

述评

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2022.12.001

代谢综合征在相关皮肤病中的研究进展

宋萌萌 李曦芝 骆志成

欢迎扫码观看
文章视频简介

通信作者简介: 骆志成, 主任医师、教授, 硕士研究生导师, 兰州大学第二医院皮肤科科主任, 中国皮肤科医师协会优秀中青年医师奖获得者。1998年毕业于北京大学医学部, 获得皮肤病与性病学博士学位。从事皮肤科医、教、研工作30余年, 研究领域主要为银屑病和真菌病。担任中国医师协会皮肤科医师分会常委、中国微生物学会真菌专业委员会委员、中华医学会激光医学分会委员、甘肃省医学会激光医学分会主委、甘肃省皮肤性病学会分会副主委、甘肃省医师协会皮肤科医师分会副会长,《中华皮肤科杂志》《国际皮肤性病学杂志》《中国真菌学杂志》编委。主持甘肃省自然科学基金、省中医药局及院内基金等10项课题。发表学术论文50余篇, 参编著作10余部。

【摘要】 代谢综合征(MS)是一组以血脂异常、高血压、腹型肥胖、胰岛素抵抗为主要表现的临床综合征, 是糖尿病和心血管疾病的危险因素。近年来MS与皮肤病方面的研究日益增多, 该文就MS在相关皮肤病包括银屑病、痤疮、化脓性汗腺炎、黑棘皮病、扁平苔藓及雄激素性脱发等发病机制的研究进展作一综述, 为MS及相关皮肤病的防治提供新的思路。

【关键词】 代谢综合征; 皮肤病; 发病机制

Research progress on metabolic syndrome in related skin diseases Song Mengmeng, Li Xizhi, Luo Zhicheng. Department of Dermatology, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China
Corresponding author, Luo Zhicheng, E-mail: luozhc@lzu.edu.cn

【Abstract】 Metabolic syndrome is a set of clinical syndromes with dyslipidemia, hypertension, abdominal obesity and insulin resistance as the main manifestations, and is a risk factor for diabetes mellitus and cardiovascular diseases. In recent years, more and more researches on metabolic syndrome and skin diseases have been conducted. In this article, the research progress on metabolic syndrome in the pathogenesis of related skin diseases including psoriasis, acne, hidradenitis suppurativa, acanthosis nigricans, lichen planus and androgenetic alopecia was elucidated, aiming to provide new ideas for the prevention and treatment of metabolic syndrome and related skin diseases.

【Key words】 Metabolic syndrome; Skin disease; Pathogenesis

皮肤覆盖全身表面, 是人体最大的器官, 参与全身机能活动, 皮肤状态可在一定程度上反映机体的内部情况。有些皮肤病不仅累及皮肤, 还与机体系统密切联系, 可作为疾病的外在表现。代谢综合征(MS)是一组以血脂异常、高血压、腹型肥胖、胰岛素抵抗(IR)为主要表现的临床综合征, 其与皮肤病之间的关系引起了越来越多的关注。研究表明, MS与多种皮肤病相关, 机体代谢障碍导致一系列病理生理变化进而诱发皮肤病。本文主要从胰岛素信号转导、IR以及慢性

炎症3个方面对MS在相关皮肤病发病机制中的研究进展做一综述, 以期对MS及相关皮肤病的诊治提供新思路。

一、MS定义及发病机制

MS使用最广泛的定义是美国国家胆固醇教育计划成人治疗专家组第3次报告提出的标准^[1]。目前由脂肪相关细胞因子介导的IR是公认的MS发病机制, 普遍认为IR主要是由胰岛素信号转导通路受损导致的。正常情况下, 胰岛素与其

受体结合,导致受体自体磷酸化,继而募集并结合下游衔接分子,如胰岛素受体底物(IRS)或生长因子结合蛋白2,激活细胞内丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路和磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)信号转导通路^[2]。这些通路不仅影响三大营养物质(糖类、脂类和蛋白质)代谢,还通过调节基因表达控制细胞增殖、分化和凋亡。任意环节异常都可能造成胰岛素生物学效应下降,导致IR的发生。TNF- α 和多种脂肪因子(瘦素、脂联素等)可分别通过其受体激活多种磷酸激酶,致使IRS蛋白质丝氨酸残基磷酸化。异常磷酸化的IRS不能与胰岛素受体 β 亚基相互作用,从而影响胰岛素的信号转导。

IR是由于外周靶器官(如骨骼肌和脂肪细胞等)对胰岛素的敏感性下降,对葡萄糖的摄取利用率降低,导致糖脂代谢紊乱,机体代偿性分泌,细胞对胰岛素的敏感性进一步降低,加剧代谢障碍,从而引起高胰岛素血症、高血糖、血脂异常。机体处于IR状态时,内皮细胞胰岛素受体表达减少,同时抑制PI3K信号通路,一氧化氮生成减少,内皮细胞功能紊乱,诱发高血压^[3]。这些最终引起MS、动脉粥样硬化性心血管疾病的发生。

二、MS与皮肤病

1. MS与银屑病

银屑病的发生、进展与一些细胞因子密切相关,如TNF- α 、IL-6、脂肪细胞因子等,而这些因子又可通过多种途径导致IR,引发MS。这种MS状态又反过来促进慢性炎症加重和血管生成,导致银屑病的易感性和严重性进一步加重。

TNF- α 是银屑病发病的主要因素之一,于患者血液中和皮损处高表达,诱导T淋巴细胞募集于皮损和关节处,TNF- α 通过调节核因子 κ B1(可控制多种炎症基因转录并诱导细胞程序性凋亡)致使血管再生及表皮过度增生^[4]。TNF- α 也可通过作用于脂肪和肌肉细胞引起胰岛素信号转导缺陷,影响胰岛素受体/IRS/PI3K途径中胰岛素信号转导,并抑制脂肪细胞分泌脂联素。脂联素的下降增加TNF- α 、IL-6等炎症因子的分泌,加重银屑病表皮细胞功能障碍和慢性炎症反应^[5]。瘦素不仅能通过影响胰岛素通路和糖脂代谢的方式调节胰岛素的敏感性,还可加重Th1-Th17/Th2

相关细胞因子的表达失衡,即增强Th1细胞功能并抑制Th2细胞功能,促进角质形成细胞增殖并分泌TNF- α 、IL-6等炎症因子^[6]。同样,过表达的IL-6不仅会刺激角质形成细胞过度增殖并抑制其凋亡,还可抑制IRS酪氨酸磷酸化及胰岛素受体表达,加快胰岛素激活丝氨酸/苏氨酸激酶(AKT),AKT信号通路功能异常与细胞失常的增殖和分化有关。此外,有研究认为银屑病易感基因PSORS2-4、CDKAL1、PTPN22、APOE等与代谢性疾病相关^[7]。

一些传统的银屑病药物已被证明对机体代谢有负面影响,如环孢素可加重高血压,阿维A可引起血脂异常。因此,在给予银屑病患者系统用药之前应监测其代谢情况。近年来有研究报道,一些降糖药物(噻唑烷二酮类和双胍类化合物等)也可以通过多途径调节信号转导通路以减轻炎症反应从而改善银屑病患者的症状^[8]。有研究表明,病态肥胖银屑病患者通过减肥手术减轻体重,与银屑病严重程度的明显降低相关^[9]。因此,超重或肥胖的人群适当控制体重也可以改善银屑病的症状。

2. MS与痤疮

MS和痤疮的共同发病机制可能是雷帕霉素靶蛋白复合体1(mTORC1)机制靶点活性增强。西方饮食(高糖、高碳水化合物及高乳制品)和青春期是发生痤疮的两个主要危险因素,可促进胰岛素和胰岛素样生长因子-1(IGF-1)参与的PI3K/AKT信号通路活化,活化的AKT通过抑制结节性硬化症(TSC)2刺激mTORC1活性^[10]。核糖体蛋白S6激酶1(S6K1)是mTORC1的下游靶点,可促进IRS的丝氨酸/苏氨酸磷酸化,通过拮抗酪氨酸磷酸化从而诱导IR。mTORC1还可刺激固醇调节元件结合蛋白1(SREBP-1)加速脂质产生,促进痤疮丙酸杆菌在皮肤定植以及生物膜的生成,诱发或加重痤疮^[11]。IGF-1不仅对雄激素合成有刺激作用,还能调节雄激素受体信号转导,诱导二氢睾酮生成增多,促进皮脂腺细胞生长和增殖^[10]。值得注意的是,胰岛素以及IGF-1激活的PI3K/AKT信号转导通路,使叉头盒蛋白O1磷酸化后转位至胞质而失去活性,减弱对雄激素受体的抑制,促进脂质合成。此外,低表达的脂联素可增强mTORC1信号和mTORC1/S6K1介导的IR。内分泌失调的多囊卵

巢综合征患者会产生痤疮,而多囊卵巢综合征本身也与MS有关^[12]。

二甲双胍通过抑制mTORC1活性来改善痤疮。一项随机对照研究也提示二甲双胍可作为一种治疗痤疮的辅助用药^[13]。另外,有研究报道了血糖指数低和低血糖负荷饮食可以缩小皮脂腺、减少痤疮患者IGF-1和SREBP-1表达、降低炎症反应,从而延缓皮脂生成并改善痤疮的临床症状^[14]。因此痤疮不应只进行单纯治疗,应共同干预饮食和代谢。

3. MS与化脓性汗腺炎(HS)

HS病变区域的大量巨噬细胞和树突状细胞表达Toll样受体,包括TNF- α 和IL-1 β 等,促炎细胞因子数量增加^[15]。许多炎症通路参与HS的发病机制,如TNF- α 等炎症因子通路失调改变胰岛素受体的下游信号通路,推测这是导致HS发生IR和MS的机制之一。最新研究发现mTORC1在HS中过表达,干扰胰岛素信号转导通路,导致IR的发生,与痤疮部分机制一致^[16]。

HS患者常合并MS,可能与慢性炎症、过多脂肪累积相关,这也提示肥胖是加重MS的因素之一^[16]。在超重或肥胖的HS患者中,皮肤皱褶处易摩擦,更易发生汗液滞留,进一步加重HS病情。因此HS患者应积极进行体质量管理。有研究发现,治疗IR和高血糖的药物二甲双胍对于控制HS症状有一定的疗效,进一步证实胰岛素和葡萄糖在HS发病机制中的重要作用^[17]。

4. MS与黑棘皮病

黑棘皮病是最常与IR、MS、糖尿病、多囊卵巢综合征、内脏恶性肿瘤等相关的皮肤病之一。在伴有高胰岛素血症的肥胖人群中,IR和代偿性高胰岛素血症可抑制胰岛素样生长因子结合蛋白的表达,促使血浆游离IGF-1水平升高,导致过度角化和乳头瘤样增生^[18]。此外,在IR状态下,机体分泌大量胰岛素,可直接激活角质形成细胞和成纤维细胞上IGF-1受体促进黑棘皮病的发生,表现为皮肤色素沉着、天鹅绒样增生、形成疣状赘生物^[19]。黑棘皮病色素沉着并非黑素细胞增加,而是继发于棘层肥厚和表皮乳头瘤样增生。

有研究发现伴有肥胖的黑棘皮病患者较正常对照组的胰岛素水平明显升高,因此认为黑棘皮病是IR的皮肤标志之一^[20]。降糖药物二甲双胍

通过增加胰岛素受体数量提高机体对胰岛素的敏感性进而改善IR。此外,减肥(低热量饮食、适当体育锻炼)也可改善IR,从而缓解患者的皮肤症状。

5. MS与扁平苔藓

扁平苔藓是一种T淋巴细胞介导的针对基底细胞的自身免疫性疾病。扁平苔藓发病机制复杂,可能是对表皮某些抗原的异常迟发性过敏反应导致基底角质形成细胞凋亡。T淋巴细胞接收到经抗原提呈细胞加工处理后的信息,释放相关细胞因子,使T淋巴细胞活化、过度增殖,并向表皮层移动。基底细胞被细胞因子、淋巴毒素以及细胞毒性T细胞损伤和破坏,从而形成扁平苔藓样皮损。活化的T淋巴细胞触发IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IFN- γ 和TNF- α 等促炎细胞因子释放,这些细胞因子可通过与自身细胞因子受体结合,激活多个下游通路,如JAK-STAT信号转导通路、MAPK信号转导通路和调节核因子 κ B1通路发挥生物学效应,导致全身慢性炎症,从而促进IR、肥胖、高血压和MS的发生与发展^[21]。目前扁平苔藓和MS的具体相关机制尚不完全明确,仍需进一步研究。

扁平苔藓临床分型较多,治疗方法多样。有学者根据发病机理,尝试应用JAK抑制剂等药物。托法替尼可抑制下游通路,即抑制角质形成细胞和淋巴细胞的JAK-STAT信号转导通路,又减轻炎症反应,改善症状^[22]。Kumar等^[23]发现扁平苔藓与血脂异常、糖尿病明显相关,因此筛查扁平苔藓患者的血脂、血糖等代谢指标有助于扁平苔藓的早期发现和早期治疗。

6. MS与雄激素性脱发(AGA)

目前研究认为,遗传和雄激素是AGA的主要发病因素。关于AGA和MS之间的发病机制可能与以下因素有关:①血清高雄激素水平,重度AGA患者头皮毛囊雄激素受体过表达,血清中存在高浓度的游离睾酮和总睾酮,可促进高血压、高胆固醇血症和动脉粥样硬化的发生^[24]。同时雄激素也可能有加重IR、内皮功能障碍和炎症的作用。②高胰岛素血症,高水平的胰岛素可诱发雄激素局部产生和增多并通过5 α -还原酶转化为二氢睾酮,二氢睾酮与毛囊内雄激素受体相结合,降低腺苷酸环化酶活性,刺激毛囊微型化相关基因表达。另外,由IR产生的血管活性物质可造

成血管内皮细胞功能障碍,微循环紊乱,毛囊周围毛细血管收缩,毛囊营养供给不足,导致毛囊退化(微型化),最终表现为脱发^[25]。③慢性炎症,AGA患者毛囊及其周围的微炎症在脱发的发生和进展中有着重要的作用,前炎症细胞因子(如IL-1、TNF- α)介导长期慢性炎症,其中IL-1与IR相关,TNF- α 导致毛囊退行性变和脱发^[26]。

有研究证实MS与AGA相关,AGA患者发生高血压和高血脂的风险相对正常对照组较高,因此应对AGA患者人群中潜在的MS进行筛查,以早期防治或减少并发症的发生^[24]。

7. MS与其他

普遍认为罹患糖尿病易引发皮肤细菌和真菌感染,如丹毒、蜂窝织炎及体癣等。有学者提出肥胖和糖尿病与丹毒的复发明显相关,是其发生及复发的危险因素^[27]。Cheong等^[28]认为无论代谢表型如何,肥胖是蜂窝织炎的独立危险因素。同时,有学者发现糖尿病、高血压和高血脂血症是复发性蜂窝织炎的危险因素^[29]。另外,Cheikhrouhou等^[30]的研究显示糖尿病患者合并真菌性皮肤病高达79.34%。关于MS与感染性皮肤病的关系有待进一步研究。

三、总结和展望

综上所述,MS与许多皮肤病之间存在共同的发病机制,其中胰岛素信号转导、IR和慢性炎症等参与多种皮肤病的发生和发展,提示某些皮肤病可能是全身疾病的皮肤表现。对MS与相关皮肤病的病因及发病机制的不断探索和研究,有助于正确认识和早期诊断、早期治疗相关疾病,同时早期预防并发症的发生,并为开发新的治疗策略提供思路。在临床工作中,应充分认识某些皮肤病并发代谢性疾病的可能,注重对患者代谢情况(如血糖、血压及血脂)进行筛查,及时关注患者代谢紊乱导致的临床表现并进行及早干预。同时也需警惕MS患者罹患皮肤病的潜在风险,在调整代谢异常的同时治疗皮肤病。此外,调整饮食和代谢评估等辅助治疗措施也可减轻患者痛苦、提高生活质量。

参 考 文 献

- [1] Grundy S M, Cleeman J I, Daniels S R, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, 2005, 112 (17): 2735-2752.
- [2] 李小勤,钱增堃,朱文娟,等.胰岛素和胰岛素样生长因子与肿瘤的相关性研究进展. *临床与实验病理学杂志*, 2018, 34 (1): 77-79.
- [3] Mancusi C, Izzo R, Di Gioia G, et al. Insulin resistance the hinge between hypertension and type 2 diabetes. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2020, 27 (6): 515-526.
- [4] Lee H, Huang D Y, Chang H C, et al. Blimp-1 upregulation by multiple ligands via EGFR transactivation inhibits cell migration in keratinocytes and squamous cell carcinoma. *Front Pharmacol*, 2022, 13 : 763678.
- [5] Ruiyang B, Panayi A, Ruifang W, et al. Adiponectin in psoriasis and its comorbidities: a review. *Lipids Health Dis*, 2021, 20 (1): 87.
- [6] Hwang J, Yoo J A, Yoon H, et al. The role of leptin in the association between obesity and psoriasis. *Biomol Ther (Seoul)*, 2021, 29 (1): 11-21.
- [7] 应洁雅,相文忠,宋秀祖.代谢综合征与皮肤病. *中华皮肤科杂志*, 2021, 54 (7): 642-645.
- [8] Lin L, Xu X, Yu Y, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide therapy for psoriasis patients with type 2 diabetes: a randomized-controlled trial. *J Dermatolog Treat*, 2022, 33 (3): 1428-1434.
- [9] Hossler E W, Wood G C, Still C D, et al. The effect of weight loss surgery on the severity of psoriasis. *Br J Dermatol*, 2013, 168 (3): 660-661.
- [10] Cong T X, Hao D, Wen X, et al. From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents. *Arch Dermatol Res*, 2019, 311 (5): 337-349.
- [11] Melnik B C. Acne vulgaris: the metabolic syndrome of the pilosebaceous follicle. *Clin Dermatol*, 2018, 36 (1): 29-40.
- [12] Escobar-Morreale H F. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14 (5): 270-284.
- [13] Robinson S, Kwan Z, Tang M M. Metformin as an adjunct therapy for the treatment of moderate to severe acne vulgaris: a randomized open-labeled study. *Dermatol Ther*, 2019, 32 (4): e12953.
- [14] Burris J, Shikany J M, Rietkerk W, et al. A low glycemic index and glycemic diet decreases insulin-like growth factor-1 among adults with moderate and severe acne: a short-duration, 2-week randomized controlled trial. *J Acad Nutr Diet*, 2018, 118 (10): 1874-1885.
- [15] 宋凡君,肖斌,汤红燕,等.反常性痤疮发病机制的研究进展. *实用皮肤病学杂志*, 2018, 11 (6): 357-359, 363.
- [16] Phan K, Charlton O, Smith S D. Hidradenitis suppurativa and metabolic syndrome-systematic review and adjusted meta-analysis. *Int J Dermatol*, 2019, 58 (10): 1112-1117.
- [17] Jennings L, Hambly R, Hughes R, et al. Metformin use in hidradenitis suppurativa. *J Dermatol Treat*, 2020, 31 (3): 261-263.

- [18] 刘鑫, 汤红燕, 骆志成. 胰岛素抵抗在相关皮肤病中的研究进展. 中国医学科学院学报, 2020, 42 (2): 247-250.
- [19] Uzuncakmak T K, Akdeniz N, Karadag A S. Cutaneous manifestations of obesity and the metabolic syndrome. Clin Dermatol, 2018, 36 (1): 81-88.
- [20] Daye M, Selver Eklioglu B, Atabek M E. Relationship of acanthosis nigricans with metabolic syndrome in obese children. J Pediatr Endocrinol Metab, 2020, 33 (12): 1563-1568.
- [21] Ying J, Xiang W, Qiu Y, et al. Risk of metabolic syndrome in patients with lichen planus: a systematic review and meta-analysis. PLoS One, 2020, 15 (8): e0238005.
- [22] Damsky W, Wang A, Olamiju B, et al. Treatment of severe lichen planus with the JAK inhibitor tofacitinib. J Allergy Clin Immunol, 2020, 145 (6): 1708-1710.e2.
- [23] Kumar S A, Krishnam Raju P V, Gopal K V T, et al. Comorbidities in lichen planus: a case-control study in Indian patients. Indian Dermatol Online J, 2019, 10 (1): 34-37.
- [24] Danesh-Shakiba M, Poorolajal J, Alirezai P. Androgenetic alopecia: relationship to anthropometric indices, blood pressure and life-style habits. Clin Cosmet Investig Dermatol, 2020, 13: 137-143.
- [25] Lie C, Liew C F, Oon H H. Alopecia and the metabolic syndrome. Clin Dermatol, 2018, 36 (1): 54-61.
- [26] Katzer T, Leite Junior A, Beck R, et al. Physiopathology and current treatments of androgenetic alopecia: going beyond androgens and anti-androgens. Dermatol Ther, 2019, 32 (5): e13059.
- [27] Chamli A, Jaber K, Ben Lagha I, et al. Factors associated with acute and recurrent erysipelas in a young population: a retrospective of 147 cases. Tunis Med, 2021, 99 (8): 886-889.
- [28] Cheong H S, Chang Y, Joo E J, et al. Metabolic obesity phenotypes and risk of cellulitis: a cohort study. J Clin Med, 2019, 8 (7): 953.
- [29] Norimatsu Y, Norimatsu Y. Malnutrition, hypertension, and hyperlipidemia as risk factors for recurrent cellulitis. J Vasc Surg Cases Innov Tech, 2021, 7 (2): 343.
- [30] Cheikhrouhou S, Attoini A, Aloui D, et al. Epidemiological, clinical and mycological study of dermatomycosis in diabetic patients. Tunis Med, 2021, 99 (8): 911-918.

(收稿日期: 2022-06-25)

(本文编辑: 杨江瑜)