

儿童良性黑棘皮病与代谢异常

米热古丽·买买提 徐永杰 徐佩茹

(新疆医科大学第一附属医院,新疆 乌鲁木齐 830054)

[摘要] **目的** 观察儿童良性黑棘皮病与人体测量指标参数及代谢指标的关系,探讨儿童良性黑棘皮病与代谢性疾病的关系。**方法** 回顾性分析2007年2月至2011年10月于我院诊治的29例良性黑棘皮病患儿临床资料,以同年龄同性别同民族相匹配的32例正常儿童为对照组。比较两组儿童人体肥胖指标(体重指数、腰臀围比、体脂含量及体脂百分比)及代谢指标(血糖、胰岛素水平、血脂系列)等的不同。**结果** 29例良性黑棘皮病患儿体重指数、体脂含量、体脂百分数、腰臀围比、空腹血糖及胰岛素水平、甘油三酯均高于对照组($P < 0.05$),而高密度脂蛋白低于对照组($P < 0.05$)。29例良性黑棘皮病患儿中,16例存在糖耐量异常,3例确诊为糖尿病(1例1型,2例2型)。**结论** 儿童良性黑棘皮病与肥胖、胰岛素抵抗及血脂异常密切相关。 [中国当代儿科杂志,2012,14(8):604-606]

[关键词] 黑棘皮病;胰岛素抵抗;肥胖;儿童

[中图分类号] R589 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1008-8830(2012)08-0604-03

Childhood benign acanthosis nigricans and metabolic abnormality

Mireguli Maimaiti, XU Yong-Jie, XU Pei-Ru. First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China (Xu P-R, Email: xupeiru126@126.com)

Abstract: Objective To observe the relationship of childhood benign acanthosis nigricans to anthropometric and metabolic indexes, with the aim of studying the association between childhood benign acanthosis nigricans and metabolic diseases. **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of 29 children who presented with benign acanthosis nigricans between February 2007 and October 2011. Thirty-two age-, sex- and ethnic-matched normal children were selected as control group. The two groups were compared according to obesity (body mass index, waist-to-hip ratio, body fat content and body fat percentage) and metabolic indexes (blood glucose, insulin level and blood lipids). **Results** Body mass index, body fat content, body fat percentage, waist-to-hip ratio, fasting blood glucose, insulin level and triglyceride in the 29 patients with benign acanthosis nigricans were higher than in the control group ($P < 0.05$), but the level of high-density lipoprotein in the 29 patients was lower than in the control group ($P < 0.05$). Of the 29 patients, 16 had impaired glucose tolerance and 3 were diagnosed with diabetes (1 case with type 1, two cases with type 2). **Conclusions** Childhood benign acanthosis nigricans is closely associated with obesity, insulin resistance and dyslipidemia.

[Chin J Contemp Pediatr, 2012, 14(8):604-606]

Key words: Acanthosis nigricans; Insulin resistance; Obesity; Child

世界已公认黑棘皮病(acanthosis nigricans)是代谢紊乱高危因素,易出现高脂血症、高血压、胰岛素抵抗、高胰岛素血症等,这些异常往往与成人期高血压、糖尿病和心血管疾病发生密切相关。在儿童也有报道皮肤黑棘皮病变是胰岛素抵抗的标志,且肥胖患儿并发黑棘皮病临床并不少见,据报道在斯里兰卡2957名受测者中黑棘皮病发病率为17.4%,代谢综合征人群发病率为34.8%^[1],我国尚无相关大样本发病率的文献报道。在肥胖儿童并发黑棘皮病是否具有类似成年人的代谢异常,为此本研究对

在我院儿科内分泌门诊及病房就诊的良性黑棘皮病患儿与正常对照儿童进行相关指标的分析,以明确儿童时期出现黑棘皮病的代谢风险,为临床提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2007年2月至2011年10月在我院诊治的儿童

[收稿日期]2012-02-25;[修回日期]2012-06-05

[作者简介]米热古丽,女,博士,副教授。

[通信作者]徐佩茹,主任医师,教授。

黑棘皮病 29 例, 其中男 18 例, 女 11 例; 年龄 3.8 ~ 16 岁, 平均年龄 9.4 ± 2.9 岁; 汉族 11 例, 维族 14 例, 其他民族 4 例。同期在我院儿科保健门诊体检的健康儿童以同年龄同性别同民族相匹配的 32 例为正常对照组, 其中男 18 例, 女 14 例, 年龄 4 ~ 15 岁, 平均年龄 10.3 ± 3.2 岁。两组儿童在性别、民族、年龄分布方面差异均无统计学意义。

1.2 方法

1.2.1 基本检查 所有儿童均行血压、身高、体重、腰围、臀围测量, 并计算体重指数 (BMI)、体脂百分数、体脂含量及腰臀围比。BMI = 体重/身高², 单位为 kg/m²; 体脂百分数 = $1.51 \times \text{BMI} - 0.7 \times \text{年龄} - 3.6 \times \text{性别} + 1.4$ (男 = 1, 女 = 0); 体脂含量 (kg) = 体重 × 体脂百分数; 腰臀围比 = 腰围/臀围。

1.2.2 实验室检查 (1) 口服葡萄糖耐量试验 (OGTT): 试验当日自 0 时起禁食, 在清晨按 1.75 g/kg 口服葡萄糖, 最大量不超过 75 g, 每克加水 2.5 mL, 于 3 ~ 5 min 内服完; 在口服前 0 min、口服后 30、60、120、180 min 各采血 1 次测血糖。(2) 胰岛素浓度的测定: 采用人类胰岛素放免试剂盒。批内变异系数 < 5.1%, 批间变异系数 < 6.8%。(3) 血脂系列的测定: 抽血前的 1 d 避免高脂饮食、高蛋白饮食, 要求清晨空腹, 抽血后立即送检。检测内容包括甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、载脂蛋白 AI、载脂蛋白 B、脂蛋白 α。(4) 皮肤活检: 取病变处皮肤小块组织 (由皮肤科医生完成), 立即送病理科行石蜡包埋, 常规做苏木精 - 伊红染色及光镜下观察。

1.2.3 诊断标准 (1) 超重及肥胖的判定^[2]: 参

照 WHO 于 2007 年颁布的 5 ~ 19 岁儿童生长标准, 按照 BMI 评价不同性别儿童超重、肥胖; (2) 黑棘皮病的诊断^[3]: 根据患儿皮肤皱褶部位色素增加伴疣状增生者为初选病例, 入院后均行皮肤活检, 结果显示表皮角化过度、乳头瘤样生长、基底层细胞色素增加, 据此可确定诊断。(3) 糖尿病、糖耐量异常的诊断^[4]: 糖尿病症状合并任意时间血浆葡萄糖 ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dL), 或空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dL), 或 OGTT 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dL), 需要重复一次确认, 糖尿病诊断才能成立。OGTT 服糖后 2 h 血糖为 7.8 ~ 11.0 mmol/L 则诊断为糖耐量异常。

1.3 统计学分析

使用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行统计学分析, 所有数据以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较行成组 *t* 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组儿童人体测量指标参数及代谢指标的比较

黑棘皮病组的 BMI、体脂百分数、体脂含量、腰臀围比、空腹血糖、空腹胰岛素均明显高于对照组 (*P* < 0.05) (表 1)。黑棘皮病组 3 例儿童确诊为儿童糖尿病 (1 例 1 型, 2 例 2 型), 16 例患儿餐后 2 h 血糖在 8.4 ~ 11.1 mmol/L, 提示糖耐量异常。

2.2 两组儿童血脂的比较

黑棘皮病组患儿甘油三酯含量明显高于对照组 (*P* < 0.05), 高密度脂蛋白明显低于对照组 (*P* < 0.05), 而总胆固醇、低密度脂蛋白、载脂蛋白 AI、载脂蛋白 B 及脂蛋白 α 在两组间差异无统计学意义 (*P* > 0.05), 见表 2。

表 1 两组儿童人体测量指标参数及代谢指标检测结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	BMI (kg/m ²)	体脂百分数 (%)	体脂含量 (kg)	腰臀围比	空腹血糖 (mmol/L)	空腹胰岛素 (μIU/L)
对照组	32	18.7 ± 2.0	21 ± 3	8.9 ± 1.6	0.84 ± 0.03	4.8 ± 0.4	9.5 ± 2.0
黑棘皮病组	29	29.1 ± 3.4	32 ± 5	25.9 ± 6.8	0.97 ± 0.03	6.9 ± 0.8	28.6 ± 5.2
<i>t</i> 值		9.38	8.75	12.45	0.49	3.21	7.65
<i>P</i> 值		< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

表 2 两组儿童血脂系列检测结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	甘油三酯 (mmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)	高密度脂蛋白 (mmol/L)	低密度脂蛋白 (mmol/L)	载脂蛋白 AI (g/L)	载脂蛋白 B (g/L)	脂蛋白 α (mg/L)
对照组	32	1.1 ± 0.6	4.9 ± 1.3	1.3 ± 1.2	2.7 ± 1.0	1.3 ± 1.2	0.8 ± 0.8	84 ± 5
黑棘皮病组	29	1.9 ± 0.7	5.7 ± 1.4	0.7 ± 0.4	3.5 ± 1.2	1.2 ± 1.0	0.9 ± 0.9	72 ± 5
<i>t</i> 值		6.27	1.59	16.89	2.27	0.61	0.97	4.23
<i>P</i> 值		< 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

3 讨论

代谢综合征是在遗传和环境因素共同作用下发生的,包括了致心血管最相关的危险因素如糖尿病、高血压、肥胖、血脂紊乱等多种代谢性疾病合并出现的一组症候群,血脂紊乱既是MS的重要组成部分,也是导致冠心病和动脉粥样硬化的主要危险因素^[5]。黑棘皮病是一种罕见的皮肤病,最早报道于1890年,当时认为黑棘皮病与恶性肿瘤往往同时并存,亦可能与遗传、肥胖及代谢综合征等有关。1992年, Gilkison等^[6]提出良性黑棘皮病,是一种胰岛素抵抗、高胰岛素血症、高雄激素血症的皮肤特征性改变。肥胖可直接引起胰岛素抵抗和高胰岛素血症。肥胖伴黑棘皮病的病因和发病机制尚不明确,有学者研究认为胰岛素有促增殖作用,高水平的胰岛素能刺激皮肤棘层细胞和/或成纤维细胞过度生长,从而导致黑棘皮病特征性皮肤损伤的发生^[6]。

本研究显示黑棘皮病组的BMI、体脂百分数、体脂含量、腰臀围比均明显高于对照组,提示黑棘皮病与肥胖有关。Bener等^[7]也发现肥胖伴黑棘皮病的妇女,其体重指数及体脂含量均明显高于无黑棘皮病的肥胖妇女。本研究还显示黑棘皮病组的甘油三酯含量高于正常儿童而高密度脂蛋白却低于正常儿童,提示该患儿存在血脂紊乱。

黑棘皮病其发病机理尚未完全明确,通常认为可能是刺激了表皮内的酪氨酸激酶生长因子受体信号通道,但有证据表明胰岛素起一定作用,胰岛素在正常水平时,以更高亲和力与胰岛素样生长因子受体(IGFR)结合,促进细胞增殖。IGF1R是一种与胰岛素受体有关的转膜蛋白,它存在于许多组织如皮肤的成纤维细胞、角质形成细胞中,在胰岛素抵抗综合征患儿中,高水平的循环胰岛素直接或间接作用于IGF1R,刺激皮肤成纤维细胞和角质细胞增生,由此引起黑棘皮病^[8]。Wang等^[9]通过对99例黑棘皮病患儿与100例健康对照儿童通过PCR-RFLP方法分析其基因类型,研究表明肥胖儿童黑棘皮病可能与INSR基因多态性有关,同时发现INSR His1085His在两组之间存在明显差异,其他基因片段未发现存在差异,而且还显示胰岛素受体途径可能在该病中起到重要的作用,并认为该病发生可能与性激素紊乱有关。

近年国外的研究资料表明,黑棘皮病与高胰岛

素血症独立相关,可作为糖尿病发生的高危险性标志。高浓度胰岛素水平可能激活胰岛素样生长因子接受器和表皮细胞增生。本研究显示29例黑棘皮病患儿中,16例存在糖耐量异常,3例确诊为糖尿病。Kong等^[10]研究中将1730名糖尿病病人进行了统计分析,结果提示黑棘皮病患者发生糖尿病的概率是非黑棘皮病患者的两倍,且具有明显相关性,并通过匹配对照组结果表明,黑棘皮病患者具有显著的高胰岛素血症及胰岛素抵抗。黑棘皮病普检是一种无创、易操作的方法,可用来识别儿童及青少年是否有2型糖尿病及易患2型糖尿病的早期临床标志,因此建议对肥胖并有黑棘皮病儿童青少年进行血糖监测^[11]。

[参 考 文 献]

- [1] Dassanayake AS, Kasturiratne A, Niriella MA, Kalubovila U, Rajindrajith S, de Silva AP, et al. Prevalence of Acanthosis Nigricans in an urban population in Sri Lanka and its utility to detect metabolic syndrome[J]. BMC Res Notes, 2011, 4 (1): 25.
- [2] De Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents[J]. Bull World Health Organ, 2007, 85 (9): 660-667.
- [3] 刘辅仁. 实用皮肤科学[M]. 第3版. 人民出版社, 2005: 788-789.
- [4] 陆再英. 内科学[M]. 第7版. 人民出版社, 2008: 778-779.
- [5] 李平, 童煜. 端粒/端粒酶与代谢综合征及其发展起源的关系[J]. 中国当代儿科杂志, 2010, 12(12): 1008-1012.
- [6] Gilkison C, Stuart CA. Assessment of patients with acanthosis nigricans skin lesion for hyperinsulinemia, insulin resistance and diabetes risk[J]. Nurse Pract, 1992, 17(2): 26-37.
- [7] Bener A, Lestringant GG, Townsend A, Al-Mulla HM. Association of acanthosis nigricans with risk of diabetes mellitus, and hormonal disturbances in arabian females: case-control study[J]. Maturitas, 2001, 40(1): 53-59.
- [8] Hardin DS. Screening for type 2 diabetes in children with acanthosis nigricans[J]. Diabetes Educ, 2006, 32 (4): 547-552.
- [9] Wang CH, Lin WD, Bau DT, Chou IC, Tsai CH, Tsai FJ. The involvement of insulin receptor genotypes in pre- and co-obese acanthosis Nigricans children and adolescent[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2010, 23(7): 653-660.
- [10] Kong AS, Williams RL, Rhyne R, Urias-Sandoval V, Cardinali G, Weller NF, et al. Acanthosis nigricans: high prevalence and association with diabetes in a practice-based research network consortium—PRImary care Multi-Ethnic network (PRIME Net) study[J]. J Am Board Fam Med, 2010, 23(4): 476-485.
- [11] 梁学军, 侯冬青, 巩纯秀, 曹冰燕, 颜纯. 超体质量肥胖及黑棘皮病与空腹指血糖相关性调查[J]. 首都医科大学学报, 2007, 28 (3): 292-295.

(本文编辑: 邓芳明)