中国骨质疏松杂志 2011年8月第17卷第8期 Chin J Osteoporos, August 2011, Vol 17, No. 8
Published online www.wanfangdate.com.cn doi:10.3969/j.issn.1006-7108.2011.08.023

·综述·

胃旁路术与骨代谢

朱紫薇 金晖

中图分类号：R656.6+1;R589.5 文献标识码：A 文章编号：1006-7108(2011)08-0745-04

摘要：肥胖症在世界范围内的发病率逐渐升高，胃旁路术是近年来减肥手术的主要方法之一。手术成功减肥后，骨代谢指标以及骨质量的变化正日益受到重视。术后患者体内钙、维生素D的缺乏引发了PTH升高与BMD下降，PTH升高可引起继发性甲状旁腺功能亢进，骨生成尤其是骨吸收活跃，严重者可导致骨质疏松症。胃旁路术后患者体内脂肪组织减少，导致瘦素产生减少、脂联素产生增加，进而引起骨密度下降。术后补充一定量钙及维生素D可部分纠正二者的缺乏，但具体剂量尚不清楚。定期检测患者体内PTH、Ca、Vit D、骨转换指标、监测骨密度变化等有利于了解胃旁路术对骨代谢的长期影响。

关键词：胃旁路手术；维生素D；骨转换；脂联素；瘦素

Roux-en-Y gastric bypass and bone metabolism *ZHU Ziwei, JIN Hui. Department of Endocrinology, the Affiliated Zhongda Hospital of Southeast University, Nanjing* 210009, China
Corresponding author: JIN Hui, Email: jinhuison@126.com

Abstract: With the increasing prevalence of obesity, Roux-en-Y gastric bypass has become one of the major bariatric surgeries in recent years. More attention has been paid in the changes of bone metabolic markers and bone mass after the successful surgery for weight reduction. After the surgery, the deficiency of calcium and vitamin D (Vit D) can lead to a increase of the parathyroid hormone (PTH) and decrease of the bone marrow density (BMD). The increase of PTH can cause the secondary hyperparathyroidism, which activates bone formation and especially bone resorption, resulting in osteoporosis in severe cases. Because of the reduction of the adipose tissue in patients with gastric bypass, the leptin production decreases and the adiponectin production increases, resulting in the decrease of BMD. Postoperative supplementation of calcium and vitamin D can partially correct of the insufficiency, however, the specific doses are unknown. Periodic follow-up of PTH, calcium, serum Vit D, markers of bone turnover, and the change of BMD can help us understand the long-term effect of gastric bypass on bone metabolism.

Key words: Roux-en-Y gastric bypass; Vitamin D; Bone turnover; Adiponectin; Leptin

近年来，随着饮食习惯及生活方式的改变，肥胖症在世界范围内的发病率逐渐升高。美国肥胖人口(BMI>30 kg/m^2)现已超过6千万，占其成人人口比率的1/3；其中重度肥胖患者(BMI>40 kg/m^2)超过9百万人[1]。而在我国，据统计成年人超重率为22.4%(BMI>24 kg/m^2)，肥胖率为3.01%(BMI>28 kg/m^2)[2]。肥胖与许多生理及心理疾病密切相关，如原发性高血压、糖尿病、心血管疾病、高脂血症、骨关节疾病、哮喘和阻塞性睡眠呼吸障碍等。减轻体重是治疗重度肥胖的最好方法，目前，手术减肥已成为长期有效的疗法，胃旁路术是近年来减肥手术的主要方法之一，在手术成功减肥后，骨代谢指标以及骨质量的变化正在受到重视，本文主要综述胃旁路术与骨代谢的关系，以期对胃旁路术后患者加强监控，预防骨质疏松及其相关并发症的发生。

1 减肥手术的适应证、分类

欧美目前广泛认可的减肥手术指征包括：①BMI≥40或BMI≥35且出现与肥胖相关的伴发病；②排除有影响治疗效果的精神、行为异常；③无腹部外科手术的绝对禁忌证；④保守治疗无效；⑤排除内分泌所致的继发性肥胖。而在亚太地区较被接受的手术指征为：①BMI>37；②BMI>32且合并糖尿病

作者单位：210009 南京，东南大学附属中大医院内分泌科
通讯作者：金晖，Email：jinhuison@126.com

万方数据

或出现两种及两种以上肥胖相关的伴发病;③保守治疗无效;④年龄 18 ~ 65 岁,特殊情况下年龄小于 18 岁的青少年也可行手术[3,4]。

减肥手术按原理可分为:吸收不良型和限制型。前者包括:小肠绕道手术(jejunoileal bypass),胆胰绕道手术(biliopancreatic diversion)与十二指肠转位手术(duodenal switch);后者则有:垂直胃束带胃隔间手术(vertical banded gastroplasty, VBG),胃旁路手术(Roux-en-Y gastric bypass, RYGB),腹腔镜可调节胃束带手术(laparoscopic adjustable gastric banding, LAGB)[5]。随着 20 世纪 80 年代腹腔镜引进减肥手术,腹腔镜胃旁路术(laparoscopic gastric Rouxen-Y bypass, LRGB)及腹腔镜垂直束带胃成形术(laparoscopic vertical banded gastroplasty, LVBG)在 20 世纪 90 年代后期成为治疗病态肥胖的标准术式[6]。

2 胃旁路术简介

胃旁路术由 Mason 于 1967 年所提出,已经过一些改良,目前以在腹腔镜下进行居多,手术类似全胃切除后的 Roux-en-Y 小肠重建术,仅保留 15 ~ 30 ml 的胃囊来重建,吻合时 Roux 肠袢的长度为 50 ~ 150 cm[7],以增加吸收不良小肠面积来保证长期减肥效果,此术式既能因小胃囊而限制饮食,又能因食物与消化液分流而产生轻至中度吸收不良,其减重效果较好,上世纪 90 年代以后逐渐成为美国减重手术的主流。目前该术式在美国是减重手术的首选[8]。胃旁路术不仅带来了持续而显著的体重下降,而且也改善甚至治愈了许多肥胖并发症[7]。

3 胃旁路术与骨代谢

Mahdy 等[9]对 70 名病理性肥胖症患者进行胃旁路术,术后指导患者每天口服 1000 mg 钙和 800 IU 维生素 D。1 年后通过自身对比发现,BMI 平均减少 15.4 kg/m^2,骨矿物质含量(body bone mineral content, BMC)降低 9.02%,骨矿物质密度(bone mineral density, BMD)下降 3.198%,总骨面积(total bone area)下降了 5.94%,P 值均小于 0.05。Johnson[10]等对 226 名胃旁路术患者进行随访,发现术后 1 年患者前臂、桡骨、髋关节、腰椎的 BMD 均出现明显下降($P < 0.05$),术后第 2 年前臂 BMD 仍继续下降,其余部位 BMD 未进一步下降,但仍处于低下水平。BMD 与 BMC 持续下降可导致骨质疏松症,胃旁路术引起二者下降的可能原因有以下几方面:

3.1 胃旁路术与维生素 D、微量元素

胃旁路术旷置了大部分胃和上段小肠,钙的吸收主要在十二指肠与近端空肠,因此,胃旁路术后患者钙吸收减少,易发生低钙血症[11]。理论上讲,微量元素的吸收也会受影响,发生缺乏现象。

Johnson 等[10]发现 RYGB 术后患者平均血清钙浓度(正常值 8.4 ~ 10.2 mg/dl)从 9.8 mg/dl(术前)降至 9.2 mg/dl(术后 1 年)及 8.8 mg/dl(术后 2 年);维生素 D 水平(正常值 10 ~ 65 ng/ml)变化:25.3 ng/ml(术前),34.4 ng/ml(术后 1 年),35.4 ng/ml(术后 2 年),但均无统计学意义。

Gong 等[12]对 RYGB 术后患者定期测定体内维生素 D、维生素 B_{12}、维生素 A、叶酸、铁、锌、硒等微量元素水平,虽然这些微量元素的平均浓度都处于正常范围内,但就个体而言,仍分别有 20%、23% 和 35% 人的锌、硒和维生素 A 这三种元素在术后 6 个月低于正常范围下限,给予复合维生素及矿物质的补充后,这一人群数呈明显下降趋势。

维生素及微量元素在胃旁路术后患者体内变化的可能机制:①胃旁路术减少了小肠营养吸收面积,维生素和微量元素的吸收主要在小肠,因此这些营养成分的吸收自然会受到影响;②有关研究表明,将近 80% 的病态肥胖者存在维生素 D 的缺乏[13],其机制尚未阐释明确,这种现象可能由脂肪组织增加对血清中维生素清除的同时加强了对维生素 D 的贮存引起[14],肥胖者体内巨噬细胞浸润脂肪组织使机体处于一种低度的炎症状态[15],这种炎症状态可促进脂肪组织对血清中维生素的清除[16],胃旁路术后患者脂肪组织减少,这种促进作用减弱,血清中维生素 D 浓度相对术前增加;③ 新的解剖环境使胆盐与摄入的脂肪不能充分混合,脂肪吸收减少,通过食物摄入的维生素 D 不能被有效吸收,导致机体维生素 D 吸收量下降[17],钙浓度也进一步下降。文献中维生素 D 和微量元素水平未降低,可能由以上三条机制共同影响导致,此外,也可能与术后患者补充钙片、复合维生素片有关,详细机制有待进一步试验阐释。

3.2 胃旁路术与骨转换指标的变化

骨代谢的稳态依赖于骨吸收和骨形成的相对平衡,当骨吸收作用强于骨形成时,即发生骨密度下降,长期可导致骨质疏松症。Coates 等[18]发现,LRGB 术后平均 11 个月患者与未手术组相比,尿 NTX 在前组中比在后组高出 288% ($P < 0.001$),

万方数据

24h 尿钙未见明显差异；Mahdy 等[9]发现 RYGB 术后 1 年患者与未手术组相比，尿钙略有下降。而 Coates 等[18]发现骨钙素（Osteocalcin，OC）在手术组中比对照组高出 53%（$P < 0.001$），骨碱性磷酸（bone-specific alkaline phosphatase，BSAP）略增多，此外，作者对另一组 LRGB 患者分别以术后 0 个月、3 个月、9 个月作为切点研究，发现胃旁路术后 3 个月即出现骨吸收活动增加。Goode 等[19]发现胃分流减肥术后 3 年的患者与肥胖控制者相比，尿 NTX 相对骨钙素明显增加，这一现象在经过 6 个月的维生素 D 和钙补充后并未得到纠正。

另有多篇文献结果显示，胃旁路术后患者甲状旁腺激素（parathyroid hormone，PTH）明显上升。Goode 等[19]发现胃分流减肥术后 3 年的患者与肥胖控制者相比，前者血清甲状旁腺激素水平处于正常高值范围（平均 10.2 pg/ml，后者 3.4 pg/ml），这个现象在持续 6 个月的钙及维生素 D 的补充后仍然存在。Johnson 等[10]对 243 名胃旁路术患者进行 3.1～5.7 年随访后发现，患者体内维生素 D 明显下降，PTH 明显升高，58% 的患者虽然维生素 D 水平正常，但是血清 PTH 仍高于正常值。

由上可见，胃旁路术后患者体内骨转换活跃，骨吸收与骨形成均增强，前者更加明显。维生素 D 缺乏引起 PTH 上升，张增利教授等[20]认为 PTH 小剂量间歇用药可刺激成骨细胞合成新骨，连续使用会导致骨量丢失。因此，胃旁路术后 PTH 增加，骨吸收与骨形成均活跃，而 PTH 持续升高，最终可使骨吸收多于骨形成，骨量丢失，BMD 下降。

3.3 胃旁路术与脂肪细胞因子

脂肪组织能分泌多种肽类激素和细胞因子，在已发现的脂肪细胞因子中，瘦素（Leptin）、脂联素（Adiponectin）与肥胖的发生关系密切，血浆瘦素浓度与体脂量呈正相关，其可促进机体的能量消耗，血浆脂联素与肥胖呈负相关；体重增加时脂联素水平降低[21]。Holdstock 等[22]研究表明，重度肥胖患者胃旁路术后 6 个月、12 个月脂联素分别升高 36%，98%（二者 $P < 0.01$），瘦素分别降低 60%，64%（二者 $P < 0.01$）。Coates 等[18]通过对 LRGB 术后平均 11 个月的 25 名患者与 30 名未手术的病理性肥胖患者进行对照，前者的瘦素与后者相比明显下降（16.0 ± 12.8 VS 70.4 ± 35.0 ng/ml，$P < 0.001$）。瘦素、脂联素与骨代谢的关系同样密切，有研究表明血清脂联素与骨密度呈负相关[16]，体外试验发现瘦素不仅促进成骨细胞的增殖与成活，还可抑制抑制破骨细胞的生成与分化，直接影响骨形成作用和骨吸收作用[23]。Gómez 等[24]发现 RYGB 术后 1 年的肥胖患者与未手术组相比脂联素明显增加（22.6 VS 15.5 μg/ml，$P < 0.01$），BMD 轻度下降（$P > 0.05$）。

胃旁路术后患者脂肪组织减少，导致瘦素生成减少，其促进成骨细胞增殖作用和抑制破骨细胞生成、分化作用减弱，进而成骨细胞减少，破骨细胞相对增多，骨吸收作用大于骨生成，另一方面，血清脂联素水平升高，骨密度下降，二者综合作用于骨密度，使其下降。

4 小结

减肥手术尤其是胃旁路术的效果是毋庸置疑的，它在减少病态肥胖患者多余体重的同时也缓解甚至治愈了肥胖并发症，然而胃旁路术本身改变了体内胃肠道的正常解剖位置，部分肥胖患者术前就存在维生素 D 缺乏，手术后进食受限与营养吸收不良使体内钙、维生素 D 等减少更加严重，进而引起 PTH 升高，PTH 持续升高引起继发性甲状旁腺功能亢进，骨吸收与骨生成活跃，骨吸收作用大于骨生成，最终导致 BMD 下降，严重者可引起骨质疏松症，此外，瘦素、脂联素等在术后的变化及其与骨代谢的关系，但具体机制仍有待进一步深入研究。

大部分肥胖患者术前即存在维生素 D 缺乏，胃分流减肥术后患者口服维生素 D 至今未有人提供标准剂量，目前对于胃旁路术术后回顾性研究，时间多为术后 1 年，最长者不超过 5 年，长时间的回顾性研究的意义更大，因此 RYGB 术后患者体内生物学长期指标（PTH、BMD、Ca、VitD、尿 NTX、骨钙素等）如何变化仍有待定期的术后随访及更多实验来阐明。此外，已绝经女性本身即为骨质疏松症高风险人群，这一特殊人群进行 RYGB 术后体内骨代谢如何变化，至今仍缺乏系统和具体的评估。

【参考文献】

[1] Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, et al. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. JAMA, 2010, 303(3): 235-241.

[2] Popkin BM. Recent dynamics suggest selected countries catching up to US obesity. Am J Clin Nutr, 2010, 91(1): 284S-288S.

[3] Hubbard VS, Hall WH. Gastrointestinal Surgery for Severe Obesity. Obes Surg, 1991, 9(1): 257-265.

[4] Lee WJ, Wang W. Bariatric surgery: Asia-Pacific perspective. Obes Surg, 2005, 15(6): 751-757.

[5] 李志洪，李永国. 减重外科进展. 中国现代手术学杂志，2008，12(1)：72-76.

万方数据

[6] Buchwald H, Williams SE. Bariatric surgery worldwide 2003. Obes Surg, 2004, 14: 1157-1164.

[7] Schauer PR, Ikramuddin S, Gourash W, et al. Outcomes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. Ann Surg, 2000, 232(4): 515-529.

[8] Snijder MB, van Dam RM, Visser M, et al. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone level: a population-based study in older men and women. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(7): 4119-4123.

[9] Mahdy T, Atia S, Farid M, et al. Effect of roux-en Y gastric bypass on bone metabolism in patients with morbid obesity: mansoura experiences. Obes Surg, 2008, 18(12): 1526-1531.

[10] Johnson JM, Maher JW, Samuel I, et al. Effects of gastric bypass procedures on bone mineral density, calcium, parathyroid hormone, and vitamin D. J Gastrointest Surg, 2005, 9(8): 1106-1110.

[11] De Prisco C, Levine SN. Metabolic bone disease after gastric bypass surgery for obesity. Am J Med Sci, 2005, 329(2): 57-61.

[12] Gong K, Gagner M, Pomp A, et al. Micronutrient deficiencies after laparoscopic gastric bypass: recommendations. Obes Surg, 2008, 18(9): 1062-1066.

[13] Ybarra J, Sánchez-Hernández I, Gich T, et al. Unchanged hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in morbid obesity after bariatric surgery. Obes Surg, 2005, 15(3): 330-335.

[14] Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, et al. Decreased bioavailability of Vitamin D in obesity. Am J Clin Nutr, 2000, 72(3): 690-693.

[15] John BJ, Irukulla S, Abulafi AM, et al. Systematic review: adipose tissue, obesity and gastrointestinal diseases. Aliment Pharmacol Ther, 2006, 23(11): 1511-1523.

[16] Compher CW, Badellino KO, Boullata JI. Vitamin D and the bariatric surgical patient: A review. Obes Surg, 2008, 18(2): 220-224.

[17] Slater GH, Ren CF, Siegel N, et al. Serum fat-soluble vitamin deficiency and abnormal calcium metabolism after malabsorptive bariatric surgery. J Gastrointest Surg, 2004, 8(1): 48-55.

[18] Coates PS, Fernstrom JD, Fernstorm JD, et al. Gastric bypass surgery for morbid obesity leads to an increase in bone turnover and a decrease in bone mass. J Clin Endocrinol Metab, 2004, 89(3): 1061-1065.

[19] Goode LR, Brolin RE, Chowdhury HA, et al. Bone and gastric bypass surgery: effects of dietary calcium and vitamin D. Obes Res, 2004, 12(1): 40-47.

[20] 张增利, 刘忠厚. 骨质疏松研究新进展. 中国骨质疏松杂志, 2006, 12(2): 107-112.

[21] 刘蜜, 姜萍. 饮食诱导肥胖及肥胖抵抗与脂肪细胞因子. 中国比较医学杂志, 2009, 19(6): 62-65.

[22] Holdstock C, Engstrom BE, Ohrvall M, et al. Ghrelin and adipose tissue regulatory peptides: effect of gastric bypass surgery in obese humans. J Clin Endocrinol Metab, 2003, 88(7): 3177-3183.

[23] 张蒙娟, 董进. 瘦素对成骨细胞增殖及 Collagen I 和 Cbfa1 mRNA 表达的影响. 中国骨质疏松杂志, 2010, 6(3): 177-180.

[24] Gómez JM, Vilarrasa N, Masdevall C, et al. Regulation of bone mineral density in morbidly obese women: a cross-sectional study in two cohorts before and after bypass surgery. Obes Surg, 2009, 19(3): 345-350.

(收稿日期: 2011-01-17)

(上接第 752 页)

[20] Schilling AF, Schinke T, Munch E. et al. Increased bone formation in mice lacking apolipoprotein E. Bon Miner Res, 2005, 20: 274-282.

[21] Wang Min, Zhao Li-ling, Li Xian-ping, et al. Changes in bone mineral density and microarchitecture with advancing age in the male apolipoprotein E knockout mice. Chin J Endocrinol Metab, 2010, 26 (5): 406-410.

[22] Kawamura N, Kugimiya F, Ushima Y, et al. Akt 1 in osteoblasts and osteoclasts controls bone remodeling. PLOS ONE, 2007, 2(10): e1058.

[23] Hilton MJ, Tu XL, Wu XM, et al. Notch signaling maintains bone marrow messenchymal progenitors by suppressing osteoblast differention. Nature medicine, 2008, 14(3): 306-314.

(收稿日期: 2011-01-17)

万方数据

万方数据 WANFANG DATA 文献链接

胃旁路术与骨代谢

作者： 朱紫薇， 金晖， ZHU Ziwei， JIN Hui
作者单位： 东南大学附属中大医院内分泌科,南京,210009
刊名： 中国骨质疏松杂志 ISTIC
英文刊名： CHINESE JOURNAL OF OSTEOPOROSIS
年，卷(期)： 2011,17(8)

本文链接：http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201108023.aspx