

十二指肠-空肠转流手术对 2 型糖尿病 大鼠胰岛素抵抗的改善作用

王龙霞¹, 赵先哲¹, 乔伟伟^{1*}, 顾坚忠², 陈立新²

(1. 复旦大学实验动物科学部, 上海 200032; 2. 上海斯莱克实验动物有限责任公司, 上海 201615)

【摘要】目的 建立十二指肠-空肠转流手术(duodenal-jejunal bypass surgery, DJB)动物模型, 观察术后 GK 大鼠胰岛素抵抗情况的变化, 研究 DJB 手术治疗 2 型糖尿病的机理。**方法** 雄性 Wistar 大鼠为空白对照组; 雄性 GK 大鼠分为模型对照组和 DJB 手术组。分别于术后 3、6 和 9 周每组随机抽取 6 只动物进行高胰岛素-正葡萄糖钳夹实验; 钳夹实验结束后 1 周, 检测肝脏 GcK、G6P 以及 PEPCK mRNA 表达情况以及骨骼肌细胞膜 GLUT4 含量变化。**结果** 术后 3 周和 6 周, DJB 手术组动物的葡萄糖输注率(GIR)较模型对照组差异无显著性($P > 0.05$), 肝脏 GcK、G6P 以及 PEPCK mRNA 表达量较模型对照组差异无显著性($P > 0.05$); 术后 9 周, DJB 手术组动物的葡萄糖输注率(GIR)显著高于模型对照组($P < 0.05$), 肝脏 GcK 表达量 DJB 手术组显著高于模型对照组($P < 0.05$), 而 G6P 以及 PEPCK mRNA 表达量显著低于模型对照组($P < 0.05$); DJB 手术后 3、6 和 9 周, DJB 手术组骨骼肌细胞膜 GLUT4 的含量较模型对照组差异无显著性($P > 0.05$)。**结论** DJB 手术改善血糖的水平是通过改善体内肝脏组织的胰岛素抵抗, 通过调节糖代谢酶的表达, 进而提高肝脏葡萄糖摄取并抑制肝脏糖异生作用。在实验周期内, DJB 手术对于骨骼肌组织的胰岛素抵抗未发现有明显改善, 提示 DJB 手术治疗 2 型糖尿病的效果与时间有一定关系。

【关键词】 2 型糖尿病; GK 大鼠; 十二指肠-空肠转流术; 高胰岛素-正葡萄糖钳夹实验

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2015) 02-0159-06

Doi: 10.3969/j.issn.1005-4847.2015.02.011

Amelioration effect of duodenal-jejunal bypass surgery on insulin-resistance in Goto-Kakizaki rats

WANG Long-xia¹, ZHAO Xian-zhe¹, QIAO Wei-wei¹, GU Jian-zhong², CHEN Li-xin²

(1. Department of Laboratory Animal Science, Fudan University, Shanghai 200032, China;

2. Shanghai SLAC Laboratory Animal CO. LTD, Shanghai 201615)

【Abstract】Objective To establish a Goto-Kakizaki (GK) rat model of duodenal-jejunal bypass (DJB) and observe the changes in insulin-resistance after surgery, and to explore the mechanism of DJB surgery in treatment of type 2 diabetes mellitus. **Methods** Male Goto-kakizaki diabetic rats (GK, $n = 36$) were used as experiment group and 18 healthy male Wistar rats as blank group. GK rats were randomly divided into two groups: diabetic control group and DJB surgery group ($n = 18$). Euglycemic-hyperinsulinemic clamp technique was performed in 6 rats randomly taken from each group at third week, sixth week and ninth week after surgery, respectively. The expression levels of Gck, G6P, PEPCK mRNA in the liver and GLUT4 content on skeletal muscle cell plasma membrane were detected one week after the clamp test. **Results** In the DJB surgery group at the end of third week and sixth week after surgery, the levels of glucose infusion rates and the expression levels of Gck, G6P, PEPCK mRNA in the liver showed no statistically significant difference as com-

[基金项目] 上海市科学技术委员会科研计划项目 (No. 11140900702)。

[作者简介] 王龙霞 (1988 -), 女, 在读硕士研究生, 主要从事实验动物营养的研究。E-mail: 12211120002@fudan.edu.cn

[通讯作者] 乔伟伟 (1968 -), 男, 副主任技师, 硕士生导师, 从事实验动物的教学、科研及管理。E-mail: qiaoww@shmu.edu.cn

pared with the diabetic control group ($P > 0.05$). In the DJB surgery group at the end of 9th week after surgery, the glucose infusion rate and expression level of Gck mRNA in the liver were significantly higher, and the expression of G6P and PEPCK mRNA was significantly lower than those in the diabetic control group ($P < 0.05$ for all). At the three time points (3rd week, 6th week and 9th week after surgery), there was no significant difference in the GLUT4 content on skeletal muscle cell plasma membrane between the diabetic control group and DJB surgery group ($P > 0.05$ for all). **Conclusions**

Our results indicate that the mechanism of DJB surgery improving blood glucose level may be closely related to the amelioration of insulin-resistance in the liver, thereby augmenting glucose uptake and inhibiting gluconeogenesis in liver through the regulation of glucose metabolism-related enzymes. There is no significant improvement in insulin-resistance in the skeletal muscles during the experiment period. This result implies that the effect of DJB surgery on type 2 diabetes is related to the duration of therapy.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus; Goto-Kakizaki rats; Duodenal-jejunal bypass surgery; Euglycemic-hyperinsulinemic clamp technique; Insulin resistance

胰岛素抵抗是指体内胰岛素作用的靶器官或靶组织的胰岛素信号通路的反应性降低或丧失而产生的一系列病理和临床表现,是 2 型糖尿病的主要发病机制之一,也是其主要病理生理特征之一^[1]。

目前在治疗 2 型糖尿病方面,传统的治疗方法虽然能有效地降低血糖,但是血糖的长期控制不稳定,不能避免 2 型糖尿病的各种并发症出现和病情进一步加重。20 世纪 90 年代初,Porter 发现肥胖者患者在接受胃肠转流手术治疗后,其并发的 2 型糖尿病病情也得到了良好的改善,且血糖控制也相当稳定。Roux-en-Y 术式为最早在临床上应用于治疗 2 型糖尿病,但其本质还是为减肥手术更适用于肥胖性 2 型糖尿病患者;十二指肠-空肠转流手术 (duodenal-jejunal bypass surgery, DJB) 是一类根据“前肠理论”建立的术式,该术式相较 Roux-en-Y 术式保留了全胃,减少胃大切引发的营养不良、微量元素缺乏等远期并发症,更适用于治疗非肥胖性 2 型糖尿病患者,是一种风险收益比较高的术式^[2]。

根据目前针对胃肠转流手术治疗 2 型糖尿病机理的研究发现,GLP-1 是关键的核心代谢分子^[3,4]。体外研究发现,GLP-1 能够恢复脂肪细胞和骨骼肌细胞受损的 Akt1 和 Akt2 的活性,进而有效地改善细胞的胰岛素抵抗^[5]。自发性非肥胖 2 型糖尿病动物模型 GK 大鼠是在 1973 年由 Goto 与 Kakizaki 等人在日本仙台通过选择糖耐量处于上限的 Wistar 大鼠近交繁殖重复数代而来,其具有轻度血糖升高、葡萄糖刺激的胰岛素分泌能力受损等特点^[6]。本次研究通过观察 GK 大鼠经过 DJB 手术后体内胰岛素抵抗的变化情况,探究 DJB 手术治疗 2 型糖尿病的作用机理。

1 材料与方法

1.1 动物及分组

9~12 周龄 SPF 级雄性 Wistar 大鼠 18 只,9~12 周龄 SPF 级雄性 GK 大鼠 36 只,体重 220~250 g,购自上海斯莱克实验动物有限责任公司 [SCXK (沪) 2012-0002]。饲养于复旦大学实验动物科学部 [SYXK (沪) 2009-0082],采用普通大鼠饲料喂养,自由活动和饮食。动物饲养室 12h 昼夜交替,温度为 23~25℃。

所有动物分为 3 组:分别为空白对照组 (I 组, $n = 18$, Wistar 大鼠)、模型对照组 (II 组, $n = 18$, GK 大鼠)、DJB 手术组 (III 组, $n = 18$, GK 大鼠)。术前,动物均禁食 16 h,给予 50 g/L 葡萄糖生理盐水溶液自由饮水。

1.2 材料

PE-50 导管 (内径 0.58 mm, 外径 0.99 mm, 英国 Smith Medical 公司);戊巴比妥钠 (美国 Sigma 公司);PVP-10 (美国 Fisher 公司);总 RNA 提取试剂盒 RNeasy Mini Kit (Qiagen)、逆转录试剂盒 iScript cDNA Synthesis Kit、定量试剂盒 iQ Syber Green Supermix Kit (Bio-Rad)、GLUT4 多克隆抗体 (美国 Santa Cruz 公司)、 β -actin 多克隆抗体 (美国 Santa Cruz 公司)、PVDF (美国 Dupont 公司);Roche 血糖仪、荧光定量 PCR 仪 (Bio-Rad) Gel Doc200 型全自动凝胶成像分析系统 (美国 Bio-Rad 公司);胰岛素 (诺和灵 30R 400 iU/mL, 中国诺和诺德制药有限公司);微量注射泵 (美国 Harvard Apparatus 公司)。

1.3 手术方式

手术麻醉前 1h,在大鼠的颈后被皮下各注射 2 mL 的 0.9% 生理盐水和 5% 葡萄糖注射溶液。皮

下注射阿托品 (0.1 mg/kg) 20 min 后, 按 30 mg/kg 的剂量腹腔注射 0.5% 戊巴比妥钠作为基础麻醉, 手术过程中采用间歇性吸入乙醚维持深度麻醉。手术过程中需注意保持大鼠气道的通畅。动物开腹后于胃窦下离断十二指肠, 关闭十二指肠残端, 在 Treiz 韧带处切断空肠, 远端肠襻行胃空肠吻合, 距吻合口 12 cm 近端肠襻与空肠作端侧吻合。

1.4 高胰岛素-正血糖钳夹实验

分别于 DJB 手术后的第 3、6 和 9 周, 每组随机抽取 6 只动物, 大鼠禁食 6 h 按 30 mg/kg 的剂量腹腔注射 0.5% 戊巴比妥钠麻醉, 进行左侧颈动脉和右侧颈静脉插管手术, PE-50 导管末端由实心不锈钢针封闭并经皮下延续至颈背, 固定于颈背部。用 300 μ L 等渗盐水 (肝素 40 U/mL) 氨苄青霉素 5 g/L 冲洗导管, 后用 80% PVP-10 溶液 (含肝素 300 U/mL) 充满导管防止血液返流。

术后恢复 3d, 钳夹实验当日禁食 16 h, 右侧颈静脉导管所接的三通管一侧接装有胰岛素溶液的 20 mL 注射器, 另一侧则接装有 25% 葡萄糖注射液的 20 mL 注射器。两侧注射器分别安置于微量注射泵上, 开始进行持续注射。钳夹实验开始后, 以每分钟 4 mU/kg 的速度连续输注胰岛素溶液, 每 5 min 使用血糖仪检测血糖值, 若测出的血糖值低于基础血糖值 (5.3 ± 0.5 mmol/L) 时, 即可以开始进行葡萄糖注射。葡萄糖开始输注后, 依旧每 5 min 监测血糖值, 根据血糖值调节葡萄糖输注率 (GIR), 当连续 3 次血糖值均在基础血糖值范围内时, 即“钳夹形成”, 继续上述过程, 持续至 2 h (胰岛素开始输注计时)。记录 60 ~ 120 min 的稳态葡萄糖输注率 (GIR) (期间每 10 min 监测血糖值), 取稳态下 6 次葡萄糖输注率的平均值作为最终的葡萄糖输注率值。

1.5 分子指标检测

三批动物进行钳夹实验结束后, 分别于 DJB 手术后的第 4、7、10 周进行处死。处死当日禁食 16 h, 用 50% 葡萄糖注射液以葡萄糖 2.5 g/kg 体重的剂量灌胃。灌胃后 60 min 处死动物, 取肝脏和骨骼肌, 用 DEPC 处理的 0.1 mol/L pH7.4 磷酸缓冲液洗涤, 剪成约 5 × 5 mm 小块, 液氮速冻, -70℃ 保存待测。肝脏组织采用定量 PCR 检测 GcK、G6P 以及 PEPCK mRNA 表达情况, PCR 反应条件: 引物序列如下: PEPCK: 上游引物 5'-CCCAGGAAGTGAG-GAAGTTTGT-3', 下游引物 5'-GGAGCCGTCG-

CAGATGTG-3', 扩增 128 bp (NM2011044); G6P: 上游引物 5'-GAGCACCCAATGACTTTAAACCTTC-3', 下游引物 5'-TATTCTCAGCCAGGTTCCGGT-3', 扩增 116 bp (U00445); GcK: 上游引物 5'-AGCAGATC-CACAACATCCTAAGC-3' 下游引物 5'-TCCTGCG-GAGCACATATGG-3', 扩增 200 bp (NM010292); β -actin: 上游引物 5'-AGAGGGAAATCGTCCGTGAC-3', 下游引物 5'-CAATAGTGATGACCTGGCCGT-3', 扩增 138 bp (AY618569), 为内参基因。mRNA 相对含量采用 $2^{-\Delta\Delta C_T}$ 方法计算及统计分析; 骨骼肌组织采用免疫印迹法检测骨骼肌细胞膜 GLUT4 的含量^[7]。

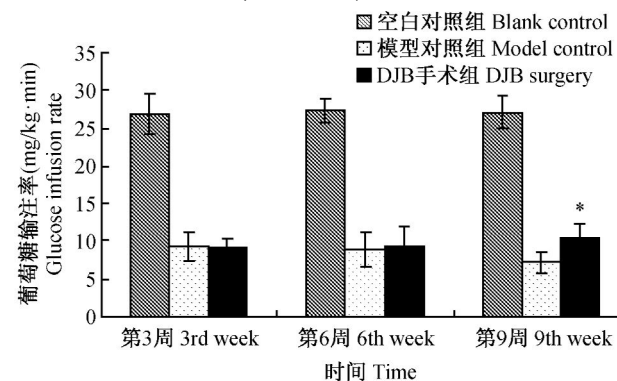
1.6 统计学处理

数据应用 SPSS 13.0 软件分析, 计量资料用均数 $\pm$ 标准差描述。采用重复测量方差分析或单因素方差分析进行数据分析。统计结果取双尾值, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 葡萄糖输注率的变化

DJB 手术后 3 周和 6 周时, DJB 手术组动物的葡萄糖输注率与模型对照组差异无显著性 ($P > 0.05$); DJB 手术后 9 周时, DJB 手术组动物的葡萄糖输注率显著高于模型对照组 ($P < 0.05$)。实验第 9 周时模型对照组动物的葡萄糖输注率显著低于第 3 周和第 6 周时的模型对照组动物 ($P < 0.05$); DJB 手术组动物在 DJB 手术后 3、6 和 9 周时的葡萄糖输注率差异无显著性 ($P > 0.05$)。见图 1。



注: * $P < 0.05$, 与模型对照组比较。

图 1 各组 GK 大鼠钳夹实验中葡萄糖输注率变化的比较

Note. * $P < 0.05$, vs. model control group.

Fig. 1 Comparison of the changes of glucose infusion rate during the clamp test in each group

2.2 肝脏 GcK、G6P 及 PEPCK mRNA 表达的变化

DJB 手术后 3 周和 6 周, 肝脏 GcK、G6P 以及 PEPCK mRNA 表达量 DJB 手术组较模型对照组差异无显著性 ($P > 0.05$); DJB 手术后 9 周时, 肝脏 GcK 表达量 DJB 手术组显著高于模型对照组 ($P < 0.05$), G6P 以及 PEPCK mRNA 表达量 DJB 手术组则显著低于模型对照组 ($P < 0.05$)。见图 2~4。

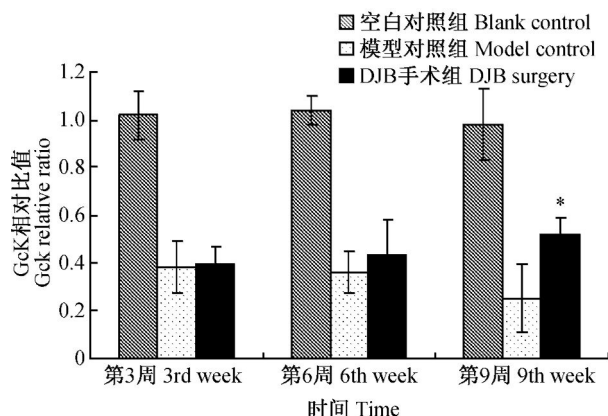


图 2 各组 GK 大鼠 GcK mRNA 表达量变化的比较

Fig. 2 Comparison of the changes of GcK mRNA expression in each group

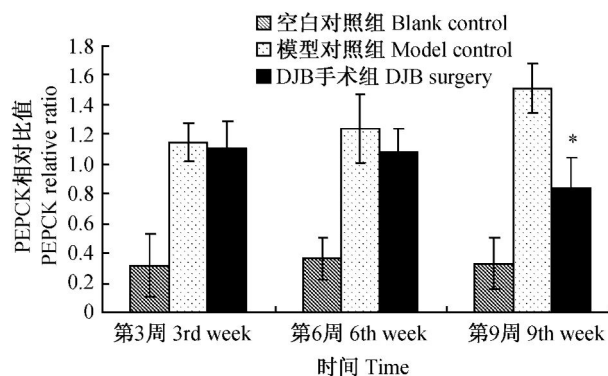


图 3 各组 GK 大鼠 PEPCK mRNA 表达量变化的比较

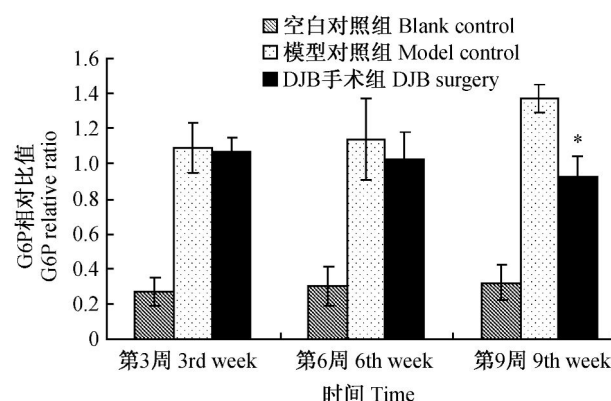
Fig. 3 Comparison of the changes of PEPCK mRNA expression in each group

2.3 骨骼肌细胞膜上 GLUT4 蛋白含量的变化

DJB 手术后 3、6 和 9 周, 骨骼肌细胞膜 GLUT4 的含量 DJB 手术组较模型对照组差异无显著性 ($P > 0.05$)。见图 5。

3 讨论

2 型糖尿病的主要发病机制是胰岛素抵抗, 即体内靶器官组织对胰岛素的敏感度下降, 抑制了



注: * $P < 0.05$, 与模型对照组比较。

图 4 各组 GK 大鼠 G6P mRNA 表达量变化的比较

Note. * $P < 0.05$, vs. model control group.

Fig. 4 Comparison of the changes of G6P mRNA expression in each group

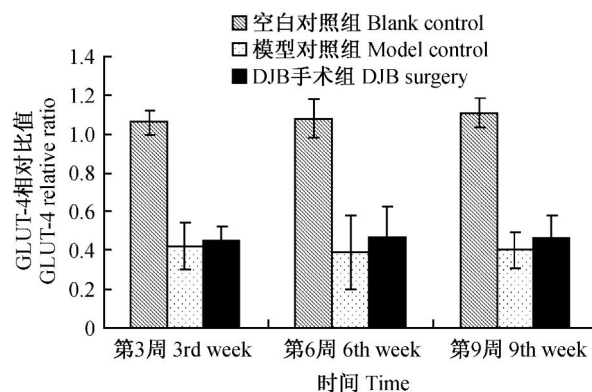


图 5 各组 GK 大鼠 GLUT4 含量变化的比较

Fig. 5 Comparison of the changes of GLUT4 content in each group

胰岛素信号通路调节能量代谢的作用, 导致一系列体内的代谢紊乱^[8]。发病初期虽然能够通过胰岛 β 细胞代偿大量胰岛素, 但是相对体内的高血糖环境仍显不足。随着病程的发展, 体内的自由基大量产生, 导致胰岛 β 细胞加速凋亡, 形成“胰岛素抵抗-胰岛素分泌量不足”的恶性循环^[9]。因此目前 2 型糖尿病的治疗主要通过改善患者的胰岛素抵抗。

GLP-1 是一类肠促胰岛素, 主要由食物内的营养物质刺激末端回肠和结肠的 L 细胞合成产生, 发挥促进胰岛素分泌的作用, 并能刺激胰岛 β 细胞增殖及新生, 另外还具有增强外周组织胰岛素敏感性的作用, 如抑制肝糖输出、促进外周组织吸收葡萄糖^[10,11]。临床研究发现, 2 型糖尿病患者血液内 GLP-1 的分泌量显著减少, 导致肠促胰岛素 (incretin) 和抗-肠促胰岛素 (anti-incretin) 的分泌平衡破

坏,进而引起 2 型糖尿病病情的进一步发展。

近几年,国内外采用胃旁路术治疗 2 型糖尿病的效果显著。根据研究显示,胃旁路术治疗 2 型糖尿病的机制可能与肠-胰岛轴的分泌改变有关,即重建肠促胰岛素 (incretin) 和抗-肠促胰岛素 (anti-incretin) 的分泌平衡,由于抗-肠促胰岛素的分泌部位主要分布于十二指肠和空肠即前肠部位,而肠促胰岛素则主要分布于回肠和结肠即后肠部位,胃旁路术则通过前肠的旷置和加快后肠接触营养物质改善肠-胰岛轴的分泌平衡^[12,13]。

本实验结果显示, DJB 手术实验第 9 周时, DJB 手术组的葡萄糖输注率显著高于模型对照组,说明 DJB 手术具有治疗 2 型糖尿病的效果,但是效果显现需要一定时间。通过对每组 GK 大鼠的纵向分析发现,模型对照组 GK 大鼠在实验第 9 周时的葡萄糖输注率显著降低,表明 2 型糖尿病随着时间推移胰岛素抵抗的情况更为严重;而 DJB 手术组 GK 大鼠在实验周期内葡萄糖输注率具有改善趋势,表明 GK 大鼠经 DJB 手术后对胰岛素抵抗情况的发展起到了抑制作用。综合葡萄糖输注率检测的横向和纵向结果,提示 DJB 手术后的前期虽然对 GK 大鼠的葡萄糖输注率并未有明显改善,但是相较模型对照组在实验周期内葡萄糖输注率的下降,说明 DJB 手术后的前期能够防止 GK 大鼠体内的葡萄糖摄取功能随着 2 型糖尿病的发展而进一步恶化,由于正血糖-高胰岛素钳夹实验是目前检测胰岛素抵抗的“金标准”^[14,15],因此提示 DJB 手术治疗 2 型糖尿病的机制可能通过控制或改善胰岛素抵抗。

通过分析正血糖-高胰岛素钳夹实验的结果,本实验检测各组大鼠体内胰岛素抵抗靶器官的葡萄糖代谢关键蛋白的变化,研究 DJB 手术治疗 2 型糖尿病的分子机理。肝脏是体内维持血糖稳定的重要器官,它既能摄取血液内多余的葡萄糖,又能在血糖水平过低时通过产生内源性葡萄糖满足机体的需求,两者的平衡主要依靠胰岛素调控。在 2 型糖尿病发病过程中,由于肝脏对胰岛素产生抵抗作用,导致肝脏的摄取葡萄糖和释放葡萄糖平衡被打破,IRS-1 信号传导通路缺失引起肝细胞内负责内源性葡萄糖释放的关键酶 G6P 和 PEPCK 表达过量而负责摄取葡萄糖的关键酶 GcK 的表达受到抑制,从而导致体内的血糖保持较高的水平^[16-18]。本实验检测大鼠肝脏 GcK、G6P 以及 PEPCK mRNA 表达的情况,在 DJB 手术后的第 3 周和第 6 周时, DJB 手术组和模

型对照组相比较差异无显著性 ($P > 0.05$),而在第 9 周时 DJB 手术组 GcK mRNA 的表达量显著高于模型对照组, G6P 和 PEPCK mRNA 的表达量则显著低于模型对照组,此结果与钳夹实验的结果相符,另外也提示 DJB 手术治疗 2 型糖尿病的分子机制可能是通过肠道结构重构后提高体内 GLP-1 的分泌量从而改善机体的胰岛素抵抗。根据相关体外研究报告, GLP-1 能够通过同时恢复 Akt1 和 Akt2 的活性修复胰岛素抵抗细胞的 PI3K/Akt 通路,从而促使由胰岛素调控的葡萄糖摄取,改善机体的血液葡萄糖水平。

骨骼肌是体内由胰岛素介导摄取葡萄糖的主要组织之一,而 GLUT4 是骨骼肌主要的葡萄糖转运载体,仅在胰岛素的作用下由细胞内的贮存囊泡转运至细胞膜上^[19]。根据检测大鼠骨骼肌细胞膜 GLUT4 含量的结果,在 DJB 手术后的第 3 周、第 6 周和第 9 周时, DJB 手术组和模型对照组相比较无显著差异 ($P > 0.05$)。体内葡萄糖的摄取与骨骼肌细胞膜上 GLUT4 的含量有着密切的联系,钳夹实验的葡萄糖输注率结果在手术后 9 周时 DJB 手术组显著高于模型对照组, Rubino 等的研究显示 GK 大鼠经 DJB 手术后葡萄糖耐量会有显著提高,而骨骼肌细胞膜 GLUT4 含量检测结果与上述结论有所不符。一方面,由于骨骼肌是在葡萄糖耐量实验血糖达到峰值时取材;另一方面,根据文献报道 GLP-1 在机体内能够被二肽酶 IV (DPPIV) 迅速降解,在体内的半衰期仅为 2 min 左右^[20,21],而本次研究的实验周期为 9 周,根据文献报道 DJB 手术后 GK 大鼠的 GLP-1 水平的恢复与时间有一定关系,因此该原因也可能与本次研究中骨骼肌细胞膜 GLUT4 含量未见改善有关。

根据本次研究各项结果, DJB 手术治疗 2 型糖尿病的分子机制主要通过提高机体内 GLP-1 的水平^[22],增强葡萄糖摄取的肝脏组织对胰岛素的敏感度,使肝脏能够调控摄取和释放葡萄糖的平衡。另外,骨骼肌细胞膜 GLUT4 含量检测结果也提示 DJB 手术的治疗效果并不能在短期内完全体现,需要一定时间才能使 2 型糖尿病患者在这方面得到相应的改善。本次研究只是初步观察 DJB 手术的短期效果,而 DJB 手术治疗 2 型糖尿病的分子机制的全面了解还有待 DJB 手术长期效果的观察和研究。

参 考 文 献

- [1] Suzuki R, Tobe K, Aoyama M, et al. Both insulin signaling de-

- fects in the liver and obesity contribute to insulin resistance and cause diabetes in *Irs2*^{-/-} mice [J]. *J Biol Chem*. 2004, 279 (24): 25039–25049.
- [2] 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.
- [3] de Luis D, Domingo M, Romero A, et al. Effects of duodenal-jejunal exclusion on beta cell function and hormonal regulation in Goto-Kakizaki rats [J]. *Am J Surg*. 2012, 204(2): 242–247.
- [4] Rubino F, Forgione A, Cummings DE, 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(5): 741–749.
- [5] 朱慧丽, 翁泽平, 林琛莅, 等. GLP-1 通过下调 ATGL 表达参与 3T3-L1 脂肪细胞脂质代谢 [J]. *南方医科大学学报*, 2013, 33(10): 1499–1503.
- [6] 赵先哲, 乔伟伟. GK 糖尿病大鼠发病机理的研究进展 [J]. *实验动物与比较医学*, 2011, 31(2): 140–146.
- [7] 赵先哲, 乔伟伟. 表没食子儿茶素没食子酸酯对大鼠胰岛素抵抗的影响 [J]. *中国实验动物学报*, 2011, 19(6): 489–494.
- [8] Castagneto-Gissey L, Mingrone G. Insulin sensitivity and secretion modifications after bariatric surgery [J]. *J Endocrinol Investig*, 2012, 35(7): 692–698.
- [9] Cho H, Mu J, Kim JK, et al. Insulin resistance and a diabetes mellitus-like syndrome in mice lacking the protein kinase Akt2 (PKB beta) [J]. *Science*, 2001, 292(5522): 1728–1731.
- [10] Lee YS, Park MS, Choung JS, et al. Glucagon-like peptide-1 inhibits adipose tissue macrophage infiltration and inflammation in an obese mouse model of diabetes [J]. *Diabetologia*, 2012, 55(9): 2456–2468.
- [11] Kindel TL, Yoder SM, Seeley RJ, et al. Duodenal-jejunal exclusion improves glucose tolerance in the diabetic, Goto-Kakizaki rat by a GLP-1 receptor-mediated mechanism [J]. *J Gastrointest Surg*, 2009, 13(10): 1762–1772.
- [12] de Moura EG, Martins BC, Lopes GS, et al. Metabolic improvements in obese type 2 diabetes subjects implanted for 1 year with an endoscopically deployed duodenal-jejunal bypass liner [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2012, 14(2): 183–189.
- [13] Salinari S, Bertuzzi A, Asnaghi S, et al. First-phase insulin secretion restoration and differential response to glucose load depending on the route of administration in type 2 diabetic subjects after bariatric surgery [J]. *Diabetes Care*. 2009, 32(3): 375–380.
- [14] Ahren B, Pacini G. Importance of quantifying insulin secretion in relation to insulin sensitivity to accurately assess beta cell function in clinical studies [J]. *Eur J Endocrinol*, 2004, 150: 97–104.
- [15] 贾伟平, 陈蕾, 项坤三, 等. 扩展高胰岛素-正葡萄糖钳夹技术的建立 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2001, 17: 268–271.
- [16] Pacheco D, de Luis DA, Romero A, et al. The effects of duodenal-jejunal exclusion on hormonal regulation of glucose metabolism in Goto-Kakizaki rats [J]. *Am J Surg*. 2007, 194(2): 221–224.
- [17] Valverde AM, Burks DJ, Fabregat I, et al. Molecular mechanisms of insulin resistance in IRS-2-deficient hepatocytes [J]. *Diabetes*. 2003, 52(9): 2239–2248.
- [18] Brozinick JT Jr, Roberts BR, Dohm GL. Defective signaling through Akt-2 and -3 but not Akt-1 in insulin-resistant human skeletal muscle; potential role in insulin resistance [J]. *Diabetes*. 2003, 52: 935–941.
- [19] Corcoran MP, Lamon-Fava S, Fielding RA. Skeletal muscle lipid deposition and insulin resistance: effect of dietary fatty acids and exercise [J]. *Am J Clin Nutr*. 2007, 85: 662–677.
- [20] Umpierrez GE, Meneghini L. Reshaping diabetes care: the fundamental role of DPP-4 inhibitors and glucagon-like GLP-1 receptor agonists in clinical practice [J]. *Endocr Pract*, 2013, 19(4): 718–728.
- [21] Kim Chung T, Hosaka T, Yoshida M, et al. Exendin-4, a GLP-1 receptor agonist, directly induces adiponectin expression through protein kinase A pathway and prevents inflammatory adipokine expression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 390(3): 613–618.
- [22] 陈立新, 赵先哲, 乔伟伟, 等. 保留不同长度十二指肠的 DJB 术后 GK 大鼠肠道激素的研究 [J]. *实验动物与比较医学*, 2014, 34(3): 223–227.

[收稿日期] 2014-11-03