

DOI:10.3724/SP.J.1008.2011.00187

两种外科手术治疗大鼠非肥胖 2 型糖尿病的疗效对比

黄 盛,檀建勇,戴露捷,邓治洲,邹忠东,王 瑜*

南京军区福州总医院普通外科,福州 350025

[摘要] **目的** 对比 Roux-en-Y 胃转流术及胆胰分流术治疗大鼠非肥胖 2 型糖尿病的疗效。**方法** 48 只雄性 Goto-Kakizaki (GK) 大鼠随机分为 Roux-en-Y 胃转流术(Roux-en-Y gastric bypass, RYGBP)、胆胰分流术(biliopancreatic diversion, BPD)和假手术组,每组 16 只。检测术前及术后 1、3、6、9、12、24 周空腹血糖、胰岛素水平,检测术前及术后 6、12、24 周糖化血红蛋白,计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),观察术后各组死亡率和并发症。**结果** 术后 1~24 周 Roux-en-Y 胃转流术、胆胰分流术组空腹血糖显著降低($P<0.05$, $P<0.01$),术后 12、24 周糖化血红蛋白显著降低($P<0.01$);假手术组上述指标均未见显著变化。各组空腹胰岛素水平差异无统计学意义。与术前相比,Roux-en-Y 胃转流术组和胆胰分流术组术后 1~24 周 HOMA-IR 指数显著降低($P<0.05$);同时间点两组间比较,术后 1~24 周胆胰分流术组 HOMA-IR 指数显著低于 Roux-en-Y 胃转流术组($P<0.05$)。Roux-en-Y 胃转流术组死亡率为 6%,胆胰分流术组死亡率达 50%,胆胰分流术组术后并发症及死亡率均高于 Roux-en-Y 胃转流术组($P<0.05$)。**结论** Roux-en-Y 和胆胰分流术治疗大鼠非肥胖 2 型糖尿病疗效相近,但胆胰分流术术后并发症和死亡率高于 Roux-en-Y 胃转流术。

[关键词] 2 型糖尿病;胃转流术;胆胰分流术;Roux-en-Y 吻合术

[中图分类号] R 587.1; R 656.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2011)02-0187-04

Efficacy comparison between two kinds of gastric bypass surgery for non-obese type 2 diabetes mellitus in rats

HUANG Sheng, TAN Jian-yong, DAI Lu-jie, DENG Zhi-zhou, ZOU Zhong-dong, WANG Yu*

Department of General Surgery, Fuzhou General Hospital, PLA Nanjing Military Area Command, Fuzhou 350025, Fujian, China

[Abstract] **Objective** To compare the efficacies of Roux-en-Y gastric bypass (RYGBP) and biliopancreatic diversion (BPD) in treatment of rats with non-obese type 2 diabetes mellitus. **Methods** Totally 48 Goto-Kakizaki rats were randomized to undergo one of the following procedures: Roux-en-Y gastric bypass ($n=16$), biliopancreatic diversion ($n=16$), and sham operation ($n=16$). The fasting blood glucose and fasting insulin were determined before and 1, 3, 6, 9, 12, and 24 weeks after operation; the hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) levels were determined before and 6, 12, and 24 weeks after operation and the insulin resistance index (HOMA-IR) was calculated. The mortality and complications were observed in each group. **Results** The fasting blood glucose levels were significantly decreased during 1-24 weeks after operation in both Roux-en-Y group and biliopancreatic diversion group ($P<0.01$ or $P<0.05$); the HbA_{1c} levels were also decreased 12 and 24 weeks after operation ($P<0.01$); and the above parameters were not significantly changed in the sham operation group. The fasting insulin levels were not significantly different between the 3 groups. In RYGBP group and the BPD group, the HOMA-IR indices decreased significantly 1-24 weeks after operation compared with those before operation ($P<0.05$), and those in the BPD group were significantly lower than those in the RYGBP group at all time points ($P<0.05$). The mortality was 6% in the RYGBP group and 50% in the BPD group. The complication rate and mortality in the BPD group were significantly higher than those in the RYGBP group ($P<0.05$). **Conclusion** RYGBP and BPD have similar efficacies in treatment of rats with non-obese type 2 diabetes mellitus, and BPD can lead to higher incidences of complications and mortalities than RYGBP.

[Key words] type 2 diabetes mellitus; gastric bypass; biliopancreatic diversion; Roux-en-Y anastomosis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2011, 32(2):187-190]

[收稿日期] 2010-07-22 **[接受日期]** 2011-01-20

[基金项目] 福建省重点科技计划项目(2009Y0039),南京军区医学科技创新重点项目(09Z031)。Supported by the Science and Technology Subject of Fujian Province (2009Y0039) and the Key Subject of Medical and Health Research of PLA Nanjing Military Area Command(09Z031)。

[作者简介] 黄 盛,硕士,主治医师。E-mail: huangsheng1977@hotmail.com

* 通信作者(Corresponding author)。Tel: 0591-24937077, E-mail: fzptwk@163.com

近年来研究发现,包括胃转流术、胆胰分流术(biliopancreatic diversion,BPD)和回肠间置术在内的多种胃肠手术对2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)具有的治疗作用已得到广泛证实^[1-2]。其中,Roux-en-Y胃转流术(Roux-en-Y gastric bypass,RYGBP)作为治疗肥胖的经典术式,能明显改善血糖控制水平,降糖有效率为86%^[1]。我们在前期工作中发现,RYGBP对于非肥胖型T2DM也具有较好的治疗作用,总治愈率为79.6%^[3]。BPD术式较早出现,它对肥胖患者具有显著的减肥作用。国外研究发现,这种BPD术式对肥胖伴2型糖尿病的患者同时具有良好的降血糖作用,降糖有效率达98%^[4],但这种术式作用于非肥胖2型糖尿病的研究较少。RYGBP与BPD的区别在于,前者使食糜和胆汁、胰液汇合于近端空肠,而后者则汇合于末端回肠。针对国内T2DM以非肥胖型为主的特点,本研究通过动物实验对比两种不同手术方式对大鼠非肥胖2型糖尿病的疗效及各自手术的死亡率及并发症,探讨治疗T2DM的最佳胃肠术式。

1 材料和方法

1.1 主要试剂及动物来源 自发性T2DM Goto-Kakizaki(GK)大鼠^[5]48只,雄性,12~14周龄^[6],体质量290~330g,严格在SPF条件下饲养,购自上海斯莱克实验动物有限责任公司,动物合格证号SCXK(沪)2007-0005。购买后继续严格在SPF条件下进行适应性饲养1周,实验前多次(3次以上)检测空腹血糖>11.1mmol/L。美国Lifescan公司稳步型OneTouch[®] SureStep[™]血糖仪,南京建成生物工程研究所提供糖化血红蛋白试剂盒。

1.2 动物分组与手术方式 大鼠按随机数字表法

随机分为RYGBP组、BPD组和假手术组3组,各组均为16只。术前禁食12h,不限饮水,0.5%戊巴比妥(40mg/kg体质量)腹腔内注射麻醉后,腹部正中切口进腹。RYGBP组行远端胃大部切除后,缝合关闭十二指肠残端,在距Treitz韧带远端8cm处切断空肠,残胃和远端空肠吻合,距此吻合口下12cm空肠与近端空肠行端侧吻合。BPD组行远端胃大部切除后,于十二指肠悬韧带下约50cm处分离切断空肠,空肠远端于胃近端吻合,近端空肠与距回盲瓣以上10cm回肠行端侧吻合。大鼠如死亡,及时尸解,探查死因。

1.3 空腹血糖、胰岛素水平、糖化血红蛋白(HbA_{1c})的测定 术前(0周)及术后1、3、6、9、12、24周,各组大鼠禁食12h,检测空腹血糖、胰岛素水平。采用稳态模式评估法的胰岛素抵抗指数(homeostatic model approach, insulin resistant index, HOMA-IR)评价胰岛素敏感性, HOMA-IR=空腹血糖(mmol/L)×空腹胰岛素(mU/L)/22.5。术前、术后6、12、24周测定HbA_{1c}水平。

1.4 统计学处理 采用SPSS 13.0统计软件进行数据处理,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用重复测量方差分析或单因素方差分析。统计结果取双尾(2-sided)值,检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 术前、术后血糖相关指标的比较 术前各组大鼠空腹血糖、HbA_{1c}差异均无统计学意义。术后空腹血糖:RYGBP和BPD术后1~24周空腹血糖显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且两组间差异无统计学意义,假手术组术后1~24周空腹血糖未见明显变化(表1)。

表1 各组大鼠空腹血糖变化
Tab 1 Fasting blood glucose changes of rats in each group

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

Group	Pre-operation	Time after operation t/week					
		1	3	6	9	12	24
RYGBP	12.83±4.20	7.12±1.40*	8.87±1.57*	9.13±1.92*	8.92±1.84*	9.21±1.22*	9.12±1.75*
BPD	13.10±3.50	5.95±1.35**	7.61±1.31**	8.87±1.71**	9.06±1.51*	9.44±1.75*	8.74±1.53*
Sham	12.24±3.33	11.15±2.27	12.38±2.14	12.45±1.54	12.66±2.64	11.89±2.34	12.38±3.21

** $P < 0.01$, * $P < 0.05$ vs Pre-operation

2.2 术后空腹胰岛素、HOMA-IR指数的比较 各组空腹胰岛素水平未见显著变化(表2)。与术前(0周)相比,RYGBP组和BPD组术后1~24周HOMA-IR指数显著降低($P < 0.05$);同时点两组间比较,术后1~24周BPD组HOMA-IR指数显

著低于RYGBP组($P < 0.05$,表3)。

2.3 术后HbA_{1c}的比较 与术前相比,术后12、24周RYGBP组和BPD组HbA_{1c}显著降低($P < 0.01$),但两组间无明显差别;假手术组术后12、24周HbA_{1c}未见显著变化(表4)。

2.4 术后24周大鼠死亡率的比较 RYGBP组纳入大鼠16只,成活15只,死亡1只,于术后2d死于消化道出血,死亡率为6%;BPD组纳入16只,成活8只,死亡8只,术后1d即有1只死于酮症酸中毒,术后3d内2只死于消化道出血,术后1周内3只死于持续腹泻致脱水,1只死于吻合口梗阻,术后3周内1只死于营养不良极度消瘦,死亡率达50%。BPD组术后24周死亡

率高于RYGBP组(50% vs 6%, $P < 0.05$)。

2.5 术后并发症发生率的比较 BPD组术后共有10只大鼠于术后3d始出现不同程度腹泻、营养不良等并发症,RYGBP组3只大鼠于术后4d始出现腹泻,于1周内缓解。术后1周RYGBP组大鼠体质质量降低,明显低于BPD组($P < 0.05$),说明BPD对大鼠营养吸收功能影响较RYGBP显著(表5)。

表2 各组大鼠空腹胰岛素水平的变化

Tab 2 Fasting insulin levels of rats in each group

($\bar{x} \pm s$, $z_B/[mIU \cdot L^{-1}]$)

Group	Pre-operation	Time after operation <i>t</i> /week					
		1	3	6	9	12	24
RYGBP	16.75±1.85	15.47±1.57	14.68±1.58	15.45±1.36	15.30±2.07	14.82±2.40	14.94±2.75
BPD	16.31±1.77	15.52±3.14	15.04±2.52	15.55±3.01	15.04±3.18	14.70±2.71	14.74±3.04
Sham	16.17±1.75	15.75±2.71	16.01±1.75	15.95±1.79	16.21±1.81	15.49±1.70	15.58±1.71

Fasting insulin levels in each group have no significant change

表3 各组大鼠胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)的变化

Tab 3 Insulin resistance indices of rats in each group

($\bar{x} \pm s$)

Group	Pre-operation	Time after operation <i>t</i> /week					
		1	3	6	9	12	24
RYGBP	9.55±1.82	5.02±1.77*	5.93±1.54*	6.25±2.05*	6.20±1.84*	6.06±2.10*	6.05±1.85*
BPD	10.91±1.77	4.88±1.84*△	4.78±2.01*△	5.35±2.19*△	5.74±2.14*△	6.07±1.78*△	5.91±1.53*△
Sham	9.60±1.78	9.09±2.73	9.41±2.25	9.45±1.90	9.71±1.84	8.93±1.73	9.48±2.07

* $P < 0.05$ vs Pre-operation; △ $P < 0.05$ vs RYGBP group

表4 各组大鼠HbA_{1c}的变化

Tab 4 Glycosylated hemoglobin of rats in each group

($\bar{x} \pm s$, D/10 g Hb)

Group	Pre-operation	Time after operation <i>t</i> /week		
		6	12	24
RYGBP	41±10	38±15**	36±12**	35±15**
BPD	40±13	38±9**	34±13**	35±14**
Sham	42±12	41±14	39±13	42±13

** $P < 0.01$ vs Pre-operation

表5 各组大鼠体质量变化

Tab 5 Body weight of rats in each group

($\bar{x} \pm s$, m/g)

Group	Pre-operation	Time after operation <i>t</i> /week		
		1	3	6
RYGBP	312±23	298±35*	338±69*	375±53*
BPD	324±34	261±42	302±74	331±65
Sham	319±31	317±34*	343±52*	387±39*

* $P < 0.05$ vs BPD group

3 讨论

RYGBP、BPD等多种减肥术式对T2DM具有

较好疗效。本研究结果证实此两种术式对大鼠非肥胖T2DM的血糖控制水平有明显改善,两组间差异不显著。其可能的机制分析如下:(1)T2DM发病机制与食物过多对近端小肠黏膜壁细胞慢性刺激,诱导产生某些T2DM致病因子有关^[7-8]。两种手术的共同特点是消化道重建改变了食物生理流向,避免了食物对近端小肠(十二指肠和近端空肠)的慢性刺激,并使未完全消化食物提前进入远端小肠(回肠特别是末端回肠),故两组大鼠术后血糖均下降。BPD由于旷置肠段较RYGBP长,食物刺激产生的致病因子减少甚至停止,胰岛素抵抗作用改善^[9],故术后早期降血糖效果更为显著。(2)两种手术使食物提前到达远端小肠,预先刺激其黏膜壁细胞,促使其产生某些肠道激素,进而起到治疗T2DM的作用。RYGBP和BPD对糖尿病的影响是由胃肠道激素分泌的改变介导^[10]。已有研究^[11]发现,转流术后血糖下降的同时伴有胰高血糖素样肽-1(GLP-1)的升高。GLP-1是一种生理性肽类肠道激素,由末端回肠L细胞分泌,抑制胰高血糖素的分泌,且有降低食欲的作用^[12]。本研究结果提示,BPD术后改善血糖控制

效果,可能部分是通过食物提前到达末端回肠,增加GLP-1等胃肠激素的分泌进而促进胰岛素分泌而起作用。(3)Alexandrides等^[13]报道137例T2DM患者,16例行RYGBP,111例行BPD,术后1个月血糖水平即明显下降,而体质指数在术后12个月才有明显改善。本实验结果支持上述观点,两组大鼠术后6周体质量与术前相比改善并不显著,提示RYGBP和BPD对2型糖尿病均有相似的降血糖作用,并且体质量的减轻并不优先于血糖控制的改善。

本研究发现,尽管两种术式对非肥胖T2DM降糖效果显著,但BPD带来的手术死亡率明显高于RYGBP,且术后并发症明显较多。可能的原因分析如下:(1)BPD较RYGBP术式旷置肠管更长,使胆胰液不再经过和刺激空肠、近端回肠,糖、脂肪、蛋白质、脂溶性维生素在十二指肠、空肠和上段回肠不能得到充分消化和吸收,引起营养物质的消化吸收障碍,倾倒综合征,伴有脂肪痢,氮丢失,及铁、维生素B₁₂、叶酸、钙、维生素D和维生素B₁等微量元素营养缺乏。(2)必需微量元素三价铁需在酸性环境下转化成二价铁被吸收,且二价铁的吸收在十二指肠和空肠上部进行,因此BPD术后更易致铁缺乏,并不可避免发生恶性贫血。(3)本研究中,BPD术后出现腹泻、营养不良等并发症的大鼠较RYGBP组多,术后1周RYGBP组体质量降低明显低于BPD组,说明BPD对大鼠营养吸收功能影响较RYGBP组显著。两种术式旷置不同长度小肠,影响到消化吸收功能,旷置小肠越长,对消化吸收功能的影响越大,同时胃肠道的不适反应如腹泻、呕吐,导致营养不良加重,可能发生细胞衰竭而进一步加重小肠消化吸收障碍,进而体质量减轻^[4]。(4)术后恢复期间大鼠可能发生饱腹感觉紊乱^[14]。早期饱满感认为是胃切除的后果,后期不单纯是因为残胃过小,还考虑是胃肠激素分泌变化,如抑胃肽、瘦素等,通过调节下丘脑神经肽的表达,抑制饥饿感和进食欲望,抑制胃排空及胃肠蠕动。

国外临床研究报道,对肥胖T2DM患者行外科手术,术后30d的死亡率,RYGBP为0.5%,胆胰分流或伴十二指肠转位术为1.1%^[1]。本实验结果,术后24周RYGBP组死亡率为6%,BPD组死亡率达50%。最常见的手术相关死因是吻合口瘘,另外非致命并发症有吻合口狭窄、溃疡、上消化道出血(消化道出血)、倾倒综合征等。本研究结果提示,尽管两组大鼠术后出现不同程度腹泻、营养不良,但BPD组术后出现的并发症较RYGBP组严重且不可自愈。另外,BPD的手术持续时间较RYGBP长,损伤大,术后应激性血糖升高致酮症酸中毒可能也是

BPD术后死亡率高、并发症多的原因之一。本研究发现,RYGBP的手术安全性明显高于BPD,是更适于非肥胖T2DM的降糖术式。

综上所述,RYGBP和BPD具有相似的降血糖作用,但RYGBP术后死亡率明显低于BPD,术后并发症少,提示RYGBP可能更适于治疗非肥胖T2DM,但这一结果仍有待进一步的临床研究及动物实验验证。

[参考文献]

- [1] Buchwald H, Williams S E. Bariatric surgery worldwide 2003 [J]. *Obes Surg*, 2004, 14: 1157-1164.
- [2] Cummings D E, Flum D R. Gastrointestinal surgery as a treatment for diabetes [J]. *JAMA*, 2008, 299: 341-343.
- [3] 王瑜, 王燕婷, 王烈. 胃转流术对非肥胖型2型糖尿病的治疗作用 [J]. *中国普通外科杂志*, 2008, 17: 1003-1006.
- [4] Scopinaro N, Marinari G M, Camerini G B, Papadia F S, Adami G F. Specific effects of biliopancreatic diversion on the major components of metabolic syndrome: a long-term follow-up study [J]. *Diabetes Care*, 2005, 28: 2406-2411.
- [5] 王芬, 何华亮, 刘铜华. 自发的2型糖尿病动物模型 [J]. *中国实验动物学报*, 2007, 15: 395-398.
- [6] Rubino F, Forgione A, Cummings D E, Vix M, Gnuli D, Mingrone G, et al. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes [J]. *Ann Surg*, 2006, 244: 741-749.
- [7] Rubino F. Is type 2 diabetes an operable intestinal disease? A provocative yet reasonable hypothesis [J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(Suppl 2): S290-S296.
- [8] Pories W J, Albrecht R J. Etiology of type II diabetes mellitus: role of the foregut [J]. *World J Surg*, 2001, 25: 527-531.
- [9] Camastra S, Manco M, Mari A, Baldi S, Gastaldelli A, Greco A V, et al. Beta-cell function in morbidly obese subjects during free living: long-term effects of weight loss [J]. *Diabetes*, 2005, 54: 2382-2389.
- [10] Mingrone G. Role of the incretin system in the remission of type 2 diabetes following bariatric surgery [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2008, 18: 574-579.
- [11] 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肽-1的影响 [J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2009, 244: 466-469.
- [12] Patriti A, Aisa M C, Annetti C, Sidoni A, Galli F, Ferri I, et al. How the hindgut can cure type 2 diabetes. Ileal transposition improves glucose metabolism and beta-cell function in Goto-kakizaki rats through an enhanced Proglucagon gene expression and L-cell number [J]. *Surgery*, 2007, 142: 74-85.
- [13] Alexandrides T K, Skroubis G, Kalfarentzos F. Resolution of diabetes mellitus and metabolic syndrome following Roux-en-Y gastric bypass and a variant of biliopancreatic diversion in patients with morbid obesity [J]. *Obes Surg*, 2007, 17: 176-184.
- [14] Ballantyne G H, Gumbs A, Modlin I M. Changes in insulin resistance following bariatric surgery and the adipoinular axis: role of the adipocytokines, leptin, adiponectin and resistin [J]. *Obes Surg*, 2005, 15: 692-699.