

寻常型银屑病伴肥胖患者血清 Ghrelin Obestatin 水平及其诊断价值

冯煜 张爽 杨健睿 张军

【摘要】目的 探究寻常型银屑病伴肥胖患者血清中胃生长素(Ghrelin)、肥胖抑制素(Obestatin)水平及其诊断价值。**方法** 选取三二〇一医院收治的106例寻常型银屑病患者,根据是否伴有肥胖将其分为寻常型银屑病无肥胖组50例和寻常型银屑病伴肥胖组56例,另选取同期健康体检者43例作为对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测所有受试对象血清中 Ghrelin、Obestatin 水平;采用全自动生化分析仪检测所有受试者血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平;采用 Pearson 法分析寻常型银屑病伴肥胖患者血清中 Ghrelin 与 Obestatin 水平的相关性,及2者与血脂指标的相关性;同时使用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清中 Ghrelin、Obestatin 水平单独及联合对寻常型银屑病伴肥胖的预测价值。**结果** 寻常型银屑病无肥胖组和伴肥胖组血清 Ghrelin、TC、TG、LDL-C 水平高于对照组($P < 0.05$),血清 Obestatin、HDL-C 水平低于对照组($P < 0.05$);寻常型银屑病伴肥胖组血清 Ghrelin、TC、TG、LDL-C 水平高于寻常型银屑病无肥胖组($P < 0.05$),血清 Obestatin、HDL-C 水平低于寻常型银屑病无肥胖组($P < 0.05$)。寻常型银屑病伴肥胖患者血清中 Ghrelin 与 Obestatin 水平呈负相关($r = -0.328, P < 0.05$);血清 Ghrelin 水平与 TC、TG、LDL-C 呈正相关($r = 0.389, 0.554, 0.520, P < 0.05$),与 HDL-C 呈负相关($r = -0.672, P < 0.05$);血清 Obestatin 水平与 TC、TG、LDL-C 呈负相关($r = -0.516, -0.435, -0.468, P < 0.05$),与 HDL-C 呈正相关($r = 0.634, P < 0.05$)。血清 Ghrelin、Obestatin 水平单独及2者联合检测预测寻常型银屑病伴肥胖的曲线下面积(AUC)分别为0.725、0.821、0.823,灵敏度分别为82.07%、92.86%、89.43%,特异度分别为90.00%、88.44%、92.00%。**结论** 寻常型银屑病伴肥胖患者血清 Ghrelin 呈高表达,Obestatin 呈低表达,2者水平均与血脂密切相关,有望作为预测此病的生物学辅助指标。

【关键词】 寻常型银屑病伴肥胖;胃生长素;肥胖抑制素;相关性;临床意义

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2022.06.013

银屑病是一种临床表现为皮肤红斑或鳞屑的慢性及炎症性皮肤病,寻常型银屑病是其主要类型,近年来其发病率逐年增加^[1-2]。研究^[3]发现,部分银屑病患者还伴随着一些其他疾病,如心血管疾病、肥胖或代谢综合征等。肥胖者体内可产生脂联素、瘦素等多种脂肪因子,在维持糖脂代谢平衡中具有重要作用^[4]。胃生长素(Ghrelin)、肥胖抑制素(Obestatin)也是重要的脂肪因子,2者与银屑病伴肥胖的关系已成为临床研究的热点。Ghrelin 又称胃饥饿素,具有促进生长激素释放、维持机体能量平衡的功能,其表达与肥胖、糖代谢紊乱等多种内分泌疾病有关^[5]。Obestatin 与 Ghrelin 属于同一基因密码的脑肠肽,在功能上两者具有拮抗作用,Obestatin 能够促进脂肪细胞进行分化^[6-7]。Ghrelin、Obestatin 虽已被证明与肥胖疾病密切相关^[6-7],但与寻常型银屑病伴肥胖的关系报道较少。本研究通过检测两者在寻常型银屑病伴肥胖患者血清中的表达情况,分析2者与血脂指标的相关性,及对寻常型银屑病伴肥胖的预测价值,为后续探究寻常型银屑病伴肥胖患者的发病机制提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年2月至2021年2月陕西省汉中市三二〇一医院皮肤科收治的寻常型银屑病患者106例为研究对象,其中男性65例,女性41例。根据中华医学会糖尿病学分会的标准^[8],将身体质量指数(body mass index, BMI) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ 定义为肥胖,得到寻常型银屑病伴肥胖患者56例(寻常型银屑病伴肥胖组),其中男性40例,女性16例;寻常型银屑病无肥胖患者50例(寻常型银屑病无肥胖组),其中男性27例,女性23例。同时选取本院健康体检者43例为对照组,其中男性29例,女性14例。纳入标准:①银屑病诊断依据《临床皮肤病学》中相关标准^[9];②年龄25~60岁;③无严重感染、肝肾功能异常、肿瘤及其它免疫性疾病或系统性疾病等。排除标准:①伴有其它皮肤病、精神神经类疾病或者肿瘤性疾病患者;②近1个月内服用维甲酸类、维甲酸类、免疫抑制剂等药物;③妊娠期或哺乳期妇女。3组对象年龄、吸烟、饮酒及性别比例比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具

有可比性。见表1。本研究已通过医院伦理委员会批准(审查批号:20180104)。

表1 3组对象一般资料比较

组别	例数	年龄(岁)	性别(男/女,例)	吸烟(是/否,例)	喝酒(是/否,例)
对照组	43	47.25 ± 15.82	29/14	19/24	20/23
寻常型银屑病无肥胖组	50	50.56 ± 17.23	27/23	21/29	20/30
寻常型银屑病伴肥胖组	56	54.86 ± 16.64	40/16	21/35	20/36
<i>F</i> / χ^2 值		2.612	3.740	0.485	1.181
<i>P</i> 值		0.077	0.154	0.785	0.554

1.2 方法 对比3组对象血清中 Ghrelin、Obestatin 水平及血脂指标差异;采用 Pearson 法分析寻常型银屑病伴肥胖患者血清 Ghrelin 与 Obestatin 水平的相关性,及两者与血脂指标的相关性;分析血清中 Ghrelin、Obestatin 水平单独及联合对寻常型银屑病伴肥胖的预测价值。

1.2.1 血清 Ghrelin、Obestatin 水平检测 采用酶联免疫吸附试验(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测所有受试者血清中 Ghrelin、Obestatin 水平,并严格按照人 Ghrelin ELISA 试剂盒(货号:SND-H1891,购于安徽滁州仕诺达生物科技有限公司)、人 Obestatin ELISA 试剂盒(货号:FT-P31559R,购于上海梵态生物科技有限公司)操作说明进行操作。

1.2.2 血脂指标检测 采用全自动生化分析仪(型号:BK-280,购自济南程腾生物技术有限公司)检测所有受试者血清总胆固醇(total cholesterol,TC)、三酰甘油(triglyceride,TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol,HDL-C)水平。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 25.0 进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验;3组数据采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料用例或百分比表示,采用 χ^2 检验。Pearson 法分析寻常型银屑病伴肥胖患者血清中 Ghrelin 与 Obestatin 水平的相关性,及两者与血脂指标的相关性;受试者工作特征(receiver operating characteristic,

ROC)曲线分析血清中 Ghrelin、Obestatin 水平单独及联合对寻常型银屑病伴肥胖的预测价值。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组对象血清中 Ghrelin、Obestatin 水平比较 寻常型银屑病无肥胖组和伴肥胖组血清 Ghrelin 水平高于对照组(*P* < 0.05),血清 Obestatin 水平低于对照组(*P* < 0.05);寻常型银屑病伴肥胖组血清 Ghrelin 水平高于寻常型银屑病无肥胖组(*P* < 0.05),血清 Obestatin 水平低于寻常型银屑病无肥胖组(*P* < 0.05)。见表2。

表2 3组对象血清中 Ghrelin、Obestatin 水平比较($\bar{x} \pm s$,ug/L)

组别	例数	Ghrelin	Obestatin
对照组	43	2.67 ± 0.56	6.54 ± 1.35
寻常型银屑病无肥胖组	50	2.89 ± 0.14 ^①	3.28 ± 1.52 ^①
寻常型银屑病伴肥胖组	56	3.04 ± 0.35 ^{①②}	2.02 ± 1.24 ^{①②}
<i>F</i> 值		11.661	136.611
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^①*P* < 0.05;与寻常型银屑病无肥胖组比较,^②*P* < 0.05。

2.2 3组对象血清中 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平比较 寻常型银屑病无肥胖组和伴肥胖组血清 TC、TG、LDL-C 水平高于对照组(*P* < 0.05),血清 HDL-C 水平低于对照组(*P* < 0.05);寻常型银屑病伴肥胖组血清 TC、TG、LDL-C 水平高于寻常型银屑病无肥胖组(*P* < 0.05),血清 HDL-C 水平低于寻常型银屑病无肥胖组(*P* < 0.05)。见表3。

表3 3组对象血清中 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平比较($\bar{x} \pm s$,mmol/L)

组别	例数	TC	TG	LDL-C	HDL-C
对照组	43	3.86 ± 0.97	0.72 ± 0.19	2.61 ± 0.70	1.29 ± 0.33
寻常型银屑病无肥胖组	50	4.77 ± 1.20 ^①	0.99 ± 0.26 ^①	2.95 ± 0.75 ^①	1.07 ± 0.28 ^①
寻常型银屑病伴肥胖组	56	5.63 ± 1.42 ^{①②}	1.64 ± 0.43 ^{①②}	3.31 ± 0.84 ^{①②}	0.93 ± 0.25 ^{①②}
<i>F</i> 值		25.264	110.342	10.094	19.469
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^①*P* < 0.05;与寻常型银屑病无肥胖组比较,^②*P* < 0.05。

2.3 寻常型银屑病伴肥胖患者血清中 Ghrelin 与 Obestatin 水平相关性 及 2 者与血脂指标的相关性分析

Pearson 结果显示,寻常型银屑病伴肥胖患者血清中 Ghrelin 与 Obestatin 水平呈负相关($r = -0.328, P = 0.001$)。见图 1。寻常型银屑病伴肥胖患者血清 Ghrelin 水平与 TC、TG、LDL - C 呈正相关,与 HDL - C 呈负相关($P < 0.05$);血清 Obestatin 水平与 TC、TG、LDL - C 呈负相关,与 HDL - C 呈正相关($P < 0.05$)。见表 4。

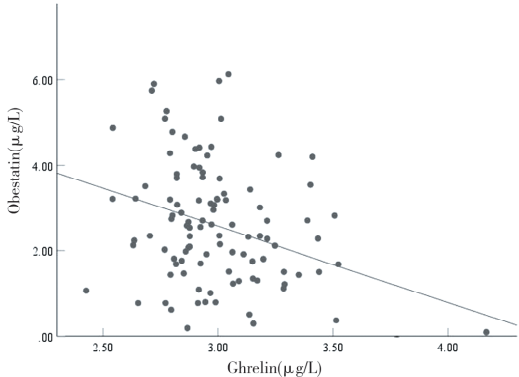


图 1 寻常型银屑病伴肥胖患者血清中 Ghrelin 与 Obestatin 水平的相关性分析

表 4 寻常型银屑病伴肥胖患者血清 Ghrelin 与 Obestatin 水平与血脂指标的相关性

指标	Ghrelin		Obestatin	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
TC	0.389	0.007	-0.516	<0.001
TG	0.554	<0.001	-0.435	<0.001
LDL - C	0.520	<0.001	-0.468	<0.001
HDL - C	-0.672	<0.001	0.634	<0.001

表 5 血清中 Ghrelin、Obestatin 水平单独及联合对寻常型银屑病伴肥胖的预测价值

变量	AUC	截断值	95% CI	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
Ghrelin	0.725	>3.01 μg/L	0.638 ~ 0.807	86.07	90.00	0.761
Obestatin	0.821	<2.53 μg/L	0.734 ~ 0.888	92.86	88.44	0.813
2 者联合	0.823	-	0.737 ~ 0.890	89.43	92.00	0.814

3 讨论

目前认为银屑病是获得性免疫和天然免疫介导失衡的炎症疾病。肥胖已成为全球性关注的健康问题,可引发机体发生多种慢性炎症反应。随着机体中脂肪细胞因子水平的不断增高,其促炎因子逐渐增多,甚至导致全身炎症反应。Alsufyani 等^[10]对人的性别、缺血性心脏病和代谢综合征等因素研究后,发现银屑病患者比非银屑病患者个体发生肥胖的风险高。银屑病与肥胖同属于炎症性疾病,肥胖引发的促炎机制可能诱导或加重寻常型银屑病伴肥胖患者病情。因此本研究通过探讨血清中 Ghrelin、Obestatin 水平在寻常型银屑病伴肥胖患者中的表达及预测价值,探究两者之间的相关

性,为提高寻常型银屑病伴肥胖患者临床疗效提供帮助。

2.4 血清中 Ghrelin、Obestatin 水平单独及联合对寻常型银屑病伴肥胖的预测价值 以寻常型银屑病患者是否伴肥胖为状态变量,以 Ghrelin、Obestatin 为检验变量,进行 ROC 曲线分析,结果显示,血清中 Ghrelin、Obestatin 水平预测寻常型银屑病伴肥胖的曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为 0.725、0.821,以 ROC 曲线靠左上方约登指数的最大切点作为 Ghrelin、Obestatin 的最佳截断值,分别为 3.01 μg/L、2.53 μg/L,灵敏度分别为 82.07%、92.86%,特异度分别为 90.00%、88.44%;两者联合预测的 AUC 为 0.823,灵敏度为 89.43%,特异度为 92.00%。见图 2、表 5。

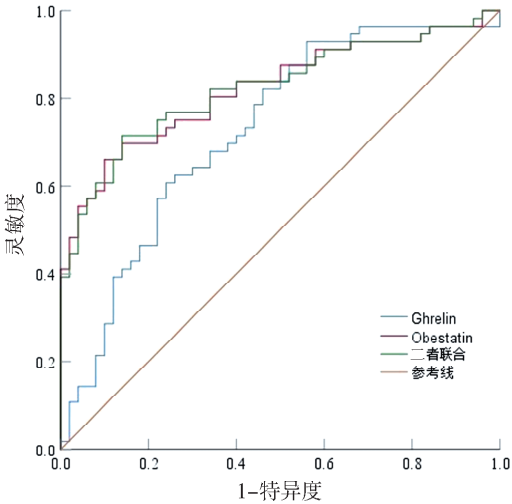


图 2 血清中 Ghrelin、Obestatin 水平单独及联合预测寻常型银屑病伴肥胖的 ROC 曲线

性,为提高寻常型银屑病伴肥胖患者临床疗效提供帮助。

Ghrelin 主要分泌在左心室、胃底、主动脉弓等处,具有连接中枢神经系统,调控能量稳态的作用,可用来调控食欲及摄食行为。因此,可通过 Ghrelin 的表达对肥胖进行潜在治疗,同时其与心血管疾病、糖脂代谢等关系密切^[11]。在动物实验研究^[12]中发现,Ghrelin 水平在肥胖小鼠中呈现低表达,此时 Ghrelin 可能减少肥胖小鼠摄食量,降低饥饿感,促使补偿适应调节作用发生,还可能导致肥胖小鼠糖脂代谢紊乱,致使其糖脂水平呈现上调状态。尹利莎等^[13]研究发现,银屑病患者血清中 Ghrelin 水平升高,且其与疾病严重程度有关联。本研究中结果显示,寻常型银屑病伴肥胖组患者

血清 Ghrelin 水平最高,其次为寻常型银屑病无肥胖组,对照组最低,与尹利莎等^[13]研究相似,提示血清 Ghrelin 水平升高可能与寻常型银屑病患者肥胖的发生有一定关系。本研究还发现,寻常型银屑病伴肥胖组患者血清 TC、TG、LDL-C 水平较高,而血清 HDL-C 水平较低,且血清 Ghrelin 水平与 TC、TG、LDL-C 呈正相关,与 HDL-C 呈负相关。提示血清 Ghrelin 水平升高可能通过影响血脂水平而参与寻常型银屑病伴肥胖的发生。

Obestatin 具有抑制胃排空及食物摄入,促进胰岛 β 细胞的功能^[14]。研究^[15]显示,在小鼠脑室内或腹腔中注射 Obestatin,一定程度上可抑制机体摄入食物,从而抑制体质量增加。Aly 等^[16]研究发现,肥胖儿童的血清 Obestatin 水平明显低于正常儿童。本研究结果与 Aly 等^[16]研究类似,血清 TC、TG、LDL-C 水平由高到低依次为寻常型银屑病伴肥胖组、寻常型银屑病无肥胖组、对照组,血清 Obestatin、HDL-C 水平由高到低依次为对照组、寻常型银屑病无肥胖组、寻常型银屑病伴肥胖组,且血清 Obestatin 水平与血脂指标 TC、TG、LDL-C、HDL-C 密切相关,提示血清 Obestatin 低表达可能调节寻常型银屑病伴肥胖患者的炎症反应,且可能通过调节血脂水平而在寻常型银屑病伴肥胖的发生中发挥重要作用。此外,本研究结果显示,寻常型银屑病伴肥胖患者中血清 Ghrelin 与 Obestatin 呈负相关,两者均对寻常型银屑病伴肥胖患者有一定的预测价值。推测 Ghrelin 与 Obestatin 可能共同参与寻常型银屑病伴肥胖发生和病情进展,检测 Ghrelin、Obestatin 水平可预估寻常型银屑病患者是否伴有肥胖,同时对病情严重者进行监控和及时治疗,以延缓病情发展。

综上所述,寻常型银屑病伴肥胖患者血清 Ghrelin 呈高表达,Obestatin 水平呈低表达,两者水平呈负相关,且均与血脂水平相关,可作为预测寻常型银屑病伴肥胖的辅助指标。但本研究中样本量较少,Ghrelin、Obestatin 在寻常型银屑病伴肥胖患者中的具体作用机制尚不明确,仍待进一步进行研究。

参考文献

[1] 张春利,王薇,刘利君,等.寻常型银屑病血浆中 CGRP1、VIP 水平与 PASI 评分的相关性分析[J].医学信息,2021,34(13):110-112.

[2] RICH P, SIGURGEIRSSON B, THACI D, et al. Secukinumab induction and maintenance therapy in moderate - to - severe plaque psoriasis: a randomized, double - blind, placebo - controlled, phase II regimen - finding study[J]. Br J Dermatol,

2013, 168(2):402-411.

[3] 余泽莹,杜鹃,刘灵花,等.血清 Chemerin、脂联素、抵抗素水平检测在寻常型银屑病并发肥胖中的应用[J].江西医药,2020,55(1):11-13.

[4] FRITHIOFF - BØJSØE C, LUND M A V, LAUSTEN - THOMSEN U, et al. Leptin, adiponectin, and their ratio as markers of insulin resistance and cardiometabolic risk in childhood obesity[J]. Pediatr Diabetes, 2020, 21(2):194-202.

[5] CARLINI V P, MACHADO D G, BUTELER F, et al. Acute ghrelin administration reverses depressive - like behavior induced by bilateral olfactory bulbectomy in mice[J]. Peptides, 2012, 35(2):160-165.

[6] 李坚旭.肥胖儿童外周血 Obestatin、Ghrelin 与胰岛素抵抗的关系[D].广州:南方医科大学,2013.

[7] 卢青虎,刘世刚,张红岩.稳定型冠心病合并肥胖患者血清 Ghrelin、nesfatin - 1、Obestatin 的临床意义[J].河北医学,2021,27(4):639-644.

[8] 中华医学会糖尿病学分会.关于中国人代谢综合征的建议[J].国外医学心血管病分册,2004,31(5):310-311.

[9] 赵辨.临床皮肤病学[M].3版.南京:江苏科学技术出版社,2001:663.

[10] ALSUFYANI M A, GOLANT A K, LEBWOHL M. Psoriasis and the metabolic syndrome[J]. Dermatol Ther, 2010, 23(2):137-143.

[11] 李欣颖,全会标,陈娟,等. Ghrelin 通过 ERK、PI3K/Akt 信号通路拮抗 LPS 对胰岛 β 细胞的损伤机制研究[J].国际免疫学杂志,2019,42(1):12-16.

[12] 付鹏宇,龚丽景,朱镛鑫,等.有氧运动对肥胖小鼠胃组织 Ghrelin 和下丘脑 GHSR - 1a 表达的影响[J].中国运动医学杂志,2019,38(8):685-690.

[13] 尹利莎,张玉杰,李玲玲,等.银屑病患者血清瘦素及 Ghrelin 的水平[J].中国皮肤性病学杂志,2014,28(3):257-259.

[14] 鲍礼智,苏婷,郑兴,等.肥胖抑制素与心血管疾病[J].国际心血管病杂志,2019,46(1):22-25.

[15] ZHANG J V, REN P G, AVSIAN - KRETCHMER O, et al. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake[J]. Science, 2005, 310(5750):996-999.

[16] ALY G S, HASSAN N E, ANWAR G M, et al. Ghrelin, obestatin and the ghrelin/obestatin ratio as potential mediators for food intake among obese children: a case control study[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2020, 33(2):199-204.

(2021-11-29 收稿)

(本文编校:刘菲,胡欣)