

# Research on the Mechanism of Bariatric Surgery to Improve Metabolism

Jinfeng Hu

Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010010, China

## Abstract

Bariatric surgery is the most effective weight loss strategy for patients with severe obesity. The mechanisms by which weight reduction surgery can improve metabolism have not been thoroughly studied. Weight loss surgery achieves weight loss and metabolic improvement through mechanisms including limiting intake, affecting gut hormones, adjusting bile acid secretion, and adjusting the gut microbiota. Among them, the increased secretion of gastrointestinal hormone glucagon-like peptide-1 and YY peptide and decreased secretion of growth hormone release peptide can inhibit gastrointestinal peristalsis, reduced digestive fluid secretion and decreased feeding; the increase of bile acid and shortened liver and intestinal circulation; the abundance and composition of intestinal flora cause the decline in fat reserve and fatty acid structure. All of these changes can improve the postoperative metabolic situation. This paper provides a brief review of the current research progress on improving metabolic mechanisms related to weight reduction surgery.

## Keywords

weight-loss surgery; mechanism; metabolism

## 减重手术改善代谢的机制研究

胡锦涛

内蒙古医科大学, 中国·内蒙古 呼和浩特 010010

## 摘要

减肥手术是严重肥胖症患者最有效的减肥策略。减重手术改善代谢的机制尚未研究透彻。减重手术通过限制摄入、影响肠道激素、调整胆汁酸分泌和调整肠道微生物群等机制实现体重减轻和代谢改善。其中, 术后胃肠道激素胰高血糖素样肽-1、YY肽的分泌增加和生长激素释放肽分泌减少可抑制胃肠道蠕动、消化液分泌减少、摄食减少; 术后可引起胆汁酸的增加和肝肠循环的缩短; 术后肠道菌群的丰度及组成改变引起体内脂肪储备下降、脂肪酸结构改变。以上这些改变均能改善术后的代谢状况。论文就目前关于减重手术改善代谢相关机制的研究进展做简要综述。

## 关键词

减重手术; 机制; 代谢

## 1 引言

世界范围内约 21 亿人群受到超重和肥胖的困扰, 对全球健康和经济产生极大的影响。肥胖会增加冠心病、高血压、高血脂症、2 型糖尿病 (T2D)、睡眠呼吸暂停和骨关节炎等疾病发病率。由于传统减肥的局限性, 减肥手术越来越被认为是帮助患者实现有效持续减肥、改善代谢的最有效干预措施之一, 2020 年中国肥胖代谢外科数据库年度报告显示全国年手术量超过 14000 例<sup>[1]</sup>。目前, 对于减重手术后体重下降和代谢改善的机制尚不明确, 论文通过总结 RYGB 和 SG 后引起体重减轻的机制, 进一步加深对机制的了解, 有助于我们对肥胖致病原理、减重术式选择的全面掌握。现报道如下。

【作者简介】胡锦涛 (1995-), 男, 满族, 中国内蒙古呼和浩特人, 硕士, 从事胃肠外科研究。

## 2 主要术式

根据各类指南和手术实施情况, 中国和其他国家都以腹腔镜袖状胃切除术 (laparoscopic sleeve gastrectomy, LSG) 与腹腔镜胃旁路术 (laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass, LRYGB) 为主要术式, 胆胰转流十二指肠转位术 (biliopancreatic diversion with duodenal switch, BPD/DS) 因其手术复杂, 术后并发症风险较高等原因, 并不被广泛应用<sup>[2]</sup>。LSG 手术需要完全游离胃底和胃大弯, 应用特殊胃管作为胃内支撑, 以距幽门 2-6cm 处开始切割胃大弯, 向上沿着支撑胃管完全切除胃底和胃大弯, 近 80% 的胃沿大弯被切除, 以缩小胃容积减少食物摄入。在减重代谢外科发展早期主要用于极重度肥胖患者, 因其手术操作相对简便、并发症相对较少, 而逐渐作为一线手术广泛开展<sup>[2]</sup>。LRYGB 手术则是通过旷置约 95% 的胃和上消化道, 方法是在食道下方形成一个小胃袋, 然后将中远段空肠直接与小

胃袋行胃肠吻合。胃的其余部分和近端肠仍留在体内，但被旷置在营养流之外，LRYGB 不仅限制食物摄入量且减少吸收，尤其适用于代谢综合征严重的肥胖患者、超级肥胖以及合并中重度反流性食管炎的患者<sup>[2]</sup>。

### 3 减重手术改善代谢及减重机制

#### 3.1 限制摄入与减少吸收

早期研究认为，减重手术通过改变胃肠道解剖，进而导致食物摄入减少、热量吸收不足、营养物质缺乏是患者体重下降、代谢改善的根本原因。1967年Mason及其同事实施了第一次胃旁路手术，形成了“吸收不良”和“限制性”程序的基础，最终导致患者体重减轻<sup>[3]</sup>。Dirksen C等<sup>[4]</sup>研究发现，患者在行LSG和LRYGB术后肠道糖类的吸收并未减少，而粪便脂肪含量升高，提示术后脂肪吸收较术前出现异常，随后的研究发现在吸收面积明显较少的情况下，发现减重术后胃肠道吸收能力是增强的。因此，提示热量吸收不足对于减重术后效果的影响并没有既往所认为的那样占有重要比重，但不可否认的是热量摄入的减少在减重术后即表现得非常明显。

研究发现减肥手术后容易出现微量营养素缺乏，近50%的减重术后患者出现缺铁。维生素B12缺乏症通常发生在RYGB之后，可能是由于缺乏内源性因子和维生素B12释放受损所致，其他常见缺乏包括维生素D、钙和叶酸<sup>[5]</sup>。这些微量营养素缺乏对术后临床护理的认识很重要，但不可能直接导致体重减轻。

#### 3.2 胃肠道激素

胃肠道激素在热量摄入、调节食欲、影响吸收、胰岛素分泌等方面发挥着重要的作用。肥胖患者在行RYGB和VSG后，无论近端肠肽还是远端肠肽的分泌都发生变化很明显。虽然这些变化，特别是PYY和GLP-1的变化已被发现与更大的体重减轻相关，但由于肠道肽类调节机制相对复杂，因此存在相当争议。

生长激素释放肽（又称饥饿素，ghrelin）是由胃和十二指肠内分泌细胞分泌，当外源性给药时可增加进食量并减少餐后进食量。考虑到大部分胃被旷置或经SG切除，术后ghrelin水平有望降低，然而RYGB后留在腹腔内的残胃足以维持ghrelin水平，因为多项研究表明SG后空腹ghrelin水平比RYGB显著降低<sup>[6]</sup>。ghrelin的这种减少是否重要值得商榷，因为ghrelin基因缺陷的小鼠在VSG后体重正常减轻，糖耐量改善，这表明ghrelin的这种减少对于SG后的代谢改善不是必需的。

葡萄糖依赖性促胰岛素多肽（GIP）是近端小肠K细胞分泌的肠促胰岛素激素。GIP增加餐后胰高血糖素分泌、肠道葡萄糖吸收和脂肪组织中脂肪酸的储存。先前的研究表明，T2D患者对GIP的作用有抵抗力，这种GIP抵抗阻止了基于GIP的T2D治疗的发展<sup>[7]</sup>。一些研究表明，糖尿病患者RYGB术后2周空腹GIP降低，而非糖尿病患者，

RYGB后餐后GIP水平也降低。相比之下，SG后空腹GIP水平没有变化，与RYGB后患者相比，餐后GIP水平甚至可能升高。

胰高血糖素样肽-1（glucagon-like peptide-1，GLP-1）是回肠L细胞分泌的一种多肽，肠道内营养物质可刺激GLP-1的分泌。GLP-1能够抑制胃排空，减少肠蠕动，故有助于控制摄食，减轻体重。减肥手术后导致GLP-1大量餐后释放的机制在很大程度上被认为是营养物质快速输送到胃肠道的结果，而胃肠道是大多数L-细胞所在的部位。长期暴露于快速营养输入时肠道产生适应，有助于RYGB和VSG后餐后GLP-1的升高<sup>[8]</sup>。

YY肽（peptide YY，PYY）是由小肠和结肠L细胞分泌，具有收缩肠道血管、减少胰腺外分泌、抑制胃肠蠕动、抑制胃酸分泌、减低食欲等作用，健康人在餐后会出现PYY明显升高。RYGB术后，血液中PYY浓度在空腹状态下增加约20%，餐后状态增加约3.5倍。在一项动物实验中，Chandarana K等<sup>[9]</sup>对比PYY基因敲除小鼠和野生型小鼠RYGB术后体重下降的程度，发现PYY基因敲除小鼠体重下降更少，这项研究证实了上述观点。虽然手术后PYY持续增加，但其在减肥手术相关体重减轻中的机制作用尚未像GLP-1那样广泛研究，因此需要进一步研究证实。

#### 3.3 胆汁酸

胆汁酸是脂质吸收的关键因子，在调节代谢方面也发挥着重要作用。胆汁酸作用于两种不同的受体，一种是G蛋白偶联受体（TGR5），另一种是核转录因子法尼类X受体（FXR）。GLP-1的增加被认为是通过TGR5实现的。然而，胆汁酸在手术诱导的GLP-1升高中的作用仍然存在争议，因为在TGR5空白小鼠和WT小鼠中，GLP-1对VSG的反应减弱<sup>[10]</sup>。一方面，虽然TGR5的作用仍存在疑问，但值得注意的是，FXR-KO小鼠的GLP-1反应是正常的，这表明胆汁酸不通过FXR调节GLP-1。另一方面，尽管GLP-1反应正常，FXR-KO小鼠在VSG后并没有减轻体重或改善糖耐量。因此，通过FXR的胆汁酸信号可能是VSG代谢成功的关键，但这种作用不是通过GLP-1的变化介导的。另外，无论限制摄入型还是减少吸收型手术，均加快了食物到达回肠末端的速度，缩短了肝肠循环的周期，影响胆汁酸的代谢。目前胆汁酸对减重的影响已经在动物实验中得到了体现，但缺乏临床证据。

#### 3.4 肠道菌群

人类肠道被一种独特的微生物群所定殖，其中包括300多万微生物基因，比人类基因组中的基因数量多15~21倍，因此称为“第二基因组”。肠道微生物群可影响宿主能量生物合成、类固醇激素生物合成和胆盐代谢等各个方面。而肥胖个体与正常个体肠道菌群存在明显差异，Damms-Machado等<sup>[11]</sup>人发现，减肥手术后肥胖个体的肠道微生物特征逆转为与正常个体相似的表型。动物研究表明，将

RYGB 的粪便移植到正常小鼠后, 体重明显减轻, 表明改变的微生物组本身有助于体重减轻, 在啮齿动物中, 这些变化最早可在 RYGB 后 7 天检测到, 并在人类中观察到类似的模式。Medina 的另一项研究证实, 尽管体重减轻程度相同, RYGB 和 SG 对肠道微生物群落物种的影响不同, 与 RYGB 相比, SG 似乎对肠道微生物群的影响较小, 这与在啮齿动物中进行的另一项研究一致<sup>[12]</sup>。这可能是由于与 RYGB 相比, SG 肠道的物理操作较少。肠道细菌对代谢过程的影响至关重要, RYGB 引起的肠道微生物群变化足以导致体重减轻。

#### 4 结语

减肥手术是严重肥胖症患者最有效的减肥策略, 可降低死亡率并改善与肥胖相关的共病。

通过手术的方式改变胃肠道的解剖结构, 引起食物摄入、营养吸收、胃肠道激素、胆汁酸及肠道菌群的变化, 进而导致进食行为、消化吸收能力的适应性变化。然而, 尽管减肥手术非常有效, 但在个体水平上, 临床反应是高度可变的。最近的数据表明, 长期健康状况的改善与持续减肥的程度有关, 因此强调需要最大限度地减少术后体重。更好地理解手术相关机制以及与患者遗传学和术前表型的相互作用, 将使手术选择适合个体, 以最大限度地减少体重和代谢结果, 并有助于发现针对肥胖患者的新型非手术治疗方法。

#### 参考文献

- [1] 杨华,陈缘,董志勇,等.中国肥胖代谢外科数据库:2020年度报[J].中华肥胖与代谢病电子杂志,2021,7(1):1-7.
- [2] 王勇,王存川,朱晒红,等.中国肥胖及2型糖尿病外科治疗指南(2019版)[J].中国实用外科杂志,2019,39(4):6-11.
- [3] Buchwald H. The Evolution of Metabolic/Bariatric Surgery[J]. Obesity Surgery, 2014,24(8):1126-1135.
- [4] Carswell K A, Vincent R P, Belgaumkar A P, et al.The effect of bariatric surgery on intestinal absorption and transit time[J].Obes Surg,2014,24(5):796-805.
- [5] Suhl E, Anderson-Haynes S E, Mulla C, et al. Medical nutrition therapy for post-bariatric hypoglycemia: practical insights[J]. Surgery for Obesity and Related Diseases, 2017:S1550728917300394.
- [6] Casajoana A, Pujol J, Garcia A, et al. Predictive Value of Gut Peptides in T2D Remission: Randomized Controlled Trial Comparing Metabolic Gastric Bypass, Sleeve Gastrectomy and Greater Curvature Plication[J]. Obes. Surg. 2017.
- [7] Peterli R, Steinert R E, Woelnerhanssen B, et al. Metabolic and Hormonal Changes After Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy: a Randomized, Prospective Trial[J]. Obesity Surgery, 2012,22(5):740-748.
- [8] DAR M S, CHAPMAN W H, PENDER J R, et al. GLP-1 response to a mixed meal: what happens 10 years after Roux-en-Y gastric bypass(RYGB)?[J]. Obes Surg. 2012, 22(7):1077-1083.
- [9] KORNER J, INABNET W, FEBRES G, et al. Prospective study of gut hormone and metabolic changes after adjustable gastric banding and Roux-en-Y gastric bypass[J]. Int J Obes(Lond), 2009, 33(7):786-795.
- [10] Ding L, Sousa KM, Jin L, et al. Vertical sleeve gastrectomy activates GPBAR-1/TGR5 to sustain weight loss, improve fatty liver, and remit insulin resistance in mice[J]. Hepatology 2016,64(3):760-773.
- [11] Damms-Machado A, Mitra S, Schollenberger AE, et al. Effects of surgical and dietary weight loss therapy for obesity on gut microbiota composition and nutrient absorption[J]. Biomed Res Int,2015(6):248.
- [12] Guo Y, Liu C Q, Shan CX, et al. Gut microbiota after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy in a diabetic rat model: increased diversity and associations of discriminant genera with metabolic changes[J].Diabetes/Metab Res Rev,2017.