

综 述

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002686

银屑病合并 2 型糖尿病的研究进展

刘聪颖, 潘俊宏, 毛逸伦, 文 松, 王聪聪, 许程琳, 李秀财, 徐冬香, 周里钢

(上海市浦东医院/复旦大学附属浦东医院内分泌科, 上海 201399)

【摘 要】银屑病是一种常见的慢性炎症性皮肤病。糖尿病是一组由于胰岛素分泌绝对或相对缺陷, 以及胰岛素抵抗所引起的以慢性高血糖为特征的代谢性疾病。目前流行病学研究认为, 银屑病患者较一般人群发生糖尿病的风险显著增高。银屑病患者体内肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 水平明显增高, 而 TNF- α 在胰岛素抵抗中发挥重要作用。目前发现 *CDKAL1*、*PSORS2*、*PSORS3* 和 *PSORS4* 这 4 个银屑病易感基因与 2 型糖尿病相关。既往研究提示, 一些降糖药物如噻唑烷二酮类药物在治疗 2 型糖尿病的同时, 可能通过改变皮下慢性炎症状态而改善银屑病皮损症状。本文总结相关研究进展, 并分析与 2 种疾病相联系的可能病理生理学机制及相关治疗。

【关键词】银屑病; 2 型糖尿病; 发病机制; 药物治疗

【中图分类号】R587.1

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-07-20

Research progress of psoriasis complicated with type 2 diabetes mellitus

Liu Congying, Pan Junhong, Mao Yilun, Wen Song, Wang Congcong, Xu Chenglin, Li Xiucui,

Xu Dongxiang, Zhou Ligang

(Department of Endocrinology, Shanghai Pudong Hospital/Fudan University Pudong Medical Center)

【Abstract】Psoriasis is a common chronic inflammatory skin disease. Diabetes is a group of metabolic diseases characterized by chronic hyperglycemia due to absolute or relative deficiencies in insulin secretion and insulin resistance. Current epidemiological studies indicate that patients with psoriasis have a significantly higher risk of developing diabetes than the general population. Patients with psoriasis have significantly higher levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) which plays an important role in insulin resistance. It has been found that four susceptible genes of psoriasis, *CDKAL1*, *PSORS2*, *PSORS3* and *PSORS4*, are related to type 2 diabetes mellitus. In addition, our previous studies suggested that an hypoglycemic drug, thiazolidinediones, can also improve the psoriasis skin lesion symptoms by changing the hypodermic chronic inflammatory state while treating the type 2 diabetes mellitus. Therefore, this paper summarizes the relevant research progress, analyzes the possible pathophysiological mechanisms, and related therapies for these two diseases.

【Key words】psoriasis; type 2 diabetes mellitus; pathogenesis; drug therapy

银屑病(psoriasis, PsO)是一种主要由树突状细胞及 T 细胞介导的慢性复发性炎症性皮肤病。其主要特点是表皮基底角质形成细胞增殖加速, 体内促炎因子水平明显增高。银屑病关节炎(psoriatic arthritis, PsA)是一种常见的银屑病亚型。糖尿病(diabetes mellitus, DM)是多病因引起的以慢性高血糖为特征的代谢性疾病, 是由于胰岛素分泌和(或)作用缺陷所引起。2 型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM)是最

为常见的类型。目前流行病学研究倾向于 PsO 与 T2DM 有着更为密切的联系, 其中每年 PsO 患者新发 T2DM 的例数较一般人群增加 125 650 名^[1]。PsO 与 T2DM 均为慢性炎症性疾病, 研究表示 2 种疾病存在一些共同的病理生理学基础, 而这可能对 2 种疾病的治疗产生一些潜在影响。本文对 PsO 与 T2DM 的流行病学调查进行总结, 并分析其可能的发病机制及有关的治疗。

作者介绍:刘聪颖, Email: 931714149@qq.com,

研究方向: 2 型糖尿病与银屑病。

通信作者:周里钢, Email: zhouligang@yahoo.com。

基金项目:国家自然科学基金面上资助项目(编号: 81370932); 浦东新区中西医重点专科资助项目(编号: PWZzK2017-03)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20201104.1714.014.html>

(2020-11-05)

1 PsO 与 T2DM

Wan MT 等^[2]随访 4 年的研究表明, PsO 组 T2DM 的发病率为 3.44%, 对照组为 2.44%。Lee MS 等^[3]的随访结果也表示 PsO 发生 T2DM 的风险较对照组显著增高。Lonnberg AS 等^[4]

以一种特殊的方式研究了两者关系:选取丹麦 34 781 对单卵及双卵、有或无 PsO 的双胞胎进行研究,结果表示在排除年龄、性别、吸烟等因素后,PsO 和 T2DM 仍有强烈的联系。Li WQ 等^[9]评估了男性及女性 PsO 发生 T2DM 的风险,得出 60 岁以下 PsO 个体与 T2DM 之间存在相关风险,特别是在年轻女性中风险显著增加($RR=1.25$),此外还发现那些在幼年时发病的 PsO 发生 T2DM 的风险明显增高。以上研究可以看出 PsO 发生 T2DM 的风险性显著增加,但具体与年龄、性别的关系有待进一步研究。

目前少有 T2DM 较一般人群是否更易发生 PsO 的报道。一项基于德国人群的大型队列研究发现,T2DM 组及对照组 PsO 发病率分别为 3.4% 及 2.8%,T2DM 较一般人群发生 PsO 的风险增高^[5]。

2 PsO 严重程度与 T2DM

Wan MT 等^[10]根据体表受累面积评分法(body surface area, BSA)对 PsO 病情进行分级($\leq 2\%$ 为轻度、 $3\% \sim 10\%$ 为中度、 $\geq 10\%$ 为重度),发现 PsO 的严重程度与 T2DM 存在明显相关(轻、中、重度 PsO 发生 T2DM 的风险比分别为 1.21、1.01、1.64),重度 PsO 患 T2DM 的风险最高,其 BSA 每增加 10%,T2DM 的危害增加 20%。Yeung H 等^[6]也表示,PsO 的严重程度与 DM 的发病率显著相关(轻、中、重度 PsO 发生 DM 的比值比分别为 1.14、1.22、1.32)。Parisi R^[7]及 Neimann AL^[8]等均发现重度 PsO 患者 DM 发病率明显增高。

还有一些研究表示,PsA 较 PsO 更易发生 DM。英国的一项大型前瞻性队列研究显示,PsA 较 PsO 发生 DM 的风险更高(风险比分别为 1.72、1.39)^[9],这可能是因为 PsA 患者体内的炎症水平更高。Husted JA 等^[10]发现 PsA 患者 T2DM 发生率为 12.0%,明显高于 PsO 患者。另一项研究结果表明,发生 T2DM 风险最高的是晚期 PsO 和 PsA^[11]。

3 发病机制

PsA 和 T2DM 潜在的联系机制是复杂且尚未明确的。确定这 2 种疾病的病理生理机制对临床实践很重要,因为它可能提供新的药理学方法。一般来说,肥胖、吸烟及体力活动不足是大部分 T2DM 的发病因素,而这些生活方式也与 PsO 发病有关^[9]。

胰岛素抵抗是 T2DM 发病的主要因素。胰岛素受体具有内在的酪氨酸激酶活性。胰岛素与受体结合可诱导胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)-1 与 IRS-4 蛋白的自磷酸化和酪氨酸残基磷酸化,从而启动细胞内信号级联。胰岛素信号传导的 2 个主要途径是磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)和促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)。PI3K 途径由酪氨酸磷

酸化启动,导致 Akt 和介导胰岛素代谢反应的其他下游效应分子激活,其中包括葡萄糖转运体 4(glucose transporter 4, GLUT4)到细胞膜的转位。另一方面,MAPK 途径开始于 Shc、Grb2/Sos 和 Ras 的磷酸化,导致细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK-1/2)激活,调节胰岛素信号转导的有丝分裂和促炎反应^[12]。

PsO 患者体内肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)及白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)炎症因子水平明显升高,从而导致胰岛素抵抗、干扰胰岛素的信号传导^[13]及诱导 β 细胞的凋亡^[14]。在多种促炎细胞因子中,TNF- α 是引起 PsO 最重要的促炎介质之一^[15]。其在胰岛素抵抗的发生和 T2DM 的发病过程中也发挥重要作用。TNF- α 主要产生于脂肪细胞和外周组织,通过参与活性氧的生成和多种转录介导途径的激活,诱导组织特异性炎症。TNF- α 降低 GLUT4 的表达^[16],诱导 IRS-1 的丝氨酸磷酸化,抑制胰岛素受体和其下游信号的 PI-3 激酶激活^[17]。在脂肪组织中,TNF- α 下调 IRS-1、GLUT4、CEBP-PPAR、脂滴包被蛋白和 Acp30 蛋白水平,从而降低胰岛素敏感性。TNF- α 还能减少脂肪酸氧化,增加血浆游离脂肪酸水平^[18]。在外周组织中,骨骼肌产生的 TNF- α 通过抑制胰岛素作用而诱导骨骼肌胰岛素抵抗。大多数情况下,葡萄糖在肌肉中被处理。有报道称 TNF- α 增加了 S6K、ERK-1/2、JNK 和 IRS-1 的磷酸化,这与外周组织中胰岛素信号受损的级联反应有关^[19]。胰岛 β 细胞的正常功能受损是胰岛 β 细胞胰岛素分泌受到抑制的主要原因之一。TNF- α 是诱导胰岛炎症的主要刺激因素之一^[20]。TNF 通过激活转录因子 NF- κ B,此因子是胰腺 β 细胞死亡的一个重要调制器,从而导致胰岛 β 细胞凋亡^[21]。总之,PsO 患者体内的 TNF- α 水平增高导致胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞凋亡,从而进一步引起 T2DM 发生。

PsA 和 T2DM 之间的另一个联系可以在脂肪因子中发现。脂肪因子是一组主要由白色脂肪组织分泌的细胞因子,发挥内分泌、代谢、炎症和免疫功能。根据其作用,脂肪因子大致分为促炎和抗炎 2 大类。促炎的脂肪因子包括抵抗素、趋化素、脂素 a 和经典的促炎细胞因子如 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6。这些促炎分子驱动胰岛素抵抗、糖脂代谢紊乱、血管功能障碍和免疫细胞组织的浸润和激活。它们也可能导致皮肤炎症和皮肤细胞功能障碍。以脂联素和网膜素为代表的抗炎脂肪因子具有相反的性质。PsO 患者体内促炎因子水平明显增高,特异性地增加了许多促炎脂肪因子的分泌,减少了抗炎脂肪因子的分泌^[22-23]。它们参与 PsO 发生及进展的同时也导致胰岛素抵抗及肥胖等^[24]。

胃肠道在维持血糖稳态中发挥重要作用。在健康个体中,约 70% 的餐后胰岛素分泌主要被 2 个肠促胰岛素调节,即葡萄糖依赖性促胰岛素分泌多肽(glucose-dependent insulinotropic polypeptide, GIP)和胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)。这种口服葡萄糖后额外刺激胰岛素分泌的效应被称为“肠促胰岛素效应”。除了肠促胰岛素效应,肠道相关的

其他因素也可以更有效地促进餐后血糖处理。Gyldenløve M 等^[25]发现 PsO 患者肠促胰岛素效应受损,肠促胰岛素的作用及肠道对葡萄糖的调节作用明显减退,还表示 PsO 患者葡萄糖耐受性较差,且 GIP 分泌明显增多。他们另一项临床研究也发现 PsO 患者存在葡萄糖代谢缺陷,主要为 PsO 患者餐后糖耐量受损、空腹胰岛素水平升高、 β 细胞分泌增加等^[26]。这可能是血糖代谢紊乱的早期阶段。以上相关的机制与 PsO 患者对 T2DM 易感性的增加有关。

PsO 和 DM 之间存在共同的易感基因甚至基因位点,通过参与相同的分子通路来影响两者的发生与进展。目前较明确的是 *CDKAL1*^[27]、*PSORS2*、*PSORS3* 和 *PSORS4* 这 4 个 PsO 易感基因与 T2DM 相关^[28]。最近一项关于我国山东地区人群中 4 456 个 PsO 患者和 6 027 个正常对照者的研究结果表明,PTPN22、ST6GAL1 及 JAZF1 基因位点是 PsO 和 DM 的新型易感基因^[29]。

4 治 疗

因为 PsO 和 T2DM 之间存在一些共同的发病机制,因此各种研究开始探讨是否存在一些药物可以同时作用于这 2 种疾病而达到共同治疗的目的。

GLP-1 是一种主要由肠 L 细胞在营养物质摄入后分泌的一种肠促激素。GLP-1 通过刺激胰岛细胞分泌胰岛素,延缓胃排空,减少血浆胰高血糖素,减少食物摄入,促进葡萄糖的排泄,对葡萄糖稳态有良好的影响。因此,基于 GLP-1 的治疗方法,如 GLP-1 受体激动剂和 GLP-1 灭活酶二肽基肽-4 的抑制剂,已被开发用于治疗 2 型糖尿病。除了降糖作用外,GLP-1 还具有抑制炎症、减轻体质量等作用^[30-31]。新的数据表明,GLP-1 类似物可以改善 PsO 的皮损面积。1 项使用利拉鲁肽(GLP-1 类似物)治疗 PsO 皮损的结果显示,利拉鲁肽可以有效减少 PsO 皮损面积,特别是重度 PsO。这可能与利拉鲁肽减少皮肤中 $\gamma\delta$ T 细胞数量及抑制白细胞介素-17 (interleukin-17, IL-17)表达有关^[32]。这与 Ahern T 等^[33]的研究结果相似。中国也有文献表明利拉鲁肽在治疗 T2DM 的同时明显减轻了 PsO 皮损症状^[34-35]。iNKT 细胞是 T 淋巴细胞中独特的亚群。研究报道在 PsO 患者中 iNKT 细胞数量较低^[36],而利拉鲁肽可以增加循环中 iNKT 细胞数量^[37]。Yang J 等^[38]认为利拉鲁肽可以通过激活 AMPK 而抑制细胞增殖和巨噬细胞迁移,从而破坏角质形成细胞的炎症信号,降低炎症反应。因此,利拉鲁肽改善 PsO 严重程度可能是通过减轻体质量和免疫调节作用。

噻唑烷二酮类药物(thiazolidinediones, TZDs)在降低血糖的同时也缓解了 PsO 症状。既往研究提示,吡格列酮(TZDs 降糖药物)可以很好地改善 PsO 合并 T2DM 的皮肤损伤^[39]。Malhotra A 等^[40]也表示 TZDs 可以减少 PsO 皮损面积。TZDs 主要通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxi-

some proliferators-activated receptor γ , PPAR γ)增加靶组织对胰岛素作用的敏感性而降低血糖。过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs)表达于表皮角蛋白细胞,通过促进角蛋白细胞终端分化、抑制表皮生长及减少炎症反应来发挥作用^[41]。TZDs 与 PPAR γ 特异性结合后,调控细胞内多个炎症信号传导途径抑制免疫炎症反应。

TNF 抑制剂是一种治疗 PsO 的新型生物制剂,可有效改善 PsO 患者关节和皮肤症状。靶向 TNF 的生物制剂包括 TNF 融合蛋白如依那西普和抗 TNF 单克隆抗体如英夫利昔单抗、阿达木单抗、戈利木单抗和赛妥珠单抗。TNF- α 作为 T2DM 患者胰岛素抵抗的主要炎症因子,Al-Mutairi N 等^[42]研究表示 TNF 受体阻断剂可以改善 PsO 患者合并 T2DM 的胰岛素抵抗情况从而增加胰岛素的敏感性。一项回顾性研究中对 T2DM 使用大剂量的抗-TNF 药物长达 10 年,在经过治疗以后,T2DM 患者的空腹血糖水平及糖化血红蛋白水平均明显改善^[43]。同样,使用依那西普治疗可改善空腹血糖^[44]。因此,通过阻断 TNF 信号传导阻断炎症反应可能是治疗胰岛素抵抗和 T2DM 的有效策略。

肥胖不仅是 T2DM 的主要发病因素,同时也是 PsO 的独立危险因素,且与 PsO 的发病和严重程度显著相关^[45],这可能是由于肥胖引起的全身低级别炎症反应^[46]。肥胖患者对抗 PsO 治疗反应敏感度下降^[47],因此减重被认为是治疗 PsO 的一种潜在选择^[48]。而目前研究表示减重手术可以同时改善 T2DM 的血糖状态及减少 PsO 的发病或减轻 PsO 的症状。减重手术主要分为胃束带术、胃袖状切除术及胃旁路术等。胃束带术是一种纯粹的限制性手术,在胃贲门周围放置可调节的束带,把胃分隔成两部分,从而在胃近端形成一个大约 15 mL 的囊袋,可以通过调节束带直径对胃容量进行约束以达到减重目的;胃袖状切除术是切除胃底和胃大弯,以取得胃减容效果为主的手术;胃旁路术则是在胃的近端建立一个小胃囊,限制食物的摄入量,另一方面通过远端空肠和胃小囊吻合,使食物绕过大部分胃、十二指肠和第一段空肠,极大地控制食物摄入和吸收,从而达到减重目的。有趣的是胃旁路手术还能在体质量显著减轻之前,迅速改善 T2DM 患者的糖耐量甚至完全缓解糖尿病状态。这种现象很可能是由多种因素引起的,其中一个被描述得较为清楚的是摄取的营养物质从胃直接到小肠的远端,小肠远端有大量的肠内分泌细胞,分泌促胰岛素、抑胰高血糖素和降低食欲的 GLP-1^[49]。在 Egeberg A 等^[50]对研究中,胃旁路手术显著降低 PsO 风险或减慢病情进展,而胃束带手术则没有。说明减重手术的类型对于治疗 PsO 效果很重要。同样的另一项研究也表示更多接受胃旁路手术的患者比接受非旁路手术(如袖状胃切除术或胃束带术)的患者有改善^[51]。胃旁路术和胃束带术都能减轻体质量改善某些与肥胖相关的共病,但胃旁路术还能引起内分泌变化。这一过程增加了餐后肠道分泌的 GLP-1 激素,从

而降低血糖和降低食欲(激活大脑中的 GLP-1 受体),而胃束带则不会。同时还发现餐后 GLP-1 血浆水平在胃旁路手术后升高 20 倍,但在胃束带手术后不升高^[52]。因此有人认为减重手术改善 PsO 的作用可以通过 GLP-1 水平的增加来解释^[53]。因此,本研究猜测减重手术特别是胃旁路术可能可以同时改善 T2DM 与 PsO 的症状,这可能是因为体质量的减少及包括 GLP-1 在内的一些肠道激素的变化或其他 T 细胞炎症因子的改变。

5 结 语

虽然以上各种研究结果略有差异,但总体表明 PsO 患者发生 T2DM 的风险较正常人群明显升高,重度 PsO 及 PsA 患者风险更高。但目前研究只阐述了 2 种疾病在发病起始的相关影响,并未涉及在疾病发展和治疗过程中是否存在相互作用。我国关于此方面的研究较少,而西方国家的研究能否完全适用于我国人群尚不确定,因此我们可以以此为参考开展有关的研究。同时 PsO 易合并 T2DM 应引起临床医生的注意,在临床工作中应针对 PsO 患者,特别是严重的 PsO 患者进行早期健康教育及生活方式的改善,来减少或延迟 T2DM 的发生。对于已发生 T2DM 或 T2DM 合并 PsO 的患者,可以选择使用 GLP-1 类似物、TZDs 或抗 TNF 单克隆抗体或其他炎症因子的单克隆抗体;对于肥胖患者,可以考虑胃旁路减重手术,从而达到 2 种疾病的共同缓解。

参 考 文 献

- [1] Wan MT, Shin DB, Hubbard RA, et al. Psoriasis and the risk of diabetes: a prospective population-based cohort study[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2018, 78(2): 315–322.e1.
- [2] Lee MS, Lin RY, Lai MS. Increased risk of diabetes mellitus in relation to the severity of psoriasis, concomitant medication, and comorbidity: a nationwide population-based cohort study[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2014, 70(4): 691–698.
- [3] Lonnberg AS, Skov L, Skytthe A, et al. Association of psoriasis with the risk for type 2 diabetes mellitus and obesity[J]. *JAMA Dermatol*, 2016, 152(7): 761–767.
- [4] Li WQ, Han JL, Hu FB, et al. Psoriasis and risk of type 2 diabetes among women and men in the United States: a population-based cohort study[J]. *J Invest Dermatol*, 2012, 132(2): 291–298.
- [5] Jacob L, Kostev K. Psoriasis risk in patients with type 2 diabetes in German primary care practices[J]. *Prim Care Diabetes*, 2017, 11(1): 52–56.
- [6] Yeung H, Takeshita J, Mehta NN, et al. Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: a population-based study[J]. *JAMA Dermatol*, 2013, 149(10): 1173–1179.
- [7] Parisi R, Rutter MK, Lunt M, et al. Psoriasis and the risk of major cardiovascular events: cohort study using the clinical practice research datalink[J]. *J Invest Dermatol*, 2015, 135(9): 2189–2197.
- [8] Neimann AL, Shin DB, Wang XM, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2006, 55(5): 829–835.
- [9] Dubreuil M, Rho YH, Man AD, et al. Diabetes incidence in psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a UK population-based cohort study[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53(2): 346–352.
- [10] Husted JA, Thavaneswaran A, Chandran V, et al. Cardiovascular and other comorbidities in patients with psoriatic arthritis: a comparison with patients with psoriasis[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011, 63(12): 1729–1735.
- [11] Armesto S, Santos-Juanes J, Galache-Osuna C, et al. Psoriasis and type 2 diabetes risk among psoriatic patients in a Spanish population[J]. *Australas J Dermatol*, 2012, 53(2): 128–130.
- [12] Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance[J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(4): 2133–2223.
- [13] Mandrup-Poulsen T. Type 2 diabetes mellitus: a metabolic autoimmune-inflammatory disease[J]. *Dermatol Clin*, 2013, 31(3): 495–506.
- [14] Gurzov EN, Ortis F, Cunha DA, et al. Signaling by IL-1 β +IFN- γ and ER stress converge on DP5/Hrk activation: a novel mechanism for pancreatic beta-cell apoptosis[J]. *Cell Death Differ*, 2009, 16(11): 1539–1550.
- [15] Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis[J]. *Lancet*, 2015, 386(9997): 983–994.
- [16] Huang SH, Czech MP. The GLUT4 glucose transporter[J]. *Cell Metab*, 2007, 5(4): 237–252.
- [17] Fasshauer M, Paschke R. Regulation of adipocytokines and insulin resistance[J]. *Diabetologia*, 2003, 46(12): 1594–1603.
- [18] Ruan H, Lodish HF. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor- α [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2003, 14(5): 447–455.
- [19] Plomgaard P, Bouzakri K, Krogh-Madsen R, et al. Tumor necrosis factor- α induces skeletal muscle insulin resistance in healthy human subjects via inhibition of Akt substrate 160 phosphorylation[J]. *Diabetes*, 2005, 54(10): 2939–2945.
- [20] Akash MS, Rehman K, Chen SQ. Role of inflammatory mechanisms in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus[J]. *J Cell Biochem*, 2013, 114(3): 525–531.
- [21] Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(2): 98–107.
- [22] 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.
- [23] Coban M, Tasli L, Turgut S, et al. Association of adipokines, insulin resistance, hypertension and dyslipidemia in patients with psoriasis vulgaris[J]. *Ann Dermatol*, 2016, 28(1): 74–79.
- [24] Gerdes S, Rostami-Yazdi M, Mrowietz U. Adipokines and psoriasis[J]. *Exp Dermatol*, 2011, 20(2): 81–87.
- [25] Gyldenløve M, Vilsbøll T, Zachariae C, et al. Impaired incretin effect is an early sign of glucose dysmetabolism in nondiabetic patients with psoriasis[J]. *J Intern Med*, 2015, 278(6): 660–670.

- [26] Gyldenløve M, Vilsbøll T, Holst JJ, et al. Disturbed postprandial glucose metabolism and gut hormone responses in non-diabetic patients with psoriasis[J]. *Br J Dermatol*, 2016, 175(5): 1085–1088.
- [27] Quaranta M, Burden AD, Griffiths CE, et al. Differential contribution of CDKAL1 variants to psoriasis, Crohn's disease and type II diabetes[J]. *Genes Immun*, 2009, 10(7): 654–658.
- [28] Azfar RS, Gelfand JM. Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2008, 20(4): 416–422.
- [29] Wang HL, Wang ZZ, Rani PL, et al. Identification of PTPN22, ST6GAL1 and JAZF1 as psoriasis risk genes demonstrates shared pathogenesis between psoriasis and diabetes[J]. *Exp Dermatol*, 2017, 26(11): 1112–1117.
- [30] Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP[J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(6): 2131–2157.
- [31] 文松, 萧文泽, 金建兰, 等. 胰升糖素样肽 1 通过特定脑神经核团调节食欲[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2018, 34(2): 174–180.
- Wen S, Xiao WZ, Jin JL, et al. Glucagon like peptide-1 regulates appetite via specific nuclei in the central nervous system[J]. *Chin J Endocrinol Metabol*, 2018, 34(2): 174–180.
- [32] Buysschaert M, Baeck M, Preumont V, et al. Improvement of psoriasis during glucagon-like peptide-1 analogue therapy in type 2 diabetes is associated with decreasing dermal α T-cell number: a prospective case-series study[J]. *Br J Dermatol*, 2014, 171(1): 155–161.
- [33] Ahern T, Tobin AM, Corrigan M, et al. Glucagon-like peptide-1 analogue therapy for psoriasis patients with obesity and type 2 diabetes: a prospective cohort study[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013, 27(11): 1440–1443.
- [34] Xu XJ, Lin L, Chen P, et al. Treatment with liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, improves effectively the skin lesions of psoriasis patients with type 2 diabetes: a prospective cohort study[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 150: 167–173.
- [35] 陈频, 林露, 徐向进, 等. 利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病合并重度脓疱型银屑病病者一例[J]. *中华糖尿病杂志*, 2019, 11(8): 555–557.
- Chen P, Lin L, Xu XJ, et al. A case of liraglutide in the treatment of type 2 diabetes mellitus complicated with severe pustular psoriasis[J]. *Chin J Diabetes Mellitus*, 2019, 11(8): 555–557.
- [36] van der Vliet HJ, von Blomberg BM, Nishi N, et al. Circulating $V\alpha 24^+ V\beta 11^+$ NKT cell numbers are decreased in a wide variety of diseases that are characterized by autoreactive tissue damage[J]. *Clin Immunol*, 2001, 100(2): 144–148.
- [37] Hogan AE, Tobin AM, Ahern T, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and the regulation of human invariant natural killer T cells: lessons from obesity, diabetes and psoriasis[J]. *Diabetologia*, 2011, 54(11): 2745–2754.
- [38] Yang J, Wang ZM, Zhang XL. GLP-1 receptor agonist impairs keratinocytes inflammatory signals by activating AMPK[J]. *Exp Mol Pathol*, 2019, 107: 124–128.
- [39] 朱世飞, 龚敏, 毛逸伦, 等. 噻唑烷二酮治疗一例银屑病合并 2 型糖尿病的经验[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2018, 34(11): 960–962.
- Zhu SF, Gong M, Mao YL, et al. Effect of thiazolidinedione on a Patient of psoriasis combined with type 2 diabetes mellitus: a case report[J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2018, 34(11): 960–962.
- [40] Malhotra A, Shafiq N, Rajagopalan S, et al. Thiazolidinediones for plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Evid Based Med*, 2012, 17(6): 171–176.
- [41] Kuenzli S, Saurat JH. Peroxisome proliferator-activated receptors in cutaneous biology[J]. *Br J Dermatol*, 2003, 149(2): 229–236.
- [42] Al-Mutairi N, Shaaban D. Effects of tumor necrosis factor alpha inhibitors extend beyond psoriasis: insulin sensitivity in psoriasis patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Cutis*, 2016, 97(3): 235–241.
- [43] Gupta-Ganguli M, Cox K, Means B, et al. Does therapy with anti-TNF- α improve glucose tolerance and control in patients with type 2 diabetes? [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(7): e121.
- [44] Stanley TL, Zanni MV, Johnsen S, et al. TNF- α antagonism with etanercept decreases glucose and increases the proportion of high molecular weight adiponectin in obese subjects with features of the metabolic syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(1): E146–E150.
- [45] Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Nutr Diabetes*, 2012, 2: e54.
- [46] Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, et al. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase[J]. *J Clin Invest*, 1995, 95(5): 2111–2119.
- [47] Carrascosa JM, Rocamora V, Fernandez-Torres RM, et al. Obesity and psoriasis: inflammatory nature of obesity, relationship between psoriasis and obesity, and therapeutic implications[J]. *Actas Dermosifiliogr*, 2014, 105(1): 31–44.
- [48] Debbaneh M, Millsop JW, Bhatia BK, et al. Diet and psoriasis, part I: impact of weight loss interventions[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2014, 71(1): 133–140.
- [49] le Roux CW, Welbourn R, Werling M, et al. Gut hormones as mediators of appetite and weight loss after Roux-en-Y gastric bypass[J]. *Ann Surg*, 2007, 246(5): 780–785.
- [50] Egeberg A, Sørensen JA, Gislason GH, et al. Incidence and prognosis of psoriasis and psoriatic arthritis in patients undergoing bariatric surgery[J]. *JAMA Surg*, 2017, 152(4): 344–349.
- [51] Romero-Talamás H, Aminian A, Corcelles R, et al. Psoriasis improvement after bariatric surgery[J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2014, 10(6): 1155–1159.
- [52] Usinger L, Hansen KB, Kristiansen VB, et al. Gastric emptying of orally administered glucose solutions and incretin hormone responses are unaffected by laparoscopic adjustable gastric banding[J]. *Obes Surg*, 2011, 21(5): 625–632.
- [53] Faurischou A, Zachariae C, Skov L, et al. Gastric bypass surgery: improving psoriasis through a GLP-1-dependent mechanism? [J]. *Med Hypotheses*, 2011, 77(6): 1098–1101.

(责任编辑:唐秋姗)