

银屑病与代谢综合征综述

王睿, 李承新, 李恒进

解放军总医院 皮肤科, 北京 100853

摘要: 银屑病为一种免疫介导的炎症性皮肤病。代谢综合征是一组相互关联的代谢异常疾病。流行病学研究显示银屑病与代谢综合征有相关性, 且两者之间可能是相互作用、相互促进发展的关系。本文就银屑病与代谢综合征相关性及其相互作用的分子机制、临床意义做一综述。

关键词: 银屑病; 代谢综合征; 系统性炎症

中图分类号: R 758.63; R 589 **文献标志码:** A **文章编号:** 2095-5227(2017)04-0379-03 **DOI:** 10.3969/j.issn.2095-5227.2017.04.024

网络出版时间: 2017-03-08 11:43 **网络出版地址:** http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20170308.1143.008.html

A review of psoriasis and metabolic syndrome

WANG Rui, LI Chengxin, LI Hengjin

Department of Dermatology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: LI Hengjin. Email: lhengjin@163.com

Abstract: Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease, and metabolic syndrome is a combination of central obesity, dyslipidemia, glucose intolerance and elevated blood pressure. Many epidemiological surveys have revealed the association between psoriasis and metabolic syndrome. These evidences suggest the presence of each of the two diseases may promote the progression of the other. Herein, we review the association between psoriasis and metabolic syndrome, the possible mechanism of mutual effect of these two diseases, and suggestion for clinical practice of dermatologists.

Keywords: psoriasis; metabolic syndrome; systemic inflammation

银屑病是一种以炎症细胞浸润、表皮细胞过度增殖、毛细血管扩张为特点的慢性复发性皮肤病, 其患病率为0.1%~3%, 发病率有种族差异。目前认为其发病机制是在遗传和环境因素共同作用下, 由先天性免疫和获得性免疫共同介导引起炎症^[1]。代谢综合征是一组代谢异常性疾病。世界卫生组织将一组包括肥胖、血脂异常、高血压、糖耐量异常等可引起心血管疾病和糖尿病的代谢异常称为代谢综合征^[2]。流行病学研究显示银屑病与代谢综合征具有相关性, 但两者间的具体联系尚不清楚。本文对银屑病与代谢综合征的相关性研究进行综述, 并讨论这种相关性的具体机制及临床意义。

1 银屑病与代谢综合征的关系

越来越多的国内外研究证实在银屑病患者中代谢综合征的患病率明显增高^[3-5]。代谢综合征的发病率与银屑病的病情相关。重度银屑病患者较轻度者更易发生肥胖和糖尿病等异常^[6]。英国一项大样本研究显示将银屑病患者根据病情严重程度分为轻、中、重度组, 其代谢综合征的发病率分别为22%、56%、98%^[7]。多项研究显示针对代谢综合

征的治疗如控制饮食可以改善银屑病的病情^[8]。一些随机对照试验显示伴有代谢综合征的银屑病患者使用二甲双胍、吡格列酮或长效胰岛素增敏剂如利拉鲁肽, 可以改善银屑病病情^[9-10]。

以上研究说明银屑病与代谢综合征之间具有紧密的联系。但这种联系的具体机制尚不十分清楚, 多数学者认为银屑病与代谢综合征是相互作用的关系。

2 银屑病与代谢综合征相互作用机制

2.1 银屑病进程(psoriatic march)与代谢综合征 “银屑病进程”是由Boehncke等^[11]在2011年首次提出, 这个概念描述了银屑病发展到较严重程度时形成系统性炎症, 系统性炎症又引起胰岛素抵抗、形成多种代谢异常, 继而形成糖尿病和心血管疾病。

系统性炎症最典型标志是血清C反应蛋白(C-reaction protein, CRP)水平明显升高^[12]。有研究显示伴有代谢综合征、心血管疾病的银屑病患者, 血清CRP水平明显高于不伴有以上并存病的银屑病患者^[13]。TNF- α 和IL-6、IL-8、IL-12、IL-17和IL-18等炎症因子的血清水平与银屑病的严重程度呈正相关^[14]。

研究显示血清中多种炎症因子的水平与胰岛素抵抗程度呈正相关^[15]。具有胰岛素抵抗的患者其血清CRP水平较正常对照明显升高^[16]。研究显示炎症通路可以直接或间接影响胰岛素通路, 阻碍胰岛素发挥作用, 形成胰岛素抵抗。TNF- α 和多种脂肪细胞因子可以分别通过其受体激活多种磷酸激酶, 这些磷酸激酶可以使胰岛素受体底物-1(insulin

收稿日期: 2016-12-26

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81572680)

Supported by the National Natural Science Foundation of China(81572680)

作者简介: 王睿, 女, 在读博士, 医师。研究方向: 银屑病与代谢综合征的相关性及相关分子机制、临床意义。Email: wr0699@163.com

通信作者: 李恒进, 男, 学士, 主任医师, 主任。Email: lhengjin@163.com

receptor substrate-1, IRS-1)蛋白质丝氨酸残基磷酸化。这种IRS-1的异常磷酸化使其不能与胰岛素受体Beta亚基相互作用,由此阻止了胰岛素信号通路^[17]。

胰岛素抵抗是由于组织细胞对胰岛素的敏感性降低。当机体组织细胞出现胰岛素抵抗时可以引起糖脂代谢异常,同时这种细胞代谢紊乱的状态又会使细胞对胰岛素的敏感性进一步下降,加剧代谢障碍,从而形成高血糖、高胰岛素血症,极低密度脂蛋白水平增高,高密度脂蛋白水平降低,最终引起代谢综合征、心血管疾病^[18]。

2.2 脂肪细胞因子与银屑病 脂肪组织除了可以合成脂质和储存能量外,也是一个活跃的内分泌器官,可以分泌多种蛋白质,这些由脂肪组织分泌的蛋白质称为脂肪细胞因子。许多脂肪细胞因子不仅具有调节代谢的作用,同时也具有促炎症作用。向心性肥胖患者过量的脂肪组织可以产生大量的脂肪细胞因子并进入血液,对系统炎症的形成和维持有一定的作用。这些脂肪细胞因子可能是代谢综合征和银屑病之间联系的分子基础^[19]。

瘦素是一种脂肪细胞因子,为OB基因的产物,通过激活瘦素受体行使其生物学功能。循环中瘦素水平与脂肪组织的含量呈正相关,临床上可以用来反映脂肪的百分含量。抑制食欲、调节能量平衡是瘦素的主要生理功能^[20]。研究表明银屑病患者血清瘦素水平明显高于健康人,高瘦素血症为银屑病的独立的危险因素^[21]。瘦素可以作用于多种炎症细胞,如保护T淋巴细胞并调节T细胞增殖,通过调节多种细胞因子的表达调控1型和2型辅助型T细胞的平衡^[22];增强单核细胞的活性并促进其吞噬作用和细胞因子的产生^[23]。瘦素也可以促进角质形成细胞增殖、阻碍分化,并刺激角质形成细胞分泌TNF- α 、IL-6、IL-8等炎症因子^[24]。这些发现提示代谢综合征可能通过高水平瘦素促进银屑病的发生发展。

3 认识二者关系的临床意义

大部分皮肤科医生和银屑病患者对银屑病与代谢综合征的关系认识不足^[25]。皮肤科医生应从系统性炎症的角度认识银屑病,考虑患者可能伴随代谢综合征、心血管疾病等。检查患者的代谢情况,及时发现代谢异常和心血管疾病的高危因素,向患者建议就诊相关专科医生。在制订诊疗策略时应应对银屑病及代谢障碍、心血管疾病进行综合管理,宣传健康的生活方式^[26]。

银屑病的系统治疗对代谢有负面作用。环孢素可以引起高血压、胰岛素抵抗、血脂异常,高尿酸血症等心血管疾病是环孢素的绝对禁忌证,阿维A会引起高三酰甘油血症和高胆固醇血症。因此,在给予银屑病患者系统用药前应对其代谢情况进行监测^[27]。

心血管疾病是银屑病患者不良预后的最主要原因^[28]。因此,银屑病的治疗目标不仅是消除皮损,还有阻断银屑病进程,阻止银屑病向代谢综合征、心血管疾病方向发展。抗TNF- α 治疗可以降低低密度脂蛋白和三酰甘油水平,并阻断动脉粥样硬化进程^[29]。代谢综合征患者使用TNF- α 抑

制剂可以使系统炎症和凝血因子水平大幅下降^[30],这些结果提示抗TNF- α 治疗可以降低系统炎症水平。

4 结语

银屑病与代谢综合征及心血管疾病等多种疾病相关。促炎症因子和脂肪细胞因子在代谢综合征、心血管疾病等银屑病合并症的发病中起重要作用。其机制可能是银屑病形成的系统性炎症因子引起胰岛素抵抗,进而形成代谢障碍。因此,不能简单地认为银屑病是一种皮肤疾病,而是一种系统性炎症性疾病。在临床实践中,对银屑病进行多学科综合管理;对患者的代谢情况进行监测;避免使用加重代谢障碍的治疗方法;运用生物制剂减轻系统炎症,同时治疗银屑病并改善代谢障碍。

参考文献

- Schreive BS, Boehncke WH. Psoriasis, in Psoriatic Arthritis and Psoriasis [M]. Berlin: Springer, 2016: 129-137.
- Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, et al. The metabolic syndrome [J]. Lancet, 2010, 375 (9710): 181-183.
- Zindanci I, Albayrak O, Kavala M, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis [JOL]. https://www.hindawi.com/journals/tswj/2012/312463.
- Miller IM, Ellervik C, Zarchi K, et al. The association of metabolic syndrome and psoriasis: a population- and hospital-based cross-sectional study [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2015, 29 (3): 490-497.
- Danielsen K, Wilsgaard T, Olsen AO, et al. Elevated odds of metabolic syndrome in psoriasis: a population-based study of age and sex differences [J]. Br J Dermatol, 2015, 172 (2): 419-427.
- Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. J Am Acad Dermatol, 2013, 68 (4): 654-662.
- Langan SM, Seminara NM, Shin DB, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom [J]. J Invest Dermatol, 2012, 132 (3 Pt 1): 556-562.
- Naldi L, Conti A, Cazzaniga S, et al. Diet and physical exercise in psoriasis: a randomized controlled trial [J]. Br J Dermatol, 2014, 170 (3): 634-642.
- Reid CT, Tobin AM, Ahern T, et al. Liraglutide in combination with acitretin for severe recalcitrant psoriasis [J]. Br J Dermatol, 2013, 169 (1): 230-231.
- Singh S, Bhansali A. Randomized placebo control study of insulin sensitizers (Metformin and Pioglitazone) in psoriasis patients with metabolic syndrome (Topical Treatment Cohort) [J]. BMC Dermatol, 2016, 16 (1): 12.
- Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, et al. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity [J]. Exp Dermatol, 2011, 20 (4): 303-307.
- Uysal S, Yilmaz FM, Karatoprak K, et al. The levels of serum pentraxin3, CRP, fetuin-A, and insulin in patients with psoriasis [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 18 (22): 3453-3458.
- Shlyankevich J, Mehta NN, Krueger JG, et al. Accumulating evidence for the association and shared pathogenic mechanisms between psoriasis and cardiovascular-related comorbidities [J]. Am J Med, 2014, 127 (12): 1148-1153.
- Arican O, Aral M, Sasmaz S, et al. Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity [J]. Mediators Inflamm, 2005, 2005 (5): 273-279.

(下转388页)

(上接380页)

- 15 Chen L, Chen R. Mechanisms Linking Inflammation to Insulin Resistance [J/OL] . <https://www.hindawi.com/journals/ije/2015/508409>.
- 16 Ndumele CE, Pradhan AD, Ridker PM. Interrelationships between inflammation, C-reactive protein, and insulin resistance [J] . *J Cardiometab Syndr*, 2006, 1 (3) : 190–196.
- 17 Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Mechanisms of insulin resistance in humans and possible links with inflammation [J] . *Hypertension*, 2005, 45 (5) : 828–833.
- 18 Hojlund K. Metabolism and insulin signaling in common metabolic disorders and inherited insulin resistance [J] . *Dan Med J*, 2014, 61 (7) : B4890.
- 19 Wolk K, Sabat R. Adipokines in psoriasis : An important link between skin inflammation and metabolic alterations [J] . *Rev Endocr Metab Disord*, 2016, 17 (3) : 305–317.
- 20 Triantafyllou GA, Paschou SA, Mantzoros CS. Leptin and Hormones : Energy Homeostasis [J] . *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2016, 45 (3) : 633–645.
- 21 Zhu KJ, Zhang C, Li M, et al. Leptin levels in patients with psoriasis : a meta-analysis [J] . *Clin Exp Dermatol*, 2013, 38 (5) : 478–483.
- 22 Mattioli B, Straface E, Matarrese P, et al. Leptin as an immunological adjuvant : enhanced migratory and CD8+ T cell stimulatory capacity of human dendritic cells exposed to leptin [J] . *FASEB J*, 2008, 22 (6) : 2012–2022.
- 23 Orlova EG, Shirshv SV, Loginova OA. Leptin and ghrelin regulate dendritic cell maturation and dendritic cell induction of regulatory T-cells [J] . *Dokl Biol Sci*, 2015, 462 : 171–174.
- 24 Xue K, Liu H, Jian Q, et al. Leptin induces secretion of pro-inflammatory cytokines by human keratinocytes in vitro—a possible reason for increased severity of psoriasis in patients with a high body mass index [J] . *Exp Dermatol*, 2013, 22 (6) : 406–410.
- 25 Aurangabadkar SJ. Comorbidities in psoriasis [J] . *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2013, 79 Suppl 7 : S10–S17.
- 26 Ryan C, Kirby B. Psoriasis is a systemic disease with multiple cardiovascular and metabolic comorbidities [J] . *Dermatol Clin*, 2015, 33 (1) : 41–55.
- 27 Voiculescu VM, Lupu M, Papagheorghie L, et al. Psoriasis and Metabolic Syndrome—scientific evidence and therapeutic implications [J] . *J Med Life*, 2014, 7 (4) : 468–471.
- 28 Mosca S, Gargiulo P, Balato N, et al. Ischemic cardiovascular involvement in psoriasis : a systematic review [J] . *Int J Cardiol*, 2015, 178 : 191–199.
- 29 Famenini S, Sako EY, Wu JJ. Effect of treating psoriasis on cardiovascular co-morbidities : focus on TNF inhibitors [J] . *Am J Clin Dermatol*, 2014, 15 (1) : 45–50.
- 30 Peluso I, Palmery M. The relationship between body weight and inflammation : Lesson from anti-TNF- α antibody therapy [J] . *Hum Immunol*, 2016, 77 (1) : 47–53.