

## 袖状胃切除术对肥胖小鼠糖代谢及自噬活性的影响

夏军<sup>1)</sup>, 李伟思<sup>2)</sup>, 张文杰<sup>2)</sup>, 戚宗泽<sup>3)</sup>

(1) 贵黔国际总医院腹部外科, 贵州 贵阳 550000; 2) 昆明医科大学第二附属医院肝胆外科, 云南 昆明 650500; 3) 寻甸县第一人民医院普外科, 云南 寻甸 650000)

**[摘要]** **目的** 探讨肥胖体质小鼠在接受袖状胃切除术(sleeve gastrectomy, SG)前后肝脏自噬因子活性的变化。**方法** 6~8周龄的雄性肥胖小鼠随机分成假手术组(Sham组,  $n=6$ )和袖状胃切除手术组(SG组,  $n=6$ ), 在术后1个月内记录2组小鼠每日体重和日摄食量, 并在术后15 d和30 d时测定小鼠尾尖末端空腹血糖值, 进行口服葡萄糖耐量试验以评估葡萄糖的吸收情况; 采用RT-qPCR检测术后15 d和30 d自噬因子以及葡萄糖转运蛋白的mRNA表达变化情况。**结果** 与术前相比, Sham组术后15 d和30 d的体重、日摄食量、空腹血糖值差异均无统计学意义( $P>0.05$ ), 而SG组术后15 d和30 d体重、日摄食量、空腹血糖值均降低且差异具有统计学意义( $P<0.05$ ); 与Sham组相比, SG组15 d和30 d的体重、日摄食量、空腹血糖均减少, 且差异具有统计学意义( $P<0.05$ ), SG组小鼠自噬因子P62增高, 而Beclin-1、LC3I/LC3II及SGLT1的mRNA表达在术后15 d和30 d均降低, 且差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** SG能够减少小鼠肠道葡萄糖吸收来降低血糖, 通过改善脂质代谢来控制体重进而调节小鼠肝脏自噬活性。

**[关键词]** 袖状胃切除术; 肥胖小鼠糖代谢; 自噬活性

**[中图分类号]** R-332 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2024)06-0036-08

## Effect of Sleeve Gastrectomy on Glucose Metabolism and Autophagy in Obese Mice

XIA Jun<sup>1)</sup>, LI Weisi<sup>2)</sup>, ZHANG Wenjie<sup>2)</sup>, QI Zongze<sup>3)</sup>

(1) Dept. of Abdominal Surgery, Guiqian International General Hospital, Guiyang Guizhou 550000; 2) Dept. of Hepatobiliary Surgery, The 2nd Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500; 3) Dept. of General Surgery, The 1st People's Hospital of Xundian County, Xundian Yunnan 650000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the changes in liver autophagy factor activity in obese mice before and after sleeve gastrectomy(SG). **Methods** Male obese mice aged 6-8 weeks were randomly divided into a sham surgery group (Sham group,  $n=6$ ) and a sleeve gastrectomy surgery group (SG group,  $n=6$ ). The daily weight and food intake of the two groups of mice were recorded within one month after surgery, and the fasting blood glucose values at the tip of the mouse tail were measured at 15 and 30 days after surgery. Oral glucose tolerance tests were performed to evaluate glucose absorption; RT-qPCR was used to detect the mRNA expression changes of autophagy factors and glucose transporters at 15 and 30 days after surgery. **Results** Compared with preoperation, there was no statistically significant difference( $P>0.05$ ) in the weight, daily food intake, and fasting blood glucose values of the sham surgery group at 15 and 30 days after surgery, while the SG group had a decrease in weight, daily food intake, and fasting blood glucose values at 15 and 30 days after surgery and had a statistically significant difference( $P<0.05$ ); Compared with the sham surgery group, the weight, daily food intake, and fasting blood

**[收稿日期]** 2023-11-03

**[基金项目]** 昆明市卫生科技基金资助项目(202104010010); 昆明医科大学研究生教育创新基金资助项目(2022S288)

**[作者简介]** 夏军(1994~), 男, 云南曲靖人, 医学硕士, 住院医师, 主要从事肝胆胰外科基础与临床研究工作。

**[通信作者]** 戚宗泽, E-mail: 648655143@qq.com

glucose of the SG group decreased and showed statistical differences ( $P < 0.05$ ) at 15 and 30 days. The autophagy factor P62 in the SG group mice increased, while the mRNA expression of Beclin-1, LC3I/LC3II, and SGLT1 decreased and showed statistical differences ( $P < 0.05$ ) at 15 and 30 days after surgery. **Conclusion** SG can improve obesity and reduce inflammatory mediators and adipokines, further regulating autophagic activity in mouse liver.

[ **Key words** ] Sleeve-shaped gastrectomy; Glucose metabolism in obese mice; Autophagy activity

肥胖症是发达国家和新兴发展中国家都面临的重大公共健康问题<sup>[1]</sup>。肥胖不仅与胰岛素抵抗和2型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)有关,而且与睡眠呼吸暂停低通气综合征(sleeping respiratory arrest hypoventilation syndrome, SRHS)、胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)、高血压(hypertension)、高血脂(hyperlipidemia)等慢性疾病相关,甚至可导致肿瘤,严重影响人类健康和生存,给社会造成严重的经济负担<sup>[2]</sup>。肥胖糖尿病患者很难通过饮食调节、运动和简单的药物治疗达到满意的效果,手术已经成为1种有效的治疗方案<sup>[3]</sup>。目前,胃旁路手术(roux-en-Y gastric bypass surgery, RYGB)和袖状胃切除术(sleeve gastrectomy, SG)<sup>[4]</sup>是2种主要的减肥代谢手术。除了有效治疗肥胖和2型糖尿病外,SG的优点是操作简单,学习曲线短,不需要重建消化道,术后并发症比RYGB少,故SG已成为最受欢迎的代谢手术之一<sup>[5]</sup>。

真核细胞利用自噬作为1种依赖于溶酶体的降解途径,将细胞代谢的细胞质成分转运到溶酶体降解<sup>[6]</sup>。真核细胞内环境的稳态可以通过重复利用自噬溶酶体产生的游离脂肪酸、核苷酸、氨基酸和其他某些小分子物质来维持<sup>[7]</sup>。在肥胖患者中,自噬可能通过调节肥胖脂肪组织中的脂肪细胞分化和炎症状态发挥其作用。此外,也有人注意到<sup>[8]</sup>自噬活性的改变可导致胰岛素抵抗,自噬与炎症系统密切相关。自噬一方面可激活或抑制炎症反应,同时炎症信号通路也可诱导或抑制自噬。在肥胖患者中,自噬增加是对抗肥胖患者诱导的炎症引起的一种保护机制。然而,自噬受损会抑制这种保护作用导致胰岛素抵抗加速发展,同时也会导致肝脏内质网应激和胰岛素抵抗受损从而引起糖尿病。

然而,尽管SG手术在肥胖患者中越来越流行<sup>[9]</sup>,但对于肥胖患者在术前的高自噬水平是否可以通过SG在术后改善,从而减少胰岛素抵抗进而降低血糖和控制体重未见相关报道。因此,本研究旨在通过复制肥胖小鼠模型,通过观察

SG术后小鼠体重、日摄食量、空腹血糖值及葡萄糖耐量实验的变化,同时通过PCR技术进一步测定自噬因子以及钠协同葡萄糖转运蛋白1(sodium-glucose cotransporter 1, SGLT1)的mRNA变化,从而研究SG术后自噬的变化机制以及自噬活性改变后肥胖和血糖水平改善的原因。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

选取昆明小鼠(体重50~60 g, 6~8周),肥胖小鼠分为假手术组(Sham组)与SG组(每组 $n=6$ ),实验小鼠在标准无菌条件下,严格按照12 h黑暗循环下饲养,该实验经昆明医科大学第二附属医院伦理委员会批准(kmmu20220386),严格遵循科技部于2006年发布的《关于善待实验动物的指导性意见》<sup>[10]</sup>。

### 1.2 试剂

RNA提取试剂TRIzol试剂(Invitrogen, Carlsbad, CA, USA)及M-MLV逆转录酶(Promega, San Luis Obispo, CA, USA)由美国公司生产,SYBR Green(Life Technologies)、RT-PCR(ABI 7900HT; Applied Biosystems)和PrimeScript RT reagent kit均为日本产品;PCR引物由Primer Premier 5.0软件设计,由上海捷瑞生物工程有限公司合成;总RNA提取试剂盒、cDNA第一链合成试剂盒、SYBR Green荧光定量检测试剂盒等实验耗材均购于武汉质优惠生商贸科技有限公司。

### 1.3 复制肥胖小鼠袖状胃切除术模型

SG组小鼠术前禁食8 h,不禁水,电子称测量小鼠体质量并记录。腹腔注射麻醉药物1%戊巴比妥钠0.005 mL/g。待麻醉良好后,于后肢注射阿莫西林,电动备皮刀剃干净手术区域体毛并用纸胶布固定小鼠四肢,牵出小鼠舌头以防舌根后坠而窒息。常规消毒、铺巾,沿左上腹做长约1 cm左右斜切口,逐层剪开皮肤、肌肉和腹膜,用生理盐水浸湿两支棉签,将胃挤出腹腔,分离胃周血管、黏膜后用显微止血钳夹闭食管下端血

管和十二指肠上端血管。用纱布垫在胃下部防止胃内容物污染腹腔，离短胃周围组织后切除胃大弯侧 2/3 的胃壁组织，留下与食管下段和幽门连续的管状残留胃，保留 1/3 胃组织，沿胃大弯做幽门-贲门-幽门连续横褥式缝合。对切缘进行单向连续缝合后，返折锁边缝合。生理盐水冲洗胃表面后将胃放回腹腔，向腹腔内注射生理盐水 0.5 ~ 1 mL/g。予以 5 ~ 0 可吸收线行腹膜和肌肉、皮肤的连续缝合。

**Sham 组：**使用相同药物麻醉相同的手术时间，取正中切口切开腹腔进行胃的类似分离，然后沿着食管括约肌和幽门之间的连线手动对小鼠胃施加一钝钳的压力。术后送入温箱复苏，待其复苏后送回恒温动物房正常饲养，每日记录小鼠日摄食量及体重的变化。

#### 1.4 动物组织取材

SG 组和 Sham 组小鼠在术后 15 d 和 30 d 时于麻醉状态下分别取小鼠肠段和肝脏组织，用剪刀剪开腹腔在 Trierz 韧带以下 6 cm 为小肠组织，剪下完整肝脏为肝脏组织。小肠组织进行剖开用生理盐水冲去肠道内容物，随后将每部分组织分别在液氮中快速冷冻并储存在 -80 °C 的冰箱中。

#### 1.5 口服葡萄糖耐量及空腹血糖测量实验

测量前禁食 12 h，不禁水。小鼠腹腔注射 1% 的戊巴比妥钠给予麻醉，按照 0.005 mL/g 给药以防止应激对血糖变化的影响。待其皮肤四肢对钳夹的反应消失后，由十二指肠近端给小鼠灌入由 9% 盐水配制的浓度为 25% 的 D-葡萄糖 (3 g/kg)。同时进行剪尾采血、擦除第 1 滴血后使用血糖仪测量血糖，并在 20 min、40 min、60 min、80 min、100 min、120 min 时重复测量。测量完成后送入温箱复苏，复苏后送返恒温动物房继续饲养。将血糖值变化的数据绘制成曲线图，采用各时间点连线下曲线面积代表消化道葡萄糖吸收量。

#### 1.6 RT-qPCR 检测相关因子的 mRNA 表达

采用 GAPDH(内参基因)法测定 mRNA 在小鼠

肝脏及肠道中的表达。使用 TRIzol 试剂 (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) 从组织中提取总 RNA，使用 M-MLV 逆转录酶 (Promega, San Luis Obispo, CA, USA) 从总 RNA (2 μg) 逆转录 cDNA，然后 SYBR Green (Life Technologies) 在 96 孔板上进行 RT-qPCR (ABI 7900HT; Applied Biosystems)。根据基因的序列设计引物并进行 PCR 扩增，并测试扩增效率和特异性。上机设定条件进行 RT-qPCR，同时使用  $2^{-\Delta\Delta CT}$  方法计算分析。使用的引物<sup>[11]</sup>见表 1。

#### 1.7 统计学处理

符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准误 ( $\bar{x} \pm SEM$ ) 表示，采用 SPSS 27.0 统计软件对数据进行分析。采用 LSD 模块 *t* 检验，多组间均数比较采用单因素方差分析；统计结果采用 GraphPad Prism (version 7.0, USA) 进行作图，检验水准  $\alpha=0.05$ ， $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 体重和日摄食量变化

和 Sham 组相比，SG 组术后 15 d 和 30 d 时小鼠体重明显减轻 (17.95%、23.86%)。SG 组术后 1 d 食物摄取急剧下降 (73.64%)，8 d 后恢复至稳定水平但未达到假手术组水平，但术后 15 d 和 30 d 仍然低于术前及假手术组，见图 1A，1B。

### 2.2 空腹血糖测量和葡萄糖耐量实验

相比较于 Sham 组，SG 组小鼠术前空腹血糖差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )，但是在术后 15 d 和 30 d 时空腹血糖明显降低，差异具有统计学意义 ( $P < 0.001$ )，见图 2A；为了评估 SG 术对葡萄糖吸收的影响，在术后 15 d 和 30 d 对小鼠进行口服葡萄糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT)。结果表明 SG 术后 15 d 和 30 d 小鼠葡萄糖摄入后血糖变化水平明显低于假手术组，曲线下的面积 (area under curve, AUC) 也显著降低，差

表 1 引物序列

Tab. 1 Primer sequence

基因	正向引物	反向引物
SGLT1	F: 5'-CCAAGCCCATCCCAGACGTACACCC-3'	R: 5'-CTTCCTTAGTCATCTTCGGTCCCTT-3'
P62	F: 5'-ATGTGGAACATGGAGGGAAGA-3'	R: 5'-GGAGTTCACCTGTAGATGGGT-3'
Beclin1	F: 5'-CCAGATGCGTTATGCCAGAC-3'	R: 5'-CATTCCATTCCACGGGAACAC-3'
LC3I	F: 5'-TATGGCACCAGTACGACG-3'	R: 5'-GCATTGTCAGTCACC-3'
LC3II	F: 5'-TAGGCGATATAGCCGAACG-3'	R: 5'-CGGATAATGGATCAT-3'
GAPDH	F: 5'-AGGTCGGTGTGAACGGATTG-3'	R: 5'-TGTAGACCATGTAGTTGAGGTCA-3'

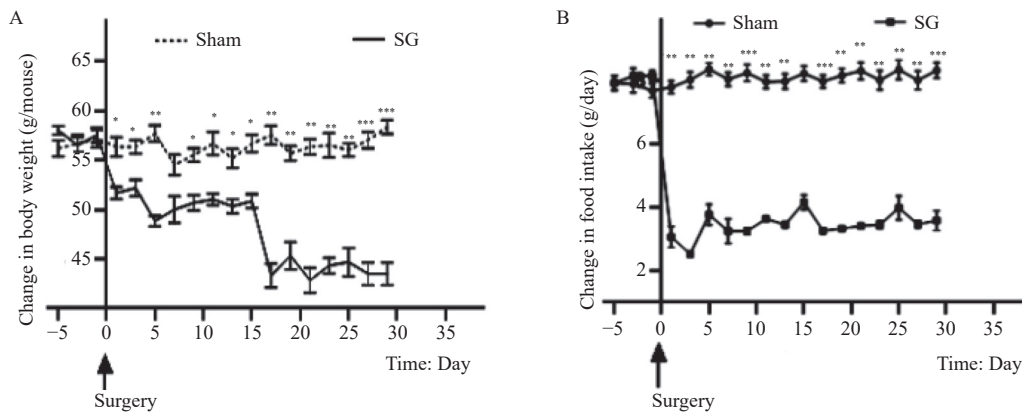


图1 小鼠体重和日摄食量的变化( $\chi^2 \pm \text{SEM}$ ,  $n=6$ )

Fig. 1 Changes in body mass and daily food intake of mice ( $\chi^2 \pm \text{SEM}$ ,  $n=6$ )

A: Sham组与SG组术后30 d内小鼠体重的变化; B: Sham组与SG组术后30 d内小鼠日摄食量的变化。与Sham组比较,  $*P < 0.05$ ,  $**0.05 < P < 0.01$ ,  $***P < 0.001$ 。

异具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见图2B~图2E。

### 2.3 RT-qPCR检测肝脏自噬因子及肠道SGLT1 mRNA表达情况

RT-qPCR结果显示, 与Sham组相比, SG组小鼠在术后15 d和30 d小肠的SGLT1 mRNA表达丰度明显下降, 差异具有统计学意义( $P < 0.001$ ), 见图3A; Sham组术后15 d和30 d相比、SG组术后15 d和30 d相比其小肠的SGLT1 mRNA表达差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见图3A; 与Sham组相比, SG组小鼠在术后15 d和30 d肝脏的P62 mRNA表达丰度明显升高, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见图3B; Sham组术后15 d和30 d相比、SG组术后15 d和30 d相比其肝脏的P62 mRNA表达差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见图3B; 与Sham组相比, SG组小鼠在术后15 d和30 d肝脏的Beclin-1 mRNA表达丰度明显降低, 差异具有统计学意义( $P < 0.001$ ), 见图3C; Sham组术后15 d和30 d相比、SG组术后15 d和30 d相比其肝脏的Beclin-1 mRNA表达差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见图3C; 与Sham组相比, SG组小鼠在术后15 d和30 d肝脏的LC3I、LC3II mRNA表达丰度明显降低, 差异具有统计学意义( $P < 0.001$ ), 见图3D、3E; Sham组术后15 d和30 d相比、SG组术后15 d和30 d相比其肝脏的LC3I、LC3II mRNA表达差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见图3D、3E。

## 3 讨论

目前减肥代谢手术可以有效、持久地减轻肥胖患者的体重, 改善其高血糖、高血脂、高尿酸

等代谢相关疾病。SG手术作为治疗肥胖引起的代谢综合征的有效外科干预方式, 它包括切除胃底、胃窦和大弯, 导致胃容量减少、食物摄入量减少、食欲激素水平下降<sup>[11]</sup>。SG的减肥和治疗代谢性疾病的机制是复杂的, 笔者的前期研究<sup>[12]</sup>发现SG术后小鼠的体重及血糖降低与胃肠道的SGLT1减少有关, 其他研究<sup>[13]</sup>也发现胃组织切除可能导致胃体积减少与胃排空率增加, 同时如瘦素、酪酪肽、胰高血糖素样肽-1等胃肠激素分泌减少也是术后减重降糖的机制。T2DM的发病是胰岛素缺乏和胰岛素抵抗的结果<sup>[14]</sup>, 胰岛素抵抗通常是肥胖患者发生T2DM的主要原因。疾病早期胰岛能够补偿其功能的衰竭, 在能够分泌较多的胰岛素和C肽, 但随着胰岛细胞逐渐失代偿功能, 其代偿功能逐渐下降<sup>[15]</sup>。然而, 由于炎症水平的增加和机体的应急等原因, 肥胖伴糖尿病患者往往比正常人有更高水平的自噬。

自噬过程是一个高度保守的自我消化过程, 可以促进物质的循环和维持细胞内稳态。已有研究<sup>[16]</sup>证实了自噬在脂肪细胞合成、代谢和脂质平衡中的作用。自噬可以调节脂质代谢和脂肪细胞分化, 同时肥胖患者脂肪组织的自噬活性增强, 高自噬水平与胰岛素抵抗和炎症<sup>[17]</sup>相关。Song BQ等<sup>[18]</sup>研究发现小鼠胚胎成纤维细胞(mouse embryonic fibroblast cells, MEFs)被诱导分化为脂肪细胞时, 自噬过程被激活, 同样具有自噬抑制功能的氯喹通过抑制自噬活性<sup>[19]</sup>可以降低脂肪细胞分化, 这表明自噬对脂肪细胞分化和脂肪形成具有重要作用。这与笔者的研究发现肥胖小鼠在经过SG术后自噬活性及血糖都有明显改善结果相一致, 笔者的研究结果也说明了肥胖体质需

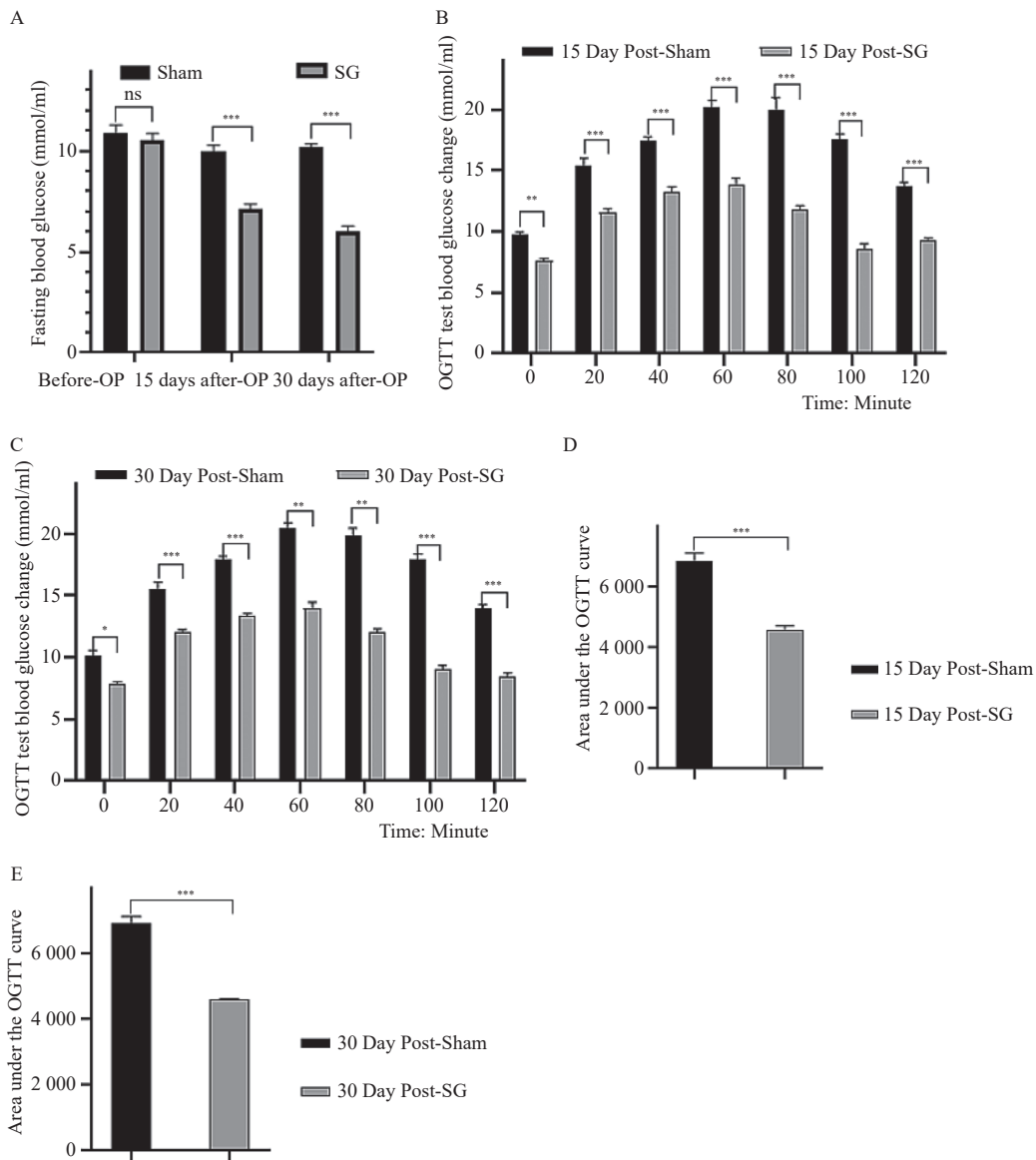


图 2 小鼠空腹血糖值、口服葡萄糖耐量试验血糖变化及曲线下面积 ( $\chi^2 \pm \text{SEM}$ ,  $n=6$ )

**Fig. 2 Fasting blood glucose levels, oral glucose tolerance test blood glucose changes, and area under the curve in mice ( $\chi^2 \pm \text{SEM}$ ,  $n=6$ )**

A: Sham 组与 SG 组术前、术后 15 d 和 30 d 小鼠的空腹血糖值; B~E: Sham 组与 SG 组小鼠术后 15 d、30 d 进行口服葡萄糖耐量试验血糖变化水平及血糖变化曲线下面积。与 Sham 组比较, ns  $P > 0.05$ , \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$ 。

要更高的自噬活性去参与脂肪细胞的形成进而维持体质量。

研究表明脂肪细胞的合成和分化, 以及细胞稳态都受到自噬的影响, 除调节脂肪细胞分化和脂肪组织发育<sup>[20]</sup>外, 自噬还参与炎症细胞反应(包括巨噬细胞、中性粒细胞和淋巴细胞)形成炎症因子进而在细胞稳态<sup>[21]</sup>中发挥重要作用。此外张一文等<sup>[22]</sup>的研究也表明, 适度激活自噬可以对肥胖脂肪组织的炎症反应产生有益的影响, 进一步调控肥胖的发生发展。自噬起始的 1 个重要组成部分是 Beclin-1, 它在自噬活动中发挥调节作用, LC3 是自噬标志蛋白, 主要参与自噬小体形

成<sup>[23]</sup>。Beclin-1 蛋白及其配体Ⅲ类磷酸肌醇 3 激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)除了促进自噬小体的形成外还调控自噬<sup>[24]</sup>, 它们是激活或抑制自噬的主要靶点, 以便协调自噬蛋白与细胞之间的需求。有研究表明, LC3 II/LC3I 比值的升高和 P62 蛋白水平的降低是自噬<sup>[25]</sup>升高的指标, 有证据表明小檗碱、人参皂苷和针刺治疗可降低自噬相关基因的表达(如Beclin-1)有利于减轻肥胖<sup>[26]</sup>。在本实验中, 笔者发现 SG 组肥胖小鼠较假手术组相比, 其肝脏的自噬因子 Beclin1、LC3I 和 LC3II 明显升高, P62 水平降低, 结果也说明了肥胖小鼠在接受 SG 术后体重降低可能部分原因是

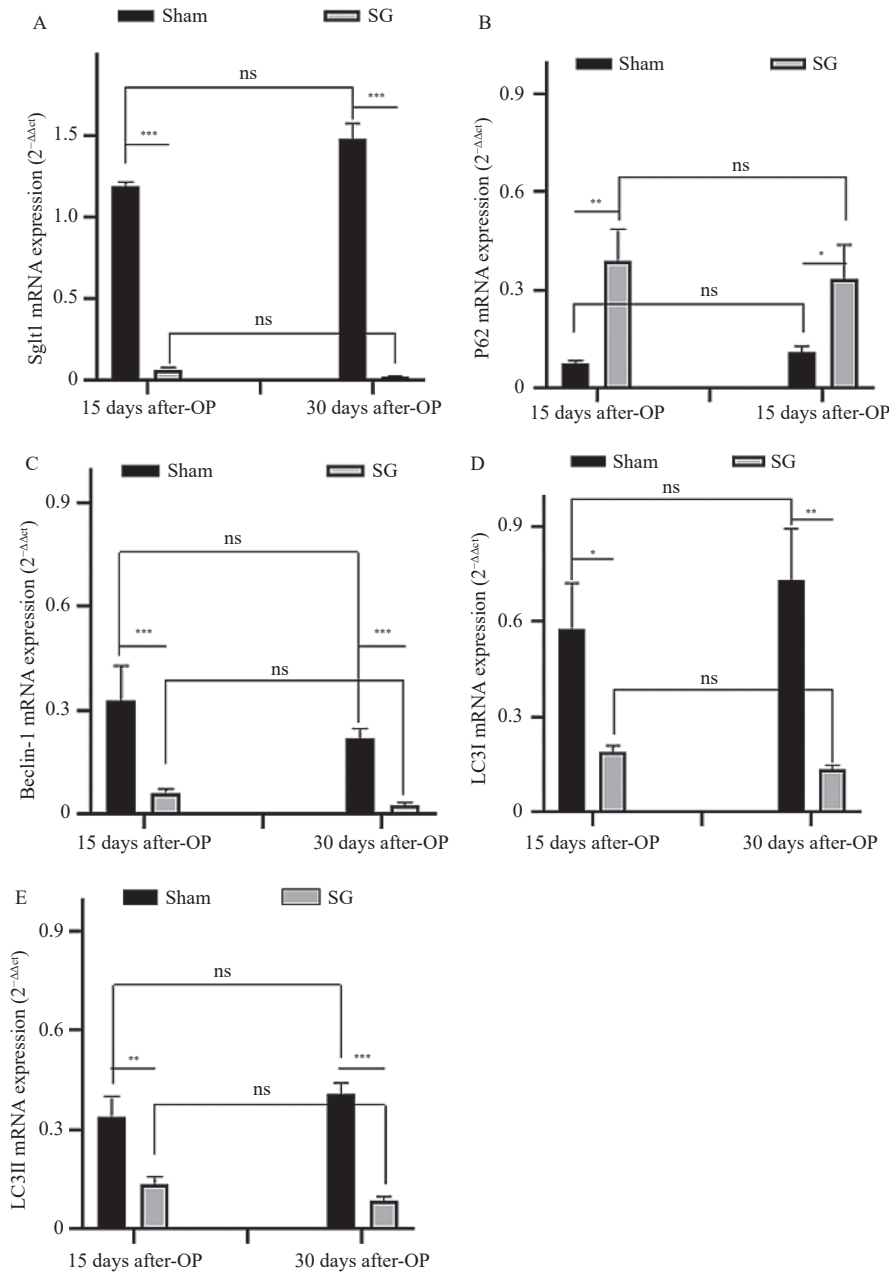


图 3 术后肝脏自噬因子(P62、Beclin-1、LC3I、LC3II)及肠道SGLT1的 mRNA 表达变化(χ<sup>2</sup>±SEM, n=6)

Fig. 3 Changes in mRNA expression of liver autophagy factors (P62, Beclin-1, LC3I, LC3II) and intestinal SGLT1 after surgery(χ<sup>2</sup>±SEM, n=6)

A: Sham组与SG组术后15d、30d小肠的SGLT1 mRNA表达丰度; B: Sham组与SG组术后15d、30d肝脏的P62 mRNA表达丰度; C: Sham组与SG组术后15d、30d肝脏的Beclin-1 mRNA表达丰度; D-E: Sham组与SG组术后15d、30d肝脏的LC3I、LC3II mRNA表达丰度。与Sham组比较, ns P>0.05, \*P<0.05, \*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001。

由于自噬活性减弱后脂肪生成降低。

糖尿病患者的胰岛素抵抗是遗传和环境因素共同作用的结果, 是1种机制复杂的病理状态。胰岛素抵抗<sup>[27]</sup>过程中可观察到自噬活性的改变, 自噬平衡紊乱与糖尿病、肥胖、胰岛素抵抗<sup>[28]</sup>等代偿性疾病有关。小鼠肝脏中活性氧的存在可抑制细胞自噬, 导致细胞内受损线粒体大量积累, 影响细胞内胰岛素信号转导, 导致胰岛素抵抗<sup>[29]</sup>。Kosacka等<sup>[30]</sup>通过对肥胖和2型糖尿病患者皮下

和内脏脂肪组织的透射电镜和免疫荧光染色, 发现自噬基因LC3和Atg5 mRNA表达上调, mTOR和p62蛋白表达降低。这表明肥胖患者的体质自噬增加。李璇等<sup>[31]</sup>报道肥胖小鼠脂肪组织中LC3蛋白表达水平明显高于正常小鼠, 说明肥胖显著影响自噬基因的表达。这些研究表明, 自噬在脂肪细胞的分化和形成中发挥着不可替代的作用, 提示适当阻断自噬可能是减肥的有效手段。

本研究发现, SG组术后15、30d的体重、

日摄食量、空腹血糖值均低于假手术组，差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，同时 OGTT 也提示 SG 组的葡萄糖吸收量也低于假手术组。由此说明 SG 术对于肥胖小鼠可以起到控制体重、降低血糖的作用。实验结论提示在临床工作中，肥胖且伴有血糖升高的患者可以采用袖状胃切除术来改善糖代谢从而达到降糖效果。笔者之前的研究也表明了 SG 降低血糖水平是通过减少肠道的 SGLT1 的表达、减小胃容积和肠道绒毛的面积进而减少葡萄糖转运来实现的<sup>[31]</sup>。本研究结果还显示，SG 组小鼠在术后自噬因子 P62 增高，而 Beclin-1、LC3I、LC3II 及 SGLT1 的 mRNA 表达均低于假手术组，差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，而组间对比差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。由此说明对于肥胖合并糖尿病可以采用袖状胃切除术治疗，不仅可以稳定血糖及降低体重，而且还可以改善高自噬的水平有效减少胰岛素抵抗，同时注意结合日常运动以及饮食控制能够达到良好治疗效果。

综上所述，SG 可改善肥胖小鼠高自噬水平，这可能与体重降低后体内脂肪因子代谢改变和炎症介质水平的变化有关；同时 SG 术后能够通过减少葡萄糖的吸收进而控制血糖和减缓胰岛素的抵抗。但由于本次研究为单中心研究，缺乏对 SG 术前进行药物干预自噬活性的对比研究，未来仍需多中心、多组别的研究来进一步探讨自噬活性与肥胖和糖尿病的内在机制。

### 【参考文献】

- [1] Salah R O, Ghandour R, Husseini A. Prevalence of overweight, obesity, and associated factors among adolescents in the occupied Palestinian territory: A cross-sectional study[J]. *Lancet*, 2021, 398(Suppl 1): S46.
- [2] Ruze R, Liu T, Zou X, et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, Apr 21;14: 1161521.
- [3] Runkel N, Brydnyak R. Surgical treatment of metabolic syndrome[J]. *Visc Med*, 2016, 32(5): 352–356.
- [4] Aminian A, Wilson R, Zajichek A, et al. Cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and obesity: Comparison of gastric bypass, sleeve gastrectomy, and usual care[J]. *Diabetes Care*, 2011, 44(11): 2552–2563.
- [5] Schauer P R, Bhatt D L, Kirwan J P, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes—3-year out-comes[J]. *The New England Journal of Medicine*. 2015, 370(21):2002–2013.
- [6] Lippai M, Szatmari Z. Autophagy—from molecular mechanisms to clinical relevance[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2017, 33(2): 145–168.
- [7] Debnath J, Gammoh N, Ryan KM. Autophagy and autophagy-related pathways in cancer[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2023, 24(8):560–575.
- [8] Zhang Y, Higgins C B, Van Tine B A, et al. Pegylated arginine deiminase drives arginine turnover and systemic autophagy to dictate energy metabolism[J]. *Cell Rep Med*. 2022 Jan 18;3(1): 100498.
- [9] Barzin M, Khalaj A, Motamedi M A, et al. Safety and effectiveness of sleeve gastrectomy versus gastric bypass: one-year results of Tehran Obesity Treatment Study (TOTS) [J]. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*, 2016, 9(Suppl1): S62–S69.
- [10] 程津津, 任萍萍. 学习《关于善待实验动物的指导性意见》后的体会[J]. *实验动物科学*, 2011, 28(03): 78–79.
- [11] Yardimci E, Bozkurt S, Cengiz M B, et al. Comparison of Weight Loss, Ghrelin, and Leptin Hormones After Ligation of Left Gastric Artery and Sleeve Gastrectomy in a Rat Model[J]. *Medical Science Monitor*, 2017, Mar 24; 23: 1442–1447.
- [12] Xia Jun, He Qian, He Ming, et al. Residual Gastric Dilatation Interferes with Metabolic Improvements Following Sleeve Gastrectomy by Upregulating the Expression of Sodium-Glucose Cotransporter-1[J]. *Obesity Surgery*, 2019, 29(10): 3324–3333.
- [13] Evers S S, Lewis A G, Tong C, et al. The Unconventional Role for Gastric Volume in the Response to Bariatric Surgery for Both Weight Loss and Glucose Lowering[J]. *Ann Surg*, 2020, 271(6): 1102–1109.
- [14] Santoleri D, Titchenell PM. Resolving the Paradox of Hepatic Insulin Resistance[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2019, 7(2): 447–456.
- [15] Ye R, Gordillo R, Shao M, et al. Intracellular lipid metabolism impairs  $\beta$  cell compensation during diet-induced obesity[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(3): 1178–1189.
- [16] Song H, Zhang X, Wang J, et al. The regulatory role of adipocyte mitochondrial homeostasis in metabolism-related diseases[J]. *Front Physiol*, 2023, Oct 18; 14:

- 1261204.
- [17] 徐春阳, 李文兰, 杨秀颖, 等. 脂肪代谢障碍与抗炎治疗策略[J]. *中药药理与临床*, 2018, 34(5): 168–172.
- [18] Song B Q, Chi Y, Li X, et al. Inhibition of notch signaling promotes the adipogenic differentiation of mesenchymal stem cells through autophagy activation and PTEN-PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 36(5): 1991–2002.
- [19] Ma T, Li J, Xu Y, et al. Atg5-independent autophagy regulates mitochondrial clearance and is essential for iPSC reprogramming[J]. *Nat Cell Biol*, 2015, 17(11): 1379–1387.
- [20] Tao Z, Liu L, Zheng L D, et al. Autophagy in Adipocyte Differentiation[J]. *Methods in Molecular Biology*, 2019, 1854: 45–53.
- [21] Matsuzawa-Ishimoto Y, Hwang S, Cadwell K. Autophagy and Inflammation [J]. *Annu Rev Immunol*. 2018 Apr 26, 36:73–101.
- [22] 张一文, 喻松仁, 姚琦, 等. 细胞自噬调控肥胖脂肪组织炎症状态的研究进展[J]. *江西中医药*, 2020, 51(8): 77–80.
- [23] Weidberg H, Shvets E, ShpilKaka T, et al. LC3 and GATE-16/GABARAP subfamilies are both essential yet act differently in autophagosome biogenesis [J/OL]. *EMBO J*, 2010, 29 (11): 1792–1802 .
- [24] Wang K, Chen Y, Zhang P, et al. Protective features of autophagy in pulmonary infection and inflammatory diseases[J]. *Cells*, 2019, 8(2): 123.
- [25] Marasco M R, Linnemann A K. Beta-cell autophagy in diabetes pathogenesis[J]. *Endocrinology*, 2018, 159(5): 2127.
- [26] 杨丽娟, 洪逸莲, 林怡, 等. 人参皂苷 Rb2 通过抑制自噬促进肥胖小鼠白色脂肪棕色化[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2020, 36(12): 1055–1061.
- [27] Barlow A D, Thomas D C. Autophagy in diabetes: beta cell dysfunction, insulin resistance, and complications[J]. *DNA Cell Biol*, 2015, 34(4): 252–260.
- [28] Kim K H, Lee M S. Autophagy—a key player in cellular and body metabolism[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 10(6): 322–337.
- [29] Gonzalez C D, Lee M S, Marchetti P, et al. The emerging role of autophagy in the pathophysiology of diabetes mellitus[J]. *Autophagy*, 2011, 7(1): 2–11.
- [30] Kosacka J, Kern M, Klötting N, et al. Autophagy in adipose tissue of patients with obesity and type 2 diabetes [J]. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2015, 409(Issue C): 21–32.
- [31] 李璇, 向小姣, 刘露路, 等. 自噬相关基因在肥胖患者及肥胖小鼠脂肪组织中的研究[J]. *重庆医科大学学报*, 2016, 41(11): 1159–1162.