论著

文章编号:1000-5404(2012)17-1766-05

胃转流术降低2型糖尿病大鼠肝脏FoxO1因子的表达

陈志雄,张 军,张刘平,寇 耀,蒙长远,张 能,汪志红 (400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院胃肠外科)

[摘要] **目的** 研究胃转流术对2型糖尿病大鼠肝脏FoxO1表达的影响。**方法** 40只SD大鼠随机分为糖尿病手术组(A组)、假手术组(B组)、正常对照组(C组)、糖尿病对照组(D组),每组10只。C、D组按A、B组术前和术后4、8、16、24周检测空腹血糖、空腹和餐后血清胰岛素、胰高血糖素样肽(GLP-1)。24周后处死各组大鼠,免疫组化和Western blot检测各组肝脏中FoxO1的表达。**结果** A组术后4周空腹血糖由术前的(20.2±2.1)mmol/L降至(10.5±2.5)mmol/L,术后24周空腹血糖为(7.7±1.1)mmol/L,术后4周空腹胰岛素由术前(2.87±0.08)mU/L增至(2.91±0.08)mU/L,术后24周空腹胰岛素为(3.00±0.06)mU/L;术后4周空腹血清GLP-1由术前(8.7±0.9)pmol/L升至(13.2±1.0)pmol/L,术后24周为(23.5±0.2)pmol/L。A组术后24周肝脏FoxO1表达量为18.4±1.2,B组为37.6±0.5,C、D两组分别为9.2±1.0、35.8±0.4,A组术后FoxO1的表达量明显低于B、D组,差异有统计学意义($P<0.05$)。A组血清GLP-1浓度与肝脏FoxO1的表达量成负相关($r=-0.864$,$P<0.05$)。**结论** 胃转流术可显著降低2型糖尿病大鼠肝脏FoxO1的表达,降低血糖。

[关键词] 胃转流术;2型糖尿病;FoxO1

[中图法分类号] R363.272; R587.1; R656.61 [文献标志码] A

Effect of gastric bypass on FoxO1 expression in liver of rats with type 2 diabetes

Chen Zhixiong, Zhang Jun, Zhang Liuping, Kou Yao, Meng Changyuan, Zhang Neng, Wang Zhihong (Department of Gastrointestinal Surgery, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the effect of gastric bypass on FoxO1 expression in the liver of rats with type 2 diabetes, and to explore the mechanism for gastric bypass ameliorating type 2 diabetes. **Methods** Forty SD rats were randomly divided into a diabetes operation group (group A, $n=10$), a diabetes sham operation group (group B, $n=10$), a normal control group (group C, $n=10$) and a diabetes group (group D, $n=10$). The levels of fasting blood glucose (FBG), fasting and postprandial insulin and glucagon-like peptide-1(GLP-1) were measured before operation and at 4, 8, 16 and 24 weeks after operation. All the rats were sacrificed after 6 months, and the expression of FoxO1 in rat livers was determined by immunohistochemistry and Western blotting. **Results** As for the group A, the level of FBG decreased from 20.2±2.1 mmol/L before operation to 10.5±2.5 mmol/L at 4 weeks and 7.7±1.1 mmol/L at 24 weeks after operation, respectively. The level of fasting insulin increased from 2.87±0.08 mU/L before operation to 2.91±0.08 mU/L at 4 weeks and 3.0±0.06 mU/L at 24 weeks after operation, respectively. The level of fasting GLP-1 increased from 8.7±0.9 pmol/L before operation to 13.2±1.0 pmol/L at 4 weeks and 23.5±0.2 pmol/L at 24 weeks after operation, respectively. The expression level of FoxO1 was significantly lower in the group A (18.4±1.2) than in the group B (37.6±0.5) and group D (35.8±0.4) ($P<0.05$), and the FoxO1 expression was positively correlated with the serum level of GLP-1 in the group A ($r=-0.864$, $P<0.05$). **Conclusion** Gastric bypass can significantly reduce the levels of blood glucose and FoxO1 expression in the liver of rats with type 2 diabetes.

[**Key words**] gastric bypass; type 2diabetes mellitus; FoxO1 (FKHR)

Corresponding author: Zhang Jun, E-mail zjun2323@yahoo.com.cn

[通信作者] 张 军,E-mail zjun2323@yahoo.com.cn

最新调查显示目前中国糖尿病的发病率已接近10%,糖尿病患者人数已超过 9 200 万,居全球第 1 位[1]。目前对于 2 型糖尿病(T2DM)的治疗方法仍以内科治疗为主,包括饮食控制、生活方式调节、口服各种降糖药以及注射胰岛素等,但患者内科治疗依从性差[2]。另外胰腺和胰岛细胞的移植手术由于排斥、免疫抑制剂的副作用以及供体缺少等因素制约了其临床应用。20 世纪 80 年代,Pories 等[3]偶然发现减肥手术有降糖作用。现在胃转流术已被认为是一种能有效治疗 T2DM 的手段[4],但其确切降糖机制仍未完全阐明。本实验采用高脂喂养 4 周加链脲佐菌素诱导 2 型糖尿病大鼠模型,然后对造模成功的大鼠行胃转流术,分析手术前后各组大鼠的血糖、胰岛素、GLP-1、FoxO1 的变化,初步了解胃转流术的降糖作用及其可能的机制。

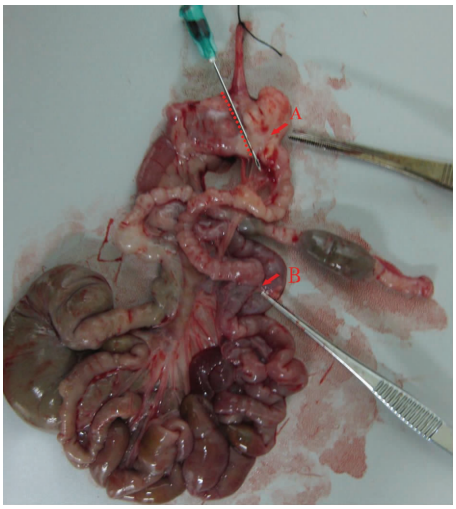
1 材料与方法

1.1 动物分组和主要试剂、器材

40 只 12 周龄雄性 SD 大鼠(重庆医科大学实验动物中心提供,合格证号:SCXK 渝 20020001),体质量 210 ~ 242 g。术前大鼠适应性喂养 5 d,持续供给饲料和水,保持 12 h 昼夜交替光照、平均室温 26 ℃、相对湿度 46%。成功建模成 T2DM 大鼠 30 只,随机分为 A、B、D 3 组,每组 10 只,A 组大鼠行胃转流术,B 组大鼠行假手术,D 组大鼠不做手术处理。正常 SD 大鼠 10 只为 C 组。大鼠 INS、GLP-1 ELISA-kit 购于 R&D 公司,兔抗大鼠 FoxO1 抗体购于 Epitomics 公司,SDS-PAGE、蛋白裂解液(RIPA、PMSF)购自碧云天生物技术研究所,S-P 试剂盒、DAB 显色液购于中杉金桥生物公司,HRP 标记二抗(抗兔)、兔抗 β-actin 购于凯基生物公司。普通手术器械,6 号(传统代码 5-0)缝合丝线、元洪牌 3 ×6 缝合针;强生稳步 sure-step 血糖仪及配套试纸等。

1.2 2 型糖尿病大鼠胃转流术模型建立

T2DM 建模:高糖高脂饲料,含 67% 常规饲料,10% 猪油,20% 蔗糖,2% 胆固醇,1% 脱氧胆酸钠,由重庆医科大学实验动物饲料加工中心加工。正常雄性 SD 大鼠适应性喂养 1 周后高脂饲料喂养 4 周,大鼠空腹状态下链脲佐菌素(STZ)按 30 mg/kg 腹腔注射,待血糖稳定 2 周后,筛选空腹血糖≥16.7 mmol/L 的鼠视为 T2DM 建模成功。T2DM 成模大鼠术前禁食 16 h,禁饮 4 h 后 10% 水合氯醛 3.5 ml/kg 麻醉后固定备皮消毒铺巾,皮下选 4 处各注射 5% 糖盐水 1.5 ml 作为术前补液。于上腹部取正中切口 4 cm,于腺胃和脊胃交界处采用间断垂直褥式缝合方式缝合胃前后壁,使胃上下两部分不通食糜,并在腺胃大弯开 0.4 cm 切口记为 A 切口,棉球暂时堵住,然后按 Rubino 等[5]的方法于 Teitiz 韧带下游 8 cm 处离断空肠,离断的近端和远端分别记为 B、C 端,C 端下游 12 cm 处肠段开一侧切口记为 D 端,C 端与 A 切口全层内翻吻合,B 端和 D 端亦全层内翻缝合,分层关腹手术模型(图 1)完毕后,置大鼠于烤灯下复温待其苏醒后放入笼中,5% 糖盐水让其自由饮用 72 h 后正常饮食,控制每组进食量 15 g/d。假手术按上述胃转流术相关胃肠解剖点原位切开缝合,尽量维持手术时间接近胃转流术。



A:胃肠吻合口;B:小肠端侧吻合处;注射器针头旁虚线为垂直褥式缝合处;A、B 两点之间的肠段为 12 cm,屈氏韧带距 B 点的距离为 8 cm

图 1 大鼠胃转流术后 24 周标本

1.3 术后相关指标的测定

C、D 组按 A、B 组术前和术后 4、8、16、24 周检测空腹血糖、空腹和餐后血清胰岛素、GLP-1。

1.3.1 空腹血糖测定和 OGTT 实验 各组大鼠处理前后均空腹(不禁水)过夜,剪尾法(1 次剪 0.2 cm)取少量全血用强生稳步血糖仪及配套试纸测量血糖含量。OGTT 实验:采用 50% 葡萄糖注射液配置后灌胃(1 g/kg),安静状态下于 0、30、60、120 min 时间点剪尾法测量其血糖。

1.3.2 血清胰岛素和 GLP-1 的测定 测量前各组大鼠禁食过夜,断尾法取血 0.5 ml,灌胃 20% 葡萄糖注射液(2.5 g/kg),30 min 后再取血 0.5 ml,血样放入装有 DPP-4 10 μl 的离心管中 4 ℃冰箱过夜,3 000 r/min 离心 15 min,吸取血清待用,胰岛素和 GLP-1 含量按 INS、GLP-1 ELISA 试剂盒说明书进行测定,分别得到空腹和灌胃后大鼠血清胰岛素和 GLP-1 的含量。

1.3.3 Western blot 法测定大鼠肝脏 FoxO1 含量 术后 6 个月处死各组大鼠,分离肝脏,生理盐水漂洗肝脏,滤纸吸尽水分后一部分液氮暂时保存,转移至 -80 ℃低温冰箱保存,待测,提取蛋白、定量、配平、抗原修复、电泳、转膜、封闭,加 TBST 配置牛奶的兔抗大鼠 FoxO1 孵育过夜,洗膜 3 次,加 TBST 配置的牛奶含抗兔的二抗 37 ℃后孵育 90 min,洗膜 3 次,显影成像。

1.3.4 大鼠肝脏免疫组化 取 0.5 cm ×0.5 cm ×1 cm 大小的大鼠肝,用 4% 多聚甲醛固定 20 h 后常规石蜡包埋,4 μm 连续切片,切片均用微波抗原修复,其余步骤按 S-P 试剂盒说明书进行。

1.4 统计学方法

采用 Quantity One 软件分析记录 Western blot 条带灰度值,免疫组化定性判断大鼠肝脏 FoxO1 的表达。测定各项指标,分

析大鼠胃转流术后血糖、胰岛素、GLP-1 和肝脏 FoxO1 的相关性。采用 SPSS 17.0 统计软件，计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示，数据经正态检验后采用配对样本均数 t 检验及 Pearson 相关分析

2 结果

2.1 各组大鼠空腹血糖测量

A 组大鼠术后空腹血糖明显低于术前，差异有统计学意义（$P<0.05$），但仍高于 C 组，差异有统计学意义（$P<0.05$），B 组大鼠术后血糖与术前相比，差异无统计学意义（$P>0.05$，表 1）。

表 1 各组大鼠术前及术后不同时间的空腹血糖变化情况

（$n=10$，mmol/L，$\bar{x} \pm s$）

组别	术前	4 周	8 周	16 周	24 周
A 组	20.2 ± 2.1	10.5 ± 2.5^{a}	10.2 ± 2.1^{a}	8.2 ± 1.3^{ab}	7.7 ± 1.1^{ab}
B 组	19.2 ± 2.0	18.3 ± 6.1	22.5 ± 3.2	21.9 ± 2.7	22.9 ± 2.8
C 组	3.6 ± 0.4	3.6 ± 0.3	3.6 ± 0.3	3.4 ± 0.3	3.5 ± 0.5
D 组	20.0 ± 2.1	21.4 ± 2.6	22.4 ± 3.0	24.1 ± 3.7	25.6 ± 3.4

a：$P<0.05$，与同组术前相比；b：$P<0.05$，与同组术后 4、8 周比较；a：$P<0.05$，与 C 组比较

2.2 各组大鼠 OGTT 实验

A 组大鼠术后不同时间点以及 OGTT 试验中各时间点的血糖与术前相比，差异有统计学意义（$P<0.05$）；B 组大鼠术后不同时间点以及 OGTT 试验各时间点的血糖与 A 组相应时间点比较有增高趋势，差异有统计学意义（$P<0.05$，表 2）。

表 2 各组大鼠术前及术后不同时间点 OGTT 实验结果

（$n=10$，mmol/L，$\bar{x} \pm s$）

组别	术前	4 周	8 周	16 周	24 周
A 组					
0 min	20.2 ± 2.1	10.5 ± 2.5	10.2 ± 2.1	8.2 ± 1.3	7.7 ± 1.1
30 min	30.5 ± 2.6	22.4 ± 2.8	19.6 ± 2.7	19.1 ± 2.6	7.4 ± 2.4
60 min	26.4 ± 2.8	16.6 ± 2.3	15.8 ± 2.4	14.2 ± 2.8	12.7 ± 2.9
120 min	23.1 ± 3.5^{b}	11.8 ± 2.4^{ab}	10.0 ± 3.0^{ab}	9.7 ± 2.6^{ab}	8.0 ± 2.7^{ab}
B 组					
0 min	19.2 ± 2.0	18.3 ± 6.1	22.5 ± 3.2^{c}	21.9 ± 2.7^{c}	22.9 ± 2.8^{c}
30 min	30.2 ± 1.8	30.8 ± 1.7^{c}	31.3 ± 1.5^{c}	30.1 ± 1.7^{c}	30.6 ± 1.9^{c}
60 min	25.2 ± 1.3	30.4 ± 1.1^{c}	30.5 ± 1.7^{c}	30.8 ± 2.0^{c}	31.6 ± 1.9^{c}
120 min	19.2 ± 1.3	28.3 ± 1.0^{c}	29.2 ± 1.1^{c}	29.3 ± 1.6^{c}	30.2 ± 1.8^{c}
C 组					
0 min	3.6 ± 0.4	3.6 ± 0.3	3.6 ± 0.3	3.4 ± 0.3	3.5 ± 0.5
30 min	12.4 ± 1.1	12.4 ± 1.0	13.1 ± 1.0	13.3 ± 1.3	13.8 ± 1.2
60 min	8.7 ± 1.1	8.5 ± 1.2	8.7 ± 1.3	8.7 ± 1.4	9.4 ± 1.9
120 min	6.2 ± 0.6	6.4 ± 0.7	6.8 ± 1.0	6.9 ± 0.7	6.6 ± 0.9
D 组					
0 min	20.0 ± 2.1	21.4 ± 2.6	22.4 ± 3.0	24.1 ± 3.7	25.6 ± 3.4
30 min	30.0 ± 2.1	30.6 ± 1.9	30.2 ± 1.4	30.4 ± 2.0	31.0 ± 2.1
60 min	28.4 ± 1.5	29.3 ± 1.0	29.9 ± 1.6	31.0 ± 1.6	30.9 ± 1.6
120 min	21.7 ± 1.6	22.7 ± 2.1	22.0 ± 2.5	22.3 ± 2.6	24.4 ± 3.6

a：$P<0.05$，与 B 组同时间相比较；b：$P<0.05$，与 C 组同时间相比较；c：$P<0.05$，与 A 组相同时间比较

2.3 各组大鼠空腹血清胰岛素、GLP-1 的测量

A 组大鼠术后 24 周空腹血清胰岛素与术前及术后 4、8、16 周相比差异有统计学意义（$P<0.05$）。A 组术后 4、8、16、24 周空腹血清 GLP-1 与术前相比，差异有统计学意义（$P<0.05$，表 3、4）。

表 3 各组大鼠术后不同时间点的空腹血清胰岛素变化情况

（$n=10$，mU/L，$\bar{x} \pm s$）

组别	术前	4 周	8 周	16 周	24 周
A 组	2.87 ± 0.08^{c}	2.91 ± 0.08^{c}	2.88 ± 0.13^{c}	2.95 ± 0.12^{bc}	3.00 ± 0.06^{abc}
B 组	2.86 ± 0.11	2.88 ± 0.13	2.89 ± 0.14	2.89 ± 0.14	2.88 ± 0.13
C 组	3.71 ± 0.07	3.68 ± 0.11	3.70 ± 0.08	3.63 ± 0.11	3.68 ± 0.14
D 组	2.76 ± 0.09	2.74 ± 0.10	2.70 ± 0.10	2.69 ± 0.12	2.70 ± 0.11

a：$P<0.05$，与同组术前相比；b：$P<0.05$，与 B 组同时间点比较；c：$P<0.05$，与 C 组同时间点比较

表 4 各组大鼠术后不同时间点的空腹血清 GLP-1 变化情况

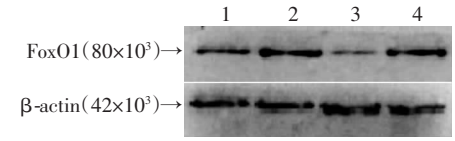
（$n=10$，pmol/L，$\bar{x} \pm s$）

组别	术前	4 周	8 周	16 周	24 周
A 组	8.7 ± 0.9	13.2 ± 1.0^{a}	16.1 ± 0.2^{a}	18.4 ± 0.7^{ab}	23.5 ± 0.2^{ab}
B 组	7.4 ± 0.2	6.8 ± 0.6	7.0 ± 0.1	7.9 ± 0.4	5.7 ± 1.2
C 组	17.9 ± 0.1	19.7 ± 0.3	21.4 ± 1.2	18.1 ± 0.3	19.9 ± 1.0
D 组	7.7 ± 0.5	6.1 ± 1.0	4.4 ± 0.2	5.2 ± 0.8	4.9 ± 0.7

a：$P<0.05$，与同组术前相比；b：$P<0.05$，与同组术后 4、8 周比较

2.4 Western blot 检测各组大鼠肝脏 FoxO1 的表达

A 组大鼠术后 24 周肝脏 FoxO1 表达量为 18.4 ± 1.2，B 组为 37.6 ± 0.5，C、D 两组分别为 9.2 ± 1.0、35.8 ± 0.4，A 组术后 FoxO1 的表达量明显低于 B、D 组，差异有统计学意义（$P<0.05$，图 2）。



1：胃转流术组；2：假手术组；3：正常组；4：糖尿病组

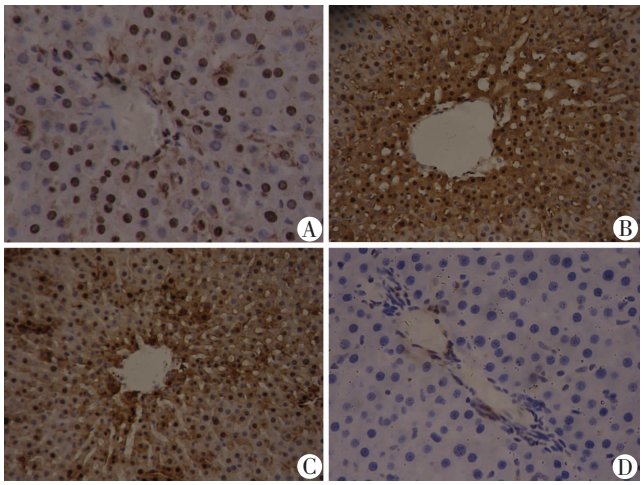
图 2 术后 24 周各组大鼠肝脏 FoxO1 的表达

2.5 胃转流术组大鼠 GLP-1、胰岛素和 FoxO1 的相关性分析

对于 A 组大鼠术后的空腹血清 GLP-1 的含量与肝脏 FoxO1 表达量经 Pearson 相关分析得出 $r=-0.864$，$P<0.05$，提示 GLP-1 的含量越高，肝脏 FoxO1 的表达量越少，二者呈负相关。而 A 组大鼠术后空腹血清胰岛素的含量与肝脏 FoxO1 的表达量经 Pearson 相关分析得出 $r=0.232$，$P<0.05$。

2.6 各组大鼠肝脏 FoxO1 表达免疫组化观察

在糖尿病大鼠（D 组）肝脏中 FoxO1 的表达呈强阳性：肝细胞细胞核呈深棕褐色，细胞质呈棕色，而行胃转流术组（A 组）大鼠 FoxO1 的表达减少：肝细胞细胞核表达减少，细胞质棕色染明显减少，假手术组（B 组）大鼠肝脏 FoxO1 表达也呈强阳性，正常组（C 组）大鼠肝脏 FoxO1 表达很少：细胞质、细胞核基本无表达，汇管区极个别细胞可见少许表达（图 3）。



A:胃转流术组;B:假手术组;C:糖尿病组;D:正常组

图 3 各组大鼠肝脏 FoxO1 表达免疫组化 (S-P ×200)

3 讨论

胃转流术能治疗 T2DM 并能减少远期代谢并发症已得到公认[6-7],但确切机制不明。手术治疗 T2DM 机制的研究主要集中在食糜转流后胃肠激素的变化以及这些激素引起的能量代谢、食欲改变、体内炎性因子的改变[8-10]。研究认为,肝脏是糖脂代谢的主要器官,肝胰岛素抵抗在 2 型糖尿病胰岛素抵抗中占重要地位[11],肝细胞胰岛素抵抗的原因相当复杂,近年来 FoxO1 转录因子被认为可能是参与肝脏胰岛素抵抗的重要转录因子[12],此外,FoxO1 生理功能还被认为参与某些消化道肿瘤的发生、发展,与肿瘤的分化程度相关[13]。胃转流术后是否会影响肝脏胰岛素抵抗罕有相关报道。本研究旨在分析转流术对肝脏 FoxO1 表达的影响,初步探索转流术改善糖尿病的机制。本组大鼠 2 型糖尿病的造模采用高脂肪饮食喂养 4 周,并采用一定量的 STZ 选择性破坏部分胰岛 β 细胞,造成大鼠肥胖状态下的胰岛素抵抗并伴胰岛破坏造成的胰岛素分泌不足,可模拟肥胖患者 T2DM 病理生理。本研究模拟肥胖患者的胃转流术,减少了可装食物胃的体积并成功建立了 T2DM 大鼠胃转流术模型,结果显示术后大鼠血糖明显改善。4 组大鼠均采用 15 g/d 的进食方案,但 A 组大鼠术后血糖明显低于 C 组,推测本组采用的胃转流术治疗糖尿病的机制并不简单是由于饮食减少而改善大鼠糖尿病病情。临床上 2 型糖尿病患者胃转流术后饮食的指导被认为是手术治疗后的重要原则[14],术后的饮食控制仍然重要,故本组术后的大鼠也采用统一减少饮食的方案。另外,本研究还发现 A 组大鼠术后随时间的推移 GLP-1 逐渐升高,与张士虎等[15]的报道相一致。目前基础研究对胃肠激素 GLP-1 的功能的改变和其生理作用认识较系统,认为胃转流术后,食糜绕过了十二指肠和近端空肠,特别是碳水化合物绕过了十二指肠,近端小肠分泌的肠激素分泌减少,而远端小肠分泌的某些肠激素增多,如 GLP-1、PYY 增多。而 GLP-1 升高及其生理活性被认为是胃肠减肥手术降糖的重要机制[16-17]。

FoxO1 因子是受胰岛素下游调节的转录因子,基础研究表明 FoxO1 因子在细胞中的改变参与 T2DM 胰岛素抵抗,FoxO1 因子升高血糖的机制是通过上调糖异生途径的关键酶如磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(PEPCK)、葡糖糖-6-磷酸酶(G-6-P ase)的表达,增强肝细胞糖异生,导致 HGP 增加[18]。同在肝细胞、胰岛 β 细胞中,FoxO1 是腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)下游靶点之一,AMPK 磷酸化 FoxO1 后,磷酸化的 FoxO1 转出细胞核,细胞中的 FoxO1 表达减少,影响糖脂代谢相关基因 PEPCK、G-6-P 等的表达,减少糖脂生成代谢[19]。临床中发现在严重的脂肪肝和 T2DM 患者的肝脏组织中,FoxO1 的表达水平及活性明显升高。基础研究[20-21]表明 FoxO1 参与肝细胞内质网应激,该基因过表达会降低胰岛素信号通路影响糖代谢而增加糖异生。本研究在蛋白水平发现了糖尿病造模成功后的大鼠肝 FoxO1 因子的表达呈强阳性,而术后大鼠肝脏 FoxO1 表达明显减少,推测术后 FoxO1 因子的减少是改善大鼠糖尿病的一个因素。Meier 等[22]认为在外周血胰岛素并未升高的情况下,GLP-1 明显降低餐后血糖水平,而且 GLP-1 是作用其受体后再引起内皮生长因子受体(EGFR)的构象改变,引起磷脂酰肌醇激酶(PI3K)活化蛋白激酶 B(AKT)后使 AMPK 磷酸化 FoxO1 而导致 FoxO1 转出细胞核,正是 GLP-1 这种不完全同于胰岛素信号通路的途径作用于 AMPK 进而来影响细胞中 FoxO1 的表达最终调节糖脂代谢的[23]。另外,Ben-Shlomo 等[24]研究发现 GLP-1 通过 AMPK 通路减少鼠肝脏脂肪沉积,最终改善 T2DM 病情。本研究实验结果经 Pearson 相关分析发现血清 GLP-1 量与肝脏 FoxO1 表达量成负相关,初步推测 GLP-1 和 FoxO1 因子在肝脏内是存在关联的。但术后胰岛素的改变与肝脏 FoxO1 的表达量相关性不大。此外,关于术后胰岛素的变化文献报道存在分歧,部分报道胃转流术后患者血清胰岛素是增加的,但也有文献报道胃转流术后相当数量的患者血清胰岛素并是减少的,但都认同患者术后胰岛素敏感性得到明显改善这一临床现象[25-27]。有学者认为手术主要是下调了糖尿病患者炎症信号通路、改善胰岛素信号通路的敏感性,而不是靠上调胰岛素的分泌达到降糖目的。本研究显示大鼠术后胰岛素的变化不明显,而 GLP-1 明

显升高,可能验证了胃转流术后胰岛素并未增多这一临床现象,但术后胰岛素变化报道不一的临床现象的具体机制目前仍然不清楚。

综合文献及本研究,初步推测T2DM大鼠在行胃转流术后食糜提前进入空回肠刺激小肠分泌GLP-1,GLP-1可能是通过PI3K-AMPK信号通路来减少肝脏FoxO1因子的表达,而FoxO1因子的表达减少可以下调大鼠的糖异生途径,从而起到下调血糖的作用。但是大鼠胃转流术后有无其他影响FoxO1因子下调的具体因素有待深入研究。更重要的是,在T2DM患者行胃转流术后肝脏中的FoxO1是否下调有待进一步研究。

参考文献:

[1] Yang W, Lu J, Weng J, *et al*. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362(12): 1090-1101.

[2] Detournay B, Cros S, Charbonnel B, *et al*. Managing type 2 diabetes in France: the ECODIA survey[J]. Diabetes Metab, 2000, 26(5): 363-369.

[3] Pories W J, Flickinger E G, Meelheim D, *et al*. The effectiveness of gastric bypass over gastric partition in morbid obesity: consequence of distal gastric and duodenal exclusion[J]. Ann Surg, 1982, 196(4): 389-399.

[4] Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, *et al*. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis[J]. Am J Med, 2009, 122(3): 248-256.

[5] 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.

[6] Pontiroli A E, Morabito A. Long-term prevention of mortality in morbid obesity through bariatric surgery. a systematic review and meta-analysis of trials performed with gastric banding and gastric bypass[J]. Ann Surg, 2011, 253(3): 484-487.

[7] Couzin J. Medicine. Bypassing medicine to treat diabetes[J]. Science, 2008, 320(5875): 438-440.

[8] Cummings D E, Overduin J, Foster-Schubert K E. Gastric bypass for obesity: mechanisms of weight loss and diabetes resolution[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(6): 2608-2615.

[9] Schauer P R, Burguera B, Ikramuddin S, *et al*. Effect of laparoscopic Roux-en Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus[J]. Ann Surg, 2003, 238(4): 467-484.

[10] Le-Roux C W, Aylwin S J, Batterham R L, *et al*. Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters[J]. Ann Surg, 2006, 243(1): 108-114.

[11] Leclercq I A, Da-Silva-Morais A, Schroyen B, *et al*. Insulin resistance in hepatocytes and sinusoidal liver cells: mechanisms and consequences[J]. J Hepatol, 2007, 47(1): 142-156.

[12] Liu H Y, Han J, Cao S Y, *et al*. Hepatic autophagy is suppressed in the presence of insulin resistance and hyperinsulinemia: inhibition of FoxO1-dependent expression of key autophagy genes by insulin [J]. J Biol Chem, 2009, 284(45): 31484-31492.

[13] 朱允和, 向小勇, 陈力, 等. 转录因子FoxO1在食管鳞癌组织中的表达及其临床意义[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(7): 662-665.

[14] 谢娜, 张朝军, 兰丁, 等. 2型糖尿病患者行腹腔镜胃转流术后的饮食指导[J]. 第三军医大学学报, 2011, 33(18): 1990, 1994.

[15] 张士虎, 苗毅. 胃旁路术对糖尿病大鼠的降糖作用及其机制[J]. 中华实验外科杂志, 2006, 23(8): 997-999.

[16] Strader A D, Vahl T P, Jandacek R J, *et al*. Weight loss through ileal transposition is accompanied by increased ileal hormone secretion and synthesis in rats[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2005, 288(2): E447-E453.

[17] Bose M, Olivan B, Teixeira J, *et al*. Do Incretins play a role in the remission of type 2 diabetes after gastric bypass surgery: What are the evidence? [J]. Obes Surg, 2009, 19(2): 217-229.

[18] Nakae J, Kitamura T, Silver D L, *et al*. The forkhead transcription factor FoxO1 (Fkhr) confers insulin sensitivity onto glucose-6-phosphatase expression [J]. J Clin Invest, 2001, 108(9): 1359-1367.

[19] Kousteni S. FoxO1: a molecule for all seasons[J]. J Bone Miner Res, 2011, 26(5): 912-917.

[20] Kamagate A, Kim D H, Zhang T, *et al*. FoxO1 links hepatic insulin action to endoplasmic reticulum stress[J]. Endocrinology, 2010, 151(8): 3521-3535.

[21] Ponugoti B, Dong G, Graves D T. Role of forkhead transcription factors in diabetes-induced oxidative stress [J]. Exp Diabetes Res, 2012, 2012: 9397.

[22] Meier J J, Gallwitz B, Salmen S, *et al*. Normalization of glucose concentrations and deceleration of gastric emptying after solid meals during intravenous glucagon-like peptide 1 in patients with type 2 diabetes [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(6): 2719-2725.

[23] Buteau J, Spatz M L, Accili D. Transcription factor FoxO1 mediates glucagon-like peptide-1 effects on pancreatic beta-cell mass[J]. Diabetes, 2006, 55(5): 1190-1196.

[24] Ben-Shlomo S, Zvibel I, Shnell M, *et al*, Glucagon-like peptide-1 reduces hepatic lipogenesis *via* activation of AMP-activated protein kinase[J]. J Hepatol, 2011, 54(6): 1214-1223.

[25] Monte S V, Caruana J A, Ghanim H, *et al*. Reduction in endotoxemia, oxidative and inflammatory stress, and insulin resistance after Roux-en-Y gastric bypass surgery in patients with morbid obesity and type 2 diabetes mellitus[J]. Surgery, 2012, 151(4): 587-593.

[26] Rubino F, Gagner M, Gentileschi P, *et al*. The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism[J]. Ann Surg, 2004, 240(2): 236-242.

[27] Jorgensen N B, Jacobsen S H, Dirksen C, *et al*. Acute and long-term effects of Roux-en-Y gastric bypass on glucose metabolism in subjects with Type 2 diabetes and normal glucose tolerance[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2012, 303(1): E122-E131.

(**收稿**:2012-03-07;**修回**:2012-04-15)

(编辑 龙 亮)