



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.07.009
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.07.009
China Journal of General Surgery, 2024, 33(7):1100-1110.

· 基础研究 ·

袖状胃切除术调节GLP-1/DPP-4通路抑制肥胖症小鼠 氧化应激诱导脂肪炎症的作用

买买提·依斯热依力^{1,2,3}, 玉苏普江·伊明江¹, 王永康¹, 阿巴伯克力·乌斯曼¹, 艾克拜尔·艾力^{1,2},
李义亮¹, 克力木·阿不都热依木^{1,2}

(1. 新疆维吾尔自治区胃食管反流病及减重代谢外科临床研究中心, 新疆 乌鲁木齐 830001; 2. 新疆维吾尔自治区普外
微创研究所, 新疆 乌鲁木齐 830001; 3. 新疆维吾尔自治区人民医院 基础医学教育科, 新疆 乌鲁木齐 830001)

摘要

背景与目的: 袖状胃切除术 (SG) 是治疗肥胖症的有效方法, 但其产生疗效的机制仍未完全明确。胰高血糖素样肽 1 (GLP-1) 和二肽基肽酶 4 (DPP-4) 信号通路与肥胖症的慢性氧化应激状态以及脂肪炎症密切相关, 但 SG 术的治疗作用是否影响该通路尚不清楚。因此, 本研究探讨 SG 术对高脂饮食诱导肥胖症小鼠脂肪组织 GLP-1/DPP-4 通路、氧化应激及炎症反应的影响。

方法: 将 30 只小鼠用高脂饲养法建立肥胖症模型, 另将 10 只用标准饲料饲养的小鼠作为正常对照组。将 30 只肥胖症模型小鼠随机均分为三组, 分别行 SG 术 (模型+SG 组) 和假手术 (模型+假手术组) 或不做任何处理 (单纯模型组), 术后各组小鼠给予标准饲料继续饲养 4 周, 采集内脏脂肪组织标本, 通过 HE 染色观察脂肪组织病理学变化, 采用免疫组化及 qRT-PCR 方法分析脂肪组织中 GLP-1 及其受体 GLP-1R、DPP-4、NADPH 氧化酶 4 (Nox-4)、抗氧化酶 [锰超氧化物歧化酶 (MnSOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、过氧化氢酶 (CAT)]、巨噬细胞表面标志物 (CD11b)、单核细胞/巨噬细胞表面标志物 (CD68、F4/80) 以及促炎因子 [单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1)、IL-1 β 、IL-6、TNF- α] 的表达。

结果: HE 染色结果显示, 各肥胖症模型组小鼠脂肪组织相对于正常对照组均出现单核细胞浸润反应和炎症反应, 但模型+SG 组的以上反应弱于单纯模型组与模型+假手术组。免疫组化结果显示, 与正常对照组比较, 各肥胖症模型组小鼠脂肪组织中 GLP-1 与 GLP-1R 的表达降低, 而 DPP-4 的表达增高, CD11b 阳性细胞比例及 Nox-4 表达增加, 但模型+SG 组以上变化明显弱于单纯模型组与模型+假手术组, 而后两组间以上变化无明显差异。qRT-PCR 结果显示, 与正常对照组比较, 各肥胖症模型组小鼠脂肪组织中 GLP-1 与 GLP-1R 的 mRNA 表达降低, 而 DPP-4 的 mRNA 表达增高 (均 $P < 0.05$); CD68、F4/80 的 mRNA 表达明显升高 (均 $P < 0.05$)、Nox-4 的 mRNA 表达水平升高, 而 MnSOD、GSH-Px 及 CAT 的 mRNA 表达明显降低 (均 $P < 0.05$); MCP-1、IL-1 β 、IL-6 及 TNF- α 表达明显升高 (均 $P < 0.05$), 但模型+SG 组以上指标的变化幅度均明显小于单纯模型组与模型+假手术组 (均 $P < 0.05$), 而后两组间以上指标的变化幅度均无明显差异 (均 $P > 0.05$)。

结论: SG 术能够有效调节脂肪组织中 GLP-1/DPP-4 通路, 抑制免疫反应、氧化应激及促炎因子的异常表达, 从而改善脂肪组织炎症反应。

关键词

肥胖症; 减肥手术; 胰高血糖素样肽 1; 二肽基肽酶 4; 氧化性应激; 炎症; 小鼠

中图分类号: R656.6

基金项目: 新疆维吾尔自治区“天山英才”培养计划基金资助项目 (2023TSYCCX0056); 国家自然科学基金资助项目 (82060166); 新疆维吾尔自治区优秀博士后普通基金资助项目 (346798)。

收稿日期: 2022-09-17; **修订日期:** 2023-01-27。

作者简介: 买买提·依斯热依力, 新疆维吾尔自治区胃食管反流病及减重代谢外科临床研究中心副研究员, 主要从事胃肠道及肥胖代谢病发病机制方面的研究。

通信作者: 克力木·阿不都热依木, Email: klm6075@163.com

Effect of sleeve gastrectomy in regulating the GLP-1/DPP-4 pathway to inhibit oxidative stress-induced adipose inflammation in obese mice

MAIMAITI·Yisireyili^{1,2,3}, YUSUPUJIANG·Yimingjiang¹, WANG Yongkang¹, ABABOKELI·Wusiman¹, AIKEBAIER·Aili^{1,2}, LI Yiliang¹, KELIMU·Abudureyimu^{1,2}

(1. Clinical Research Center for Gastroesophageal Reflux Disease and Weight Loss Metabolic Surgery, Urumqi 830001, China;

2. Research Institute of General and Minimally Invasive Surgery, Urumqi 830001, China; 3. Department of Basic Medical Education, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001, China)

Abstract

Background and Aims: Sleeve gastrectomy (SG) is an effective method for treating obesity, but the mechanisms through which it exerts its effects are not fully understood. The glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) signaling pathways are closely related to the chronic oxidative stress state and adipose inflammation associated with obesity. However, it remains unclear whether the therapeutic effects of SG impact this pathway. Therefore, this study investigates the effects of SG on the GLP-1/DPP-4 pathway, oxidative stress, and inflammatory response in the adipose tissue of high-fat diet-induced obese mice.

Methods: Thirty mice were fed a high-fat diet to establish an obesity model, while another ten mice fed a standard diet were the normal control group. The 30 obese model mice were randomly divided into three groups to undergo SG operation (model + SG group), and sham operation (model + sham operation group), or to receive no treatment (simple model group), respectively. After surgery, all groups were fed a standard diet for 4 weeks. Visceral fat tissue samples were collected, and pathological changes in adipose tissue were observed using HE staining. Immunohistochemistry and qRT-PCR methods were used to analyze the expression of GLP-1 and its receptor GLP-1R, DPP-4, NADPH oxidase 4 (Nox-4), antioxidant enzymes [manganese superoxide dismutase (MnSOD), glutathione peroxidase (GSH-Px), catalase (CAT)], macrophage surface markers (CD11b), monocyte/macrophage surface markers (CD68, F4/80), and pro-inflammatory factors [monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), IL-1 β , IL-6, TNF- α] in the adipose tissue.

Results: HE staining showed that all obesity model groups had monocyte infiltration and inflammatory responses in adipose tissue compared to the normal control group. However, these responses were weaker in the model + SG group than those in the simple model group and the model + sham operation group. Immunohistochemistry results showed that the expressions of GLP-1 and GLP-1R were decreased compared to the normal control group. In contrast, DPP-4 expression was increased, and the proportion of CD11b positive cells and Nox-4 expression increased in the adipose tissue of all obesity model groups. However, these changes were significantly weaker in the model + SG group than those in the simple model group and the model + sham operation group, with no significant differences between the latter two groups. qRT-PCR results showed that in all obesity model groups compared to the normal control group, the mRNA expressions of GLP-1 and GLP-1R were decreased, while the mRNA expression of DPP-4 was increased (all $P < 0.05$); the mRNA expression of CD68, F4/80 significantly increased (all $P < 0.05$), the mRNA expression of Nox-4 increased, while the mRNA expression of MnSOD, GSH-Px, and CAT significantly decreased (all $P < 0.05$); MCP-1, IL-1 β , IL-6, and TNF- α expression significantly increased (all $P < 0.05$). However, the magnitudes of changes in these variables

were significantly smaller in the model + SG group compared to the simple model group and the model+sham operation group (all $P<0.05$). At the same time, there were no significant differences in the magnitudes of changes between the latter two groups (all $P>0.05$).

Conclusion: SG operation can effectively regulate the GLP-1/DPP-4 pathway in adipose tissue and inhibit the immune responses, oxidative stress, and abnormal expression of pro-inflammatory factors, thereby improving the inflammatory response in adipose tissue.

Key words Obesity; Bariatric Surgery; Glucagon-Like Peptide 1; Dipeptidyl Peptidase 4; Oxidative Stress; Inflammation; Mice
CLC number: R656.6

肥胖不是指单纯的体质量增加,而是体内脂肪组织积蓄过剩的状态。当人体的营养储存系统长期暴露于能量过剩的状态时,机体的能量存储大于能量的有效利用,导致机体肥胖,肥胖与诸多慢性疾病密切相关^[1-2]。脂肪组织是除了一个能量储存的器官外,它还是一个调节机体内分泌、能量代谢及炎症的内分泌器官^[3]。人体体内的糖脂代谢异常等生理代谢的紊乱、胰岛素抵抗等均与脂肪组织的功能密切相关。

近年来研究^[4-5]发现,胰高血糖素样肽1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1) 和二肽基肽酶4 (dipeptidyl peptidase 4, DPP-4) 作为新型脂肪因子调控脂肪组织糖脂代谢,并参与2型糖尿病进展中脂肪溶解和慢性低度炎症反应。脂肪组织中氧化应激的积聚,被认为是肥胖代谢疾病的早期诱因和潜在治疗靶点。袖状胃切除手术 (sleeve gastrectomy, SG) 是治疗肥胖及其代谢综合征 (糖尿病) 的有效方法,但其作用机制仍未完全明确。由于SG术的治疗作用是否影响该通路尚不清楚,因此,本研究通过肥胖动物模型,探讨SG术对肥胖诱导脂肪组织GLP-1/DPP-4通路、氧化应激及炎症因子的影响,为今后进一步深入研究提供实验依据。

1 材料与方 法

1.1 实验动物

从新疆维吾尔自治区实验动物研究中心[许可证号: SCXK (新) 2011-0001]购买8周龄, SPF级雄性昆明小鼠40只,饲养于新疆维吾尔自治区维吾尔医药研究所动物中心独立通气笼具 (IVC) 系统。小鼠以5只/笼饲养在自由进食水的鼠笼内,每周更换垫料,小鼠均每天给予12 h昼夜循环 (相

对湿度60%;温度20~25℃)。动物研究方案经过新疆维吾尔自治区人民医院伦理委员会审查批准 (批准号: KY2020041007)。

1.2 材料与试剂

小鼠Co60消毒干木屑垫料 (北京科澳协力饲料有限公司); 普通饲料和高热量饲料 (北京华卓康生物科技股份有限公司); YJ-875净化工作台 (吴江市海留净化设备有限公司); 抗原修复液、血清、HE染色试剂盒及免疫组化相关试剂盒 (上海威奥生物科技有限公司); 抗巨噬细胞表面标志物CD11b、NADPH氧化酶4 (Nox-4)、GLP-1、GLP-1受体 (GLP-1R) 及DPP-4等第一抗体 (美国Abcam公司); TRIzol试剂、引物等试剂 (北京天根生化科技有限公司); 山羊抗鼠二抗和山羊抗兔二抗 (美国Cell Signaling Technology公司)。

1.3 方法

1.3.1 动物模型建立 模型制作参照笔者前期研究^[6],所有小鼠在相同环境中标准饲料适应性喂养1周后开始建立模型。将其中30只小鼠用高脂饲养法建立肥胖症模型,将另10只用标准饲料饲养的小鼠作为正常对照组。肥胖症模型组小鼠给予高脂饲料 (Lot: 11111401, 60% KJ% fat, D12492, Research Diets Inc. 21.92 KJ/g); 正常对照组给予标准饲料 (Lot: 08101506, 10% KJ% fat, D12450B, Research Diets Inc. 16.11 KJ/g); 两组具体饲料成分见表1。实验过程中小鼠自由饮水摄食,两组小鼠持续饲养8周。每周1次同一天同一时间段 (周五上午12:00) 测量以及记录每只小鼠的体质量与饮水量。两组8周的饲养结束后,造模组小鼠体质量超过正常对照组最高体质量者可被视为肥胖症小鼠模型成立。造模成功后,在肥胖症模型小鼠中随机挑选出10只,进行SG术干预 (模型+SG组)。方法: 小鼠固定在小型手术台上,用10%水合氯

醛、0.1 mL/20 g腹腔注射麻醉,采用上腹正中切口入腹,依次切开皮肤、皮下组织,钝性分离肌肉,打开腹膜;开腹后,由幽门下直至胃底游离大弯侧胃网膜,用血管钳关闭胃腔,袖状式切除胃腔,用6-0不可吸收线缝合。再从模型小鼠中随机挑选10只行假手术组(模型+假手术组):小鼠麻醉开腹后腹腔暴露时间与模型+SG组时间基本相同(不进行手术切除干预);麻醉,手术过程等与模型+SG组步骤相同(图1)。模型+SG组和模型+假手术组关腹前用生理盐水擦拭腹腔及周围组织,用3-0丝线关闭腹膜及腹肌,4-0丝线间断缝合皮肤。手术当天禁饮食,手术后当天及术后3 d皮下

多处予以生理盐水5 mL/100 g输液,大腿肌肉注射庆大霉素10 mg/100 g防止术后感染。术后第2天起予以流质饮食(10%葡萄糖注射液)灌胃,术后第4天给予标准饲料,继续饲养4周。另剩10只肥胖症模型小鼠不做任何处理(单纯模型组)。

表1 高脂饲料与标准饲料成分比较

Table 1 Comparison of high-fat diet and standard diet components

成分	标准饲料(%)		高脂饲料(%)	
	重量比	能量比	重量比	能量比
蛋白	19.2	20	26.2	20
碳水化合物	67.3	70	26.3	20
脂肪	4.3	10	34.9	60

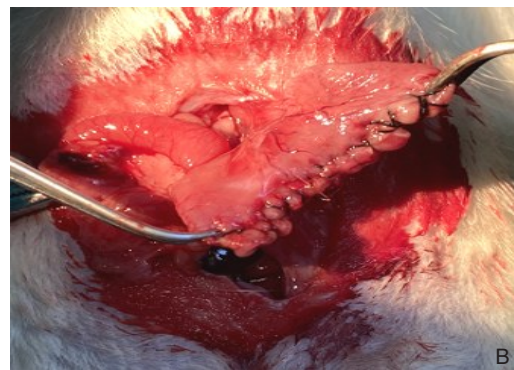
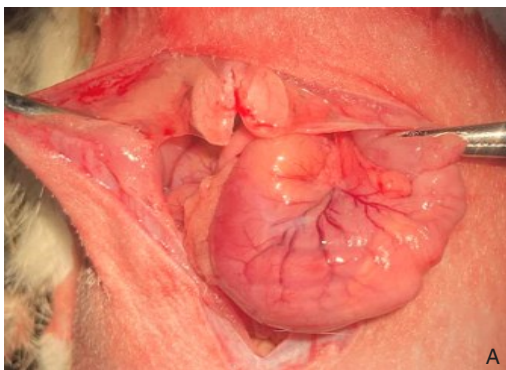


图1 手术照片

A: 假手术; B: SG手术

Figure 1 Surgical photos

A: Sham operation; B: SG operation

1.3.2 取材与标本处理 实验第8周最后1天17:00开始对所有小鼠禁食,于次日11:00进行取材。将麻醉的动物以平卧位固定,从腹部正中至剑突取3 cm切口,下腔静脉取血注入肝素抗凝采血管中。肉眼观察腹股沟、肠系膜及各脏器周围脂肪,完整游离取材并称重,置于4%中性甲醛固定。

1.3.3 组织病理学观察 参照笔者^[6]前期研究,每组小鼠内脏脂肪组织标本4%中性甲醛固定24 h后水洗、脱水、透明、浸蜡、包埋,制成5 μm厚切片行HE染色。各组组织标本进行常规HE染色后,切片质量及组织形态学改变均由富有经验的病理科医师诊断。

1.3.4 免疫组化 参照笔者^[7]前期研究,大体步骤:各组小鼠的内脏脂肪组织石蜡切片脱蜡水化后,10%过氧化氢甲醛阻断过氧化物酶,柠檬酸法高压修复抗原,山羊血清封闭1 h,分别在不同切片分别滴加CD11b、Nox-4、GLP-1、GLP-1R及DPP-4一抗(1:100,均购于美国Abcam公司),

4 ℃过夜,滴加二抗,37 ℃孵育30 min,DAB显色。以PBS液取代一抗作为阴性对照。各组组织标本随机取2张切片,光镜下观察其染色情况,在200倍镜下随机取5个视野,应用Image-Pro Plus 6.0软件进行拍照,以明显黄色/棕黄色细胞为阳性表达细胞。

1.3.5 qRT-PCR 参考笔者^[8]前期研究,用qRT-PCR测定各组小鼠内脏脂肪细胞中GLP-1、GLP-1R、DPP-4、Nox-4、锰超氧化物歧化酶(MnSOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、过氧化氢酶(CAT)、单核细胞/巨噬细胞表面标志物(CD68、F4/80)、单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)、IL-1β、IL-6以及TNF-α的mRNA相对表达水平。采用TRIzol试剂以及Fast Quant RT试剂盒分别提取内脏脂肪细胞总RNA和合成第一链cDNA。目的基因和内参GAPDH基因引物序列见表2。qRT-PCR反应严格按照试剂盒操作说明进行。反应结束后应用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 计算出目标基因的相对表达倍数。

表2 引物序列

Table 2 Primer sequences

基因名称	引物上游序列(5'→3')	引物下游序列(5'→3')
Nox-4	CAC CTC TGC CTG CTC ATT TGG	AGT TGA GGT TCA GGA CAG ATG C
GLP-1	CAG AAG TTG GTC GTG AGG CA	AGC CTT TCA CCA GCC AAG CAA
GLP-1R	GTT GAG GGG GAG TTT GGA	ACC CCA AAA ATA AAA CCT CCA ACT CTA
DPP-4	TTG TGG ATA GCA AGC GAG TTG	TTG TGG ATA GCA AGC GAG TTG
CD68	ACT TCG GGC CAT GTT TCT CT	GGC TGG TAG GTT GAT TGT CGT
F4/80	CTT TGG CTA TGG GCT TCC AGT C	GCA AGG AGG ACA GAG TTT ATC GTG
MnSOD	CAC ATT AAC GCG CAG ATC ATG	CCA GAG CCT CGT GCT ACT TCT C
GSH-Px	ACT CAC GGC CAC ATT GAG TG	ACA GAC TCT CCT ACA GGC CC
CAT	GTC CAG TGC GCT GTA GAT GT	GCA TCA ACA TAA TCC AAG TGG G
MCP-1	TCA GCC AGA TGC AGT TAA CGC	TGA TCC TCT TGT AGC TCT CCA GC
IL-1 β	AAC CTG CTG GTG TGT GAC GTT C	CAG CAC GAG GCT TTT TTG TTGT
IL-6	CTG CTC TGG TCT TCT GGA GT	TGG AAG TTG GGG TAG GAA GG
TNF- α	GGT GAT TGG TCC CAA CA	GTC TTT GAG ATC CAT GCC
GAPDH	GGC ATT GCT CTC AAT GAC AA	ATG TAG GCC ATG AGG TCC AC

1.4 统计学处理

运用 Graph Pad Prism 软件进行数据分析, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 *t* 检验, 组间比较采用方差分析 (ANOVA)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠脂肪组织 GLP-1、GLP-1R 及 DPP-4 的表达

免疫组化结果显示, 与正常对照组比较, 各

肥胖症模型组小鼠组脂肪组织中 GLP-1 与 GLP-1R 的表达降低, 而 DPP-4 的表达增高, 但模型+SG 组以上变化明显弱于单纯模型组与模型+假手术组, 而后两组间以上变化无明显差异 (图2)。qRT-PCR 结果显示, 与正常对照组比较, 各肥胖症模型组小鼠组脂肪组织中 GLP-1 与 GLP-1R 的表达降低, 而 DPP-4 的表达增高 (均 $P < 0.05$), 但模型+SG 组以上指标的变化幅度均明显小于单纯模型组与模型+假手术组 (均 $P < 0.05$), 而后两组间以上指标的变化幅度均无明显差异 (均 $P > 0.05$) (图3)。

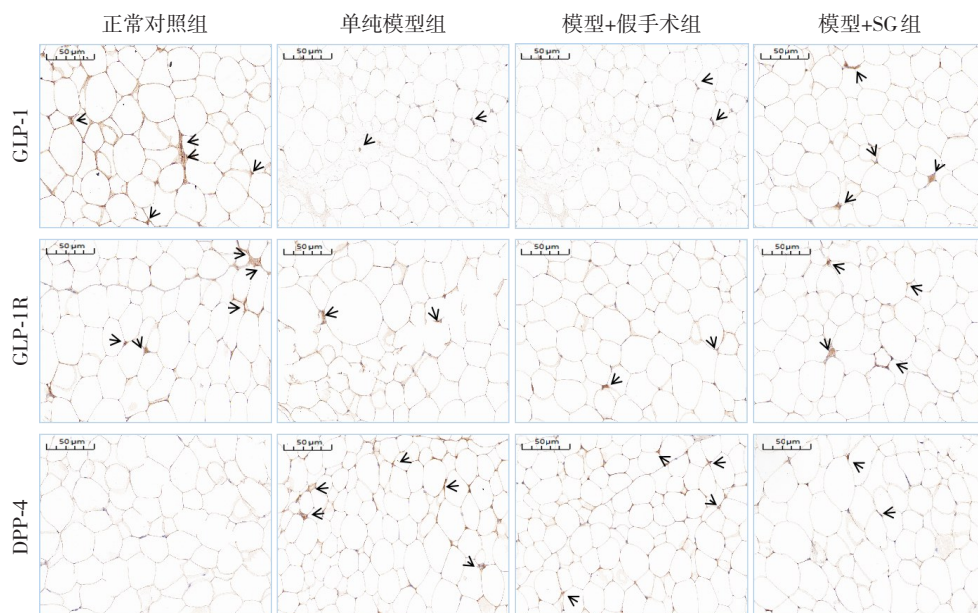


图2 各组脂肪组织 GLP-1、GLP-1R 及 DPP-4 免疫组化染色 ($\times 200$)

Figure 2 Immunohistochemical staining of GLP-1, GLP-1R, and DPP-4 in adipose tissue of each group ($\times 200$)

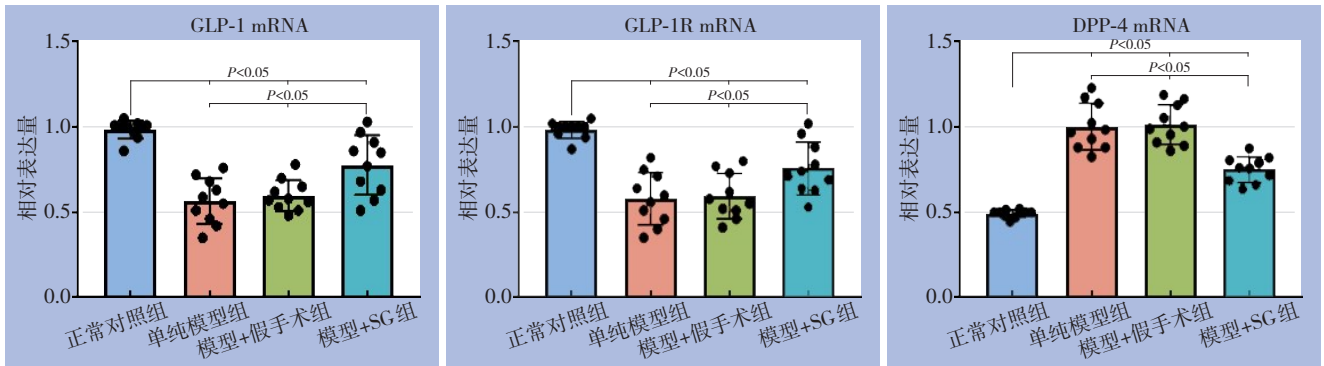


图3 各组脂肪组织GLP-1、GLP-1R及DPP-4的mRNA表达水平

Figure 3 The mRNA expression levels of GLP-1, GLP-1R, and DPP-4 in adipose tissue of each group

2.2 各组小鼠脂肪组织免疫细胞水平

免疫组化结果显示,与正常对照组比较,各肥胖症模型组小鼠组脂肪组织均出现的单核细胞浸润反应和炎症性改变,但模型+SG组单核细胞浸润反应和炎症反应明显弱于单纯模型组与模型+假手术组,而后两组间以上变化无明显差异(图4A)。

同时,各肥胖症模型组小鼠组脂肪组织中CD11b阳性细胞的比例明显增加、CD68、F4/80的mRNA表达水平明显升高,但模型+SG组以上指标的升高幅度均明显小于单纯模型组与模型+假手术组(均P<0.05),而后两组间以上指标的变化幅度均无明显差异(均P>0.05)(图4B-E)。

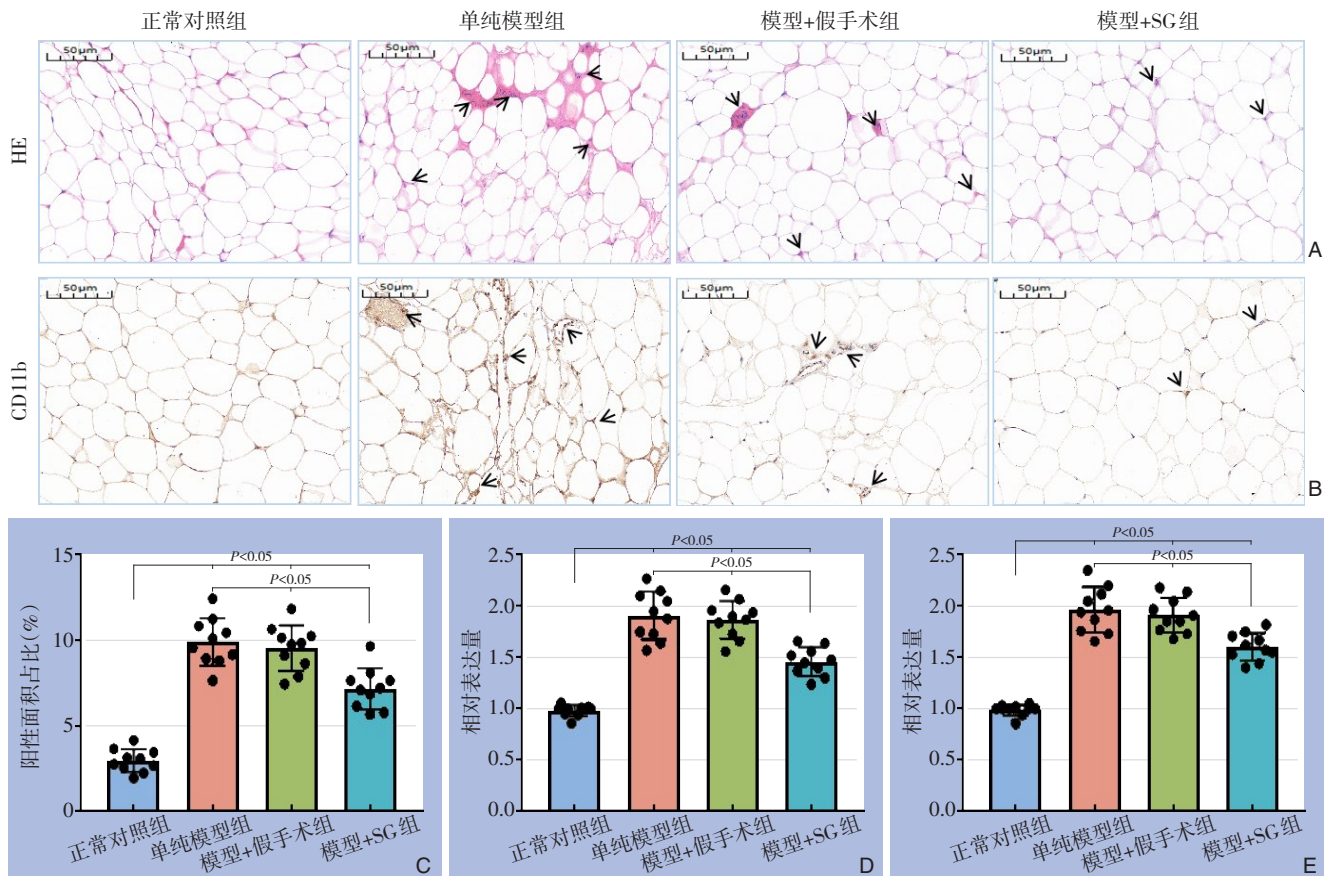


图4 各组脂肪组织免疫细胞水平检测 A: HE染色(×200); B: CD11b免疫组化染色(×200); C: CD11b阳性细胞表达比例; D: CD68 mRNA表达水平; E: F4/80 mRNA表达水平

Figure 4 Detection of immune cell levels in adipose tissue of each group A: HE staining (×200); B: CD11b immunohistochemical staining (×200); C: Proportion of CD11b positive cells; D: CD68 mRNA expression levels; E: F4/80 mRNA expression levels

2.3 各组小鼠脂肪组织氧化应激分子表达

免疫组化与 qRT-PCR 结果显示, 与正常对照组比较, 各肥胖症模型组小鼠组脂肪组织中氧化应激分子 Nox-4 的阳性表达与 mRNA 相对表达量均

明显增加, 但模型+SG 组以上指标的升高幅度均明显小于单纯模型组与模型+假手术组 (均 $P<0.05$), 而后两组间以上指标的变化幅度均无明显差异 (均 $P>0.05$) (图 5)。

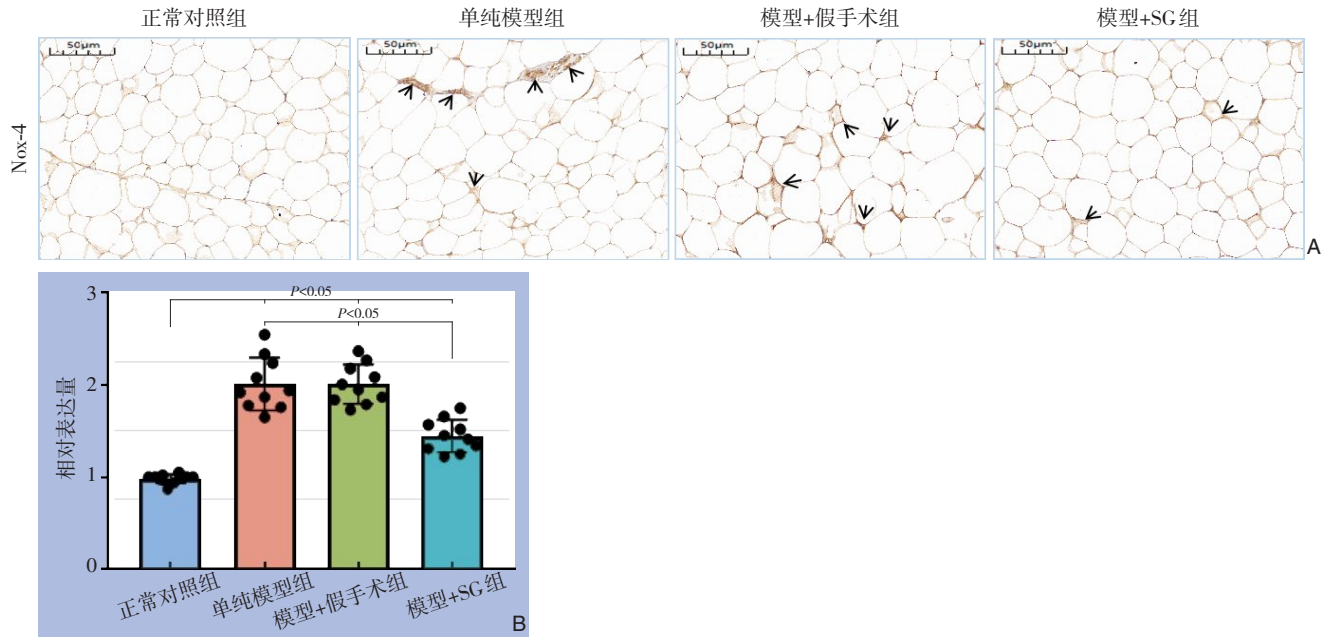


图 5 各组脂肪组织 Nox-4 表达 A: 免疫组化检测 (×200); B: mRNA 表达水平

Figure 5 Nox-4 expression in adipose tissue of each group A: Immunohistochemical detection (×200); B: The mRNA expression levels

2.4 各组小鼠脂肪组织抗氧化酶的表达

qRT-PCR 结果显示, 与正常对照组比较, 各肥胖症模型组小鼠组脂肪组织中 MnSOD、GSH-Px 及 CAT 的 mRNA 表达均明显降低, 但模型+SG 组以上

指标的降低幅度均明显小于单纯模型组与模型+假手术组 (均 $P<0.05$), 而后两组间以上指标的变化幅度均无明显差异 (均 $P>0.05$) (图 6)。

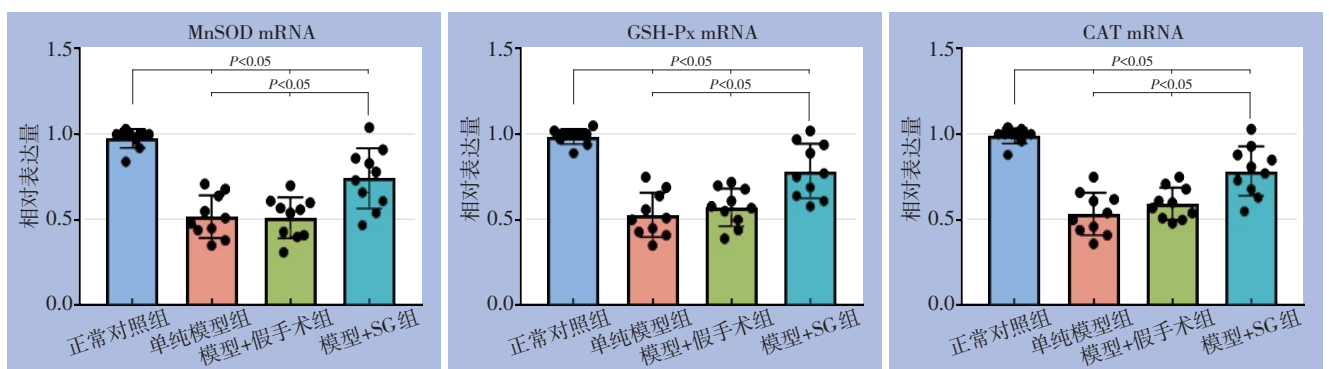


图 6 各组脂肪组织抗氧化酶的 mRNA 表达水平

Figure 6 The mRNA expression levels of antioxidant enzymes in adipose tissue of each group

2.5 各组小鼠脂肪组织炎症因子的表达

qRT-PCR 结果显示, 与正常对照组比较, 各肥胖症模型组小鼠组脂肪组织中 MCP-1、IL-1β、IL-6 及 TNF-α 的 mRNA 表达均明显升高, 但模型+SG 组

以上指标的升高幅度均明显小于单纯模型组与模型+假手术组 (均 $P<0.05$), 而后两组间以上指标的变化幅度均无明显差异 (均 $P>0.05$) (图 7)。

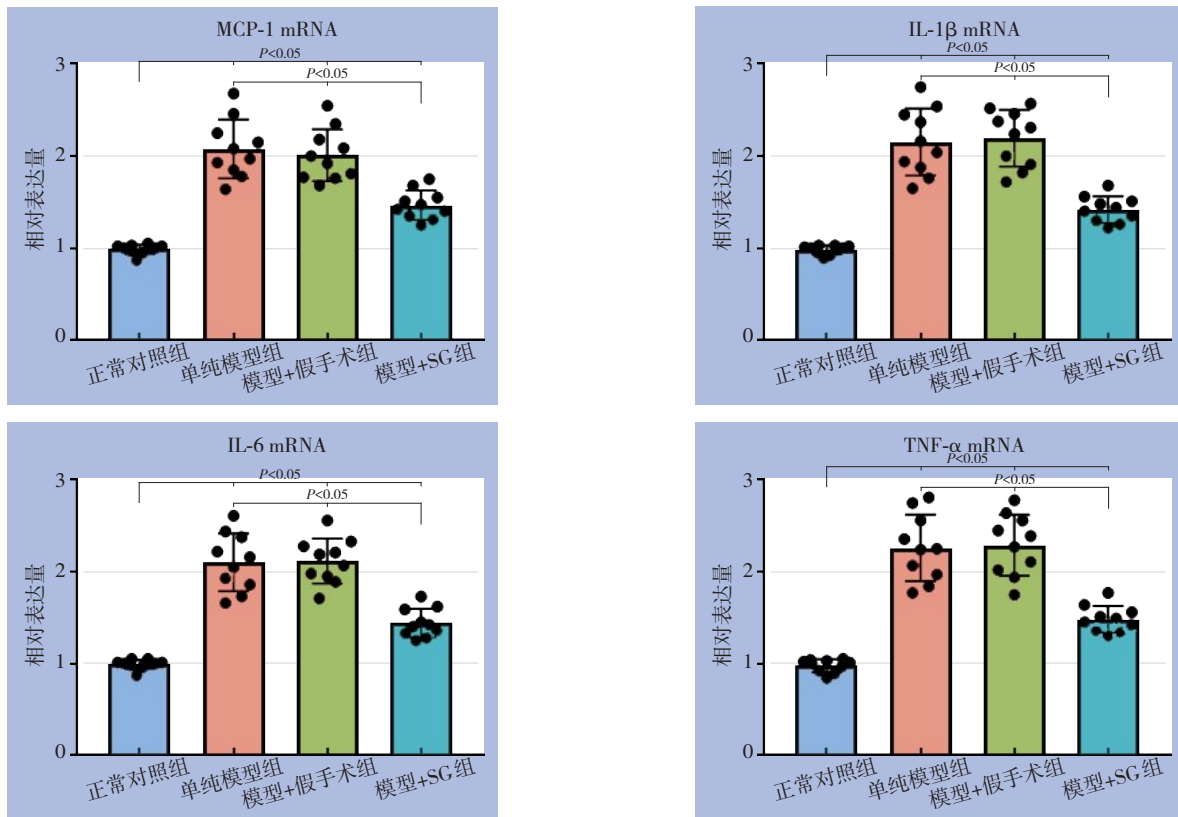


图7 各组脂肪组织炎症因子的mRNA表达水平

Figure 7 The mRNA expression levels of inflammatory factors in adipose tissue of each group

3 讨论

肥胖是体内脂肪过度蓄积,以致威胁健康的一种多因素慢性代谢性疾病,可引起心血管疾病、糖尿病、动脉粥样硬化、痛风等诸多疾病。脂肪组织被称为能量储存以及调节内分泌重要器官,在人体生理代谢中产生多种炎症细胞因子^[9-10]。目前肥胖的具体发病机制尚不明确,但脂肪细胞炎症学说和脂肪细胞氧化应激学已被广泛接受^[11]。脂肪细胞是一个重要的内分泌器官,可分泌脂联素、TNF- α 、MCP-1等多种脂肪细胞因子,这些细胞因子与许多疾病的病理过程有关^[12-13]。肥胖伴随的糖脂代谢紊乱同时引发氧化应激增强,并诱导发生胰岛素的抵抗^[14]。脂肪细胞及组织中高水平的促炎因子增加造成恶性循环,促进胰岛素抵抗的进一步加重。

肥胖合并2型糖尿病中GLP-1/DPP-4通路通过改善胰腺 β 细胞功能及促进胰岛素分泌等多个途径及机制来改善胰岛素抵抗性^[15]。GLP-1类似物的主要作用于GLP-1R并其活化,从而调控葡萄糖依赖的胰岛素分泌,最终达到降糖目的,与此同时

能有效保护心血管及神经等组织^[16-17]。脂肪组织、胃肠道、心血管及神经系统等诸多的组织和器官均表达GLP1R。DPP-4被认为是新型的脂肪因子,通过分解GLP-1达到调节血糖的作用,而DPP-4抑制剂的作用主要是有效阻断其表达,从而提升GLP-1在循环中的表达水平,最终使得 β 细胞增加分泌胰岛素,抑制 α 细胞活性,有效调控血糖的平衡^[18]。

研究^[19]发现,接受SG手术的肥胖患者不仅有效减轻体质量,还可以改善血糖血脂代谢,且疗效长期维持。在我国肥胖的患病率不断增长,已成为一项重要的公共健康问题。近年来国内外许多研究者通过饮食诱导肥胖动物模型来探讨肥胖和相关代谢性疾病的发病机制。然而,该模型在肥胖领域中被广泛应用,使得模型的成功建立已基本成熟,但SG术干预在其改善发生发展中的研究报道不多。建立一种成本低,重复性好的SG术动物模型对于深入揭示其对肥胖代谢综合征的疗效及具体作用机制方面仍缺乏相关的研究报道。

笔者前期研究^[6,20]显示,SG手术干预能够有效降低高脂饲养肥胖症小鼠体质量,改善肥胖症

小鼠血液中代谢相关物质水平的异常,最终改善肥胖症小鼠胰岛素抵抗性。本研究探讨了SG术对肥胖症小鼠内脏脂肪组织GLP-1/DPP-4通路的影响,发现SG术干预有效增高脂肪组织中GLP-1和GLP-1R的表达水平,同时明显降低脂肪组织中DPP-4的高表达水平;说明SG术有效调节肥胖诱导脂肪组织中GLP-1/DPP-4通路蛋白的异常表达。

肥胖时脂肪细胞相应增生肥大,而脂肪组织明显增多,脂解增加,细胞释放出更多的脂肪因子,这些因子与脂肪细胞表面的Toll样受体4结合,激活NF- κ B信号途径,诱导炎症相关炎症细胞因子(TNF- α)的表达,从而引发免疫炎症反^[21-22]。脂肪组织中巨噬细胞在炎症反应中最主要的炎症细胞,CD68是一种细胞浆蛋白,主要表达于巨噬细胞和单核细胞^[23]。它是从血管游出后的单核细胞转化而来,由于炎症局灶不断产生细胞趋化因子;同时单核细胞所产生的各种细胞因子还可以激活淋巴细胞,而激活的淋巴细胞又可以产生炎症介质,从而造成慢性炎症持续^[24]。本研究发现,SG术干预抑制了肥胖症小鼠脂肪组织中CD11b以及CD68、F4/80的高表达水平,提示SG术可有效控制脂肪组织慢性炎症反应。

脂肪组织过度堆积是一种异常的生理状态,细胞内的信号通路、应激反应以及活化炎症相关信号通路等一系列过程均与肥大的脂肪细胞密切相关,而氧化应激和炎症反应贯穿肥胖发生发展全过程^[25-26]。细胞内过度增高的氧自由基(reactive oxygen species, ROS)水平会导致细胞膜的功能失调,蛋白变性,酶的失活,DNA链的断裂及碱基对的突变^[11, 27]。细胞代谢过程中产生过量的ROS,参与或活化相关细胞信号传导通路以及基因的调控过程^[28]。多种细胞中ROS的主要来源是氧化活性的酶复合体(NADPH氧化酶),NADPH在细胞内产生氧自由基,并由六种不同的亚基构成,其中Nox-4与ROS关系最密切的氧化酶^[29]。肥胖通常还伴随着低水平的炎症反应、氧化应激、炎症等的生理平衡机制被打破,细胞难以维持正常功能,这样一系列的炎症因子又促进ROS的产生并形成正反馈^[30]。在肥胖患者中白色脂肪组织通过抑制脂联素、IL-10和拮抗剂IL-1等抗炎性脂肪因子以及控制IL-6、TNF- α 和MCP-1等促炎性细胞因子的分泌^[31]。本研究结果显示,SG术干预改善了肥胖症小鼠脂肪组织氧化/抗氧化防御系统的

失衡,最终抑制促炎因子的高表达。

综上所述,肥胖的治疗已成为当前临床医师关注的热点,肥胖相关领域的研究越来越多;本研究结果显示,SG术干预在肥胖症小鼠脂肪组织中能够有效调节GLP-1/DPP-4通路,并抑制免疫反应,氧化应激及促炎因子的异常表达,最终改善脂肪组织炎症反应。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:买买提·伊斯热依力负责项目实施,数据分析,论文撰写;玉苏普江·伊明江、王永康、李义亮负责动物实验,实验操作;阿巴伯克力·乌斯曼:负责数据处理及分析;阿克拜尔·艾力:负责动物实验和理论指导;克力木·阿不都热依木:负责项目监督,论文审改。

参考文献

- [1] Piché ME, Tchernof A, Després JP. Obesity phenotypes, diabetes, and cardiovascular diseases[J]. *Circ Res*, 2020, 126(11): 1477-1500. doi: 10.1161/circresaha.120.316101.
- [2] Mayoral LP, Andrade GM, Mayoral EP, et al. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity[J]. *Indian J Med Res*, 2020, 151(1):11-21. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1768_17.
- [3] Frigolet ME, Gutiérrez-Aguilar R. The colors of adipose tissue[J]. *Gac Med Mex*, 2020, 156(2): 142-149. doi: 10.24875/GMM.M20000356.
- [4] Gribble FM, Reimann F. Metabolic Messengers: glucagon-like peptide 1 [J]. *Nat Metab*, 2021, 3(2): 142-148. doi: 10.1038/s42255-020-00327-x.
- [5] Huang J, Liu XX, Wei YY, et al. Emerging Role of Dipeptidyl Peptidase-4 in Autoimmune Disease [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 830863. doi: 10.3389/fimmu.2022.830863.
- [6] 买买提·伊斯热依力,阿克拜尔·艾力,吾布力卡斯木·吾拉木,等. 饮食诱导小鼠肥胖模型中胃食管黏膜的变化研究[J]. *中华胃食管反流病电子杂志*, 2018, 5(1): 10-14. doi: 10.3877/cma.j.issn.1674-6899.2015.01.003.
- [7] Maimaiti·YSRYL, Aikebaier·AL, Wubulikasimu·WLM, et al. The effect of high-fat diet-induced obesity on esophagus and stomach in mice[J]. *Chinese Journal of Gastroesophageal Reflux Disease: Electronic Edition*, 2018, 5(1):10-14. doi:10.3877/cma.j.issn.1674-6899.2015.01.003.
- [7] 买买提·伊斯热依力,阿孜古丽·阿力木江,吾布力卡斯木·吾拉木,等. Nox-4在慢性束缚应激致小鼠胃黏膜炎症损伤发生中的

- 作用[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2019, 28(4):316-321. doi: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2019.04.006.
- Maimaiti·YSRYL, Aziguli·ALMJ, Wubulikasimu·WLM, et al. The role of Nox-4 in gastric mucosal inflammation induced by chronic restraint stress in mice[J]. Chinese Journal of Behavioral Medicine and Brain Science, 2019, 28(4):316-321. doi: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2019.04.006.
- [8] 买买提·依斯热依力, 阿克拜尔·艾力, 买买提艾力·艾则孜, 等. 心理应激对小鼠脂肪组织黄嘌呤氧化酶表达、活性及相关指标的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 2019, 35(6):537-542. doi: 10.12047/j.cjap.5875.2019.118.
- Maimaiti·YSRYL, Aikebaier·AL, Maimaitiaili·AZZ, et al. Effects of psychological stress on xanthine oxidase expression, activity and related markers in adipose tissue of mice[J]. Chinese Journal of Applied Physiology, 2019, 35(6): 537-542. doi: 10.12047/j.cjap.5875.2019.118.
- [9] 邢颖, 闫文貌, 白日星. 腹腔镜下胃袖状切除术在超级肥胖患者中减重效果及安全性分析[J]. 中国普通外科杂志, 2022, 31(10):1307-1315. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.10.006.
- Xing Y, Yan WM, Bai RX. Weight loss efficacy and safety of laparoscopic sleeve gastrectomy in super obese patients[J]. China Journal of General Surgery, 2022, 31(10):1307-1315. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.10.006.
- [10] Purdy JC, Shatzel JJ. The hematologic consequences of obesity[J]. Eur J Haematol, 2021, 106(3):306-319. doi: 10.1111/ejh.13560.
- [11] Golden A. Obesity's Impact[J]. Nurs Clin North Am, 2021, 56(4): xiii-xiv. doi: 10.1016/j.cnur.2021.08.004.
- [12] Elagizi A, Kachur S, Carbone S, et al. A Review of Obesity, Physical Activity, and Cardiovascular Disease[J]. Curr Obes Rep, 2020, 9(4):571-581. doi: 10.1007/s13679-020-00403-z.
- [13] Green M, Arora K, Prakash S. Microbial Medicine: Prebiotic and Probiotic Functional Foods to Target Obesity and Metabolic Syndrome[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(8): 2890. doi: 10.3390/ijms21082890.
- [14] 吴安健, 金露佳, 董光龙, 等. 袖状胃切除附加手术: 肥胖与糖尿病治疗的新选择[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(10): 1288-1296. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2019.10.018.
- Wu AJ, Jin LJ, Dong GL, et al. Sleeve gastrectomy plus procedures: new choice for treatment of obesity and diabetes[J]. China Journal of General Surgery, 2019, 28(10):1288-1296. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2019.10.018.
- [15] Gilbert MP, Pratley RE. GLP-1 Analogs and DPP-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapy: Review of Head-to-Head Clinical Trials [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11:178. doi: 10.3389/fendo.2020.00178.
- [16] Pelle MC, Provenzano M, Zaffina I, et al. Dual Glucose-Dependent Insulinotropic Peptide (GIP)/Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist (Twincretin) in Glycemic Control: From Pathophysiology to Treatment [J]. Life (Basel), 2021, 12(1): 29. doi: 10.3390/life12010029.
- [17] Drucker DJ. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity[J]. Mol Metab, 2022, 57: 101351. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101351.
- [18] Subrahmanyam NA, Koshy RM, Jacob K, et al. Efficacy and Cardiovascular Safety of DPP-4 Inhibitors [J]. Curr Drug Saf, 2021, 16(2):154-164. doi: 10.2174/1574886315999200819150544.
- [19] 汪赓, 李钢, 白洁, 等. 极度肥胖患者减重代谢手术术式选择的争议与思考[J]. 中国普通外科杂志, 2022, 31(10):1272-1284. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.10.002.
- Wang G, Li G, Bai J, et al. Controversies and considerations regarding type choice of bariatric surgical procedures for extremely obese patients[J]. China Journal of General Surgery, 2022, 31(10): 1272-1284. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.10.002.
- [20] Yisireyili M, Alimujiang A, Aili A, et al. Chronic Restraint Stress Induces Gastric Mucosal Inflammation with Enhanced Oxidative Stress in a Murine Model[J]. Psychol Res Behav Manag, 2020, 13: 383-393. doi: 10.2147/PRBM.S250945.
- [21] Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2021, 320(3):C375-391. doi: 10.1152/ajpcell.00379.2020.
- [22] 管蔚, 林士波, 李聪, 等. 减重代谢手术治疗超级肥胖的术式选择与效果比较[J]. 中国普通外科杂志, 2022, 31(10):1316-1323. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.10.007.
- Guan W, Lin SB, Li C, et al. Procedure selection and efficacy comparison of bariatric and metabolic surgeries for super obesity[J]. China Journal of General Surgery, 2022, 31(10):1316-1323. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.10.007.
- [23] Ren Y, Zhao H, Yin C, et al. Adipokines, Hepatokines and Myokines: Focus on Their Role and Molecular Mechanisms in Adipose Tissue Inflammation[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 873699. doi: 10.3389/fendo.2022.873699.
- [24] Varghese M, Song JR, Singer K. Age and Sex: impact on adipose tissue metabolism and inflammation[J]. Mech Ageing Dev, 2021, 199:111563. doi: 10.1016/j.mad.2021.111563.
- [25] Kalupahana NS, Goonapienuwala BL, Moustaid-Moussa N. Omega-3 fatty acids and adipose tissue: inflammation and browning[J]. Annu Rev Nutr, 2020, 40: 25-49. doi: 10.1146/annurev-nutr-122319-034142.
- [26] Ravaut G, Légiot A, Bergeron KF, et al. Monounsaturated Fatty Acids in Obesity-Related Inflammation [J]. Int J Mol Sci, 2020, 22(1):330. doi: 10.3390/ijms22010330.
- [27] Ahmed B, Sultana R, Greene MW. Adipose tissue and insulin

- resistance in obese[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 137: 111315. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111315.
- [28] Hao S, Sui X, Wang J, et al. Secretory products from epicardial adipose tissue induce adverse myocardial remodeling after myocardial infarction by promoting reactive oxygen species accumulation[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(9): 848. doi: 10.1038/s41419-021-04111-x.
- [29] He F, Huang Y, Song Z, et al. Mitophagy-mediated adipose inflammation contributes to type 2 diabetes with hepatic insulin resistance[J]. J Exp Med, 2021, 218(3): e20201416. doi: 10.1084/jem.20201416.
- [30] Townsend LK, Weber AJ, Barbeau PA, et al. Reactive oxygen species-dependent regulation of pyruvate dehydrogenase kinase-4 in white adipose tissue[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2020, 318(1): C137-149. doi: 10.1152/ajpcell.00313.2019.
- [31] Mu WJ, Zhu JY, Chen M, et al. Exercise-mediated browning of white adipose tissue: its significance, mechanism and effectiveness[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(21): 11512. doi: 10.3390/ijms222111512.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式:买买提·依斯热依力, 玉苏普江·伊明江, 王永康, 等. 袖状胃切除术调节 GLP-1/DPP-4 通路抑制肥胖症小鼠氧化应激诱导脂肪炎症的作用[J]. 中国普通外科杂志, 2024, 33(7):1100-1110. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.07.009

Cite this article as: Maimaiti·YSRYL, Yusupujiang·YMJ, Wang YK, et al. Effect of sleeve gastrectomy in regulating the GLP-1/DPP-4 pathway to inhibit oxidative stress-induced adipose inflammation in obese mice[J]. Chin J Gen Surg, 2024, 33(7):1100-1110. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.07.009

本刊对来稿中统计学处理的有关要求

1. 统计研究设计: 应交代统计研究设计的名称和主要做法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究); 实验设计(应交代具体的设计类型, 如自身配对设计、成组设计、交叉设计、正交设计等); 临床试验设计(应交代属于第几期临床试验, 采用了何种盲法措施等)。主要做法应围绕4个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明, 尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述: 用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料, 用 $M(IQR)$ 表达呈偏态分布的定量资料; 用统计表时, 要合理安排纵横标目, 并将数据的含义表达清楚; 用统计图时, 所用统计图的类型应与资料性质相匹配, 并使数轴上刻度值的标法符合数学原则; 用相对数时, 分母不宜小于20, 要注意区分百分率与百分比。

3. 统计分析方法的选择: 对于定量资料, 应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析; 对于定性资料, 应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备条件以分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析, 应结合专业知识和散布图, 选用合适的回归类型, 不应盲目套用简单直线回归分析, 对具有重复实验数据的回归分析资料, 不应简单化处理; 对于多因素、多指标资料, 要在一元分析的基础上, 尽可能运用多元统计分析方法, 以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理地解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达: 当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时, 应说明对比组之间的差异有统计学意义, 而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)的差别; 应写明所用统计分析方法的具体名称(如: 成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等), 统计量的具体值(如 $t=3.45$, $\chi^2=4.68$, $F=6.79$ 等)应尽可能给出具体的 P 值(如 $P=0.0238$); 当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时, 在给出显著性检验结果的同时, 再给出95%置信区间。

中国普通外科杂志编辑部