

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.01.004
文章编号: 1005-8982 (2018) 01-0016-05

胃袖状切除术改善 2 型糖尿病小鼠脂肪组织 胰岛素抵抗机制研究*

赵文嫣¹, 孙明², 冯勇¹, 耿东华¹, 刘金钢³

(1. 中国医科大学附属盛京医院 1. 普通外科, 2. 泌尿外科, 辽宁 沈阳 110004; 3. 中国医科大学附属第四医院 普通外科, 辽宁 沈阳 110032)

摘要: 目的 探讨胃袖状切除术 (SG) 对 2 型糖尿病小鼠脂肪组织微囊蛋白 1 (caveolin-1) 表达及胰岛素抵抗的影响。**方法** 实验于 2015 年 1 ~ 6 月在中国医科大学附属盛京医院中心实验室进行。选择 30 只肥胖 2 型糖尿病小鼠 (+db/+db, C57BL/KsJ) 为研究对象, 按体重随机等分为 3 组: db/db 组 (无处理)、db/db-SG 组 (行 SG)、db/db-sham 组 (假手术), 每组 10 只。术前 3 d 和术后 7、14、21 及 28 d 测定动物体重及每 100 g 体重摄食量。术前 5 d 和术后 30 d, 测定小鼠空腹血糖 (FBG) 及口服葡萄糖耐量 (OGTT), ELISA 检测血浆胰岛素、三酰甘油 (TG)、胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白 (LDL); Western blot 和实时聚合酶链反应 (Real-time PCR) 检测内脏脂肪组织 caveolin-1、GLUT4 蛋白及 mRNA 表达。**结果** db/db-SG 组小鼠术后体重、摄食量、空腹血糖、OGTT 曲线下面积、胰岛素抵抗指数与 db/db 组及 db/db-sham 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), db/db-SG 组小鼠术后体重及摄食量降低, 空腹血糖下降, OGTT 曲线下面积减少, 胰岛素抵抗指数下降; db/db-SG 组血清 TG、TC、LDL 水平与 db/db 组及 db/db-sham 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), db/db-SG 组小鼠下降; db/db-SG 组小鼠脂肪组织 caveolin-1、GLUT4 蛋白和 mRNA 表达与 db/db 组及 db/db-sham 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 均升高。**结论** SG 可在术后短期内有效降低 2 型糖尿病小鼠体重及摄食量, 降低 TG、TC, 改善胰岛素抵抗, 可能与脂肪组织 caveolin-1 及 GLUT4 水平下降有关。

关键词: 袖状胃切除; 脂肪组织; 胰岛素抵抗; 脂肪组织微囊蛋白 1

中图分类号: R-332

文献标识码: A

Effect of sleeve gastrectomy on insulin resistance in adipose tissue of obesity-associated type 2 diabetes (+db/+db) mice*

Wen-yan Zhao¹, Ming Sun², Yong Feng¹, Dong-hua Geng¹, Jin-gang Liu³

(1. Department of General Surgery, 2. Department of Urology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110004, China; 3. Department of General Surgery, the Fourth Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang, Liaoning 110032, China)

Abstract: Objective To observe the effect of sleeve gastrectomy (SG) on the expression of caveolin-1 in adipose tissue and insulin resistance status. **Methods** Thirty 10-week old obesity-associated type 2 diabetes (+db/+db) (C57BL/KsJ) mice were randomly allocated to db/db-SG group, db/db-sham group and db/db blank control group, each group had 10 rats. Body weight and food intake were recorded 3 d before operation and 7, 14, 21 and 28 d after operation. On the 5th d before operation and the 30th d after operation, FBG and OGTT were detected before and after operation; ELISA was used to detect the plasma insulin, TG, TC and LDL; RT-PCR and Western blot were used to detect the expressions of caveolin-1 and GLUT4 in the visceral adipose tissue. **Results** Compared with the db/db-sham group and the blank control group, the mice in the SG group showed obviously-reduced body weight

收稿日期: 2017-01-13

* 基金项目: 沈阳市科学技术计划项目应用基础研究专项 (No: 150422); 辽宁省自然科学基金 (No: 2015020505)

[通信作者] 耿东华, E-mail: gdh024@126.com

and food intake ($P < 0.05$), apparent downward trends of FBG level, AUC of OGTT, and HOMA-IR ($P < 0.05$). The plasma TC, TG and LDL levels in the SG group decreased as well ($P < 0.05$). The expressions of caveolin-1 and GLUT4 protein and mRNA in the visceral adipose tissue significantly increased in the SG group compared to the db/db-sham group and the blank control group ($P < 0.05$). **Conclusions** SG can significantly lower the body weight and food intake, decrease the plasma TC, TG and LDL, and alleviate the insulin resistance status in a short period after surgery, which may be related to reduced expression of caveolin-1 and GLUT4 in the adipose tissue.

Keywords: gastric sleeve surgery; adipose tissue; insulin resistance; caveolin-1

胃袖状切除术 (sleeve gastrectomy, SG) 是常用减重手术的一种, 术中切除胃大弯侧 80% 左右的胃体, 减重效果确切。现已有多项研究证实 SG 可缓解胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)^[1-2], 但具体机制尤其是对脂肪组织 IR 的影响仍不明确。质膜微囊 (caveolae) 是细胞膜上直径约 50 ~ 100 nm 的烧瓶状内陷区域, 具有脂质双层结构, 与细胞内外的物质转运、信号转导等事件有关。微囊蛋白 1 (caveolin-1) 是 caveolae 表面上的标记蛋白, 在脂肪细胞中特异性表达^[3]。研究发现, 在脂肪细胞中胰岛素可诱导 GLUT4 转位至富含 caveolae/caveolin-1 的细胞膜上, 与其共定位及表达, 参与葡萄糖的跨膜转运。鉴于此, 本研究以肥胖 2 型糖尿病小鼠 (db/db) 为研究对象, 探讨 SG 对脂肪组织 IR 以及 caveolin-1、葡萄糖转运体 (GLUT4) 表达的影响, 为进一步揭示 SG 改善脂肪组织 IR 的机制提供新的思路。

1 材料与方 法

本实验于 2015 年 1 ~ 6 月在中国医科大学附属盛京医院中心实验室进行。

1.1 动物分组及处理

选择 6 ~ 7 周龄雄性 db/db 小鼠 (Leprdb, db/db, C57BL/KsJ) 30 只, 均购自南京大学模式动物研究所。术前至少 10 d 单笼正常饮食饲养。1 周后检测 db/db 小鼠体重及空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG), 以 $FBG \geq 8.0$ mmol/L 为自发糖尿病模型入选标准。入选的 8 周龄肥胖型 2 型糖尿病小鼠 (db/db 小鼠) 30 只按体重随机分为 3 组: db/db 组、db/db-SG 组、db/db-sham 组, 每组均为 10 只。所有小鼠适应环境 1 周后开始实验。

1.2 方 法

1.2.1 db/db-SG 组 行 SG。术前 6 h 禁食水, 10% 水合氯醛 0.3 ml/100 g 体重腹腔注射麻醉, 固定于操作台, 取上腹正中切口 1 cm, 逐层切开入腹腔探查无异常继续手术, 由幽门下至胃底游离大弯侧血管, 再

由大弯侧向胃底方向切除 3/5 胃体, 残余胃体以 6 ~ 0 无损伤线缝合。关腹前青霉素 8 万 u/100 g 体重腹腔注射预防感染, 术后 4 h 进流食 (10% 葡萄糖), 48 h 后正常鼠料喂养。

1.2.2 db/db-sham 组 麻醉、术前术后给药、进食与 db/db-SG 组一致, 取上腹正中切口 1 cm, 逐层切开入腹腔探查, 胃前壁作 0.5 cm 切口, 原位缝合。db/db-sham 组不采取任何处理措施。术后 30 d, 10% 水合氯醛 0.3 ml/100 g 体重腹腔注射麻醉, 下腔静脉采血, 留血清 -80℃ 冷冻保存; 处死全部小鼠后取附睾脂肪组织 -80℃ 保存。

1.2.3 db/db 组 相应指标检测时间与 db/db-SG 组及 db/db-sham 组相同, 无特殊处理。

1.3 检测指标

① 术前 3 d 和术后 7、14、21、28 d 测定动物体重及每 100 g 体重摄食量。② 血糖及口服葡萄糖耐量试验 (OGTT): 术前 5 d 和术后 30 d 血糖仪各测空腹 12 h 血糖 (FBG) 1 次; 术前 2 d 和术后 30 d 各测 1 次 OGTT, 方法为测 FBG 后给予 50% 葡萄糖 1.5 g/kg 体重灌胃; 尾静脉采血, 时间点分别为 0、30、60、90、120 min。③ 采用 ELISA 法检测血浆胰岛素、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白 (LDL)。计算胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR), $HOMA-IR = (G_0 \times I_0) / 22.5$, 其中 G_0 为 FBG (mmol/L), I_0 为空腹血浆胰岛素 (μ u/ml)。④ 实时聚合酶链反应 (real-time polymerase chain reaction, real-time PCR) 检测脂肪组织 caveolin-1 及 GLUT4 mRNA 表达, 扩增条件: 95℃ 30s 变性, 60℃ 30s 退火, 72℃ 45s 延伸, 40 个循环, 最后 72℃ 延伸 5 min。caveolin-1 引物, 正向: 5'-GGGACATCTCTACACTGTTCCCATC-3', 反向: 5'-CTTCTGGTTCTGCAATCACATCTTC-3'; GLUT4 引物, 正向: 5'-CTGTAACCTCATTGTCCGGCATGG-3', 反向: 5'-AGCCAGCTGAGATCTGCTCAAAC-3'; GAPDH 引物, 正向: 5'-CACCCTGTGCTGCTCACCGAGGCC-3', 反向: 5'-CCACACAGATGACTTGCGCTCAGG-3'。⑤

Western blot 法检测脂肪组织 caveolin-1 及 GLUT4 表达。

1.4 统计学方法

应用 SPSS13.5 软件进行统计学处理。各组数据采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较采用重复测量设计的方差分析, 两两比较采用 Student's *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

全部手术小鼠成活, 手术均顺利完成, 动物模型复制成功。

2.1 3 组小鼠体重比较

采用方差分析比较 3 组小鼠体重, 术前各组小鼠体重差异无统计学意义 ($F = 0.151, P = 0.863$)。术后 7、14、21 和 28 d 各组小鼠体重差异采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①术后 3 组间小鼠体重差异有统计学意义 ($F = 23.056, P = 0.002$); ② db/db-SG 组内术后 7、14、21 及 28 d 体重有差异 ($F = 14.029, P = 0.005$), db/db 组和 db/db-sham 组各检测时间点体重无差异 ($F = 0.422$ 和 $0.386, P = 0.445$ 和 0.563); ③术后小鼠体重随时间推移下降趋势有统计学意义 ($F = 10.009, P = 0.000$), db/db-SG 组小鼠术后 7 d 内体重下降明显, 在检测时间段内, 随时间推移呈继续下降趋势。两两比较采用 Student's *t* 检验, 术后 7 ~ 28 d db/db-SG 组小鼠体重持续下降, 与 db/db 组比较 (7 d: $t = -3.386, P = 0.028$; 14 d: $t = -7.735, P = 0.002$; 21 d: $t = -0.596, P = 0.010$; 28 d: $t = -5.894, P = 0.004$), 与 db/db-sham 组比较 (7 d: $t = -3.343, P = 0.029$; 14 d: $t = -5.495, P = 0.005$; 21 d: $t = -4.135, P = 0.014$; 28 d: $t = -5.648.386, P = 0.010$), 差异有统计学意义。

见表 1。

2.2 3 组小鼠摄食量比较

采用方差分析比较术前各组间摄食量, 差异无统计学意义 ($F = 0.293, P = 0.756$)。术后 7、14、21 和 28 d 各组小鼠摄食量差异采用重复测量设计的方差分析, 结果: ①术后 3 组间小鼠摄食量差异有统计学意义 ($F = 5.196, P = 0.049$); ② db/db-SG 组内术后 7、14、21 和 28 d 摄食量有差异 ($F = 9.009, P = 0.015$), db/db 组和 db/db-sham 组各检测时间点摄食量无差异 ($F = 0.521$ 和 $0.235, P = 0.349$ 和 0.615); ③术后小鼠摄食量随时间推移下降趋势无差异 ($F = 0.892, P = 0.071$), db/db-SG 组小鼠术后 7 d 内摄食量下降明显, 但随时间推移下降趋势无差异。两两比较采用 Student's *t* 检验, db/db-SG 组与 db/db 组比较 (7 d: $t = -3.864, P = 0.018$, 14 d: $t = -2.771, P = 0.049$; 21 d: $t = -4.157, P = 0.014$; 28 d: $t = 2.877, P = 0.045$) 及 db/db-sham 组比较 (7 d: $t = -4.444, P = 0.011$, 14 d: $t = -3.169, P = 0.034$; 21 d: $t = -2.966, P = 0.039$; 28 d: $t = -3.134, P = 0.0132$) 差异有统计学意义。见表 2。

2.3 3 组小鼠术前、术后 FBG、OGTT、HOMA-IR 比较

术前 3 组 FBG、OGTT 曲线下面积、HOMA-IR 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。而术后 30 d 时 db/db-SG 组上述 3 个指标与 db/db-sham 组和 db/db 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两两比较采用 Student's *t* 检验, db/db-SG 组 FBG 与 db/db 组及 db/db-sham 组比较, 均差异有统计学意义 ($t = -8.419$ 和 $-7.689, P = 0.001$ 和 0.002), db/db-SG 组 FBG 下降; 小鼠 OGTT 曲线下面积 db/db-SG 组与 db/db 组及 db/db-sham 组比较, 均差异有统计学意义 ($t = -13.349$

表 1 3 组术前、术后体重变化比较 ($n = 10, g, \bar{x} \pm s$)

组别	术前 3 d	术后 7 d	术后 14 d	术后 21 d	术后 28 d
db/db 组	52.6 ± 3.6	53.5 ± 2.6	54.6 ± 1.9	55.5 ± 3.6	57.2 ± 3.4
db/db-sham 组	54.1 ± 3.5	52.7 ± 1.9	53.6 ± 2.9	53.8 ± 3.5	54.9 ± 2.6
db/db-SG 组	53.3 ± 2.9	44.5 ± 3.8 ⁽¹⁾²⁾	42.6 ± 1.9 ⁽¹⁾²⁾	40.0 ± 4.6 ⁽¹⁾²⁾	41.2 ± 3.3 ⁽¹⁾²⁾

注: 1) 与 db/db 组比较, $P < 0.05$; 2) 与 db/db-sham 组比较, $P < 0.05$

表 2 3 组术前、术后摄食量变化比较 ($n = 10, g, \bar{x} \pm s$)

组别	术前 3 d	术后 7 d	术后 14 d	术后 21 d	术后 28 d
db/db 组	6.6 ± 1.6	6.5 ± 0.9	6.4 ± 1.2	6.9 ± 0.8	6.7 ± 1.4
db/db-sham 组	6.1 ± 1.5	5.7 ± 0.9	6.6 ± 1.1	6.8 ± 1.5	6.2 ± 0.9
db/db-SG 组	5.3 ± 2.9	3.5 ± 0.5 ⁽¹⁾²⁾	4.0 ± 0.9 ⁽¹⁾²⁾	3.8 ± 0.6 ⁽¹⁾²⁾	4.1 ± 0.7 ⁽¹⁾²⁾

注: 1) 与 db/db 组比较, $P < 0.05$; 2) 与 db/db-sham 组比较, $P < 0.05$

和 -12.579, 均 $P=0.000$), db/db-SG 组 OGTT 曲线下面积下降; db/db-SG 组 HOMA-IR 与 db/db 组及 db/db-sham 组比较, 均差异有统计学意义 ($t=-12.970$ 和 -12.010 , 均 $P=0.000$), db/db-SG 组 HOMA-IR 下降。见表 3。

2.4 3 组术前、术后血浆 TC、TG、LDL 比较

术前 3 组 TC、TG、LDL 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 术后 30 d, db/db-SG 组小鼠血浆 TC、TG、LDL 与 db/db 组及 db/db-sham 组比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), db/db-SG 组水平降低, 低于 db/db 组及 db/db-sham 组。两两比较采用 Student's t 检验, db/db-SG 组 TC 与 db/db 组及 db/db-sham 组比较, 均差异有统计学意义 ($t=-3.562$ 和 -4.082 , $P=0.022$ 和

0.015), db/db-SG 组 TC 下降; db/db-SG 组 TG 与 db/db 组比较, 差异无统计学意义 ($t=-2.659$, $P=0.056$), 与 db/db-sham 组比较, 差异有统计学意义 ($t=-4.227$, $P=0.013$), db/db-SG 组 TG 下降; db/db-SG 组 LDL 与 db/db 组及 db/db sham 组比较, 均差异有统计学意义 ($t=-3.277$ 和 -2.982 , $P=0.031$ 和 0.041), db/db-SG 组 LDL 下降。见表 4。

2.5 脂肪组织 caveolin-1、GLUT4 蛋白及 mRNA 表达比较

术后 30 d, db/db-SG 组小鼠内脏(附睾)脂肪组织 caveolin-1、GLUT4 蛋白及 mRNA 表达与 db/db 组、db/db-sham 组比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), db/db-SG 组表达上调。见附图和表 5。

表 3 3 组术前、术后 FBG、OGTT、HOMA-IR 比较 ($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	FBG/ (mmol/L)		OGTT/[mmol/ (L·min)]		HOMA-IR	
	术前 3 d	术后 30 d	术前 3 d	术后 30 d	术前 3 d	术后 30 d
db/db 组	26.6 ± 4.6	25.5 ± 3.8	3 197.8 ± 175.6	3 073.9 ± 256.2	5.0 ± 0.2	5.4 ± 0.3
db/db-sham 组	27.2 ± 5.1	28.6 ± 4.9	3 247.0 ± 217.4	3 170.9 ± 288.8	5.4 ± 0.3	5.2 ± 0.3
db/db-SG 组	24.6 ± 4.9	6.4 ± 1.0 ⁽¹⁾²⁾	3 137.1 ± 223.5	935.5 ± 106.5 ⁽¹⁾²⁾	5.3 ± 0.7	2.7 ± 0.2 ⁽¹⁾²⁾
F 值	0.234	32.976	0.213	89.589	0.629	92.591
P 值	0.798	0.001	0.814	0.000	0.565	0.005

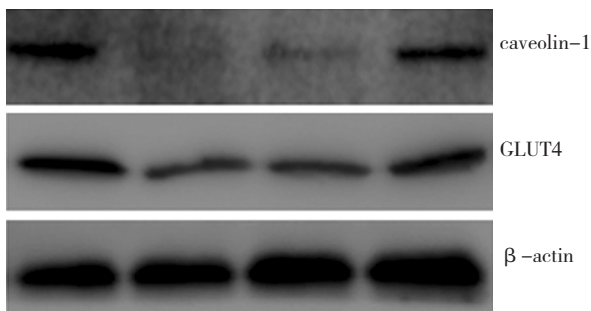
注: 1) 与 db/db 组比较, $P<0.05$; 2) 与 db/db-sham 组比较, $P<0.05$

表 4 3 组术前、术后血浆 TC、TG、LDL 变化 ($n=10, \text{mmol/L}, \bar{x} \pm s$)

组别	TC		TG		LDL	
	术前 3 d	术后 30 d	术前 3 d	术后 30 d	术前 3 d	术后 30 d
db/db 组	3.8 ± 0.4	3.8 ± 0.7	1.87 ± 0.55	1.85 ± 0.46	1.91 ± 0.37	1.85 ± 0.45
db/db-sham 组	4.0 ± 0.5	4.0 ± 0.7	1.79 ± 0.47	1.96 ± 0.30	2.01 ± 0.54	1.97 ± 0.47
db/db-SG 组	3.6 ± 0.8	2.1 ± 0.4 ⁽¹⁾²⁾	1.83 ± 0.50	1.09 ± 0.20 ⁽¹⁾²⁾	1.89 ± 0.45	0.98 ± 0.23 ⁽¹⁾²⁾
F 值	0.945	8.605	0.019	6.057	0.059	5.516
P 值	0.440	0.017	0.982	0.036	0.943	0.044

注: 1) 与 db/db 组比较, $P<0.05$; 2) 与 db/db-sham 组比较, $P<0.05$

db/m 组 db/db 组 db/db-sham 组 db/db-SG 组



附图 caveolin-1、GLUT4 蛋白表达

表 5 术后小鼠脂肪组织 caveolin-1、GLUT4 mRNA 相对表达量 ($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	caveolin-1	GLUT4
db/db 组	1	1
db/db-sham 组	1.25 ± 0.19	1.19 ± 0.15
db/db-SG 组	3.20 ± 0.3 ⁽¹⁾²⁾	2.26 ± 0.51 ⁽¹⁾²⁾
F 值	194.025	14.695
P 值	0.000	0.005

注: 1) 与 db/db 组比较, $P<0.05$; 2) 与 db/db-sham 组比较, $P<0.05$

3 讨论

SG 是一种纯粹的限制性减重手术, 其不改变胃肠道正常结构, 手术切除大弯侧胃体约 80%, 保留十二指肠起始部、胃幽门、胃小弯和迷走神经的完整性, 既达到了胃减容的目的, 又能保持相对正常的饮食行为。相比于胃旁路手术等其他吸收不良型减重术式, SG 创伤小, 围手术期不良事件发生率低, 远期并发症少, 更加安全、有效。目前, SG 多用于对肥胖病人的减重治疗, 而对于明确诊断的 2 型糖尿病病人, 胃旁路手术依然是常用术式。但对于一些高龄且合并症多的病人, 胃旁路手术风险较高, 围手术期病死率高。因此, 探讨相对安全的 SG 对于糖脂代谢异常及 IR 缓解的机制, 具有重要临床意义。

脂肪组织中葡萄糖的跨膜转运是摄取利用的限制步骤, 这一过程是由 GLUT4 介导的^[4]。ROS-BARO 等^[5]认为细胞膜上的 caveolae 是细胞回摄 GLUT4 所必须的, 且 caveolin-1 在这一过程中发挥着重要作用。研究表明, caveolin-1 失活可能加速 GLUT4 降解, 从而导致胰岛素刺激的葡萄糖转运障碍, 是发生 IR 的原因之一^[6]。而且, 已有研究发现^[7], caveolin-1 可以抑制炎症反应, 在脂肪细胞, siRNA 下调 caveolin-1 后, 促炎症细胞因子、肿瘤坏死因子- α 和白细胞介素-6 均增加, 而抑炎因子白细胞介素-10 以及脂联素等的合成和释放则被抑制。caveolin-1 对细胞的糖脂转运、内吞、调节炎症因子等生物学过程中均起重要作用。

db/db 小鼠是一种自发性肥胖型 2 型糖尿病模型鼠。本研究对 db/db 小鼠施行 SG 后, 小鼠短期 (30 d) 内体重明显下降, 摄食量降低, 血糖和 IR 改善, 且血清 TC、TG、LDL 等脂代谢指标亦不同程度好转, 提示小鼠术后短期内 IR 改善, 体内糖脂代谢趋于稳定, 验证了 SG 对糖尿病及肥胖的改善作用。脂肪组织是胰岛素作用最主要的靶器官。为了探究 SG 对脂肪组织 IR 的影响, 本研究检测了术后小鼠附睾脂肪组织, 即内脏脂肪组织中 caveolin-1、GLUT4 蛋白和 mRNA 表达水平, 发现均较未手术和假手术组有不同程度的上升, 这可能与手术后体重减轻、IR 缓解有关。GLUT4 表达的上升提示着葡萄糖转运能力的提高;

而 caveolin-1 的表达上升则可能促进 GLUT4 的表达和活性增强, 并可能抑制脂肪组织炎症通路活性, 降低促炎症细胞因子水平, 从而使细胞糖脂代谢及内环境趋于稳定。

目前, 对于 SG 改善 IR 的机制研究有限, 但已有资料表明^[8-9], SG 对于改善糖脂代谢异常是一种安全、有益的方式。本研究进一步证实了在肥胖 2 型糖尿病小鼠模型中, SG 可以在短期内降低体重及摄食量, 降低血糖, 改善 IR, 使糖脂代谢状态至接近正常, 而术后脂肪组织 caveolin-1、GLUT4 表达上升可能与这一现象有关, 是 SG 改善脂肪组织 IR 的原因之一。

参 考 文 献:

- [1] RIZZELLO M, ABBATINI F, CASELLA G, et al. Early postoperative insulin-resistance changes after sleeve gastrectomy[J]. *Obes Surg*, 2010, 20(1): 50-55.
- [2] HADY H R, DADAN J, GOŁASZEWSKI P, et al. Impact of laparoscopic sleeve gastrectomy on body mass index, ghrelin, insulin and lipid levels in 100 obese patients[J]. *Wideochir Inne Tech Malo Inwazyjne*, 2012, 7(4): 251-259.
- [3] BERTA A I, KISS A L, LUKÁTS A, et al. Distribution of caveolin isoforms in the lemur retina[J]. *J Vet Sci*, 2007, 8(3): 295-297.
- [4] LAZER M A. How obesity causes diabetes: not a tall tale[J]. *Science*, 2005, 307(5708): 373-375.
- [5] ROS-BARO A, LOPEZ-IGLESIAS C, PEIRO S, et al. Lipid rafts are required for GLUT4 internalization in adipose cells[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(21): 12050-12055.
- [6] GONZÁLEZ-MUÑOZ E, LÓPEZ-IGLESIAS C, CALVO M, et al. Caveolin-1 loss of function accelerates glucose transporter 4 and insulin receptor degradation in 3T3-L1 adipocytes[J]. *Endocrinology*, 2009, 150(8): 3493-3502.
- [7] CATALÁN V, GÓMEZ-AMBROSI J, RODRÍGUEZ A, et al. Expression of caveolin-1 in human adipose tissue is upregulated in obesity and obesity-associated type 2 diabetes mellitus and related to inflammation. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008, 68(2): 213-219.
- [8] HIMPENS J, DAPRI G, CADIÈRE G B. A prospective randomized study between laparoscopic gastric banding and laparoscopic isolated sleeve gastrectomy: results after 1 and 3 years[J]. *Obes Surg*, 2006, 16(11): 1450-1456.
- [9] ROA P E, KAIDAR-PERSON O, PINTO D, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy as treatment for morbid obesity: technique and short-term outcome[J]. *Obes Surg*, 2006, 16(10): 1323-1326.

(张蕾 编辑)