

公安民警皮肤软纤维瘤与代谢综合征危险因素相关性研究

吕 宁¹,徐 昕²,黄 永¹,许 琳³,孙 楠¹

(天津市公安医院皮肤科¹,中医科²,病理科³,天津 300042)

摘 要:目的 比较公安民警皮肤软纤维瘤患者和正常对照组代谢综合征的基础危险因素指标,探讨皮肤软纤维瘤与代谢综合征危险因素相关性。研究皮肤软纤维瘤患者皮损 IGF-1 受体的表达,探讨皮肤软纤维瘤发病机制。方法 选取 2016 年 5 月~2017 年 11 月来我院皮肤科就诊的公安民警皮肤软纤维瘤患者 100 例作为观察组,选取一般资料与观察组匹配的正常人 100 例作为对照组。比较两组空腹血糖、空腹胰岛素、动脉血压、血清甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)、身高、体重等指标。计算和比较两组体质指数(BMI)和胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。采用免疫组化 Elivision 法,比较两组胰岛素样生长因子受体表达的差异,半定量分析。结果 观察组患者空腹血糖、空腹胰岛素、动脉血压、TG、LDL-C、基础危险因素指标均高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者的 BMI 和 HOMA-IR 高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。皮肤软纤维瘤皮损 IGF-1R 的表达阳性率为 59.00%,高于正常皮肤的 31.00%,差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论 皮肤软纤维瘤与代谢综合征可能存在相关性,皮肤软纤维瘤的发病机制可能与胰岛素抵抗有关。

关键词:软纤维瘤;代谢综合征;胰岛素抵抗;IGF-1R

中图分类号:R739.5;R589

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2018.10.021

文章编号:1006-1959(2018)10-0069-04

Correlative Study on Skin Soft Fibroma and Risk Factors of Metabolic Syndrome in Public Security Police

LV Ning¹,XU Xin²,HUANG Yong¹,XU Lin³,SUN Nan¹

(Department of Dermatology¹,Department of Traditional Chinese Medicine²,Department of Pathology³,Tianjin Public Security Hospital, Tianjin 300042,China)

Abstract:Objective To compare the basic risk factors of metabolic syndrome in the patients with soft skin fibroma of the public security police and the normal control group,and to investigate the correlation between soft skin fibroids and risk factors of metabolic syndrome.To investigate the expression of IGF-1 receptor in skin lesions of soft skin fibroids and to explore the pathogenesis of soft skin fibroids.Methods From May 2016 to November 2017,100 cases of soft fibroma of public security police in Department of Dermatology in our hospital were taken as observation group,and 100 normal persons,which were matched with the observation group,were selected as the control group.Fasting blood glucose,fasting insulin,arterial blood pressure,serum triglyceride (TG),low density lipoprotein (LDL-C),height and weight were compared between the two groups.Two groups of body mass index (BMI)and insulin resistance index (HOMA-IR)were calculated and compared.The expression of insulin-like growth factor receptor (IGF)was compared between the two groups by immunohistochemical Elivision method.Results The indexes of fasting blood glucose,fasting insulin,arterial blood pressure,TG,LDL-C and basic risk factors in the observation group were all higher than those in the control group,and the difference was statistically significant ($P<0.05$).The BMI and HOMA-IR of the observation group were significantly higher than those of the control group,and the difference was statistically significant ($P<0.05$).The positive rate of IGF-1R expression in skin soft fibroma lesions was 59.00%,which was higher than 31.00% of normal skin,and the difference was statistically significant ($P<0.05$).Conclusion Cutaneous fibromatosis may be associated with metabolic syndrome.The pathogenesis of cutaneous fibromatosis may be related to insulin resistance.

Key words:Soft fibroma;Metabolic syndrome;Insulin resistance;IGF-1R

皮肤软纤维瘤(soft fibroma)又名皮赘(skin tags),是一种柔软、有蒂的皮肤良性肿物,发病原因不明,好发于颈项、腋窝及腹股沟等处^[1]。以往人们很少认为它与系统性疾病相关。皮肤软纤维瘤在体型较为肥胖的人群有着较高的患病率,有一些患者同时也是代谢综合征的患者。代谢综合征(metabol-

ic syndrome,MS)是一组在代谢上相互关联的危险因素的组合,临床表现为腹部肥胖或超重,脂代谢异常,高血压,胰岛素抵抗及/或葡萄糖耐量异常。它能明显增加心脑血管疾病和 2 型糖尿病的发病、死亡风险^[2]。本文旨在研究公安民警皮肤软纤维瘤患者的代谢综合征的基础危险指标,探讨皮肤软纤维瘤与代谢综合征危险因素相关性。研究皮肤软纤维瘤患者皮损 IGF-1 受体的表达,以期对皮肤软纤维瘤

作者简介:吕宁(1971.9-),男,天津人,硕士,副主任医师,研究方向:皮肤病学

发病机制做出一定的探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 5 月~2017 年 11 月来天津市公安医院皮肤科就诊的公安民警软纤维瘤患者,本研究经医院伦理会批准。诊断标准依据《中国临床皮肤病学》第二版^[1]提出的皮肤软纤维瘤的临床和病理诊断标准,选取皮损典型、临床和病理诊断均明确的皮肤软纤维瘤患者作为研究对象,患者知情同意。排除标准:①孕妇及哺乳期妇女;②经过医生的告知,不同意进行提供皮损标本用于研究者;③利多卡因等麻醉药过敏不宜进行皮肤软纤维瘤手术或病理环钻取材者;④有疤痕体质的患者;⑤皮肤软纤维瘤体积过小或体积过大不宜进行手术或病理环钻完整取材者。男女不限,皮肤外科门诊手术切除或病理室环钻取材,石蜡包埋组织块。观察组选取临床病理确诊的皮肤软纤维瘤患者 100 例,男 81 例,女 19 例,年龄 31~59 岁,平均年龄(48.64±6.89)岁;其中多发性皱纹状小丘疹型 64 例,多发性丝状丘疹 36 例。对照组选取选取一般资料与观察组匹配的正常人 100 例,男 83 例,女 17 例,年龄 29~58 岁,平均年龄(48.82±6.28)岁。两组患者一般资料相比,差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。

1.2 方法

1.2.1 主要试剂 兔抗人 IGF-1R 多克隆抗体(购自武汉博士德生物工程有限公司,产品编号:BMO497);增强型二步法免疫组化检测试剂盒(购自北京中杉金桥生物技术有限公司,通用性 kit,产品编号:PV-6000);酶底物显色剂 DAB 显色剂;PBS(0.01M,pH 7.4)磷酸盐缓冲液;0.01M 柠檬酸盐抗原修复缓冲液;多聚-L-赖氨酸,丙酮,无水乙醇,95%乙醇,二甲苯,苏木素体细胞快速染色液,盐酸,氨水,本院自制蒸馏水,2%利多卡因注射液。

1.2.2 主要仪器设备及耗材 全自动生化分析仪(日本 TOSHIBA 公司,TBA-120FR 型),自动烤片箱(湖北省泰康医疗设备有限公司,TKY-KPA 型),自动石蜡标本包埋仪(上海徕卡仪器有限公司,EG1150H 型),病理组织切片机(山东医疗器械厂,LX-75 型),显微镜(OLYMPUS BX-41),电热恒温培养箱(上海和呈仪器制造有限公司,DHP-9162 型),计数器(上海亚泰仪表有限公司,J-Y9 型手动计数器),计时器(北京北瑞达医药科技有限公司,G-Y3 型计时钟),加样器(国产金花 ZLI-9128 型),载玻片(盐城市耀华玻璃仪器厂,CAT NO7105)。

1.2.3 方法 所有皮肤软纤维瘤患者和正常对照组的实验对象均进行空腹血糖,空腹胰岛素,动脉血压,血清甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)指数的测定。其中空腹血糖,胰岛素采用放射免疫法测定。TG、LDL-C 采用磷酸甘油氧化酶法测定。所有实验对象均测定身高体重,计算体质指数 $BMI^{[3]} = \text{体重}(\text{kg}) / \text{身高}(\text{m})^2$ 。胰岛素抵抗指数^[4](HOMA-IR)=(空腹血浆胰岛素×空腹血糖)/22.5,数据转换成自然对数后进入分析。

1.2.4 标本制备及免疫组化染色 标本经 10%甲醛固定,石蜡包埋,4 μm 厚度连续切片,免疫组化染色。

1.2.5 免疫组化染色 采用增强型二步法(Elivison 法)检测,操作方法:使用自动石蜡标本包埋仪包埋标本,将常规石蜡切片置于多聚赖氨酸处理的防脱片上,67 $^{\circ}\text{C}$ 烤片 2 h。切片放入二甲苯中浸泡 2 次,10 min/次。梯度乙醇水化,100%乙醇 5 min,90%、80%、70%乙醇每缸浸泡 3 min。pH 7.4 的 PBS 冲洗 3 次,3 min/次。微波抗原修复:将玻片置于 pH 6.0 的柠檬酸盐缓冲液中,高火 3 min,低火 15 min,自然冷却至室温。蒸馏水冲洗 2 次,PBS 冲洗 2 次,3 min/次。然后滴加 3% H_2O_2 ,室温下孵育 15 min。PBS 冲洗 3 次,3 min/次。继之,滴加一抗,4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜。PBS 冲洗 3 次,3 min/次。每张切片滴加 1 滴酶二抗聚合物,常温孵育 30 min。PBS 冲洗 3 次,3 min/次。DAB 显色,镜下控制反应时间。自来水冲洗 5 min。苏木素复染,水洗。之后采用 1%盐酸乙醇分色 2 s,水洗,氨水返蓝。采用梯度乙醇脱水,70%、80%、90%、100%由低到高每缸浸泡 2 min。最后,采用二甲苯透明,中性树胶封片,观察结果,用显微镜拍照。

1.3 结果判定标准 以表皮角质形成细胞胞浆胞浆和(或)胞膜出现棕黄色颗粒为阳性结果。随机选取 5 个高倍视野($\times 400$),计数 200 个细胞中阳性细胞数,先按染色强度打分:无色 0 分,浅黄色 1 分,棕黄色 2 分,棕褐色 3 分;再按阳性细胞所占百分比打分:阳性细胞 $<5\%$ 为 0 分,5%~25%为 1 分,25%~50%为 2 分,50%~75%为 3 分, $>75\%$ 为 4 分。将染色程度和阳性细胞百分比的乘积进行评分:0~4 分为阴性(-), >4 分为阳性(+).

1.4 统计学方法 主要分析软件采用病例报告图文处理系统(北航图象中心病理图文管理系统 4.10 版)。统计学软件采用 SPSS18.0 统计软件对所有数据进行统计学分析。计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示,组间均数的比较资料符合正态分布采用两独立样本 t

检验, 计数资料数据采用两样本率的 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

观察组空腹血糖、空腹胰岛素、动脉血压、BMI、HOMA-IR 等指标均高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。棕黄色颗粒主要出现在表皮角质形成细胞胞浆和真皮浅中层的成纤维细胞胞浆

表 1 皮肤软纤维瘤与对照组代谢综合征基础危险因素指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血糖 (mmol/L)	LDL (mmol/L)	TG (mmol/L)	收缩压 (mmHg)	HOMA	BMI
观察组	100	5.91 \pm 1.33	3.0 \pm 0.50	1.36 \pm 0.44	151.36 \pm 5.21	1.18 \pm 0.48	23.78 \pm 1.21
对照组	100	4.67 \pm 0.51	2.18 \pm 0.25	0.87 \pm 0.36	134.36 \pm 4.75	0.47 \pm 0.11	20.07 \pm 1.73

3 讨论

皮肤软纤维瘤, 病理上称为纤维上皮息肉, 是一种有蒂的皮肤良性肿瘤。常见于中老年人, 也可以见于妊娠期妇女。以往很少有人认为它与内脏疾病存在联系。近年有学者认为其与结肠息肉有关^[1]。通常分三型^[2]: ①多发性皱纹状小丘疹: 多见于颈部, 质软, 直径 1~2 mm。②单发性或多发性丝状丘疹: 呈现丝状增生的柔软突起, 宽度约 2 mm, 长度约 5 mm。③单发性有蒂软纤维瘤: 可以发生于面部, 胸背部, 腋窝。多见于躯干下部, 腹股沟等处。一般为单个有蒂的息肉状突起。质软, 表面光滑, 直径约 1.0 cm 或更大, 常呈皮肤颜色。在我们收集到的皮肤软纤维瘤患者中, 颈部, 腋窝, 腹股沟为最多的发病部位, 以皱纹状小丘疹型 (64 例) 和多发性丝状丘疹型 (36 例) 两种类型为主, 未收集到单发性有蒂软纤维瘤型的病例, 皮损有在松软皱褶部位发病的倾向。

皮肤软纤维瘤这一疾病在肥胖和患有代谢综合征的患者中经常见到, 这一现象引起了皮肤科医生和内科医生的兴趣。代谢综合征是一组在代谢上相互关联的危险因素的组合, 表现为腹部肥胖或超重, 脂代谢异常, 高血压, 胰岛素抵抗及/或葡萄糖耐量异常。它能明显增加心脑血管疾病和糖尿病的发病和死亡风险^[3]。2005 年 4 月在国际糖尿病联盟 (IDF) 颁布了国际学术界第一个代谢综合征的全球统一定义^[4]: 该定义明确以中心性肥胖为核心, 其中腹部肥胖: 根据不同的种族和国家, 采用不同的标准; 同时合并以下四项指标中的任何两项: ①TG 水平升高 > 1.7 mmol/L, 或已接受相应治疗; ②HDL-C 水平降低, 男 < 0.9 mmol/L, 女 < 1.3 mmol/L, 或已接受相应治疗; ③血压升高: 收缩压 ≥ 130 mmHg, 或舒张压 ≥ 85 mmHg, 或此前已接受相应治疗, 或此前已诊断高

内。胰岛素样生长因子受体 (IGF-1R) 在皮肤软纤维瘤患者皮损的表皮角质形成细胞胞浆和真皮浅中层的成纤维细胞胞浆内表达阳性率为 59.00% (59/100), IGF-1R 在正常对照组皮肤角质形成细胞阳性率和真皮浅中层的成纤维细胞胞浆内为 31.00% (31/100), 差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 6.614$, $P = 0.009 < 0.05$)。

血压; ④空腹血糖升高: ≥ 5.6 mmol/L, 或已接受相应治疗, 或此前已诊断 2 型糖尿病。代谢综合征已成为威胁我国居民健康的重大公共卫生其主要危险因素。该病的预防重于治疗, 预防远比治疗更能节约医药卫生资源和改善个体的健康状态。IDF 制定新的代谢综合征定义的目的是通过简便易行的“临床实用定义”, 以便在更广泛的人群中应用, 有益于进行早期的预防及干预, 在代谢综合征发病前期进行有效的风险预测与评估, 尽早发现高危人群, 是并针对危险因素进行有效健康管理, 是预防或延缓代谢综合征的发生的重要环节。

我们的研究显示: 皮肤软纤维瘤患者在动脉血压、血糖、血脂胰岛素等代谢综合征基础危险因素指标上均显著高于正常对照组, 提示皮肤软纤维瘤与代谢综合征可能存在相关性, 与国外学者^[5]的研究结果相似。皮肤软纤维瘤患者可能存在代谢综合征的倾向。皮肤软纤维瘤很可能可以作为代谢综合征早期预警的一个体征, 由于皮肤软纤维瘤好发生于颈部等容易发现的体表部位, 而且多数为多发性, 患者自己和体检的医生都易于发现, 因此本研究对于代谢综合征的早期发现和评估有比较重要的意义。目前国外对皮肤软纤维瘤与代谢综合征各危险因素的指标的关系研究的结果并不相同, Jusuf NK^[6]的研究显示皮肤软纤维瘤与体质指数 (BMI) 的增加存在相关性。Shaheen MA^[7]则认为腰围是代谢综合征的唯一标准, 并与皮肤软纤维瘤的数目相关, 而也有学者认为颈围比 BMI 更为可靠。Rasi A^[8]做的一项 152 例皮肤软纤维瘤的血清脂质的研究, 认为患者组的血清脂质与正常人群没有显著性差异。傅裕^[9]等一个 100 例的临床实验显示皮肤软纤维瘤患者的高血脂症和高血糖的检出率高于对照组。认为皮肤软纤维瘤可以作为血糖、血脂代谢异常的皮肤表现之一。

目前国内尚未有关于皮肤软纤维瘤和代谢综合征之间相关性的大规模多中心的研究,本研究的样本例数尚少,今后还有待进一步充实。

皮肤软纤维瘤的发病机制目前并没有阐明。而我们的研究显示:皮肤软纤维瘤皮损 IGF-1R 的表达阳性率显著高于与正常对照组。皮肤软纤维瘤患者胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)显著高于与正常对照组。基于上述研究结果,我们提出如下假说:由于代谢综合征患者的患者存在胰岛素抵抗,其循环中胰岛素的量增多,胰岛素与胰岛素样生长因子在结构上非常相似^[11,12]。胰岛素样生长因子(IGF-1)^[13]是一类多功能细胞调控因子。在细胞的分化、增殖具有重要的促进作用,在肿瘤发病中起到重要作用。患者循环中高浓度的胰岛素可能与表皮胰岛素样生长因子受体结合促进了表皮细胞增殖,这一结合可能在皮肤软纤维瘤的发病中起到一定的作用。

代谢综合征是以多种心血管疾病危险因素聚集为特征的一种状态,与心血管疾病死亡的风险增加有关^[14-16]。Tofano RJ^[17]的研究显示,以高血压为突出表现的代谢综合征常发生更严重的动脉病变,往往需要侵入性手术外科干预才能治疗。代谢综合征已经成为严重的公共卫生问题。公安民警作为一种特殊职业,长期从事着高强度,精神紧张,高负荷的工作,生活极不规律,国内近年来的研究显示公安民警是代谢综合征高发人群,发病情况不容乐观。岳松等采用横断面调查的方法,分析了 4160 名公安民警的代谢综合征危险因素指标,发现天津市公安民警代谢综合征具有较高的患病率^[18]。代谢综合征同时是威胁广大公安民警多发病,职业病。由代谢综合征导致的糖尿病,心脑血管疾患是严重影响健康的重大疾病,对皮肤软纤维瘤与代谢综合征危险因素相关性研究,早期发现和干预代谢综合征对提高公安民警的健康水平,有着非常重要的意义。

参考文献:

- [1]赵辨.中国临床皮肤病学[M].南京:江苏科学技术出版社,2010:1576.
- [2]郑敏莉,陈维,邱际华,等.三种代谢综合征诊断标准的应用效能对比观察[J].山东医药,2015,55(39):72-74.
- [3]杨香玉,张明,罗新萍,等.BMI、腰围和腰身比与 2 型糖尿病发病关系的队列研究[J].中华预防医学杂志,2016,50(4):328-333.
- [4]赵宇,郑坚奕,曾智桓,等.胰岛素抵抗指数对急性冠状动脉综合征患者预后的预测价值[J].岭南心血管病杂志,2016,22(5):526-528.

- [5]Oran M,Erfan G,Mete R,et al.Association of colon adenomas and skin tags:coincidence or coexistence [J].Eur Rev Med Pharmacol Sci,2014,18(7):1073-1077.
- [6]Akpınar F,Derviş E.Association between acrochordons and the components of metabolic syndrome [J].Eur J Dermatol,2012,22(1):106-110.
- [7]Jusuf NK,Putra IB,Kartayana J.The Correlation between Body Mass Index with the Occurrence of Skin Tag [J].Open Access Maced J Med Sci,2017,5(3):271-274.
- [8]Shaheen MA,Abdel Fattah NS,Sayed YA,et al.Assessment of serum leptin,insulin resistance and metabolic syndrome in patients with skin tags [J].J Eur Acad Dermatol Venereol,2012,26(12):1552-1557.
- [9]Rasi A,Faghihi A,Rahmanzadeh Y,et al.A comparison study of lipid profile levels between skin tags affected people and normal population in Tehran,Iran [J].Adv Biomed Res,2014,31(3):109.
- [10]傅裕,鲍迎秋,常建民.皮肤软纤维瘤与血脂、血糖代谢异常的关系[J].中国麻风皮肤病杂志,2010,26(4):261-263.
- [11]Kaur J.A comprehensive review on metabolic syndrome[J].Cardiol Res Pract,2014(1):943162.
- [12]Hess PL,Al-Khalidi HR,Friedman DJ,et al.The Metabolic Syndrome and Risk of Sudden Cardiac Death:The Atherosclerosis Risk in Communities Study[J].J Am Heart Assoc,2017,6(8):e006103.
- [13]Koppad AK,Kaulgud RS,Arun BS.A Study of Correlation of Neck Circumference with Framingham Risk Score as a Predictor of Coronary Artery Disease [J].J Clin Diagn Res,2017,11(9):17-20.
- [14]Soto Rodríguez A,García Soidán JL,Arias Gómez MJ,et al. Metabolic syndrome and visceral fat in women with cardiovascular risk factor[J].Nutr Hosp,2017,28(4):863-868.
- [15]Ju SY,Lee JY,Kim DH.Association of metabolic syndrome and its components with all-cause and cardiovascular mortality in the elderly:A meta-analysis of prospective cohort studies[J].Medicine(Baltimore),2017,96(45):8491.
- [16]余立冬,沈干.胰岛素样生长因子与皮肤肿瘤[J].临床皮肤科杂志,2017,46(3):215-217.
- [17]Tofano RJ,Barbalho SM,Bechara MD,et al.Hypertension,C Reactive Protein and Metabolic Profile:What is the Scenario in Patients Undergoing Arteriography[J].J Clin Diagn Res,2017,11(8):19-23.
- [18]岳松,田凤石,汤乃军,等.天津市公安民警代谢综合征的流行病学特征及相关危险因素分析[J].中国麻风皮肤病杂志,2010,38(5):392-393.

收稿日期:2017-12-6;修回日期:2018-1-22

编辑/杨倩