪酸(short chain fatty acids,SCFAs),为肠上皮细胞提供能量,促进其增殖并维持肠道屏障的完整性[25]。深入探索肠道适应机制,对于开发增强该过程的新型疗法具有重要意义[26]。

二、胰高血糖素样肽-2 在肠道代偿中的作用

自 20 世纪中期首次从肠黏膜提取物中获取肠促胰素以来,针对相关激素的研究不断深入,包括胰高血糖素、胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1,GLP-1)与胰高血糖素样肽-2(glucagon-like peptide-2,GLP-2)[27]。GLP-2 是一种由回肠末端和近端结肠的 L 细胞分泌的多肽类激素,具有显著的促进肠上皮生长的作用。研究表明,GLP-2 可以增强肠道修复能力[28]:一方面刺激隐窝细胞有丝分裂活性,另一方面通过调控凋亡通路减少肠上皮细胞的程序性死亡[29];同时上调紧密连接蛋白与营养转运蛋白的表达,降低肠道通透性,并通过增加肠系膜上动脉血流提升肠道吸收功能[30-31]。此外,GLP-2 还能调节胃肠运动,减少胃液分泌,在肠道代偿过程中发挥重要作用[32]。GLP-2 通过与其受体结合发挥作用,该受体主要表达于空肠,远端小肠表达少,十二指肠表达有限;在肠道中散在分布于肠神经元细胞、内分泌细胞及上皮下肌纤维母细胞,但未见于增殖性隐窝细胞或肠上皮细胞[33]。因此推测 GLP-2 对肠道的促生长效应可能是通过促进其他肠生长因子间接介导。Brubaker 等[34]发现,GLP-2 可通过胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor,IGF)信号通路直接作用于肠道干细胞增殖,进而促进肠道代偿生长。另有研究显示,GLP-2 能促进小肠伤口修复,其机制涉及基底膜成纤维细胞分泌血管内皮生长因子与转化生长因子-β,而角质细胞生长因子的作用较弱[35]。在肠道菌群层面,动物实验表明,GLP-2 可以显著减少大鼠肠道致病菌,增加有益菌比例,优化菌群结构[36]。

三、GLP-2 类似物替度格鲁肽的临床应用与疗效

天然 GLP-2 会受 N-肽基肽酶Ⅳ介导失活而降

解，并经肾脏过滤清除，血浆半衰期仅约 7 min。TED 作为一种 GLP-2 类似物，其 N 端氨基酸序列第 2 位的丙氨酸被甘氨酸所取代，使其能够抵抗二肽基肽酶-4 的降解，血浆半衰期可延长至 4～5 h，实现每日 1 次给药[37]。TED 通过增加小肠隐窝深度、绒毛高度，可以提高受损小肠的吸收功能，减少患儿对 PN 的依赖[38]。2012 年 12 月美国食品药品管理局批准 TED 用于治疗依赖肠外营养的成人 SBS 患者。近年来，欧美、日本等多项临床试验均已证实 TED 应用于儿童的安全性和有效性，并于 2016 年获批用于 1 岁及以上的 SBS 患儿[39]。2024 年 2 月，中国国家药品监督管理局正式批准 TED 用于治疗成人及 1 岁以上儿童 SBS。建议在 SBS 患儿术后病情稳定，进入肠道代偿期后启动 TED 治疗。《儿童短肠综合征诊断与治疗专家共识（2023 版）》建议，年龄超过 1 岁的 SBS 患儿若肠内营养持续 3 个月无法增量，可考虑使用 GLP-2 类似物，推荐剂量为 0.05 mg·kg^{-1}·d^{-1}，皮下注射于腹部或大腿[2]。

有多项研究评估了 TED 治疗后肠外营养支持（parenteral support，PS）用量的变化，包括 PS 体积需求减少、输注频率降低或完全脱离 PN[40-45]。Lambe 等[40]报道 PS 中位数从基线时的 43.4 mL·kg^{-1}·d^{-1} 降至第 48 周时的 14.6 mL·kg^{-1}·d^{-1}，此时约 32% 的患儿完全脱离 PN。Chiba 等[41]纳入 2 项开放标签研究和 1 项 24 周拓展研究分析发现，接受 TED 治疗的婴儿（4 例，57.1%）和儿童（4 例，66.7%）PS 需求量较基线减少≥20%，其中 2 例分别于治疗 12 周、28 周后实现肠内营养。临床试验显示，短效 GLP 类似物 TED 和长效 GLP 类似物格列鲁肽（1 周注射 2 次）在治疗 20、24 周后 PS 量减少 20% 的有效率分别为 63%、66%[42-43]。目前，长效 GLP-2 类似物仍处于临床研发阶段，仅短效 TED 获批上市。国外一项纳入 14 项关于儿童 SBS 使用 TED 的临床研究的 Meta 分析显示，治疗 24 周后约 67% 的患儿有效（PS 量与使用前基线相比减少超过 20%），约 16% 的患儿实现全肠内营养[44]。在上海交通大学医学院附属新华医院小儿肠衰竭中心的临床研究中，7 例 SBS 患儿接受 TED 治疗的中位时间为 22 周，5 例（71.4%）治疗有效[45]。

在治疗剂量方面，文献报道 0.05 mg·kg^{-1}·d^{-1} 组治疗有效率为 69.2%，明显优于 0.025·kg^{-1}·d^{-1} 组（54.2%），两组胃肠道不良事件的发生率相近（79% 比 77%）[46]。2022 年，意大利儿科胃肠病、肝病和营养协会关于 SBS 的专家共识推荐，TED 剂量为 0.05 mg·kg^{-1}·d^{-1}，疗程至少 24 周[47]。其禁忌证包括血流动力学不稳定、严重心肺疾病、严重凝血功能障碍及近 5 年有胃肠道息肉或消化道肿瘤病史等。影响 SBS 患儿肠道代偿的因素包括剩余小肠长度、发病年龄、是否保留回盲瓣、残留肠道的部位及是否合并肠道病变等[48]。SBS 患儿的部分临床特征（如 SBS 病因、剩余肠管长度、基线 PS 量等）也可预测 TED 的疗效。Jeppesen 等[49]发现，基线 PS 量越大，治疗结束时 PS 降低幅度越小。Norsa 等[50]对 103 例接受 TED 治疗的患儿进行分析，发现相对更长的剩余小肠长度、更好的营养状况及治疗时无肝脏疾病者疗效更佳。一项纳入 19 个肠衰竭诊治中心病例的研究显示，尽管约 30% 的患儿符合 TED 治疗条件，但仅 10% 实际接受了 GLP-2 类似物治疗，大多数中心（约 53%）在肠切除术后 6～12 个月启动 GLP 类似物治疗，约 26% 的中心启动较晚（12～24 个月），67% 的中心在患儿治疗 1 年内因无效而停药[51]。治疗中常见早期不良反应包括腹痛、造口黏膜增生、注射部位反应和液体负荷过重。部分研究报道 TED 治疗后患者每日粪便量或造瘘排出量减少[40,52-53]。如 Lambe 等[40]报道，至第 48 周，粪便量明显减少（$P<0.01$）。另一项针对三期开放标签临床研究的分析显示，接受 TED 治疗 12 周后平均每日排便次数减少 0.8 次（$P=0.013$），而标准治疗组未见此变化[52]。尽管在三期临床研究中，TED 组与安慰剂组比较，SBS 患儿生命质量评分差异无统计学意义（$P>0.05$），但与基线资料相比，TED 治疗后生命质量评分明显提高，使用经验证的 SBS 特异性生命质量问卷能够更加准确地反映 GLP-2 类似物治疗后患儿或照顾者的生命质量[54]。

TED 作为胃肠道营养因子，存在导致组织异常生长的潜在风险。在小儿 SBS 中，对于粪便潜血试验阳性者，建议在行药物治疗前接受结肠镜检查，并在 TED 治疗 1 年后复查[55]。临床实践中，内窥镜评估不仅可以筛查息肉，还能发现影响 PN 撤离的其他因素（如潜在慢性肠道炎症，甚至溃疡），但低龄患儿需权衡操作风险。目前 TED 在儿科人群中应用的长期疗效与安全性仍需进一步随访研究。迄今为止，尚缺乏关于 TED 治疗的成本－效益研究，有待进一步深入探索。

总之，TED 改善了 SBS 患者的肠道吸收能力，有效降低了患者对于 PN 的依赖，减少了 PN 相关并发症，已在年龄超过 1 岁的 SBS 患者的治疗中发挥重要作用。

利益冲突　所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Mangalat N, Teckman J. Pediatric intestinal failure review[J]. Children (Basel), 2018, 5(7): 100. DOI: 10.3390/children5070100.

[2] 中华医学会肠外肠内营养学分会儿科学组,儿童短肠综合征诊断治疗专家共识工作组. 儿童短肠综合征诊断治疗专家共识(2023 版)[J]. 中国循证儿科杂志,2024,19(3):161-172. DOI:10.3969/j.issn.1673-5501.2024.03.001.
Group of Pediatrics, Chinese Society for Parenteral and Enteral Nutrition, Expert Consensus Working Group on Diagnosing and Treating Short Bowel Syndrome in Children. Expert Consensus on Diagnosing and Treating Short Bowel Syndrome in Children (Edition 2023)[J]. Chin J Evid Based Pediatr, 2024, 19(3): 161-172. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5501.2024.03.001.

[3] Muto M, Kaji T, Onishi S, et al. An overview of the current management of short-bowel syndrome in pediatric patients[J]. Surg Today, 2022, 52(1): 12-21. DOI: 10.1007/s00595-020-02207-z.

[4] Silva R, Guerra P, Rocha A, et al. Clinical, economic, and humanistic impact of short-bowel syndrome/chronic intestinal failure in Portugal (PARENTERAL Study)[J]. GE Port J Gastroenterol, 2022, 30(4): 293-304. DOI: 10.1159/000526059.

[5] Puoti MG, D'Eusebio C, Littlechild H, et al. Risk factors for catheter-related bloodstream infections associated with home parental nutrition in children with intestinal failure: a prospective cohort study[J]. Clin Nutr, 2023, 42(11): 2241-2248. DOI: 10.1016/j.clnu.2023.09.007.

[6] Stanciu S, De Silva A. Metabolic acidosis in short bowel syndrome: think D-lactic acid acidosis[J]. BMJ Case Rep, 2018, 2018: bcr-2018-224221. DOI: 10.1136/bcr-2018-224221.

[7] Pederiva F, Khalil B, Morabito A, et al. Impact of short bowel syndrome on quality of life and family: the patient's perspective[J]. Eur J Pediatr Surg, 2019, 29(2): 196-202. DOI: 10.1055/s-0037-1621737.

[8] Olieman J, Kastelijn W. Nutritional feeding strategies in pediatric intestinal failure[J]. Nutrients, 2020, 12(1): 177. DOI: 10.3390/nu12010177.

[9] Goulet O, Baglin-Gobet S, Talbotec C, et al. Outcome and long-term growth after extensive small bowel resection in the neonatal period: a survey of 87 children[J]. Eur J Pediatr Surg, 2005, 15(2): 95-101. DOI: 10.1055/s-2004-821214.

[10] Fatemizadeh R, Gollins L, Hagan J, et al. In neonatal-onset surgical short bowel syndrome survival is high, and enteral autonomy is related to residual bowel length[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2022, 46(2): 339-347. DOI: 10.1002/jpen.2124.

[11] Zhang T, Feng HX, Cao Y, et al. Long-term outcomes of various pediatric short bowel syndrome in China[J]. Pediatr Surg Int, 2021, 37(4): 495-502. DOI: 10.1007/s00383-020-04797-8.

[12] Stanger JD, Oliveira C, Blackmore C, et al. The impact of multidisciplinary intestinal rehabilitation programs on the outcome of pediatric patients with intestinal failure: a systematic review and meta-analysis[J]. J Pediatr Surg, 2013, 48(5): 983-992. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2013.02.070.

[13] Tecos ME, Steinberger AE, Guo J, et al. Distal small bowel resection yields enhanced intestinal and colonic adaptation[J]. J Surg Res, 2022, 273: 100-109. DOI: 10.1016/j.jss.2021.11.015.

[14] Martin GR, Wallace LE, Hartmann B, et al. Nutrient-stimulated GLP-2 release and crypt cell proliferation in experimental short bowel syndrome[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2005, 288(3): G431-G438. DOI: 10.1152/ajpgi.00242.2004.

[15] Helmrath MA, VanderKolk WE, Can G, et al. Intestinal adaptation following massive small bowel resection in the mouse[J]. J Am Coll Surg, 1996, 183(5): 441-449.

[16] Kokorina AA, Mikhailova EV, Krylova SA, et al. A model of short bowel syndrome in rodents in a long-term experiment[J]. Bull Exp Biol Med, 2022, 172(6): 779-784. DOI: 10.1007/s10517-022-05477-4.

[17] Rubin DC, Levin MS. Mechanisms of intestinal adaptation[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2016, 30(2): 237-248. DOI: 10.1016/j.bpg.2016.03.007.

[18] Hines OJ, Bilchik AJ, Zinner MJ, et al. Adaptation of the Na^+/glucose cotransporter following intestinal resection[J]. J Surg Res, 1994, 57(1): 22-27. DOI: 10.1006/jsre.1994.1103.

[19] Dou Y, Lu X, Zhao J, et al. Morphometric and biomechanical remodelling in the intestine after small bowel resection in the rat[J]. Neurogastroenterol Motil, 2002, 14(1): 43-53. DOI: 10.1046/j.1365-2982.2002.00301.x.

[20] Longshore SW, Wakeman D, McMellen M, et al. Bowel resection induced intestinal adaptation: progress from bench to bedside[J]. Minerva Pediatr, 2009, 61(3): 239-251.

[21] Tappenden KA. Pathophysiology of short bowel syndrome: considerations of resected and residual anatomy[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2014, 38(1 Suppl): 14S-22S. DOI: 10.1177/0148607113520005.

[22] Huang YH, Guo FL, Li YS, et al. Fecal microbiota signatures of adult patients with different types of short bowel syndrome[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2017, 32(12): 1949-1957. DOI: 10.1111/jgh.13806.

[23] Budinska E, Gojda J, Heczkova M, et al. Microbiome and metabolome profiles associated with different types of short bowel syndrome: implications for treatment[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2020, 44(1): 105-118. DOI: 10.1002/jpen.1595.

[24] Piper HG, Fan D, Coughlin LA, et al. Severe gut microbiota dysbiosis is associated with poor growth in patients with short bowel syndrome[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2017, 41(7): 1202-1212. DOI: 10.1177/0148607116658762.

[25] Pauline M, Fouhse J, Hinchliffe T, et al. Probiotic treatment vs empiric oral antibiotics for managing dysbiosis in short bowel syndrome: impact on the mucosal and stool microbiota, short-chain fatty acids, and adaptation[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2022, 46(8): 1828-1838. DOI: 10.1002/jpen.2377.

[26] O'Brien DP, Nelson LA, Huang FS, et al. Intestinal adaptation: structure, function, and regulation[J]. Semin Pediatr Surg, 2001, 10(2): 56-64. DOI: 10.1053/spsu.2001.22383.

[27] Drucker DJ, Habener JF, Holst JJ. Discovery, characterization, and clinical development of the glucagon-like peptides[J]. J Clin Invest, 2017, 127(12): 4217-4227. DOI: 10.1172/jci97233.

[28] Abdalqadir N, Adeli K. GLP-1 and GLP-2 orchestrate intestine integrity, gut microbiota, and immune system crosstalk[J]. Microorganisms, 2022, 10(10): 2061. DOI: 10.3390/microorganisms10102061.

[29] Estall JL, Drucker DJ. Dual regulation of cell proliferation and survival via activation of glucagon-like peptide-2 receptor signaling[J]. J Nutr, 2003, 133(11): 3708-3711. DOI: 10.1093/jn/133.11.3708.

[30] Reiner J, Berlin P, Wobar J, et al. Teduglutide promotes epithelial

tight junction pore function in murine short bowel syndrome to alleviate intestinal insufficiency[J]. Dig Dis Sci,2020,65(12):3521-3537. DOI:10.1007/s10620-020-06140-6.

[31] Hansen LB. GLP-2 and mesenteric blood flow[J]. Dan Med J,2013,60(5):B4634. DOI:.

[32] Baldassano S,Amato A. GLP-2:what do we know? What are we going to discover? [J]. Regul Pept,2014,194/195:6-10. DOI:10.1016/j.regpep.2014.09.002.

[33] Dubé PE,Brubaker PL. Frontiers in glucagon-like peptide-2:multiple actions,multiple mediators[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab,2007,293(2):E460-E465. DOI:10.1152/ajpendo.00149.2007.

[34] Brubaker PL. Glucagon-like peptide-2 and the regulation of intestinal growth and function[J]. Compr Physiol,2018,8(3):1185-1210. DOI:10.1002/cphy.c170055.

[35] Bulut K,Pennartz C,Felderbauer P,et al. Glucagon like peptide-2 induces intestinal restitution through VEGF release from subepithelial myofibroblasts[J]. Eur J Pharmacol,2008,578(2/3):279-285. DOI:10.1016/j.ejphar.2007.08.044.

[36] Wu JY,Ren WY,Li L,et al. Effect of aging and glucagon-like peptide 2 on intestinal microbiota in SD rats[J]. Aging Dis,2018,9(4):566-577. DOI:10.14336/ad.2017.1001.

[37] Burness CB,McCormack PL. Teduglutide:a review of its use in the treatment of patients with short bowel syndrome[J]. Drugs,2013,73(9):935-947. DOI:10.1007/s40265-013-0070-y.

[38] Kim ES,Keam SJ. Teduglutide:a review in short bowel syndrome[J]. Drugs,2017,77(3):345-352. DOI:10.1007/s40265-017-0703-7.

[39] Rosete BE,Wendel D,Horslen SP. Teduglutide for pediatric short bowel syndrome patients[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol,2021,15(7):727-733. DOI:10.1080/17474124.2021.1913052.

[40] Lambe C,Talbotec C,Kapel N,et al. Long-term treatment with teduglutide:a 48-week open-label single-center clinical trial in children with short bowel syndrome[J]. Am J Clin Nutr,2023,117(6):1152-1163. DOI:10.1016/j.ajcnut.2023.02.019.

[41] Chiba M,Masumoto K,Kaji T,et al. Efficacy and safety of teduglutide in infants and children with short bowel syndrome dependent on parenteral support[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr,2023,77(3):339-346. DOI:10.1097/mpg.0000000000003867.

[42] Jeppesen PB,Pertkiewicz M,Messing B,et al. Teduglutide reduces need for parenteral support among patients with short bowel syndrome with intestinal failure[J]. Gastroenterology,2012,143(6):1473-1481.e3. DOI:10.1053/j.gastro.2012.09.007.

[43] Jeppesen PB,Vanuytsel T,Subramanian S,et al. Glepaglutide,a long-acting glucagon-like peptide-2 analogue,reduces parenteral support in patients with short bowel syndrome:a phase 3 randomized controlled trial[J]. Gastroenterology,2025,168(4):701-713.e6. DOI:10.1053/j.gastro.2024.11.023.

[44] Gigola F,Cianci MC,Cirocchi R,et al. Use of teduglutide in children with intestinal failure:a systematic review[J]. Front Nutr,2022,9:866518. DOI:10.3389/fnut.2022.866518.

[45] 冯海霞,颜伟慧,陆丽娜,等. 替度格鲁肽治疗儿童短肠综合征的单中心疗效和安全性分析[J]. 中华小儿外科杂志,2025,46(4):321-326. DOI:10.3760/cma.j.cn421158-20241030-00459.
Feng HX,Yan WH,Lu LN,et al. Safety and efficacy analysis of teduglutide in children with short bowel syndrome:a single center study[J]. Chin J Pediatr Surg,2025,46(4):321-326. DOI:10.3760/cma.j.cn421158-20241030-00459.

[46] Kocoshis SA,Merritt RJ,Hill S,et al. Safety and efficacy of teduglutide in pediatric patients with intestinal failure due to short bowel syndrome:a 24-week,phase III study[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr,2020,44(4):621-631. DOI:10.1002/jpen.1690.

[47] Diamanti A,Lezo A,D'Antiga L,et al. Teduglutide in pediatric intestinal failure:a position statement of the Italian society of pediatric gastroenterology,hepatology and nutrition (SIGENP)[J]. Dig Liver Dis,2022,54(10):1320-1327. DOI:10.1016/j.dld.2022.04.028.

[48] Bering J,DiBaise JK. Short bowel syndrome:complications and management[J]. Nutr Clin Pract,2023,38(S1):S46-S58. DOI:10.1002/ncp.10978.

[49] Jeppesen PB,Gabe SM,Seidner DL,et al. Factors associated with response to teduglutide in patients with short-bowel syndrome and intestinal failure[J]. Gastroenterology,2018,154(4):874-885. DOI:10.1053/j.gastro.2017.11.023.

[50] Norsa L,Ghirardi A,Ramos Boluda E,et al. Predictors of response and enteral autonomy in children with short bowel syndrome treated with teduglutide:a real-life multicentre cohort study[J]. E Clinical Medicine,2025,85:103343. DOI:10.1016/j.eclinm.2025.103343.

[51] Vanuytsel T,Lakananurak N,Greif S,et al. Real-world experience with glucagon-like peptide 2 analogues in patients with short bowel syndrome and chronic intestinal failure:results from an international survey in expert intestinal failure centers[J]. Clin Nutr ESPEN,2024,64:496-502. DOI:10.1016/j.clnesp.2024.10.161.

[52] Fifi A,Raphael BP,Terreri B,et al. Effects of teduglutide on diarrhea in pediatric patients with short bowel syndrome-associated intestinal failure[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr,2023,77(5):666-671. DOI:10.1097/MPG.0000000000003922.

[53] Ramos Boluda E,Redecillas Ferreiro S,Manrique Moral O,et al. Experience with teduglutide in pediatric short bowel syndrome:first real-life data[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr,2020,71(6):734-739. DOI:10.1097/mpg.0000000000002899.

[54] Jeppesen PB,Pertkiewicz M,Forbes A,et al. Quality of life in patients with short bowel syndrome treated with the new glucagon-like peptide-2 analogue teduglutide-analyses from a randomised,placebo-controlled study[J]. Clin Nutr,2013,32(5):713-721. DOI:10.1016/j.clnu.2013.03.016.

[55] Oliveira SB,Kocoshis SA. Teduglutide for the treatment of short bowel syndrome:a double-edged sword? [J]. Am J Clin Nutr,2023,117(6):1057-1058. DOI:10.1016/j.ajcnut.2023.04.009.

(收稿日期:2025-09-16)

本文引用格式:冯海霞,王莹. 胰高血糖素样肽-2 类似物在小儿短肠综合征治疗中的作用及应用[J]. 临床小儿外科杂志,2025,24(12):1117-1121. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202509037-005.

Citing this article as: Feng HX,Wang Y. Effects of glucagon-like peptide 2 analogue on intestinal adaptation in pediatric short bowel syndrome[J]. J Clin Ped Sur,2025,24(12):1117-1121. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202509037-005.