

## · 综述 ·

## 肥胖相关黑棘皮病的发病机制

尚晨 龚凤英 王林杰

**【摘要】** 黑棘皮病是肥胖患者常见的皮肤过度角化伴局部肤色加深的特征性改变,是高胰岛素血症和胰岛素抵抗的可靠皮肤标志。该病是由于循环中过量的胰岛素通过直接或间接途径激活胰岛素样生长因子-1 受体(IGF-1R),促进角化细胞和成纤维细胞生长所致。近年来的研究发现,肥胖患者皮肤的慢性炎症反应、维生素 D 浓度减低、瘦素分泌增加、色素上皮衍生因子(PEDF)水平升高、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路过度活化与皮肤稳态受损等,也参与了黑棘皮病的发生和发展。探讨肥胖相关黑棘皮病的发病机制可以为临床诊断和治疗提供依据。

**【关键词】** 黑棘皮病;肥胖;高胰岛素血症;胰岛素抵抗

**基金项目:**国家自然科学基金资助项目(30540036,30771026,81370898);北京市自然科学基金资助项目(7082079);人社部留学人员科技活动项目择优资助经费;国家临床重点专科建设项目单位(WBYZ2011-873)

**Pathogenesis of obesity-related acanthosisnigricans** Shang Chen, Gong Fengying, Wang Linjie. Department of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrinology of National Health and Family Planning Commission, The Centre for Translational Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: Wang Linjie, Email: eileenwood@163.com

**【Abstract】** Acanthosisnigricans is a disorder characterized by pigmented and hyperkeratotic skin changes, which is often seen in obesity. It is also a reliable sign of hyperinsulinemia or insulin resistance. Previous studies have revealed that high levels of insulin can result in over activation of insulin-like growth factor-1 receptor(IGF-1R) both directly and indirectly, which in turn lead to the proliferation of keratinocytes and fibroblasts. Lately, it has been found that chronic skin inflammation, decreased serum vitamin D concentration, increased leptin secretion, elevated pigment epithelium derived factor (PEDF) level, excessive activation of the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway as well as impairment of skin homeostasis of obese patients might also play important roles in the process of acanthosisnigricans. Undoubtedly, there would be diagnostic and therapeutic potential in clarifying the pathogenesis of obesity-related acanthosisnigricans.

**【Key words】** Acanthosisnigricans; Obesity; Hyperinsulinemia; Insulin resistance

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China(30540036,30771026,81370898); Natural Science Foundation of Beijing(7082079); Scientific Research Foundation for the Selected Returned Overseas Chinese Scholars, Ministry of Human Resources and Social Security of China; Program of National Key Clinical Specialty Construction(WBYZ2011-873)

黑棘皮病是一种皮肤过度角化伴局部肤色加深的特征性改变,病变部位出现“天鹅绒”样增厚甚至呈疣状突起,在人群中的发生率为 7% ~ 74%。颈

部是黑棘皮病最常见的受累部位,其次是腋下,约 99% 的黑棘皮病患者存在颈部受累,73% 有腋下受累,其他常见的受累部位还包括腹股沟、膝盖、肘部、腘窝等<sup>[1]</sup>。

流行病学研究发现,肥胖或超重人群黑棘皮病的发生率显著升高,肥胖相关的黑棘皮病过去曾被称为假性黑棘皮病,因为随着体重的减轻,黑棘皮病的病变可以得到改善甚至完全消失,这类黑棘皮病

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2016.06.15

作者单位:100730 北京,中国医学科学院,北京协和医学院,北京协和医院内分泌科,国家卫生和计划生育委员会内分泌重点实验室,协和转化医学中心

通信作者:王林杰,Email: eileenwood@163.com

可见于任何年龄层,但最常发生在青少年群体,因为青少年时期正是脂肪组织大量储存的时期<sup>[2]</sup>。

肥胖相关黑棘皮病的发病机制十分复杂,目前尚无定论。本文将肥胖相关黑棘皮病发病机制的研究情况总结如下。

### 1 胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 通路激活

肥胖是胰岛素抵抗的常见原因,肥胖患者体内胰岛素受体活性减低,为了维持血糖的正常水平,胰岛素常代偿性分泌增加<sup>[2]</sup>。

循环中的胰岛素可以穿过真皮-表皮连接,至表皮层发挥生物学功能<sup>[1]</sup>。正常浓度下,胰岛素与胰岛素受体结合,发挥微弱的促生长作用。高浓度下,胰岛素可以直接与 IGF-1 受体结合,发挥更为强大的促进生长作用。表皮角化细胞和成纤维细胞均表达 IGF-1 受体<sup>[3]</sup>。IGF-1 受体和胰岛素受体同属于酪氨酸激酶受体家族,二者相对分子质量相近,亚基结构相似。IGF-1 与胰岛素本身也具有 50% 的序列同源性。胰岛素与 IGF-1 受体的结合能力仅为 IGF-1 的 1/1 000 ~ 1/100<sup>[1]</sup>。但胰岛素抵抗时,胰岛素受体的数量减少,胰岛素与 IGF-1 受体结合能力提高<sup>[3]</sup>。

除了直接与 IGF-1 受体结合以外,胰岛素还可以增加生长激素受体的活性。生长激素可促进 IGF-1 在肝脏合成。同时,胰岛素还能够抑制胰岛素样生长因子结合蛋白-1 和胰岛素样生长因子结合蛋白-2 的生成,使得血清游离 IGF-1 升高。高水平的 IGF-1 除了与 IGF-1 受体结合外,还可以与胰岛素受体结合,发挥促生长作用<sup>[2]</sup>。

黑棘皮病患者空腹胰岛素水平和稳态模型评估-胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 均显著高于对照组<sup>[4]</sup>。黑棘皮病的严重程度与空腹胰岛素水平正相关<sup>[1]</sup>。因此,黑棘皮病被认为是高胰岛素血症和胰岛素抵抗的一种可靠皮肤标志。Mukhtar 等<sup>[5]</sup>研究发现,黑棘皮病病变部位的皮肤粗糙程度与血胰岛素水平相关性最好。Payne 等<sup>[6]</sup>发现,与其他病变部位和病变形式相比,颈部后外侧的皮肤质地对胰岛素抵抗的敏感度最高 (96%),并首次提出了“胰岛素颈”的概念。Kobalissi 等<sup>[7]</sup>认为,黑棘皮病是胰岛素抵抗的独立危险因素,黑棘皮病的严重程度对预测胰岛素抵抗的临床价值较小。Mukhtar 等<sup>[5]</sup>认为,黑棘皮病和肥胖对高胰岛素血症的阳性预测值分别为 39.4% 和 34.1%,两者联合后,阳性预测值可提高至 47.2%。

口服降糖药物如二甲双胍、罗格列酮等可改善

高胰岛素血症状态,改善黑棘皮病的色素沉着及过度角化<sup>[1]</sup>。

### 2 慢性炎症反应作用

研究认为,肥胖和胰岛素抵抗呈现一种慢性炎症反应状态,表现为促炎因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-1、白细胞介素-6 水平升高<sup>[8]</sup>。而肥胖相关的黑棘皮病也被认为与慢性炎症反应相关。黑棘皮病的早期皮损可有红斑、瘙痒等鳞癣样类炎性的变化。几乎所有的黑棘皮病均位于易被衣领摩擦到的地方或身体褶皱处,如颈部、腋下等,提示摩擦和汗液在黑棘皮病的发生、发展过程中起重要作用。Schilling 和 Crook<sup>[9]</sup>认为,皮肤摩擦可导致局部炎症反应,促进黑棘皮病的发生。而肥胖者皮肤褶皱多,皮下脂肪厚,产热时发汗更明显,使得皮肤的屏障功能受到损伤,加重了局部炎症反应<sup>[10]</sup>。Huang 等<sup>[11]</sup>研究表明,肥胖合并黑棘皮病患者的 C 反应蛋白水平高于肥胖和体重正常对照。然而,黑棘皮病患者体内的炎症反应因子水平、局部组织炎症细胞的浸润情况有待更多研究证实。

### 3 维生素 D 水平降低

维生素 D 参与调节角质细胞的增生和分化,其活性形式是  $1, 25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$ , 主要循环形式是  $25 (\text{OH}) \text{D}_3$ 。表皮基底层角化细胞含有特异性羟化酶,无需肝、肾活化,能够自主产生  $1, 25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$ 。此外皮肤角化细胞还含有维生素 D 受体 (VDR)。 $1, 25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$  可通过 VDR 调控基因转录,促进角化细胞分化、抑制其增殖。相反,VDR 基因沉默则导致角化细胞过度增生<sup>[12]</sup>。Pálmer 等<sup>[13]</sup>发现,VDR 基因敲除的小鼠会出现表皮和毛囊过度角化。

有研究显示,肥胖患者循环中的  $25 (\text{OH}) \text{D}_3$  水平低于非肥胖人群,即使在非肥胖人群中,体重指数和体脂含量也与  $25 (\text{OH}) \text{D}_3$  浓度呈负相关<sup>[14]</sup>。此外,血  $25 (\text{OH}) \text{D}_3$  减低或缺乏往往提示糖代谢紊乱和胰岛素抵抗<sup>[15]</sup>。然而,Poomthavorn 等<sup>[16]</sup>则认为,生活在热带地区的肥胖儿童血清  $25 (\text{OH}) \text{D}_3$  浓度与胰岛素敏感性之间无明显相关性。

Garanty-Bogacka 等<sup>[15]</sup>报道,约 97% 的维生素 D 缺乏或减低[定义为血  $25 (\text{OH}) \text{D}_3$  小于  $20 \mu\text{g/L}$ ] 的肥胖患儿存在黑棘皮病。多元线性回归分析显示,血  $25 (\text{OH}) \text{D}_3$  浓度的减低与黑棘皮病具有独立相关性。Slyper 等<sup>[17]</sup>发现,与 HOMA-IR 相比,黑棘皮病的有无对预测  $25 (\text{OH}) \text{D}_3$  具有更高的价值。此

外,血25(OH)D<sub>3</sub>的浓度与黑棘皮病的严重度亦存在负相关趋势<sup>[17]</sup>。局部应用胆骨化醇(维生素D<sub>3</sub>)类似物可以促进角化细胞分化,抑制其增殖,缓解黑棘皮病的严重程度<sup>[18]</sup>。

#### 4 瘦素分泌增加

脂肪组织不仅是能量的储存器官,也是体内重要的内分泌器官。脂肪组织,特别是腹部脂肪组织能分泌包括瘦素在内的大量脂肪细胞因子,参与到肥胖相关的代谢紊乱中。黑棘皮病患者腹部脂肪含量与瘦素水平均高于单纯肥胖对照,提示了瘦素的分泌失调在黑棘皮病中起重要作用<sup>[19]</sup>。然而,瘦素调控黑棘皮病发生、发展的机制尚不清楚。既往研究表明,小鼠的皮肤受伤后,几乎所有增殖活跃的角质细胞均表达瘦素受体,此时,瘦素担当角质细胞有丝分裂原的角色<sup>[20]</sup>。Takahashi等<sup>[21]</sup>在体外对人角质细胞的研究发现,人角质细胞亦表达瘦素受体,给予外源性瘦素后可促进角化细胞增生,这种促生长作用具有剂量依赖性。瘦素还能通过信号转导及转录激活因子-1和信号转导与转录激活因子-3途径促进人口腔角质细胞表达表皮生长因子及角质细胞生成因子<sup>[22]</sup>。可见,瘦素可能通过促进皮肤角质细胞的增殖参与黑棘皮病的病理生理过程。

#### 5 色素上皮衍生因子(PEDF)含量增加

PEDF为丝氨酸蛋白酶抑制剂超家族成员,是血清中含量较丰富的一种脂肪因子。PEDF可以促进脂肪分解和异位脂肪沉积,其水平与体重指数和腹部脂肪含量正相关,随着体重的减轻,PEDF水平亦显著下降<sup>[23]</sup>。血糖、血压、血脂等均可影响循环PEDF浓度,提示PEDF可能是代谢综合征发生、发展的生物学标志。PEDF被证实和胰岛素抵抗密切相关,它能够抑制细胞外信号调节激酶(ERK)和c-Jun氨基末端激酶(JNK)的磷酸化,抑制胰岛素信号转导。向小鼠体内注射重组PEDF后,胰岛素敏感性下降,而应用PEDF和中性抗体后,胰岛素抵抗的状况得到显著改善<sup>[24]</sup>。PEDF还被认为是一种内源性炎症因子,在诱导和维持机体“炎症反应瀑布”的过程中发挥十分重要的作用,是抑炎治疗的重要靶点<sup>[25]</sup>。

研究表明,黑棘皮病患者血清PEDF水平明显高于非黑棘皮病人群,在相同HOMA-IR下,黑棘皮病患者PEDF水平是无黑棘皮病对照组的2.1倍<sup>[26]</sup>。这提示PEDF可能不仅仅通过调节胰岛素敏感度参与黑棘皮病的发生、发展。多元线性回归分析亦显

示,除外体重、年龄、血脂等影响因素后,循环中PEDF的变异仅有14%可由胰岛素敏感性来解释,减轻体重是最有效的降低PEDF的方式<sup>[27]</sup>。

黑棘皮病患者体内高水平的PEDF是否能够作为黑棘皮病的生物学标志,是否参与皮肤炎症反应过程,是否加重了黑棘皮病患者代谢紊乱的程度等,均有待后续研究做出更多的探索。

#### 6 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路过度活化与皮肤稳态受损

角质细胞增生和分化之间的平衡是维持皮肤稳态的前提。在角质细胞分化的过程中,胰岛素受体所介导的信号通路起促进作用,IGF-1受体所介导信号通路起抑制作用。胰岛素抵抗时,皮肤稳态被打破,角质细胞的分化受到抑制,增生被促进<sup>[28]</sup>。

mTOR在机体胰岛素抵抗的发生与发展中起重要作用,是磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B信号通路下游的效应蛋白,具有丝/苏氨酸激酶活性。mTOR的慢性活化不仅促进胰岛β细胞凋亡,而且增加胰岛素受体底物-1在Ser<sup>636/639</sup>位点的磷酸化水平,该位点发生磷酸化导致胰岛素受体底物与胰岛素受体的结合能力下降,并降低下游磷脂酰肌醇3激酶磷酸化水平,抑制了胰岛素通路的信号转导<sup>[29]</sup>。肥胖、2型糖尿病患者的mTOR被证明在多个组织器官发生了慢性激活。

研究表明,黑棘皮病患者存在表皮mTOR的过度活化,诱发了表皮胰岛素抵抗,使得角质细胞无法对胰岛素的促分化作用产生恰当应答,皮肤的稳态受损<sup>[30]</sup>。某些药物(如雷帕霉素)可以显著降低mTOR活化水平,提供了通过抑制mTOR活化来治疗和预防黑棘皮病的新思路<sup>[30]</sup>。

综上所述,黑棘皮病是肥胖患者常见的皮肤表现,肥胖相关黑棘皮病的发病机制复杂,尚未完全研究清楚。既往研究认为,肥胖相关黑棘皮病是由高水平的胰岛素直接或间接激活IGF-1通路所致。近年来新提出的观点包括肥胖患者的皮肤慢性炎症反应、维生素D浓度减低、瘦素分泌增加、PEDF水平升高、mTOR通路过度活化与皮肤稳态受损等。由于肥胖发生率的飞速增长,肥胖相关黑棘皮病的机制研究显得尤为重要,其可以为黑棘皮病的基础研究提供新思路,为临床决策提供新的理论依据。

#### 参 考 文 献

- [1] Phiske MM. An approach to acanthosis nigricans [J]. Indian

- Dermatol Online J, 2014, 5(3):239-249. DOI: 10.4103/2229-5178.137765.
- [2] Hermanns-Lê T, Scheen A, Piérard GE. Acanthosis nigricans associated with insulin resistance: pathophysiology and management [J]. Am J Clin Dermatol, 2004, 5(3):199-203.
- [3] Yosipovitch G, DeVore A, Dawn A. Obesity and the skin: skin physiology and skin manifestations of obesity [J]. J Am Acad Dermatol, 2007, 56(6):901-916. DOI:10.1016/j.jaad.2006.12.004.
- [4] Copeland K, Pankratz K, Cathey V, et al. Acanthosis nigricans, insulin resistance (HOMA) and dyslipidemia among Native American children [J]. J Okla State Med Assoc, 2006, 99(1):19-24.
- [5] Mukhtar Q, Cleverley G, Voorhees RE, et al. Prevalence of acanthosis nigricans and its association with hyperinsulinemia in New Mexico adolescents [J]. J Adolesc Health, 2001, 28(5):372-376.
- [6] Payne KS, Rader RK, Lastra G, et al. Posterolateral neck texture (insulin neck): early sign of insulin resistance [J]. JAMA Dermatol, 2013, 149(7):875-877. DOI: 10.1001/jamadermatol.2013.4054.
- [7] Kobaissi HA, Weigensberg MJ, Ball GD, et al. Relation between acanthosis nigricans and insulin sensitivity in overweight Hispanic children at risk for type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2004, 27(6):1412-1416.
- [8] Wieser V, Moschen AR, Tilg H. Inflammation, cytokines and insulin resistance: a clinical perspective [J]. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2013, 61(2):119-125. DOI: 10.1007/s00005-012-0210-1.
- [9] Schilling WH, Crook MA. Cutaneous stigmata associated with insulin resistance and increased cardiovascular risk [J]. Int J Dermatol, 2014, 53(9):1062-1069. DOI: 10.1111/ijd.12463.
- [10] Guida B, Nino M, Perrino NR, et al. The impact of obesity on skin disease and epidermal permeability barrier status [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2010, 24(2):191-195. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2009.03503.x.
- [11] Huang Y, Chen J, Yang J, et al. Evaluation of depressive symptoms in obese patients with or without acanthosis nigricans [J]. Hormones (Athens), 2015, 14(3):417-424.
- [12] Hu L, Bikle DD, Oda Y. Reciprocal role of vitamin D receptor on  $\beta$ -catenin regulated keratinocyte proliferation and differentiation [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2014, (144 Pt A):237-241. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2013.11.002.
- [13] Pálmer HG, Anjos-Afonso F, Carmeliet G, et al. The vitamin D receptor is a Wnt effector that controls hair follicle differentiation and specifies tumor type in adult epidermis [J]. PLoS One, 2008, 3(1):e1483. DOI: 10.1371/journal.pone.0001483.
- [14] Blum M, Dallal GE, Dawson-Hughes B. Body size and serum 25 hydroxy vitamin D response to oral supplements in healthy older adults [J]. J Am Coll Nutr, 2008, 27(2):274-279.
- [15] Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, Goral J, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D (25-OH-D) in obese adolescents [J]. Endokrynol Pol, 2011, 62(6):506-511.
- [16] Poomthavorn P, Saowan S, Mahachoklertwattana P, et al. Vitamin D status and glucose homeostasis in obese children and adolescents living in the tropics [J]. Int J Obes (Lond), 2012, 36(4):491-495. DOI: 10.1038/ijo.2011.260.
- [17] Slyper AH, Kashmer L, Huang WM, et al. Acanthosis nigricans, vitamin D, and insulin resistance in obese children and adolescents [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2014, 27(11-12):1107-1111. DOI: 10.1515/jpem-2013-0465.
- [18] Romo A, Benavides S. Treatment options in insulin resistance obesity-related acanthosis nigricans [J]. Ann Pharmacother, 2008, 42(7):1090-1094. DOI: 10.1345/aph.1K446.
- [19] Atwa M, Emara A, Balata M, et al. Serum leptin, adiponectin, and resistin among adult patients with acanthosis nigricans: correlations with insulin resistance and risk factors for cardiovascular disease [J]. Int J Dermatol, 2014, 53(10):e410-e420. DOI: 10.1111/ijd.12340.
- [20] Stallmeyer B, Kämpfer H, Podda M, et al. A novel keratinocyte mitogen: regulation of leptin and its functional receptor in skin repair [J]. J Invest Dermatol, 2001, 117(1):98-105. DOI: 10.1046/j.0022-202x.2001.01387.x.
- [21] Takahashi H, Honma M, Ishida-Yamamoto A, et al. Adiponectin and leptin modulate cell proliferation and cytokine secretion of normal human keratinocytes and T lymphocytes [J]. J Dermatol Sci, 2010, 59(2):143-145. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2010.06.004.
- [22] Gröschl M, Topf HG, Kratzsch J, et al. Salivary leptin induces increased expression of growth factors in oral keratinocytes [J]. J Mol Endocrinol, 2005, 34(2):353-366. DOI: 10.1677/jme.1.01658.
- [23] Wang P, Smit E, Brouwers MC, et al. Plasma pigment epithelium-derived factor is positively associated with obesity in Caucasian subjects, in particular with the visceral fat depot [J]. Eur J Endocrinol, 2008, 159(6):713-718. DOI: 10.1530/EJE-08-0521.
- [24] Crowe S, Wu LE, Economou C, et al. Pigment epithelium-derived factor contributes to insulin resistance in obesity [J]. Cell Metab, 2009, 10(1):40-47. DOI: 10.1016/j.cmet.2009.06.001.
- [25] Carnagarin R, Dharmarajan AM, Dass CR. PEDF-induced alteration of metabolism leading to insulin resistance [J]. Mol Cell Endocrinol, 2015, 401:98-104. DOI: 10.1016/j.mce.2014.11.006.
- [26] Galhardo J, Hunt LP, Shield JP. Serum levels of pigment epithelium-derived factor (PEDF) are positively associated with acanthosis nigricans in obese adolescents [J]. Diabet Med, 2012, 29(7):e117-e120. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2012.03592.x.
- [27] Sabater M, Moreno-Navarrete JM, Ortega FJ, et al. Circulating pigment epithelium-derived factor levels are associated with insulin resistance and decrease after weight loss [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(10):4720-4728. DOI: 10.1210/jc.2010-0630.
- [28] Buerger C, Richter B, Woth K, et al. Interleukin-1 $\beta$  interferes with epidermal homeostasis through induction of insulin resistance: implications for psoriasis pathogenesis [J]. J Invest Dermatol, 2012, 132(9):2206-2214. DOI: 10.1038/jid.2012.123.
- [29] Jia G, Aroor AR, Martinez-Lemus LA, et al. Overnutrition, mTOR signaling, and cardiovascular diseases [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2014, 307(10):R1198-R1206. DOI: 10.1152/ajp-regu.00262.2014.
- [30] Malisiewicz B, Boehncke S, Lang V, et al. Epidermal insulin resistance as a therapeutic target in acanthosis nigricans [J]. Acta Derm Venereol, 2014, 94(5):607-608. DOI: 10.2340/00015555-1778.

(收稿日期:2015-10-25)