

杜磊,曲伸. 代谢手术动物模型制备与应用现状[J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(10): 11-15, 21.
Du L, Qu S. Establishment and application of animal models for metabolic surgery [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(10): 11-15, 21.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2019.10.003

代谢手术动物模型制备与应用现状

杜磊¹, 曲伸^{2*}

(同济大学附属第十人民医院, 1. 减重糖尿病代谢外科, 2. 内分泌代谢中心, 上海 200072)

【摘要】 代谢手术因良好的减重降糖、改善代谢效果, 在临床开展愈加广泛。代谢手术方式多样, 目前临床以袖状胃切除术、Roux-en-Y 胃旁路术应用最普遍, 其取得良好治疗效果的机制尚不明确, 因此在动物水平研究代谢手术相关机制具有重要意义。本文就当前医学研究常用代谢手术动物模型的制备方法及其应用现状做一综述。
【关键词】 代谢手术; 袖状胃切除术; Roux-en-Y 胃旁路术; 动物模型
【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2019) 10-0011-05

Establishment and application of animal models for metabolic surgery

DU Lei¹, QU Shen^{2*}

(1. Department of Metabolic Surgery, 2. Department of Endocrine and Metabolism, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200072, China)

【Abstract】 Because of the well-characterized benefits of metabolic surgery for weight loss, glycemia, and metabolic status in patients, it has become widely used clinically. There are many surgical approaches, among which sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass are the most commonly used at present. However, because the precise mechanisms of their therapeutic effects are yet to be fully established, it is important to study the potential mechanisms of the effects of metabolic surgery using animal models. This review summarizes the characteristics of the animal models of metabolic surgery used in medical research and the information they have yielded regarding such mechanisms.
【Keywords】 metabolic surgery; sleeve gastrectomy; Roux-en-Y gastric bypass; animal model

随着社会经济发展、人们物质生活水平提高, 我国肥胖及糖尿病发病率逐年上升。2015 年, 我国成人超重及肥胖发病率分别为 30.1%、11.9%^[1]。肥胖与 2 型糖尿病、高血压病、高脂血症等多种代谢性疾病的发生密切相关。数据监测显示, 2013 年我国成人糖尿病患病率达 10.4%^[2]。肥胖与糖尿病严重影响居民健康质量。近年来, 以袖状胃切除术 (sleeve gastrectomy, SG)、胃旁路术 (Roux-en-Y gastric bypass, RYGB) 等术式为主的代谢外科发展迅速, 2013 年全球开展代谢手术达 46.8 万例^[3]。国内代谢手术起步较晚, 但发展势头良好^[4], 在减体重降血糖方面效果明显, 成为治疗肥胖及 2 型糖尿病的重要治疗手段^[5-7]。

代谢手术减重降糖的机制, 不仅通过减少能量的摄入和吸收, 还涉及其他通路机制。已有证据表明, 代谢手术可改变神经系统摄食中枢活动^[8]。但其具体机制仍不明确, 因此进一步研究代谢手术减重降糖等改变代谢的机制具有很大的科研及临床

【基金项目】 国家科技部重点研发计划 (2018YFC1314100); 国家自然科学基金面上项目 (81970677)。
【作者简介】 杜磊 (1985—), 男, 医学博士, 主要从事肥胖症、2 型糖尿病、代谢综合征等的外科治疗和基础研究。E-mail: duleistudy1985@163.com
【通信作者】 曲伸, 男, 医学博士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 主要从事肥胖及代谢性疾病的临床治疗与基础研究。E-mail: qushencn@hotmail.com

价值。作为研究的基础,多种代谢手术动物模型被创造并用于相关科学研究。本文概括总结常见代谢手术动物模型的制备方法及应用状况。

1 动物的选择及代谢相关疾病动物模型的制备

1.1 实验动物的选取

动物选择范围广泛,能够诱导模拟人类代谢性疾病生理状态的动物,包括大鼠、小鼠、猪、猫、犬、猴等。通过施加一定的干预措施,制造代谢紊乱状态,在此基础上行袖状胃切除术、胃旁路术等,监测术后实验动物生理生化及激素指标的变化。基本可模拟人类罹患代谢性疾病、接受手术治疗前后病理生理的改变。而综合实验操控难易程度、实验可重复性、动物饲养准备条件、经济因素等,代谢手术模型常选用大鼠^[9-10]、小鼠^[11]等小型哺乳动物,又以大鼠应用最为普遍^[12]。

1.2 代谢疾病模型的建立

动物实验研究代谢手术对代谢相关疾病,如糖尿病、高脂血症等的影响及其作用机制,在进行手术干预之前往往需要建立实验动物代谢紊乱的模型。以大鼠为例,根据其罹患肥胖、糖尿病的情况及相关疾病获得方式,将实验动物分为自发型、实验型及转基因型三类^[13]。自发型代谢疾病大鼠,即通过筛选自然基因缺陷而易患肥胖或糖尿病等疾病大鼠,使之近亲繁殖,从而培养特定疾病类型的大鼠,如 ZDF (zucker diabetic fatty) 大鼠、GK (Goto-Kakizaki) 大鼠^[14]、ZF (zucker fatty) 大鼠等,其特征

分别为肥胖伴糖尿病、非肥胖伴糖尿病、肥胖伴胰岛素抵抗(非糖尿病)^[12]。实验型代谢疾病大鼠,即对正常大鼠施加特定的干预措施,从而造成某种代谢紊乱的动物模型。如通过胰腺切除、链脲佐菌素(streptozocin,STZ)诱导^[15]、小剂量链脲佐菌素联合高脂高糖饮食诱导^[16]等建立糖尿病动物模型。转基因型动物模型,及利用基因编辑技术改造大鼠基因,使之罹患糖尿病等相关疾病^[17]。受制于技术难度及经济因素,动物实验开展不及自发型、实验型广泛。

在制备代谢手术模型之前,尚需对所用动物代谢紊乱状态进行评估。而以糖尿病动物模型为例,建模成功与否尚缺乏统一的评估标准。常见实验动物的血糖生理水平见表 1^[18]。

综合文献报道,多以出现糖尿病多饮多尿症状及血糖达标为主要判断标准。其中血糖的标准,不同造模方法、不同文献报道标准存在差异^[12, 19-20]。

2 代谢手术动物模型的制备

2.1 动物的基本解剖生理特点

成功手术模型的设计与建立,需要熟悉实验动物的正常生理结构特点。代谢手术,包括袖状胃切除术、Roux-en-Y 胃旁路术、十二指肠-空肠转流术等,主要在动物胃肠道器官上施加干预措施。因此开展代谢手术动物实验,必须熟练掌握实验动物的胃肠道正常生理结构特点。常见实验动物肠道长度见表 2^[18]。

表 1 常见实验动物血糖值
Table 1 The blood sugar value of common laboratory animals

类别 Classifications	小鼠 Mouse	大鼠 Rat	家兔 Rabbit	犬 Dog	猴 Monkey
血糖 (mmol/L) Blood sugar	8.82	6.72 (4.77~7.77)	7.05 (6.10~7.99)	5.27 (4.55~5.88)	5.55 (3.50~7.44)

表 2 常见实验动物肠道长度
Table 2 The intestinal length of some commonly used laboratory animals intestinal

类别 Classifications	小肠 Small intestine	盲肠 Cecal	大肠 Large intestine	全长 Length	单位 Unit
大鼠 Rat	80.5~81.1	2.7~2.9	16.2~16.8	99.4~100.8	cm
小鼠 Mouse	76.5~77.3	3.4~3.6	19.4~19.8	99.3~100.7	cm
豚鼠 Guinea pig	58.4~59.6	4.3~4.9	35.8~37.2	98.5~102.7	cm
家兔 Rabbit	60.1~61.7	10.8~11.4	27.3~28.7	98.2~101.8	cm
猪 Pig	15~21	0.2~0.4	3.0~3.5	18.2~25.0	m
犬 Dog	2.0~4.8	0.12~0.15	0.6~0.8	2.2~5.0	m
猫 Cat	0.9~1.2	0.30~0.45	0.30~0.45	1.2~1.7	m

2.2 常见代谢手术动物模型制备方法^[9-11, 21-33]

不同文献报道代谢手术动物模型制备方法略有差异,但都遵循了以下基本程序方法:

2.2.1 术前准备

根据不同实验目的,选取适当种类及大小动物。以大鼠为例,参照研究设计,可选择罹患不同代谢疾病的大鼠,如 ZDF、GK 大鼠等,也可选择正常 SD(Sprague-Dawley)大鼠。以体重 200 g(施加干预前)左右的大鼠多见,此体重大鼠生理储备能力较强、接受实验干预存活率较高,且操作方便。施加干预前,往往给予 3~7 d 的适应性喂养。在手术开始前,予以禁食 12~24 h,不禁水。

2.2.2 麻醉及预防感染

麻醉方式多为腹腔注射全身麻醉,常用麻醉药物有 1%戊巴比妥钠(3.5~4.5 mL/kg)。根据手术进程,必要时术中可追加麻醉药物。也有学者采用浓度 2%~5%异氟烷气体吸入全身麻醉^[11]。针对猪等较大体型哺乳动物,进行动物手术实验麻醉方法相对复杂,一般需镇静、镇痛、肌肉松弛药物配合使用,术前鸡肉注射途径麻醉诱导,术中静脉全身麻醉维持^[23],更趋近于人类手术的麻醉方式。

代谢术式属于胃肠道手术,Ⅱ类切口,术后腹腔感染是导致实验动物死亡的常见并发症,因此动物实验开展代谢手术需要使用抗生素预防感染。常于术前半小时、术后前 3 天给予下肢肌肉注射抗菌素,所用抗菌药物以青霉素类、头孢菌素类常见,如青霉素(30 000 U/kg)、氟氯西林钠(100 mg/kg)、头孢唑啉(100 mg/kg)、头孢替安(30 mg/kg)、头孢曲松(60 mg/kg)。

2.2.3 手术操作基本流程

按照动物外科手术操作规范,术前常规备皮、碘伏溶液消毒术区、铺无菌洞巾。受器械设备、操控技术可行性等条件限制,目前动物实验开展代谢手术,当实验对象为大鼠、小鼠、兔等体型较小哺乳动物时常行开腹手术;而当实验对象为猪等体型较大动物时则可行腹腔镜手术。

以大鼠为例,开腹手术以上腹部正中切口最为常见,长约 2~4 cm,逐层进腹。以猪为实验对象行腹腔镜手术时,根据手术操作难易程度取 4~5 个 5 mm 的 Trocar 孔:首先选取生殖器头侧 2 cm 位置建立观察孔;建立气腹,压力维持在 10 mmHg 左右;根据体型大小及腹部轮廓合理选择各操作孔位置。

下文以实验动物鼠为例,介绍临床开展最多的袖状胃切除术、Roux-en-Y 胃旁路术常规操作方法。

袖状胃切除术:暴露胃组织,离断肝胃韧带、脾胃韧带,沿大弯侧分批离断结扎网膜血管弓及胃短血管,分别于胃大弯侧距幽门 5 mm 处、his 角上下两点,沿胃小弯走行各夹闭一把无损伤血管钳,沿血管钳离断并移除约 70%~80%大弯侧胃组织,包含全部胃底。切缘消毒后用无菌缝线(大鼠用 5-0 或 6-0;小鼠用 9-0)间断缝合切缘,彻底止血。将残留胃回置原位。逐层关闭腹膜、肌肉、皮肤,完成袖状胃手术操作。也有学者在对胃行袖状切除之前,切开胃组织置入支撑管,以避免残胃通道狭窄^[26]。

Roux-en-Y 胃旁路术:进入腹腔后,分离暴露胃肠组织,首先建立近端胃小囊,即从小弯侧贲门下 1 mm 处至大弯侧平分胃大弯中点到 his 角处离断胃腔,使近端残胃容积占比全胃的 20%~30%左右。然后 treitz 韧带远端 10~20 cm(大鼠)、4 cm(小鼠)处离断小肠。远端小肠与近端胃小囊于大弯侧胃前壁或胃后壁行侧侧吻合。近端小肠与胃肠吻合口远端 10~20 cm(大鼠)、6 cm(小鼠)处小肠行端侧吻合。胃-肠及肠-肠吻合口一般采用 6-0 线(大鼠)、9-0 线(小鼠)间断缝合,针距 1 mm 左右。各吻合口直径多取 0.5~1.0 cm 大小。彻底止血、冲洗腹腔后逐层关腹,术毕。现行动物实验中,不少学者在建立胃小囊时采用 6-0 丝线捆扎或缝扎来隔断近、远端胃腔,取代直接离断胃组织,以降低胃肠内容物污染、腹腔感染的机率。

围手术期的观察处理对术后动物的存活至关重要。术前 30 min 及术后前 3 d 常需肌注抗生素预防感染、皮下注射生理盐水(每次 0.5 mL/kg,每天 1~2 次)维持水电解质平衡。术后 24 h 禁食水,术后第 2、3 天口服葡萄糖注射液,3 d 后流质饮食,逐步过渡到正常饮食。术后及时观察、对症处理是影响动物存活的重要因素。

3 影响代谢手术动物模型制备的因素

文献报道袖状胃切除术动物模型建模成功率约为 70%~95.24%^[11, 25, 27],Roux-en-Y 胃旁路术建模成功率约为 50%~83.34%^[9, 11, 30, 32-33],造成术中术后动物死亡的主要原因包括麻醉过深、出血、水电解质紊乱、腹腔感染、吻合口梗阻、吻合口瘘、胃

肠道缺血坏死等。影响术后动物存活即造模成功的因素,主要有以下几点:

3.1 麻醉及手术操作技能

安全适度的麻醉方法与娴熟高效的手术操作技能对动物实验的成功开展至关重要。麻醉过浅影响手术进程,麻醉过深易致动物麻醉药中毒。熟练的手术技能是成功建立动物手术模型的核心要素。富有经验的手术操作,能够明显降低术中出血、吻合口梗阻、吻合口瘘的机率,有效保护术区组织器官供血,缩短手术时间。因此,初涉动物实验的科研人员进行培训、开展预实验十分必要。结合相关资料,通过预实验可以摸索实验动物的理想麻醉条件、学习实验动物的生理解剖特点、锻炼手术操作技能。

3.2 科学合理的围手术期支持措施

围手术期密切观察实验动物并给予合理的对症支持,可有效降低手术并发症的发生率。如术前 30 min 及术后 3 d 肌注抗生素可有效预防控制感染;术中及术后 3 d 皮下注射适量生理盐水有利于避免动物脱水,维持水电解质平衡;术前及术后适当时间的禁食水可减少腹腔感染、吻合口瘘的发生。

3.3 完备的动物实验平台

良好的动物饲养条件、清洁的手术操作平台、充足的无菌手术器械耗材、规范的动物实验管理流程等,可为代谢手术动物模型的成功建立提供很大的便利。

4 代谢手术模型在科学研究中的应用

鉴于代谢手术可显著改善患者肥胖、糖尿病、高血压病、高脂血症等代谢紊乱病理状态,而其具体机制尚不明确,代谢手术动物模型便被广泛用于相关基础科学研究^[12],主要有以下几点:

4.1 用于不同代谢手术方式改善代谢紊乱效果的研究

不同方式的代谢手术,均有减重降糖的效果,动物实验成为研究对比不同术式改善代谢效果的重要手段。Abegg 等^[34]利用 ZDF 大鼠代谢手术模型,发现袖状胃切除术或 Roux-en-Y 胃旁路术联合术后胰岛素的降糖减重效果明显优于药物强化治疗和饮食控制。Zheng 等^[24]利用饮食诱导的肥胖小鼠(C57BL/6J)建立代谢手术模型,发现 Roux-en-Y 胃旁路术在减轻体重、控制血糖方面与垂直袖状

胃切除术相比具有优势。

4.2 用于探索代谢手术减重降糖机制的研究

Erika 等^[35]研究 ApoE3L.CETP 小鼠手术模型,再次明确了 RYGB 可以明显改善小鼠糖脂代谢,其中血甘油三酯、总鞘磷脂的降低及胰岛素抵抗的改善依赖于体重的降低,而血总胆固醇、非高密度脂蛋白、总神经酰胺的降低则为 RYGB 术特异性的改变,与体重的降低无关。Andrew 等^[36]利用 SD 大鼠建立 RYGB 和 RYGB+迷走神经肝支离断模型,发现 RYGB 所致的体重降低、食欲改变、能量消耗与肝迷走神经活动无关。Méndez-Giménez 等^[37]发现大鼠行袖状胃切除术后水通道蛋白-7 的表达上调,通过胰高血糖素样肽-1 促进胰岛素的释放,改善胰岛素抵抗。郭伟等^[38]研究发现 RYGB 术后肥胖大鼠肾糖异生关键酶表达下调、糖异生活活动减弱,可能是手术改善大鼠糖代谢与胰岛素抵抗的机制之一。Feng 等^[39]以自发性糖尿病小鼠为研究对象,在其尚未发病时实施预防性的袖状胃切除术,发现袖状胃切除术可以改善小鼠胰岛细胞功能,并且这种作用与胰高血糖素样肽-1 有关。

4.3 用于探索代谢手术改善其他脏器功能的研究

由肥胖、2 型糖尿病引起的代谢紊乱,往往导致多种代谢相关性疾病,如高血压病、高脂血症、脂肪肝、睡眠呼吸暂停综合征、多囊卵巢综合征、勃起功能障碍等,而代谢手术亦可明显减轻上述疾病病理状态^[40-41],推测其与代谢手术改变体内不同激素水平有关,但具体机制尚不明确。在动物实验水平,研究代谢手术对心血管、肾、生殖等系统的影响也是当前热点^[12]。洪杰等^[42]研究十二指肠空肠旁路术与全胃 Roux-en-Y 吻合术对 SD 大鼠水钠平衡的影响,发现胃转流术后 SD 大鼠 24 h 饮水量、尿量、尿钠明显增加,从电解质角度提供了代谢手术影响血压的研究方向。Zhang 等^[43]研究发现袖状胃切除术和十二指肠-空肠旁路术可以通过抑制内质网应激,减少心肌细胞凋亡,改善糖尿病大鼠的心功能。此方面尚有许多研究,在此不赘述。

5 总结与展望

代谢手术良好的临床治疗效果、尚未明确的机制促使动物水平开展相关研究成为热点。利用大鼠、小鼠、猪等常用实验动物,已形成代谢手术常见术式的动物模型,且在医学研究中广泛应用。目前

关于判断代谢紊乱如糖尿病模型成功与否,以及代谢手术旷置肠管长度尚缺乏统一的标准。如何确立不同动物代谢紊乱的标准、手术离断胃肠道的位置,更好的模拟人类代谢性疾病的病理生理状态、手术带来的具体影响,是未来建立代谢手术动物模型尚需进一步探索的课题。

参考文献:

- [1] 林晓斐. 中国居民营养与慢性病状况报告(2015 年)[J]. 中医药管理杂志, 2015, 25(13): 89-89.
- [2] Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013 [J]. *Jama*, 2017, 317 (24): 2515-2523.
- [3] Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, et al. Bariatric surgery worldwide 2013 [J]. *Obes Surg*, 2015, 25 (10): 1822-1832.
- [4] 上海市医学会普外科分会减重代谢外科学组. 上海市普通外科临床质量控制中心. 上海市减重代谢手术年度报告及趋势分析(2012- 2016)[J]. 中国实用外科杂志, 2018, 38 (1): 94-96.
- [5] Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, et al. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: A joint statement by International Diabetes Organizations [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39 (6): 861-877.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版) [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38 (4): 34-86.
- [7] 王勇, 王存川, 朱晒红, 等. 中国肥胖及 2 型糖尿病外科治疗指南(2019 版) [J]. 中国实用外科杂志, 2019, 39 (04): 6-11.
- [8] Ochner CN, Kwok Y, Conceicao E, et al. Selective reduction in neural responses to high calorie foods following gastric bypass surgery [J]. *Ann Surg*, 2011, 253 (3): 502-507.
- [9] 高寅生, 侯亚勃, 高鹏, 等. 2 型糖尿病大鼠 roux-en-y 手术造模及技术改进 [J]. 中华实验外科杂志, 2014, 31 (3): 556-559.
- [10] 刘勇, 马丹丹, 邵俊伟, 等. 胃袖状切除术联合空肠旁路术对 2 型糖尿病大鼠血糖及胰高血糖素样肽 1 表达的影响 [J]. 华南国防医学杂志, 2018, 32 (9): 6-9.
- [11] 江多斯·帕依孜吾拉, 赵培吉, 李涛, 等. DIO 小鼠袖状胃切除术与改良 Roux-en-Y 胃旁路术模型建立 [J]. 中华肥胖与代谢病电子杂志, 2018, 4 (4): 212-217.
- [12] 邱先杰, 李伟正. 杨湘武. 糖尿病动物模型在减重代谢外科基础研究中的初步应用 [J]. 中华肥胖与代谢病电子杂志, 2018, 4 (3): 160-163.
- [13] 孙兆峰, 王利. 夏作理. 2 型糖尿病动物模型研究概要 [J]. 中国微循环, 2008, 12 (3): 187-189.
- [14] Portha B. Programmed disorders of beta-cell development and function as one cause for type 2 diabetes? The GK rat paradigm [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2005, 21 (6): 495-504.

- [15] Goyal SN, Reddy NM, Patil KR, et al. Challenges and issues with streptozotocin-induced diabetes - A clinically relevant animal model to understand the diabetes pathogenesis and evaluate therapeutics [J]. *Chem Biol Interact*, 2016, 244: 49-63.
- [16] 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]. *Pharmacol Res*, 2005, 52 (4): 313-320.
- [17] 孟祥雯, 张毅. 李胜. 基因敲除技术应用于糖尿病动物模型制备的研究进展 [J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2019, 33 (1): 88-91.
- [18] 崔淑芳. 实验动物学 [M]. 上海: 第二军医大学出版社; 2007.
- [19] Zhang M, Lv XY, Li J, et al. The characterization of high-fat diet and multiple low-dose streptozotocin induced type 2 diabetes rat model [J]. *Exp Diabetes Res*, 2008, 2008: 704045.
- [20] Matteucci E, Giampietro O. Proposal open for discussion: defining agreed diagnostic procedures in experimental diabetes research [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 115 (2): 163-172.
- [21] Kucharczyk J, Nestoridi E, Kvas S, et al. Probing the mechanisms of the metabolic effects of weight loss surgery in humans using a novel mouse model system [J]. *J Surg Res*, 2013, 179 (1): e91-98.
- [22] Hao Z, Zhao Z, Berthoud HR, et al. Development and verification of a mouse model for Roux-en-Y gastric bypass surgery with a small gastric pouch [J]. *PloS One*, 2013, 8 (1): e52922.
- [23] 龚昭, 夏辉. 周程. Yorkshire 幼猪腹腔镜回肠转位手术模型的建立方法与体会 [J]. 中国内镜杂志, 2014, 20 (8): 790-794.
- [24] Hao Z, Townsend RL, Mumphy MB, et al. RYGB produces more sustained body weight loss and improvement of glycemic control compared with VSG in the diet-induced obese mouse model [J]. *Obes Surg*, 2017, 27 (9): 2424-2433.
- [25] 王恺京, 徐安安, 朱江帆, 等. ZDF 大鼠胃袖状切除附加空回肠侧侧吻合术动物模型的建立 [J]. 腹腔镜外科杂志, 2015, (1): 1-4.
- [26] 马冠君, 张伟, 郑向民, 等. 肥胖大鼠袖状胃切除术模型的建立 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2012, 15 (1): 43-46.
- [27] 欧阳忠. 吴毅平. 肥胖大鼠袖状胃切除模型建立 [J]. 中华实验外科杂志, 2009, 26 (11): 1567-1567.
- [28] 叶欣, 于健春, 康维明, 等. 袖状胃切除术对高脂饮食诱导肥胖大鼠肠道屏障的影响 [J]. 基础医学与临床, 2017, 37 (8): 1113-1116.
- [29] 刘凤恩, 刘志勇, 段训洪, 等. 袖状胃切除治疗大鼠 2 型糖尿病的作用机制研究 [J]. 赣南医学院学报, 2015, 35 (6): 846-851.
- [30] 夏亚斌. 郑成竹. 2 型糖尿病大鼠胃肠手术模型的建立 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2012, 17 (8): 888-891.

- energy imbalance [J]. Cell, 2013, 155 (1): 172-187.
 - [41] Kong X, Banks A, Liu T, et al. IRF4 is a key thermogenic transcriptional partner of PGC-1alpha [J]. Cell, 2014; 158 (1): 69-83.
 - [42] Hetherington AW, Ranson SW. The relation of various biochemical lesions to adiposity in the rat [J]. J Comp Neurol, 1942, 76: 475-499.
 - [43] Sims JS, Lorden JF. Effect of paraventricular nucleus lesions on body weight, food intake and insulin levels [J]. Behav Brain Res, 1986, 22(3): 265-281.
 - [44] Aravich PF, Sclafani A. Paraventricular hypothalamic lesions and medial hypothalamic knife cuts produce similar hyperphagia syndromes [J]. Behav Neurosci, 1983, 97(6): 970-983.
 - [45] Yulyaningsih E, Rudenko IA, Valdearcos M, et al. Acute lesioning and rapid repair of hypothalamic neurons outside the blood-brain barrier [J]. Cell Rep, 2017, 19 (11): 2257-2271.
 - [46] Miranda RA, Aqostinho AR, Trevenzoli IH, et al. Insulin oversecretion in MSG-obese rats is related to alterations in cholinergic muscarinic receptor subtypes in pancreatic islets [J]. Cell Physiol Biochem, 2014; 33 (4): 1075-1086.
 - [47] Karasawa H, Takaishi K, Kumagae Y. Obesity-induced diabetes in mouse strains treated with gold thioglucose: A novel animal model for studying β -cell dysfunction [J]. Obesity (Silver Spring), 2011, 19 (3): 514-521.
- [收稿日期] 2019-09-01
-
- (上接第 15 页)
- [31] 高宏凯, 郑春秀, 张全义, 等. Goto-Kakizaki 大鼠胃转流手术模型的建立 [J]. 武警医学, 2010, 21 (3): 220-222.
 - [32] 曾松华, 吴良平, 戴晓江, 等. 大鼠胃旁路手术模型建立及影响因素 [J]. 局解手术学杂志, 2016, 23(1): 5-8.
 - [33] 应国文, 仇明. 万焕真. 正常 SD 大鼠 Roux-en-Y 胃旁路术模型的建立 [J]. 河北医药, 2011, 33 (4): 522-523.
 - [34] Abegg K, Corteville C, Docherty NG, et al. Effect of bariatric surgery combined with medical therapy versus intensive medical therapy or calorie restriction and weight loss on glycemic control in Zucker diabetic fatty rats [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2015, 308 (4): R321-329.
 - [35] Tarasco E, Boyle CN, Pellegrini G, et al. Body weight-dependent and independent improvement in lipid metabolism after Roux-en-Y gastric bypass in ApoE*3Leiden.CETP mice [J]. Int J Obes (Lond), 2019, 43, Epub ahead of prin.
 - [36] Shin AC, Zheng H, Berthoud HR. Vagal innervation of hepatic portal vein and liver is not necessary for Roux-en-Y gastric bypass surgery-induced hypophagia, weight loss, and hypermetabolism [J]. Ann Surg, 2012, 255 (2): 294-301.
 - [37] Mendez-Gimenez L, Becerril S, Camoes SP, et al. Role of aquaporin-7 in ghrelin- and GLP-1-induced improvement of pancreatic beta-cell function after sleeve gastrectomy in obese rats [J]. Int J Obes (Lond), 2017, 41 (9): 1394-1402.
 - [38] 郭伟, 张书平, 母松, 等. Roux-en-y 胃旁路术对肥胖大鼠肾脏糖异生的影响 [J]. 基础医学与临床, 2017, 37(6): 834-838.
 - [39] Li F, Sheng C, Song K, et al. Preventative sleeve gastrectomy contributes to maintaining beta cell function in db/db diabetic mouse [J]. Obes Surg, 2016, 26 (10): 2402-2410.
 - [40] 曾子杨, 孙娟. 康维明. 减重代谢手术的历史、现状与展望 [J]. 中国医学科学院学报, 2018, 40 (5): 581-590.
 - [41] 朱信强, 黄海龙, 蒋学通, 等. 减重代谢手术及其对全身系统的影响 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2018, 24 (3): 276-282.
 - [42] 洪杰, 蔡志聪, 杨为锦, 等. 十二指肠空肠旁路术与全胃 roux-en-y 吻合术对大鼠水钠平衡的影响 [J]. 医学研究杂志, 2018, 47 (10): 81-84.
 - [43] Zhang X, Liu S, Zhang G, et al. Bariatric surgery ameliorates diabetic cardiac dysfunction by inhibiting er stress in a diabetic rat model [J]. Obes Surg, 2017, 27 (5): 1324-1334.
- [收稿日期] 2019-08-29