

◇临床医学◇

不同区段的胃肠转流术对 2 型糖尿病大鼠的治疗效果及胰岛素抵抗的影响

李强¹, 黄鹤¹, 魏强², 唐宗生¹, 朱洁垚¹, 黄埔¹, 陈洪汉¹, 洪智¹, 王宇¹

(1. 皖南医学院弋矶山医院胃肠外科, 安徽 芜湖 241000;

2. 湖州市中心医院甲乳外科, 浙江 湖州 313000)

摘要: **目的** 探讨胃转流手术对 2 型糖尿病大鼠(GK 大鼠)的治疗效果及手术后大鼠空腹血糖的变化与胰岛素、胰岛血糖素样肽(GLP-1)的分泌以及胰岛素抵抗作用的相关性。**方法** 运用抽签法将 32 只 GK 大鼠随机分成四组($n=8$), 实施保留全胃、不同区段小肠转流的胃肠转流术(GBP)建立起 GK 大鼠手术动物模型, 分别为:对照组;十二指肠转流组;空肠转流组;回肠转流组。分别于术前第 1 周及术后第 1、3、6、12 周采取所有大鼠眼眶后静脉血, 动态测定各只大鼠体质量和血液中空腹血糖值;应用酶联免疫吸附试验检测各组大鼠手术前后血清胰岛素、GLP-1 的水平, 最后计算出各只大鼠胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。**结果** (1)全组 32 只大鼠的手术成功率为 90%, 回肠转流组大鼠术后 3~4 周时由于严重营养不良相继死亡;(2)与术前和同时时间点对照组相比, GBP 手术组术后空腹血糖水平均下降, 至术后 12 周时十二指肠转流组由 $(14.98 \pm 2.17) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 下降至 $(5.23 \pm 0.70) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ($P < 0.05$);空肠转流组由 $(15.20 \pm 1.92) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 下降至 $(5.29 \pm 0.42) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ($P < 0.05$), 且比十二指肠转流组降低较显著;(3)与术前相比, 术后除回肠转流组外其余各组 GK 大鼠的体质量均增加, 回肠转流组大鼠体质量术后显著降低($P < 0.05$);(4)与术前和同时时间点对照组相比, GBP 手术组术后空腹胰岛素先升高后降低, 至术后 12 周时比术前减少;十二指肠转流组由 $(14.86 \pm 1.22) \text{ mU} \cdot \text{L}^{-1}$ 下降至 $(9.46 \pm 1.10) \text{ mU} \cdot \text{L}^{-1}$ ($P < 0.05$);空肠转流组由 $(14.71 \pm 1.14) \text{ mU} \cdot \text{L}^{-1}$ 下降至 $(8.93 \pm 1.36) \text{ mU} \cdot \text{L}^{-1}$ ($P < 0.05$), 且比十二指肠转流组下降尤为显著;(5)与术前和同时时间点对照组相比, GBP 手术组术后 GLP-1 水平均有不同幅度的升高, 至 12 周时达到最高, 十二指肠转流组由 (9.38 ± 1.88) 升高至 (18.96 ± 3.42) ($P < 0.05$);空肠转流组由 (9.02 ± 2.20) 升高至 (23.23 ± 4.17) ($P < 0.05$), 且比十二指肠转流组上升较为明显;(6)与术前和同时时间点对照组相比, GBP 手术组术后大鼠 HOMA-IR 均下降, 至 12 周时下降明显;十二指肠转流组由 (9.97 ± 1.95) 下降至 (2.21 ± 0.38) ($P < 0.05$);空肠转流组由 (9.98 ± 1.39) 下降至 (2.03 ± 0.23) ($P < 0.05$), 且比十二指肠转流组下降略为明显。**结论** 保留全胃的胃肠转流手术对非肥胖型 GK 大鼠有明显的治疗效果, 且与大鼠的体质量增减无关;GBP 的最佳转流效应区域可能是小肠中段, 即空肠与回肠交界处;术后食物提前进入末端回肠, 刺激 GLP-1 的分泌增多, 从而达到 GBP 对 2 型糖尿病的治疗作用。

关键词: 胃旁路术;胃肠吻合术;糖尿病, 2 型;治疗结果;大鼠, Wistar

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2017.03.015

An experimental study of gastrointestinal bypass at different sections for the treatment of the type 2 diabetic rats and the effects on insulin resistance

LI Qiang¹, HUANG He¹, WEI Qiang², TANG Zongsheng¹,

ZHU Jieyao¹, HUANG Pu¹, CHEN Honghan¹, HONG Zhi¹, WANG Yu¹

(1. Department of Gastrointestinal Surgery, Yijishan Hospital Affiliated to Wannan Medical College, Wuhu, Anhui 241000, China; 2. Department of Breast Surgery, Huzhou Central Hospital, Huzhou, Zhejiang 313000, China)

Abstract: **Objective** To explore the efficacy of gastrointestinal bypass on type 2 diabetic rats(GK rats) and the correlation between change of fasting blood glucose of rats after the surgery and the secretion of insulin and glucagon-like peptide-1(GLP-1) and the function of islet insulin resistance. **Methods** Gastrointestinal bypass surgery retaining full stomach and small intestine shunt at different sections was performed to establish type 2 diabetic rats(GK rats) model. Thirty-two GK rats were assigned into four groups($n=8$): control group, duodenal bypass group, jejunal bypass group and ileal bypass group. Posterior orbit venous blood of rats were collected re-

基金项目:安徽高校省级自然科学基金项目(KJ2016A717);芜湖市科技计划重点项目(2014hm27)

通信作者:黄鹤,男,教授,主任医师,硕士生导师,研究方向:胃肠外科学,E-mail:huanghe1971@126.com

spectively 1 week before operation and postoperative 1,3,6,12 weeks, and body mass and fasting plasma glucose levels in four groups of rats were dynamically determined; enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was adopted to test the changes of serum insulin and GLP-1 before and after surgery in all rats. Insulin resistance index (HOMA-IR) was finally calculated. **Results** In all 32 rats the success rate was 90%. Rats in the ileal bypass group died due to severe malnutrition after 3 to 4 weeks. Compared with preoperation and the same time point in the control group, fasting plasma glucose levels in GBP surgery group dropped after surgery. At 12 weeks after the surgery, fasting plasma glucose levels in duodenal bypass group decreased from $14.98 \pm 2.17 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ to $5.23 \pm 0.70 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Fasting plasma glucose levels in jejunal bypass group decreased from $15.20 \pm 1.92 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ to $5.29 \pm 0.42 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, the difference was statistically significant ($P < 0.05$), and it was particularly significant lower than duodenal bypass group. Compared with preoperation, postoperative body mass of GK rats increased in all groups except ileal bypass group, in which body mass of GK rats decreased significantly after surgery ($P < 0.05$). Compared with preoperation and the same time point in control group, postoperative fasting insulin (FINS) in GBP surgery group rose at first, then decreased, which was significantly decreased at 12 weeks. In duodenal bypass group FINS decreased from $(14.86 \pm 1.22) \text{ mU} \cdot \text{L}^{-1}$ to $(9.46 \pm 1.10) \text{ mU} \cdot \text{L}^{-1}$, the difference was statistically significant ($P < 0.05$), in jejunal bypass group FINS decreased from $(14.71 \pm 1.14) \text{ mU} \cdot \text{L}^{-1}$ to $8.93 \pm 1.36 \text{ mU} \cdot \text{L}^{-1}$, the difference was statistically significant ($P < 0.05$), and it was particularly significant lower than duodenal bypass group. Compared with preoperation and the same time point in control group, postoperative GLP-1 levels in GBP surgery group increased after surgery, which peaked at 12 weeks. GLP-1 in duodenal bypass group increased from (9.38 ± 1.88) to (18.96 ± 3.42) , the difference was statistically significant ($P < 0.05$), GLP-1 in jejunal bypass group increased from (9.02 ± 2.20) to (23.23 ± 4.17) , the difference was statistically significant ($P < 0.05$), and the increase was more obvious than that in duodenal bypass group. Compared with preoperation and the same time point in control group, postoperative insulin resistance index (HOMA-IR) of rats decreased in GBP surgery group, which decreased significantly at 12 weeks. HOMA-IR in duodenal bypass group decreased from (9.97 ± 1.95) to (2.21 ± 0.38) , the difference was statistically significant ($P < 0.05$). HOMA-IR in jejunal bypass group decreased from (9.98 ± 1.39) to (2.03 ± 0.23) , the difference was statistically significant ($P < 0.05$), and it was slightly significant lower than duodenal bypass group. **Conclusions** Gastrointestinal bypass surgery by retaining full stomach is effective in the treatment of non-obese diabetic rats, which has nothing to do with increase or decrease in body mass of rats. The gastric bypass may achieve best effect in the middle of the small intestine, that is the junction of the jejunum and ileum. Food advancing earlier into the terminal ileum after surgery results in the increase of GLP-1, so as to achieve the therapeutic effect of GBP on type 2 diabetes mellitus.

Key words: Gastric bypass; Gastroenterostomy; Diabetes mellitus, type 2; Treatment outcome; Rats, wistar

2型糖尿病(T2DM)在全世界范围内呈流行趋势,已成为严重危害人们身体健康的三大慢性疾病之一,据统计现已有约3.87亿糖尿病病人,其中T2DM约占85%~95%^[1-2]。内科治疗认为是T2DM的经典治疗方法,然而其无法彻底治愈糖尿病且难以维持血糖的持久稳定性,且无法阻止其各种并发症的发生和发展^[3]。1995年有学者^[4]指出,胃肠转流术(GBP)对体质量指数(BMI)高于 $40 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 的恶性肥胖症且合并有T2DM病人具有良好的治疗效果,使手术治疗T2DM的概念逐渐得到人们的认可,且目前已成为外科治疗恶性肥胖症的“金标准”术式^[5-6]。然而,GBP术治疗T2DM的可能机制尚未完全得到阐明。因此,我们以GK大鼠为动物模型,通过实施保留全胃、转流不同区段小肠的GBP,探讨GBP治疗T2DM的可能机制提供实验室依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物和分组 应用抽签法将32只GK大鼠随机分成四组,每组8只,手术方式分别为:对照组:幽门离断后再吻合;十二指肠转流组:保留全胃

行十二指肠转流术;空肠转流组:保留全胃行十二指肠加空肠转流术;回肠转流组:保留全胃行十二指肠加空、回肠转流术。所有大鼠均为8~12周龄的、体质量均在300~350 g的雄性GK大鼠,术前空腹血糖值均大于 $7.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,均购自中科院上海斯莱克实验动物有限公司。

1.2 手术方法

1.2.1 术前准备 饲养大鼠1周适应环境后,于手术前禁食12~16 h,予以5%葡萄糖氯化钠液供给大鼠饮水,术前2 h禁饮水。术前电子秤称量大鼠体质量,予以3%戊巴比妥钠腹腔内注射麻醉,按 $1 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 给药,若大鼠术中苏醒,可再次予以首次剂量的10%~15%。麻醉成功后,大鼠取仰卧位,剃除大鼠下胸部及腹部毛发,常规消毒后铺巾。

1.2.2 手术方式 ①对照组:取上腹部正中纵行切口入腹,长约4 cm,上至剑突,逐层剪开腹直肌和腹膜,游离幽门上、下两侧横断幽门,再原位以6-0可吸收无损伤缝线全层间断吻合。②十二指肠转流组:开腹方式同对照组,离断幽门后,十二指肠残

端以6-0可吸收无损伤缝线全层间断结扎;距Treitz韧带下1 cm处离断小肠,远端小肠上提,以6-0可吸收无损伤缝线全层间断行胃肠端端吻合;近端小肠与离胃肠吻合口远端8 cm处肠管以6-0可吸收无损伤缝线全层间断行肠肠侧侧吻合。③空肠转流组:开腹方式同对照组,离断幽门后,十二指肠残端以6-0可吸收无损伤缝线全层间断结扎;距Treitz韧带下35cm处离断小肠,远端小肠上提,以6-0可吸收无损伤缝线全层间断行胃肠端端吻合;近端小肠与离胃肠吻合口远端8 cm处肠管以6-0可吸收无损伤缝线全层间断行肠肠侧侧吻合。④回肠转流组:开腹方式同对照组,离断幽门后,十二指肠残端以6-0可吸收无损伤缝线全层间断结扎;距回盲部12 cm处离断小肠,远端小肠上提,以6-0可吸收无损伤缝线全层间断行胃肠端端吻合;近端小肠与离胃肠吻合口远端8 cm处肠管以6-0可吸收无损伤缝线全层间断行肠肠侧侧吻合。各实验组术程时间相同。

1.2.3 术后管理 术后将大鼠置于一个较温暖的环境。每隔15分钟观察大鼠并变换大鼠体位一次,直到大鼠可以自由活动。大鼠术后第1天予以5%糖盐水,3~4 d后普通饲料喂养。大鼠术后每天予以20万u青霉素肌注,连续3 d。术后每天更换新垫料。

1.3 检测指标和方法

1.3.1 检测体质量和空腹血糖(FPG) 分别于术前与术后第1、3、6、12周使用电子秤动态测定四组大鼠的体质量,并获取大鼠眼眶后静脉血,采用血糖仪测定大鼠的空腹血糖水平。

1.3.2 测定空腹胰岛素(FINS) 分别于术前及术后1、3、6、12周获取大鼠眼眶后静脉血,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测空腹胰岛素(FINS),试剂盒由上海研吉生物科技有限公司提供。

1.3.3 计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) 利用公式: $HOMA-IR = FPG \times FINS / 22.5^{[7]}$,计算出HOMA-IR的值以此来评价胰岛素敏感性。

1.3.4 检测血清胰高血糖素样肽-1(GLP-1) 分别于术前及术后1、3、6、12周获取大鼠眼眶后静脉血,采用ELISA检测血清GLP-1,试剂盒由上海研吉生物科技有限公司提供。

1.4 统计学方法 观测资料均为重复观测计量资料,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用SPSS 17.0统计软件分析;多组间比较采用重复测量方差分析。组间比较采用LSD法,时间比较采用差值t检验法。 $\alpha = 0.05$,差值检验的显著性水准按比较次数调为0.017。

2 结果

2.1 GK大鼠的手术成功率及术后存活情况 四组32只大鼠的总存活率为90%,空肠转流组术后1 d死亡1只,尸体解剖发现大鼠死于大出血,回肠转流组术后3 d相继死亡2只,尸体解剖发现食物残渣及黄褐色液体充满整个胃腔,而远端空回肠空虚,证实死于吻合口狭窄引起的肠梗阻。其余对照组、十二指肠转流组、空肠转流组三组大鼠术后存活良好,术后1 d开始饮水,3~4 d后可以进食普通饲料。术后3~4周时由于严重营养不良和腹泻等代谢性并发症,回肠转流组大鼠相继死亡。

2.2 FPG水平的变化 术前各组GK大鼠的FPG值间差异无统计学意义($P > 0.05$);在术后1~12周整个观察期内,GBP手术组(十二指肠转流组、空肠转流组、回肠转流组)与对照组各时间点的FPG值相比均差异有统计学意义($P < 0.05$),且随时间的增加,GBP手术组大鼠的FPG值变化越来越明显,在术后1、3、6、12周GBP手术组大鼠的FPG值显著低于对照组,以空肠转流组尤为显著($P < 0.05$);对照组术前与术后各时间点的FPG值相比均差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 各组GK大鼠FPG变化/(mmol·L⁻¹, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数/只	术前	术后1周	术后3周	术后6周	术后12周
对照组	8	15.28 ± 1.91	12.74 ± 2.50	15.39 ± 2.21	15.50 ± 1.90	15.47 ± 2.10
十二指肠转流组	8	14.98 ± 2.17	10.48 ± 1.78 ^a	9.64 ± 1.96 ^{ab}	6.50 ± 0.74 ^{ab}	5.23 ± 0.70 ^{ab}
空肠转流组	7	15.20 ± 1.92	8.86 ± 1.21 ^{ab}	8.00 ± 1.18 ^{ab}	5.22 ± 0.53 ^{abc}	5.29 ± 0.42 ^{ab}
回肠转流组	6	15.01 ± 1.78	8.43 ± 1.66 ^{ab}	8.20 ± 1.27 ^{ab}		
整体分析 F, P 值			(球检验校正 HF 系数:0.4935)			
组间比较			69.450,0.000			
时间点比较			69.259,0.000			
组 × 時点			11.244,0.000			

注: a 为和同组术前比较, $P < 0.017$ (调整后的水准); b 为与对照组比较, c 为与十二指肠转流组比较, 均 $P < 0.05$

2.3 体质量变化 术前各组 GK 大鼠的体质量间差异无统计学意义 ($P > 0.05$);与术前相比,对照组、十二指肠转流组、空肠转流组三组 GK 大鼠术后第 1 周体质量稍有增加,第 3、6、12 周明显增加 ($P < 0.017$);回肠转流组大鼠体质量较术前和同时点对照组、十二指肠转流组、空肠转流组显著降低 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 FINS 的变化 术前各组 GK 大鼠的 FINS 值间差异无统计学意义 ($P > 0.05$);在术后 1 ~ 12 周整个观察期内,GBP 手术组与对照组各时间点的 FINS 值相比均差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。对照组术前与术后各时间点 FINS 值相比均差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与术前相比,术后 1 ~ 3 周时 GBP 手术组大鼠的 FINS 值升高,从术后第 6 周至 12 周 GBP 手术组大鼠的 FINS 值降低,且低于术前的水平 ($P < 0.05$)。即随着时间的推移,GBP 手术组大鼠的 FINS 值先升高后降低,见表 3。

2.5 HOMA-IR 的变化 术前各组 GK 大鼠的

HOMA-IR 值间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在术后 1 ~ 12 周整个观察期内,对照组各时间点的 HOMA-IR 值相比,以及与术前各时间点相比均差异无统计学意义 ($P > 0.05$),GBP 手术组(十二指肠转流组、空肠转流组、回肠转流组)与对照各时间点的 HOMA-IR 值相比均差异有统计学意义 ($P < 0.05$),且随着时间的推移,GBP 手术组大鼠术后 HOMA-IR 持续下降,其中以空肠转流组下降尤为显著 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.6 GLP-1 的变化 术前各组 GK 大鼠的 GLP-1 值间差异无统计学意义 ($P > 0.05$);在术后 1 ~ 12 周整个观察期内,对照组各时间点大鼠的 GLP-1 值相比均差异无统计学意义 ($P > 0.05$),GBP 手术组(十二指肠转流组、空肠转流组、回肠转流组)与对照组各时间点大鼠的 GLP-1 值相比均差异有统计学意义 ($P < 0.05$),且随时间的增加,GBP 手术组大鼠的 GLP-1 值变化越来越明显,在术后 12 周 GBP 组大鼠的 GLP-1 值比对照组显著增高 ($P < 0.05$),

表 2 各组 GK 大鼠体质量的变化/(g, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数/只	术前	术后 1 周	术后 3 周	术后 6 周	术后 12 周
对照组	8	272.34 ± 14.42	284.81 ± 15.60	341.03 ± 21.00 ^a	398.34 ± 14.91 ^a	419.17 ± 21.86 ^a
十二指肠转流组	8	269.23 ± 12.82	286.66 ± 17.36 ^a	330.67 ± 20.39 ^a	379.43 ± 19.69 ^a	405.26 ± 17.43 ^a
空肠转流组	7	277.10 ± 13.23	283.26 ± 14.93	317.18 ± 19.28 ^a	347.13 ± 20.28 ^{abc}	364.79 ± 23.07 ^{abc}
回肠转流组	6	266.91 ± 13.53	258.56 ± 13.06 ^{bcd}	193.01 ± 15.01 ^{abcd}		
整体分析 F, P 值						
(球检验校正 HF 系数:0.307 5)						
组间比较						
484.094,0.000						
时点间比较						
78.022,0.000						
组 × 时点						
40.553,0.000						

注: a 为和同组术前比较, $P < 0.017$ (调整后的水准); b、c、d 分别为和对照组、十二指肠转流组、空肠转流组比较, 均为 $P < 0.05$

表 3 各组 GK 大鼠 FINS 的变化/(mU · L⁻¹, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数/只	术前	术后 1 周	术后 3 周	术后 6 周	术后 12 周
对照组	8	14.31 ± 1.53	14.61 ± 1.41	14.43 ± 1.39	13.80 ± 0.99	14.38 ± 1.40
十二指肠转流组	8	14.86 ± 1.22	15.95 ± 1.52	16.51 ± 1.71 ^{ab}	12.82 ± 1.57 ^b	9.46 ± 1.10 ^{ab}
空肠转流组	7	14.71 ± 1.14	15.70 ± 1.23	17.29 ± 1.48 ^{ab}	12.05 ± 1.81 ^b	8.93 ± 1.36 ^{ab}
回肠转流组	6	15.44 ± 1.16	16.47 ± 1.35 ^a	17.22 ± 1.40 ^{ab}		
整体分析 F, P 值						
(球检验校正 HF 系数:0.540 2)						
组间比较						
57.141,0.000						
时点间比较						
25.268,0.000						
组 × 时点						
9.722,0.000						

注: a 为与对照组比较, $P < 0.05$; b 为和同组术前比较, $P < 0.017$ (调整后的水准)

其中以空肠转流组升高尤为明显 ($P < 0.05$); 对照组术前与术后各时间点 GLP-1 值相比均差异无统计学意义 ($P > 0.05$), GBP 手术组术前与术后各时间点 GLP-1 值相比均差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 术后 1~3 周 GLP-1 均明显升高, 至 12 周时达到最高 ($P < 0.017$)。即随着时间的推移, GBP 手术组术后 GLP-1 值明显升高, 其中以空肠转流组升高尤为明显 ($P < 0.05$)。见表 5。

3 讨论

Goto-Kakizaki (GK) 大鼠是由日本学者 Goto 等^[8]于 1975 年在远交系 Wistar 大鼠中筛选出高血糖个体经过数代繁育而成, 是一种自发性非肥胖 GK 大鼠, 具有典型的 T2DM 特征^[9], 其糖尿病发病机制近似于人类 T2DM 发病机制, 是目前 T2DM 发病机制研究领域优选的动物模型之一^[10]。胃肠道作为人体重要的消化系统, 同样也具有内分泌系统的功能, 可以分泌多达数十种激素来调节胃肠道功能、食物的消化吸收及糖代谢。GBP 术使正常的消

化道解剖结构发生改变, 进而改变了参与到糖代谢中的激素的分泌, 这可能促使其与调节血糖达到新的稳定状态。

基于以上背景, 本实验研究以非肥胖型 GK 大鼠为动物模型, 通过建立保留全胃、旷置不同区段小肠的 GBP, 排除胃内部分泌的激素以及 GBP 术后大鼠体质量的改变对血糖调控的影响, 研究 GBP 术后 GK 大鼠糖代谢变化规律, 阐明 GBP 术治疗 T2DM 的可能机制, 同时探讨 GBP 的最佳转流效应部位。我们发现, 从术后第 1 周开始至 12 周观察期结束, 除回肠转流组外其余三组 GK 大鼠的体质量均增加, 对照组和十二指肠转流组增加较明显, 空肠转流组增加程度比较对照组和十二指肠转流组低, 回肠转流组因严重营养不良和腹泻等代谢性并发症原因, 术后大鼠体质量减轻, 至 3~4 周时相继死亡。术后十二指肠转流组、空肠转流组 GK 大鼠的 FPG 水平均下降, 至术后 12 周时降至正常大鼠 (wistar 大鼠) 水平^[11], 且同时间点空肠转流组比十

表 4 各组 GK 大鼠 HOMA-IR 的变化/ $\bar{x} \pm s$

组别	鼠数/只	术前	术后 1 周	术后 3 周	术后 6 周	术后 12 周
对照组	8	9.79 ± 1.95	8.34 ± 2.10	9.89 ± 1.80	9.83 ± 1.37	9.07 ± 2.07
十二指肠转流组	8	9.97 ± 2.14	7.41 ± 1.38 ^a	7.09 ± 1.71 ^{ab}	3.70 ± 0.53 ^{ab}	2.21 ± 0.38 ^{ab}
空肠转流组	7	9.98 ± 1.39	6.15 ± 1.05 ^{ab}	6.14 ± 1.03 ^{ab}	2.78 ± 0.44 ^{abc}	2.08 ± 0.23 ^{ab}
回肠转流组	6	9.29 ± 2.13	6.15 ± 1.23 ^{ab}	6.25 ± 0.99 ^{ab}		
整体分析 F, P 值			(球检验校正 HF 系数: 0.647 4)			
组间比较			43.110, 0.000			
时点间比较			41.065, 0.000			
组 × 时点			7.874, 0.000			

注: a 为和同组术前比较, $P < 0.017$ (调整后的水准); b、c 分别为和对照组、十二指肠转流组比较, 均为 $P < 0.05$

表 5 各组 GK 大鼠 GLP-1 的变化/ $\bar{x} \pm s$

组别	鼠数/只	术前	术后 1 周	术后 3 周	术后 6 周	术后 12 周
对照组	8	8.01 ± 1.63	8.27 ± 1.76	8.35 ± 1.82	7.70 ± 1.61	9.05 ± 1.72
十二指肠转流组	8	9.38 ± 1.88	12.80 ± 1.89 ^{ab}	14.97 ± 2.61 ^{ab}	17.82 ± 2.83 ^{ab}	18.96 ± 3.42 ^{ab}
空肠转流组	7	9.02 ± 2.20	14.64 ± 2.75 ^{ab}	16.96 ± 2.94 ^{ab}	22.56 ± 4.14 ^{abc}	23.23 ± 4.17 ^{ab}
回肠转流组	6	8.43 ± 1.80	13.71 ± 2.26 ^{ab}	18.05 ± 2.50 ^{ab}		
整体分析 F, P 值			(球检验校正 HF 系数: 0.841 7)			
组间比较			94.818, 0.000			
时点间比较			41.416, 0.000			
组 × 时点			5.538, 0.000			

注: a 为和同组术前比较, $P < 0.017$ (调整后的水准); b、c 分别为和对照组、十二指肠转流组比较, 均为 $P < 0.05$

十二指肠转流组下降尤为明显;对照组 GK 大鼠的 FPG 与术前相比无明显变化。术后 1 周至 3 周时,十二指肠转流组、空肠转流组 GK 大鼠的 FINS 水平较术前升高,术后第 6 周开始略有下降,至术后 12 周时下降至低于术前 FINS 水平,这种 FINS 先升高后降低的过程,可能与后期胰岛素抵抗降低有关;对照组 GK 大鼠的 FINS 与术前相比无明显变化。术后十二指肠转流组、空肠转流组 GK 大鼠的 HOMA-IR 持续降低,至术后第 12 周时明显下降,且同时时间点空肠转流组比十二指肠转流组下降尤为显著;对照组 GK 大鼠的 HOMA-IR 与术前相比无明显变化。与术前和同时时间点对对照组相比,十二指肠转流组、空肠转流组 GK 大鼠的血清 GLP-1 逐渐升高,至 12 周时显著增加,且同时时间点空肠转流组比十二指肠转流组增加尤为明显。

综上可知,保留全胃的 GBP 对非肥胖型 GK 大鼠有明显的治疗效果,能有效降低 GK 大鼠的 FBG 和 HOMA-IR,而且手术治疗效果是独立于体质质量之外的,与术后大鼠体质质量的增减无关。同时,与单纯转流十二指肠(十二指肠转流组)和转流更多小肠(回肠转流组)相比,转流十二指肠加近端空肠(空肠转流组)的治疗效果更好,且过度转流小肠的长度可严重影响 GK 大鼠的吸收功能^[12],引起营养不良等代谢性并发症甚至导致大鼠死亡,说明在实施 GBP 术式时,小肠转流最佳效应部位可能为小肠中段,即空肠、回肠交界处,不仅起到手术治疗糖尿病的作用,而且也最大限度降低代谢性并发症的发生率^[13]。GBP 治疗 T2DM 的可能机制之一是由于 GBP 使正常的胃肠道解剖发生改变,术后食物提前进入末端回肠,使 L 细胞分泌的 GLP-1 增多,增加了胰岛素的分泌和释放,同时改善了胰岛素抵抗^[14],从而起到手术治疗 T2DM 的作用。然而,外科手术治疗 T2DM 的机制还有待于更深一步阐明,相信随着基础研究与手术机制的阐明与远期效果的肯定,将会有更多的 T2DM 病人受益。

参考文献

- [1] GUARIGUATA L, WHITING DR, HAMBLETON I, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035 [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2014, 103(2): 137-149. DOI: 10.1016/j.diabres. 2013. 11. 002.
- [2] 王长江. 糖尿病的流行现状与预防[J]. 安徽医学, 2014, 35(10): 1335-1337. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000 - 0399. 2014. 010. 001.
- [3] LONEY-HUTCHINSON LM, PROVILUS AD, JEAN-LOUIS G, et al. Group visits in the management of diabetes and hypertension: effect on glycemic and blood pressure control[J]. Curr Diab Rep, 2009, 9(3): 238-242. DOI: 10. 1007/s11892 - 009 - 0038 - 1.
- [4] PORIES WJ, SWANSON MS, MACDONALD KG, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus [J]. Ann Surg, 1995, 222(3): 339-350.
- [5] YIP S, PLANK LD, MURPHY R. Gastric bypass and sleeve gastrectomy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outcomes[J]. Obes Surg, 2013, 23(12): 1994-2003. DOI: 10. 1007/s11695 - 013 - 1030 - z.
- [6] 梁辉, 管蔚, 刘欢, 等. 我国 2 型糖尿病的外科治疗术式探讨[J]. 中华胃肠外科杂志, 2014, 17(7): 644-647. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1671 - 0274. 2014. 07. 004.
- [7] DIEZ JJ, IGLESIAS P, FERNANDEZ -REYES MJ, et al. Serum concentrations of leptin, adiponectin and resistin, and their relationship with cardiovascular disease in patients with end-stage renal disease[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2005, 62(2): 242-249. DOI: 10. 1111/j. 1365 - 2265. 2005. 02207. x.
- [8] GOTO Y, KAKIZAKI M, MASAKI N. Production of spontaneous diabetic rats by repetition of selective breeding[J]. Tohoku J Exp Med, 1976, 119(1): 85-90.
- [9] 顾迁, 高鑫, 徐平, 等. GK 糖尿病大鼠生物学特性观察[J]. 中国比较医学杂志, 2007, 17(12): 688-692. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671 - 7856. 2007. 12. 002.
- [10] 冯犁, 李广阔. 胃转流术的动物模型选择及现状[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2014, 8(11): 2156-2159. DOI: 10. 3877/cma. j. issn. 1674 - 0785. 2014. 11. 039.
- [11] 王敏, 刘想想, 周胜, 等. SPF 动物实验室 Wistar 大鼠正常生理生化参考值数据库的建立[J]. 公共卫生与预防医学, 2015, 26(6): 10-14. DOI: 1006 - 2483(2015)06 - 0010 - 05.
- [12] RUBINO F, FORGIONE A, CUMMINGS DE, et al. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology type 2 diabetes[J]. Ann Surg, 2006, 244(5): 741-749. DOI: 10. 1097/01. sla. 0000224726. 61448. 1b.
- [13] 王瑜, 张再重, 王烈, 等. 不同肠段小肠旷置术对非肥胖型 2 型糖尿病大鼠的治疗作用[J]. 中华外科杂志, 2009, 47(22): 1736-1740. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0529 - 5815. 2009. 22. 016.
- [14] PAPAMARGARITIS D, MIRAS AD, LE ROUX CW. Influence of diabetes surgery on gut hormones and incretins[J]. Nutr Hosp, 2013, 28 suppl 2: 95-103. DOI: 10. 3305/nh. 2013. 28. sup2. 6719.

(收稿日期:2016-10-18, 修回日期:2017-02-10)