

DOI:10.3724/SP.J.1008.2014.00938

· 论 著 ·

胃旁路术及迷走神经肝支对 2 型糖尿病大鼠降糖效果的影响

张 勤,李肖珂,裘年存,宋 鑫,仇 明,单成祥*

第二军医大学长征医院普通外科,上海 200003

[摘要] **目的** 观察 Roux-en-Y 胃旁路术(Roux-en-Y gastric bypass,RYGB)及迷走神经肝支对 2 型糖尿病大鼠降糖效果及空腹血清胰高血糖素样肽-1(GLP-1)的影响及交互作用。**方法** 将 45 只 2 型糖尿病建模成功大鼠分成假手术组(S组, $n=10$)、假手术+迷走神经肝支切断组(SV组, $n=11$)、RYGB组($n=12$)、RYGB+迷走神经肝支切断组(RYGBV组, $n=12$)。检测术前及术后各组大鼠体质量、空腹血糖、空腹血浆胰岛素、空腹血清 GLP-1,分析 RYGB 和迷走神经肝支对空腹血清 GLP-1 的影响。**结果** 与 S 组、RYGBV 组比较,RYGB 组的 2 型糖尿病大鼠体质量下降($P<0.05$),空腹血清 GLP-1 和胰岛素水平提高($P<0.05$);RYGB 组大鼠空腹血糖水平较 S 组降低($P<0.05$),与 RYGBV 组比较差异无统计学意义。RYGB 对空腹血清 GLP-1 影响的主效应大于迷走神经肝支,两者存在交互作用($P<0.05$)。**结论** RYGB 对 2 型糖尿病具有较好的治疗效果,RYGB 术中应当注意保护迷走神经肝支。

[关键词] 迷走神经肝支;胃旁路术;2 型糖尿病;胰高血糖素样肽-1

[中图分类号] R 587.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2014)09-0938-06

Impact of gastric bypass treatment and hepatic branch of the vagus on hypoglycemic outcome in rats with type 2 diabetes

ZHANG Qin, LI Xiao-ke, QIU Nian-cun, SONG Xin, QIU Ming, SHAN Cheng-xiang*

Department of General Surgery, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Abstract] **Objective** To observe the effect of Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) treatment and hepatic branch of the vagus on hypoglycemic outcome and glucagon-like peptide-1(GLP-1) in rats with type 2 diabetes, and the interaction of between the two. **Methods** Totally 45 type 2 diabetic rats were divided into four groups: sham operation (S group, $n=10$), sham operation with hepatic branch of the vagus resected (SV group, $n=11$), RYGB group ($n=12$), and RYGB with hepatic branch of the vagus resected (RYGBV group, $n=12$). The body mass, fasting blood-glucose (FBG), fasting serum insulin (FINS) and concentrations of fasting serum GLP-1 were examined before and after surgery. Effects of RYGB and the hepatic branch of the vagus on GLP-1 levels were analyzed. **Results** Compared with S group and RYGBV group, RYGB group had significantly decreased body mass($P<0.05$) and significantly improved levels of serum GLP-1 and insulin ($P<0.05$); FBG level in RYGB group was significantly lower than that in S group ($P<0.05$) and similar to that in RYGBV group. The effect of RYGB on fasting serum GLP-1 was stronger than that of liver branch of the vagus nerve, and there was interaction between the two ($P<0.05$). **Conclusion** RYGB treatment has satisfactory treatment effect for type 2 diabetes, and care should be taken during RYGB surgery to preserve the hepatic branch of the vagus.

[Key words] hepatic branch of the vagus; gastric bypass; type 2 diabetes; glucagon-like peptide-1

[Acad J Sec Mil Med Univ,2014,35(9):938-943]

Roux-en-Y 胃肠旁路术(Roux-en-Y gastric bypass,RYGB)是治疗病态肥胖的首选术式,也是目前糖尿病外科最流行的手术方式。临床实践已证明 RYGB 可有效地改善非肥胖 2 型糖尿病患者的生活质量^[1-2],但其治疗机制仍未完全阐明。有研究显

示,刺激迷走神经能明显促进胃泌素的释放,而迷走神经对于抑胃肽、缩胆囊肽(CCK)、肠抑胃肽(GIP)、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)、酪酪肽(PYY)、载脂蛋白 A-IV(ApoA-IV)、N-酰基磷脂乙醇胺(NAPE)的调节作用说法不一,学者们认为 RYGB 后外周

[收稿日期] 2014-03-04 **[接受日期]** 2014-07-19

[作者简介] 张 勤, 硕士. E-mail: jameswzhang@163.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81885806, E-mail: chengxiangshan@hotmail.com

GLP-1分泌增多是2型糖尿病缓解的重要机制之一^[3-4]。GLP-1对胃肠运动和胰腺内分泌的作用与中枢介导的迷走神经途径密切相关,尤其是迷走神经肝支^[5]。研究显示,肝门静脉外膜有迷走神经分支支配,而内膜有GLP-1受体分布,肠源性GLP-1很大可能通过门静脉GLP-1受体刺激迷走神经肝支,激活胰腺迷走神经反射,刺激胰岛素的释放,从而改善糖耐量^[6]。Gautron等^[7]运用荧光标记法观察转基因小鼠RYGB术后支配胃肠道的完整迷走神经分布模式,为进一步研究迷走神经的机制提供了新的技术指导。本次实验,我们通过选择性切断迷走神经肝支,研究RYGB和迷走神经肝支两种处理因素对2型糖尿病大鼠空腹血糖、血清胰岛素及GLP-1水平的影响。

1 材料和方法

1.1 主要材料及试剂 健康雄性SD大鼠由第二军医大学实验动物中心提供,动物生产许可证号:SCXK(沪)2008-0016。电子分析天平(AEL-200型,日本岛津LIBROR公司),血糖仪为美国Roche公司产品。链脲佐菌素(STZ)购自美国Sigma公司,大鼠GLP-1、ELISA试剂盒购自美国ADL公司。

1.2 动物模型建立 6周龄的雄性SD大鼠55只,体质量(185.7 ± 14.8)g。在 $10 \sim 25^\circ\text{C}$ 、相对湿度 $40\% \sim 60\%$ 环境中适应性饲养1周后,给予高脂高糖饲料喂养1个月,体质量为(467.5 ± 25.7)g。建模前12h禁食、禁水,用 0.1 mol/L 柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液($\text{pH} 4.4$)和新鲜配制的STZ按比配制成 1% 注射液,于大鼠左下腹进行腹腔注射(60 mg/kg),连续4周。在开始注射造模前及造模后 $4 \sim 7 \text{ d}$ 空腹剪鼠尾取血,快速使用血糖仪测定血糖浓度。大鼠造模前血糖值为 $3.1 \sim 7.7 \text{ mmol/L}$,注射后连续2次血糖值高于 16.7 mmol/L 并且保持稳定3d的大鼠视为肥胖2型糖尿病造模成功,纳入实验,其余大鼠不计入实验。本实验中SD大鼠55只。造模后成功45只,建模成功率为 82% 。

1.3 动物分组 将建模成功的45只大鼠按照随机分组原则并平衡各组大鼠体质量后,分成假手术组(S组, $n=10$);假手术+迷走神经肝支切断组(SV组, $n=11$);RYGB组($n=12$);RYGB+迷走神经肝支切断组(RYGBV组, $n=12$)。

1.4 手术方式 各组大鼠术前12h禁食、禁水。RYGB组: 0.3% 的戊巴比妥钠按 50 mg/kg 行左下腹腹腔注射麻醉,皮下注射 $20 \text{ mL } 0.9\%$ 氯化钠溶液防止脱水休克,术前肌肉注射青霉素钠80万单位预防感染。取剑突下 1 cm 正中纵行 3 cm 切口,在距Treitz韧带远端约 8 cm 处切断空肠。近端空肠与远端空肠下方 10 cm 处行侧侧全层吻合。贲门远端 1 cm 处断胃,保留约 5% 小胃囊,近端胃囊与远端空肠断端行侧侧吻合,关闭远端残胃。RYGBV组:近端空肠与远端空肠行侧侧吻合后,离断肝胃韧带,暴露胃小弯侧。将食管和胃轻轻向下拉,把肝的右叶及前叶向上轻轻拉起,肝尾叶向右推,直视下切断贲门上几毫米处由膈下迷走神经腹侧支发出的迷走神经肝支(图1),仔细操作确保肝脏与食管丛及贲门之间无联系。保留约 5% 小胃囊,行胃空肠吻合,旷置远端残胃。S组:在与RYGB组相同位置离断胃及空肠,行原位端端吻合。SV组:与RYGB组相同位置离断胃及空肠,行原位端端吻合。将食管和胃轻轻向下拉,把肝的右叶及前叶向上轻轻拉起,肝尾叶向右推,直视下切断贲门上几毫米处由膈下迷走神经腹侧支发出的迷走神经肝支分支,仔细操作确保肝脏与食管丛及贲门之间无联系。当术中发现迷走神经肝支分支不明确时,即将该大鼠剔除实验。各组手术暴露时间相同,仔细检查肠管无扭转及明显出血,生理盐水冲洗腹腔,常规关腹。术后第1、2天禁食,皮下注射 5% 氯化钠葡萄糖溶液 20 mL ,术后 $3 \sim 7 \text{ d}$ 予流质饮食,逐渐恢复普食。

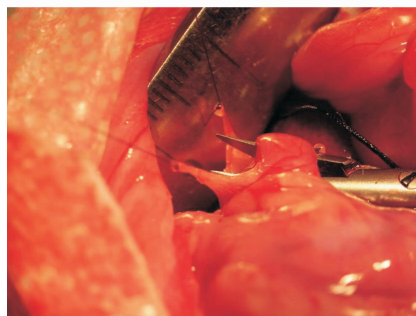


图1 显露后切断迷走神经肝支

Fig 1 Sever hepatic branch of the vagus after exposure

1.5 检测指标及方法 体质量:天平仪称质量。空腹血糖:尾静脉采血,血糖仪检测。空腹血清胰岛素和GLP-1检测:隔夜禁食12h后,采用眼眶静脉取血法采血,取各组大鼠手术前以及术后1、2、4、8周

的静脉血 1 mL,采血后立即将血液加入装有 DPP IV inhibitor 10 μL 的试管中,待其混匀,静置 30 min 后以 1 500×g 离心 10 min,分离出血清,重新装管后置于-80℃冰箱保存。血清胰岛素、GLP-1 送中心实验室按照大鼠 ELISA 试剂盒说明书检测。

1.6 统计学处理 应用 SPSS17.0 统计软件分析,数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,不同组间的同一时间点统计指标采用 Dunnett-t 检验,单个统计指标手术前后的变化采用配对 t 检验,两组间均数比较采用两独立样本 t 检验。分析 RYGB 手术和迷走神经肝支对 GLP-1 的影响用析因设计方差分析。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 各组实验动物一般情况 S 组大鼠术后无死亡($n=10$)。SV 组大鼠 2 只术中因迷走神经肝支解

剖不清剔除实验($n=9$)。RYGB 组大鼠死亡 3 只,分别于术后 1 d 不明原因死亡,术后 3 d、4 d 死于吻合口瘘($n=9$)。RYGBV 组大鼠 2 只术中因迷走神经肝支分支解剖不清剔除实验,1 只因术后 1 d 腹腔内出血死亡($n=9$)。术后 1 周至 8 周,存活的 37 只大鼠在标本采集过程中无死亡。

2.2 各组体质量的变化 术前各组间大鼠体质量的差异无统计学意义($P>0.05$)。S 组和 SV 组大鼠体质量在术后 1 周与术前相比下降($P<0.05$),术后 2 周开始逐渐恢复。RYGB 组和 RYGBV 组大鼠体质量在术后 1 周开始逐渐下降,术后 2 周时两组的体质量与 S 组差异均有统计学意义($P<0.05$)。术后 8 周时,RYGBV 组大鼠体质量开始恢复,而 RYGB 组大鼠仍保持较低体质量,两组差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 4 组大鼠手术前后各时间点体质量的变化

Tab 1 Body mass of rats in four groups at different time points before and after operation

Group	Pre-operation	Time after operation t/week				m/g, $\bar{x}\pm s$
		1	2	4	8	
S($n=10$)	467.4±30.5	416.8±11.6*	425.9±12.1	439.0±10.4	473.3±16.4*	
SV($n=9$)	466.8±23.4	416.6±14.2*	420.8±9.6	444.1±14.9	483.6±14.7*△	
RYGB($n=9$)	462.9±24.2	418.8±9.0*	395.3±10.1*△	370.9±11.8*△	355.4±9.5*△	
RYGBV($n=9$)	465.6±19.6	419.2±13.4*	396.4±12.6*△	364.3±9.5*△	373.8±12.4*△▲	

S: Sham operation; SV: Sham operation with the hepatic branch of the vagus resected; RYGB: Roux-en-Y gastric bypass; RYGBV: Roux-en-Y gastric bypass with the hepatic branch of the vagus resected. * $P<0.05$ vs pre-operation; △ $P<0.05$ vs S group at the same time; ▲ $P<0.05$ vs RYGB group at the same time

2.3 各组空腹血糖的变化 表 2 可见,术前各组大鼠间血糖水平差异无统计学意义($P>0.05$)。S 组和 SV 组术后 1 周至 8 周空腹血糖值无明显变化($P>0.05$);RYGB 组和 RYGBV 组大鼠血糖值在术后 1 周均开始逐渐下降,均较 S 组降低($P<0.05$)。

2.4 各组空腹血清胰岛素的变化 术前各组间大鼠胰岛素水平差异无统计学意义。S 组术后胰岛素水平与术前比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。SV 组大鼠胰岛素水平术后 1 周时较 S 组升高($P<0.05$),术后 2 周后逐步下降,至术后 8 周时较 S 组降低($P<0.05$)。RYGB 组和 RYGBV 组术后 1 周开始胰岛素水平较 S 组逐渐升高,且 RYGB 组的胰

岛素水平较 RYGBV 组低($P<0.05$);术后 2 周至 8 周两组的胰岛素水平均较 S 组升高($P<0.05$),但两组间的差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.5 各组空腹血清 GLP-1 的变化 由表 4 可见,术前各组间大鼠 GLP-1 水平差异无统计学意义。S 组大鼠 GLP-1 水平术后与术前差异无统计学意义($P>0.05$)。术后 SV 组大鼠 GLP-1 水平较 S 组水平低,术后 4 周开始两组间的差异有统计学意义($P<0.05$)。RYGB 组和 RYGBV 组大鼠术后 GLP-1 水平均较 S 组逐渐升高,术后 2 周开始差异有统计学意义($P<0.05$)。术后 4 周开始 RYGB 组较 RYGBV 组大鼠 GLP-1 水平升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表2 4组大鼠手术前后各时间点空腹血糖的变化

Tab 2 Fasting blood-glucose of rats in four groups at different time points before and after operation

 $c_B/(mmol \cdot L^{-1}), \bar{x} \pm s$

Group	Pre-operation	Time after operation t/week			
		1	2	4	8
S(n=10)	19.1±1.4	18.9±1.5	18.6±1.5	18.3±1.7	17.9±1.2
SV(n=9)	19.1±1.2	18.8±1.3	18.2±1.4	18.2±1.6	18.7±1.4
RYGB(n=9)	18.9±1.5	16.0±1.1* Δ	13.2±1.4* Δ	11.4±1.4* Δ	8.7±0.7* Δ
RYGBV(n=9)	19.0±1.7	15.9±1.4* Δ	13.4±1.3* Δ	11.0±1.1* Δ	8.6±0.7* Δ

S; Sham operation; SV; Sham operation with the hepatic branch of the vagus resected; RYGB; Roux-en-Y gastric bypass; RYGBV; Roux-en-Y gastric bypass with hepatic branch of the vagus resected. * $P < 0.05$ vs pre-operation; $\Delta P < 0.05$ vs S group at the same time

表3 4组大鼠手术前后各时间点空腹血清胰岛素水平的变化

Tab 3 Fasting serum insulin of rats in four groups at different time points before and after operation

 $c_B/(mmol \cdot L^{-1}), \bar{x} \pm s$

Group	Pre-operation	Time after operation t/week			
		1	2	4	8
S(n=10)	23.28±1.87	22.49±0.73	23.29±1.54	23.90±1.60	23.32±1.61
SV(n=9)	22.66±1.40	27.81±1.92* Δ	24.13±1.57	21.78±2.06	19.65±2.03 Δ
RYGB(n=9)	21.98±1.45	24.67±1.63	31.24±2.31* Δ	34.99±2.45* Δ	38.79±1.20* Δ
RYGBV(n=9)	22.95±2.23	31.71±2.27* Δ \blacktriangle	31.88±3.20* Δ	33.61±2.36* Δ	37.14±1.47* Δ

S; Sham operation; SV; Sham operation with the hepatic branch of the vagus resected; RYGB; Roux-en-Y gastric bypass; RYGBV; Roux-en-Y gastric bypass with hepatic branch of the vagus resected. * $P < 0.05$ vs pre-operation; $\Delta P < 0.05$ vs S group at the same time; $\blacktriangle P < 0.05$ vs RYGB group at the same time

表4 4组大鼠手术前后各时间点空腹血清GLP-1水平的变化

Tab 4 Fasting serum GLP-1 levels of rats in four groups at different time points before and after operation

 $c_B/(mmol \cdot L^{-1}), \bar{x} \pm s$

Group	Pre-operation	Time after operation t/week			
		1	2	4	8
S(n=10)	8.41±0.74	8.75±0.57	9.13±1.02	9.14±1.05	8.76±0.74
SV(n=9)	8.56±0.80	8.22±0.73	9.10±0.86	7.25±1.12* Δ	6.69±0.95* Δ
RYGB(n=9)	8.27±0.77	9.06±0.84	13.58±1.38* Δ	21.12±1.95* Δ	22.70±2.56* Δ
RYGBV(n=9)	8.35±0.87	9.16±0.94	12.50±1.44* Δ	17.45±1.07* Δ \blacktriangle	17.94±0.88* Δ \blacktriangle

S; Sham operation; SV; Sham operation with the hepatic branch of the vagus resected; RYGB; Roux-en-Y gastric bypass; RYGBV; Roux-en-Y gastric bypass with hepatic branch of the vagus resected; GLP-1; Glucagon-like peptide-1. * $P < 0.05$ vs pre-operation; $\Delta P < 0.05$ vs S group at the same time; $\blacktriangle P < 0.05$ vs RYGB group at the same time

2.6 RYGB和迷走神经肝支对GLP-1水平的影响 析因分析迷走神经肝支对大鼠空腹血清GLP-1水平影响的主效应为3.42 pmol/L($F=47.53, P <$

0.01), RYGB对大鼠空腹血清GLP-1水平影响的主效应为12.60 pmol/L($F=644.87, P < 0.01$), 两者存在交互作用($F=7.28, P < 0.05$)。详见表5。

表 5 RYGB 和迷走神经肝支对术后 8 周大鼠空腹血清 GLP-1 水平影响的析因分析

Tab 5 Fasting serum GLP-1 levels of rats at 8 weeks after RYGB and hepatic branch of vagus

	Hepatic branch of the vagus		Average	b2-b1
	Reserve(b1)	Sever(b2)		
	c _B /(pmol · L ⁻¹)			
S(a1)	8.76	6.69	7.73	-2.07
RYGB(a2)	22.70	17.94	20.32	-4.76
Average	15.73	12.32		-3.42
a2-a1	13.94	11.25	12.60	

S: Sham operation; RYGB: Roux-en-Y gastric bypass; GLP-1: Glucagon-like peptide-1

3 讨论

GLP-1 是进食后肠道 L 细胞分泌的一种肽类激素,具有刺激葡萄糖依赖的胰岛素分泌、抑制胰高血糖素的分泌、促进胰岛细胞增殖、改善胰岛素敏感性、抑制胃肠运动和食物摄入等多种生物学作用^[6]。研究发现,2 型糖尿病患者肠源性 GLP-1 分泌减少、延迟;而 RYGB 术后消化道解剖顺序的改变,近端小肠被旷置,未消化的食糜快速进入富含 L 细胞的远端回肠可刺激 L 细胞合成并大量分泌 GLP-1^[8-10]。GLP-1 经门静脉进入体循环,通过促进胰岛素分泌、抑制胰高血糖素分泌、抑制食欲等方式维持机体糖稳态^[11-12]。

本次实验,我们发现 RYGB 能减少大鼠的体质量,降低空腹血糖浓度,提高血清空腹胰岛素水平和 GLP-1 水平。RYGB 组大鼠空腹血清胰岛素水平与 GLP-1 的升高呈正相关,RYGB 可以引起空腹血清胰岛素的分泌增加,我们初步判断是由 GLP-1 的高分泌导致的。而 RYGB 术后大鼠 GLP-1 和胰岛素水平均明显升高,提示 GLP-1 的水平变化在 RYGB 术后血糖的变化中起到重要作用。这与 Shah 等^[9]的研究结果一致,内源性 GLP-1 浓度的升高能降低血糖,尤其是餐后血糖的浓度,并刺激胰岛素的释放^[13-15]。

本研究还发现,切断迷走神经肝支组(RYGBV 组)术后 8 周时大鼠体质量回升,而保留迷走神经肝支(RYGB 组)则能更长时间维持较低体质量。比较 SV 组和 S 组、RYGBV 组和 RYGB 组,迷走神经肝

支的切断与保留对空腹血糖的影响不大,但迷走神经肝支切断后能不同程度降低血清胰岛素和 GLP-1 的水平。实验中我们发现,术后 1 周时,SV 组胰岛素水平较 S 组高($P < 0.05$),RYGBV 组胰岛素水平较 RYGB 组高($P < 0.05$)。但是,各组间大鼠术后 1 周时 GLP-1 水平差异并无统计学意义。胰岛素的水平与迷走神经肝支切断后的整体下降趋势相反,且不与 GLP-1 水平呈正相关。查阅文献,肝迷走神经对胰岛素的分泌呈现一种紧张性抑制作用,当肝迷走神经去除后,肝迷走神经对脑干(胰腺神经内分泌系统的迷走神经传出中枢)的这种紧张性抑制随之消失,因而短期内胰岛素的分泌明显增多^[10]。但是 Hayes 等^[16]的发现与我们的实验结果相反,他们认为 GLP-1 通过与肠道内分泌细胞自身附近传入迷走神经元胞体上的 GLP-1 受体结合,激活支配胰腺的传出迷走神经,从而介导胰岛素和血糖的调控,迷走神经肝支并不发挥重要作用。Shin 等^[11]也认为,迷走神经肝支的保留与否并不影响 RYGB 后摄食的减少和体质量的减轻。我们的实验更倾向于外周循环中 GLP-1 通过刺激门静脉 GLP-1 受体,激活迷走神经肝支途径,从而刺激胰岛素的释放,调控血糖和摄食抑制,长期维持较低体质量。

通过析因方差分析,我们发现 RYGB 对于 GLP-1 水平影响的主效应比迷走神经肝支对 GLP-1 水平影响的主效应高,但两者存在交互作用($P < 0.05$)。比较各处理因素的单独效应,我们也发现 RYGB 比迷走神经肝支对 GLP-1 水平的影响要大,且行 RYGB 时,保留迷走神经肝支能促使空腹血清 GLP-1 维持在较高水平。因此,我们认为行 RYGB 治疗 2 型糖尿病时,注意保护迷走神经肝支具有积极意义。

本研究也存在一些不足。首先,判断肝脏迷走神经肝支是否去除完全尚无统一标准,我们仅仅是通过解剖学观察确认迷走神经肝支已被切断。其次,GLP-1 在循环中被快速地清除提示可能在它分泌区域附近存在 GLP-1 作用的基本位点,并不能排除 GLP-1 通过旁分泌效应影响局部小肠迷走神经末梢,经腹腔迷走神经通路介导胰岛素和血糖的调控^[16]。再次,GLP-1 水平变化到达何种程度才具有临床指导意义,仍待进一步研究。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 黄盛,檀建勇,戴露健,邓治洲,邹忠东,王瑜. 两种外科手术治疗大鼠非肥胖2型糖尿病的疗效对比[J]. 第二军医大学学报,2011,32:187-190.
Huang S, Tan J Y, Dai L J, Deng Z Z, Zou Z D, Wang Y. Efficacy comparison between two kinds of gastric bypass surgery for non-obese type 2 diabetes mellitus in rats[J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2011, 32: 187-190.
- [2] 李楨,张红梅,赵宏峰,曾和平,梁炜,王来奎,等. Roux-en-Y胃旁路术对非肥胖2型糖尿病患者生活质量的影响[J]. 中华胃肠外科杂志,2012,15:1136-1138.
- [3] Koda S, Date Y, Murakami N, Shimbara T, Hanada T, Toshinai K, et al. The role of the vagal nerve in peripheral PYY3-36-induced feeding reduction in rats[J]. Endocrinology, 2005, 146: 2369-2375.
- [4] Abbott C R, Monteiro M, Small C J, Sajedi A, Smith K L, Parkinson J R, et al. The inhibitory effects of peripheral administration of peptide YY(3-36) and glucagon-like peptide-1 on food intake are attenuated by ablation of the vagal-brainstem-hypothalamic pathway[J]. Brain Res, 2005, 1044: 127-131.
- [5] Nishizawa M, Nakabayashi H, Uehara K, Nakagawa A, Uchida K, Koya D. Intraportal GLP-1 stimulates insulin secretion predominantly through the hepatoportal-pancreatic vagal reflex pathways[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2013, 305: E376-E387.
- [6] Baggio L L, Drucker D J. Biology of incretins: GLP-1 and GIP[J]. Gastroenterology, 2007, 132: 2131-2157.
- [7] Gautron L, Zechner J F, Aguirre V. Vagal innervation patterns following Roux-en-Y gastric bypass in the mouse[J]. Int J Obes (Lond), 2013, 37: 1603-1607.
- [8] Karra E, Youssef A, Batterham R L. Mechanisms facilitating weight loss and resolution of type 2 diabetes following bariatric surgery[J]. Trends Endocrinol Metab, 2010, 21: 337-344.
- [9] Shah M, Law J H, Micheletto F, Sathananthan M, Dalla Man C, Cobelli C, et al. Contribution of endogenous glucagon-like peptide 1 to glucose metabolism after Roux-en-Y gastric bypass[J]. Diabetes, 2014, 63: 483-493.
- [10] Warne J P, Foster M T, Horneman H F, Pecoraro N C, de Jong H K, Ginsberg A B, et al. The gastroduodenal branch of the common hepatic vagus regulates voluntary food intake, fat deposition, and plasma metabolites in streptozotocin-diabetic rats[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2008, 294: E190-E200.
- [11] Shin A C, Zheng H, Berthoud H R. Vagal innervation of the hepatic portal vein and liver is not necessary for Roux-en-Y gastric bypass surgery-induced hypophagia, weight loss, and hypermetabolism[J]. Ann Surg, 2012, 255: 294-301.
- [12] Vahl T P, Tauchi M, Durler T S, Elfers E E, Fernandes T M, Bitner R D, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptors expressed on nerve terminals in the portal vein mediate the effects of endogenous GLP-1 on glucose tolerance in rats[J]. Endocrinology, 2007, 148: 4965-4973.
- [13] German J, Kim F, Schwartz G J, Havel P J, Rhodes C J, Schwartz M W, et al. Hypothalamic leptin signaling regulates hepatic insulin sensitivity via a neurocircuit involving the vagus nerve[J]. Endocrinology, 2009, 150: 4502-4511.
- [14] Sclafani A, Ackroff K, Schwartz G J. Selective effects of vagal deafferentation and celiac-superior mesenteric ganglionectomy on the reinforcing and satiating action of intestinal nutrients[J]. Physiol Behav, 2003, 78: 285-294.
- [15] Yamamoto H, Kishi T, Lee C E, Choi B J, Fang H, Hollenberg A N, et al. Glucagon-like peptide-1-responsive catecholamine neurons in the area postrema link peripheral glucagon-like peptide-1 with central autonomic control sites[J]. J Neurosci, 2003, 23: 2939-2946.
- [16] Hayes M R, Kanoski S E, De Jonghe B C, Lechner T M, Alhadeff A L, Fortin S M, et al. The common hepatic branch of the vagus is not required to mediate the glycemic and food intake suppressive effects of glucagon-like-peptide-1[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2011, 301: R1479-R1485.

[本文编辑] 魏学丽, 孙岩