

腹腔镜袖状胃切除术对病态肥胖患者胰岛素分泌模式的影响和机制探讨

钱春花 朱翠玲 高晶扬 卜乐 周东雷 李宁 曲伸

【摘要】 目的 评估腹腔镜袖状胃切除术(LSG)对病态肥胖患者胰岛素分泌模式和糖脂代谢的影响。方法 回顾性分析 2012 年 8 月至 2016 年 12 月期间上海市第十人民医院收治的行 LSG 手术的 65 例病态肥胖患者 [体质指数 (BMI) ≥ 30 kg/m²] 的临床资料。有明确 T2DM 病史者(2 型糖尿病组)20 例,糖耐量异常者(糖耐量异常组)22 例,血糖和糖耐量正常者(血糖正常组)23 例。另选取 BMI 为(23.1 \pm 1.4) kg/m² 的 22 名健康志愿者作为正常对照组。检测并计算 3 组肥胖患者术前和术后 6 月的人体测量学指标 [体质量、BMI、腰围及体脂比例和多余体质量减少率(%EWL)]、糖代谢指标 [血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)、胰岛素、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)]、脂代谢指标 [总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]、炎症因子 [尿酸(SUA)] 和肿瘤坏死因子(TNF α)进行分析比较,并与正常对照组比较。本研究临床注册号为 ChiCTROCS12002381。结果 肥胖病例组患者 LSG 术后 1、3、6 月时,体质量、腰围及 BMI 均明显低于术前($P < 0.05$);术后 %EWL 呈明显上升趋势($P < 0.05$),达到(71.5 \pm 24.7)%,其中 2 型糖尿病组上升幅度最高;血糖正常组、糖耐量异常组和 2 型糖尿病组成功减重比例(%EWL $> 50\%$)在术后 6 月时分别达到 63.6%、86.9%和 90.0%,也以 2 型糖尿病组为最高。肥胖病例 3 组术后 6 月 HbA1c、以及糖耐量异常组和 2 型糖尿病组空腹血糖和餐后 2 h 血糖均恢复到正常水平;3 组胰岛素水平较术前均明显下降($P < 0.05$),尤其是空腹胰岛素和餐后 2 h 胰岛素水平均已恢复到正常状态。术前肥胖 3 组胰岛素释放曲线均呈现为高胰岛素血症,且糖耐量异常组和 2 型糖尿病组表现为胰岛素释放高峰后移;术后 6 月时,3 组胰岛素水平较术前均明显下降($P < 0.05$),尤其是空腹胰岛素和餐后 2 h 胰岛素水平在肥胖 3 组患者中均已恢复到正常状态,与正常对照组差异无统计学意义($P > 0.05$);但肥胖 3 组餐后 30 和 60 min 的胰岛素水平仍高于正常对照组;糖耐量异常组和 2 型糖尿病组术前胰岛素分泌曲线高峰后移到餐后 120 min,术后恢复到餐后 60 min,胰岛素分泌曲线节律基本恢复正常。术前肥胖各组 HOMA-IR 均明显高于正常对照组($P < 0.05$);至术后 6 月时均较术前显著下降($P < 0.05$)。肥胖组 TG 较术前明显降低($P < 0.05$),而 HDL-C 较术前明显升高 ($P < 0.05$)。炎症因子(SUA 和 TNF α)在术后明显下降。术后 6 月,2 型糖尿病组患者的 HOMA-IR 与 BMI ($r = 0.236, P < 0.01$)及 TNF α ($r = 0.228, P < 0.05$)呈显著正相关,而与 HDL-C 无显著相关性(均 $P > 0.05$)。结论 减重手术能有效改善肥胖患者的胰岛素分泌曲线和高胰岛素血症状态,改善肥胖患者糖代谢紊乱各个阶段的胰岛素抵抗和代谢紊乱,胰岛素抵抗与肥胖患者体质量、炎症反应和脂代谢紊乱相关。

【关键词】 腹腔镜袖状胃切除术; 病态肥胖; 胰岛素分泌模式

基金项目:国家自然科学基金(81500650);中央高校基本科研业务费-交叉类项目(1501219107)

Effects of laparoscopic sleeve gastrectomy on insulin secretion patterns in morbidly obese patients

Qian Chunhua, Zhu Cuiling, Gao Jingyang, Bu Le, Zhou Donglei, Li Ning, Qu Shen

Department of Endocrinology and Metabolism, The Affiliated Shanghai No.10 People's Hospital, Nanjing Medical University, Shanghai 200072, China (Qian CH, Qu S); Department of Endocrinology and Metabolism (Zhu CL, Gao JY, Bu L, Qu S), Department of General Surgery (Zhou DL, Li N),

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.01.011

作者单位:200072 南京医科大学上海十院临床医学院内分泌与代谢病科(钱春花、曲伸);200072 同济大学附属上海市第十人民医院内分泌与代谢病科(朱翠玲、高晶扬、卜乐、曲伸),普通外科(周东雷、李宁)

通信作者:曲伸, Email: qushenen@hotmail.com

作者简介:钱春花,女,1979 年 2 月出生,医学硕士,主治医师,讲师,Email: chqian2003@126.com;曲伸,男,1962 年 10 月出生,医学博士,主任医师、教授、博士生导师

Shanghai 10th People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Corresponding author: Qu Shen, Email: qushencn@hotmail.com

【Abstract】 Objective To assess the effects of laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) on insulin secretion mode and metabolism of glucose and lipid in morbidly obese patients. **Methods** Clinical data of 65 morbidly obese patients [body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m²] undergoing LSG at Shanghai 10th People's Hospital from August 2012 to December 2016 were retrospectively analyzed. According to the result of OGTT, these obese patients were divided into three groups: normal glucose tolerance (NGT, 23 cases), impaired glucose tolerance (IGT, 22 cases) and type 2 diabetes mellitus (DM, 20 cases) groups. Twenty-two healthy people [BMI (23.1 \pm 1.4) kg/m²] were used as control group. The anthropometrics parameters [weight, BMI, waist circumference, body fat percentage, excess weight loss (%EWL)], glucose metabolic indices [fasting plasma glucose (FPG), fasting insulin (FINS), glycosylated hemoglobin (HbA1c), homeostasis model assessment-insulin resistance index (HOMA-IR)], lipid profile (TC, TG, HDL-C, LDL-C) and inflammatory factor (UA, TNF- α) of 3 groups were detected before operation and at postoperative 1-, 3-, 6-month. These variables were analyzed among morbidly obese groups before and after surgery and compared to control group. Clinical registration number of this study was ChiCTROCSI2002381. **Results** Body weight, waist circumference and BMI of morbidly obese patients all decreased at postoperative 1-, 3-, 6-month. Postoperative % EWL increased obviously to (71.5 \pm 24.7)% with the highest range in DM group. Percentage of successful weight loss (%EWL > 50%) in NGT, IGT and DM groups was 63.6%, 83.9% and 90.0% at postoperative 6-month respectively, and DM group was also the highest. At postoperative 6-month, HbA1c of 3 morbidly obese groups became normal; FPG and postprandial 2-hour glucose of IGT and DM group decreased to normal level; insulin level of 3 morbidly obese groups decreased obviously compared to pre-operation (all $P < 0.05$), especially FINS and postprandial 2-hour insulin became normal without significant difference of control group ($P > 0.05$), while postprandial 30-minute and 60-minute insulin levels in 3 groups were still higher as compared to control group. The insulin secretion curves of morbidly obese groups showed hyperinsulinemia before surgery. The peak of insulin secretion curve in IGT and DM group moved back to postprandial 120-minute before operation, and returned to 60-minute after operation, with basic normal rhythm of secretion curve. Preoperative HOMA-IR in all 3 morbidly obese groups was higher than that in control group (all $P < 0.05$) and remarkably lower at postoperative 6-month compared to pre-operation ($P < 0.05$). In 3 morbidly obese groups after operation, TG decreased, HDL-C increased, UA and TNF- α decreased significantly compared to before operation (all $P < 0.05$). At postoperative 6-month, the HOMA-IR of DM group was positively correlated with BMI ($r = 0.236$, $P = 0.004$) and TNF- α ($r = 0.228$, $P = 0.033$), and was not correlated with HDL-C ($P > 0.05$). **Conclusions** LSG can effectively ameliorate hyperinsulinemia and insulin secretion curve, and improve metabolic disorder and insulin resistance of different stage in obesity patients with glucose metabolic disorder. Insulin resistance is correlated with body weight and inflammatory factors.

【Key words】 Laparoscopic sleeve gastrectomy; Morbid obesity; Insulin secretion patterns

Fund program: National Natural Science Foundation of China (NSFC81500650); Fundamental Research Funds for the Central Universities(1501219107)

肥胖目前被认为是一种以低度炎性改变为代表的代谢紊乱状态,通常多伴有高胰岛素血症、胰岛素抵抗、血脂紊乱和糖代谢异常,是导致糖尿病发生发展的一个重要因素^[1-3]。近年来,随着国民经济水平的提高和生活方式的改变,肥胖人群也在急剧上升。但传统的饮食控制和运动、甚至药物治疗,并不能有效地将体质量降低到理想状态,尤其

是病态肥胖患者^[4]。Walter Pories 教授 20 世纪 80 年代首次开展治疗肥胖糖尿病患者的胃旁路手术近年来疗效显著,目前,包括胃旁路手术、袖状胃切除术(laparoscopic sleeve gastrectomy, LSG)等在内的代谢性减重手术已被证实是最有效的减重方式和治疗糖尿病的有效手段^[5-7]。但是,其在改善胰岛素抵抗和肥胖相关的其他代谢紊乱方面的效果还

不明确。本研究通过对 65 例接受腹腔镜 LSG 的病态肥胖患者手术前后胰岛素、脂代谢和炎症因子检测情况进行回顾性分析,以探讨 LSG 除减重及降糖作用外,是否还会对病态肥胖患者的胰岛素敏感性、胰岛素分泌模式、脂代谢紊乱和炎症状态的改善带来益处。

资料与方法

一、研究对象

入选标准:(1)18~65岁;(2)肥胖症诊断明确,体质指数(body mass index, BMI) ≥ 30 kg/m²;(3)若合并 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)则病程 < 5 年,仅口服降糖药物治疗 [T2DM 的诊断标准为美国糖尿病协会 (American Diabetes Association, ADA) 2010 年的最新诊断标准^[8]];(4)接受腹腔镜 LSG 手术;(5)完成术后 1、3 和 6 月定期跟踪随访,相关检测项目的数据完善。排除标准:(1)有严重心、肺、肝、肾等器官功能不全,不宜接受手术者;(2)有酒精或药物依赖性、精神或智力障碍者;(3)选择其他术式者。

按照上述标准,收集 2012 年 12 月至 2016 年 5 月期间上海市第十人民医院收治并行 LSG 的 65 例患者的临床资料(肥胖病例组),其中男性 28 例,女性 37 例,年龄 18~65(39.5 ± 5.2) 岁。有明确 T2DM 病史者(糖尿病组)20 例,糖耐量异常者(糖耐量异常组)22 例,血糖和糖耐量正常者(血糖正常组)23 例。另选取体质量正常的 22 名健康志愿者作为正常对照组,其年龄为 18~60(38.3 ± 9.7) 岁, BMI 为(23.1 ± 1.4) kg/m²。本研究经上海市第十人民医院伦理委员会批准(注册号:ChiCTR-OCS-12002381),所有临床资料及体检资料的收集均征得患者及家属知情同意。

二、临床资料收集

由经过培训的专业医师测量所有受试者的身高、体质量和腰围。通过简易体脂测量仪(HBF-358,日本欧姆龙公司)对所有研究对象进行身体脂肪比例(fat%)的测定。所有患者和正常对照组志愿者均空腹 10 h 以上,抽取晨起空腹静脉血液样本进行检测。血浆葡萄糖由葡萄糖氧化酶法(瑞士罗氏公司)测定,血清胰岛素采用电化学发光法(瑞士罗氏公司)测定,糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)采用高压液相方法检测;血脂[总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、

高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和尿酸(SUA)用酶法(瑞士罗氏公司)测定,肿瘤坏死因子(TNF α)用化学发光法(德国西门子公司)测定。稳态模型评估胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment-insulin resistance index, HOMA-IR), HOMA-IR = 空腹血糖(mmol/L) × 空腹胰岛素(mU/L)/22.5^[9]; 多余体质量减少率(percent of excess weight loss, % EWL) = [(术后体质量 - 初始体质量)/(初始体质量 - 理想体质量)] × 100^[10]。根据 WHO 对亚洲人群肥胖的定义将理想 BMI 设定为 23 kg/m²^[11]。%EWL > 50%为成功减重^[12]。

三、统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据处理。符合正态分布和方差齐性的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以例(%)表示。分析前,首先对患者的基线临床特征及随访数据进行正态分布检验。术前基线数据的比较采用独立样本 *t* 检验,手术前后相关指标的比较采用配对样本 *t* 检验。采用 Pearson 相关分析评价术后 6 月各组患者 HOMA-IR 与代谢相关指标的相关性。所有检验均以双侧 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

结 果

一、术后减重效果的比较

肥胖病例组患者 LSG 手术后 1、3、6 月,体质量、腰围及 BMI 均明显低于术前,差异有统计学差异(均 $P < 0.05$),且随时间呈下降趋势;但仍高于正常对照组。见表 1 和图 1。肥胖病例组患者 LSG 术后 %EWL 则呈明显上升趋势($P < 0.05$),其中 2 型糖尿病组上升幅度最高,且与血糖正常组相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。血糖正常组、糖耐量异常组和糖尿病组的 %EWL > 50% 比例在 6 个月时分别达到 63.6%、86.9% 和 90.0%,以 2 型糖尿病组成功减重率最高。见图 2。肥胖组患者腰围在术后 6 月也比术前显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

二、手术前后血糖下降和胰岛素释放曲线的变化

肥胖组糖耐量异常组和糖尿病组术前的血糖和 HbA1c 均高于正常对照组,血糖正常组则与正常对照组相近,见图 3a。在 LSG 手术后 6 月时,血

糖正常组血糖仍在正常状态,而糖耐量异常组和 2 型糖尿病组空腹血糖和餐后 2 h 血糖均恢复到了正常水平,见图 3b。其中糖尿病组已停用口服降糖药物的治疗。肥胖各组的 HbA1c 也均恢复到正常水平,见表 1。血糖正常组在术前胰岛素分泌节律正常,仅存在高胰岛素血症;糖耐量异常组和糖尿病组在术前不仅有高胰岛素血症,还存在胰岛素分泌曲线节律紊乱,表现为高峰后移,见图 3c。在术后 6 月时,肥胖组胰岛素水平较术前均明显下降($P < 0.05$),尤其是空腹胰岛素和餐后 2 h 胰岛素水平在肥胖组 3 组患者中均已恢复到正常状态,与正常对照组差异无统计学意义($P > 0.05$);但餐后 30 min 和餐后 60 min 肥胖组 3 组患者的胰岛素水平仍高于正常对照组,见图 3d。糖耐量异常组和糖尿病组术前胰岛素分泌曲线高峰后移到餐后 120 min,在术后恢复到餐后 60 min,胰岛素分泌曲线节律基本恢复正常。见图 3c 和图 3d。术前肥胖各组 HOMA-IR 均明显高于正常对照组,至术后 6 月时,糖耐量正常组、糖耐量异常组和糖尿病组的 HOMA-IR 较术前显著下降($P < 0.05$),各组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见图 4。

三、手术前后血脂和炎症因子的变化

术前肥胖各组患者血脂(TG、LDL-C)均高于正常对照组($P < 0.05$),而 HDL-C 低于正常对照组

($P < 0.05$)。其中血糖正常组的 TC 与正常对照组无差异,而糖耐量异常组和糖尿病组的 TC 较正常对照组显著升高($P < 0.05$)。术后 6 个月的随访中肥胖各组的 TG 逐渐降低,而 HDL-C 逐渐上升,术后 6 月时肥胖各组的 TG 和 HDL-C 均已达到正常

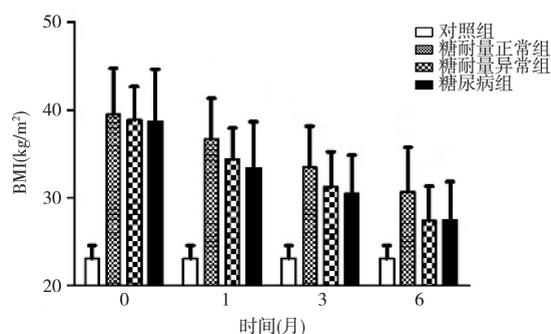


图 1 正常对照组与血糖正常组、糖耐量异常组和糖尿病组手术前后体质指数(BMI)的变化

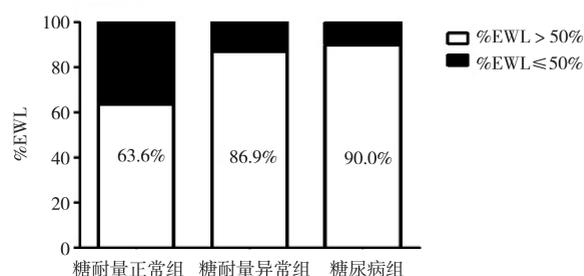


图 2 术后 6 月血糖正常组、糖耐量异常组和糖尿病组成功减重[多余体重减少率(%EWL) > 50%]患者的比例

表 1 正常对照组与血糖正常组、糖耐量异常组和糖尿病组术前和术后 6 月临床及各项检测指标变化的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	正常对照组 (22 例)	血糖正常组(23 例)		糖耐量异常组(22 例)		糖尿病组(20 例)	
		术前	术后 6 月	术前	术后 6 月	术前	术后 6 月
体重(kg)	69.9 ± 6.1	121.8 ± 25.6 ^b	90.0 ± 23.3 ^{ab}	108.7 ± 14.3 ^b	76.8 ± 13.5 ^{ab}	109.2 ± 21.1 ^b	79.2 ± 15.7 ^{ab}
体质指数(kg/m ²)	23.1 ± 1.4	41.5 ± 5.3 ^b	30.7 ± 5.1 ^{ab}	38.9 ± 3.8 ^b	27.4 ± 4.0 ^{ab}	37.9 ± 6.0 ^b	27.5 ± 4.4 ^{ab}
多余体重减少率(%)	-	-	61.2 ± 20.2	-	75.9 ± 20.7	-	77.6 ± 30.6
腰围(cm)	80.6 ± 5.0	121.9 ± 13.2 ^b	100.5 ± 14.2 ^{ab}	116.6 ± 8.7 ^b	91.6 ± 9.1 ^{ab}	122.4 ± 13.2 ^b	100.1 ± 9.9 ^{ab}
身体脂肪比例(%)	21.3 ± 4.1	41.0 ± 2.6 ^b	30.9 ± 5.4 ^{ab}	40.7 ± 3.3 ^b	31.1 ± 5.2 ^{ab}	38.0 ± 4.2 ^b	28.8 ± 5.9 ^{ab}
糖化血红蛋白(%)	5.2 ± 0.7	5.6 ± 0.4	5.0 ± 0.3 ^a	6.1 ± 0.9 ^b	5.1 ± 0.3 ^a	8.0 ± 1.7 ^b	5.6 ± 1.0 ^a
空腹血糖(mmol/L)	5.2 ± 0.5	5.0 ± 0.6	4.5 ± 0.5 ^a	5.5 ± 0.6	4.6 ± 0.3 ^a	8.5 ± 2.7 ^b	5.2 ± 1.4 ^a
餐后 2 h 血糖(mmol/L)	6.8 ± 0.6	6.6 ± 0.9	4.1 ± 1.5 ^a	9.2 ± 1.3 ^b	4.1 ± 1.1 ^a	15.3 ± 4.2 ^b	6.6 ± 4.1 ^a
空腹胰岛素(mU/L)	12.5 ± 5.2	33.1 ± 27.0 ^b	11.7 ± 5.9 ^a	35.4 ± 22.8 ^b	10.2 ± 4.5 ^a	35.4 ± 26.7 ^b	11.1 ± 5.0 ^a
餐后 2 h 胰岛素(mU/L)	54.5 ± 16.3	161.7 ± 100.1 ^b	38.5 ± 52.9 ^a	217.3 ± 89.2 ^b	33.7 ± 24.9 ^a	126.0 ± 119.9 ^b	46.3 ± 82.0 ^a
胰岛素抵抗指数	1.8 ± 1.1	7.5 ± 6.6 ^b	2.4 ± 1.4 ^a	9.0 ± 6.8 ^b	2.1 ± 1.0 ^a	13.3 ± 10.4 ^b	2.6 ± 1.8 ^a
总胆固醇(mmol/L)	4.2 ± 0.7	4.3 ± 1.2	4.1 ± 0.9	4.8 ± 1.1 ^b	4.4 ± 0.8 ^b	4.9 ± 1.2 ^b	4.3 ± 0.9 ^a
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.5 ± 0.3	1.1 ± 0.7 ^b	1.3 ± 0.4 ^a	1.0 ± 0.2 ^b	1.2 ± 0.2 ^a	0.9 ± 0.2 ^b	1.4 ± 0.3 ^a
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.1 ± 0.7	2.5 ± 1.0 ^b	2.6 ± 0.9 ^b	3.1 ± 0.9 ^b	3.0 ± 0.8 ^b	2.9 ± 1.1 ^b	2.6 ± 1.0 ^b
甘油三酯(mmol/L)	0.9 ± 0.4	1.5 ± 0.9 ^b	0.9 ± 0.3 ^a	1.8 ± 1.6 ^b	1.0 ± 0.4 ^a	2.8 ± 1.9 ^b	1.3 ± 1.1 ^a
尿酸(μmol/L)	267.6 ± 65.4	430.4 ± 110.6 ^b	396.4 ± 108.7 ^{ab}	410.4 ± 126.4 ^b	357.6 ± 80.5 ^{ab}	400.3 ± 84.7 ^b	375.7 ± 91.2 ^{ab}
肿瘤坏死因子(pg/ml)	6.2 ± 2.3	10.3 ± 8.5 ^b	7.6 ± 3.1 ^{ab}	14.5 ± 20.2 ^b	8.7 ± 11.1 ^{ab}	10.2 ± 7.0 ^b	7.4 ± 4.2 ^{ab}

注:^a与术前相比, $P < 0.05$; ^b与正常对照组相比, $P < 0.05$

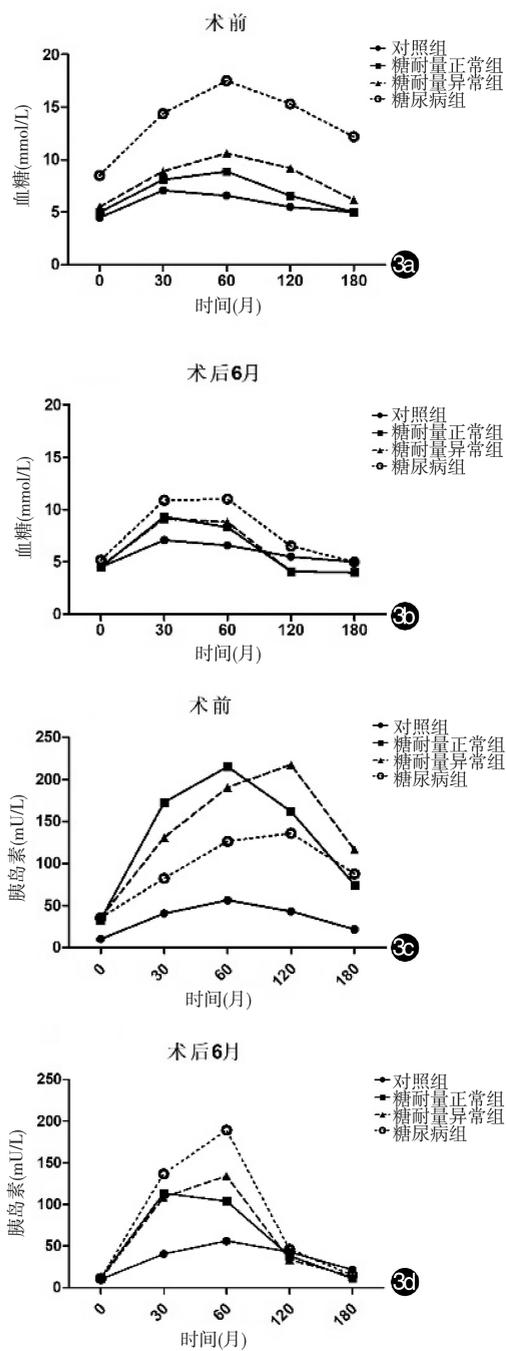


图 3 正常对照组与血糖正常组、糖耐量异常组和 2 型糖尿病组手术前后血糖和胰岛素的释放曲线变化 3a.术前血糖释放曲线;3b.术后 6 月各组血糖释放曲线;3c.术前各组胰岛素释放曲线;3d.术后 6 月各组胰岛素释放曲线

水平,与正常对照组相比无统计学差异($P > 0.05$);但 LDL-C 改变不明显,至术后 6 月时仍高于正常对照组($P < 0.05$)(见表 1)。同时,肥胖组患者体脂含量(fat%)较术前也明显下降($P < 0.05$)(见表 1)。

术前肥胖各组炎症因子尿酸和 TNF- α 均高于正常对照组($P < 0.05$),在术后 1、3、6 月的随访中

表 2 术后 6 月血糖正常组、糖耐量异常组和糖尿病组的胰岛素抵抗指数与体质指数、血脂、血糖、胰岛素和炎症因子的相关性分析

项目	血糖正常组(23 例)		糖耐量异常组(22 例)		糖尿病组(20 例)	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
体质指数	0.715	< 0.01	0.362	< 0.01	0.236	< 0.01
白细胞	0.773	< 0.01	0.317	< 0.01	0.135	< 0.05
空腹血糖	0.757	< 0.01	0.524	< 0.01	0.256	< 0.05
空腹胰岛素	0.984	< 0.01	0.986	< 0.01	0.943	< 0.01
甘油三酯	0.318	> 0.05	0.473	< 0.05	0.231	< 0.05
高密度脂蛋白	-0.055	> 0.05	-0.110	> 0.05	-0.195	> 0.05
尿酸	0.530	< 0.05	0.321	> 0.05	0.453	> 0.05
肿瘤坏死因子	0.246	> 0.05	0.211	< 0.05	0.228	< 0.05

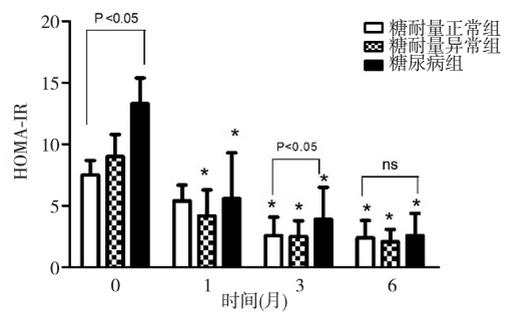


图 4 血糖正常组、糖耐量异常组和糖尿病组患者术前和术后 1、3、6 月胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)的变化(与术前比较, $P < 0.05$;术前和术后 3 月时,糖尿病组比血糖正常组差异有统计学意义, $P < 0.05$; 6 月时两组比较,差异无统计学意义, $P > 0.05$)

逐渐下降,术后 6 月时肥胖各组的血尿酸和 TNF α 均较术前显著下降($P < 0.05$)(见表 1)。

四、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)与各项代谢指标的相关性分析

肥胖各组 HOMA-IR 在术后 3、6 月时均较术前有明显下降($P < 0.05$)。术前和术后 3 月,糖尿病组 HOMA-IR 较血糖正常组高($P < 0.05$);术后 6 月时,两组间差异消失,见图 3。在术后 6 月时,肥胖各组 HOMA-IR 均与患者的体质量、BMI、腰围、空腹血糖及空腹胰岛素呈正相关($P < 0.05$),而与高密度脂蛋白胆固醇相关性不大,其中血糖正常组 HOMA-IR 与尿酸呈正相关($P < 0.05$),与甘油三酯和 TNF α 无相关性;糖耐量异常组和糖尿病组的 HOMA-IR 与甘油三酯和 TNF α 呈正相关($P < 0.05$)。见表 2。

讨 论

肥胖不仅仅是体质量的增加,同时还伴随着胰岛素分泌曲线节律紊乱、胰岛素抵抗和炎性状

态^[13]。以前胰岛素抵抗被简单地定义为肌肉和其他胰岛素相关的组织从血循环中向细胞转运葡萄糖的能力下降,其实胰岛素抵抗是一种目前还没有被人类完全认识的非常复杂的代谢紊乱^[14]。其中胰岛素抵抗和代谢紊乱使得肥胖人群的胰岛素分泌曲线模式紊乱,临床表现为高胰岛素血症和胰岛素分泌曲线节律异常,进而加速肥胖人群从正常血糖状态进展到糖耐量异常状态,最后演变为糖尿病^[15]。而糖代谢的异常,又反过来会加剧胰岛素抵抗和胰岛素分泌曲线模式的异常。

Dicker 等^[16]研究发现,代谢性减重手术能显著影响肥胖患者的糖尿病进程。本研究 65 例包括血糖正常、糖耐量异常和糖尿病状态的肥胖患者均采用了腹腔镜袖状胃切除术(LSG),由于该手术操作简便和创伤小、较胃旁路术等其他代谢性减重手术并发症少,目前在临床上得到了广泛使用^[17]。本研究发现,无论是糖耐量异常还是糖尿病的肥胖患者,在接受了 LSG 减重手术后,血糖都得到了明显改善并在术后 6 个月均恢复到了正常状态,且糖尿病组患者已停用降糖药物。这增加了我们对肥胖糖尿病患者手术治疗的信心。

关于代谢性减重手术治疗糖尿病的机制,目前研究认为,手术改善了胰岛素抵抗和炎症状态^[18]。既往研究已证明,使用稳态模型评估的 HOMA-IR 来评估胰岛素抵抗,无论在体质量正常或不正常以及血糖正常或升高的人群,都是简便有效的临床使用手段^[8]。本研究发现,肥胖各组 HOMA-IR 在 LSG 术后逐渐下降,且糖尿病组 HOMA-IR 在术后 6 月时与血糖正常组差异已无统计学意义($P > 0.05$),证实了 HOMA-IR 与胰岛素之间存在正相关。我们发现,糖耐量异常和糖尿病组的胰岛素分泌曲线在术前表现为高峰后移,分泌高点后移到餐后 120 min;至术后 6 月时,胰岛素分泌曲线节律恢复正常,分泌高点出现在餐后 60 min。尤其是血糖正常、糖耐量异常到糖尿病状态的肥胖患者的空腹胰岛素和餐后 2 h 胰岛素水平都恢复到了正常水平。但是餐后 30 min 和 60 min 的胰岛素水平仍高于正常对照组,这与患者 HOMA-IR 和炎症因子在随访的 6 月时未完全恢复正常密切相关。

TNF α 主要产生在脂肪细胞和外围组织,是人体一个非常重要的促炎介质,它组织炎症因子参与调节 ROS 通路,激活介导各种转录来诱发特异性炎症改变^[19]。TNF α 水平升高会引起丝氨酸磷酸化、

进而损害胰岛素信号,诱发脂肪细胞和外周组织的胰岛素抵抗,导致 2 型糖尿病的发生和发展^[20]。本研究也发现,肥胖患者术前炎症因子 TNF α 水平明显升高,术后逐渐下降,且 TNF α 与 HOMA-IR 之间存在正相关性。所以,减重手术带来的不仅是体质量的下降,还有胰岛素抵抗和炎症状态的改善。我们发现,胰岛素抵抗和炎症状态的改善在体质量下降至正常前就得到了明显改变,血糖水平更是在其恢复正常前已恢复正常。我们期待未来更长时间的随访会看到体质量进一步的下降,并能恢复和稳定在正常水平,胰岛素分泌模式得到进一步改善。

综上所述,本研究认为,LSG 作为目前使用最简便而有效的限制性减重手术,对传统饮食、运动甚至药物治疗无效的病态肥胖患者,带来的不仅是体质量的降低,而且也使得伴或不伴糖尿病的肥胖患者胰岛素抵抗和炎症状态都得到了改善。另一方面,减重、胰岛素抵抗的改善、炎症因子水平下降和血脂紊乱的改善,共同参与了血糖恢复正常的过程。

参 考 文 献

- [1] Engin A. The Pathogenesis of Obesity-Associated Adipose Tissue Inflammation [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017,960:221-245. DOI:10.1007/978-3-319-48382-5_9.
- [2] Mbata O, Abo El-Magd NF, El-Remessy AB. Obesity, metabolic syndrome and diabetic retinopathy: Beyond hyperglycemia [J]. *World J Diabetes*, 2017,8(7):317-329. DOI:10.4239/wjd.v8.i7.317.
- [3] Khalaf KI, Taegtmeyer H. Clues from bariatric surgery: reversing insulin resistance to heal the heart [J]. *Curr Diab Rep*, 2013,13(2):245-251. DOI:10.1007/s11892-013-0364-1.
- [4] Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2015,386(9997):964-973. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00075-6.
- [5] Noel P, Nedelcu M, Eddbali I, et al. What are the long-term results 8 years after sleeve gastrectomy? [J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2017,13(7):1110-1115. DOI:10.1016/j.soard.2017.03.007.
- [6] Couzin J. Medicine. Bypassing medicine to treat diabetes [J]. *Science*, 2008,320(5875):438-440. DOI:10.1126/science.320.5875.438.
- [7] Inge TH, Courcoulas AP, Jenkins TM, et al. Weight Loss and Health Status 3 Years after Bariatric Surgery in Adolescents [J]. *N Engl J Med*, 2016,374(2):113-123. DOI:10.1056/NEJMoa1506699.
- [8] Zinman B, Gerich J, Buse J B, et al. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2010 (vol 33, pg S11, 2010) [J]. *Diabetes Care*, 2010,33(3):692. DOI:10.2337/dc10-S011.

- [9] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man [J]. *Diabetologia*, 1985, 28(7):412-419.
- [10] Ejaz A, Patel P, Gonzalez-Heredia R, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy as first-line surgical treatment for morbid obesity among adolescents [J]. *J Pediatr Surg*, 2017, 52(4): 544-548. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2016.08.023.
- [11] Health Communications. The Asia-Pacific Perspective: redefining obesity and its treatment[M]. Sydney: World Health Organization, 2000.
- [12] Arapis K, Tammaro P, Parenti LR, et al. Long-Term Results After Laparoscopic Adjustable Gastric Banding for Morbid Obesity: 18-Year Follow-Up in a Single University Unit [J]. *Obes Surg*, 2017, 27 (3):630-640. DOI: 10.1007/s11695-016-2309-7.
- [13] Rheinheimer J, de Souza BM, Cardoso NS, et al. Current role of the NLRP3 inflammasome on obesity and insulin resistance: A systematic review [J]. *Metabolism*, 2017, 74:1-9. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.06.002.
- [14] Sindelka G, Skrha J, Průzný M, et al. Association of obesity, diabetes, serum lipids and blood pressure regulates insulin action[J]. *Physiol Res*, 2002, 51(1):85-91.
- [15] Nestvold TK, Nielsen EW, Lappegard KT. Bariatric surgery reduces risk factors for development of type 2 diabetes mellitus in morbidly obese, nondiabetic patients[J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2013, 11(6):441-446. DOI:10.1089/met.2013.0085.
- [16] Dicker D, Yahalom R, Comaneshter DS, et al. Long-Term Outcomes of Three Types of Bariatric Surgery on Obesity and Type 2 Diabetes Control and Remission[J]. *Obes Surg*, 2016, 26(8):1814-1820. DOI:10.1007/s11695-015-2025-8.
- [17] Park JY, Kim YJ. Efficacy of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy in Mildly Obese Patients with Body Mass Index of 30-35 kg/m² [J]. *Obes Surg*, 2015, 25 (8):1351-1357. DOI:10.1007/s11695-015-1575-0.
- [18] Shih KC, Janckila AJ, Lee WJ, et al. Effects of bariatric weight loss surgery on glucose metabolism, inflammatory cytokines, and serum tartrate-resistant acid phosphatase 5a in obese Chinese adults[J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 453:197-202. DOI:10.1016/j.cca.2015.11.004.
- [19] Akash MSH, Rehman K, Liaqat A. Tumor Necrosis Factor-Alpha: Role in Development of Insulin Resistance and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus [J]. *J Cell Biochem*, 2017, In press. DOI:10.1002/jcb.26174.
- [20] Liu C, Feng X, Li Q, et al. Adiponectin, TNF-alpha and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis [J]. *Cytokine*, 2016, 86: 100-109. DOI:10.1016/j.cyto.2016.06.028.

(收稿日期:2017-08-15)

(本文编辑:卜建红)

第十一届中国医师协会外科医师年会(2018CCS)会议通知

由中国医师协会、中国医师协会外科医师分会(Chinese College of Surgeons, CCS)主办,北京医师协会、北京医师协会外科医师分会联合主办,北京大学人民医院承办的第十一届中国医师协会外科医师年会将于 2018 年 5 月 17 日—20 日在北京国际会议中心召开。

本届年会将继续秉承历届年会的优秀传统,理论与实践相结合,力求加强医务工作者的综合能力培养、提高临床实践能力、促进外科科学的发展和进步,为全体外科同仁提供一个国际性高水平的交流平台。

征文内容:(1)外科医师行业管理核心问题(专科医师准入与行业协会会籍管理、外科专科医师培养和考核、外科医师定期考核与注册等)问题的经验和探讨;(2)外科医师执业过程中基本问题(外科感染、外科营养、重症监护、围术期抗凝、多学科联合诊疗、加速康复等普通外科临床实践中的经典问题)的观念更新和深入探讨;(3)普通外科各亚专业(微创外科、甲状腺外科、疝和腹壁外科、肥胖和糖尿病外科、机器人外科、结直肠外科、肿瘤外科、胆道外科、血管外科、上消化道外科、包虫病外科、多学科联合诊疗、肝脏外科、乳腺外科、临床营养及肛肠外科等)的临床研究、实践经验、科学研究和最新进展;(4)外科手术的规范和创新;(5)普通外科学科建设与科室管理方面的经验交流。

征文要求:(1)大会接受中、英文投稿;(2)英文稿件标题请用大写字母 3 号 Arial Black 字体,正文用小 4 号 Arial 字体 1.5 倍行距;(3)中文稿件标题请用 3 号黑体字,正文请用小 4 号宋体字,1.5 倍行距;(4)所有稿件请使用 WORD 文档格式,稿件内容需包括全文(4000 字左右)和摘要(800 字左右)两部分,其中摘要部分应包括文题、作者姓名、作者单位、地址、邮政编码、研究目的、材料与结果、结论等部分;(5)投稿时请务必注明作者的联系方式(联系电话、E-mail 地址)、单位名称、单位地址和邮政编码;(6)征文稿件必须为未曾公开研讨或在国内外刊物上发表的论文。所有稿件请自留底稿,恕不退稿;投稿开放日期:2017 年 09 月 01 日;截稿日期:2018 年 02 月 20 日。

投稿方式:(1)邮件投稿:请将您的电子版稿件发至 cmdaccs2017@126.com,邮件主题请写明“第十一届中国医师协会外科医师年会征稿”。截稿日期前未能提供电子版稿件者,只在会议论文汇编中刊登列题。(2)在线投稿:请登录大会官网 www.ccs2007.net.cn,进行在线投稿。

如希望了解会议详细信息可登陆 www.ccs2007.net.cn,或请致电 010-57208630。

中国医师协会外科医师分会