

• 综 述 •

胃转流手术治疗2型糖尿病机制的研究进展

李旭忠¹, 胡 承², 张学利^{3*}

(¹苏州大学医学院, 苏州 215000; ²上海交通大学附属第六人民医院内分泌与代谢科, 上海市糖尿病研究所, 上海 200233;

³上海市奉贤区中心医院普外科, 201400)

【摘 要】 外科手术已被认可为治疗2型糖尿病(T2DM)的一种新型方式, 其中胃转流术是目前备受关注的手术方式, 并逐渐进入临床。胃转流术治疗T2DM效果显著, 尤其适用于伴肥胖的T2DM患者, 甚至可以达到有效控制血糖及缓解糖尿病并发症的目的。然而, 其潜在作用机制复杂, 主要包括胃肠激素分泌的变化、脂肪因子的作用、胆汁酸代谢等。

【关键词】 胃转流术; 糖尿病, 2型

【中图分类号】 R587.1

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2014.000145

Research progress of the mechanism of gastric bypass in the treatment of type 2 diabetes mellitus

LI Xu-Zhong¹, HU Cheng², ZHANG Xue-Li^{3*}

(¹Medical College, Soochow University, Suzhou 215000, China; ²Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai Institute of Diabetes, the 6th People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China; ³Department of General Surgery, Central Hospital of Shanghai Fengxian District, Shanghai 201400, China)

【Abstract】 Surgery has been accepted as a new approach for the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM). At present, gastric bypass is the high-profile operation method and gradually applied clinically. It showed significant effect in the treatment of T2DM, especially for the T2DM patients accompanied with obesity and even achieve the purpose to control blood glucose and its complications. However, the underlying mechanism of gastric bypass in treating T2DM is quite complex, including the changes in gastrointestinal hormones, the action of fat factor, bile acid metabolism, etc.

【Key words】 gastric bypass surgery; diabetes mellitus, type 2

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81322010).

Corresponding Author: ZHANG Xue-Li, E-mail: lejing1996@alinyun.com

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是主要以胰岛素分泌不足和(或)胰岛素抵抗为主的代谢性疾病, 其发病机制复杂。据统计, 2011年全球约有3.66亿糖尿病患者^[1]。其中, T2DM占85%~90%, 其传统治疗方式如饮食控制、体育锻炼、口服降糖药以及注射胰岛素等, 虽然在短期内能降低血糖、促进胰岛素分泌、改善胰岛素敏感性, 但无法持久控制血糖和阻止胰岛β细胞功能衰退, 也不能避免心血管病、肾病、视网膜病、糖尿病足等慢性并发症的发生发展。

减重手术包括胃转流术(gastric bypass, GBP)、胆胰转流术、回肠转位术等手术方式。近十多年国外学者对接受减重手术的患者长期研究发现, 对伴

T2DM的肥胖患者行GBP术后, 在减重的同时, 能有效缓解糖尿病, 还能减少并发症的发生, 并证明不伴肥胖的T2DM患者GBP术后也有一定疗效。基于减重手术对T2DM的疗效, 2011年3月, 国际糖尿病联合会(International Diabetes Federation, IDF)正式发表声明, 认为以GBP为代表的减重手术可用于治疗T2DM, 但是其作用机制仍不明确。本文就GBP治疗T2DM手术方式、治疗效果、术后并发症及可能机制做一综述。

1 GBP手术方式、治疗效果及术后并发症

GBP的基本术式: 首先用直线型切割闭合器将胃切成两部分, 近端小囊状的胃(5%~20%)和远

收稿日期: 2014-04-03; 修回日期: 2014-05-30

基金项目: 国家自然科学基金(81322010)

通信作者: 张学利, E-mail: lejing1996@alinyun.com

端的残胃；于Trietz韧带下50~100cm处切断空肠，远端空肠与近端胃端侧吻合；近端空肠与距胃空肠吻合口远端75~100cm处空肠行端侧吻合。

GBP在治疗T2DM方面临床效果显著。长期临床研究^[2]显示，T2DM患者GBP术后血糖能持久保持稳定，>78%的肥胖型T2DM患者能达到基本控制症状的目的，术后14年病情缓解率仍高达83%。Schauer等^[3]通过150例肥胖型T2DM患者随机化对照研究及术后随访，发现GBP术后3年T2DM患者血糖得到有效控制，整体生活质量明显改善。尽管GBP是侵袭性的治疗方式，术后并发症不容忽视，如吻合口漏、肠扭转、肠梗阻、切口感染和营养不良等。但外科手术能大幅降低糖尿病及其并发症引起的病死率。Morino等^[4]报道近14 000例患者GBP术后60d以内的死亡率为0.25%，出现并发症的患者中有95%是可以治愈的，并不留后遗症。腹腔镜下GBP术后死亡率为0.1%，术后并发症也进一步减少^[5]。

2 GBP治疗T2DM的可能机制

GBP治疗T2DM的作用机制说法不一，包括术后热量摄入的减少及体质量下降、肠-胰岛轴机制、脂肪-胰岛轴学说、胆汁酸代谢等。其中，多项研究均已证实热量摄入减少及体质量下降并不是GBP术后血糖得以控制的根本原因，而术后胃肠解剖结构变化引起胃肠激素的变化，在缓解或控制T2DM中起到了重要作用。

2.1 胃肠道激素的作用

2.1.1 肠促胰岛素 (incretin) 肠促胰岛素主要包括肠抑胃多肽 (gastric inhibitory polypeptide, GIP) 和胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)。GIP是由十二指肠和上段空肠的上皮K细胞分泌，可促进胰岛β细胞葡萄糖依赖性地释放胰岛素。Zhang等^[6]研究证实，GIP可与GIP受体结合，通过cAMP依赖的蛋白激酶A (protein kinase A, PKA) 等信号通路促进胰岛素的分泌，进而调节血糖。而T2DM患者由于存在肠-胰岛轴的异常活化，导致GIP水平增高，产生过多的胰岛素，形成胰岛素抵抗。Rubino^[7]则通过GK大鼠实验提出了“前肠学说”，认为近端小肠分布大量K细胞，食物可刺激其释放大量GIP，造成胰岛素抵抗，从而导致T2DM。而GBP术后，食物避开对近端小肠的刺激，GIP分泌明显减少，从而使胰岛素抵抗减轻，血糖水平也得到控制。但近来研究发现GBP术后T2DM患者的GIP基因表达水平比术前增加4.36倍，而非糖尿病患者才增

加2.21倍^[8]。伴肥胖的T2DM患者GBP术后GIP的分泌有增加、减少或不变，而这些差异可能与转流臂的长度、术后测量时间及检测方式不同有关^[9]。

GLP-1主要是由末段回肠L细胞合成分泌，有促进胰岛素分泌和胰腺β细胞增生并抑制其凋亡、加强组织摄取和利用葡萄糖、抑制胃排空和小肠运动、减慢小肠对营养物质的吸收、抑制胰高血糖素分泌、增加胰岛素的基因表达等作用。相关动物实验^[10]发现脑干和下丘脑可合成GLP-1及其受体，末端回肠L细胞产生的GLP-1可通过血液循环直接或间接地刺激脑干或下丘脑GLP-1受体，产生相应信号，并通过自主神经传递，作用胰腺β细胞分泌胰岛素，进而调节血糖。T2DM患者中肠促胰岛素效应受损，导致进餐后GLP-1分泌减少，而GBP术后食物快速到达末端回肠，刺激L细胞分泌GLP-1，促进胰岛素分泌，并改善胰岛素抵抗等，从而引起血糖降低，即所谓的“后肠假说”^[11]。Meirelles等^[12]对肥胖伴胰岛素抵抗的GK大鼠实施GBP术后发现，血糖下降的同时，伴随着GLP-1水平的升高，胰岛素抵抗也得到明显改善，该实验结果肯定了GLP-1在GBP治疗T2DM机制中的重要性。临床研究也显示GBP术后的T2DM患者餐后GLP-1的分泌成倍增加^[13]。因此，GLP-1被认为是胃肠激素中调节糖代谢的最核心的介导因子，以期待从中寻求治疗糖尿病的靶点。

2.1.2 Peptide-YY (PYY) 主要由末段回肠L细胞经餐后食物刺激分泌，PYY是一种能产生厌食效应的信号肽，作用于下丘脑弓状核抑制神经肽Y的释放，能产生饱胀感，抑制胃的排空及胃肠蠕动，进而影响食欲，减少营养物质摄入，增加糖耐量，参与血糖的调节。相关研究表明，GBP术后的T2DM患者餐后PYY分泌明显增加^[14]，其可能是源于术后完全未消化的食物提前刺激末端回肠促进其大量分泌，持续的厌食效应导致的食欲减退和摄入减少，从而达到控制血糖的目的。而伴肥胖的T2DM患者GBP术后PYY水平明显增加，胰岛β细胞及胰岛素的敏感性也得到了长期改善^[15]。Hansen等^[16]近期通过大鼠实验发现，GBP术后小肠黏膜肥大伴L细胞数量成倍增加（而密度不变），并且整个肠道PYY基因表达水平增加近200%，这可能解释GBP术后肠道激素的改变。

2.1.3 生长激素释放肽 (ghrelin) 生长激素释放肽是一种由胃分泌的脑肠肽，约90%由位于胃幽门的D1细胞和P细胞分泌，胰腺、小肠、脑垂体及下丘脑也可少量分泌。餐前血液循环中生长激素释放肽水平增

加并将饥饿信号传递给表达生长激素释放肽受体的下丘脑摄食中枢,进而刺激进食欲^[17]。因生长激素释放肽受体在胰腺β细胞也有表达,而β细胞是糖代谢的关键,因此,认为生长激素释放肽对血糖调节也发挥重要作用。研究发现,当给正常人体注入外源性生长激素释放肽后,会导致内源性胰岛素分泌减少,最终影响血糖调节^[18]。食源性减肥的肥胖患者在减重的同时,血浆生长激素释放肽水平升高,而肥胖和正常体质量者GBP术后血浆生长激素释放肽水平与术前相比减低^[19]。但也有研究发现术后血浆生长激素释放肽的水平反而增加或无明显变化^[20]。研究结论的多向性并未得到很好的阐明。有理论认为GBP术后循环中生长激素释放肽的减少与胃及胃迷走神经的离断有关^[21];而另一种理论认为术后残胃形态不同也参与其中,并且生长激素释放肽水平与肥胖患者的高胰岛素血症和胰岛素抵抗有关^[22]。因此,生长激素释放肽是否在GBP治疗T2DM患者中发挥重要作用,还需进一步研究。

2.2 脂肪因子

2.2.1 瘦素 (leptin) 瘦素是由白色脂肪细胞分泌的一种蛋白质类激素,它有多个功能性靶器官,其中皮下脂肪组织表达最多。瘦素主要通过激活下丘脑的特异性瘦素受体而发挥以下作用:抑制食欲,减少能量摄入;增加能量消耗;抑制脂肪合成。生理情况下胰岛素能够促进脂肪的合成,而脂肪分泌的瘦素能反馈抑制胰岛素的分泌,使脂肪组织合成减少,分解增加。而病理状态下,瘦素对胰岛素分泌抑制减轻,随之出现高胰岛素血症及胰岛素抵抗。T2DM患者的瘦素水平增高,而瘦素水平的变化与体质量指数 (body mass index, BMI) 并没有独立的关系^[23]。但有研究发现,在肥胖女性人群中瘦素仅与BMI显著相关^[24]。实施GBP的肥胖患者术后瘦素水平 (19.8 ± 6.7) 比术前 (59.0 ± 5.1) 明显下降^[25]。而伴肥胖的T2DM患者GBP术后12个月血清瘦素水平相对基线水平显著下降,术后空腹血糖、胰岛素水平及胰岛素抵抗也明显降低^[26]。由此推断T2DM患者GBP术后血糖的控制可能与瘦素水平下降解除了胰岛素抵抗有关,但并不排除手术前后体质量变化的影响。

2.2.2 脂联素 (adiponectin) 脂联素是一种由脂肪组织表达和分泌的内源性胶原蛋白,其在糖脂代谢中同样发挥重要作用。研究已证实脂联素能提高胰岛素的敏感性,而脂联素水平降低可以加剧胰岛素抵抗^[27]。给予正常体质量及肥胖者注射脂联素后

发现,血糖下降,而且胰岛素敏感性也得到提高^[28]。Hindle等^[29]研究发现肥胖及伴肥胖的T2DM患者脂联素的表达较非糖尿病患者明显下调,伴肥胖的T2DM患者下调更明显,而GBP术后脂联素的表达显著上调,并接近正常对照组水平。而肥胖型T2DM患者GBP术后7d脂联素水平未见明显变化,术后90d空腹血糖显著降低,而餐后脂联素水平明显升高^[30],由此认为术后脂联素表达升高可能与T2DM缓解有关。

2.2.3 nesfatin-1 nesfatin-1是一种来源于核组蛋白2 (nucleobindin 2, NUCB2) 的新型厌食肽,主要参与抑食行为,但其机制尚未完全阐明。nesfatin-1最早发现于下丘脑及脑干,其在胃肠道及胰腺内也有广泛表达。2010年,Ramanjaneya等^[31]研究显示人类与小鼠皮下脂肪组织也高度表达nesfatin-1,并与BMI呈正相关。在对T2DM患者研究中发现,患者的空腹nesfatin-1水平明显低于正常健康人,而nesfatin-1与糖耐量呈正相关^[32]。因此,nesfatin-1对T2DM患者糖代谢的作用仍存在争议。Li等^[33]进一步研究证实nesfatin-1可促进胰岛素分泌并增加胰岛素敏感性,进而调节糖代谢。最新研究^[34]发现单纯肥胖者和T2DM患者GBP术后血浆nesfatin-1明显减少,而其减少与术后空腹血糖降低有关。然而,由于缺乏实验及临床研究,nesfatin-1是否及如何参与GBP术后糖代谢的调节仍待验证。

2.3 胆汁酸代谢

胆汁酸是胆固醇的终产物,由肝脏中合成,储存在胆囊中,进食后排入肠道,促进食物中脂类的乳化和吸收。同时,肝脏也是糖异生的主要场所。研究表明,胆汁酸不仅可以调控脂类代谢,还可以作为信号分子参与糖代谢的调控^[35]。胆汁酸的“肝肠循环”是调节胆汁酸合成速率的重要调节机制。相关研究发现^[36],T2DM患者行GBP术后,胆汁酸合成增加,血浆胆汁酸水平也随之升高,并认为术后胆汁酸的变化影响GLP、PYY等胃肠激素的变化。单纯性肥胖患者GBP术后空腹血糖及胰岛素抵抗降低,而胆汁酸水平比术前明显增加^[37]。因此考虑术后胃肠解剖结构的变化导致胆汁酸合成、转运、代谢发生变化,进一步影响肝脏糖异生及肠道激素的变化而调节糖代谢。

2.4 胰岛素样生长因子-1 (insulin like growth factor-1, IGF-1)

循环中的IGF-1来源丰富,主要是由肝细胞分泌,肾、肌肉、肺、心等器官也可以合成。动物实

验研究^[38]发现, IGF-1可能通过诱导丝/苏氨酸、PKA/PKB等途径, 加快胰岛 β 细胞增生, 促进胰岛素的分泌, 进而参与血糖的调节。T2DM患者IGF-1水平低下也已得到证实, 而且随糖尿病史的延长, 其降低的越明显。研究发现^[39]病态肥胖患者IGF-1水平比正常人低, 但经GBP术后IGF-1水平明显升高。然而, 虽然GBP能显著提高合并T2DM的病态肥胖症患者的IGF-1水平, 但不能提高单纯性病态肥胖症患者的IGF-1水平^[40]。可见, IGF-1在GBP治疗T2DM中可能发挥着重要作用。

3 前 景

减重手术现已被公认为治疗T2DM的方式之一, 并应用于临床。综上可知GBP可以调控部分T2DM患者的血糖及缓解其并发症, 尤其对伴肥胖的T2DM患者疗效更为明显。然而, 迄今为止, GBP的残胃容量以及吻合口位置的具体标准仍未得到统一。因此, 寻找一种最佳的手术方案已成为使GBP治疗T2DM得以广泛应用的前提。近年来, 国内外相关实验及临床研究层出不穷, GBP治疗T2DM的机制研究方向颇多, 但仍未出现确定性的进展。这可能与糖尿病多因素的发病机制有关, GBP治疗T2DM也是综合效应的结果。相对内科治疗, 手术是有创治疗方式, 加之治疗机制不明, 也给临床广泛开展应用带来限制。因此, 针对GBP治疗T2DM机制的研究更须深入, 以寻得根治T2DM的靶标, 也为新型的内科治疗方式奠定基础。

【参考文献】

- [1] Whiting DR, Guariguata L, Weil C, *et al.* IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 94(3): 311–321.
- [2] Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, *et al.* Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus[J]. *Ann Surg*, 1995, 222(3): 339–350; discussion 350–352.
- [3] Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, *et al.* Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes-3-year outcomes[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(21): 2002–2013.
- [4] Morino M, Toppino M, Forestieri P, *et al.* Mortality after bariatric surgery: analysis of 13871 morbidly obese patients from a national registry[J]. *Ann Surg*, 2007, 246(6): 1002–1007; discussion 1007–1009.
- [5] Cummings DE, Overduin J, Foster-Schubert KE. Gastric bypass for obesity: mechanisms of weight loss and diabetes resolution[J]. *J Clin Endocrine Metab*, 2004, 89(6): 2608–2615.
- [6] Zhang CL, Katoh M, Shibasaki T, *et al.* The cAMP sensor Epac2 is a direct target of antidiabetic sulfonylurea drugs[J]. *Science*, 2009, 325(5940): 607–610.
- [7] Rubino F. Is type 2 diabetes an operable intestinal disease? A provocative yet reasonable hypothesis[J]. 2008, 31 (Suppl 2): S290–S296.
- [8] Moran-Atkin E, Brody F, Fu SW, *et al.* Changes in GIP gene expression following bariatric surgery[J]. *Surg Endosc*, 2013, 27(7): 2492–2497.
- [9] Kindel TL, Yoder SM, D'Alessio DA, *et al.* The effect of duodenal-jejunal bypass on glucose-dependent insulinotropic polypeptide secretion in Wistar rats[J]. *Obes Surg*, 2010, 20(6): 768–775.
- [10] Cabou C, Burcelin R. GLP-1, The gut-brain, and brain-periphery axes[J]. *Rev Diabet Stud*, 2011, 8(3): 418–431.
- [11] Mingrone G, Castagneto-Gissey L. Mechanisms of early improvement/resolution of type 2 diabetes after bariatric surgery[J]. *Diabetes Metab*, 2009, 35(6 Pt2): 518–523.
- [12] Meirelles K, Ahmed T, Culnan DM, *et al.* Mechanisms of glucose homeostasis after Roux-en-Y gastric bypass surgery in the obese, insulin-resistant Zucker rat[J]. *Ann Surg*, 2009, 249(2): 277–285.
- [13] Dirksen C, Jørgensen NB, Bojsen-Møller KN, *et al.* Mechanisms of improved glycaemic control after Roux-en-Y gastric bypass[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(7): 1890–1901.
- [14] Rodieux F, Giusti V, D'Alessio DA, *et al.* Effects of gastric bypass and gastric banding on glucose kinetics and gut hormone release[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2008, 16(2): 298–305.
- [15] Nannipieri M, Baldi S, Mari A, *et al.* Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: mechanisms of diabetes remission and role of gut hormones[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(11): 4391–4399.
- [16] Hansen CF, Bueter M, Theis N, *et al.* Hypertrophy dependent doubling of L-cells in Roux-en-Y gastric bypass operated rats[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e65696.
- [17] Allen RE, Hughes TD, Ng JL, *et al.* Mechanisms behind the immediate effects of Roux-en-Y gastric bypass surgery on type 2 diabetes[J]. *Theor Biol Med Model*, 2013, 10: 45.
- [18] Tong J, Prigeon RL, Davis HW, *et al.* Ghrelin suppresses glucose-stimulated insulin secretion and deteriorates glucose tolerance in healthy humans[J]. *Diabetes*, 2010, 59(9): 2145–2151.
- [19] Chronaiou A, Tsoi M, Kehagias I, *et al.* Lower ghrelin levels and exaggerated postprandial peptide-YY, glucagon-like peptide-1, and insulin responses, after gastric fundus resection, in patients undergoing

- Roux-en-Y gastric bypass: a randomized clinical trial[J]. *Obes Surg*, 2012, 22(11): 1761–1770.
- [20] Pournaras DJ, le Roux CW. Ghrelin and metabolic surgery[J]. *Int J Pept*, 2010, 2010pii: 217267.
- [21] Le Roux CW, Neary NM, Halsey TJ, *et al.* Ghrelin does not stimulate food intake in patients with surgical procedures involving vagotomy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(8): 4521–4524.
- [22] McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, *et al.* Plasma ghrelin concentrations are decreased in insulin-resistant obese adults relative to equally obese insulin-sensitive controls[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(4): 1630–1635.
- [23] Bandaru P, Shankar A. Association between plasma leptin levels and diabetes mellitus[J]. *Metab Syndrome Relat Disord*, 2011, 9(1): 19–23.
- [24] Gu X, Chen Z, El Bayoumy I. Serum leptin levels in obese women with and without type 2 diabetes mellitus[J]. *Minerva Endocrinol*, 2014, [Epub ahead of print].
- [25] Chen J, Pamuklar Z, Spagnoli A, *et al.* Serum leptin levels are inversely correlated with omental gene expression of adiponectin and markedly decreased after gastric bypass surgery[J]. *Surg Endosc*, 2012, 26(5): 1476–1480.
- [26] Terra X, Auguet T, Guiu-Jurado E, *et al.* Long-term changes in leptin, chemerin and ghrelin levels following different bariatric surgery procedures: Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy[J]. *Obes Surg*, 2013, 23(11): 1790–1798.
- [27] Iglesias P, Díez JJ. Influence of thyroid dysfunction on serum concentrations of adipocytokines[J]. *Cytokine*, 2007, 40(2): 61–70.
- [28] Furler SM, Gan SK, Poynten AM, *et al.* Relationship of adiponectin with insulin sensitivity in humans, independent of lipid availability[J]. *Obesity(Silver Spring)*, 2006, 14(2): 228–234.
- [29] Hindle AK, Edwards C, McCaffrey T, *et al.* Reactivation of adiponectin expression in obese patients after bariatric surgery[J]. *Surg Endosc*, 2010, 24(6): 1367–1373.
- [30] Umeda LM, Pereira AZ, Carneiro G, *et al.* Postprandial adiponectin levels are associated with improvements in postprandial triglycerides after Roux-en-Y gastric bypass in type 2 diabetic patients[J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2013, 11(5): 343–348.
- [31] Ramanjaneya M, Chen J, Brown JE, *et al.* Identification of nesfatin-1 in human and murine adipose tissue: a novel depot-specific adipokine with increased levels in obesity[J]. *Endocrinology*, 2010, 151(7): 3169–3180.
- [32] Zhang Z, Li L, Yang M, *et al.* Increased plasma levels of nesfatin-1 in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2012, 120(2): 91–95.
- [33] Li Z, Gao L, Tang H, *et al.* Peripheral effects of nesfatin-1 on glucose homeostasis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e71513.
- [34] Lee WJ, Chen CY, Ser KH, *et al.* Differential influences of gastric bypass and sleeve gastrectomy on plasma nesfatin-1 and obestatin levels in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19(32): 5830–5835.
- [35] Trauner M, Claudel T, Fickert P, *et al.* Bile acids as regulators of hepatic lipid and glucose metabolism[J]. *Dig Dis*, 2010, 28(1): 220–224.
- [36] Pournaras DJ, Glicksman C, Vincent RP, *et al.* The role of bile after Roux-en-Y gastric bypass in promoting weight loss and improving glycaemic control[J]. *Endocrinology*, 2012, 153(8): 3613–3619.
- [37] Werling M, Vincent RP, Cross GF, *et al.* Enhanced fasting and post-prandial plasma bile acid responses after Roux-en-Y gastric bypass surgery[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2013, 48 (11): 1257–1264.
- [38] Hennige AM, Fritsche A, Strack V, *et al.* PKC zeta enhances insulin-like growth factor 1-dependent mitogenic activity in the rat clonal beta cell line RIN 1046-38[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 290(1): 85–90.
- [39] Pardina E, Ferrer R, Baena-Fustegueras JA, *et al.* The relationships between IGF-1 and CRP, NO, leptin, and adiponectin during weight loss in the morbidly obese[J]. *Obes Surg*, 2010, 20(5): 623–632.
- [40] Rubino F1, 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.

(编辑: 李菁竹)