

# 高脂饮食对胃旁路术后2型糖尿病大鼠糖代谢及GLP-1的影响

王浩, 赵滢

## ■背景资料

20世纪80年代国外分析接受减肥手术的手术患者资料, 意外发现对合并有2型糖尿病的患者有良好的降血糖作用, 体质量显著减轻的同时术后患者血糖糖化血红蛋白及胰岛素敏感性恢复正常, 并在不采用任何降糖措施维持的条件下可以长期正常。2008-10胃旁路手术治疗糖尿病获得美国国家卫生研究院及美国糖尿病协会的批准, 并制定了患者选择及手术方式的标准, 但是胃旁路手术治疗2型糖尿病的机制至今仍未完全明了, 且对于胃旁路手术后2型糖尿病预后情况的研究也很少。

## ■同行评议者

于珮, 主任医师, 天津医科大学代  
谢病医院

王浩, 大连医科大学附属第一医院内分泌科 辽宁省大连市 116011

赵滢, 中国医科大学附属盛京医院胃肠外科 辽宁省沈阳市 110004

王浩, 硕士, 主治医师, 主要从事2型糖尿病及其并发症的研究。  
作者贡献分布: 王浩与赵滢对此文所作贡献均等; 此课题由王浩研究设计; 研究过程由王浩与赵滢共同操作完成; 研究所用试剂与分析工具由赵滢提供; 数据分析由王浩完成; 本论文写作由王浩完成。

通讯作者: 王浩, 主治医师, 116011, 大连市沙河口区联合路193号, 大连医科大学附属第一医院内分泌科。good7261@163.com  
收稿日期: 2013-04-03 修回日期: 2013-04-10  
接受日期: 2013-04-18 在线出版日期: 2013-06-18

## Effect of a high-fat diet on glucose/lipid metabolism and GLP-1 secretion in rats with type 2 diabetes after gastric bypass surgery

Hao Wang, Ying Zhao

Hao Wang, Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning Province, China

Ying Zhao, Department of Gastrointestinal Surgery, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China

Correspondence to: Hao Wang, Attending Physician, Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, 193 Lianhe Road, Shahekou District, Dalian 116011, Liaoning Province, China. good7261@163.com

Received: 2013-04-03 Revised: 2013-04-10

Accepted: 2013-04-18 Published online: 2013-06-18

## Abstract

**AIM:** To assess the effect of a high-fat diet on glucose/lipid metabolism and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) secretion in rats with type 2 diabetes after gastric bypass surgery.

**METHODS:** Twenty-four SD rats were used to induce type 2 diabetes and then randomly divided into either a control group ( $n = 10$ ) or a high-fat diet group ( $n = 10$ ). After gastric bypass surgery, the control group and high-fat diet group were fed a normal diet and a high-fat diet for 8 wk, respectively. Food intake, body weight,

fasting plasma glucose and the levels of GLP-1 were measured.

**RESULTS:** The body weight and average food intake first decreased and then gradually increased in both groups. At week 10 after surgery, there was a significant difference in body weight between the control group and high fat diet group ( $302.4 \text{ g} \pm 34.1 \text{ g}$  vs  $334.2 \text{ g} \pm 47.5 \text{ g}$ ,  $P < 0.05$ ). Fasting plasma glucose gradually decreased after surgery in both groups; however, fasting plasma glucose began to increase with the prolongation of time in the high-fat diet group. At week 8, fasting plasma glucose was higher in the high-fat diet group than in the control group. At week 4 after surgery, insulin level increased and insulin resistance index decreased in both groups. The level of GLP-1 at week 10 after surgery significantly increased in the high-fat diet group compared to the control group ( $39.33 \text{ pmol/L} \pm 2.77 \text{ pmol/L}$  vs  $22.69 \text{ pmol/L} \pm 3.87 \text{ pmol/L}$ ,  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Gastric bypass reduces blood glucose in rats with type 2 diabetes. A serious disturbance of carbohydrate metabolism stimulated by a high fat diet was not observed in rats after gastric bypass, and the underlying mechanism may be related to increased secretion of GLP-1.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

**Key Words:** Gastric bypass; Type 2 diabetes; High-fat diet; glucagon-like peptide-1; Carbohydrate metabolism

Wang H, Zhao Y. Effect of a high-fat diet on glucose/lipid metabolism and GLP-1 secretion in rats with type 2 diabetes after gastric bypass surgery. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(17): 1654-1659 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1654.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i17.1654>

## 摘要

**目的:** 研究高脂饮食对胃旁路术后2型糖尿病

大鼠糖代谢及胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)分泌的影响, 为临床研究糖尿病胃旁路术后复发提供实验数据。

**方法:** 选择♂ 7-8周龄SD大鼠24只, 建立2型糖尿病动物模型后随机等分为对照组和高脂组, 均行保留胃容积的胃旁路手术, 术后对照组和高脂组分别自由进食普通饲料和高脂饲料, 观察10 wk。术前及术后每2 wk同一时间测体质量、平均进食量、空腹血糖; 术前及术后第10周检测糖耐量、血清胰岛素、GLP-1, 并计算胰岛素抵抗指数。

**结果:** (1)体质量和进食量: 高脂组大鼠在术后先下降后升高, 10 wk实验结束时对照组进食量为(40.4 g±7.9 g), 与高脂组大鼠进食量(41.7 g±6.1 g)比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 10 wk实验结束时两组大鼠的体质量均较术前体质量有明显增加( $P<0.05$ ), 且高脂组大鼠的体质量 $334.2\text{ g}\pm 47.5\text{ g}$ 明显高于对照组( $302.4\text{ g}\pm 34.1\text{ g}$ )( $P<0.05$ ); (2)空腹血糖、糖耐量、胰岛素、胰岛素抵抗指数: 大鼠术后空腹血糖均逐渐降低, 但随时间延长高脂组大鼠空腹血糖开始出现升高, 第8周开始高脂组空腹血糖高于对照组( $P>0.05$ ); 在第10周实验结束时, 对照组及高脂组喂养的2型糖尿病大鼠糖耐量均较术前下降(分别较实验前AUC减小11.5%和5.2%); 在术后第4周时对照组和高脂组空腹胰岛素水平及胰岛素抵抗指数均较术前有所升高( $P<0.05$ ), 第10周时对照组空腹胰岛素水平和胰岛素抵抗指数无明显变化, 而高脂组空腹胰岛素水平下降、胰岛素抵抗指数升高, 但与术前差异仍有统计学意义( $P<0.05$ ); (3)GLP-1: 术后10 wk时对照组和高脂组大鼠的血清GLP-1浓度分别为 $22.69\text{ pmol/L}\pm 3.87\text{ pmol/L}$ 、 $39.33\text{ pmol/L}\pm 2.77\text{ pmol/L}$ , 均较术前 $8.15\text{ pmol/L}\pm 1.40\text{ pmol/L}$ 、 $7.76\text{ pmol/L}\pm 0.84\text{ pmol/L}$ 升高( $P<0.05$ ), 其中高脂组GLP-1浓度增加的更为显著。

**结论:** 胃旁路手术可以降低2型糖尿病大鼠的血糖并改善胰岛素抵抗, 在高脂饮食刺激下术后未见严重糖代谢紊乱, 其机制可能与GLP-1分泌增加有关。

© 2013年版权归Baishideng所有。

**关键词:** 胃旁路术; 2型糖尿病; 高脂饮食; 胰高血糖素样肽-1; 糖代谢

**核心提示:** 通过观察高脂饮食对胃旁路术后2型糖尿病大鼠糖代谢及胰高血糖素样肽

-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)分泌的影响发现, 胃旁路手术可以降低2型糖尿病大鼠的空腹血糖, 促进胰岛素分泌, 在正常进食后血糖仅轻度升高, 而在高脂饮食刺激下同样未见严重糖代谢紊乱, 其机制与胃旁路术改变GLP-1分泌有关。

王浩, 赵滢. 高脂饮食对胃旁路术后2型糖尿病大鼠糖代谢及GLP-1的影响. 世界华人消化杂志 2013; 21(17): 1654-1659  
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/1654.asp>  
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i17.1654>

## 0 引言

糖尿病是全球愈来愈严重的健康问题, 调查显示全球约有1.8亿人患糖尿病, 其中2型糖尿病占糖尿病总数的90%-95%<sup>[1]</sup>. 传统的药物治疗等措施很难将血糖长期控制在正常范围, 作为最有效的减肥手术之一的胃旁路术, 不仅使肥胖症患者体质量明显下降而且能使其伴发的2型糖尿病获得意想不到的长期控制<sup>[2,3]</sup>. 尽管胃旁路手术已应用于临床治疗2型糖尿病, 但目前国内外文献对于胃旁路手术后2型糖尿病预后情况报道较少. 故本研究对2型糖尿病大鼠行保留胃容积的胃旁路手术后, 分别给予正常饮食及高脂饮食, 观察其空腹血糖及胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)激素水平的变化, 以期对2型糖尿病手术治疗机制及预后研究提供实验数据。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 选择♂ 7-8周龄SD大鼠24只(由中国医科大学实验动物中心提供), 体质量 $204.3\text{ g}\pm 21.6\text{ g}$ , 大鼠分笼饲养, 自由饮水. 链脲佐菌素(STZ)(Sigma, 美国); 全自动血糖分析仪及试纸(Lifescan, 美国); 大鼠GLP-1 ELISA试剂盒(ADL, 美国); 大鼠胰岛素放射免疫分析试剂盒(Linco, 美国); 酶标仪(TECAN, 瑞士)。

### 1.2 方法

**1.2.1 2型糖尿病动物造模及分组:** 大鼠高脂饮食喂饲, 第13天时按 $45\text{ mg/kg}$ 体质量腹腔内1次注射2%的STZ溶液(pH 4.2、0.1 mol/L的柠檬酸钠-柠檬酸缓冲液冰浴中新鲜配制), 48 h后用血糖仪测大鼠尾静脉血糖 $\geq 14\text{ mmol/L}$ , 稳定5 d为造模成功. 随机分为对照组(胃旁路术+普通饲料)和高脂组(胃旁路术+高脂饲料), 每组24只. 术前各组大鼠体质量、空腹血糖、平均进食量差异无统计学意义( $P>0.05$ ).

**1.2.2 手术:** 手术方法参照文献[4]中保留胃容积

## ■ 研究前沿

胃旁路手术治疗肥胖症和2型糖尿病效果在广大患者和学术界已经得到认同, 术后立竿见影的效果大大满足了饱受疾病煎熬的患者的需要, 为推动此种新型的治疗手段提供了发展的动力. 然而也不容忽视以下问题: 首先, 目前很少有循证医学证据证明胃旁路手术治疗较低体质量指数的2型糖尿病患者的效果; 其次, 胃旁路手术治疗2型糖尿病降糖机制尚未完全明确, 同样其术后复发情况及原因也不明确。

## ■创新盘点

本研究对2型糖尿病大鼠行保留胃容积的胃旁路手术后,分别给予正常饮食及高脂饮食,观察其空腹血糖及胰高血糖素样肽-1激素水平的变化。

表 1 大鼠术前、术后进食量变化 ( $n = 10, g$ )

分组	术前	术后2 wk	术后4 wk	术后6 wk	术后8 wk	术后10 wk
对照组	24.6 ± 4.5	23.6 ± 5.1	26.2 ± 2.0	26.7 ± 4.1	32.6 ± 4.5	40.4 ± 7.9
高脂组	25.4 ± 3.7	20.7 ± 3.2	25.4 ± 3.6	27.5 ± 3.3	33.1 ± 2.8	41.7 ± 6.1

表 2 大鼠术前、术后体质量变化 ( $n = 10, g$ )

分组	术前	术后2 wk	术后4 wk	术后6 wk	术后8 wk	术后10 wk
对照组	201.7 ± 23.7	206.1 ± 21.2	227.4 ± 16.9	258.9 ± 22.8	278.3 ± 26.7	302.4 ± 34.1
高脂组	205.4 ± 18.9	201.5 ± 24.3	223.3 ± 27.1	267.2 ± 25.4	315.4 ± 32.5	334.2 ± 47.5

的胃旁路手术,具体如下:10%水合氯醛腹腔注射全身麻醉,腹部正中切口,逐层分离进腹后,于幽门处切断十二指肠,缝闭十二指肠和幽门的切口。在Treitz韧带远端10 cm处切断空肠,远端空肠直接和横越幽门切迹垂线,靠近胃大弯的前侧壁行肠端侧吻合,近端空肠与吻合口远端10 cm处行肠端侧吻合。仔细排列肠道顺序,避免扭转。所有吻合均采用无创伤绵纶线间断缝合,用含 $2 \times 10^4$  U的庆大霉素溶液冲洗,检查出血情况和吻合口是否牢固后,以大网膜覆盖后关腹。术后24 h开始给予食物和饮水,注意大鼠保暖。手术以术后存活72 h为成功标准。待大鼠恢复之后,对照组大鼠给予普通饲料,高脂组大鼠给予脂肪含量为18%的高脂饲料,均自由进食,观察10 wk。

**1.2.3 指标检测:** 术前及术后每2 wk同一时间测体质量、平均进食量、空腹血糖;术前及术后第10周检测糖耐量、血清胰岛素、GLP-1,并计算胰岛素抵抗指数。具体检测方法如下。(1)空腹血糖:大鼠隔夜禁食12 h,尾静脉取血并测定空腹血糖;(2)糖耐量实验:禁食12 h,一次性50%葡萄糖(2 g/kg体质量)灌胃,分别于0、10、30、60、90、120 min采集大鼠尾静脉血检测血糖,用曲线下面积评价糖耐量;(3)空腹血清胰岛素检测:大鼠禁食过夜,尾静脉取血0.5 mL立即加入装有DPP IV inhibitor 10  $\mu$ L的试管中,混匀,静置30 min后4000 r/min离心10 min,分离血清,采用放射免疫法检测血清胰岛素;(4)胰岛素抵抗指数 = 空腹血糖  $\times$  空腹血清胰岛素/22.5;(5)GLP-1:采血后分离血清,用ELISA法检测,按试剂盒说明操作,用酶标仪测量A值并计算浓度。

**统计学处理** 采用SPSS12.0统计软件进行数据分析,各组实验数据均符合正态分布,两组间

各指标比较采用 $t$ 检验,同一组不同时间比较采用单向方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

所有大鼠手术均顺利完成,无术中死亡,术后72 h内对照组和高脂组各死亡2只大鼠。对照组和高脂组的手术时间分别为 $94.2 \text{ min} \pm 13.7 \text{ min}$ 和 $90.8 \text{ min} \pm 5.7 \text{ min}$ ,二者间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**2.1 进食量及体质量比较** 高脂组大鼠在术后高脂饮食喂养开始后2 wk内食量较实验前有所下降,且低于对照组,其差异有统计学意义( $t = 3.54, P < 0.05$ ),2 wk后高脂组大鼠食量回升,10 wk实验结束时对照组与高脂组大鼠进食量比较差异无统计学意义( $t = 1.29, P > 0.05$ )(表1)。

到第10周实验结束时普通组与高脂组大鼠的体质量均较术前体质量有明显增加,其差异有统计学意义( $t = 5.17, P < 0.05$ )。术后2 wk内高脂组部分大鼠出现体质量下降,2 wk后大鼠的体质量逐渐开始增加,6 wk后高脂组大鼠的体质量高于对照组,第8、10周对照组和高脂组间体质量差异有统计学意义( $t = 3.45$ 和 $4.86, P < 0.05$ )(表2)。

## 2.2 糖代谢

**2.2.1 空腹血糖:** 对照组术后空腹血糖开始下降,术后第2、4、6周分别由术前 $18.63 \text{ mmol/L} \pm 2.30 \text{ mmol/L}$ 下降到 $8.84 \text{ mmol/L} \pm 1.15 \text{ mmol/L}$ 、 $7.02 \text{ mmol/L} \pm 0.74 \text{ mmol/L}$ 、 $6.77 \text{ mmol/L} \pm 0.75 \text{ mmol/L}$ ,第8周后血糖值略升高,而高脂组大鼠术后空腹血糖逐渐降低,但随时间延长其下降幅度逐渐变小,第6周检测时空腹血糖开始出现升高,第10周实验观察结束时高脂组空腹血糖高于相应时间点对照组,但差异无统计学意义( $t = 2.03, P > 0.05$ )(表3)。

表 3 大鼠术前、术后空腹血糖变化 ( $n = 10$ , mmol/L)

分组	术前	术后2 wk	术后4 wk	术后6 wk	术后8 wk	术后10 wk
对照组	18.63 ± 2.30	8.84 ± 1.15	7.02 ± 0.74	6.77 ± 0.75	7.68 ± 1.02	8.12 ± 2.15
高脂组	19.11 ± 2.80	8.67 ± 0.68	8.13 ± 1.42	8.57 ± 0.86	8.92 ± 1.85	9.56 ± 5.70

## ■应用要点

本研究在胃旁路术后给予大鼠不同的饮食, 比较观察糖尿病复发情况, 为2型糖尿病手术治疗机制及预后研究提供实验数据。

表 4 胃旁路术前及术后10 wk大鼠糖耐量检测结果 (mmol/L)

分组		0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
术前	对照组	17.4 ± 4.7	29.9 ± 3.1	32.4 ± 3.8	23.6 ± 2.5	20.7 ± 0.9
	高脂组	18.7 ± 2.1	30.8 ± 1.6	34.5 ± 2.3	24.1 ± 1.4	19.1 ± 1.7
术后10 wk	对照组	7.71 ± 1.6	14.2 ± 1.7	13.4 ± 2.2	11.0 ± 1.5	8.01 ± 0.9
	高脂组	9.11 ± 3.9	21.4 ± 3.3	18.7 ± 4.1	16.4 ± 3.2	9.87 ± 4.7

表 5 胃旁路术前及术后10 wk两组大鼠空腹胰岛素水平

分组	空腹血清胰岛素(mU/L)			胰岛素抵抗指数		
	术前	术后4 wk	术后10 wk	术前	术后4 wk	术后10 wk
对照组	21.33 ± 3.17	24.35 ± 2.18	24.75 ± 4.52	15.47 ± 3.51	4.21 ± 1.02	4.65 ± 1.48
高脂组	20.76 ± 4.22	25.08 ± 3.64	23.14 ± 5.20	16.24 ± 4.85	5.42 ± 2.11	7.36 ± 2.07

表 6 两组大鼠术前、术后血清GLP-1浓度变化 (pmol/L)

分组	术前	术后10 wk
对照组	8.15 ± 1.40	22.69 ± 3.87
高脂组	7.76 ± 0.84	39.33 ± 2.77

2.2.2 糖耐量: 术前两组间糖耐量AUC比较差异无统计学意义( $t = 1.19$ ,  $P > 0.05$ )。在第10周实验结束时, 普通饲料(对照组)及高脂饲料(高脂组)喂养的2型糖尿病大鼠糖耐量均较术前下降(分别较实验前AUC减小11.5%和5.2%)。高脂组大鼠在10、30、60、90 min血糖值均高于对照组(较对照组AUC超过4.4%), 其中30 min和60 min差异有统计学意义( $P < 0.05$ , 表4)。

2.2.3 空腹血清胰岛素水平及胰岛素抵抗指数: 在术前对照组和高脂组空腹胰岛素水平及胰岛素抵抗指数差异无统计学意义( $t = 1.56$ 和 $2.13$ ,  $P > 0.05$ ), 在术后第4周时均较术前有所升高( $t = 5.43$ 和 $3.13$ ,  $P < 0.05$ ), 进食一段时间后, 第10周时对照组空腹胰岛素水平和胰岛素抵抗指数无明显变化, 而高脂组空腹胰岛素水平下降、胰岛素抵抗指数升高, 但与术前差异仍有统计学意义( $P < 0.05$ , 表5)。

2.3 GLP-1激素 术后第8周时对照组和高脂组大

鼠的GLP-1均较术前升高( $P < 0.05$ ), 而其中高脂组GLP-1浓度增加的更为显著, 且二者间差异亦有统计学意义( $t = 6.19$ ,  $P < 0.05$ , 表6)。

### 3 讨论

2型糖尿病是一种常见、多发的内分泌代谢疾病, 主要特征是不同程度的胰岛素抵抗和胰腺 $\beta$ 细胞分泌功能受损<sup>[5]</sup>。其复杂的发病过程使人类至今尚未找到根治的方法, 这就意味着患者需要终身接受治疗。传统的内科治疗方案多为控制血糖的对症支持治疗, 并不能从根本上阻止甚至逆转糖尿病的进展。胃旁路手术为2型糖尿病治疗开创了一条新的途径, 术后患者2型糖尿病得到改善甚至长期缓解<sup>[6]</sup>。Chikunguwo等<sup>[7]</sup>通过5年随访统计1993-2003年施行Roux-en-Y胃旁路术177例得出: 89%(157/177)胃旁路手术后2型糖尿病患者不需要药物来控制血糖而达到正常值。国内一些学者使用保留胃容积的胃旁路手术治疗2型糖尿病, 也取得了不错的疗效<sup>[8]</sup>。也有研究发现, Roux-en-Y胃旁路术后2型糖尿病患者的血糖、糖化血红蛋白、糖耐量、胰岛素及胰岛素敏感性不仅可以恢复正常, 而且能够控制甚至逆转糖尿病的进一步发展, 降低糖尿病相关并发症的发生率和死亡率, 提高患者的生

# ■名词解释

保留胃容积的胃旁路手术: 于幽门处切断十二指肠, 缝闭十二指肠和幽门的切口, 在Treitz韧带远端10 cm处切断空肠, 远端空肠直接和横越幽门切迹垂线, 靠近胃大弯的前侧壁行肠端侧吻合, 近端空肠与吻合口远端10 cm处行肠端侧吻合。

活质量<sup>[9,10]</sup>。那么, 手术能否彻底治愈糖尿病, 完全摆脱药物依赖, 其预后是否可正常饮食。本研究中通过对正常SD大鼠行保留胃容积的胃旁路手术, 术后大鼠食量短期即可恢复, 大鼠的体质量在第6周高脂组开始高于对照组, 可见胃旁路手术虽然改变了肠道的顺序, 但高脂肪饮食的摄入仍然会导致体质量的增加。说明胃部保留容积的大小, 主要是作用于体质量的减少。对照组糖尿病大鼠在胃旁路手术后血糖开始明显下降, 术后4-8 wk血糖趋于稳定, 说明糖尿病症状的改善主要是在于肠道的因素, 胃肠道顺序的改变可改善糖尿病患者的糖代谢。

Chikunguwo等<sup>[7]</sup>研究发现, 经胃旁路手术治愈的糖尿病患者中41%(68/157)复发。由于胃旁路手术是在不切除任何组织和器官的情况下, 通过缩小胃容量及旷置部分小肠, 减少进食量及部分小肠的吸收功能, 减轻胰岛素抵抗, 修复胰岛 $\beta$ 细胞功能从而缓解2型糖尿病, 故推测糖尿病复发可能与患者术后饮食不节制, 缩小的胃逐渐扩大, 进食量逐渐增多, 胰岛再次处于过劳状态引起<sup>[11]</sup>。在高脂肪饮食的诱导下正常的SD大鼠可以出现明显的糖耐量受损、胰岛素抵抗、高胰岛素、甘油三酯血症和肥胖<sup>[12]</sup>; 另外还有研究发现, 高脂喂养C57BL/6小鼠8 wk, 出现肥胖、糖耐量异常、高胰岛素血症和高瘦素血症<sup>[13]</sup>。本研究中高脂组在胃旁路手术后采用高脂饲料自由进食, 大鼠空腹血糖虽有所升高, 但仍在正常范围内, 与普通饲料喂养大鼠相比差异并不显著; 在第10周实验结束时, 普通饲料及高脂饲料喂养的2型糖尿病大鼠糖耐量均较术前下降(分别较实验前AUC减小11.5%和5.2%)。可见无论在普通饲料还是高脂饲料喂养, 胃旁路术均可降低血糖, 改善糖耐量, 减轻胰岛素抵抗, 说明胃旁路手术不仅可以治疗2型糖尿病, 甚至有可能对预防糖代谢紊乱的复发具有一定作用。这与上述研究并不完全一致。对照组大鼠在进食量和体质量明显增加时血糖仍有所降低, 高脂组术后6 wk开始进食量及体质量增加非常明显, 而血糖仅轻微升高, 故推测胃肠道存在影响血糖、胰岛功能的新途径。同时我们也发现, 尽管术后第10周时高脂组大鼠平均空腹血糖与对照组比较差异并不显著, 但其中有2只大鼠复发糖尿病(血糖值超过了13.6 mmol/L), 而这2只大鼠的进食量和体质量与其他大鼠比较并未有明显改变, 这提示胃旁路术对2型糖尿病大鼠术后血糖影响并不一致, 这是否可能与基因多态

性或其他机制有关需要进一步实验研究, 将有助于胃旁路手术临床适应证的探讨。

目前, 胃旁路手术的机制倾向与肠-胰岛轴的分泌改变有关<sup>[14]</sup>。肠道在食物特别是碳水化合物的刺激下通过增加和减少释放内分泌递质来促使胰岛素释放<sup>[15]</sup>。本研究结果显示, 胃旁路术后2型糖尿病大鼠血糖下降(血清胰岛素水平、胰岛素抵抗指数)。

同时血清GLP-1浓度较术前明显升高。分析原因认为, 胃旁路手术通过改变肠道顺序使食物流经的途径发生变化, 前肠的旷置导致后肠前提而提早接触食物, 可刺激远端回肠的肠内分泌细胞(L细胞)分泌GLP-1, 从而起到改善2型糖尿病的作用<sup>[16]</sup>。此外, 胃旁路术对糖尿病大鼠糖代谢的作用还可能与肠道环境、胃肠激素分泌等因素有关。脂肪一直被认为是刺激GLP-1分泌的一种较强的营养物质, 其中甘油三酯水解为长链游离脂肪酸是关键一步, 抑制胰脂肪酶会减少餐后GLP-1的分泌<sup>[17]</sup>。本研究中高脂组大鼠自由进食高脂饲料后血糖有所升高, 但并不显著, 而血清GLP-1浓度较术前及对照组均明显升高。由此可见, 胃旁路术可恢复内源性GLP-1分泌, 使胰岛素抵抗减轻, 是高脂饮食诱导并未引起严重的糖代谢紊乱的原因之一。我们也推测, 胃旁路术也可能通过其他某种机制使糖尿病大鼠胰岛功能部分恢复或减少胰岛细胞凋亡来缓解2型糖尿病复发。

总之, 胃旁路手术可以降低2型糖尿病大鼠的血糖, 在正常进食后血糖仅轻度升高, 而在高脂饮食刺激下同样未见严重糖代谢紊乱。虽然在动物实验中已证实胃旁路术治疗2型糖尿病的作用, 但在临床中应用胃旁路手术治疗2型糖尿病患者, 尤其是非肥胖型2型糖尿病患者, 尚缺乏大型、前瞻性临床随机、对照研究, 手术的长期效益及风险仍有待评估, 特别是对一些长期并发症的研究仍需观察研究。

## 4 参考文献

- 1 Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, Marks JS. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003; 289: 76-79 [PMID: 12503980 DOI: 10.1001/jama.289.1.76]
- 2 White S, Brooks E, Jurikova L, Stubbs RS. Long-term outcomes after gastric bypass. *Obes Surg* 2005; 15: 155-163 [PMID: 15802056 DOI: 10.1007/s00103-006-0047-z]
- 3 American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2011. *Diabetes Care* 2011; 34

- Suppl 1: S11-S61 [PMID: 21193625 DOI: 10.2337/dc11-S011]
- 4 Mangat R, Su J, Scott PG, Russell JC, Vine DF, Proctor SD. Chylomicron and apoB48 metabolism in the JCR: LA culprulent rat, a model for the metabolic syndrome. *Biochem Soc Trans* 2007; 35: 477-481 [PMID: 17511632 DOI: 10.1042/BST0350477]
- 5 Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005; 365: 1333-1346 [PMID: 15823385 DOI: 10.1016/S0140-6736(05)61032-X]
- 6 Black C, Donnelly P, McIntyre L, Royle PL, Shepherd JP, Thomas S. Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD004654 [PMID: 17443551 DOI: 10.1002/14651858.CD004654.pub2]
- 7 Chikunguwo SM, Wolfe LG, Dodson P, Meador JG, Baugh N, Clore JN, Kellum JM, Maher JW. Analysis of factors associated with durable remission of diabetes after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2010; 6: 254-259 [PMID: 20303324 DOI: 10.1016/j.soard.2009.11.003]
- 8 刘升平, 莫朝晖, 王国慧, 张大伟, 朱晒红. 腹腔镜下改良Roux-en-Y胃空肠转流术治疗2型糖尿病: 附11例报告. *中国普通外科杂志* 2009; 18: 1171-1174
- 9 Clements RH, Gonzalez QH, Long CI, Wittert G, Laws HL. Hormonal changes after Roux-en Y gastric bypass for morbid obesity and the control of type-II diabetes mellitus. *Am Surg* 2004; 70: 1-4; discussion 4-5 [PMID: 14964537]
- 10 Aylwin S. Gastrointestinal surgery and gut hormones. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 2005; 12: 89-98 [DOI: 10.1097/01.med.0000152979.05456.b6]
- 11 Meirelles K, Ahmed T, Culnan DM, Lynch CJ, Lang CH, Cooney RN. Mechanisms of glucose homeostasis after Roux-en-Y gastric bypass surgery in the obese, insulin-resistant Zucker rat. *Ann Surg* 2009; 249: 277-285 [PMID: 19212182 DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181904af0]
- 12 Raher MJ, Thibault HB, Buys ES, Kuruppu D, Shimizu N, Brownell AL, Blake SL, Rieusset J, Kaneki M, Derumeaux G, Picard MH, Bloch KD, Scherrer-Crosbie M. A short duration of high-fat diet induces insulin resistance and predisposes to adverse left ventricular remodeling after pressure overload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 295: H2495-H2502 [PMID: 18978196 DOI: 10.1152/ajpheart.00139.2008]
- 13 Anini Y, Brubaker PL. Role of leptin in the regulation of glucagon-like peptide-1 secretion. *Diabetes* 2003; 52: 252-259 [PMID: 12540594 DOI: 10.2337/diabetes.52.2.252]
- 14 邓治洲, 王烈, 林忆阳, 王瑜. 胃转流术对非肥胖型2型糖尿病的疗效观察及其对胰高血糖素样肽1的影响. *中国普外基础与临床杂志* 2009; 244: 466-469
- 15 Bose M, Oliván B, Teixeira J, Pi-Sunyer FX, Laferrière B. Do Incretins play a role in the remission of type 2 diabetes after gastric bypass surgery: What are the evidence? *Obes Surg* 2009; 19: 217-229 [PMID: 18820978 DOI: 10.1007/s11695-008-9696-3]
- 16 Mason EE. Ileal [correction of ilial] transposition and enteroglucagon/GLP-1 in obesity (and diabetic?) surgery. *Obes Surg* 1999; 9: 223-228 [PMID: 10484306 DOI: 10.1381/09608929976553070]
- 17 Ellrichmann M, Kapelle M, Ritter PR, Holst JJ, Herzig KH, Schmidt WE, Schmitz F, Meier JJ. Orlistat inhibition of intestinal lipase acutely increases appetite and attenuates postprandial glucagon-like peptide-1-(7-36)-amide-1, cholecystokinin, and peptide YY concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3995-3998 [PMID: 18647814 DOI: 10.1210/jc.2008-0924]

## ■同行评价

本文立意新颖, 对于临床进行胃结肠旁路手术进行糖尿病治疗有很好的指导意义, 是一篇非常有临床意义的实验研究。

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

## • 消息 •

## 《世界华人消化杂志》参考文献要求

**本刊讯** 本刊采用“顺序编码制”的著录方法, 即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映, 并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名, 则需在“Pang等”的右上角注角码号; 若正文中仅引用某文献中的论述, 则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生<sup>[1]</sup>报告……, 潘伯荣等<sup>[2-5]</sup>认为……; PCR方法敏感性高<sup>[6-7]</sup>。文献序号作正文叙述时, 用与正文同号的数字并排, 如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed, 《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准, 通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献, 包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和World Journal of Gastroenterology(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊: 序号, 作者(列出全体作者), 文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。