

# 不同吻合方式对非肥胖胃癌合并 2 型糖尿病降糖效果比较

杨豪俊, 耿翔, 焦宇文, 刘寒旻, 吴建波, 钱峻\*

(南京医科大学附属常州市第二人民医院普通外科, 江苏 常州 213000)

**[摘要]** 目的:探讨不同胃肠道重建方式对胃癌合并 2 型糖尿病患者术后血糖的影响及相关机制。方法:对 54 例胃癌合并 2 型糖尿病患者的临床资料进行回顾性分析,并按消化道重建方式的不同分为 Billroth I 式组(A 组, 18 例)、Billroth II 式组(B 组, 21 例)和 Roux-en-Y 组(C 组, 15 例),对比各组术前及术后空腹血糖、糖化血红蛋白及胆汁酸变化,同时检测各组患者术前术后血清多肽 YY(PYY),术后胃黏膜组织胆汁酸 G 蛋白耦联受体(TGR5)蛋白表达差异。结果:与术前相比,B 组和 C 组术后糖化血红蛋白显著降低( $P<0.01$ ),而 A 组则无明显改善( $P>0.05$ );C 组较 A、B 组术后 6、12 个月血清胆汁酸含量明显升高( $P<0.01$ ),但 B 组较 A 组血清胆汁酸含量无明显升高( $P>0.05$ );各组患者血清 PYY 及 TGR5 蛋白变化与血清胆汁酸变化趋势相似。结论:采用胃肠旁路术进行胃大部切除术后消化道重建,可有效控制并明显改善胃癌合并 2 型糖尿病患者术后血糖,其中 Roux-en-Y 术式效果更佳,其机制可能与血清胆汁酸激活 TGR5 并导致胃肠道激素 PYY 分泌有关。

**[关键词]** 胃癌;消化道重建;2 型糖尿病;胆汁酸 G 蛋白耦联受体

**[中图分类号]** R735.2

**[文献标志码]** B

**[文章编号]** 1007-4368(2017)04-474-04

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20170420

胃癌是我国沿海地区常见的消化道恶性肿瘤之一。随着人民生活水平的提高及社会的老龄化趋势,胃癌合并 2 型糖尿病的患者数量逐年增加<sup>[1]</sup>。临床观察发现,很多胃癌合并 2 型糖尿病的患者行胃癌根治术后 2 型糖尿病得到缓解甚至治愈。胃癌根治术改善糖尿病的机制为何,不同的消化道重建方式降糖效果是否不同?为此本研究分析了南京医科大学附属常州市第二人民医院 2012 年 1 月—2014 年 6 月接受手术的 54 例胃癌合并 2 型糖尿病患者的临床资料,现将研究结果报道如下。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

收集本院 2012 年 1 月—2014 年 6 月胃癌合并 2 型糖尿病患者 54 例,其中男 26 例,女 28 例,年龄 36~67 岁,平均(54.3±7.6)岁。54 例患者中 9 例为入院后诊断为 2 型糖尿病,另外 45 例均有明确的 2 型糖尿病病史,其中 28 例接受口服降糖药物治疗,17 例使用皮下注射胰岛素。所有患者糖尿病病程均<15 年,平均病程为(8.4±2.1)年;术前 BMI 指数均<27.5 kg/m<sup>2</sup>,术前空腹血清 C 肽值≥正常值下限

的 1/2<sup>[2]</sup>。所有病例术前均经胃镜检查明确病理,并完善腹部 CT 等常规检查,有明确的手术指征。剔除标准:①不愿接受营养指导;②不愿接受随访;③随访期间死亡及复发患者。根据患者接受的不同手术及消化道重建方式,将患者分为 3 组,其中根治性远端胃大部切除行 Billroth I 式吻合(A 组)18 例、根治性远端胃大部切除术行 Billroth II 式吻合(B 组)21 例、根治性胃大部切除行 Roux-en-Y 吻合(C 组)15 例。3 组患者年龄、糖尿病病程及术前血 C 肽水平无统计学差异( $P>0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 手术方式

患者均行标准 D2 根治性远端胃大部切除术。A 组:行根治性远端胃大部切除,残胃与十二指肠断端 Billroth I 式吻合重建,具体方式为胃远端大部切除并行淋巴结清扫后,于十二指肠断端置入吻合器钉座,用柯惠管状吻合器与残胃后壁行吻合;B 组:行根治性远端胃大部切除,将残胃与空肠行 Billroth II 式吻合重建,具体方式为胃远端大部切除并行淋巴结清扫后,先缝闭十二指肠残端,在距 Treitz 韧带 15 cm 处提起一段空肠,用柯惠侧-侧吻合器将空肠与残胃后壁经结肠前行吻合;C 组:行根治性远端胃大部切除术,残胃空肠 Roux-en-Y 吻合重建,具体为远端胃大部切除并行淋巴结清扫后,缝闭十二指肠残端,

**[基金项目]** 常州市卫计委重大项目(ZD201606)

\*通信作者(Corresponding author),E-mail:31615799@12.com

距屈氏韧带远端 25 cm 处切断空肠, 将远端空肠与残胃结肠前用柯惠管型吻合器行端侧吻合, 距离残胃空肠吻合口约 45 cm 处行空肠食物支与胆胰支的端侧吻合。

### 1.2.2 术后处理和随访

所有患者术后 6 个月均行胃镜检查判断有无局部复发, 并再次取正常部位胃黏膜组织, 利用 Western blot 法检测胆汁酸 G 蛋白耦联受体 (TGR5) 蛋白表达。所有患者均完成 12 个月随访。术后要求患者严格遵循本院营养科制定的营养指导, 观察并比较各组患者入院时及术后 6 个月及 12 个月的空腹血糖及血清胆汁酸水平; ELISA 法检测术前及术后 6 个月及 12 个月患者的血清多肽 YY(PYY) 蛋白表达水平。离子交换层析法检测糖化血红蛋白, 试纸法检测血糖。2 型糖尿病结局判断标准: 参照《中国肥胖和 2 型糖尿病外科治疗指南》中手术治疗 2 型糖尿病临床结局判断标准: ①无效: 血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)与术前相比无明显改善; 降糖药种类和剂量与术前相比无明显减少。②部分缓解: 术后仅通过改变生活方式干预即可控制血糖。术后 HbA1c  $\geq 6.5\%$ ~ $<7.0\%$ , 空腹血糖(FPG) 5.6~6.9 mmol/L, 且餐后 2 h 血糖 7.8~11.0 mmol/L, 须维持 1 年以上。③完全缓解: 术后无需服用降糖药物, 仅通过改变生活方式干预即可控制血糖。术后 HbA1c  $<6.5\%$ , FPG  $<5.6$  mmol/L, 且餐后 2 h 血糖  $<7.8$  mmol/L, 须保持 1 年以上。

### 1.3 统计学方法

应用 SPSS 17.0 统计软件, 多组比较采用方差分析, 组间两两比较采用  $q$  检验,  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 手术前后空腹血糖及糖化血红蛋白水平比较

C 组及 B 组较 A 组患者术后 6 个月 2 型糖尿病程度改善明显 ( $P < 0.01$ ), 以 C 组改善最为显著。同样, 空腹血糖、HbA1c 也明显改善 ( $P < 0.01$ )。术后 12 个月, C 组患者 2 型糖尿病指标仍能较好缓解 ( $P < 0.01$ ), B 组患者 2 型糖尿病指标有所反弹, 但较术前仍明显改善 ( $P < 0.05$ , 表 1)。

### 2.2 手术前后血清 PYY 及胆汁酸水平的比较

胃转流减重术后血清胆汁酸及胃肠道激素如 PYY 有明显的改变。本研究统计行胃癌根治术后各组在术后 6 个月及 12 个月血胆汁酸, C 组较 A、B 组术后 6、12 月胆汁酸明显升高 ( $P < 0.01$ ), 但 B 组较

A 组胆汁酸无明显升高 ( $P > 0.05$ )。还观察到, C 组胆汁酸在 12 个月时较 6 个月无明显改变。统计血清 PYY 的水平发现, B 组血清 PYY 表达较 A 组有升高, 但结果无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 而 C 组相对于前两组 PYY 表达明显增高, 有统计学意义 ( $P < 0.01$ , 表 1)。

### 2.3 手术后胃黏膜组织 TGR5 蛋白水平的比较

TGR5 作为胆汁酸的一种膜受体, 近来在能量消耗、脂质代谢及胃肠道激素的分泌等的作用受到关注。取术后 6 个月胃镜胃组织活检标本行 Western blot 检测, 实验发现 TGR5 蛋白表达 C 组较 A、B 组明显升高 ( $P < 0.01$ ), 而 B 组较 A 组表达虽有升高, 但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ , 图 1)。

表 1 一般资料及手术前后空腹血糖、糖化血红蛋白水平、血清 PYY 及胆汁酸水平变化比较

项 目	A 组	B 组	C 组
例数	18	21	15
年龄(岁)	50.8±4.3	52.2±6.1	57.5±5.8
2 型糖尿病病程(年)	8.6±1.3	7.9±1.1	8.2±0.9
血 C 肽水平(pmol/mL)	0.45±0.13	0.48±0.11	0.50±0.07
空腹血糖(mmol/L)			
入院	10.3±1.6	9.8±2.2	9.6±2.0
术后 6 个月	10.8±2.3	6.7±1.6**	6.1±1.5**
术后 12 个月	9.3±1.7	7.0±1.4**	6.1±1.2**
HbA1c(%)			
入院	7.4±1.1	7.2±1.6	7.5±1.2
术后 6 个月	7.3±0.9	6.4±1.0*	6.2±1.3**
术后 12 个月	7.2±0.7	6.5±1.1*	6.0±1.9**
血清胆汁酸( $\mu$ mol/L)			
入院	2.6±1.0	2.4±1.4	2.7±1.3
术后 6 个月	2.5±1.1	2.6±1.2	5.1±1.7***
术后 12 个月	2.7±1.0	2.4±1.8	5.2±1.1***
血清 PYY(pmol/L)			
入院	2.8±0.4	3.0±0.3	2.9±0.2
术后 6 个月	3.0±0.3	3.2±0.2	3.8±0.3***
术后 12 个月	2.9±0.3	3.1±0.2	3.8±0.1***

与 A 组相比, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ; 与 B 组相比, # $P < 0.01$ 。

## 3 讨论

本院临床工作中观察到很多胃癌合并 2 型糖尿病的患者行胃癌根治术后 2 型糖尿病得到缓解甚至治愈, 这一现象也被很多国内外文献所报道<sup>[4-5]</sup>。那么胃癌根治手术是否真能缓解甚至治愈 2 型糖尿病? 其可能机制是什么? 哪种手术方式效果更佳?

近十年来, 减肥手术已被许多临床及基础研究证实能够缓解甚至治愈肥胖患者合并的 2 型糖尿

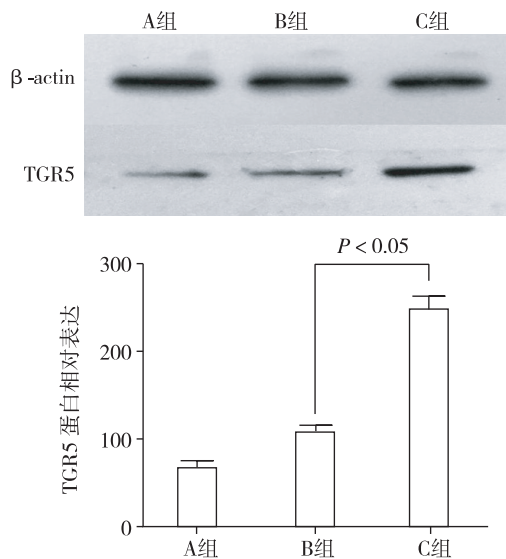


图1 手术后胃黏膜组织 TGR5 蛋白水平的比较

病,其中以 Roux-en-Y 胃转流手术效果更佳,国内文献报道总体缓解率达到 85%~98%。尽管对于非肥胖 2 型糖尿病患者,该手术方式治疗的效果尚未见大样本临床病例报道,但国内外的一些小样本回顾性研究报道已对该手术方式治疗非肥胖性 2 型糖尿病的作用给予了肯定<sup>[3]</sup>。由于胃癌根治术的部分术式与胃转流手术在消化道重建方面有颇多相似之处,因此考虑是否可以借鉴胃转流手术治疗糖尿病的机制来解释胃癌根治术后患者糖尿病结果的改变。本研究对象为非肥胖胃癌合并 2 型糖尿病患者,为排斥胰岛功能丧失影响研究结果,所有入组患者 2 型糖尿病病程<15 年,且空腹 C 肽大于正常下限的 1/2,保证胰岛功能仍存在。以上标准基本参照了临床上希望通过胃转流手术治疗 2 型糖尿病的患者入选标准。所有患者术后均严格遵循本院营养科制定的营养指导,并完成了 12 个月随访。结果发现 B 组、C 组患者较 A 组患者在术后 6、12 个月的空腹血糖、HbA1c 等均明显改善,C 组改善最为显著。12 个月后,C 组患者 2 型糖尿病指标仍能较好缓解,而 B 组患者 2 型糖尿病指标虽有所反弹,但较术前仍明显改善。目前关于胃转流手术治疗 2 型糖尿病的机制主要包括前肠及后肠学说。前肠学说认为转流手术后食物及消化液避开刺激十二指肠,减少了胰岛素拮抗因子的释放,改善了胰岛素抵抗,从而改善了患者术后血糖<sup>[6]</sup>。Rubino 等<sup>[7]</sup>通过大鼠实验证明让食物提前到达远段小肠而不旷置十二指肠及近段小肠,对糖尿病并无改善,相信十二指肠及近段小肠的旷置在治疗糖尿病中起关键作用。在本研究中,B 组患者采用的 Billroth II 吻合方式、C 组患者采用的

Roux-en-Y 吻合方式均避免了食物直接刺激十二指肠,而 A 组患者采用的 Billroth I 式吻合方式,食物仍然经过十二指肠。按照前肠学说的理论,B、C 两组的术后血糖改善情况应该好于 A 组,而实际观察结果确是如此,因此认为胃转流手术治疗 2 型糖尿病的前肠学说,对于解释胃癌根治术后部分合并糖尿病的患者糖尿病得到改善具有借鉴意义。但为何 3 组患者中 C 组的术后糖尿病改善最为明显呢?胃转流手术的后肠学说认为 Roux-en-Y 胃转流手术后,未消化或未完全消化的食物提前进入回肠,刺激分布在后肠(包括远端回肠和结肠)的 L 细胞,使其分泌胰高血糖素样肽 1(GLP-1)和多肽 YY(PYY)蛋白增加,进而通过肠-胰岛轴增加胰岛素的分泌,并改善外周组织对胰岛素的敏感性,从而起到手术控制糖尿病的作用<sup>[8-9]</sup>。本院前期的工作也证实了这一点<sup>[10]</sup>。在本研究中,B 组血清 PYY 表达较 A 组有升高,但结果无统计学意义,而 C 组相对于前两组 PYY 表达明显增高,有统计学意义。这可能是由于 Billroth I 式吻合进入远端回肠的基本为已完全消化的食物,Billroth II 吻合胆胰液仍然可能会进入胃内并联合胃液较早和食物接触,只有全胃切除的 Roux-en-Y 吻合方式,没有胃液帮助消化,食物又较晚和胆胰液接触,未消化或未完全消化的食物更加容易到达末端回肠,从而刺激回肠 L-细胞促进 PYY 分泌<sup>[11]</sup>。因此,用后肠学说来解释胃癌术后 C 组患者糖尿病改善最为明显也是合理的。除了前后肠学说外,近年研究发现,Roux-en-Y 胃转流术后患者血清胆汁酸水平升高,可能也是手术治疗 2 型糖尿病的一个重要机制<sup>[12]</sup>。胆汁酸作为体内重要的消化液参与脂质的吸收,近年来其被赋予更多的分子作用,如参与能量代谢等。TGR5 作为胆汁酸的一种膜受体,其在能量消耗、脂质代谢及胃肠道激素的分泌中的作用日益受到关注<sup>[13]</sup>。目前,越来越多的研究表明 TGR5 具有保护肝脏、抗炎<sup>[13]</sup>、改善葡萄糖代谢<sup>[14]</sup>、缓解胰岛素抵抗和增加胰岛素分泌<sup>[15]</sup>等作用。本研究前期工作表明,接受了胃转流手术的糖尿病小鼠血清胆汁酸及组织 TGR5 水平升高,并促进了术后胃肠道激素如 GLP-1 等的分泌,而 TGR5 被敲除的糖尿病小鼠胃转流术后糖尿病缓解情况较差<sup>[10]</sup>。本研究中,行胃癌根治术的 C 组患者较 A、B 组患者术后 6、12 个月的血清胆汁酸水平明显升高,而 A、B 两组的术前术后胆汁酸水平则无明显改变。本研究还观察到,C 组的胆汁酸水平在 12 个月时较 6 个月时无明显改变,说明手术后 6 个月胆汁酸的改变即进入平台期。各

组患者术后 6 个月行胃镜检查取正常胃黏膜组织行 TGR5 蛋白检测发现术后 C 组 TGR5 表达较 A、B 组明显升高, 而 B 组较 A 组表达虽有升高, 但差异无统计学意义。以上结果说明胆汁酸理论依旧可以用来解释胃癌根治术的降糖效果。

结合以上结果认为, 胃癌合并 2 型糖尿病的患者行 Roux-en-Y 吻合及 Billroth II 吻合方式确实能改善 2 型糖尿病, 尤其以 Roux-en-Y 吻合方式效果更佳。关于手术改善 2 型糖尿病的机制也完全可以用胃转流术的前后肠学说来解释, 进一步机制可能还包括胆汁酸及其相关受体的作用。本研究还存在一些不足, 例如研究样本量较小, 同时限于临床实验组织取材的困难, 只能暂时通过胃镜取胃黏膜组织检测 TGR5, 可能不能完全反映 TGR5 在整个人体中的改变。并且此次入组的部分患者行术后辅助化疗, 可能对检查结果带来影响。鉴于 Roux-en-Y 吻合方式的降糖效果更佳, 那么对于胃癌合并 2 型糖尿病的患者, 是否可以更多考虑选择 Roux-en-Y 吻合方式, 并且有意识地旷置更多近端空肠以达到更好的降糖效果, 有待于进一步研究来论证。

#### [参考文献]

[1] Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 87(1): 4-14

[2] 刘金刚, 郑成竹. 中国肥胖和 2 型糖尿病外科治疗指南 (2014) [J]. *中国实用外科杂志*, 2014, 32(11): 1005-1010

[3] Lee WJ, Chen CY, Chong K, et al. Changes in postprandial gut hormones after metabolic surgery: a comparison of gastric bypass and sleeve gastrectomy [J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2011, 7(6): 683-690

[4] 蔡景理, 李宝清, 郑超, 等. 不同胃肠道重建方式对 2 型糖尿病患者术后胰岛功能的影响 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2011, 14(6): 415-418

[5] Hayashi SY, Faintuch J, Yagi OK, et al. Does Roux-en-Y gastrectomy for gastric cancer influence glucose homeostasis in lean patients? [J]. *Surg Endosc*, 2013, 27

(8): 2829-2835

[6] Cummings DE, Overduin J, Foster-Schubert KE. Role of the bypassed proximal intestine in the anti-diabetic effects of bariatric surgery [J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2007, 3(2): 109-115

[7] Rubino F, Gagner M, Gentileschi P, et al. The early effect of the Roux-en-Y astric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism [J]. *Ann Surg*, 2004, 240(2): 236-242

[8] Vincent RP, Le Roux CW. Changes in gut hormones after bariatric surgery [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008, 69(2): 173-179

[9] 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

[10] 杨豪俊, 钱峻, 吕凌. 胆汁酸 G 蛋白耦联受体在治疗 2 型糖尿病中的作用 [J]. *中华实验外科杂志*, 2014, 31(1): 204

[11] Holst JJ. Enteroendocrine secretion of gut hormones in diabetes, obesity and after bariatric surgery [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2013, 13(6): 983-988

[12] Steinert RE, Peterli R, Keller S, et al. Bile acids and gut peptide secretion after bariatric surgery: a 1-year prospective randomized pilot trial [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2013, 21(12): E660-E668

[13] Watanabe M, Houten SM, Matakic C, et al. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation [J]. *Nature*, 2006, 439(7075): 484-489

[14] Kumar DP, Rajagopal S, Mahavadi SA, et al. Activation of transmembrane bile acid receptor TGR5 stimulates insulin secretion in pancreatic beta cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 427(3): 600-605

[15] Wang YD, Chen WD, Yu D, et al. The G-protein coupled bile acid receptor Gpbar1 (TGR5) negatively regulates hepatic inflammatory response through antagonizing nuclear factor  $\kappa$ B [J]. *Hepatology*, 2011, 54(4): 1421-1432

[收稿日期] 2016-04-13

热烈祝贺《南京医科大学(自然科学版)》编辑部  
荣获第四届江苏省科技期刊“金马奖”优秀团队奖!