

• 论 著 •

# 血清 $\gamma$ -谷氨酰基转移酶总活性在冠心病严重程度评估中的应用<sup>\*</sup>

林炜炜, 徐晓萍, 彭 凤, 李 敏

(上海交通大学医学院附属仁济医院检验科 200127)

**摘要:**目的 回顾性分析冠心病病变严重程度与血清  $\gamma$ -谷氨酰基转移酶(GGT)总活性相关指标之间的关系。方法 测定 465 例不稳定性心绞痛(UA)患者, 665 例稳定性心绞痛(SAP)患者, 126 例冠状动脉造影结果阴性的对照组的 GGT 总活性(采用酶法)、血清同型半胱氨酸(Hcy, 采用循环酶法)、血清超敏 C-反应蛋白(hs-CRP, 采用胶乳增强免疫比浊法), 同时检测纤维蛋白原(FG)。比较上述 3 组间的差异。所有造影结果阳性患者随访 1 年, 并记录再次运行心脏事件(包括心肌梗死、死亡), 分析 GGT 总活性与再次运行心脏事件之间的关系。结果 UA 组 GGT 总活性 $[(43.74 \pm 18.78) \text{ U/L}]$ , 显著高于 SAP 组 $[(30.13 \pm 11.43) \text{ U/L}]$ , 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); UA 组的 Hcy 为 $(23.74 \pm 8.78) \text{ mol/L}$ , 显著高于 SAP 组 $[(15.13 \pm 11.43) \text{ mol/L}]$ , 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 而 FG、hs-CRP 比较, UA 组与 SAP 组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。SAP 组 GGT 总活性、Hcy、FG、hs-CRP 明显高于对照组( $P < 0.05$ )。跟踪随访 1 年, 高水平 GGT( $> 60.56 \text{ U/L}$ )的患者再次运行心脏事件发生率较高。结论 联合检测 GGT 总活性、Hcy、FG、hs-CRP 可更好地了解冠心病病变程度, 尤其是血清 GGT 总活性和 Hcy。GGT 总活性与冠心病病变程度密切相关, 随访显示 GGT 总活性高的患者再次运行心脏事件发生率较高。

**关键词:**  $\gamma$ -谷氨酰基转移酶; 不稳定性心绞痛; 稳定性心绞痛

**DOI:** 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.02.013 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2017)02-0187-03

## The application of the serum total GGT activity in detection of the severity of coronary heart disease<sup>\*</sup>

LIN Weiwei, XU Xiaoping, PENG Feng, LI Min

(Department of Clinical Laboratory, Renji Hospital Affiliated to School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China)

**Abstract:** **Objective** To retrospectively analyze the relationship between the severity of coronary heart disease and serum total GGT activity. **Methods** The subjects were divided into unstable angina pectoris group (UA,  $n=465$ ), stable angina pectoris group (SAP,  $n=665$ ) and the control group (angiography negative,  $n=126$ ). The level of serum total GGT activity was measured by enzymic method, the level of serum homocysteine (Hcy) was measured by circulating enzymic method, the level of serum hs-CRP was detected by immunoturbidimetry and the levels of fibrinogen (FG) were also detected. The differences between the three groups were compared. All patients were followed up for one year, subsequent cardiovascular events (including myocardial infarction, death) were recorded, and the relationship between the total GGT activity and cardiac events was analyzed. **Results** The levels of total GGT activity $[(43.74 \pm 18.78) \text{ U/L}]$ , Hcy $[(23.74 \pm 8.78) \text{ mol/L}]$  in UA group were significantly higher than SAP group $[(30.13 \pm 11.43) \text{ U/L}]$ ,  $[(15.13 \pm 11.43) \text{ mol/L}]$ ,  $P < 0.05$ . There was no significant difference in FG and hs-CRP between the two groups ( $P > 0.05$ ). The levels of total GGT activity, Hcy, FG, hs-CRP in SAP group were significantly higher than the control group ( $P < 0.05$ ). The rate of subsequent cardiovascular events was higher in the patients with elevated level of total GGT activity ( $> 60.56 \text{ U/L}$ ). **Conclusion** Combined detection of GGT, Hcy, FG, hs-CRP can better understand the degree of coronary heart disease, especially the total serum GGT activity and Hcy. Total GGT activity is closely related to the degree of coronary heart disease, and the follow-up shows that the incidence of cardiac events is higher in the patients with high GGT activity.

**Key words:** GGT; unstable angina pectoris; stable angina pectoris

血清  $\gamma$ -谷氨酰基转移酶(GGT)活性测定长期以来被用来作为肝胆疾病诊断及判断嗜酒的一项敏感指标。近年来通过研究 GGT 与心血管疾病、慢性肾病、糖尿病、肥胖等疾病的关系<sup>[1-4]</sup>, 发现 GGT 总活性与冠心病的发展及病变程度密切相关, 且与病死率也显著相关, 推测 GGT 总活性的高低对预示疾病的进程有着重要的临床价值。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2012 年 12 月至 2014 年 6 月在本院心

内科住院的经冠状动脉造影确诊的冠心病患者共 1 130 例, 排除急性肝炎、肝硬化、肝癌及胆道疾病患者。按造影结果和临床诊断分为不稳定性心绞痛(UA)组 465 例, 其中男 340 例, 女 125 例, 年龄 36~75 岁; 稳定性心绞痛(SAP)组 665 例, 其中男 536 例, 女 129 例, 年龄 38~72 岁。同期冠状动脉造影结果阴性的患者 126 例作为对照组, 其中男 76 例, 女 50 例, 年龄 35~70 岁。

**1.2 仪器与试剂** 标本采集及处理: 全部研究对象于入院行

<sup>\*</sup> 基金项目: 上海市卫生局科研资助项目(20134460)。

作者简介: 林炜炜, 女, 副主任技师, 主要从事临床生化学研究。

冠状动脉造影前,清晨、空腹采集新鲜肘静脉血 3 mL,室温下静置 30 min 后 1 500 r/min 离心 10 min,取血清进行检测分析。所有项目由 Roche Modulla 全自动生化分析仪完成测定。血清 GGT 总活性测定试剂由罗氏公司提供,血清同型半胱氨酸(Hcy)检测试剂由迈克公司提供,血清超敏-C 反应蛋白(hs-CRP)检测试剂由芬兰 ORION 公司提供。

**1.3 方法** 采用酶法测定血清 GGT 总活性水平,Hcy 采用循环酶法,hs-CRP 采用胶乳增强免疫比浊法,同一研究对象同时测定纤维蛋白原(FG)。记录每例患者高血压病史、糖尿病病史、吸烟史、饮酒史、性别、年龄、家族史。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS20.0 统计软件进行分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两样本均数比较采用  $t$  检验。以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 UA 组与 SAP 组各指标水平比较** UA 组 GGT 总活性高于 SAP 组 ( $P < 0.05$ ),UA 组 Hcy 水平高于 SAP 组 ( $P < 0.05$ );而两组 FG、hs-CRP 比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),见表 1。

| 表 1 UA 组与 SAP 组各指标水平比较( $\bar{x} \pm s$ ) |                 |                          |
|-------------------------------------------|-----------------|--------------------------|
| 项目                                        | UA 组( $n=465$ ) | SAP 组( $n=665$ )         |
| FG(g/L)                                   | 5.01±1.35       | 4.27±1.2                 |
| GGT(U/L)                                  | 43.74±18.78     | 30.13±11.43 <sup>a</sup> |
| hs-CRP(mg/L)                              | 4.39±0.58       | 3.62±0.46                |
| Hcy(mmol/L)                               | 23.74±8.78      | 15.13±11.43 <sup>a</sup> |

注:与 UA 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

**2.2 SAP 组与对照组间各指标水平比较** 统计分析显示,SAP 组患者 FG、hs-CRP、GGT 总活性、Hcy 均明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ),见表 2。

| 表 2 SAP 与对照组各指标水平比较( $\bar{x} \pm s$ ) |                  |                          |
|----------------------------------------|------------------|--------------------------|
| 项目                                     | SAP 组( $n=665$ ) | 对照组( $n=126$ )           |
| FG(g/L)                                | 4.27±1.2         | 2.97±1.1 <sup>a</sup>    |
| GGT(U/L)                               | 30.13±11.43      | 18.67±12.69 <sup>a</sup> |
| hs-CRP(mg/L)                           | 3.62±0.46        | 1.06±0.63 <sup>a</sup>   |
| Hcy(mmol/L)                            | 15.13±11.43      | 8.39±2.46 <sup>a</sup>   |

注:与 SAP 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

**2.3 随访结果** 所有患者平均随访 1 年,有 52 例患者再次进行了心脏事件。其中有 19 例患者死亡,33 例患者发生急性心肌梗死。回顾分析上述患者血清 GGT 总活性大于 60.56 U/L,但 Hcy、hs-CRP、FG 等结果均在正常范围内。

**2.4 血清 GGT 在人群中的比较** 按照高血压病史、糖尿病病史、吸烟史、家族史分组,血清 GGT 总活性(有饮酒史除外)组间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

## 3 讨 论

越来越多的研究认为动脉粥样硬化的局部炎性和全身炎性可以增加冠状动脉事件的发生。Hcy 是冠心病的一个独立危险因素,Hcy 对动脉粥样硬化的作用可能是 Hcy 及其衍生物损伤内皮细胞,促使血管平滑肌细胞增生,增加血栓素和部分凝血因子的合成。另外 Hcy 还诱导低密度脂蛋白氧化,升高血清氧化低密度脂蛋白,形成的泡沫细胞加重动脉粥样硬化

病变。Hcy 在 UA 组与 SAP 组、SAP 组与对照组比较中,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

hs-CRP 是一种经典的急性反应蛋白<sup>[5]</sup>,其半衰期为 19 h。在健康人血清中微量存在,其水平小于 10.0 mg/L,平均 3.5 mg/L。当机体有炎症、创伤和冠心病时此蛋白会升高。有研究发现急性心肌梗死和心肌梗死时血清 hs-CRP 水平显著升高。也有研究表明炎性的急性 hs-CRP 水平和冠状动脉造影所发现的病变程度一致,而且它还可以作为发生心肌梗死和心源性猝死等心血管事件的预测因子和判断预后的指标<sup>[5]</sup>。本研究结果表明,SAP 组患者 hs-CRP 水平较对照组显著增高 ( $P < 0.05$ ),hs-CRP 高表达提示有血管炎症和心肌损伤,hs-CRP 在 UA 组显著升高,说明系统性炎症起到较重要的作用,而在 SAP 的发病过程中起着相对较小的作用。GGT 总活性与 hs-CRP 是通过不同的病理机制参与心血管急症的发生、发展,是独立于 hs-CRP 的指标。

FG 是由肝脏合成的血浆蛋白,也属一种急性时相反应蛋白<sup>[6]</sup>。FG 升高导致冠心病的主要机制为:由于 FG 水平升高,血液处于一种高凝状态,易于使血管内血栓形成;还可以导致血液流变学改变,进而加速了动脉粥样硬化的损伤及血栓形成<sup>[7]</sup>。近年来大量研究发现血浆 FG 升高是冠心病的独立危险因素<sup>[8]</sup>。本研究中对对照组、SAP、UA 组 FG 水平依次增高,且在 SAP 组、UA 组间差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。从防治疾病的角度上讲,对健康人群 FG 水平进行监测,了解 FG 变化趋势和冠状动脉病变危险因素间的相互关系,有利于为疾病的预防提供信息和依据<sup>[9]</sup>。

GGT 作为一种常规肝功能检测指标,长期作为肝胆疾病和嗜酒的指标。近期文献报道 GGT 总活性升高可以预示心肌梗死的发生,且 Paolicchi 等<sup>[10]</sup>实验室中直接找到相关证据:利用免疫组织化学技术观察到在冠状动脉斑块内部存在大量 GGT,其与氧化性低密度脂蛋白的分布相关。2007 年,《Clinical Chemistry》杂志相继发表了 3 篇论文<sup>[11-13]</sup>,分别介绍了血清 GGT 活性与慢性肾脏疾病、2 型糖尿病、心血管疾病的关系。Kazemi-Shirazi 等<sup>[13]</sup>回顾分析了 13 年中 283 438 例心血管疾病患者的 GGT 水平与病死率的关系,认为 GGT 水平与病死率呈正相关。类似的研究近年来其他作者也有报道<sup>[14-15]</sup>。本研究结果显示,UA 组患者血清 GGT 水平显著高于 SAP 组和对照组,持续性高水平 GGT 再次运行心血管事件的发生。同 Stojakovic 等<sup>[16]</sup>研究了 2 556 例冠状动脉造影明确冠心病的患者,高水平的 GGT 是冠心病患者全因病死率及心脏事件病死率的危险与预报因子相符。

患者组平均随访时间为 1 年,有 52 例患者血清 GGT 总活性大于 60.56 U/L 再次运行了心脏事件,而 Hcy、hs-CRP、FG 等结果均在正常范围内,其中 19 名患者死亡,33 名患者再次发生急性心肌梗死。而持续性低 GGT 总活性的患者暂无心脏事件发生,提示 GGT 总活性持续升高患者发生再次运行心脏事件的可能性较其他患者大,推测定期检测 GGT 总活性可作为心血管疾病发生风险的一个预测指标。

综上所述,hs-CRP、FG、Hcy、GGT 总活性与冠心病病变程度密切相关,尤其是 GGT 总活性。GGT 总活性持续升高可以预测心肌梗死的发生,能有效评估冠心病急性事件,在冠心病病变程度中发挥重要作用,并有助于冠心病的危险分层。

# 参考文献

- [1] Sluik D, Beulens JW, Weikert C, et al. Gamma-glutamyl-transferase, cardiovascular disease and mortality in individuals with diabetes mellitus[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2012, 28(3): 284-288.
  - [2] Aksakal E, Tanboga IH, Kurt M, et al. The relation of serum gamma-glutamyl transferase levels with coronary lesion complexity and long-term outcome in patients with stable coronary artery disease[J]. Atherosclerosis, 2012, 221(2): 596-601.
  - [3] Zorlu A, Yucel H, Bektasoglu G, et al. Increased  $\gamma$ -glutamyl transferase levels predict early mortality in patients with acute pulmonary embolism[J]. Am J Emerg Med, 2012, 30(6): 908-915.
  - [4] Whitfield JB. Serum gamma-glutamyltransferase and risk of disease[J]. Clin Chem, 2007, 53(1): 1-2.
  - [5] 杨胜利, 何秉贤, 何学兰. C-反应蛋白是急性冠状动脉综合征的一种危险因子[J]. 中华心血管病杂志, 2009, 30(5): 618-619.
  - [6] Drouet L, Bal DSC. Fibrinogen: factor and marker Of cardiovascular risk[J]. J Mal Vasc, 2002, 27: 143-156.
  - [7] 王景斌, 慕春言, 苏毅, 等. 阿托伐他汀用于冠心病的疗效分析[J]. 实用诊断与治疗杂志, 2003, 17(6): 485-486.
  - [8] Meade TW. Fibrinogen measurement to assess the risk of arterial thrombosis in individual patients: yes [J]. J Thromb Haemost, 2005, 3(4): 632-634.
  - [9] 杨晓云, 王琳, 汪培华. 冠状动脉综合征时血中 C 反应蛋白, 纤维蛋白原和白细胞的变化[J]. 中国心血管杂志, 2000, 16(11): 500-502.
  - [10] Paolicchi AM, Ghiozeni E. Images in cardiovascular medicine, human atherosclerotic plaques contain gamma2 glutamyl2 transferase enzyme activity [J]. Circulation, 2004, 109(11): 1440-1441.
  - [11] Ryu S, Chang Y, Kim DI, et al. Gamma-glutamyltransferase as a predictor of chronic kidney disease in nonhypertensive and nondiabetic korean men[J]. Clin Chem, 2007, 53(1): 71-77.
  - [12] Lim JS, Lee DH, Park JY, et al. A strong interaction between serum gamma-glutamyltransferase and obesity on the risk of prevalent type 2 diabetes: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey [J]. Clin Chem, 2007, 53(6): 1092-1098.
  - [13] Kazemi-Shirazi L, Endler G, Winkler S, et al. Gamma glutamyltransferase and long-term survival: is it just the liver? [J]. Clin Chem, 2007, 53(5): 940-946.
  - [14] Lee DH, Silventoinen K, Hu G, et al. Serum gamma-glutamyltransferase predicts non-fatal myocardial infarction and fatal coronary heart disease among 28 838 middle-aged men and women[J]. Eur Heart J, 2006, 27(18): 2170-2176.
  - [15] Ruttman E, Brant LJ, Concin H, et al. Gamma-glutamyl-transferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: an epidemiological investigation in a cohort of 163 944 Austrian adults[J]. Circulation, 2005, 112(14): 2130-2137.
  - [16] Stojakovic T, Scharnagl H, Trauner M, et al. Serum gamma-glutamyl transferase and mortality in persons undergoing coronary angiography: the ludwigshafen risk and cardiovascular health study[J]. Atherosclerosis, 2010, 208(2): 564-571.
- (收稿日期: 2016-08-02 修回日期: 2016-10-08)
- 
- (上接第 186 页)
- IL-6 production [J]. J Immunol, 2011, 186(12): 6848-6859.
  - [26] Moschen AR, Fritz T, Clouston AD, et al. Interleukin-32: a new proinflammatory cytokine involved in hepatitis C virus-related liver inflammation and fibrosis[J]. Hepatology, 2011, 53(6): 1819-1829.
  - [27] Torre D, Zeroli C, Glola M, et al. Serum levels of interleukin1, interleukin-6, and tumor necrosis factor in patients with acute viral hepatitis[J]. Clin Infect Dis, 1994, 18: 194-201.
  - [28] Missale G, Ferrari C, Fiaccadori F. Cytokine mediators in acute inflammation and chronic course of viral hepatitis [J]. Ann Ital Med Int, 1995, 10(1): 14-18.
  - [29] Pan X, Cao H, Lu J, et al. Interleukin-32 expression induced by hepatitis B virus protein X is mediated through activation of NF- $\kappa$ B[J]. Mol Immunol, 2011, 48(12/13): 1573-1577.
  - [30] Joosten LA, Netea MG, Kim SH, et al. IL-32, a proinflammatory cytokine in rheumatoid arthritis [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(9): 3298-3303.
  - [31] Li W, Liu Y, Mukhtar MM, et al. Activation of interleukin-32 pro-inflammatory pathway in response to influenza A virus infection[J]. PLoS One, 2008, 3(4): e1985.
  - [32] Li W, Sun W, Liu L, et al. IL-32: a host proinflammatory factor against influenza viral replication is upregulated by aberrant epigenetic modifications during influenza A virus infection[J]. J Immunol, 2010, 185(9): 5056-5065.
  - [33] Xu Z, Choi J, Yen TS, et al. Synthesis of a novel hepatitis C virus protein by ribosomal frameshift [J]. EMBO J, 2001, 20(14): 3840-3848.
- (收稿日期: 2016-08-02 修回日期: 2016-10-08)