论著

文章编号:1000-5404(2013)09-0824-04

代谢手术改善糖尿病患者血管舒张功能及相关机制

郑 洲,赵志钢,倪银星,何洪波,陈 静,闫振成,孙 芳,杨建江,祝之明 (400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所:高血压内分泌科,全军高血压代谢病中心,重庆市高血压研究所)

[摘要] **目的** 探讨代谢手术(metabolic surgery)对肥胖合并2型糖尿病患者血管舒张功能(vascular dilation)的影响及发生机制。**方法** 105例健康成人作为正常组,将31例肥胖合并2型糖尿病患者中11例未手术患者作为非手术组,20例代谢手术后患者作为代谢手术组。用高频超声检测所有观察对象安静状态下肱动脉内径(D1)、血流阻断后肱动脉内径(D2)及含服硝酸甘油后肱动脉内径(D3),计算出血流介导的血管舒张反应(flow-mediated dilation,FMD)及硝酸甘油介导的血管舒张反应(nitroglycerin-mediated dilation,NMD);测量20例代谢手术前后患者体质量、体质指数(BMI)、血压、血脂、空腹血糖、糖化血红蛋白、血清胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1,GLP-1)及二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4,DPP-4)。**结果** 代谢手术组与非手术组相比,血管舒张功能(FMD、NMD)具有显著差异($P<0.01$),与正常组血管舒张功能(FMD、NMD)相比,差异无统计学意义($P>0.05$);而非手术组与正常组相比,血管舒张功能(FMD、NMD)具有显著差异($P<0.01$);与代谢手术组术前相比,术后GLP-1明显升高($P<0.05$),DPP-4明显降低($P<0.05$)。**结论** 肥胖合并2型糖尿病患者血管舒张功能明显低于正常人,肥胖合并2型糖尿病患者通过代谢手术治疗,体质量、BMI、血脂、血压、GLP-1、DPP-4较术前明显改善,而使血管舒张功能得到改善。

[关键词] 代谢手术; 肥胖; 2型糖尿病; 血管舒张功能; 血清胰高血糖素样肽-1

[中图法分类号] R331.32; R587.105; R656.9 [文献标志码] A

Effects of metabolic surgery on vasodilatation in obese with type 2 diabetes and underlying mechanisms

Zheng Zhou, Zhao Zhigang, Ni Yinxing, He Hongbo, Chen Jing, Yan Zhencheng, Sun Fang, Yang Jianjiang, Zhu Zhiming (Center for Hypertension and Metabolic Diseases, Department of Hypertension and Endocrinology, Chongqing Institute of Hypertension, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042, China)

[**Abstract**] **Objective** To determine the effect of metabolic surgery on vasodilatation and investigate the underlying mechanisms in obese with type 2 diabetes. **Methods** A retrospective study was carried out among 105 health individuals (normal control) and 31 obese with type 2 diabetes who were followed up in our department form May 2010 to June 2012. The 31 obese with type 2 diabetes were divided into 2 groups according to the patients' will, that is, metabolic surgery group ($n=20$) and non-surgical group ($n=11$). High frequency ultrasonography was used to measure the dilation of brachial artery (D1), dilation of postocclusion brachial artery (D2), and nitroglycerin mediated dilation (D3) of all patients at rest, in order to calculate flow-mediated dilation (FMD) and nitroglycerin mediated dilation (NMD) [FMD = ((D2 − D1)/D1) × 100%, NMD = ((D3 − D1)/D1) × 100%]. Body weight, body mass index (BMI), blood pressure, blood lipids, fasting glucose, glycosylated hemoglobin, serum glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and dipeptide peptidase-4 (DPP-4) were measured in the 20 patients before and after metabolic surgery. **Results** Metabolic surgery group had an extremely improvement in vasodilatation (FMD and NMD) compared to non-surgical group ($P<0.01$), and even had no significant difference with that of normal group ($P>0.05$). Compared to normal group, there was an obviously decline in vasodilatation in non-surgical group ($P<0.01$). Metabolic surgery resulted in obviously increased GLP-1 and decreased DPP-4 compared with preoperative data ($P<0.05$).

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划(973计划,2012CB517805);国家自然科学基金(81270892);重庆市科委国际科技合作基金科技平台与基地建设项目(CSTC2011gjhz10002);第三军医大学校管临床科研课题(2009XLC30、2010XLC38)

[通信作者] 祝之明,电话:(023)68757849,E-mail:zhuzmn@yahoo.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130308.1536.005.html(2013-03-08)

Conclusion Obese with type 2 diabetes has worse vasodilatation compared to normal people. Metabolic surgery exerts great effect on the body weight, BMI, blood lipids, blood pressure, GLP-1, and DPP-4 in obese with type 2 diabetes, and significantly improves vasodilatation in obesity with type 2 diabetes.

[**Key words**] metabolic surgery; obesity; type 2 diabetes mellitus; vasodilatation; glucagon-like peptide-1

Supported by the National Basic Research Program (973 Program, 2012CB517805), the National Natural Science Foundation of China (81270892), the Project of International Sci & Tech Cooperation Platform and Base Construction of Chongqing Committee of Science & Technology (CSTC2011gjhz10002), and the Project of Clinical Research of Third Military Medical University (2009XLC30, 2010XLC38). Corresponding author: Zhu Zhiming, Tel: 86-23-68757849, E-mail: zhuzm@yahoo.com

糖尿病引起的心血管并发症是糖尿病患者致死、致残的主要原因之一,且内皮细胞功能紊乱先于动脉硬化的发生[1]。有研究证实糖尿病早期已出现内皮依赖的血管舒张功能受损[2],血管舒张功能受损已作为早期动脉粥样硬化的一种标记[3]。血管内皮细胞舒张功能可以准确反映出血管内皮功能有无损害及损害的程度。早期检测和评价血管内皮功能并及时采取措施改善内皮功能,有利于防止疾病的进展[4]。Celermajer等[5]在1992年创立了肱动脉血管舒张功能检测方法,该方法准确性高、重复性好,且操作简便、对患者无创,且经济适用。

临床研究发现,代谢手术(metabolic surgery)对2型糖尿病具有治疗作用[6],并且比药物等其他治疗手段能更好地控制肥胖合并2型糖尿病[7-8]。既往的研究多集中于代谢手术减肥和降糖的分子机制[1],较少有研究关注代谢手术术后血管舒张功能的改变情况及术后血清胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1,GLP-1)、GLP-1降解酶二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4,DPP-4)及血糖、血脂、血压的改变对其影响。本研究主要探讨代谢手术对肥胖合并2型糖尿病患者血流介导的血管舒张反应(flow mediated dilation,FMD)、硝酸甘油介导的血管舒张反应(nitroglycerin mediated dilation,NMD)的影响及GLP-1、血脂、血压等对其影响的机制。

1 资料与方法

1.1 观察对象

收集2010年5月至2012年6月本科随访人群中:健康人105例(其血压、血脂、血糖均正常,近半年内无吸烟、未服用血管扩张药),明确诊断为肥胖合并2型糖尿病,且满足代谢手术指征31例(BMI>25 kg/m^2,糖尿病史<15年,年龄<65岁);将105例健康成人作为正常组,将31例肥胖合并2型糖尿病患者中11例未手术患者作为非手术组,20例代谢手术后患者作为代谢手术组。

1.2 仪器

采用HY-海鹰6000超声检测仪测量肱动脉内径,探头频率为7.5 MHz。

1.3 检测方法

1.3.1 血管舒张功能检测 受试者在检查前24 h内停用一切降脂、降压、降糖、血管活性药物(包括ACEI类、β受体阻滞剂、钙离子拮抗剂、硝酸酯类)及利尿剂。采用Celermajer等[5]操作方法,嘱被检测者仰卧休息15 min(在安静状态下,室温20 ℃左右)后,在右臂肘上5~10 cm处探测肱动脉,取纵切面,将心室舒张末期前后内膜之间的距离作为血管基础内径(D1),并用记号笔记录测量位置。测量肱动脉基础内径后,将血压计的袖带缚于右上臂,充气加压至200 mmHg左右。持续5 min后放气,于放气后60 s时测量肱动脉直径(D2)。然后嘱患者再次安静状态下休息15 min,待肱动脉直径恢复基础值后,嘱患者舌下含服0.5 mg硝酸甘油,于3 min后再次测量肱动脉直径(D3)。计算方法:以上所有指标均由同一人在对患者分组情况不知晓的情况下测量,血流介导的血管舒张反应(flow-mediated dilation,FMD)及硝酸甘油介导的血管舒张反应(nitroglycerin-mediated dilation,NMD)均为相对于基础直径的百分比,计算公式[5]:FMD=[(D2-D1)/D1]×100%,NMD=[(D3-D1)/D1]×100%。

1.3.2 一般情况检测 在空腹状态下检测所有观察对象血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、糖化血红蛋白(HbA1C)。由专门技术人员检测身高、体质量、体质指数(BMI)及测量血压(SBP、DBP)。

1.3.3 检测方式 检测TC、TG、HDL-C、LDL-C采用酶法;FPG采用氧化酶法,HbA1c采用高压液相色谱分析法,采用酶联免疫吸附法(ELISA法)检测代谢术组术前、术后血清中GLP-1、DPP-4含量,严格按照检测试剂盒(购自美国R&D公司)说明书进行操作。

1.4 统计学分析

数据用$\bar{x}\pm s$表示,采用SPSS 18.0统计软件,正常组、非手术组及代谢手术组行独立样本t检验;对代谢手术组术前、术后GLP-1、DPP-4比较,采用配对t检验。

2 结果

2.1 一般情况比较

代谢手术组术前与非手术组年龄、BMI、TC、LDL、HDL、HbA1C、FPG差异均无统计学意义($P>0.05$),但两组与正常组相比,体质量、BMI、TG、FPG、FPG差异均有显著性($P<0.05$)。与术前相比,代谢手术后体质量、BMI、FPG有显著差异($P<0.05$),HbA1C、TC、TG、LKL均无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 正常组、非手术组及代谢手术组术前、术后一般情况比较

组别	n	年龄(岁)	体质量(kg)	BMI(kg/m^2)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL(mmol/L)	LDL(mmol/L)	FPG(mmol/L)	HbA1C(%)
正常组	105	48±12	70.5±15.3	23.14±3.01	123±16	73±19	5.39±1.12	1.69±0.98	1.33±0.67	2.49±0.59	5.49±0.81	5.65±0.93
非手术组	11	43±15	83.6±23.5[a]	31.44±5.10[a]	141±26	93±37	5.60±1.00	4.00±2.31[a]	0.94±0.21[a]	3.03±0.77	9.93±1.99[a]	8.93±1.54[a]
代谢手术组												
术前	20	50±10	74.7±11.6[a]	29.25±3.71[a]	139±21	86±33	5.70±1.71	3.58±3.02[a]	1.33±0.63	2.71±0.64	9.45±2.20[a]	7.54±1.28[a]
术后	20	50±10	67.9±12.7[b]	25.33±4.29[b]	116±12[b]	73±5.6[b]	5.51±1.72	3.33±2.89	1.34±0.62	2.63±0.64	6.31±1.76[b]	7.37±1.27

a: $P<0.05$,与正常组比较;b: $P<0.05$,与非手术组比较

2.2 3组间血管舒张功能比较

与非手术组的FMD、NMD[(9.97±2.67)%、(11.60±3.39)%]相比,代谢手术组术后FMD、NMD[(17.16±4.79)%、(16.92±5.49)%]显著升高;而与正常组的FMD、NMD[(16.35±3.22)%、(18.62±4.22)%]比较,代谢手术组术后差异无显著性($P>0.05$)。与正常组相比,非手术组FMD、NMD显著下降($P<0.01$)。

2.3 代谢手术组术前、术后GLP-1、DPP-4比较

与代谢手术组术前相比,GLP-1水平显著升高[(29.11±5.81)pmol/L *vs* (22.33±4.85)pmol/L, $P<0.05$];DPP-4的水平显著下降[(16.24±3.07) ng/mL *vs* (27.10±3.73)ng/mL, $P<0.05$]。

3 讨论

肥胖、高血压、胰岛素抵抗、吸烟和衰老等导致动脉粥样硬化的危险因素均可引起血管内皮功能障碍[9],血管内皮功能障碍主要是由于过量的活性氧参与高血压、动脉粥样硬化、糖尿病、缺血再灌注损伤等过程而发生和发展所致[10]。在肥胖合并糖尿病人体中,胰岛素抵抗增加,胰岛素抑制脂肪溶解的作用明显减弱,使体内游离脂肪酸增高,障碍一氧化氮(NO)的合成,使NO合成减少,从而导致血管内皮功能损伤,同时体内血脂明显高于正常,其中LDL易氧化修饰形成的氧化型LDL,增加O_2的产生,使NO失活,导致内皮细胞功能障碍[11]。本研究显示,代谢手术后患者血管舒张功能得到明显改善,可能与体质量、血压、血脂、血糖改善存在密切联系,代谢手术通过减轻肥胖合并2型糖尿病患者体质量,降低患者血糖、血脂及血压,可能增加NO合成,活性增加,从而改善患者血管舒张功能。

代谢手术主要通过旷置十二指肠和近端空肠,使食物不再经过胃远端、十二指肠和部分空肠上段而发挥减肥和降糖作用[12],代谢手术后没有食物经过胃远端、十二指肠及空肠上段,因而刺激减少,K细胞分泌的胰岛素抵抗因子显著减少,糖尿病患者胰岛素抵抗现象显著减低[13],可能与GLP-1、DPP-4改变有关。GLP-1是前胰升糖素分子衍生,由末段回肠及结肠L细胞合成和分泌的胰高血糖素原酶解的多肽激素,具有葡萄糖依赖性的肠促胰岛素激素[14],DPP-4在组织中广泛表达,主要存在于十二指肠,近端空肠,可快速且特异性地降解肠腔内GLP-1,从而使其失去活性。而GLP-1受体除了胰腺组织外,还分布于脑、肺、心、肾等器官[15],随着其受体在心血管系统的发现,已证实GLP-1对心血管系统具有保护作用,包括对血糖、体质量、血压、血脂等心血管危险因素的作用和针对心脏及血管的直接作用[16]。GLP-1是肠-胰岛轴中是控制2型糖尿病最主要的介导因子[17],具有促进胰腺的胰岛素分泌、保护胰岛β细胞、抑制食欲、舒张血管、保护内皮细胞功能、降低血压等广泛生理学效应[18]。Sokos等[19]研究发现GLP-1可通过抑制炎症因子表达、减轻炎症反应和对内皮细胞的凋亡而改善内皮功能。另有研究显示,GLP-1类似物利拉鲁肽可降低TNF-α和轻度高血糖(10 mmol/L以下)血症介导的PAI-1和人血管内皮细胞上的血管细胞黏附分子的表达,而达到减轻炎症反应,改善内皮功能的效果[20]。本研究显示,代谢手术后患者体内GLP-1含量明显增加,GLP-1降解酶DPP-4明显下降,可能减低血脂、血压、血糖等对血管内皮功能的损害,同时GLP-1直接作用于血管内皮细胞,成为血管舒张功能改善的相关机制之一,但确切的改善机制还有待进一步地深入研究。

本研究由于样本量的局限性,故设计为平行研究,血管舒张功能(FMD、NMD)未行代谢术前与术后对照比较。在下一步研究中将继续收集代谢手术的样本,并从动物实验着手,研究GLP-1及DPP-4改善血管舒张功能的具体机制。

参考文献:

[1] Beckman L M, Beckman T R, Sibley S D, *et al*. Changes in gastrointestinal hormones and leptin after Roux-en-Y gastric bypass surgery [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2011, 35(2): 169-180.

[2] Anderson K C, Goodnough L T, Sayers M, *et al*. Variation in blood component irradiation practice: implications for prevention of transfusion-associated graft-versus-host disease[J]. Blood, 1991, 77(10): 2096-2102.

[3] Campuzano R, Moya J L, Garcia-Lledo A, *et al*. Endothelial dysfunction, intima-media thickness and coronary reserve in relation to risk factors and Framingham score in patients without clinical atherosclerosis [J]. J Hypertens, 2006, 24(8): 1581-1588.

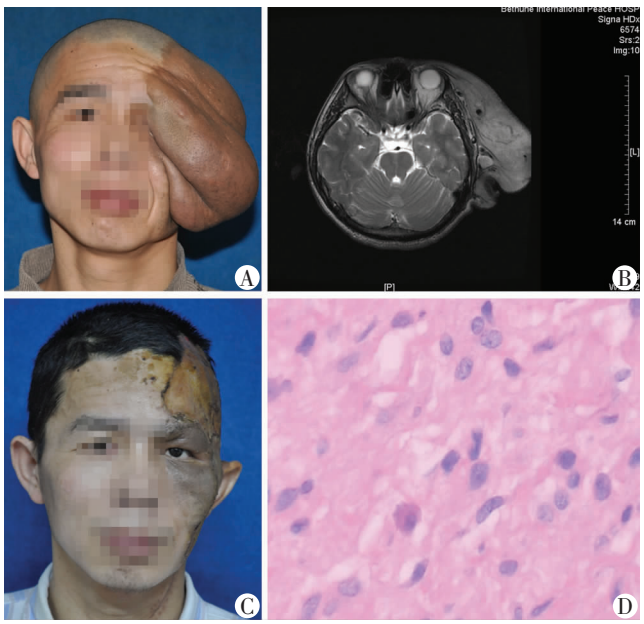
[4] 任亚娟, 肖沪生, 银浩强, 等. 肱动脉血流介导的血管舒张功能检测的方法学研究[J]. 中国临床医学影像杂志, 2010, 21(4): 276-278.

[5] Celermajer D S, Sorensen K E, Gooch V M, *et al*. Non-invasive de-

tection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis[J]. Lancet, 1992, 340(8828): 1111 - 1115.
[6] Cummings D E, Flum D R. Gastrointestinal surgery as a treatment for diabetes[J]. JAMA, 2008, 299(3): 341 - 343.
[7] Mingrone G, Panunzi S, De-Gaetano A, *et al*. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2012, 366(17): 1577 - 1585.
[8] Schauer P R, Kashyap S R, Wolski K, *et al*. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes[J]. N Engl J Med, 2012, 366(17): 1567 - 1576.
[9] 王宏宇. 血管早期病变评价与血管健康维护[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(10): 964 - 965.
[10] Toblli J E, DiGennaro F, Giani J F, *et al*. Nebivolol: impact on cardiac and endothelial function and clinical utility[J]. Gene, 2012, 8: 151 - 60.
[11] Imamura A, Takahashi R, Murakami R, *et al*. The effects of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms on endothelial function and metabolic risk factors in healthy subjects: the significance of plasma adiponectin levels[J]. Eur J Endocrinol, 2008, 158(2): 189 - 195.
[12] Curry T B, Roberts S K, Basu R, *et al*. Gastric bypass surgery is associated with near-normal insulin suppression of lipolysis in nondiabetic individuals[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2011, 300(4): E746 - E751.
[13] Trussardi-Fayh A P, Lopes A L, Fernandes P R, *et al*. Impact of weight loss with or without exercise on abdominal fat and insulin resistance in obese individuals: a randomised clinical trial[J]. 2013, 10: 1 - 7.
[14] 田冰, 郗光霞. 胰高血糖素样肽-1 与糖尿病心肌病变[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2011, 31(4): 261 - 263.
[15] Mikhail N. The metabolic syndrome: insulin resistance[J]. Curr Hypertens Rep, 2009, 11(2): 156 - 158.
[16] 王竞. 胰高血糖素样肽-1 及其类似物的心血管保护作用研究进展[J]. 天津药学, 2012, 24(5): 56 - 60.
[17] Patriti A, Aisa M C, Annetti C, *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(1): 74 - 85.
[18] 曹洁, 张韬威, 胡昭宇. 2 型糖尿病患者血清 GLP-1 与 C 肽、血糖的相关性研究[J]. 贵州医药, 2008, 32(11): 975 - 977.
[19] Sokos G G, Nikolaidis L A, Mankad S, *et al*. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure[J]. 2006, 12(9): 694 - 699.
[20] Gaspari T, Liu H, Welungoda I, *et al*. A GLP-1 receptor agonist liraglutide inhibits endothelial cell dysfunction and vascular adhesion molecule expression in an ApoE - / - mouse model[J]. Diab Vasc Dis Res, 2011, 8(2): 117 - 124.

(**收稿**:2012-12-03;**修回**:2013-01-20)
(编辑 吴培红)

(上接 823 页)



A:术前正面观;B:术前 CT 表现;C:术后正面观;D:术后切除组织病理观察(HE ×200)

图 1 头面部巨大神经纤维瘤 Rh 阴性血型患者术前与术后观察

2 讨论

神经纤维瘤是由神经鞘细胞和纤维母细胞组成的常见肿瘤,好发于头颈部、四肢等部位,可单发、也可多发。青少年多见生长缓慢。皮肤呈大小不等的棕色斑块、黑色小块或片状病损,肿瘤以多发结节或丛状生长。肿瘤大者常使皮肤松弛下垂,造成明显的畸形。并可造成局部骨质压迫性吸收[1]。本例症状和临床表现完全符合以上特征。此病治疗以手术切除或激光治疗为主,一般应尽可能彻底切除,以防止复发。结合以往治疗经验,此类患者术中出血多[2]。本例患者术前检查发现系 B 型 Rh 阴性血型,因血型稀少对围手术期准备及术中操作要求均较高。考虑手术彻底切除的风险及修复困难,以及患者的就诊目的以恢复面型为主,所以采用肿瘤切除并植皮修复面部缺损的治疗方案。经过完善的术前检查和多科会诊,充分备血,制定详细的手术及麻醉方案是手术成功后重要保证[3]。多种止血措施的实施是保证患者生命安全的关键环节。手术前采用全身应用止血药物,调整患者血凝状态。术中先行结扎颈外动脉减少病变血供。术中头皮部采用头皮夹及缝合止血,分离过程采用电切进行分离。至异常增生血管部位采用缝扎止血,对于广泛性渗血,采用外用血凝酶盐水纱布湿敷。手术过程中先后采用了上述 6 种不同的止血措施,术后血常规检验结果与术前无明显变化,再一次验证了出血量的预判准确。随访结果证明患者术后恢复良好,患者满意。

参考文献:

[1] 张志愿. 口腔颌面肿瘤学[M]. 济南:山东科学技术出版社, 2004: 264 - 265.
[2] 陈育哲, 马勇光, 毕洪森, 等. 神经纤维瘤的整形外科治疗探讨[J]. 中华医学美学美容杂志, 2007, 13(6): 329 - 331.
[3] 张敬德,王守界,邢新, 等. 神经纤维瘤的整形外科治疗[J]. 中华神经医学杂志, 2004, 3(3): 221 - 222.

(**收稿**:2013-02-12;**修回**:2013-04-11)
(编辑 栾 嘉)