

doi:10.3969/j.issn.1007-855x.2013.05.014

## 离断不同空肠距离对2型糖尿病小型猪降糖分析

黄映光, 龚昆梅, 孙若飞, 朱宇, 王昆华, 赵泉

(昆明理工大学附属医院/云南省第一人民医院 普外一科, 昆明 650032)

**摘要:** 为明确 Trietz 韧带下离断不同空肠距离对2型糖尿病(Type 2 diabetes, T2DM)滇南小耳猪动物模型术后血糖的影响, 将20只雌性滇南小耳猪随机分为正常对照组(NC组)、糖尿病对照组(DC组)、糖尿病手术1组(DO1组)和2组(DO2组), 每组5只。DC、DO1及DO2组采用高糖高脂饮食加小剂量链脲佐菌素诱导建立T2DM动物模型。建模成功后(第8周末)DO1组胃转流术(Roux-en-Y gastric bypass, RYGB)(Treitz韧带下3m离断空肠), DO2组RYGB(Treitz韧带下6m离断空肠), 监测各组术前、术后2、4及8周空腹血糖、血清胰岛素、胰高血糖素样肽-1(Glp-1)、葡萄糖依赖性促胰岛素释放肽(GIP), 并比较抵抗指数(HOMA-IR)变化。与DC组相比, DO1、DO2组术后血清胰岛素和Glp-1浓度明显升高( $P < 0.05$ ), 胰岛素抵抗明显改善( $P < 0.05$ ); DO1、DO2组空腹血糖和GIP浓度明显下降( $P < 0.05$ ), DO2组血糖下降更明显( $P < 0.05$ )。实验显示: Treitz韧带下更远距离离断空肠可获更好降糖效果。

**关键词:** 2型糖尿病; 胃转流术; 降糖效果

**中图分类号:** R587.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1007-855X(2013)05-0080-05

### Hypoglycemic Effect of Different Jejunum Amputation Distance on Type 2 Diabetes in Miniature Pigs

HUANG Ying-guang, GONG Kun-mei, SUN Ruo-fei,

ZHU Yu, WANG Kun-hua, ZHAO Quan

(Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology/Department of General Surgery of First people's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650032, China)

**Abstract:** To study the effect of different jejunum amputation distance under Trietz ligament transaction on the blood glucose, 20 healthy female southern Yunnan miniature pigs are randomly divided into normal control group (NC group,  $n = 5$ ) and diabetic control group (DC group,  $n = 5$ ), diabetes surgery in group 1 (DO1 group,  $n = 5$ ) and diabetes surgery in group 2 (DO2 group,  $n = 5$ ). DO1, DO2 and DC group miniature pigs are provided with high sugar high fat diet and small doses of streptozotocin to induce and establish type 2 diabetic models. When the models are stable (8th weeks), the DO1 group has Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) (jejunum Treiz ligament expansion set to 3m), and the DO2 group RYGB (the jejunum Treiz ligament expansion set to 6m). Fasting blood glucose, serum insulin enzyme-linked immunosorbent assay, pancreatic glucagon-like peptide-1 (Glp-1), glucose-dependent insulin-releasing (GIP) and the insulin resistance index (HOMA-IR) of all miniature pigs peptide are monitored before and postoperative 2th, 4th, 8th weeks. Compared with those of DC group, the concentrations of serum insulin and GLP-1 in DO1 and DO2 groups are significantly increased

**收稿日期:** 2013-04-06. **基金项目:** 云南省应用基础研究基金资助项目(2009ZC116M).

**作者简介:** 黄映光(1974-), 男, 主治医师. 主要研究方向: 胃肠道肿瘤. **E-mail:** 13700649675@163.com

**通信作者:** 赵泉(1975-), 男, 博士, 副主任医师. 主要研究方向: 消化道肿瘤, 临床营养.

**E-mail:** zhaoquan23532001@yahoo.com.cn

( $P < 0.05$ ) and the insulin resistance is improved significantly ( $P < 0.05$ ), while the fasting blood glucose and GIP are significantly lower ( $P < 0.05$ ). The blood glucose of DO2 group decreases even more significantly ( $P < 0.05$ ). It is shown through the results that the more remote jejunum amputation distance under Treitz ligament obtains better postoperative hypoglycemic effect.

**Key words:** Type 2 diabetes; Roux-en-Y gastric bypass; hypoglycemic effect

## 0 引言

胃转流术 (gastric bypass, RYGB) 治疗肥胖型 2 型糖尿病 (Type 2 diabetes, T2DM) 的疗效已得到肯定<sup>[1-4]</sup>. 美国 2009 年糖尿病防治指南中已将该手术列入治疗标准. RYGB 术中 treiz 韧带下离断空肠距离与手术疗效间关系, 目前尚不明确. 本研究以 T2DM 滇南小耳猪动物模型为实验对象, 比较 treiz 韧带下离断不同空肠距离的降糖效果.

## 1 材料和方法

### 1.1 主要试剂和药品

猪葡萄糖依赖性胰岛素释放多肽 (GIP) 及猪胰高血糖素样肽-1 (Glp-1) ELISA 试剂盒 (上海科兴商贸有限公司); 链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) (美国 Sigma 公司).

### 1.2 实验方法

#### 1.2.1 实验动物分组和 2 型糖尿病动物模型的建立

健康雌性滇南小耳猪 20 头, 2~3 月龄, 体重  $14.51 \pm 2.78$  kg (由昆明医科大学动物所提供), 随机分正常对照组 (NC)、糖尿病对照组 (DC)、糖尿病手术 1 组 (DO1) 和 2 (DO2) 组, 每组 5 只, 分圈饲养, 室温  $18 \sim 25^\circ\text{C}$ , 相对湿度  $50\% \sim 80\%$ , 自由采食、饮水. NC 组动物饲喂普通饲料; DO1、DO2 和 DC 组喂高糖高脂饲料辅以小剂量 STZ 诱导建立 T2DM 动物模型<sup>[5-6]</sup>, 以连续三次所测空腹血糖  $\geq 11.1$  mmol/L 判定造模成功<sup>[7]</sup>. DO、DO1 和 DO2 组继续喂养高糖高脂饮食.

#### 1.2.2 麻醉和手术

采用氯胺酮联合戊巴比妥钠麻醉. 切除远端胃, 残胃体积仅余留约  $30\% \sim 40\%$ , DO1 组距 Treitz 韧带 3 m 切断空肠, DO2 组 6 m 处切断. 远端空肠与残胃后壁吻合, 近端在胃-空肠吻合口以远约 50 cm 处行空-空肠端侧吻合. 术后禁食不禁饮 3 d, 添加葡萄糖和符合氨基酸制剂. 3 d 后由流质、半流质饮食逐渐恢复到高糖高脂饲料饲喂.

#### 1.2.3 血糖测定

观察四组动物实验期饮食水及活动量情况. 全自动血糖仪及配套血糖试纸法测定初始, 第 4、6、8、10、12、16 周末的血糖.

#### 1.2.4 血清因子测定

分别采集各组小型猪初始、术前 (8 周末)、术后 2、4、8 周的外周静脉血各 5 mL,  $3\,000$  r/min 离心 15 min, 取血浆上清,  $-80^\circ\text{C}$  冰箱保存. 用酶联免疫吸附试验法 (ELISA) 检测血清胰岛素、GLP-1 及 GIP 浓度.

#### 1.2.5 计算胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)

$$\text{HOMA-IR} = \text{空腹血糖水平 (FPG, mmol/L)} \times \text{空腹胰岛素水平 (FINS, mIU/L)} / 22.5^{[8]}$$

### 1.3 统计学处理

用 spss17.0 软件分析数据. 实验数据采用  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 组间均数比较采用配对  $t$  检验. 以  $P < 0.05$  时两组间差异有统计学意义.

## 2 实验结果

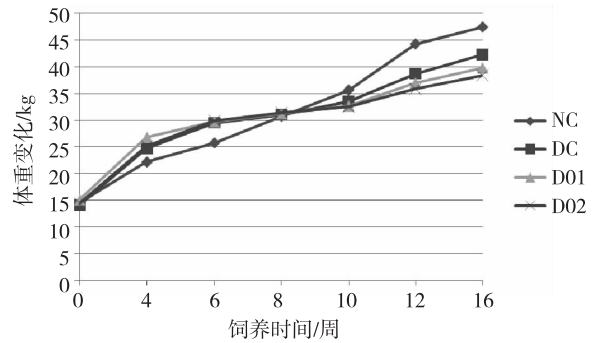
### 2.1 造模两组动物一般情况的变化

DO2 组一只小型猪因麻醉意外死亡. DC、DO1、DO2 组在造模成功后出现明显多食多饮情况, 活动量

较 NC 组明显减少. RYGB 术后 DO1、DO2 组多饮多食情况较 DC 组明显改善, 术后 8 周四组体重存在差异, 如图 1.

2.2 四组动物血糖变化

实验初始各组间空腹血糖值均 < 7.0 mmol/L, 组间无差异 ( $P > 0.05$ ). DC、DO1、DO2 组小型猪在注射 STZ 后 1 周内血糖均升高, 给药后 2 周内达到造模标准. 成模后观察 2 周, 血糖波动在成模标准之上. DO1 和 DO2 组血糖在术后逐渐下降, 术后 8 周末, 空腹血糖 DO1 组由术前 ( $17.62 \pm 6.05$ ) mmol/L 降到 ( $11.26 \pm 1.15$ ) mmol/L ( $P < 0.05$ ), DO2 组由术前 ( $15.70 \pm 3.84$ ) mmol/L 降到 ( $7.98 \pm 0.95$ ) mmol/L ( $P < 0.05$ ), 两组间比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), DO2 组与 NC 组比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1.



注: 横坐标表示饲养时间, 单位(周); 纵坐标体质量 (kg)

图1 四组动物体重变化情况曲线图  
Fig.1 Weight change graph of four groups of miniature pigs

表 1 四组血糖情况比较

Tab.1 Comparison of the blood glucose of four groups ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)

组别	n	初始	4 周	6 周(成模)	术前(8 周)	术后 2 周(10)	术后 4 周(12)	术后 8 周(16)
NC	5	5.36 ± 1.22 a	5.69 ± 0.80 a	6.48 ± 0.58 a	6.44 ± 1.34 a	5.20 ± 0.34 a	5.14 ± 0.76 a	5.90 ± 1.26 a
DC	5	4.98 ± 0.48 a	6.58 ± 0.64 a	17.04 ± 3.07 b	16.36 ± 4.74 b	18.45 ± 3.25 b	17.94 ± 2.61 b	18.86 ± 2.49 b
DO1	5	5.04 ± 0.76 a	6.52 ± 0.66 a	19.28 ± 4.60 b	17.62 ± 6.05 b	11.30 ± 1.47 c	11.40 ± 1.47 c	11.26 ± 1.15 c
DO2	4	5.88 ± 0.74 a	7.48 ± 1.22 b	17.82 ± 2.98 b	15.70 ± 3.84 b	11.25 ± 2.08 c	8.48 ± 2.04 d	7.98 ± 0.95 a

注: “ $\bar{x} \pm s$ ” 后字母表示显著性水平, 字母相同表示两组之间不存在显著性差异 ( $P > 0.05$ ), 字母相异表示两组之间存在显著性差异 ( $P < 0.05$ ).

2.3 实验前后血清胰岛素浓度变化

实验初始时血清胰岛素组间无差异 ( $P > 0.05$ ), DC、DO1、DO2 组血清胰岛素浓度在成模时较初始时明显降低 ( $P < 0.05$ ). RYGB 术后 DO1、DO2 组血清胰岛素浓度逐渐升高. 术后 8 周末, DO1 组由术前 ( $1.81 \pm 0.17$ ) mIU/L 升到 ( $2.60 \pm 0.27$ ) mIU/L ( $P < 0.05$ ), DO2 组由术前 ( $1.81 \pm 0.43$ ) mIU/L 升到 ( $2.74 \pm 0.11$ ) mIU/L ( $P < 0.05$ ), 两组间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 与 NC、DC 组相比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2.

表 2 四组血清胰岛素比较

Tab.2 Comparison of the serum insulin of four groups ( $\bar{x} \pm s$ , mIU/L)

组别	n	初始	4 周	术前(8 周)	术后 2 周	术后 4 周	术后 8 周
NC	5	2.69 ± 0.51a	2.73 ± 0.16a	2.82 ± 0.11a	2.81 ± 0.13a	2.78 ± 0.10a	2.82 ± 0.26a
DC	5	2.83 ± 0.49a	4.42 ± 0.95b	1.94 ± 0.13b	2.04 ± 0.14b	2.06 ± 0.13b	1.92 ± 0.14b
DO1	5	2.91 ± 0.28a	4.17 ± 0.44b	1.81 ± 0.17b	2.59 ± 0.19a	2.71 ± 0.25a	2.60 ± 0.27a
DO2	4	2.80 ± 0.15a	4.23 ± 0.87b	1.81 ± 0.43b	2.75 ± 0.15a	2.67 ± 0.14a	2.74 ± 0.11a

注: “ $\bar{x} \pm s$ ” 后字母表示显著性水平, 字母相同表示两组之间不存在显著性差异 ( $P > 0.05$ ), 字母相异表示两组之间存在显著性差异 ( $P < 0.05$ ).

2.4 实验前后血清 GIP 浓度变化

实验初始时血清 GIP 浓度组间无差异 ( $P > 0.05$ ), DC、DO1、DO2 组血清 GIP 浓度在成模时较初始时明显升高 ( $P < 0.05$ ), DO1、DO2 组在术后逐渐下降. 术后 8 周末 GIP 浓度, DO1 组由术前 ( $108.53 \pm 18.55$ ) 降到 ( $67.92 \pm 11.52$ ) mmol/L ( $P < 0.05$ ), DO2 组由 ( $100.39 \pm 2.24$ ) mmol/L 降到 ( $47.38 \pm 5.86$ ) mmol/L ( $P < 0.05$ ), DO1 组明显低于 DO2 组, 两组间差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 与 NC、DC 组相比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3.

表3 四组血清 GIP 比较

Tab. 3 Comparison of the serum GIP of four groups ( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)

组别	<i>n</i>	初始	术前(8周)	术后2周	术后4周	术后8周
NC	5	85.28 ± 23.54a	71.53 ± 5.97a	80.41 ± 7.60a	72.58 ± 9.69a	70.34 ± 5.18a
DC	5	71.82 ± 22.34a	101.78 ± 21.61b	109.53 ± 12.58b	111.46 ± 12.73b	104.85 ± 17.50b
DO1	5	82.01 ± 8.30a	108.53 ± 18.55b	69.65 ± 8.71a	59.42 ± 11.44a	67.92 ± 11.52a
DO2	4	79.54 ± 8.34a	100.39 ± 2.24b	49.04 ± 6.46c	50.00 ± 8.08c	47.38 ± 5.86c

注: “ $\bar{x} \pm s$ ”后字母表示显著性水平, 字母相同表示两组之间不存在显著性差异( $P > 0.05$ ), 字母相异表示两组之间存在显著性差异( $P < 0.05$ ).

## 2.5 实验前后血清 GLP-1 浓度变化

实验初始及术前血清 GLP-1 浓度组间无差异( $P > 0.05$ ), DO1、DO2 组在术后逐渐升高, 术后8周末 GLP-1 浓度, DO1 组由术前(3.14 ± 0.63) mmol/L 升到(3.90 ± 0.31) mmol/L ( $P < 0.05$ ), DO2 组由(2.71 ± 0.33) mmol/L 升到(4.67 ± 0.35) mmol/L ( $P < 0.05$ ), DO1 组明显低于 DO2 组, 两组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 与 NC, DC 组相比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表4.

表4 四组血清 GLP-1 比较

Tab. 4 Comparison of the serum GLP-1 of four groups ( $\bar{x} \pm s$ , pmol/L)

组别	<i>n</i>	初始	术前(8周)	术后2周	术后4周	术后8周
NC	5	2.66 ± 0.41a	2.83 ± 0.62a	2.66 ± 0.40a	3.02 ± 0.45a	2.67 ± 0.41a
DC	5	2.89 ± 0.42a	2.64 ± 0.75a	2.65 ± 0.44a	2.85 ± 0.57a	2.65 ± 0.39a
DO1	5	2.58 ± 0.82a	3.14 ± 0.63a	3.81 ± 0.51b	3.80 ± 0.35b	3.90 ± 0.31b
DO2	4	2.94 ± 0.51a	2.71 ± 0.33a	4.68 ± 0.34c	5.06 ± 0.58c	4.67 ± 0.35c

注: “ $\bar{x} \pm s$ ”后字母表示显著性水平, 字母相同表示两组之间不存在显著性差异( $P > 0.05$ ), 字母相异表示两组之间存在显著性差异( $P < 0.05$ ).

## 2.6 实验前后胰岛素抵抗指数变化

实验初始时胰岛素抵抗指数组间无差异( $P > 0.05$ ), DC、DO1、DO2 组小型猪胰岛素抵抗指数在成模时较初始时明显升高( $P < 0.05$ ), DO1、DO2 组在术后逐渐下降, 术后8周末, 三组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ ). DO2 组最低, 与 NC 组比较差异无统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表5.

表5 四组胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)比较

Tab. 5 Comparison of the insulin resistance index(HOMA-IR) of four groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	初始	4周	术前(8周)	术后2周	术后4周	术后8周
NC	5	0.66 ± 0.24a	0.71 ± 0.14a	0.80 ± 0.28a	0.65 ± 0.06a	0.64 ± 0.10a	0.74 ± 0.19a
DC	5	0.62 ± 0.07a	1.28 ± 0.20b	1.38 ± 0.30b	1.59 ± 0.25b	1.65 ± 0.29b	1.60 ± 0.19b
DO1	5	0.76 ± 0.14a	1.28 ± 0.33b	1.66 ± 0.57b	1.39 ± 0.20b	1.29 ± 0.11c	1.25 ± 0.17c
DO2	4	0.73 ± 0.06a	1.40 ± 0.30b	1.23 ± 0.26b	1.24 ± 0.17b	1.00 ± 0.24a	0.97 ± 0.11a

注: “ $\bar{x} \pm s$ ”后字母表示显著性水平, 字母相同表示两组之间不存在显著性差异( $P > 0.05$ ), 字母相异表示两组之间存在显著性差异( $P < 0.05$ ).

## 3 讨论

T2DM 的传统治疗主要采用以内科治疗为主的综合疗法, 包括饮食控制、适当运动和使用降糖药物, 但都不能使糖尿病及其并发症得到良好控制, 且患者终身服药和注射胰岛素的长期依从性较差. 减肥手术中 RYGB 术能较好地平衡手术风险与收益, 被美国医生广泛用于治疗病态肥胖症患者. Rubino 等<sup>[9]</sup>的研究初步表明: 手术对非肥胖型 T2DM 患者同样有效.

RYGB 使十二指肠和至少部分空肠无食物通过, 产生两个明显后果: 未消化或未完全消化的食物较早

被送至回肠;十二指肠和空肠被排斥出肠-胰岛素轴,提示RYGB对糖尿病的影响可能是由胃肠道激素分泌的改变所致,与GIP和GLP-1等胃肠激素分泌水平的改变相关<sup>[9]</sup>。

本实验结果显示:RYGB术后DO1、DO2组动物血糖水平明显下降,胰岛素分泌水平明显提高,胰岛素抵抗得到改善;GIP水平下降,GLP-1分泌增高。术后两组间比较发现:胰岛素分泌水平无差异,DO2组GIP明显低于DO1组,GLP-1明显高于DO1组。DO2组胰岛素抵抗指数和血糖水平下降更为明显,接近正常水平,与NC组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

研究结果提示:RYGB术中屈氏韧带下离断不同空肠距离影响了术后的降糖作用,较远的离断距离能使胰岛素抵抗指数和血糖水平下降更为明显。屈氏韧带下离断不同空肠距离的降糖疗效差异可能与肠促胰岛素(GIP、GLP-1)的分泌变化有关,具体机制有待进一步深入研究。

#### 参考文献:

- [1] Lima M M, Pareja J C, Alegre S M, et al. Acute effect of roux-en-Y gastric bypass on whole-body insulin sensitivity; a study with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(8):3871-3875.
- [2] Bevilacqua M, Dominguez L J, Riglini V, et al. Acute parathyroid hormone increase by oral peptones administration after roux-en-Y gastric bypass surgery in obese subjects: role of phosphate in the rapid control of parathyroid hormone release [J]. *Surgery*, 2010, 147(5):655-661.
- [3] Kashyap S R, Daud S, Kelly K R, et al. Acute effects of gastric bypass versus gastric restrictive surgery on beta-cell function and insulinotropic hormones in severely obese patients with type 2 diabetes[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2010, 34(3):462-471.
- [4] Peterli R, Wölfelnerhanssen B, Peters T, et al. Improvement in glucose metabolism after bariatric surgery: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective randomized trial [J]. *Ann Surg*, 2009, 250(2):234-241.
- [5] Srinivasan K, Viswanad B, Asrat L, et al. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening [J], 2005, 52(4):313-320.
- [6] 沈亚非, 徐焱成. 链脲佐菌素诱导实验性糖尿病大鼠模型建立的研究[J]. *实用诊断与治疗杂志*, 2005, 19(2):79.
- [7] 陈华. 小型猪糖尿病模型[J]. *中国实验动物学报*, 2008, 16(6):458-462.
- [8] Haffner S M, Gonzalez C, Miittien H, et al. A prospective analysis of the HOMA model. The Mexico City Diabetes Study[J]. *Diabetes care*, 19(10):1138-1141.
- [9] Rubino F, Marescaux J. Effect of duodenal-jejunal exclusion in a non-obese animal model of type 2 diabetes; a new perspective for an old disease[J]. *Ann Surg*, 2004, 239(1):1-11.